

УДК 616  
ББК 52.5  
П14

*Издание осуществлено при поддержке  
Министерства печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций РФ*

П14 **Патология:** Руководство / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 960 с.  
ISBN 5-9231-0074-6

В руководстве в систематизированном порядке и с современных позиций изложены морфо-функциональные основы патологических процессов и множества болезней, их этиология, пато- и морфогенез, а также основные клинические проявления этих заболеваний с указанием верифицированных кодов МКБ-10 к каждой нозологической форме (а для заболеваний наследственного характера и кодов OMIM). 27 глав Руководства написаны ведущими специалистами страны. Руководство содержит также детальный «Справочник терминов» (в том числе нозологический) и «Авторский справочник». Книга иллюстрирована 300 схемами и микрофотографиями. Издание не имеет аналогов среди справочной медицинской литературы на русском языке.

Руководство предназначено для врачей всех специальностей и студентов старших курсов медицинских вузов.

УДК 616  
ББК 52.5

*Напечатано в Российской Федерации*

*Права на данное издание принадлежат издательскому дому «ГЭОТАР-МЕД». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательского дома.*

ISBN 5-9231-0074-6

© Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2002  
© Коллектив авторов, 2002

# АВТОРЫ

**Автандилов** Георгий Герасимович, доктор мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, акад. РАЕН, проф. кафедры патологической анатомии Российской академии постдипломного образования (глава «Принципы классификации и номенклатура болезней»).

**Берестова** Анна Владимировна, канд. мед. наук, доц. кафедры патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова (раздел «Пигментные дистрофии» в главе «Повреждения»).

**Берченко** Геннадий Николаевич, доктор мед. наук, проф., зав. отделением патологической анатомии ГУН Центрального НИИ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова (глава «Заболевания костно-суставной системы»).

**Вавилов** Александр Михайлович, доктор мед. наук, проф., зав. отделением патоморфологии ГУ Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института (глава «Заболевания кожи»).

**Варшавский** Владимир Анатольевич, доктор мед. наук, заслуженный работник высшей школы РФ, проф. кафедры патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова (раздел «Стромально-сосудистые диспротеинозы» в главе «Повреждения», глава «Болезни почек, мочеточников, мочевого пузыря»).

**Волошук** Ирина Николаевна, доктор мед. наук, проф. кафедры патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова (глава «Болезни детского возраста»).

**Гласко** Евгения Николаевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии Гематологического научного центра РАМН (разделы «Анемии» и «Геморрагические синдромы» в главе «Заболевания крови»).

**Захарова** Екатерина Константиновна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патоморфологии ГУ Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института (глава «Заболевания кожи»).

**Зиангирова** Галина Георгиевна, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией патогистологии ГУН НИИ глазных болезней РАМН (глава «Глазные болезни»).

**Иванов** Алексей Алексеевич, доктор мед. наук, проф., зам. директора НИИ молекулярной

медицины ММА им. И.М. Сеченова (глава «Методы исследования в патологии»).

**Казанцева** Ирина Александровна, доктор мед. наук, проф., зав. отделом патоморфологии Московского областного НИИ им. В. Володарского (раздел «Болезни молочной железы» в главе «Заболевания женской половой системы»).

**Кактурский** Лев Владимирович, доктор мед. наук, проф., директор ГУ НИИ морфологии человека РАМН (разделы «Пороки сердца», «Заболевания сосудов» в главе «Заболевания сердечно-сосудистой системы»).

**Капуллер** Леонард Леонидович, доктор мед. наук, проф., зав. лабораторией патоморфологии ГНЦ колопроктологии МЗ РФ (раздел «Заболевания толстой кишки» в главе «Заболевания пищеварительной системы»).

**Коган** Евгения Александровна, доктор мед. наук, проф. кафедры патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова (раздел «Варианты смерти клеток» в главе «Повреждения», глава «Опухолевый рост», глава «Болезни органов дыхания»).

**Кондриков** Николай Иванович, доктор мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, руководитель патологоанатомического отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (глава «Заболевания женской половой системы»).

**Коршунов** Андрей Геннадьевич, доктор мед. наук, проф., зав. отделом нейроморфологии Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (глава «Заболевания нервной системы»).

**Литвицкий** Пётр Францевич, доктор мед. наук, проф., член-корр. РАМН, зав. кафедрой патофизиологии ММА им. И.М. Сеченова (раздел «Нарушения обмена воды и электролитов» в главе «Повреждения», раздел «Нарушения общего объёма крови и гематокрита» в главе «Нарушения крово- и лимфообращения», раздел «Стресс» в главе «Приспособительные и компенсаторные процессы», разделы «Коллапс», «Шок», «Кома» в главе «Экстремальные состояния»).

**Морозов** Игорь Александрович, доктор мед. наук, проф., руководитель отдела клинической и экспериментальной патологии ЦНИИ гастроэнтерологии (разделы «Заболевания пи-

шевода», «Заболевания желудка», «Заболевания тонкой кишки» в главе «Заболевания пищеварительной системы», глава «Болезни печени и жёлчного пузыря»).

**Пальцев** Михаил Александрович, доктор мед. наук, проф., акад. РАН и РАМН, зав. кафедры патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова (глава «Иммунная система в норме и в патологии»).

**Пархоменко** Юрий Георгиевич, доктор мед. наук, проф., зав. лабораторией инфекционной патологии ГУ НИИ морфологии человека РАМН (глава «Инфекционные болезни»).

**Пауков** Вячеслав Семёнович, доктор мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, акад. РАЕН, проф. кафедры патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова (глава «Методы исследования в патологии»; разделы «Острое воспаление», «Хроническое воспаление» и «Иммунное воспаление» в главе «Воспаление»; глава «Приспособительные и компенсаторные процессы»; раздел «Заболевания сердца»: подразделы «Атеросклероз», «Гипертоническая болезнь», «Ишемическая болезнь сердца», «Кардиомиопатии», «Воспалительные заболевания сердца», «Сердечная недостаточность», «Опухоли сердца» в главе «Заболевания сердечно-сосудистой системы»; глава «Ревматические болезни»).

**Пирожков** Сергей Викторович, доктор мед. наук, проф. кафедры патологической физиологии ММА им. И.М. Сеченова (разделы «Функциональная характеристика сердца» и «Тонус сосудов» в главе «Заболевания сердечно-сосудистой системы»; раздел «Типовые нарушения функции внешнего дыхания» в главе «Болезни органов дыхания»).

**Повзун** Сергей Андреевич, доктор мед. наук, проф., начальник кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (разделы «Травматическая болезнь», «Инфекционно-воспалительный эндотоксикоз», «Ожоговая болезнь», «Лучевая болезнь» в главе «Экстремальные состояния»).

**Пономарёв** Андрей Борисович, канд. мед. наук, доц. кафедры патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова (глава «Ревматические болезни»).

**Попов** Виктор Михайлович, доктор мед. наук, проф. кафедры патологической анатомии Российской академии постдипломного обра-

зования (разделы «Лейкозы» и «Лимфомы» в главе «Заболевания крови»).

**Салтыков** Борис Борисович, доктор мед. наук, проф. кафедры патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова (раздел «Клеточные дистрофии» в главе «Повреждения», разделы «Нарушения кровообращения» и «Нарушения лимфообращения» в главе «Нарушения крово- и лимфообращения», раздел «Болезни эндокринной части поджелудочной железы» в главе «Болезни эндокринной системы»).

**Саркисов** Данат Семёнович, доктор мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, акад. РАН, главный научный сотрудник НИИ хирургии им. А.В. Вишневского (глава «Приспособительные и компенсаторные процессы»).

**Соловьёва** Ирина Павловна, доктор мед. наук, проф., главный научный сотрудник сектора электронной микроскопии НИЦ ММА им. И.М. Сеченова (раздел «Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни» в главе «Воспаление»).

**Улумбеков** Эрнст Галимович, доктор мед. наук, проф., главный редактор издательского дома «ГЭОТАР-МЕД» (разделы приложений «Авторский справочник», «Справочник терминов», «Наследственные заболевания»).

**Франк** Георгий Абрамович, доктор мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАМН, зав. отделом патологической анатомии Гематологического научного центра РАМН (разделы «Анемии» и «Геморрагические синдромы» в главе «Заболевания крови»).

**Хмельницкая** Наталия Михайловна, доктор мед. наук, заслуженный врач РФ, проф. кафедры патологической анатомии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (глава «Заболевания ЛОР-органов»).

**Чумаков** Андрей Александрович, доктор мед. наук, проф., зав. кафедры патологической анатомии Московского государственного медико-стоматологического университета МЗ РФ (глава «Заболевания орофациальной области»).

**Юшков** Пётр Владимирович, доктор мед. наук, проф., зав. отделением патоморфологии Эндокринологического научного центра РАМН (главы «Болезни эндокринной системы», «Болезни мужской половой системы»).

# ПРЕДИСЛОВИЕ

Прогресс медицины характеризуется последовательным совершенствованием знаний о сущности патологических процессов. Если сначала в основе развития медицины как науки лежали лишь общие взгляды на происхождение болезней и наблюдения врачей за их клиническим течением, то теперь, когда уже с полным основанием можно говорить о клинико-анатомических особенностях большинства болезней человека, оформилось учение о патологии. Современная наука рассматривает болезни как совокупность важнейших явлений, присутствующих при любом заболевании.

В первой половине XIX века произошло разделение общей патологии на патологическую анатомию и патологическую физиологию. Длительное время прогресс общей патологии связывали исключительно с развитием патологической физиологии. Действительно, патологическая анатомия того периода позволяла выявить изменения лишь на органном и тканевом уровнях, что сужало возможности исследователя в плане морфо-функциональных обобщений.

До конца XIX века теоретическая медицина была представлена тремя основными направлениями: морфологическим (патологическая анатомия), функциональным (патологическая физиология) и химическим (биохимия). При этом функциональное направление (патологическая физиология) приобрело характер общепатологического, т.е. обобщающего. Однако с развитием биохимии и морфологических методов исследования такие представления становились всё менее и менее обоснованными. Классическая морфология пришла в непосредственное соприкосновение с биохимией. Стало понятным, что существует единый материальный субстрат проявлений жизнедеятельности, включающий все уровни организации — от молекулярного до организменного, что осуществление функций определяется материальным субстратом, и никакие функциональные изменения не могут возникать и исчезать без морфологических изме-

нений соответствующих структур на молекулярном или ультраструктурном уровне.

Современные методы исследования позволили увидеть непрерывность изменений в ряду всё уменьшающихся структур — от клетки до молекулы. После длительного периода расчленения процессов жизнедеятельности на структурные и функциональные во второй половине XX века было начато их изучение как целостных явлений. Поэтому патологическая анатомия и патологическая физиология представляют собой два различных методических подхода к процессам общей патологии. Для современного развития медицины характерно и то, что дисциплины, ранее бывшие экспериментальными (генетика, иммунология, биохимия), становятся в равной мере и клиническими. Широкое использование неинвазивных методов (компьютерная томография, ультразвуковые исследования, эндоскопические методы) позволяет визуально определить локализацию и характер патологического процесса, а также при необходимости брать для морфологического исследования из области поражения кусочки ткани (прижизненная или клиническая патологическая анатомия). Быстро расширяющиеся возможности изучения механизмов патологических процессов непосредственно у больного человека диктуют необходимость перемещения функциональных исследований в клинику.

В конце XX века появились возможности для исследования тончайших механизмов работы отдельных клеток, включая их рецепторный аппарат. Изучение внутриклеточных процессов, а также особое внимание к молекулярному уровню исследований привели к значительным успехам в области фармакологии, биохимии, генетики, к пониманию тончайших механизмов жизнедеятельности, что оказало существенное влияние на тактику лечения сердечно-сосудистых, инфекционных, онкологических и других заболеваний.

В современный период развития медицинской науки патология как дисциплина, впитавшая достижения патологической анатомии, патологической физиологии и биохимии, стала весьма востребованной клиницистами. Практически все учебники и руководства по клиническим медицинским специальностям опираются на сведения, почерпнутые из патологии. Подобная тенденция характерна и для западных медицинских школ. Так, учебник патологии R.S. Cotran, V. Kumar, S.L. Robbins «Robbins pathologic basis of disease», изданный впервые в 1974 г., выдержал 6 изданий и в 2002 г. выходит его 7-е издание. Есть и другие издания такого рода.

В то же время до сих пор в России не было руководства подобного типа. В 2001 г. М.А. Пальцевым и Н.М. Аничковым издан учебник «Патологическая анатомия», предназначенный в основном для студентов и учитывающий в ка-

кой-то степени современные тенденции в развитии патологии как учебной дисциплины. Однако совершенно очевидно, что клиницисты, работающие в России, остро нуждаются в руководстве по патологии, в котором были бы отражены современные представления о пато- и морфогенезе болезней, основанные на новейших достижениях патологической анатомии, патологической физиологии и биохимии. В подобном издании нуждаются и студенты старших курсов, а также врачи, продолжающие обучение в интернатуре, клинической ординатуре и аспирантуре. В связи с вышеизложенным нами предпринято издание руководства «Патология», предназначенного для практикующих врачей, а также студентов старших курсов. Авторы надеются, что настоящее руководство станет настольной книгой и важным источником сведений в области патологии и патоморфологии для клиницистов любого профиля.

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Х — аутомное доминантное наследование  
р — аутомное рецессивное наследование  
X — связанное с X-хромосомой наследование  
CD (произносят как *си ди*) — cluster of differentiation — кластер дифференцировки  
CSF — Colony Stimulating Factor — колониестимулирующий фактор  
FGF — Fibroblast Growth Factor — фактор роста фибробластов (ФРФ)  
G-CSF — Granulocyte CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор или колониестимулирующий фактор гранулоцитов  
GM-CSF — Granulocyte Monocyte CSF — гранулоцитарный и моноцитарный колониестимулирующий фактор) или колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов  
Ig — иммуноглобулин, иммуноглобулины  
Hb — гемоглобин  
HLA (произносят как *эйч эль эй*) — human leukocyte antigens — лейкоцитарные Ag главного комплекса гистосовместимости человека  
Ht — гематокрит  
M-CSF — Monocyte CSF — моноцитарный колониестимулирующий фактор или колониестимулирующий фактор макрофагов  
MHC (произносят как *эм эйч си*) — Major Histocompatibility Complex — главный комплекс гистосовместимости, см. HLA  
OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>>.  
PAF — Platelet Activating Factor — фактор активации тромбоцитов  
PAS — Periodic Acid-Schiff  
PDGF — Platelet-derived Growth Factor — фактор роста из тромбоцитов  
SAA — (англ.) *serum amyloid A* — сывороточный амилоид А  
VIP — (англ.) *Vasoactive Intestinal Peptide* — vasoактивный интестинальный пептид  
AB — атриоventрикулярный, также AV  
AD — артериальное давление  
Ag — антиген, антигены  
ADГ — антидиуретический гормон  
АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия  
АКТГ — адренкортикотропный гормон  
АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические АТ  
АполП — аполипопротеин  
АТ — антитело, антитела  
ВД — внутриглазное давление  
ВГЖ — внутриглазная жидкость  
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
ВНД — высшая нервная деятельность  
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
ВПГ — вирус простого герпеса  
ГБ — гипертоническая болезнь  
ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа  
ГМК — гладкомышечная клетка  
ГНТ — гиперчувствительность немедленного типа  
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание  
ДОФА — диоксифенилаланин  
ЖДА — желездефицитная анемия  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких  
ИВЭ — инфекционно-воспалительный эндотоксикоз  
ИЛ — интерлейкин, интерлейкины  
ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура  
ИФН — интерферон  
КМП — кардиомиопатия  
КФ — Классификация ферментов (<<http://www.expsy.ch/sprot/enzyme.html>>). Коды ферментов приведены по Enzyme Nomenclature (NC-IUBMB — Комитет по номенклатуре Международного союза по биохимии и молекулярной биологии)  
КЩР — кислотно-щелочное равновесие  
ЛГ — лютеинизирующий гормон  
ЛП — липопротеины  
ЛПВП — липопротеины высокой плотности

## 8 ♦ ПАТОЛОГИЯ ♦ Список сокращений

ЛПНП — липопротеины низкой плотности	СНАДГ — синдром неадекватной секреции АДГ
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности	СОЭ — скорость оседания эритроцитов
ЛС — лекарственное средство	СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита
мес — месяц (при указании количества)	ССС — сердечно-сосудистая система
МЖ — молочная железа	СТГ — соматотропный гормон
МКБ — Международная классификация болезней (10-й пересмотр)	ТБ — травматическая болезнь
МП — мембранный потенциал покоя	ТТГ — тиреотропный гормон
нед — неделя (при указании количества)	ТФР — трансформирующий фактор роста
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства	УПК — угол передней камеры глаза
ОБ — ожоговая болезнь	УФ — ультрафиолет, ультрафиолетовый
ОЛ — острый лейкоз	ФКУ — фенилкетонурия
ОЛБ — острая лучевая болезнь	ФНО — фактор(ы) некроза опухолей
ОМЛ — острый миелобластный лейкоз	ФНО $\alpha$ — фактор некроза опухолей $\alpha$ (кахектин)
ОПН — острая почечная недостаточность	ФРФ — фактор роста фибробластов (также FGF — Fibroblast Growth Factor)
ОЦК — объём циркулирующей крови	ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
Пг — простагландин, простагландины	ХЛБ — хроническая лучевая болезнь
ПД — потенциал действия	ХЛЛ — хронический лимфолейкоз
ПТГ — паратиреоидный гормон	ХМЛ — хронический миелолейкоз
ПЦР — полимеразная цепная реакция	ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания лёгких
ПЯЛ — полиморфно-ядерный лейкоцит (лейкоциты)	ХПН — хроническая почечная недостаточность
РДСВ — респираторный дистресс-синдром взрослых	цТЛ — цитотоксические Т-лимфоциты
СД — сахарный диабет	ЧСС — частота сердечных сокращений
СД1 — сахарный диабет типа 1	ШИК — Шифф-периодная кислота.
СД2 — сахарный диабет типа 2	ЭКГ — электрокардиограмма
СМ — световой микроскоп, световая микроскопия	ЭМ — электронный микроскоп, электронная микроскопия
СЕ — субъединица	ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы
СКВ — системная красная волчанка	ЦНС — центральная нервная система

Цели, стоящие перед любой наукой, могут быть достигнуты только в том случае, если она владеет методами и методиками, адекватными поставленным задачам. Поэтому и патология на протяжении столетий разрабатывала и совершенствовала свои методики. Именно новые возможности, которые возникали с появлением новых методов исследования, позволяли делать открытия, радикально менявшие взгляды на патологию, начинать качественно новые этапы её развития.

Патологическая анатомия использует три основных метода исследования — вскрытие трупов людей, умерших от болезней (1); микроскопические методы изучения тканей (2); эксперимент, позволяющий моделировать на животных патологические процессы и болезни (3). Каждый из этих методов имеет множество методик, которые в совокупности позволяют наблюдать патологические процессы не только на уровне организма, но и на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях. Благодаря этим методам патолог может наблюдать единство структуры и функции и в физиологических условиях, и в условиях патологии, что качественно отличает современную патологию от патологической анатомии и патологической физиологии даже первой половины XX в.

Описанию методов и методик, используемых в патологии, посвящена многочисленная специальная литература, поэтому в данной главе будут описаны лишь принципы основных методов исследования, позволяющие представить возможности современного патолога.

## **Аутопсия**

Вскрытие трупов (аутопсия) — один из наиболее старых методов морфологического исследования. С древних времён вскрытие (сначала отдельных органов, а затем и трупов) использовали для определения причин болезней и выявления тех изменений органов и тканей, которые возникают при заболевании и приводят больного к смерти. Именно вскрытие трупов умерших позволяет говорить о том, что представляет собой болезнь, какой морфологический субстрат соответствует нарушениям функций и клиническим проявлениям болезни в её динамике, при выздоровлении, инвалидизации или смерти больного. По изменениям органов и тканей, обнаруженным при вскрытии, можно судить об эффективности тех или иных лечебных мероприятий, об индуцированном патоморфозе болезней, а также о врачебных ошибках и ятрогениях. Нередко лишь на вскрытии возникают подо-



зрения на то или иное инфекционное заболевание, что позволяет провести соответствующие исследования совместно с инфекционистами, эпидемиологами, фтизиатрами и другими специалистами. Иногда во время вскрытия трупа обнаруживаются погрешности в оперативном вмешательстве или в проведенных манипуляциях, а также криминальные причины смерти. Наконец, именно результаты вскрытия, тщательное исследование всех изменений органов и систем умершего позволяют составить наиболее полное и объективное представление о том заболевании, которым страдал больной при жизни. Поэтому вскрытие обязательно предусматривает составление патологоанатомического диагноза, который строится по тем же принципам, что и клинический диагноз. Это позволяет сравнивать клинический и патологоанатомический диагнозы, констатировать их совпадение или расхождение и в последнем случае оценивать значение врачебной ошибки и искать вместе с клиницистами её причину. Тем самым вскрытие трупов умерших служит целям контроля лечебно-диагностической деятельности больницы или поликлиники и повышения квалификации врачебного персонала.

Вместе с тем результаты аутопсии, зафиксированные в протоколе вскрытия, позволяют проводить анализ ведения больного в клинике в тех случаях, когда речь может идти о врачебных преступлениях, дают возможность вести научные исследования и разрабатывать статистические данные. По результатам патологоанатомических исследований медицинская статистика анализирует причины и характер смертности населения.

В связи с указанным аутопсия не теряет своего значения и при широком использовании биопсийной диагностики заболеваний. Только вскрытие трупа позволяет увидеть и оценить всю историю болезни человека от начала и до конца, вместе с клиницистами проанализировать все этапы лечения больного, суммировать как положительный, так и отрицательный опыт врачей и обсудить все аспекты лечения и ошибок на клинико-анатомических конференциях лечебных учреждений.

Патологоанатомические вскрытия трупов производит врач-прозектор в патологоанатомическом отделении больницы. Иногда прозекторов называют патологоанатомами. Здесь нет принципиальных различий, но патологоанатомами официально являются преподаватели кафедр патологической анатомии и сотрудники соот-

ветствующих подразделений научно-исследовательских институтов. В управлениях и комитетах здравоохранения городского уровня, а также в министерствах здравоохранения областного, краевого и республиканского уровней имеется патологоанатомическая служба и должность главного патологоанатома.

Результаты аутопсии во многом зависят от метода вскрытия трупа. Существует несколько методов, которые использует патологоанатом в зависимости от конкретной ситуации и условий, в которых производится аутопсия. Одним из первых специальный метод вскрытия предложил Рудольф фон Вирхов, извлекавший органы по отдельности. При этом, однако, нарушаются анатомические связи между органами, что в ряде случаев может привести прозектора к ошибке. Позднее А.И. Абрикосов предложил вести вскрытие, следуя топографическому расположению органов, которые при этом делятся на пять систем и извлекаются в пять приёмов. Недостатком метода является то, что он приводит к расчленению анатомо-физиологических систем на фрагменты. Иногда при этом приходится рассекавать опухоль или оперированные органы. Наибольшее распространение в практике получил способ Г.В. Шора, при котором органы выделяют не поодиночке, а целым органокомплексом. При эвисцерации сохраняются естественные связи между органами, а также изменения в их топографии, возникшие в результате операции, определяются пределы прорастания опухоли и т.п. Использование метода вскрытия по Шору не препятствует применению специальных способов вскрытия отдельных систем организма (например, эндокринной). Особенности различных способов вскрытия трупов описаны в специальной литературе.

### **Биопсия**

Биопсия — прижизненное взятие тканей, органов или взвеси клеток для микроскопического исследования с диагностической целью, а также для изучения динамики патологического процесса и влияния на него лечебных мероприятий. В зависимости от способа взятия материала выделяют инцизионную, пункционную, эндоскопическую и аспирационную биопсии.

### **Инцизионная биопсия**

При инцизионной биопсии часть ткани из органа или целый орган иссекают хирургическим

путём. Биоптат фиксируют в растворе формалина или другой фиксирующей жидкости, после чего проводят гистологическое исследование. Нередко характер патологического процесса (например, характер опухоли) необходимо установить во время операции. В этих случаях показана *срочная биопсия*.

Ткань фиксируют быстро, обычно путём замораживания её в жидком азоте или с помощью углекислого газа. Затем из биоптата готовят гистологические срезы, окрашивают и исследуют под микроскопом с целью срочной диагностики. Это чрезвычайно важно для определения объёма оперативного вмешательства.

### Пункционная биопсия

При пункционной биопсии столбик ткани из органа получают с помощью специальной иглы или троакара. Разновидностью пункционной биопсии является *трепанобиопсия*, при которой получают ткань костей или костного мозга с помощью специального инструмента — трепана.

### Эндоскопическая биопсия

Благодаря развитию эндоскопических методов исследования появилась эндоскопическая биопсия. Особенно широкое распространение получила эндоскопическая биопсия желудка, кишечника и бронхов. Объём материала, полученного с помощью эндоскопа, очень мал, поэтому высокая степень верификации патологического процесса может быть обеспечена только при исследовании 4–6 биоптатов.

### Аспирационная биопсия

Аспирационную биопсию применяют для исследования жидкого содержимого полых органов или аспирата, полученного из полостей тела с помощью специальных инструментов. С этой же целью изучают диализный раствор из бронхов, желудка, плевральной или брюшной полостей, из полости матки. Полученный материал подвергают в основном цитологическому исследованию.

### Подготовка материала

Полученные тем или иным путём кусочки ткани для последующей световой микроскопии (СМ) обычно фиксируют в 10% нейтральном забуференном формалине. Для выявления отдельных компонентов клеток используют специальные фиксирующие жидкости — Буэна, Карнуа и др. Фиксированный материал режут

на микротоме, после чего применяют обзорные окраски срезов или проводят различные гистохимические реакции. Для электронной микроскопии (ЭМ) существуют специальные методы приготовления биопсийного материала, который затем режут на ультратоме, добиваясь толщины среза в 30–50 нм.

Биопсию применяют и в поликлинике, где широкое распространение получили инцизионные биопсии шейки матки, кожи, пункционные биопсии поверхностно расположенных опухолей, аспирационные биопсии содержимого полости матки, верхнечелюстных (гайморовых) пазух и некоторых других полостей.

Биопсийный материал может быть получен и для ЭМ-изучения. Этот метод наиболее широко используют в онкологии. Иногда только исследование ультраструктуры клеток опухоли позволяет установить её гистогенез.

### Микроскопические методы исследования

Микроскопические методы исследования — способы изучения различных объектов с помощью микроскопа. В биологии и медицине этими методами изучают строение микроскопических объектов, размеры которых лежат за пределами разрешающей способности глаза человека. Основу микроскопических методов исследования составляют СМ и ЭМ. СМ имеет несколько разновидностей, каждая из которых использует различные свойства света: фазово-контрастная, интерференционная, люминесцентная, поляризационная, стереоскопическая, ультрафиолетовая, инфракрасная. В ЭМ изображение объектов исследования возникает в результате направленного потока электронов.

### Световая микроскопия

СМ основывается на таких определяющих факторах, как разрешающая способность микроскопа, направленность светового луча, а также особенности изучаемого объекта, который может быть прозрачным и непрозрачным. В зависимости от свойств объекта изменяются физические свойства света — его цвет и яркость, связанные с длиной и амплитудой волны, фаза, плоскость и направление распространения волны. Для СМ биологические объекты обычно окрашивают для выявления тех или иных их свойств. При этом ткани должны быть фиксированы, так как окраска выявляет определённые структуры только погибших клеток. В живой клетке краситель обособляется в цитоплазме в виде вакуоли и не прокрашивает клеточные структуры. Тем не менее в СМ можно изучать и живые биоло-

топлазме в виде вакуоли и не прокрашивает клеточные структуры. Тем не менее в СМ можно изучать и живые биологические объекты (*витальная микроскопия*). В этом случае применяют тёмнопольный конденсор.

**Фазово-контрастная микроскопия** применяется для исследования живых и неокрашенных биологических объектов. Она основана на дифракции луча света в зависимости от особенностей объекта изучения, от которых зависит изменение длины и фазы световой волны. В патологии фазово-контрастная микроскопия находит применение при исследовании простейших, клеток растений и животных, при подсчёте и дифференцировке клеток костного мозга и периферической крови, при изучении клеток культуры тканей и др.

**Поляризационная микроскопия** позволяет изучать биологические объекты в свете, образованном двумя лучами, поляризованными во взаимно перпендикулярных плоскостях, т.е. в поляризованном свете. Этого достигают с помощью плёчатых поляризаторов или призм Николя, которые помещают в микроскопе между источником света и препаратом. Поляризация меняется при прохождении (или отражении) лучей света через различные и оптически разнородные структуры. В так называемых изотропных структурах скорость распространения поляризованного света не зависит от плоскости поляризации, а в анизотропных структурах скорость его распространения меняется в зависимости от направления света по продольной или поперечной оси объекта. Если показатель преломления света вдоль структуры больше, чем в поперечном направлении, возникает положительное двойное лучепреломление, при обратных взаимоотношениях — отрицательное двойное лучепреломление. Многие биологические объекты имеют строгую молекулярную ориентацию, являются анизотропными и обладают положительным двойным лучепреломлением. Такими свойствами обладают миофибриллы, реснички мерцательного эпителия, коллагеновые волокна и др. Сопоставление характера лучепреломления поляризованного света и величины анизотропии объекта позволяет судить о молекулярной организации его структуры. Поляризационная микроскопия является одним из гистологических, а также цитологических методов исследования, способом микробиологической диагностики и др. Важно, что в поляризованном свете можно исследовать как окрашенные, так и неокрашенные и нефиксированные (нативные) срезы тканей.

**Люминесцентная микроскопия** основана на свойстве многих веществ давать свечение — люминесценцию в УФ-лучах или в сине-фиолетовой части спектра света. Ряд биологических веществ, таких как простые белки, коферменты, некоторые витамины, лекарственные средства (ЛС) обладают собственной (первичной) люминесценцией. Другие вещества начинают светиться при добавлении к ним специальных красителей — флюорохромов (вторичная люминесценция). Флюорохромы могут распределяться в клетке диффузно, но могут избирательно окрашивать отдельные клеточные структуры или определённые химические соединения. На этом основано использование люминесцентной микроскопии в цитологических и гистохимических исследованиях. *Иммуофлюоресценция* в люминесцентном микроскопе позволяет выявлять различные Аг и их концентрацию в клетках, при этом возможна идентификация вирусов, определение АТ и иммунных комплексов, гормонов, различных продуктов метаболизма и др.

Люминесцентную микроскопию применяют для диагностики вирусных инфекций, с помощью вторичной люминесценции диагностируют злокачественные опухоли в гистологических и цитологических препаратах, определяют очаги ишемии мышцы сердца при ранних сроках инфаркта миокарда, выявляют амилоид в биоптатах тканей и т. д.

**Ультрафиолетовая и инфракрасная микроскопия** основана на способности поглощения УФ- и инфракрасных лучей определённых длин волн некоторыми веществами, входящими в состав живых клеток, микроорганизмов или фиксированных, но не окрашенных тканей, прозрачных в видимом свете. Свойством поглощать УФ-лучи обладают высокомолекулярные соединения, такие как нуклеиновые кислоты, белки, ароматические аминокислоты (тирозин, триптофан, метилаланин), пуриновые и пиримидиновые основания и др. С помощью УФ-микроскопии изучают локализацию и количество таких веществ, а при исследовании живых объектов — их изменения в процессе жизнедеятельности. Инфракрасная микроскопия применяется в медицине преимущественно в нейроморфологии и офтальмологии.

Для специальных целей в патологии используются и другие микроскопические методы — *интерференционная, аноптральная, стереоскопическая микроскопия* и др.

### Электронная микроскопия

ЭМ применяют для изучения структуры клеток, микроорганизмов и вирусов на субклеточном и макромолекулярном уровнях. Значительную разрешающую способность ЭМ обеспечивает поток электронов, проходящих в вакууме через электромагнитные поля, создаваемые электромагнитными линзами. При *трансмиссионной ЭМ* электроны проходят через структуры исследуемого объекта, а при *сканирующей ЭМ* они отражаются от этих структур, отклоняясь под разными углами. В результате возникает изображение на люминесцирующем экране микроскопа. При трансмиссионной (просвечивающей) ЭМ получают плоскостное изображение внутриклеточных структур, при сканирующей — объёмное. Весьма полезно сочетание ЭМ с другими методами — автордиографией, гистохимическими, иммунологическими методами. Возникает возможность наблюдать течение биохимических и иммунологических процессов в клетке в сочетании с изменениями внутриклеточных структур.

ЭМ требует специальной химической или физической фиксации тканей. Для исследования берут в основном биопсийный материал. Может быть использован и секционный материал, но в максимально короткие сроки после смерти, обычно исчисляемые минутами. После фиксации ткани обезвоживают, заливают в эпоксидные смолы, режут стеклянными или алмазными ножами на ультратомах. При этом получают ультратонкие срезы тканей толщиной 30–50 нм. Их контрастируют, переносят на специальные металлические сетки и затем изучают в ЭМ.

При ультратомировании препарата можно получить так называемые *полутонкие срезы* толщиной 1,5 мкм, которые после окраски метиленовым синим исследуют в СМ. Это позволяет получить представление о состоянии той ткани, клетки которой будут затем изучены в ЭМ. Метод может иметь и самостоятельное значение.

В сканирующем (растровом) ЭМ исследуют поверхность биологических и небологических объектов, напыляя в вакуумной камере на их поверхность электроноплотные вещества и изучая эти *реплики*, повторяющие контуры объекта исследования.

### Методы окрашивания

Микроскопические методы используют в медицине в сочетании с гистологическими мето-

дами исследования клеток и тканей. Для этого, как правило, фиксированные тканевые срезы должны быть окрашены с целью выявления различных клеточных структур. Последние воспринимают красители в зависимости от их физико-химических свойств. Поэтому красители подразделяют на основные, кислые и нейтральные.

*Основные, или базофильные, красители* являются красящими основаниями или их солями (гемадоксиллин, метиленовый синий, толуидиновый синий и др.). В цветовой гамме этих красителей преобладают оттенки синего цвета. Интенсивность окраски (базофилия) зависит от числа кислотных групп в структурах клетки, способных взаимодействовать с основными красителями. *Кислые, или ацидофильные, красители* — красящие кислоты или их соли, окрашивающие клеточные структуры в различные оттенки красного (эозин, эритрозин, Конго красный, оранжевый и др.). *Нейтральные, красители* содержат и базофильные, и ацидофильные вещества (например, смесь Романовского—Гимзы). Такие красители могут обладать способностью растворяться в оперделённых веществах, окрашивая их (судан III, шарлах и др.). Нередко для контрастирования структур клеток или тканей используют методы, основанные на способности этих тканей удерживать или восстанавливать соли тяжёлых металлов (серебра, золота, осмия, свинца и др.). Эти методы контрастирования называются *импрегнацией*, они используются как в СМ, так и в ЭМ.

С помощью различных красителей в повседневной и научной практике применяют обзорные окраски для составления общего представления о состоянии исследуемой ткани (гемадоксиллин и эозин, азури-фукселин и др.), а также специальные окраски для выявления особенностей процессов, протекающих в тканях и клетках. Так, используют окраску суданом III для выявления жировой дистрофии клеток, Конго красным — для определения отложений амилоида, импрегнацию серебром — для исследования нервной ткани и т.п. Живые и неокрашенные объекты исследуют с помощью специальных микроскопических методов, описанных выше.

### Гистохимические методы

Гистохимические и гистоферментохимические методы позволяют проследить и оценить обмен веществ в тканях и клетках в норме и в

условиях патологии; избирательно оценить метаболизм белков, липидов, углеводов и других метаболитов, локализацию и активность ферментов и гормонов, проанализировать особенности окислительно-восстановительных процессов, протекающих в клетках и тканях в условиях патологии, при приспособлении и компенсации. Диапазон применения гистохимических методов в патологии необычайно широк. Для гистохимических исследований используют срезы свежемороженой ткани, приготовленные в криостате, что позволяет сохранить прижизненную локализацию того или иного химического соединения. Гистохимические методы часто сочетают с другими методами СМ и ЭМ. Для количественной оценки результатов гистохимических реакций применяют гистофотометрию, цитофотометрию, микрофлюориметрию и др.

#### Цитологическое исследование мазков, соскобов и отпечатков

Традиционными методами, используемыми патологоанатомами для диагностики различных заболеваний, являются цитологическое исследование мазков, соскобов и отпечатков ткани из различных органов и морфологическое изучение замороженных или заключённых в парафин биоптатов органов и тканей. Цитологические исследования позволяют дать предварительный диагноз в течение 20–30 мин, они широко применяются в поликлинической и хирургической практике. Однако при цитологическом исследовании нарушаются взаимоотношения между различными клетками и внеклеточным матриксом. Кроме того, в цитологическом образце могут отсутствовать отдельные типы клеток. Поэтому цитологические данные часто носят предварительный характер, а окончательный диагноз ставят после морфологического исследования биоптата через 4–5 дней. Использование срезов, полученных из замороженной ткани (криостатных срезов), позволяет ускорить обработку материала до 1–2 ч, но за счёт ухудшения морфологической картины. В связи с этим исследование биопсийного материала, заключённого в парафин, остаётся основным подходом в патологоанатомической диагностике. Очень информативна *иммуноцитохимия*. Используя специфические АТ и эффективные системы их визуализации, можно получить данные, определяющие выбор терапии заболевания и его прогноз. Особенно эффективно использование этих методик при диагностике опухолей, им-

мунных, аутоиммунных и воспалительных процессов.

#### Авторадиография

Близка к гистохимическим методам исследования авторадиография, основанная на выявлении в клетках и в субклеточных структурах СМ или ЭМ локализации радиоактивных изотопов. Метод позволяет визуально оценить интенсивность метаболизма в клетках и во внутриклеточных структурах, а также в структурах различных микробных и вирусных возбудителей болезней. Авторадиография позволяет наблюдать динамику процессов метаболизма, так как  $\alpha$ - и  $\beta$ -частицы используемых изотопов, локализуясь и перемещаясь в определённых структурах, оставляют след на фотоэмульсии, которой покрывают гистологический или ультратонкий срез ткани.

#### МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Бурное развитие и прогресс в области иммунологии, генетики, биотехнологии, клеточной и молекулярной биологии привели к дальнейшему совершенствованию методического арсенала патолога. В области цитологии появились *цитологические центрифуги* (цитоспины), позволяющие сконцентрировать клетки из различных биологических жидкостей и получить качественный клеточный монослой, пригодный для цитологического и иммуноцитологического исследований в минимальные сроки.

#### Проточная цитофлюориметрия

Важным достижением в области цитологии явилось использование проточной цитофлюориметрии (рис. 1-1).

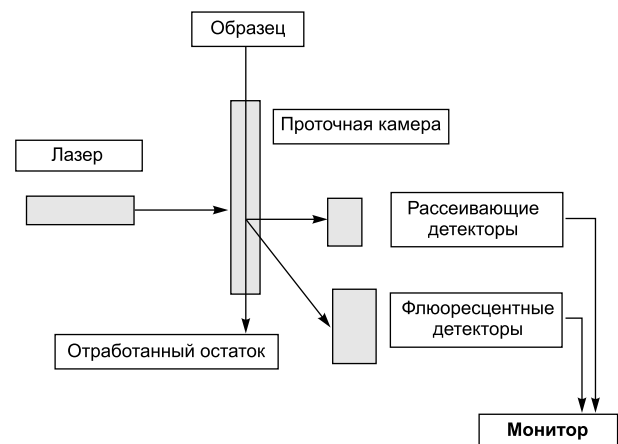


Рис. 1-1. Проточный флюориметр.

Проточный цитофлуориметр — прибор, позволяющий производить качественный и количественный анализы физических и биологических параметров клеток, фенотипирование лейкоцитов, ДНК-анализ. Прибор автоматически измеряет количество света из флуорохрома, связанного со специфическими АТ (CD3, CD4, CD8, CD19 и т.д.) или определёнными веществами (например, этидиумом бромида — 4',6-диамидино-2-фенилиндолом [DAPI]), окрашивающими ДНК или РНК. Используя различные флуорохромы, можно получить многопараметровые данные из одного образца. Сигнал из каждой клетки собирается в течение нескольких микросекунд при прохождении клетки через лазерный пучок, обрабатывается компьютером и представляется на дисплее в виде количественных данных. Образцы, содержащие суспензию или мелкие агрегаты клеток, готовятся в течение 2–3 ч. Наиболее широко проточная цитофлуориметрия стала использоваться в цитологической практике после развития ультразвуковой диагностики и применения техники тонкоигольчатой аспирационной биопсии. В отличие от обычной биопсии, тонкоигольчатая аспирационная биопсия менее травматична, не требует специальной подготовки больного и стерильных условий. Из получаемого аспирационного материала готовят мазок для цитологического исследования и клеточную суспензию для проточной цитофлуориметрии. Недостатком тонкоигольчатой аспирационной биопсии является её меньшая информативность и невозможность получения суспензии клеток из солидных тканей для проточной цитофлуориметрии.

#### Метод двойной или тройной метки

Совершенствование систем визуализации флуоресцентных и ферментных меток позволило использовать несколько помеченных разными метками различных АТ на одном препарате при иммуногистохимическом исследовании. Это метод двойной или тройной метки (рис. 1-2).

Этот методический подход особенно важен при исследовании гетерогенной по составу ткани и позволяет выявить распределение различных популяций клеток при инфильтративном росте опухолей, развитии локального иммунного ответа и т.д. При определённых условиях одна и та же клетка может экспрессировать несколько Аг (коэкспрессия), выявляемых обычно на различных клетках. В таких случаях используют флуоресцентный микроскоп, изображение с которого передаётся в компьютер со специаль-

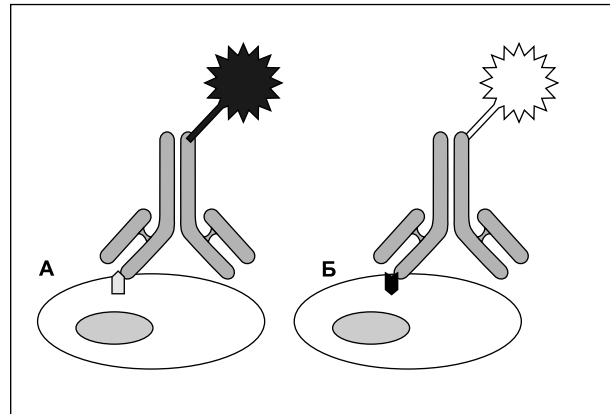


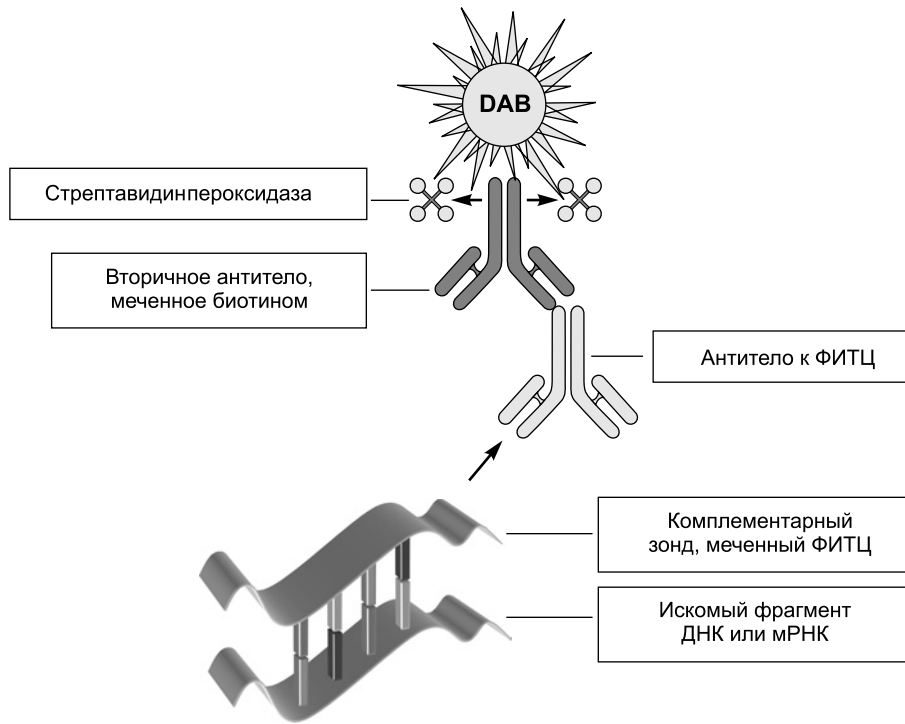
Рис. 1-2. Принцип двойной метки на одном срезе. Аг «А» клетки связывается с первичным АТ, меченным определённой меткой (например, пероксидазой хрена); Аг «Б» этой же клетки (или соседней на том же срезе) связывается с другим первичным АТ, меченным другой определённой меткой (например, щелочной фосфатазой). Различное окрашивание позволяет выявить распределение этих Аг на одном срезе.

ной программой для анализа локализации нескольких флуоресцентных меток. Ещё более эффективно исследование таких препаратов с помощью конфокальной сканирующей лазерной микроскопии. Монохромный источник освещения (лазер) не даёт оптических искажений и позволяет сканировать клетки в срезе или мазке в одной плоскости на различной глубине. Специальная компьютерная программа позволяет совмещать изображения одних и тех же участков, содержащих клетки с различными флуорохромами, и анализировать распределение различных меток на клетках. При совпадении меток и наложении их друг на друга появляется псевдоцветное свечение жёлтого цвета.

#### Гибридизация *in situ*

В последнее десятилетие в патологии активно используют гибридную иммуногистохимию, или гибридную *in situ*. Эта техника, в отличие от описанных выше, способна продемонстрировать распределение специфических последовательностей ДНК или РНК в индивидуальных клетках на срезах ткани, в мазке, в культуре клеток, хромосомных препаратах (рис. 1-3).

Гибридизация *in situ* способна определять 20–50 копий определённых последовательностей ДНК или РНК в одной клетке. Таким образом, этот метод позволяет судить о биосинтетической активности отдельных клеток при их прямой визуализации и широко используется в диагностике инфекционных заболеваний и неопластических процессов, включая онкогены, гены-супрессоры, ростовые факторы и



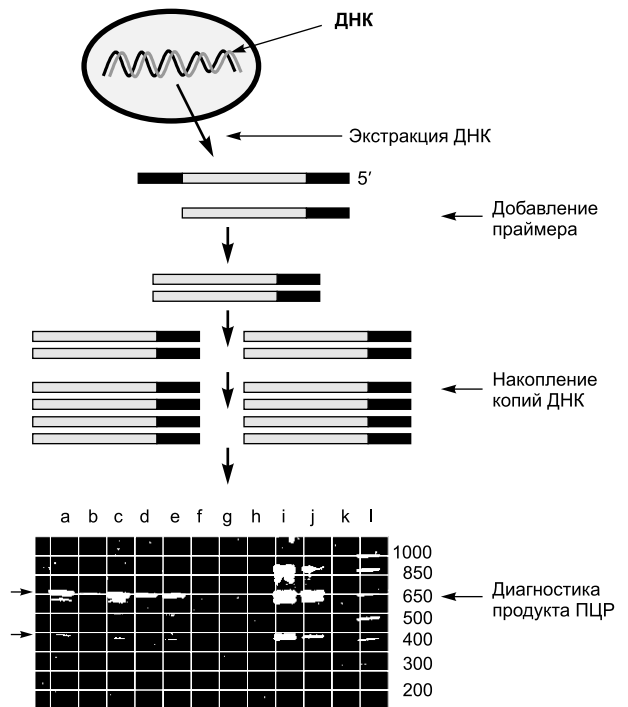
**Рис. 1-3. Принцип гибридизации *in situ*.** Специфическая последовательность ДНК или РНК, ответственная за продукцию определённого биологически активного вещества (рецептор, гормон, цитокин и т.д.), связывается с зондом, несущим характерную для этого вещества комплементарную последовательность. Зонд метят каким-либо веществом (например, флюоресцеин изотиоцианатом — ФИТЦ). Первичные АТ к этому веществу выявляют вторичным АТ, меченным определённой меткой (например, пероксидазой хрена), которая, в свою очередь, выявляется диамибензидином (DAB).

факторы, регулирующие клеточный цикл. Например, эта техника используется для идентификации экспрессии РНК в опухолях эндокринной системы, негативных при иммуногистохимической окраске. Гибридизация *in situ* является также важным инструментом в мониторинге генной терапии, поскольку позволяет выявлять локализацию и распределение терапевтических генов, трансфецированных вирусными или плазмидными векторами в клетки или органы. Недостатком гибридизации *in situ* является её относительно низкая чувствительность. Этот недостаток с успехом компенсируется использованием полимеразной цепной реакции.

**Полимеразная цепная реакция**

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод, в основе которого лежит ферментное накопление специфических ДНК-последовательностей. В ПЦР используются олигонуклеотидные праймеры (короткие ДНК-последовательности), которые располагаются сбоку от цепи ДНК и тем самым определяют интересующую область в исследуемой ДНК (рис. 1-4).

Процедура включает повторные серии циклов, каждый из которых состоит из шаблонной де-



**Рис. 1-4. Полимеразная цепная реакция.**

натурации, отжига праймера и удлинения праймера термостабильной ДНК-полимеразой до создания экспоненциального накопления специфического фрагмента ДНК, конец которого определяется 5'-концом праймера. После 20 циклов количество копий возрастает в  $10^6$ – $10^8$  раз. Для ПЦР, помимо ДНК, может быть в качестве стартового материала использована РНК. Эта процедура известна как ПЦР с обратной транскрипцией. При помощи обратной транскрипции происходит построение комплементарной ДНК, которая и определяется ПЦР. ПЦР является чрезвычайно чувствительным методом, способным увеличивать 1–2 копии генов до уровня, легко определяемого геле-электрофорезом или блот-гибридизацией по Э. Саузерну (англ. название метода — *southern blotting*). Эта повышенная чувствительность ПЦР часто способна давать ложноположительные результаты при контаминации образцов. Современная лабораторная техника максимально предотвращает подобное загрязнение. Наиболее важным правилом ПЦР является раздельное проведение пре- и пост-ПЦР этапов. Кроме того, каждая ПЦР включает негативный ПЦР-контроль (добавляются все реагенты без проведения денатурации) для мониторинга контаминации реагентов.

В настоящее время ПЦР получила дальнейшее развитие в виде **ПЦР в реальном времени**, способной давать количественную оценку исследуемых нуклеиновых кислот. При проведении ПЦР требуется разрушение клеток и тканей для изоляции нуклеиновых кислот и перевода их в жидкую фазу. Следовательно, результаты ПЦР невозможно связать с конкретным гистологическим типом клетки, определить процент клеток, содержащих исследуемую последовательность.

Молекулярная техника, объединившая высокую чувствительность ПЦР и клеточную локализацию последовательностей, выявляемых гибридизацией *in situ*, получила название **ПЦР *in situ***. Часто эта техника используется для определения вирусных или провирусных последовательностей нуклеиновых кислот. Помимо этого, ПЦР *in situ* применяют для изучения эндогенных последовательностей ДНК, включая перестроение клеточных генов, хромосомные транслокации и картирование геномных последовательностей с небольшим числом копий в метафазных хромосомах. Однако эта техника не находит широкого применения из-за лёгкости получения псевдоположительного

результата и необходимости проведения большого количества контролей, сложности интерпретации полученных результатов и их низкой воспроизводимости.

### Микродиссекция

В связи с вышеизложенным был предложен метод микродиссекции, позволяющий вырезать отдельные идентифицированные клетки или группы клеток с последующим их анализом с помощью обычной ПЦР. Первые шаги в этом направлении были сделаны путём вырезания бритвой или соскобов интересующих участков ткани на срезе под микроскопом. В дальнейшем стали использовать микроманипуляторы, позволяющие точно выделить отдельные скопления клеток. В обоих методах процесс микродиссекции очень долог и во многом зависит от мастерства оператора. В настоящее время для точной и воспроизводимой микродиссекции всё чаще используют лазеры. В ряде приборов применён принцип лазерной микропучковой микродиссекции, когда точно сфокусированным пучком ультрафиолетового лазера вырезают клетки или область, защищённую фотопигментом, предотвращающим разрушение ДНК в УФ-свете. В других приборах используют принцип лазерного захвата. Этот принцип основан на селективном прилипанию выбранных клеток или фрагментов ткани к термопластической мембране, активированной пульсами низкоэнергетического инфракрасного лазера. Этапы процедуры приведены на рис. 1-5.

Термопластическая мембрана, используемая для переноса выбранных клеток, имеет диаметр около 6 мм и располагается на дне оптически прозрачной крышки, которая закрывает 0,5 мл микроцентрифужную пробирку с раствором для экстракции ДНК или РНК. Морфология вырезанных клеток хорошо сохраняется и может быть документирована на всех стадиях процедуры. Поскольку микродиссекция с лазерным захватом не разрушает окружающие ткани, 2–3 участка, содержащие разнородные морфологические структуры (нормальные, пограничные и опухолевые клетки), могут быть взяты для анализа с одного препарата. В настоящее время микродиссекция с лазерным захватом широко используется для анализа генетических изменений ДНК, определения потери гетерозиготности в инвазивных опухолях, изучения предопухолевых изменений в эпителии различных органов.



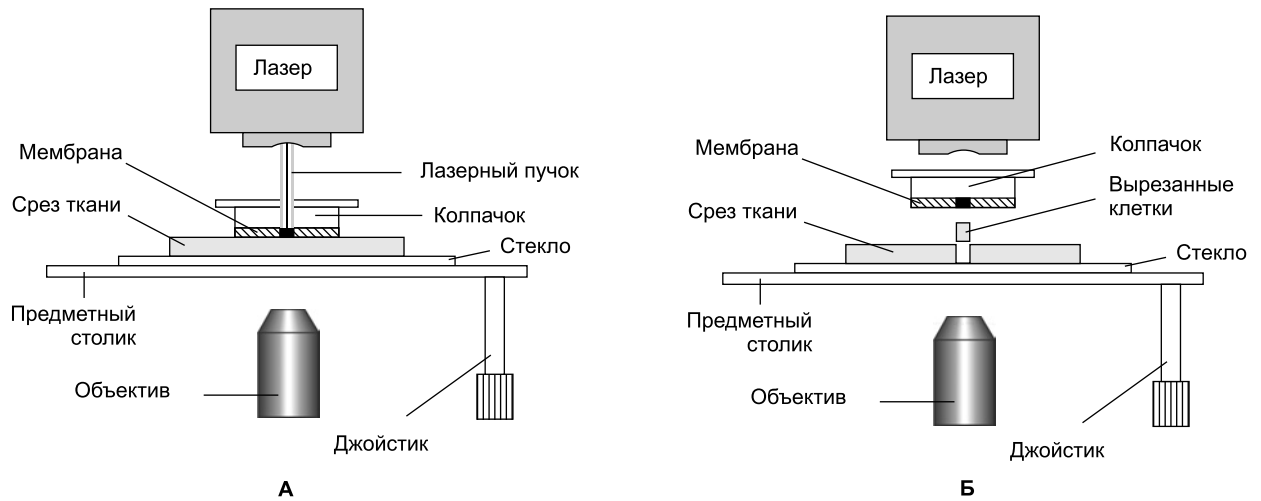


Рис. 1-5. Лазерная микродиссекция.

Таким образом, современный патолог обладает возможностью использовать значительный арсенал методов, начиная с рутинных и заканчивая молекулярно-биологическими, для диагностики цитологического и биопсийного материалов.

Выбор тех или иных методов обуславливается видом материала (мазок, криостатный или парафиновый срез), особенностями его фиксации, гистоархитектурными особенностями ткани и конечными целями исследования.

Б.Б. Салтыков, В.А. Варшавский, А.В. Берестова,  
П.Ф. Литвицкий, Е.А. Коган

В повреждённых клетках, тканях и органах изменяется метаболизм, что приводит к нарушению их функции. До определённого момента клетки или другие структуры организма могут адаптироваться к повреждающим воздействиям. Если же возможности адаптации исчерпаны, наступает повреждение (альтерация), которое может быть обратимым или необратимым. Повреждение развивается как в физиологических условиях, предшествуя апоптозу, так и при болезнях или патологических воздействиях.

Причиной повреждения клеток и тканей прежде всего является гипоксия, приводящая к нарушению практически всех видов обмена веществ. Среди других причин, вызывающих повреждения, важную роль играют разнообразные физические и химические факторы, инфекционные агенты, иммунные реакции, генетические нарушения, дисбаланс питания, лекарственные средства (ЛС) и др. Молекулярные механизмы повреждения клеток сложны. Морфологически повреждения проявляются в физиологических условиях в виде некробиоза и апоптоза, а в условиях патологии в виде дистрофий и некроза.

### ДИСТРОФИИ

Дистрофия (от греч. *dys* — нарушение и *trophe* — питание) — патологический процесс нарушения обмена веществ в клетках и тканях, проявляющийся структурными их изменениями. При этом обязательно развивается энергетический дефицит и понижаются функциональные возможности специализированных структур. В связи с этим дистрофию рассматривают как одно из проявлений повреждения.

#### Этиология

Этиология дистрофий обусловлена различными факторами, приводящими к нарушению трофики: приобретённые и врождённые ферментопатии, нарушения транспортных систем (расстройства крово- и лимфообращения), изменения нервной, эндокринной регуляции, инфекции, интоксикации.

#### Механизмы

Выделяют 4 морфологических механизма развития дистрофий [154, 175].

- **Инфильтрация** — избыточное проникновение продуктов обмена веществ из плазмы крови или лимфы в клетки или межклеточное вещество.

- **Декомпозиция** (фанероз) — распад ультраструктур клеток и межклеточного вещества, приводящий к нарушению клеточного или тканевого метаболизма и накоплению продуктов нарушенного обмена.
- **Трансформация** — образование продуктов одного вида обмена из общих исходных компонентов, идущих на построение белков, жиров или углеводов.
- **Извращённый синтез** — образование в клетке или ткани веществ, не встречающихся в норме.

### Проявления

Морфологическим проявлением дистрофии является накопление в клетке (ткани):

- избыточного количества вещества в месте обычной локализации;
- веществ в атипичных для них местах;
- веществ, не встречающихся в норме.

### Классификация

- В зависимости от преобладания нарушений того или иного вида метаболизма выделяют белковые (диспротеинозы), жировые (липидозы), углеводные и минеральные дистрофии.
- В зависимости от преимущественной локализации развивающихся изменений выделяют паренхиматозные (клеточные), стромально-сосудистые (мезенхимальные) и смешанные дистрофии.
- В зависимости от распространения дистрофии могут быть системными и местными.
- По происхождению различают врождённые и приобретённые дистрофии.

## Клеточные дистрофии\*

При паренхиматозных (клеточных) дистрофиях нарушения метаболизма и структурные изменения наблюдаются прежде всего в специализированных клетках паренхиматозных органов (сердце, печень, почки).

### ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ДИСПРОТЕИНОЗЫ

Паренхиматозные (клеточные) белковые дистрофии характеризуются нарушениями метаболизма мембранных и цитоплазматических белков, что

приводит к изменению их физико-химических свойств, ферментопатиям, появлению в цитоплазме клеток белковых включений. Клеточные диспротеинозы представлены гиалиново-капельной, вакуольной и роговой дистрофиями.

**Зернистая дистрофия** (мутное набухание), причисляемая многими исследователями к паренхиматозным диспротеинозам и проявляющаяся появлением в цитоплазме клеток большого количества мелких белковых зёрен, в настоящее время рассматривается в большинстве случаев как гиперплазия клеточных ультраструктур, отражая тем самым не уменьшение, а усиление белково-синтетической функции. Такие изменения наблюдаются, как известно, в физиологических условиях в клетках поджелудочной железы, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при пищеварении, в эпителии проксимальных канальцев почек при резорбции белка из первичной мочи и т.д. При этом отмечается функциональное напряжение клеток без каких-либо признаков деструкции органелл. С другой стороны, если накопление в цитоплазме зёрен белка сопровождается набуханием, гомогенизацией, фокальной деструкцией крист митохондрий в сочетании с понижением функции поражённой клетки, то этот процесс следует рассматривать как обратимую дистрофию. Не исключено, что речь идёт о двух различных фазах одного процесса клеточных изменений, заканчивающихся срывом адаптации [153].

### Гиалиново-капельная дистрофия

Гиалиново-капельная дистрофия характеризуется появлением в цитоплазме крупных гомогенных, эозинфильных и гиалиноподобных включений округлой формы, приводящих к деструкции органелл, а затем — к фокальному и тотальному коагуляционному некрозу клетки. Наиболее часто гиалиново-капельная дистрофия развивается в клетках почек, печени, реже в кардиомиоцитах. Причиной развития этого вида дистрофии в эпителии почечных канальцев являются повышение проницаемости клубочкового фильтра и протеинурия, в связи с чем гиалиновые включения постоянно находят при нефротическом синдроме, амилоидозе почек, парапротеинемических состояниях, сахарном диабете (СД). Возникающие изменения отражают недостаточность вакуолярно-лизосомального аппарата реабсорбции белка и носят необратимый характер. Примером гиалиновых образований в гепатоцитах являются тельца Мэллори (алкогольный гиалин), которые встречаются не только при алкогольной интоксикации, но и при первичном билиарном циррозе печени, холестазае, болезни Уилсона—Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия).

### Гидропическая дистрофия

Гидропическая (вакуольная, водяночная) дистрофия является проявлением нарушения не только белкового обмена, но и вызванного им

\* Автор раздела «Клеточные дистрофии» — Б.Б. Салтыков.

изменения коллоидно-осмотического давления с накоплением в цитоплазме клеток воды (внутриклеточный отёк). Возникают вакуоли, представляющие собой неравномерное расширение цистерн эндоплазматической сети. Наиболее часто вакуольная дистрофия наблюдается в гепатоцитах (например, при вирусном гепатите), в эпителии канальцев почек (при тяжёлой интоксикации, нефротическом синдроме), кожи (при ветряной оспе), кишечника (при энтеритах, холере) и в клетках коркового слоя надпочечников (при интоксикациях, сепсисе). Вакуоли могут сливаться между собой за счёт разрушения мембран эндоплазматической сети вплоть до формирования одной большой вакуоли, выполняющей практически весь объём цитоплазмы и смещающей сдавленное ядро (кариопикноз) на периферию клетки. Это получило название баллонной дистрофии (или фокального колликвационного некроза), заканчивающейся тотальным колликвационным некрозом.

### Роговая дистрофия

Роговая дистрофия отличается избыточным образованием рогового вещества в клетках многослойного плоского ороговевающего эпителия (гиперкератоз) или формированием кератина на неороговевающем в норме эпителии слизистых оболочек (лейкоплакия). Эти изменения могут носить местный или системный характер и развиваются, как правило, при хроническом воспалении и некоторых гиповитаминозах. У детей в редких случаях можно встретить врождённый гиперкератоз, или ихтиоз, проявляющийся мощными роговыми отложениями на коже.

При местной роговой дистрофии на начальных стадиях развития (после устранения вызвавших её причин) возможно обратное развитие, в противном случае происходит гибель клеток. На фоне гиперкератоза и лейкоплакии значительно возрастает риск злокачественного перерождения. Роговая дистрофия может иметь место и в последнем случае. Так, обязательным признаком ороговевающего рака являются «раковые жемчужины», состоящие из скоплений кератина.

### Врождённые паренхиматозные диспротеинозы

Эти патологические состояния развиваются у детей грудного или раннего детского возраста вследствие различных наследуемых ферментопатий (см. «Недостаточность ферментов»), что приводит к нарушениям всасывания тех или

иных аминокислот в кишечнике (синдром недостаточного всасывания — мальабсорбции, МКБ: K90 Нарушения всасывания в кишечнике), внутриклеточного метаболизма (см. «Болезни накопления») и реабсорбции в канальцах почек (см. «Аминоацидурия»). Непременным следствием названных нарушений являются нарушения синтеза клеточных белков. В связи с этим формируется белковая недостаточность (МКБ: E40–E46 Недостаточность питания), проявляющаяся поражением головного мозга, почек, практически любой системы органов и тканей. Классические заболевания этой группы: фенилкетонурия (ФКУ), цистиноз, тирозиноз.

- При ФКУ — наиболее часто встречающемся наследуемом заболевании — происходит накопление фенилаланина, а также фенилпировиноградной кислоты. У ребёнка развивается прогрессирующая олигофрения (за счёт микроцефалии со снижением числа нейронов и диффузного глиоза), невропатия (вследствие нарушения миелинизации), пониженная пигментация (из-за недостатка тирозина, идущего на синтез меланина) кожи, глаз и волос, возникают дерматозы с характерным мышинным запахом (вызванным наличием в поте фенилуксусной кислоты).
- При цистинозе в клетках ретикулоэндотелиальной системы, костного мозга, печени, почек, селезёнки, лимфатических узлов, глаз накапливается цистин, вызывая тяжёлые поражения названных органов. Диагноз можно поставить при обнаружении полигональных кристаллов цистина, при офтальмологическом осмотре или при морфологическом исследовании биоптата (например, собственно кожи). У многих больных развивается нефропатия (начинающаяся с поражения канальцев, а затем захватывающая и клубочки) с протеинурией, фосфатурией, гипокалиемией, вызывающая ренальную остеопатию с выраженной деформацией длинных трубчатых костей, замедлением роста. Наблюдается гепато- и спленомегалия без выраженного нарушения функции этих органов. Вследствие поражения роговицы возможна фотофобия. Смерть наступает, как правило, в возрасте 2–8 лет от хронической почечной недостаточности (ХПН), но существуют и доброкачественно протекающие формы болезни.
- При тирозинозе происходит накопление тирозина и продуктов его распада, прежде всего оксифенилпировиноградной кислоты. Развиваются гепатомегалия с последующим пере-

ходом в мелкоузловой цирроз печени, нефропатия (вначале тубулярная, а затем и гломерулярная), ренальная остеопатия, выраженная отсталость в физическом, реже — психическом развитии, возникающая в результате уменьшения числа нейронов и разрастания глии. Смерть больного ребёнка наступает обычно в первые месяцы после рождения от печёночной и почечной недостаточности. У недоношенных новорождённых в ряде случаев наблюдается гипертирозинемия, обусловленная временной недостаточностью ферментов в результате функциональной незрелости гепатоцитов. Это состояние практически не даёт клинической симптоматики и полностью проходит, как правило, ко второму месяцу жизни.

### ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ЛИПИДОЗЫ

Клеточные жировые дистрофии проявляются накоплением в цитоплазме клеток липидов (нейтральные жиры, триглицериды, фосфолипиды, холестерин). Наиболее распространённой причиной липидозов являются состояния, сопровождающиеся гиперлипидемией. Кроме того, паренхиматозные липидозы развиваются при отравлениях гепатотропными ядами, гипоксии любого генеза, интоксикациях, алиментарных состояниях (белковая, витаминная недостаточность), врождённых ферментопатиях. Все эти факторы приводят или к избыточному поступлению жира в цитоплазму (*инфильтрация*) или к разрушению содержащих липиды структур органелл в результате снижения окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ, прямого повреждения внутриклеточных мембран (*декомпозиция*) или понижения выведения липидов из клетки вследствие блокирования транспортных систем.

Большое значение в развитии жировой дистрофии придается недостатку липотропных факторов (метионин, холин, лецитин, экстракты поджелудочной железы, витамин В<sub>12</sub> и др.), нормализующих липидный обмен. Так называемое алипотропное ожирение возможно и при действии алипотропных факторов (этанол, хлороформ, четырёххлористый углерод), блокирующих действие липотропных веществ.

**Морфология.** Наиболее часто паренхиматозный липидоз развивается в печени, миокарде, реже — в почках. При морфологическом исследовании (в зависимости от выраженности изменений) выделяют пылевидную, мелкокапельную и крупнокапельную жировую дистрофию.

**Печень.** К жировой дистрофии печени, или жировому гепатозу (стеатоз печени), приво-

дят различные механизмы, но чаще всего — инфильтрация или трансформация. Поражение гепатоцитов начинается с обратимого пылевидного, мелкокапельного ожирения и заканчивается крупнокапельной дистрофией (как правило, необратимой). В ряде случаев наблюдается формирование «перстневидных клеток», в которых вся цитоплазма выполнена жировой вакуолью, смешивающей ядро с клеточной мембраной. В большинстве случаев максимальные изменения возникают в гепатоцитах периферии долек, тогда как центролобулярные клетки поражаются меньше. Макроскопические изменения зависят от степени нарушений жирового обмена. В выраженных случаях орган увеличен в размерах, дряблой консистенции, с гладкой капсулой, желтовато-коричневого цвета на разрезе («гусиная печень»). Примером алиментарного ожирения является квашиоркор — заболевание, в основе которого лежит хроническая белковая недостаточность при углеводном питании. При этом происходит усиление синтеза жирных кислот в печени, нарушение транспортных систем гепатоцитов (блокируется синтез апопротеинов), активация процессов трансформации углеводов в липиды. Всё это приводит к значительному накоплению последних в цитоплазме клеток.

**Миокард.** Наблюдается пылевидное (или в далеко зашедших случаях — мелкокапельное) ожирение кардиомиоцитов, как правило, в области веноулярного звена микроциркуляторного русла. Это связано с тем, что в основе дистрофии находятся гипоксия или интоксикация любого генеза, запускающие механизм декомпозиции. Инфильтрация кардиомиоцитов имеет меньшее значение. Недостаток кислорода приводит к активизации анаэробного гликолиза, значительному снижению содержания АТФ, нарастающему ацидозу и повреждению митохондрий, что ещё более усугубляет энергетический дефицит. Жировая дистрофия миокарда является морфологическим проявлением сердечной недостаточности. Макроскопически сердце при этом увеличено в размерах, дряблой консистенции, с растянутыми полостями предсердий и желудочков, желтовато-коричневой окраской миокарда на разрезе. Со стороны эндокарда (особенно в области папиллярных и трабекулярных мышц) отмечается мелкая желтовато-белесоватая исчерченность («тигровое сердце»).

**Почки.** Жировая дистрофия почек обусловлена инфильтрацией эпителия канальцев при

гиперлипидемии, наблюдаемой, как правило, при нефротическом синдроме. Увеличение количества липидов в сыворотке крови приводит к гиперлипидурии и накоплению жиров в цитоплазме эпителиоцитов в результате их реабсорбционной недостаточности. Гистологически при этом отмечаются мелкокапельные жировые включения. Внешний вид органа практически не меняется. Паренхиматозный липидоз почек обычно сочетается с белковой (гиалиново-капельной или вакуольной) дистрофией эпителия канальцев.

Накопление липидов может происходить и в результате резорбтивного ожирения за счёт фагоцитоза свободных жировых масс макрофагами и гистиоцитами, что приводит к заполнению жиром цитоплазмы этих клеток, называемых пенстыми или ксантомными (от греч. *xanthos* — рыжий, жёлтый, так как клетки окрашиваются суданом III в оранжевый или желтовато-красный цвет).

**Исход** паренхиматозной жировой дистрофии зависит от её выраженности. В большинстве случаев пылевидного и мелкокапельного ожирения процесс может быть обратим, тогда как при крупнокапельной дистрофии (вследствие значительных структурных изменений в цитоплазме) развивается некроз клетки.

#### **Врождённые паренхиматозные липидозы**

Врождённые паренхиматозные липидозы (МКБ: E75 Нарушения обмена сфинголипидов и другие болезни накопления липидов), в отличие от приобретённых жировых дистрофий, проявляются первичным и системным отложением и накоплением липидов с последующим повреждением ими клеточных ультраструктур (вплоть до некроза клетки). Вот почему эти заболевания зачастую относят к тезауридозам (болезни накопления).

Часть ферментов, недостаточность которых приводит к развитию этих патологических состояний, относится к группе кислых гидролаз, содержащихся в лизосомах, в связи с этим системные липидозы рассматривают как лизосомальные болезни. К ним, в частности, относятся цереброзидозы (например, болезнь Гоше), сфинголипидозы (например, болезнь Ниманна—Пика), ганглиозидозы (например, болезни Тэя—Сакса и Сэндхоффа), метахроматическая лейкодистрофия и ряд других болезней.

Другая группа тезауридозов связана с накоплением фитановой кислоты и длинноцепочечных жирных кислот вследствие наследственных дефектов пероксисом.

- При острой церебральной генерализованной (инфантильной) форме болезни Гоше (тип II) глюкоцереброзиды накапливаются в печени, селезёнке, костном мозге, лимфатических узлах, а также в головном мозге, лёгких, эндокринных железах, что приводит к прогрессирующей олигофрении, гепато-, сплено-мегалии и кахексии. Смерть наступает обычно в первые два года жизни ребёнка от бульбарного паралича. При хроническом варианте течения болезни (болезнь Гоше типа III), когда нарушается метаболизм не всех, а лишь части глюкоцереброзидов, отмечаются сплено-мегалия и гиперспленизм, панмиелофтиз, геморрагический диатез, остеопороз и деформация костей голеней, позвоночника. Основным диагностическим критерием является обнаружение крупных, часто многоядерных гистиоцитов, диаметром 70—100 мкм, с сетчатой сферической цитоплазмой, заполненной липидами. Эти клетки (клетки Гоше) хорошо окрашиваются суданом III и PAS-положительны. В нейронах отмечаются отёк, гомогенизация цитоплазмы, кариопикноз и кариорексис, сопровождаемые очаговой пролиферацией нейроглии.
- При болезни Ниманна—Пика уже со 2-го полугодия жизни отмечаются гепато- и сплено-мегалия, отставание в психическом развитии, гипотония, истощение, неврологическая симптоматика, вызванные накоплением сфингомиелина (придающего поражённым органам коричневатого-жёлтого цвета) в макрофагах, а затем — в эпителиальных и мезенхимальных клетках практически всех органов и тканей, но особенно печени, селезёнки, костного мозга, ЦНС и кожи. Смерть наступает, как правило, в возрасте 2—3 лет. Для заболевания характерны суданфильные клетки Пика диаметром 50—80 мкм, иногда многоядерные и с пенистой цитоплазмой. Окраска на сфингомиелины по методу Смита—Дитриха позволяет дифференцировать их с похожими клетками Гоше.
- Болезнь Тэя—Сакса клинически проявляется у 4—6-месячных детей прогрессирующим ухудшением зрения (вплоть до слепоты), снижением интеллекта, обездвиженностью из-за поражения клеток ЦНС, а также кахексией, являющейся (наряду с очаговой пневмонией) наиболее частой причиной смерти, наступающей в течение 2—3-го года жизни. Характерным для заболевания является наличие вишнево-красного пятна с серовато-белой каймой в области центральной ямки сетчатки глаз,

выявляемого при офтальмоскопическом обследовании. При морфологическом исследовании отмечаются увеличенные ганглиозные клетки коры головного и спинного мозга, заполненные липидами, смещающими ядро на периферию. Аналогичные изменения претерпевают сетчатка глаз, печень, селезёнка (без их увеличения), нервные сплетения. Поражение последних позволяет поставить диагноз при гистологическом исследовании ректобиоптата майсснеровского сплетения.

### ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ УГЛЕВОДНЫЕ ДИСТРОФИИ

Откладывающиеся в клетках углеводы относятся к полисахаридам (гликоген), гликопротеинам и гликолипидам.

#### ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ГЛИКОГЕНОЗЫ

Нарушения обмена гликогена (МКБ: E74 Другие нарушения обмена углеводов) проявляются не только в увеличении, но и в уменьшении его количества в цитоплазме клеток, что наиболее часто имеет место при СД.

**Сахарный диабет.** За счёт усиления процессов гликогенолиза, обусловленного инсулинопенией, запасы гликогена в депо (особенно в гепатоцитах) уменьшаются, что способствует развитию жировой дистрофии клеток. При этом в ядрах гепатоцитов появляются включения гликогена, вымывающиеся при окраске гематоксилином и эозином, что придаёт ядрам «дырчатый» или «пустой» вид. В то же время в почках (вследствие синтеза в цитоплазме гликогена) возникает вызванная гипергликозурией «гликогенная инфильтрация» эпителия проксимальных и дистальных канальцев. Уменьшение количества гликогена в клетках возможно и при гипоксии любого генеза (например, в мышцах после длительной физической нагрузки), но эти изменения носят транзиторный характер.

**Сахарный диабет матери.** У детей раннего грудного возраста в ряде случаев обнаруживаются избыточные отложения гликогена в миокарде, почках, печени, скелетных мышцах. Этот вторичный транзиторный гликогеноз наблюдается при СД матерей (то есть речь идёт о проявлениях диабетической фетопатии) и проходит через несколько недель после рождения.

**Гемолитическая болезнь новорождённых.** Вторичный гликогеноз может возникать в

миокарде у плодов с гемолитической болезнью.

**Слизистая дистрофия.** При нарушениях обмена гликопротеинов в клетках происходит накопление муцинов и мукоидов (слизистая дистрофия), что, как правило, отмечается при воспалении слизистых оболочек. Продуцируемая избыточно слизь может вызвать закупорку протока или, например, бронха с развитием слизистых кист, ателектазов. Накопление слизеподобных веществ в ряде случаев приводит к коллоидной дистрофии, что наблюдается при коллоидном зобе.

#### ВРОЖДЁННЫЕ ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ГЛИКОГЕНОЗЫ

В основе гликогенозов (МКБ: E74.0 Болезни накопления гликогена), относящихся к болезням накопления, лежат врождённые и наследуемые ферментопатии. Существует множество вариантов паренхиматозных гликогенозов, диагноз которых можно поставить при выявлении недостаточности конкретного фермента, а также при биопсийном обнаружении избыточного количества гликогена в цитоплазме клеток.

**Болезнь фон Гирке.** Заболевание начинается в раннем детском возрасте проявлениями гипогликемии и кетонемии. Характерны развитие вторичного гипофизарного ожирения (жир откладывается главным образом на лице, приобретающем «кукольный» вид), увеличение в размерах почек, значительная гепатомегалия, обусловленная не только углеводной, но и жировой дистрофией гепатоцитов. Отмечается значительное увеличение гликогена в лейкоцитах. Накопление гликогена в поражённых клетках столь значительно, что они остаются PAS-положительными даже после фиксации материала в формалине. Большинство детей погибает от ацидотической комы или присоединившейся инфекции.

**Болезнь Помпе** (гликогеноз типа II, OMIM 232300, 17q25.2–q25.3, ген *GAA*, p) — дефицит лизосомной  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы (КФ 3.2.1.20) приводит к поражению сердца, поперечнополосатых и гладких мышц и проявляется в возрасте до одного года жизни отставанием в массе тела, кардиомегалией, общей мышечной слабостью. Накопление гликогена в миокарде, диафрагме и других дыхательных мышцах способствует нарастающей сердечной и дыхательной недостаточности. Гликоген откладывается также в языке (глоссомегалия), гладких мышцах пищевода,

желудка, что вызывает затруднение глотания, картину пилоростеноза, сопровождающегося рвотой. Летальный исход наступает в первые годы жизни не только от сердечной или дыхательной недостаточности, но часто и от аспирационной пневмонии.

**Болезнь Форбса–Кори.** Накопление атипичного гликогена (лимитдекстрина) уже на 1-м году жизни приводит к умеренной гепатомегалии, небольшому увеличению сердца, гипотонусу скелетных мышц, что не является опасным для жизни, почему заболевание иногда называют доброкачественным гликогенозом.

**Болезнь Андерсен.** Нарушается структура гликогена (напоминает растительные полисахариды — пектиды), откладывающегося в клетках печени, селезёнки и лимфатических узлов с развитием в последующем цирроза печени. Заболевание проявляется в конце грудного или в раннем детском возрасте в виде мелкоузлового цирроза печени с портальной гипертензией. При ЭМ-исследовании в цитоплазме поражённых клеток обнаруживаются включения аномального гликогена, состоящего из тёмной массивной центральной части (образованной гранулярным и ветвистым материалом), окружённой светлым тонким периферическим ободком.

**Болезнь МакАрлда.** У больных (как правило, в возрасте старше 10 лет) наблюдаются боли в мышцах, общая слабость после физической нагрузки. В ряде случаев отмечается тёмный цвет мочи из-за присутствия в ней миоглобина. В состоянии покоя указанная симптоматика не наблюдается. Изменения затрагивают только скелетную мускулатуру, в цитоплазме мышечных волокон находятся PAS-положительные включения гликогена. Прогноз благоприятен.

### **МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ И МУКОЛИПИДОЗЫ**

К этой группе относятся болезни накопления, развивающиеся при мутациях ферментов, обеспечивающих метаболизм сфинголипидов, гликолипидов и мукополисахаридов. Существует множество нозологических единиц, в значительной степени перекрывающих друг друга. Классификация заболеваний запутана (см. статьи «Муколипидозы» и «Мукополисахаридозы»). Для больных с многими страданиями рассматриваемой группы характерен фенотип гарголизма.

**Гарголизм.** У больных уже к концу 1-го года жизни отмечается низкий рост, характерный фенотип — массивный череп, втянутый корень носа, сросшиеся брови, толстые губы, большой язык, короткая шея. Одним из симптомов является своеобразное выражение лица — «лицо, выплёвывающее воду». Наблюдаются помутнение роговицы, гепато- и спленомегалия, склонность к пупочным и паховым грыжам, скелетные аномалии вследствие нарушения перистального и энхондрального окостенения (фиксированный кифоз в области торакально-поясничного сочленения, ограниченная подвижность суставов, искривления длинных трубчатых костей), отсталость в психическом развитии и иногда тугоухость (вплоть до глухоты), низкий хриплый голос. При клинико-лабораторном обследовании характерным признаком заболевания является тёмно-синяя зернистость лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови. В поражённых ганглиозных клетках откладывается трудно растворимый гликолипопротеин, тогда как в клетках миокарда, печени, селезёнки, хрящевой и фиброзной ткани, а также в эндотелиоцитах интимы кровеносных сосудов — гликопротеины и гликолипиды. Дети погибают обычно до 12-летнего возраста от сердечно-сосудистой недостаточности или вторичной инфекции.

### **Стромально-сосудистые дистрофии\***

Стромально-сосудистые (мезенхимальные) дистрофии — нарушения метаболизма, происходящие в соединительной ткани и стенках сосудов. Эти дистрофии развиваются на территории гистиона. Основной механизм их развития — нарушение транспортных систем трофики — кровообращения и лимфообращения. Характерная особенность — не только сочетание различных видов дистрофий, но и возможность их перехода одной в другую. Стромально-сосудистые дистрофии подразделяют на белковые (диспротеинозы), жировые (липидозы) и углеводные. Характеристика липидозов и углеводных дистрофий дана в предыдущем разделе главы. Здесь мы уделим основное внимание стромально-сосудистым диспротеинозам.

К стромально-сосудистым белковым дистрофиям (диспротеинозам) относят мукоидное набухание, фибриноидное набухание (фибриноид), гиалиноз и амилоидоз.

- Мукоидное набухание, фибриноидное набухание и гиалиноз нередко являются последовательными стадиями дезорганизации соединительной ткани (один из основных морфологических признаков группы ревматических болезней). В основе этого процесса находятся накопление продуктов плазмы крови в основном веществе соединительной ткани в результате повышенной тканево-со-

\* Автор раздела «Стромально-сосудистые дистрофии» — В.А. Варшавский.



судистой проницаемости и разрушение компонентов соединительной ткани.

- Амилоидоз — самостоятельный вид белкового диспротеиноза — характеризуется синтезом фибриллярного белка различными клетками (коллективное название — амилоидобласты).

### МУКОИДНОЕ НАБУХАНИЕ

Мукоидное набухание характеризуется поверхностной и обратимой дезорганизацией соединительной ткани в результате накопления и перераспределения гликозаминогликанов (главным образом, гиалуроновой кислоты) в строме органов и в стенках сосудов. Гликозаминогликаны обладают гидрофильными свойствами, поэтому их накопление ведёт к повышению проницаемости и выходу в ткани белков плазмы и гликопротеинов. В результате происходит набухание основного вещества и волокнистого каркаса соединительной ткани. Морфогенетический механизм мукоидного набухания — инфильтрация.

#### Морфология

Чаще всего мукоидное набухание наблюдается при ревматических болезнях, аллергических заболеваниях, атеросклерозе и др. Накопление гликозаминогликанов в основном веществе при окраске гематоксилином и эозином даёт базофилию. Специфическим красителем является толуидиновый синий, который окрашивает очаги мукоидного набухания в сиреневый или красный цвет (*метахромазия*, то есть изменение окраски). Коллагеновые волокна обычно набухают, при этом снижается их устойчивость к действию коллагеназы. Изменения основного вещества и коллагеновых волокон сопровождаются клеточной реакцией — появлением лимфоцитов, плазмочитов и гистиоцитов (макрофагов соединительной ткани). Наиболее хорошо мукоидное набухание выражено в стенках артерий, клапанах сердца, эндокарде — богатых хромотропными веществами тканях. При мукоидном набухании внешний вид органов мало изменён, но функция органа страдает в той или иной степени.

**Исход** мукоидного набухания: либо полное восстановление тканей, либо переход в фибриноидное набухание.

### ФИБРИНОИДНОЕ НАБУХАНИЕ

Фибриноидное набухание (фибриноид) — глубокая и необратимая дезорганизация соединительной ткани и стенок сосудов, в основе ко-

торой находятся разрушение коллагеновых волокон, основного вещества и выраженная повышенная проницаемость. В результате образуется фибриноид — сложное вещество, состоящее из белков и полисахаридов, разрушенных коллагеновых волокон, основного вещества и плазмы крови, а также клеточных нуклеопротеинов. Обязательный компонент фибриноида — фибрин, образующийся из фибриногена под действием тканевой тромбокиназы. Морфогенетические механизмы фибриноида — декомпозиция и инфильтрация.

#### Морфология

Внешний вид органов при фибриноидном набухании изменяется мало, хотя функции страдают сильно. При фибриноидном набухании пучки коллагеновых волокон пропитываются белками плазмы. Микроскопически они становятся гомогенными, эозинофильными и пикринофильными, резко ШИК-положительными и пиронинофильными при реакции Браше на РНК. Иммуногистохимически всегда определяется фибрин. Фибриноидные изменения соединительной ткани и сосудов, как правило, встречаются при ревматических болезнях. Фибриноид сосудов наиболее часто наблюдается при аллергических реакциях в тканях, при артериальной гипертензии и гипертонической болезни (ГБ), на дне хронической язвы желудка, в клубочках почек при гломерулонефрите и др. Различают местный фибриноид, возникающий при воспалении, и системный фибриноид (распространённый), наблюдаемый при злокачественном течении ГБ, а также при ревматических болезнях.

**Исход** фибриноидного набухания двойкий. При глубоких необратимых изменениях возникает фибриноидный некроз ткани и сосудов в участках с перифокальной макрофагальной клеточной реакцией, либо развивается гиалиноз той же локализации.

#### ГИАЛИНОЗ

Гиалиноз характеризуется образованием в соединительной ткани однородного полупрозрачного белкового вещества, напоминающего гиалиновый хрящ. Гиалиноз рассматривается как разновидность склероза.

- **Гиалин** — фибриллярный белок, в состав которого входят разрушенные компоненты соединительной ткани, плазменные белки, иммуноглобулины (Ig), комплемент, липиды.

Все перечисленные элементы гиалина выявляются с помощью иммуногистохимического метода. Гиалин устойчив к кислотам, щелочам, протеолитическим ферментам. Он хорошо окрашивается эозином, кислым фуксином, пикринофилен при окраске по ван Гизону, ШИК-положителен.

- **Причины гиалиноза:** ангионевротические, метаболические и иммунопатологические процессы, возникающие при различных заболеваниях.
- Морфогенетические **механизмы гиалиноза** — декомпозиция и инфильтрация. Декомпозиции подвергаются волокнистые компоненты соединительной ткани и её клеточные элементы. Инфильтрация обусловлена повышенной тканево-сосудистой проницаемостью и накоплением плазменных белков в изменённой соединительной ткани с последующей преципитацией и образованием гиалина.

По распространённости гиалиноз может быть системным или местным. Различают гиалиноз сосудов и гиалиноз собственно соединительной ткани.

#### Гиалиноз сосудов

Гиалиноз сосудов развивается главным образом в мелких артериях и артериолах. Его развитию предшествует повреждение эндотелия, базальной мембраны и гладкомышечных клеток (ГМК) стенки вследствие ангионевротических, метаболических и иммунопатологических процессов. Разрушенные элементы стенки пропитываются плазменными белками крови и становятся плотными.

**Морфология.** Гиалин локализуется подэндотелиально, он оттесняет и разрушает эластическую мембрану, средняя оболочка сдавливается и атрофируется, в результате стенка сосуда утолщается, гомогенизируется, просвет сосуда резко суживается.

- Гиалиноз мелких артерий и артериол носит **системный характер**, он наиболее выражен в почках, головном мозге, сетчатке глаза, поджелудочной железе, селезёнке и коже. Особенно характерен гиалиноз для ГБ, различных артериальных гипертензий, для СД (диабетическая микроангиопатия) и для заболеваний с выраженными иммунопатологическими изменениями.

Гиалиноз артерий селезёнки — физиологическое явление, отражающее функционально-морфологические особен-

ности органа, это местный процесс, он возникает в связи с функцией депонирования крови.

- Гиалин, образующийся в стенках мелких артерий и артериол, имеет **гематогенное происхождение**. Для его возникновения в отдельных случаях имеют значение и метаболические, и иммунопатологические механизмы. Поэтому, руководствуясь особенностями морфогенеза гиалиноза сосудов, выделяют 3 вида сосудистого гиалина.
  - Простой гиалин, возникающий вследствие повышенной плазматической проницаемости, наблюдается при доброкачественном течении ГБ или артериосклерозе. Гиалин содержит в основном белки плазмы крови.
  - Липогиалин, содержащий, помимо белков, липопротеины (ЛП) и липиды; обнаруживается обычно при СД.
  - Сложный гиалин, формирующийся из продуктов разрушения сосудистой стенки при иммунологическом конфликте (чаще наблюдается при ревматических болезнях).

#### Гиалиноз собственно соединительной ткани

Гиалиноз собственно соединительной ткани наблюдается в исходе фибриноидного набухания, которое наиболее часто встречается как выражение системных заболеваний, сопровождаемых иммунными нарушениями. Иногда гиалиноз может носить и местный характер (например, в дне хронической язвы желудка, в очагах хронического воспаления). Местным является и гиалиноз, развивающийся в исходе склероза в рубцах, спайках серозных полостей, в стенках сосудов в связи со старением, при организации тромбов. Аналогичный механизм имеет гиалиноз некротизированных тканей и фибринозных наложений на серозных оболочках.

**Морфология.** Гистологически участки соединительной ткани, подвергающиеся гиалинозу, теряют фибриллярность, сливаются в однородную плотную хрящеподобную массу, клеточные элементы в ней сдавливаются и атрофируются.

**Исход.** Снижение функции (вплоть до её потери) органов и тканей. Местный гиалиноз, как правило, не оказывает существенного влияния на организм и часто протекает незаметно.

#### АМИЛОИДОЗ

Амилоидоз (МКБ: E85 Амилоидоз, E85.0 Наследственный семейный амилоидоз без невропатии, E85.1 Невротический наследственный семейный амилоидоз, E85.2 Наследственный

семейный амилоидоз неуточнённый, E85.3 Вторичный системный амилоидоз, E85.4 Ограниченный амилоидоз, E85.8 Другие формы амилоидоза, E85.9 Амилоидоз неуточнённый) — стромально-сосудистый диспротеиноз, характеризующийся отложением в межтканевой ткани фибриллярного белка (амилоида), что приводит к атрофии паренхимы и функциональной недостаточности органов. В зависимости от химического состава фибриллярного амилоидного белка различают несколько видов амилоидоза. Амилоидоз может быть местным или генерализованным, когда вовлекаются все системы организма. Амилоидоз имеет различные клиничко-морфологические формы в зависимости от преимущественного поражения того или иного органа и протекает либо бессимптомно, либо крайне тяжело, заканчиваясь смертью.

### Амилоид

Амилоид — белково-полисахаридное соединение фибриллярной структуры. При изучении в СМ и применении стандартных методов окраски амилоидные отложения выглядят как аморфные эозинофильные гиалиноподобные массы, которые располагаются внеклеточно и при значительном накоплении приводят к замещению нормальных элементов межклеточного вещества и атрофии специализированных клеток органа. Состав амилоида непостоянен и зависит от основного заболевания.

Существует множество клинически и биохимически отличных форм амилоида, но амилоид всегда формирует сходные вторичные структуры —  $\beta$ -складчатую конформацию, устойчивую к протеолитическому расщеплению. Все амилоидные белки состоят из 2 основных компонентов: фибриллярного и нефибриллярного (Р-компонент). Кроме того, в составе амилоида присутствуют полисахариды.

Фибриллярный компонент специфичен для каждого амилоидного белка, именно он определяет разновидность амилоида. На различиях фибриллярного компонента амилоида основана современная классификация амилоидозов. Указанный белок образует длинные неветвящиеся и ригидные, несколько закрученные фибриллы диаметром 7,5–15 нм. Фибриллярные белки составляют примерно 95% амилоида.

Р-компонент амилоида (OMIM \*104770, ген *SAP*, 1q12-q23) — белок с молекулярной массой около 200 000. При ЭМ он выглядит как

пентагональная структура, в которой можно выделить 5 СЕ диаметром около 2,5–4 нм. Все типы амилоида содержат Р-компонент. Он идентичен нормальному компоненту сыворотки крови — сывороточному амилоиду Р (*SAP*, от англ. *Serum Amyloid P*), его предшественнику. На него приходится примерно 5% состава амилоида.

Лишь небольшая часть вещества представлена гликозаминогликанами и гликопротеинами. Именно наличие полисахаридного компонента обуславливает способность амилоида при воздействии йода в присутствии кислоты окрашиваться в синий цвет.

Клетки различных органов, обладающие способностью захватывать предшественников амилоида из крови и преобразовывать их в собственно амилоид, называются амилоидобластами. Чаще всего в роли амилоидобластов выступают клетки ретикулоэндотелиальной системы: макрофаги селезёнки и других органов, клетки фон Купффера в печени, мезангиальные клетки в почках.

**Макроскопически** амилоид можно выявить способом, предложенным фон Вирховом, с применением йода и соляной кислоты, в результате в присутствии амилоида возникает синее окрашивание.

**Микроскопически** амилоид выявляют с помощью ряда красителей: Конго красным, генциановым (метиленовым) фиолетовым, тиофлавином Т. Амилоид выявляется также с помощью поляризационной микроскопии, он даёт двойное красно-зелёное лучепреломление окрашенных Конго красным участков. Подобный эффект обусловлен тем, что фибриллярные отложения, ориентированные в одной плоскости, имеют одно свечение (цвет), а ориентированные перпендикулярно — другое. Конго красный — наиболее распространённый краситель для диагностики амилоида.

**Иммуногистохимический метод** — один из наиболее точных методов морфологической диагностики амилоидоза. В настоящее время применяют моноклональные АТ к фибриллярному белку амилоида.

**ЭМ** также может быть применена для определения природы межклеточных отложений. С помощью ультраструктурных исследований удаётся определить фибриллярный характер, особенности расположения фибрилл и наличие Р-компонента.

## Классификации

Амилоид и амилоидозы (по рекомендации Международного общества по изучению амилоидоза) классифицируют в зависимости от химического состава. Обозначение отложений амилоида начинается с буквы А (от англ. *amyloid*), за которой без пробела следует детализация белка, образующего амилоид. Например, AL означает амилоидоз из лёгких (L, от англ. *light*) цепей Ig.

Согласно клинической классификации, амилоидозы подразделяют на первичные (возникающие без каких-либо предшествующих заболеваний, в том числе наследственные формы амилоидоза) и вторичные (на фоне других заболеваний). В зависимости от распространённости отложения амилоидного белка различают системные (генерализованные, с вовлечением многих органов и тканей) и локализованные (с поражением одного органа или одной системы) амилоидозы.

Известно множество наследственных форм амилоидоза: амилоидозы V (OMIM 105120), VI (OMIM 105150), VII (OMIM 105210), семейный висцеральный (OMIM 105200), первичный кожный (OMIM 105250), дёсен и конъюнктивы (OMIM 204850), кожный буллёзный (OMIM 204900), кожный семейный (OMIM 30122) и др.

В зависимости от биохимического состава амилоида выделяют AL-, AA-, ATTR-амилоидозы и некоторые другие (встречающиеся редко) виды.

### AL-амилоидоз

AL-амилоидоз (амилоидоз лёгких цепей) — наиболее распространённая в клинической практике форма системного амилоидоза. Он возникает при накоплении в тканях специфического белка, обозначаемого термином «AL-амилоид». Основными источниками формирования фибрилл этого типа амилоида служат лёгкие цепи циркулирующих в крови моноклональных  $\gamma$ -глобулинов. AL-амилоид накапливается при первичном амилоидозе, а также при вторичном амилоидозе на фоне патологии плазматических клеток (наиболее часто при множественной миеломе и В-клеточной лимфоме). Однако на практике разграничить первичный и вторичный характер AL-амилоидоза бывает достаточно сложно, так как у пациента с диагнозом «первичный амилоидоз» в последующем часто обнаружива-

ют какую-либо патологию плазматических клеток, а при первичном амилоидозе в костном мозге можно обнаружить большое количество плазматических клеток, секретирующих молекулы предшественника AL-амилоида. AL-амилоидоз носит системный характер. Его считают наиболее распространённой формой амилоидоза,

**Патогенез.** Основная причина развития AL-амилоидоза — нарушение образования Ig плазматическими клетками. Такие условия развиваются, например, при множественной миеломе, иммунобластической лимфоме и другой патологии плазматических клеток (иммунологически активированных В-лимфоцитов, синтезирующих Ig). Даже при отсутствии достоверно определяемой опухоли у пациентов с AL-амилоидозом в костном мозге обнаруживают большое количество плазматических клеток, активно секретирующих предшественников AL-амилоида. Неопластически изменённые В-лимфоциты начинают синтезировать аномальное количество однотипных специфических  $\gamma$ -глобулинов (моноклональная гаммапатия) и продуцируют М-протеин (при миеломе). Помимо синтеза полных молекул Ig, происходит изолированный синтез лёгких цепей (белок Бенс-Джонса), а также к- и X-цепей. Тяжёлые цепи Ig оказываются вовлечёнными в патогенез амилоидоза гораздо реже. Лёгкие цепи Ig в большом количестве циркулируют в крови, причём небольшие молекулы белка Бенс-Джонса обнаруживают в моче. Таким образом, AL-амилоид представлен в тканях различными частями лёгких цепей Ig, имеющих у каждого человека индивидуальную аминокислотную последовательность.

### Фрагментирование предшественников амилоида.

Несмотря на различный аминокислотный состав, AL-амилоид всегда состоит из одних и тех же сегментов общего белка-предшественника. Причина этого явления, по-видимому, такова, что AL-амилоид является фрагментом более крупной белковой молекулы, который образуется при её протеолизе. Тесная анатомическая связь между отложениями AL-амилоида и фагоцитирующими клетками доказывает, что протеолитический процесс происходит именно в этих клетках. Так, в культуре костного мозга, взятой от пациентов с миеломой, может появляться AL-амилоид с фибриллярными отложениями, которые связаны с макрофагами. Вероятно, большое количество субстрата (к- и X-лёгкие цепи) в сочетании с наличием кле-

точных протеолитических ферментов может приводить к появлению отложений AL-амилоида.

Таким образом, в патогенезе AL-амилоидоза существенную роль играют макрофаги, ретикулоэндотелиальные и эндотелиальные клетки, которые осуществляют частичную деградацию появляющихся в большом количестве в плазме крови моноклональных  $\gamma$ -глобулинов и их фрагментов (лёгких цепей,  $\kappa$ - и  $\lambda$ -цепей). Лизосомальное разрушение этих фрагментов с последующим выделением во внеклеточное пространство фагоцитирующими клетками создаёт условия для самосборки амилоидных фибрилл с присоединением гликозаминогликанов межклеточного пространства (а также гликопротеинов крови) и сывороточного компонента. В этих условиях оправдано предположение о двух возможных механизмах, ведущих к образованию фибрилл AL-амилоида.

1. Нарушение деградации лёгких цепей моноклональных Ig с образованием промежуточных полипептидных фрагментов, способных к сборке в амилоидные фибриллы.
2. Появление лёгких цепей с особыми вторичными и третичными структурами вследствие специфических аминокислотных замен.

Самосборка амилоида и соединение его фибрилл с гликопротеинами сыворотки крови и гликозаминогликанами внеклеточного вещества представляют собой заключительный этап формирования амилоидных масс, связывающихся с волокнами собственно соединительной ткани — ретикулярными и коллагеновыми. Для периретикулярно располагающегося амилоида наиболее типичная локализация — мембраны сосудов и желёз, а также по ходу волокон ретикулярной стромы паренхиматозных органов. Характерно поражение селезёнки, печени, почек, надпочечников, кишечника, внутренней оболочки сосудов мелкого и среднего калибра (так называемый паренхиматозный амилоидоз). Для периколлагенового амилоидоза более типично вовлечение адвентициальной оболочки кровеносных сосудов крупного и среднего калибров, нервов, стромы миокарда, поперечнополосатой и гладкой мускулатуры, кожи (так называемый мезенхимальный амилоидоз). Безусловно, по мере прогрессирования процесса и при значительных отложениях амилоида преимущественно периретикулярный или периколлагеновый характер расположения фибрилл теряется.

### AA-амилоидоз

AA-амилоидоз возникает при накоплении в тканях белков SAA (от англ. *Serum Amyloid A*) — обычных компонентов плазмы крови, концентрация которых резко (примерно в 1000 раз) увеличивается при воспалительных заболеваниях (другими словами, белки SAA — SAA1, SAA2 и SAA3 — белки острой фазы воспаления). В отличие от AL-амилоида, аминокислотная последовательность белков SAA постоянна и не зависит от основного заболевания. Белки SAA (OMIM 104750, 104751 и 104752) способны превращаться в AA-амилоид.

Патогенез вторичного амилоидоза окончательно не выяснен, но основные его звенья могут быть указаны достаточно достоверно. Хроническое воспаление приводит к активации синтеза белка SAA печенью. Таким образом, хотя бы часть белка-предшественника при вторичном амилоидозе оказывается результатом нормальной реакции организма на воспаление. Апопротеин (apoSAA) первично синтезируется в печени и связывается с ЛП высокой плотности (ЛПВП). Именно эта форма циркулирует в крови. При разрушении ЛП высвобождаются СЕ с молекулярной массой 12 000—14 000 (т.е. apoSAA), активизирующие иммунные реакции как на белок SAA, так и на AA-амилоид. Синтез apoSAA в печени происходит после стимуляции синтеза мРНК ИЛ1 и ИЛ6, которые освобождаются из активированных клеток воспаления. Само по себе увеличение уровня SAA в плазме ещё не приводит к обязательному отложению амилоида в тканях по нескольким причинам. Для формирования амилоидоза необходима неполная деградация белка SAA до небольших фрагментов растворимых молекул белка AA, что возможно при неполном дефектном ферментном расщеплении белка SAA. Наиболее вероятными клеточными типами, участвующими в незавершённой деградации белка SAA, являются мононуклеарные фагоциты. Как и при AL-формах амилоидоза, эти клетки фактически фрагментируют молекулы белков-предшественников, которые путём экзоцитоза выделяются в ткани, где к ним присоединяются гликозаминогликаны, сывороточный гликопротеин (P-компонент) и происходит самосборка AA-амилоида. Кроме того, начинает синтезироваться специфический гликопротеин — амилоидстимулирующий фактор, без которого формирование отложений амилоида не происходит. Предполагают,

что амилоидстимулирующий фактор каким-то образом нарушает нормальный метаболизм белка SAA в фагоцитирующих клетках.

Таким образом, для формирования отложений амилоида необходимо наличие как минимум 3 факторов.

1. Усиленный синтез apoSAA.
2. Усиленный синтез амилоидстимулирующего фактора.
3. Наличие очага воспаления.

Вероятность проникновения в ткани готовых белковых фрагментов, самостоятельно возникающих в крови при деградации белков SAA и циркулирующих в плазме при хронических воспалительных или некоторых опухолевых заболеваниях, также весьма вероятна. Подобное предположение может объяснить, в частности, столь типичные отложения AA-амилоида в клубочках почек и внутренней оболочке кровеносных сосудов. Вероятным и весьма важным звеном в патогенезе может оказаться повышенная сосудистая проницаемость.

Преимущественное расположение AA-амилоида — периретикулярное, для него типично поражение почек, селезёнки, печени, надпочечников, кишечника, внутренней оболочки сосудов мелкого и среднего калибров.

Наиболее часто вторичный амилоидоз возникает при длительно текущем туберкулёзе, бронхоэктатической болезни, хроническом остеомиелите. Несколько реже эту форму заболевания обнаруживают при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, неспецифическом язвенном колите. Среди опухолевых процессов, вызывающих вторичный амилоидоз, следует выделить лимфогранулематоз и почечноклеточный рак. У некоторых этнических групп, связанных определёнными географическими зонами (Средиземноморье), развивается AA-амилоидоз, вызываемый генетически обусловленными формами воспалительных процессов.

Примером может служить семейная средиземноморская лихорадка — заболевание (OMIM 134610, Я; OMIM 249100, р), распространённое в Средиземноморье среди евреев-сефардов, турков, армян и арабов, хотя амилоидоз развивается чаще у первых двух групп. Семейная средиземноморская лихорадка характеризуется дисфункцией полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и рецидивирующими эпизодами серозита, включая перитонит, плеврит, воспаление синовиальных оболочек. Поскольку это рецидивирующее воспаление, то в этом случае образуется AA-амилоид, как и при обычных воспалительных заболеваниях. Причина заболевания: мутации гена, кодирующего белок пирин (маренострин).

### ATTR-амилоидоз

ATTR-амилоидоз (преальбумин-А-амилоидоз). Другое название преальбумина — транстиретин. В норме он является переносчиком тироксина и ретинола. Описано свыше 50 мутаций преальбумина, приводящих к развитию амилоидоза. К ATTR-амилоидозу относятся семейная амилоидная полиневропатия (реже кардиопатия и нефропатия) с аутосомно-доминантным типом наследования и старческий системный амилоидоз. Дефектный преальбумин способен спонтанно преципитировать в фибриллярные структуры и накапливаться в тканях (в отличие от AL- и AA-амилоидозов, в патогенезе которых необходимо участие фагоцитирующих клеток).

• **Семейный ATTR-амилоидоз** обычно проявляется только в середине жизни. Это указывает на значение в развитии этого амилоидоза возрастного фактора. Очень часто эта форма амилоидоза скрывается под маской атеросклероза (сердечная форма). В России описаны единичные наблюдения наследственного семейного амилоидоза.

• **Системный старческий амилоидоз.** В отличие от наследственного семейного амилоидоза, в его основе лежит нормальный транстиретин. Встречается заболевание исключительно в пожилом возрасте (старше 70 лет). По своим клиническим проявлениям сходен с AL-амилоидозом. Основными органами, которые поражаются при этом амилоидозе, являются сердце, сосуды, в меньшей степени — печень.

### Другие формы

**Диализный амилоидоз.** Белком-предшественником является накапливающийся при гемодиализе  $\beta_2$ -микроглобулин, который не фильтруется через большинство диализных мембран современного типа и задерживается в организме. Уровень микроглобулина у больных, находящихся на длительном гемодиализе, повышается в 20–70 раз, что служит основой для развития амилоидоза в среднем через 7 лет. Основными органами-мишенями являются кости, периартикулярные ткани, при массивном отложении амилоида сдавливаются нервы с атрофией иннервируемых мышц.

**Эндокринный амилоидоз.** AE-амилоид выделяют при тяжёлых формах локального амилоидоза, связанного с опухолями эндокринной системы (буква E обозначает англ. *Endocrine* — эндокринный). AE-амилоид формируется

либо из нормальных предшественников гормонов, либо из гормональных полипептидных продуктов, секретлируемых самой опухолью. Например, при медуллярной карциноме щитовидной железы, формирующейся из С-клеток, секретлирующих кальцитонин, АЕ-амилоид образуется из прокальцитонина. При опухолях эндокринной части поджелудочной железы амилоид образуется из полипептида, синтезируемого островками Лангерханса (ОМIM 147940, ген *IAPP*).

**Амилоидоз при болезни Альцхаймера.** Отложения амилоида ограничены головным мозгом, точнее — сенильными бляшками. Основной компонент сенильных бляшек — пептид из 42 аминокислотных остатков —  $\beta$ -амилоид (А $\beta$ ). А $\beta$  формируется из семейства белков APP (от англ. *amyloid  $\beta$  a4 precursor protein*). APP присутствует не только в ЦНС, но и в других органах (например, в коже). В связи с этим не ясно, является ли болезнь Альцхаймера локальным расстройством или представляет собой местное проявление системного патологического процесса. Морфологические изменения, характерные для болезни Альцхаймера, определяются и у всех больных с синдромом Дауна, достигших 35-летнего возраста. Сенильные бляшки и сосуды мозга при синдроме Дауна содержат  $\beta$ -амилоид, подобный таковому при болезни Альцхаймера.

**Амилоидоз кожи** [L99.0\* Амилоидоз кожи (E85.-+)] обусловлен накоплением кератина с изменённой структурой.

### Морфология отложений амилоида в различных органах

Особенности отложений амилоида в тканях определяются как типом амилоида, так и тканями (органами), где откладывается этот фибриллярный белок. Первоначально откладывающиеся фибриллы амилоида обычно тесно связаны с подэндотелиальной базальной мембраной сосудов. Вне зависимости от того, откладывается амилоид системно или локально, отложения имеют тенденцию располагаться между клетками паренхимы органа и кровеносными сосудами. В дальнейшем амилоид полностью окружает клетки паренхимы, что приводит к нарушению их кровоснабжения и иннервации, сжатию и атрофии. Поскольку амилоид накапливается в стромальной сети, его отложения разрушают соединительнотканый каркас органов. Отложения амилоида увеличивают объём интерстициальной ткани, что ведёт к увеличению размеров поражённого органа. Компактные отложения

амилоида не имеют собственных сосудов, что и объясняет бледность тканей на разрезе. Морфологические отличия амилоидных отложений в разных органах отражают их разную стромальную организацию.

**Амилоидоз почек** — наиболее распространённая и наиболее опасная форма поражения при этом виде патологии. В большинстве случаев смерти от амилоидоза речь идёт именно о поражении почек с ХПН. В мозговом веществе почек амилоид откладывается параллельно канальцам и прямым артериям.

**Макроскопически** в большинстве случаев почки при амилоидозе несколько увеличены в размерах, плотные, «сальные», бледно-жёлтого (восковидного) цвета, с нечётким разделением коры и мозгового вещества. В некоторых случаях размеры их уменьшаются за счёт нарастающего склероза и стенозирования почечных сосудов в результате отложения амилоида в стенки.

**Микроскопически** (см. рис. 14-4 и 14-5 на вклейке) отложения амилоида прежде всего обнаруживаются в клубочках, далее следуют артерии, артериолы и затем интерстициальные перитубулярные пространства. В клубочках отложения появляются вначале в мезангиальном матриксе, который увеличивается в сочетании с утолщением базальных мембран клубочковых капилляров. Отложения амилоида в мезангии и в базальных мембранах с сужением просвета сосудов вызывают в конечном итоге нарушение клубочковой фильтрации. Прогрессирование клубочковых поражений при амилоидозе заканчивается полным замещением почечного клубочка амилоидными массами. Замещение коркового и мозгового вещества почек амилоидными массами сопровождается разрастанием соединительной ткани и амилоидным сморщиванием почек.

**Клинические проявления** амилоидоза начинаются со снижения скорости клубочковой фильтрации, нефротического синдрома и заканчиваются развитием ХПН и уремии.

**Амилоидоз селезёнки** может не вызывать заметного увеличения органа, но в некоторых случаях его масса может превышать 800 г. Амилоид в селезёнке связан со стромой белой пульпы или со стромой красной пульпы. На разрезе амилоид красной пульпы располагается диффузно, поверхность разреза бледная и восковидная, отсюда термин — «сальная селезёнка». При микроскопии амилоид располагается вне фолликулов с преимущественным вовлечением стенок селезёночных синусов и соединительнотканной сети красной пульпы, что дало основания для термина «разлитой амилоидоз» селезёнки. При отложении амилоида в строме белой пульпы на разрезе видны множественные бледные фокусы уплотнения, с чем связано появление термина — «саговая селезёнка». При микроскопическом исследовании выраженное поражение лимфоидных фолликулов сопровождается полным замещением амилоидными массами.

**Амилоидоз печени** может приводить или не приводить к увеличению органа. Амилоидные массы откладываются в печени преимущественно в пространствах Диссе и затем постепенно приводят к сдавлению синусоидов и паренхиматозных клеток. Наблюдается вовлечение в процесс клеток фон Купфера и кровеносных сосудов.

Отложения формируются по ходу артерий порталных триад или вдоль центральных вен и радиально распространяются внутрь паренхимы вдоль печёночных балок. Отложения амилоида сопровождаются деформацией, сдавливанием и атрофией гепатоцитов с последующим замещением их амилоидными массами на обширных участках печёночной паренхимы. Несмотря на обширные отложения амилоида в печени, функция органа обычно сохраняется.

**Амилоидоз сердца** может возникать при определённых формах системного амилоидоза, а также представлять изолированное органное поражение, обнаруживаемое, как правило, у пациентов старше 70 лет (возрастной амилоидоз). Сердце может быть увеличено в размерах и уплотнено. Различают две формы амилоидоза сердца: отложения могут располагаться в стенке желудочков или предсердий. Гистологически отложения амилоида в сердце первоначально обнаруживают как фокальные субэндокардиальные накопления, в дальнейшем они распространяются на межмышечные пространства миокарда. Располагающиеся здесь амилоидные массы вызывают атрофию вследствие сдавливания кардиомиоцитов. Такие отложения обычно клинически ничем не проявляются, но часто снижают сократительную способность миокарда (вызывая констриктивную кардиомиопатию [КМП]) или ухудшают проведение по проводящей системе сердца, что приводит к аритмиям (в том числе к синдрому внезапной сердечной смерти). Амилоидоз сердца необходимо подозревать при увеличении сердца в сочетании со сниженным вольтажом зубцов на ЭКГ.

**Амилоидоз других органов.** Из других органов наиболее часто страдают надпочечники, щитовидная железа и гипофиз. В надпочечниках отложения амилоида располагаются в базальных мембранах коры надпочечников, на начальных этапах в клубочковой зоне. При прогрессировании амилоидные массы могут замещать обширные участки коры надпочечников. Аналогичным образом наблюдаются отложения в щитовидной железе и гипофизе. Узловые отложения амилоида в языке способны вызвать макроглоссию, что иногда имитирует опухоль языка. Дыхательные пути могут вовлекаться фокально или диффузно с поражением трахеи или мельчайших бронхиол. Поражение головного мозга возникает при болезни Альцгеймера. Отложения амилоида развиваются и в периферической нервной системе. ЖКТ может поражаться полностью, от ротовой полости до заднего прохода. Раньше всего отложения обнаруживают в кровеносных сосудах, однако типичными считают отложения в подслизистой, мышечной и серозной оболочках. Нарушаются моторика ЖКТ (возникает запор или диарея) и всасывающая способность (развивается синдром мальабсорбции). Амилоид может откладываться в коже и суставах.

### ЗНАЧЕНИЕ АМИЛОИДОЗА ДЛЯ ОРГАНИЗМА

Незначительные отложения амилоида не сопровождаются клиническими проявлениями или функциональными расстройствами органов и систем, но прогрессирование процесса приводит к атрофии функциональных элементов органа и/или к расстройствам кровообращения с ишемией и вторичным нарушением состояния специализиро-

ванных клеточных элементов данного органа вплоть до полной потери его функции (ХПН при амилоидозе почек) и смерти больного. При отложениях амилоида обратного развития процесса, как правило, не происходит; оно как исключение возможно при локальных формах амилоидоза — процесс получил название «амилоидоклазии».

Отложения при локальном амилоидозе могут выглядеть как хорошо определяемые опухолеподобные образования или обнаруживаться только под микроскопом. Нодулярные (опухолеподобные) амилоидные образования чаще всего возникают в лёгких, гортани, коже, суставах, мочевом пузыре, языке, области глаз, а также в эндокринных опухолях, секретирующих полипептидные гормоны. В некоторых случаях этот амилоид представлен AL-белком, поэтому его можно отнести к локализованным формам AL-амилоидоза. В эндокринных опухолях амилоид обычно является частью секретируемого гормона или прогормона. Наиболее известные формы органоспецифических амилоидных белков лежат в основе болезни Альцгеймера и СД2. Довольно частая лимфоцитарная и плазмноклеточная инфильтрация вокруг амилоидных масс при локальном амилоидозе позволяет предполагать своеобразный воспалительный ответ организма на отложения амилоида.

### Пигментные дистрофии\*

Экзо- и эндогенные пигменты — окрашенные вещества различной химической структуры — встречаются в организме в норме и при различных патологических состояниях. При оценке нарушений обмена пигментов учитывают изменения количества (увеличение, уменьшение, полное отсутствие), распространённость (местная, общая), характер наследования; кроме того, могут выявляться патологические, не встречающиеся в норме пигменты.

Классический пример экзогенного пигмента — уголь, который в виде мелкой пыли поступает в лёгкие из воздуха, поглощается макрофагами и может окрашивать лёгочную ткань и лимфатические узлы в чёрный цвет (антракоз). Как правило, на угольную пыль не развивается воспалительной реакции, но пыль в большом количестве может вызвать пневмокониоз. Накапливаясь в очагах пневмосклероза, угольная пыль (наряду с другими канцерогенами) способствует возникновению рака лёгкого «в рубце».

\* Автор раздела «Пигментные дистрофии» — А.В. Берестова.



Эндогенные (синтезируемые в организме человека) пигменты являются сложными белками — хромопротеидами; в зависимости от структуры и происхождения их подразделяют на гемоглобиногенные, протеиногенные (тирозиногенные) и липидогенные.

### ГЕМОГЛОБИНОГЕННЫЕ ПИГМЕНТЫ

Гемоглобиногенные пигменты — группа пигментов, образование которых связано с метаболизмом гемоглобина (Hb). Функции гемоглобиногенных пигментов — транспорт и депонирование кислорода, железа, электронов, участие в метаболизме ЛС и т.д. Кроме Hb, биологически важным гемопротеином является миоглобин — дыхательный пигмент, находящийся в мышечной ткани и депонирующий кислород.

Hb — хромопротеид, состоящий из гема и белковой части — глобинов (см. рис. п5 и рис. п6 к статье «Гемоглобины»). Гем является железопорфирином, порфирины — циклические соединения, образованные четырьмя пиррольными кольцами; основное их свойство — способность образовывать комплексы с ионами металлов. Синтез порфиринов осуществляется в митохондриях эритробластов из сукцинил-КоА и глицина, в конце ряда последовательных реакций образуется протопорфирин, который после соединения с двухвалентным железом превращается в гем (последовательные этапы синтеза гема и типы гемоглобинов см. в статьях «Порфирии» и «Гемоглобины» приложения «Справочник терминов»). При недостаточности ферментов, катализирующих реакции синтеза протопорфирина, его предшественники могут быть обнаружены в крови, кале или моче. Повышенное выделение порфиринов или их предшественников характерно для порфирий. Порфирии (МКБ: E80 Нарушения обмена порфирина и билирубина) — группа заболеваний, обусловленных нарушениями биосинтеза порфиринов в связи с недостаточностью ферментов. Для каждого типа порфирии характерны свой дефектный фермент и особый набор экскретируемых с мочой порфиринов и их предшественников.

### ОБМЕН ЖЕЛЕЗА

С обменом гемоглобиногенных пигментов тесно связан обмен железа (см. рис. п-03 к статье «Анемия железodefицитная»). Общее содержание железа у здоровых мужчин составляет около 3,5 г, у женщин — 2,5 г. В пище железо

содержится в форме гема (в мясе) и в других соединениях. Всасывание происходит в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тощей кишки, железо гема усваивается лучше. В слизистой оболочке железо связывается с трансферрином — железотранспортирующим белком — доставляющим железо к эритробластам и клеткам печени.

Не израсходованное в синтезе Hb железо (поступившее из кишечника — «анаболическое» или образовавшееся при гемолизе — «катаболическое») переносится трансферрином в резервный пул, накапливается в виде ферритина и гемосидерина в печени (в гепатоцитах, звёздчатых ретикулоэндотелиоцитах), селезёнке, костном мозге (в макрофагах). Органы и клетки, участвующие в синтезе и накоплении ферритина и гемосидерина, в литературе называют также ретикулоэндотелиальной или гистиоцитарно-макрофагальной системой.

**Гемосидерин** образуется в основном в макрофагах селезёнки, печени, лимфатических узлов и костного мозга, а также в макрофагах практически любого органа и ткани. Такие макрофаги называются сидеробластами, при их гибели пигмент может быть фагоцитирован другими макрофагами (сидерофаги). Считают, что функцию сидеробластов могут также выполнять клетки эпителия и эндотелий. Гемосидерин выявляется в клетках при окраске гематоксилином и эозином в виде зёрен коричневого цвета, при реакции Перлса на выявление солей оксида железа эти гранулы приобретают зеленовато-синее окрашивание за счёт образования железосинеродистого железа — берлинской лазури (рис. 2-1 на вклейке). Гемосидерин, как и ферритин, является веществом, служащим депо железа, но при некоторых состояниях количество этого пигмента может возрасти, возникает гемосидероз.

### Гемосидероз

В зависимости от распространённости и механизма развития выделяют гемосидероз местный и общий (МКБ: E83.1 Нарушение обмена железа).

Местный гемосидероз встречается в тканях в зоне кровоизлияния (экстравакулярный гемолиз). При массивных кровоизлияниях одновременно образуется гематоидин — не содержащий железа пигмент, близкий по структуре билируину. Один из вариантов местного гемосидероза — гемосидероз лёг-

ких, развивающийся вследствие множественных кровоизлияний при хроническом венозном полнокровии вследствие сердечной недостаточности (у пациентов с ИБС, митральным стенозом), синдроме Гудпасчера, васкулитах. Основным клиническим симптомом — кровохарканье, даже при небольших кровоизлияниях за счёт коричневатого гемосидерина цвет мокроты может становиться ржавым, в ней обнаруживаются макрофаги с пигментом (клетки сердечных пороков).

Общий гемосидероз развивается при интраваскулярном гемолизе, причины которого совпадают с причинами гемолитических анемий. Гемосидерин накапливается в гепатоцитах, макрофагах и эндотелии печени, селезёнки, костного мозга, лимфатических узлов, а также практически любых органов. Структура и функция органов при этом не нарушаются.

### Гемохроматоз

При избыточном накоплении гемосидерина может развиваться и другой патологический процесс — гемохроматоз, для которого характерны отложения железа и повреждения органов и тканей (атрофия паренхимы, склероз, снижение функции) при общем содержании железа в организме свыше 15 г. Различают первичный и вторичный гемохроматоз. Первичный обусловлен генетическим дефектом, связанным с усиленным всасыванием железа пищи. Типичные проявления — цирроз печени, СД, бронзовая окраска кожи (бронзовый диабет), КМП с кардиомегалией, пор

ажение слизистых и серозных оболочек, недостаточность экзо- и эндокринных желёз. Наряду с гемосидерином могут накапливаться также липофусцин и меланин (вследствие поражения надпочечников). Причины вторичного гемохроматоза — усиленное парентеральное введение железа, частые переливания крови, передозировка витамина С; также может быть проявлением болезни Кашина—Бека и анемии с эритроидной гиперплазией. Типичны цирроз печени, поражение поджелудочной железы с развитием СД, пигментная КМП.

### Билирубин

При разрушении Hb (физиологическом или при патологических состояниях) свободная от железа порфириновая часть расщепляется в макрофагах печени, селезёнки и костного моз-

га. В результате раскрытия тетрапиррольного кольца образуется зелёный пигмент биливердин, затем жёлтый — билирубин. Превращение гема в билирубин можно наблюдать в гематоме: обусловленный гемом пурпурный цвет медленно переходит в жёлтый цвет билирубина. В дальнейшем в гепатоцитах происходит конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой и секреция его в жёлчь с помощью механизма активного транспорта. Под влиянием микрофлоры кишечника образуются бесцветные уробилиногены, небольшая часть их всасывается в кишечнике и вновь попадает в печень, а основная часть под действием кишечной микрофлоры окисляется в окрашенные уробилины и удаляется с фекалиями. При патологических состояниях (например, при увеличении количества жёлчных пигментов или заболеваниях печени) уробилиноген может выделяться с мочой.

При увеличении содержания в крови билирубина он диффундирует в ткани, окрашивая их в жёлтый цвет. Такое состояние называется желтухой. В зависимости от того, какой тип билирубина присутствует в плазме, гипербилирубинемия можно разделить на неконъюгированную или конъюгированную. Первый вариант наблюдается при усиленном гемолизе (надпечёночная желтуха) или заболеваниях печени (печёночная желтуха): как приобретённых (действие токсических веществ, отравления грибами, гепатиты, цирроз), так и при наследственных ферментопатиях (синдромы Криглера—Найяра и Жильбера).

Конъюгированная гипербилирубинемия (МКБ: E80 Нарушения обмена порфирина и билирубина, E80.4 Синдром Жильбера, E80.5 Синдром Криглера—Найяра, E80.6 Другие нарушения обмена билирубина) может быть обусловлена обтурацией печёночных или общего жёлчного протоков (подпечёночная желтуха), например камнем или опухолью, а также при некоторых наследственных заболеваниях (например, синдром Дабина—Джонсона), проявляющихся нарушением секреции в жёлчь билирубина и ряда других конъюгированных соединений (например, эстрогенов). Конъюгированный билирубин растворим в воде, поэтому он обнаруживается в моче больных конъюгированной гипербилирубинемией. Присутствие в моче билирубина и отсутствие уробилиногена свидетельствуют о наличии обтурационной желтухи. При надпечёночной желтухе в моче в больших количествах выявляется уробилиноген, но билирубин, как правило, отсутствует.

**ГЕМАТИНЫ**

Гидролиз оксигемоглобина приводит к образованию гематинов, к которым относятся гемомеланин, солянокислый гематин и формалиновый пигмент.

**Гемомеланин.** Малярийный пигмент (гемомеланин) появляется в результате жизнедеятельности малярийного паразита, мерозоиты которого проникают в эритроциты и гидролизуют Hb. Пигмент из разрушенных эритроцитов поглощается макрофагами. Чёрный цвет пигмента определяет сероватый цвет органов (селезёнки, печени, головного мозга и др.).

**Солянокислый гематин** — результат взаимодействия ферментов и соляной кислоты желудочного сока с Hb, он окрашивает дно эрозий и язв в коричневый цвет и придаёт рвотным массам при желудочном кровотечении вид «кофейной гущи».

**Формалиновый пигмент** имеет буроватую окраску, образуется при фиксации тканей кислым формалином.

**ЛИПИДОГЕННЫЕ ПИГМЕНТЫ**

Основной липидогенный пигмент — липофусцин, другие пигменты, включаемые иногда в эту группу (цероид, липохром, пигмент недостаточности витамина E), сходны с ним по химическим и физическим свойствам. Липофусцин — нерастворимый пигмент, состоящий из полимеров липидов и фосфолипидов в комплексе с протеинами; вероятно, образуется вследствие перекисного окисления липидов субклеточных мембран. Избыточное накопление пигмента называется липофусцинозом. При окраске гематоксилином и эозином пигмент определяется в виде мелких золотисто-коричневых гранул, расположенных в цитоплазме перинуклеарно. Липофусцин не повреждает клетки и не снижает их функции, накапливается при старении, длительных истощающих заболеваниях (алиментарная кахексия, онкологические заболевания, хронические инфекции) в основном в мышцах, миокарде, печени (в гепатоцитах). При кахексии указанные органы и ткани уменьшаются в объёме и приобретают буроватое окрашивание (бурая атрофия).

Липофусциноз (МКБ: E75.4 Липофусциноз нейронов) может также наблюдаться при некоторых наследственных заболеваниях, преимущественно связанных с поражением ЦНС

(болезнь Тэя—Сакса, Янского—Бильшовского и др.). В этих случаях пигмент можно обнаружить в нейронах.

**ПРОТЕИНОГЕННЫЕ ПИГМЕНТЫ**

Протеиногенные (тирозиногенные) пигменты — меланин, пигмент гранул энтерохромаффинных клеток, адренохром. Функции этих пигментов — защита от УФ, синтез и депонирование биологически активных веществ.

**Меланин** (от греч. *melas* — чёрный) — эндогенный коричнево-чёрный пигмент, образующийся в премеланосомах и меланосомах меланоцитов при окислении тирозина до ДОФА при участии тирозиназы. Меланоциты — клетки нейроэктодермального происхождения, мигрирующие в эмбриогенезе из нервного гребня; они находятся в базальном слое эпидермиса, дерме, сетчатке и радужной оболочке глаз, мягких мозговых оболочках. Биосинтез меланина стимулируют β-липотропин и меланоцитостимулирующий гормон гипофиза, гормоны щитовидной железы, АКТГ, половые гормоны, нейромедиаторы симпатического отдела вегетативной нервной системы, подавляют — мелатонин и медиаторы парасимпатической части вегетативной нервной системы. Выявить меланин можно при помощи аргентаффинной реакции, основанной на способности пигмента восстанавливать аммиачный раствор азотнокислого серебра до металлического серебра.

**Адренохром** — тёмно-коричневый пигмент, образующийся при окислении адреналина, находится в виде мелких зёрен в клетках мозгового вещества надпочечников и опухоли из этих клеток (феохромоцитомы). Пигмент выявляется аргентаффинной и хромаффинной (окрашивается хромовой кислотой и восстанавливает бихромат) реакциями.

**Пигмент гранул энтерохромаффинных клеток** тесно связан с синтезом биогенных аминов. Энтерохромаффинные клетки расположены в параганглиях и во многих органах, преимущественно в ЖКТ и бронхах, содержат вещества, участвующие в регуляции их деятельности (серотонин, гастрин и т.д.). Пигмент выявляется аргентаффинными, аргирофильными и иммунофлюоресцентными реакциями.

**НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МЕЛАНИНА**

Наибольшее значение в практике имеют нарушения обмена меланина, которые могут про-

являться увеличением или уменьшением количества пигмента и быть распространёнными или местными. Усиление меланогенеза — гиперпигментация (меланоз), процесс может быть приобретённым и наследуемым.

- Классический пример распространённого меланоза (меланодермии) — аддисонова, или бронзовая, болезнь (см. «Болезнь Аддисона»).
- Врождённый распространённый меланоз — **пигментная ксеродерма** (МКБ: Q82.1 Ксеродерма пигментная). Под влиянием солнечного света появляется мелкая пятнистая гиперпигментация, при гистологическом исследовании характерны гиперкератоз, сочетание апоптоза, атрофии и гипертрофии кератиноцитов, увеличение количества пигмента в меланоцитах и кератиноцитах, лейкоцитарные инфильтраты. Со временем высока вероятность развития рака кожи.
- Местные гиперпигментации в основном представлены невусами.

Пониженный уровень синтеза меланина приводит к гипопигментации и проявляется альбинизмом или витилиго. Больным с гипопигментацией следует избегать солнечного облучения, так как они имеют повышенный риск развития новообразований кожи.

**Альбинизм** (МКБ: E70.3 Альбинизм) — распространённое наследственное нарушение пигментации. Заболевание обусловлено отсутствием или уменьшением активности тирозиназы, меланоциты в организме присутствуют. Для альбиносов характерны белая кожа, очень светлые волосы, розовая радужная оболочка глаз.

**Витилиго** (МКБ: L80 Витилиго; OMIM 193200) — местное (очаговое) проявление гипопигментации, характеризуется отсутствием меланоцитов на чётко ограниченных и часто симметрично расположенных участках, от единичных пятен до почти полной поверхности кожи. Причина заболевания точно неизвестна, оно может иметь семейный характер или развиваться после травм головы, в связи с эндокринными или аутоиммунными заболеваниями, после воспалительных или некротических процессов в коже (пузырных дерматозов, ожогов, сифилитического поражения).

## ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЫЗВЕЩЕНИЕ

Минералы имеют большое значение для организма, в частности ионы кальция регулируют

ряд важнейших процессов (свёртывание крови, синаптическую передачу, мышечное сокращение, секрецию, ферментативные реакции, высвобождение гормонов и их внутриклеточное действие), а также участвуют в поддержании целостности мембран и трансмембранном транспорте. Обмен кальция рассмотрен в разделе «Патология ионного обмена» (гл. 2), а также в статьях «Гипокальциемия» и «Гиперкальциемия» приложения «Справочник терминов».

## Кальцинозы

Нарушения обмена кальция в виде отложения его солей в клетках и межклеточном веществе называют кальцинозом, обызвествлением, известковой дистрофией. Со временем в очагах обызвествлений могут появляться гетеротопные кости (например, в очаге Гона при заживлении первичного туберкулёза). Выявить кальций в ткани можно при помощи реакции серебрения по методу Коссы и микросжиганием с последующей гистоспектрофотометрией. При обычном окрашивании гематоксилином и эозином соли кальция имеют сине-фиолетовый цвет.

По механизму развития различают дистрофическое, метастатическое и метаболическое обызвествление, по локализации — внутриклеточное, внеклеточное и смешанное, по распространённости — системное (общее) и местное.

## Дистрофическое обызвествление

Дистрофическое обызвествление наблюдается в очагах некроза, в том числе в участках ферментативного некроза жира (например, при панкреонекрозе), в фиброзных бляшках с атероматозом при атеросклерозе, повреждённых клапанах сердца и проявляется местным отложением солей кальция в виде белых плотных разного размера узлов (депозитов), которые могут приобретать каменистую плотность (петрифицироваться). Иногда отдельные погибшие клетки могут стать ядром, вокруг которого прогрессивно откладываются минеральные соли, что приводит к формированию слоистых структур, называемых псаммомными тельцами.

При дистрофическом обызвествлении кальций накапливается в виде кристаллического фосфата в форме соединения, аналогичного гидроксиапатиту костей. Процесс складывается из фаз инициации (образования ядра) и роста кристалла, которые могут протекать как внут-

ри-, так и внеклеточно. Инициация внутриклеточного обызвествления начинается в митохондриях погибающих или мёртвых клеток, в которых накапливается кальций. Инициаторами внеклеточного дистрофического обызвествления являются фосфолипиды, имеющиеся в связанных с мембранами везикулах около 200 нм в диаметре. При старении или гибели клеток ассоциированные с мембраной фосфатазы активируются, в результате высвобождаются фосфатные группы, которые связываются с кальцием. Этот процесс имеет циклический характер, в результате формируются микрокристаллы, которые увеличиваются в размере и перфорируют мембраны. Скорость роста кристаллов зависит от концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^-$  и от состава протеинов внеклеточного матрикса.

Рост кристаллов гидроксиапатита регулируется несколькими неколлагеновыми протеинами внеклеточного матрикса, которые в нормальных условиях участвуют в формировании костной ткани (остеопонтин, остеонектин, остеокальцин, протеины, содержащие  $\gamma$ -карбоксиглутаминовую кислоту). Остеокальцин и остеопонтин играют важную роль в обызвествлении стенок артерий в атеросклеротических бляшках и при повреждении (например, после операции баллонной ангиопластики), а также в обызвествлении клапанов сердца в исходе воспаления и при старении. Макрофаги и ГМК могут экспрессировать белки, регулирующие обызвествление в этих структурах.

**Метастатическое обызвествление** наблюдается при гиперкальциемии. Соли кальция откладываются в различных тканях, но обязательно в интерстиции слизистой оболочки желудка, почек, лёгких, миокарда, артерий и лёгочных вен (рис. 2-2 на вклейке). Все эти ткани при функционировании теряют кислоту и ощелачиваются, что предрасполагает к метастатическому обызвествлению. Соли кальция могут иметь вид некристаллических аморфных депозитов или иметь структуру кристаллов гидроксиапатита. Как правило, обызвествление не сказывается на работоспособности органа, однако нефрокальциноз может привести к снижению функции почек.

**Кальцифилаксия.** Редким видом нарушения обмена кальция является кальцифилаксия, которую считают проявлением метаболического обызвествления и связывают с нестойкостью буферных систем крови. Уровень в сыво-

ротке гормонов, кальция и фосфатов не имеет существенного значения. Точные механизмы развития не установлены, кальцифилаксия наблюдается у пациентов с ХПН, реже — с печёночной недостаточностью, онкологическими заболеваниями (как проявление паранеопластического синдрома). Кальцифилаксия — остро возникающее и угрожающее жизни состояние, при котором в коже и подкожной клетчатке появляются болезненные очаги некроза с изъязвлением и воспалением. При гистологическом исследовании в дерме и подкожной ткани обнаруживают обызвествление средней оболочки артерий мелкого и среднего калибра, продуктивный эндovasкулит с тромбозом, что и ведёт к острой ишемии и некрозу. Возможно также обызвествление восходящей аорты и аортального клапана. Кальцифилаксия часто заканчивается летально из-за развития гангрены или сепсиса.

## НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВОДЫ И ЭЛЕКТРОЛИТОВ\*

В этом разделе рассмотрены патология водного и ионного обмена и нарушения кислотно-щелочного равновесия.

### Патология водного обмена

Вода — оптимальная среда для растворения и транспорта органических и неорганических веществ и реакций метаболизма. В жидкой среде осуществляются пищеварение и всасывание в кровь питательных веществ. С водой из организма удаляются продукты его жизнедеятельности. Вода является необходимым компонентом для осуществления большинства функций организма. Общее содержание воды в организме взрослого человека (табл. 2-1) составляет 55%, а у эмбриона — до 95% от массы тела.

Содержание воды в организме человека определяется в основном его возрастом, массой и полом. Вода в организме находится в разных секторах, или компартаментах.

#### ВОДА РАЗНЫХ КОМПАРТМЕНТОВ

Вода организма находится либо внеклеточно, либо внутриклеточно. Внутри- и внеклеточная жидкости пребывают в состоянии постоянного обмена, хотя состав их и неидентичен.

\* Автор раздела «Нарушения обмена воды и электролитов» — П.Ф. Литвицкий.

Таблица 2-1. Содержание и распределение воды в организме взрослого человека

Сектор	Объём, л	% к массе тела
Общее содержание воды	38,44±0,885	53,46±1,38
Внутриклеточная жидкость	23,94	31,48
Внеклеточная жидкость	14,494±0,253	21,98±0,39
Вода циркулирующей плазмы крови	2,538±0,76	3,82±0,12
Интерстициальная жидкость	11,968±0,226	18,22±0,37
Циркулирующая кровь (Ht 47,6)	4,883±0,152	7,37±0,245

**Внутриклеточная жидкость** составляет в среднем 31% от массы тела, т.е. примерно 24 л. Изменения объёма внутриклеточной жидкости наблюдаются позднее и развиваются медленнее, чем внеклеточной воды.

**Внеклеточная жидкость** составляет в среднем 22% от общей массы тела, т.е. примерно 15 л. Внеклеточная жидкость входит в состав крови, интерстициальной и трансклеточной жидкости.

- **Плазма крови** (интраваскулярная вода). Плазма состоит из воды (около 90%), органических (9%) и неорганических (1%) веществ. Около 6% всех веществ плазмы представлены белками. Вода циркулирующей плазмы составляет в среднем около 4% массы тела, или 2–2,5 л.
- **Межклеточная жидкость** (интерстициальная). Она составляет в среднем 18% от массы тела, т.е. примерно 12 л. Вода плазмы крови и межклеточной жидкости близки по химическому составу. Их компоненты свободно обмениваются.
- **Трансклеточная жидкость** (около 1,5% массы тела) находится в различных пространствах организма. К ним относятся спинномозговая жидкость (ликвор), синовиальная жидкость (суставов, сухожилий и др.), желудочный и кишечный соки, жидкость полости капсулы клубочка и канальцев почек (первичная моча), жидкость серозных полостей (плевральной, перикарда, брюшной и др.), влага камер глаза.

**Водный баланс**

Водный баланс (табл. 2-2) складывается из трёх процессов: поступления воды в организм с пищей и питьём, образования воды при обмене веществ (так называемая эндогенная вода), выделения воды из организма.

Изменения или нарушения водного обмена обозначаются как положительный (накопле-

Таблица 2-2. Суточный баланс воды в организме взрослого человека

Поступление (мл)	Выделение (мл)
С твёрдой пищей (1000)	С мочой (1400)
С жидкой пищей (1200)	С потом (600)
Образующаяся в организме (300)	С выдыхаемым воздухом (300)
	С фекальными массами (200)
<b>ВСЕГО: 2500</b>	<b>ВСЕГО: 2500</b>

ние в организме избытка воды) или отрицательный (дефицит в организме воды) баланс.

**РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА ВОДЫ В ОРГАНИЗМЕ**

Система регуляции обмена воды имеет сложную структуру (рис. 2-3). Адаптивная цель этой системы — поддержание оптимального объёма жидкости в организме. При воздействии патогенных факторов и/или отклонении содержания жидкости и солей в организме эта система устраняет сдвиги или способствует уменьшению их степени. Функция системы регуляции водного обмена тесно связана с системами контроля солевого обмена и осмотического давления.

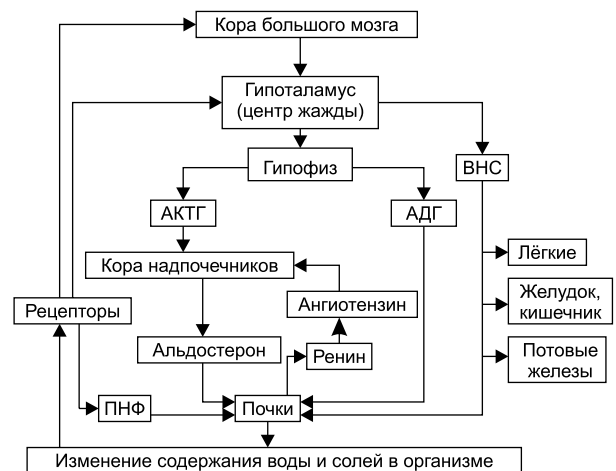


Рис. 2-3. Система регуляции водного обмена организма. ВНС — вегетативная нервная система; ПНФ — предсердный натрийуретический фактор (атриопептин); рецепторы — чувствительные нервные окончания.

Система регуляции обмена воды в организме включает центральное, афферентное и эфферентное звенья.

- Центральное звено системы контроля обмена воды — центр жажды (водорегулирующий). Его нейроны находятся в основном в переднем отделе гипоталамуса. Этот центр связан с областями коры большого мозга, участвующих в формировании чувства жажды или водного комфорта.
- Афферентное звено системы включает чувствительные нервные окончания и нервные волокна

от различных органов и тканей организма (слизистой оболочки полости рта, сосудистого русла, желудка и кишечника, тканей), дистантные рецепторы (главным образом, зрительные и слуховые).

- Эфферентное звено системы регуляции водного обмена включает почки, потовые железы, кишечник, лёгкие. Эти органы в большей (почки) или меньшей (например, лёгкие) мере обеспечивают устранение отклонений содержания воды, а также солей в организме. Важными регуляторами главного механизма изменения объёма воды в организме — экскреторной функции почек — являются АДГ, система «ренин-ангиотензин-альдостерон», предсердный натрийуретический фактор (атриопептин), катехоламины, Пг, минералокортикоиды.

При воздействии патогенных факторов и/или отклонении содержания жидкости в организме система регуляции водного обмена, как правило, устраняет эти отклонения или обеспечивает уменьшение их степени. Если же эффективность этой системы недостаточна, развиваются гипогидратация или гипергидратация.

## ГИПОГИДРАТАЦИЯ

Для всех видов гипогидратации (МКБ: E86 Уменьшение объёма жидкости) характерен отрицательный водный баланс: преобладание потерь воды над её поступлением в организм. Крайняя степень гипогидратации организма обозначается как **эксикоз** (лат. *exsiccō* — сушить, высушивать).

**Причины гипогидратации:** недостаточное поступление воды в организм или повышенная её потеря.

- Недостаточное поступление воды в организм наиболее часто наблюдается при:
  - † водном голодании — дефиците введения в организм жидкости с пищей и питьём (например, при вынужденном голодании, невозможности обеспечить нормальный режим питья при стихийных бедствиях или боевых действиях);
  - † нервно-психических заболеваниях или травмах, снижающих или устраняющих чувство жажды (например, при сотрясении головного мозга; при повреждении нейронов центра жажды в результате кровоизлияния, ишемии, опухолевого роста; при истерии, неврозе);
  - † соматических болезнях, препятствующих приёму пищи и питью жидкостей (например, при нарушениях глотания, проходимости пищевода, при травме лицевого черепа).
- Повышенная потеря воды организмом наблюдается при:
  - † длительной полиурии (например, у пациентов с почечной недостаточностью, СД; при неправильном применении диуретиков);

† желудочно-кишечных расстройствах (например, при длительном обильном слюнотечении, повторной рвоте, хронических поносах), а также при наличии свищей желудка и/или кишечника без эквивалентного возмещения утраченного объёма жидкости;

† массивной кровопотере (например, в связи с ранением кровеносных сосудов и/или сердца);

† продолжительном и/или значительном потоотделении (например, в условиях жаркого сухого климата или производственных процессов с повышенной температурой воздуха и сниженной влажностью в помещении), в указанных условиях потери воды могут достигать 10–15 л в сут;

† гипертермических состояниях, включая лихорадку. Увеличение температуры тела на 1 °С приводит к выделению 400–500 мл жидкости в сутки с потом. Одновременно возможны увеличение диуреза, развитие рвоты и/или поноса;

† патологических процессах, вызывающих потерю большого количества лимфы (например, при обширных ожогах, разрушении опухолью лимфатических стволов или ранении их).

В зависимости от осмоляльности внеклеточной жидкости выделяют 3 варианта гипогидратации: гипоосмоляльную, гиперосмоляльную и изоосмоляльную.

## Гипоосмоляльная гипогидратация

При гипоосмоляльной гипогидратации преобладают потери организмом солей по сравнению с потерями воды и снижением осмоляльности внеклеточной жидкости.

## Причины

- Гипоальдостеронизм (например, при болезни Аддисона или отмене лечения минералокортикоидами). Гипоальдостеронизм сопровождается снижением реабсорбции ионов  $\text{Na}^+$  в почках, уменьшением осмоляльности плазмы крови, реабсорбции воды и как следствие — гипогидратацией организма.
- Продолжительное профузное потоотделение с выделением большого количества солей.
- Повторная или неукротимая рвота (например, при отравлениях или беременности), ведущая к потерям  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ .
- Мочезнурение сахарное (при СД) или несакхарное (например, при дефиците АДГ), сочетающееся с экскрецией солей  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ , глюкозы, альбуминов.
- Профузные поносы (например, при холере или синдроме мальабсорбции), сопровождающиеся потерей кишечного сока, содержащего  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и другие катионы.
- Неправильное или необоснованное проведение процедур диализа (гемодиализа или перитонеального диализа с низкой осмоляльностью диализирующих растворов). Это приводит к диффузии ионов из плазмы крови в жидкость для диализа.

- Коррекция изоосмоляльной гипогидратации растворами с пониженным содержанием солей. Преимущественная утрата организмом жидкости обуславливает в основном внеклеточную форму гипоосмоляльной гипогидратации. Однако её выраженные и/или длительно протекающие разновидности сопровождаются транспортом жидкости в клетку (по градиенту осмотического давления). В связи с этим одновременно может регистрироваться внутриклеточная гипергидратация (набухание клеток), потенцирующая степень внеклеточной гипогидратации.

### Последствия и проявления гипоосмоляльной гипогидратации

- Уменьшение ОЦК.
- Увеличение вязкости крови в связи с уменьшением объёма её плазмы и повышением гематокрита (Ht).
- Расстройства центральной, органно-тканевой и микроциркуляции, являющиеся прямым следствием уменьшения ОЦК, повышения вязкости крови, а также гипоперфузии сосудов кровью.
- Расстройства кислотно-щелочного равновесия.
- Гипоксия, вызываемая нарушением кровообращения (циркуляторная), потерей крови (гемическая), расстройством перфузии лёгких (респираторная), обмена веществ в тканях (тканевая).
- Сухость слизистых оболочек и кожи, снижение секреции слюны (гипосаливация), уменьшение эластичности и напряжения (тургора) кожи, мышц, западение и мягкость глазных яблок, снижение объёма суточной мочи. Все эти проявления являются результатом гипогидратации организма, уменьшения объёма межклеточной жидкости и ОЦК, снижения перфузионного и гемодинамического давления в артериолах и прекапиллярах.

### Гиперосмоляльная гипогидратация

При гиперосмоляльной гипогидратации преобладают потери организмом жидкости по сравнению с потерями солей. Нарастание осмоляльности межклеточной жидкости приводит к транспорту воды из клеток во внеклеточное пространство. В этих условиях может развиваться общая (клеточная и внеклеточная) гипогидратация организма.

#### Причины

- Недостаточное питьё воды (например, при так называемом «сухом» голодании с отказом от потребления жидкости; при отсутствии или недостаточности питьевой воды во время боевых действий, стихийных бедствий, аварийных ситуаций).
- Гипертермические состояния (включая лихорадку), сопровождающиеся обильным длительным потоотделением.
- Полиурия (например, при несахарном [почечном] диабете с утратой организмом большого объёма жидкости с малым содержанием осмотически активных веществ: ионов, глюкозы, азотистых соединений; при

СД в связи с осмотической полиурией, сочетающейся с высокой гипергликемией).

- Длительная ИВЛ недостаточно увлажнённой газовой смесью.
- Питьё морской воды в условиях гипогидратации организма.
- Парентеральное введение растворов с повышенной осмоляльностью (например, при лечении нарушений КЩР; проведении искусственного питания у пациентов с дистрофией).

**Последствия и проявления гиперосмоляльной гипогидратации:** снижение ОЦК, повышение Ht и как следствие — вязкости крови, системные расстройства кровообращения (центрального, органно-тканевого, микроциркуляторного), нарушения КЩР (чаще ацидоз) в результате нарушений гемодинамики, дыхания и обмена веществ, гипоксия, лихорадка вследствие высвобождения пирогенов из повреждённых клеток, нервно-психические расстройства (психомоторное возбуждение, беспокойство, страх смерти, спутанность и потеря сознания).

### Изоосмоляльная гипогидратация

При изоосмоляльной гипогидратации происходит примерно эквивалентное уменьшение в организме воды и солей.

**Причины:** острая массивная кровопотеря на её начальной стадии (т.е. до развития эффектов экстренных механизмов компенсации), обильная повторная рвота, профузный понос, ожоги большой площади, полиурия, вызванная повышенными дозами мочегонных ЛС.

**Последствия и проявления** изоосмоляльной гипогидратации обусловлены уменьшением объёма внеклеточной жидкости и как следствие — расстройствами кровообращения.

- Уменьшение ОЦК.
- Повышение вязкости крови.
- Нарушение центральной, органно-тканевой и микроциркуляции.
- Расстройства КЩР (например, ацидоз при профузных поносах и острой кровопотере, алкалоз при повторной рвоте).
- Гипоксия (особенно после массивной кровопотери).

Быстрое включение компенсаторных механизмов, как правило, устраняет или существенно уменьшает степень гипогидратации и выраженность её проявлений.



## ГИПЕРГИДРАТАЦИЯ

Для гипергидратации (МКБ: E87.7 Гиперволемиа) характерен положительный водный баланс: преобладание поступления воды в организм по сравнению с её экскрецией и потерями. В зависимости от осмоляльности внеклеточной жидкости различают гипоосмоляльную, гиперосмоляльную и изоосмоляльную гипергидратацию.

### Гипоосмоляльная гипергидратация

Гипоосмоляльная гипергидратация характеризуется избытком в организме внеклеточной жидкости со сниженной осмоляльностью. Для гипоосмоляльной гипергидратации характерно увеличение объёма жидкости как во вне- так и внутриклеточном секторах, так как избыток внеклеточной жидкости по градиенту осмотического и онкотического давления поступает в клетки.

### Причины

- Избыточное введение в организм жидкостей с пониженным содержанием в них солей или их отсутствием. Наиболее часто это наблюдается при многократном энтеральном введении в организм воды. Это состояние обозначают как «водное отравление». Такая ситуация может наблюдаться при некоторых нервно-психических расстройствах, когда пациенты многократно потребляют большое количество воды или напитков, при введении воды в ЖКТ через зонд либо фистулу (например, с целью промывания желудка или кишечника). Развитие водного отравления облегчается при пониженной экскреторной функции почек.
- Повышенное содержание в крови АДГ в связи с его гиперпродукцией в гипоталамусе (например, при синдроме Пархона).
- Почечная недостаточность (со значительным снижением экскреторной функции почек).
- Выраженная недостаточность кровообращения с развитием отёков.

### Последствия и проявления

- Увеличение ОЦК (гиперволемиа) и гемодилюция.
- Полиурия — повышенное выделение мочи в связи с увеличением фильтрационного давления в почечных тельцах. Полиурия может отсутствовать на гипо- или анурической стадии почечной недостаточности.
- Гемолиз эритроцитов.
- Появление в плазме крови внутриклеточных компонентов (например, ферментов и других макромолекул) в связи с повреждением и разрушением клеток различных тканей и органов.
- Рвота и диарея вследствие интоксикации организма (в связи с высвобождением из повреждённых и раз-

рушенных клеток избытка ионов, продуктов метаболизма, ферментов и других веществ).

- Психоневрологические расстройства: вялость, апатия, нарушения сознания, нередко судороги. Указанные расстройства являются результатом повреждения клеток головного мозга в связи с их набуханием.

### Гиперосмоляльная гипергидратация

Гиперосмоляльная гипергидратация характеризуется повышенной осмоляльностью внеклеточной жидкости, превышающей таковую в клетках.

### Причины

- Вынужденное питьё морской воды. Наблюдается, как правило, при длительном отсутствии пресной воды (например, при катастрофах на морях и океанах, при падении в них летательных аппаратов).
- Введение в организм растворов с повышенным содержанием солей без контроля их содержания в плазме крови (например, при проведении лечебных мероприятий у пациентов с изо- или гипоосмоляльной гипогидратацией, при расстройствах КЩР).
- Гиперальдостеронизм, приводящий к избыточной реабсорбции в почках  $\text{Na}^+$ .
- Почечная недостаточность, сопровождающаяся снижением экскреции солей (например, при почечных тубуло- и/или ферментопатиях).

**Последствия и проявления:** гиперволемиа, увеличение ОЦК, повышение сердечного выброса, сменяющееся его снижением в случае развития сердечной недостаточности; возрастание АД, увеличение центрального венозного давления крови, отёк мозга, отёк лёгких, гипоксия, вызванная развитием сердечной недостаточности, нарушением кровообращения и дыхания; нервно-психические расстройства, обусловленные повреждением мозга в связи с его отёком, нарастающей гипоксией и интоксикацией организма.

### Изоосмоляльная гипергидратация

Изоосмоляльная гипергидратация характеризуется увеличением объёма внеклеточной жидкости с нормальной осмоляльностью.

### Причины

- Вливание больших количеств изотонических растворов (например, хлорида натрия, калия, гидрокарбоната натрия).
- Недостаточность кровообращения, приводящая к увеличению объёма внеклеточной жидкости.
- Повышение проницаемости стенок микрососудов, что облегчает фильтрацию жидкости в прекапиллярных

артериолах (например, при интоксикациях, некоторых инфекциях, токсикозе беременных).

- Гипопротеинемия, при которой жидкость по градиенту онкотического давления транспортируется из сосудистого русла в межклеточное пространство (например, при общем или белковом голодании, печёночной недостаточности, нефротическом синдроме).
- Хронический лимфостаз, при котором наблюдается торможение оттока межклеточной жидкости в лимфатические сосуды.

### Последствия и проявления

- Увеличение объёма крови: её общей и циркулирующей фракций (олигоцитемическая гиперволемиа).
- Повышение уровня АД, обусловленное гиперволемией, увеличением сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления.
- Развитие сердечной недостаточности, особенно при длительной гиперволемии. Последняя вызывает перегрузку сердца (как объёмом крови, так и повышенным сосудистым сопротивлением).
- Формирование отёков. В основе их развития лежат гемо- и лимфодинамический, мембраногенный и онкотический факторы. Развитие отёка может существенно осложнить состояние пациента, если отёк формируется в лёгких или мозге.

### ОТЁК

Отёк (МКБ: R60 Отёк, не классифицированный в других рубриках) — одна из наиболее частых форм гипергидратации — характеризуется накоплением избытка жидкости в межклеточном пространстве и/или полостях тела.

**Виды отёчной жидкости.** Отёчная жидкость может иметь различный состав и консистенцию. Она может быть в виде:

- трансудата — бедной белком (менее 2%) жидкости;
- экссудата — богатой белком (более 3%, иногда до 7–8%) жидкости, часто содержащей форменные элементы крови;
- слизи, представляющей собой смесь из воды и коллоидов межклеточной ткани, содержащих гиалуроновую и хондроитинсерную кислоты. Этот вид отёка называют слизистым или микседемой. Микседема развивается при дефиците в организме йодсодержащих гормонов щитовидной железы.

### Классификация отёков

Отёки классифицируют в зависимости от их локализации, распространённости, скорости развития и по основному патогенетическому фактору развития отёка.

- В зависимости от местоположения отёка различают анасарку и водянку.

† Анасарка — отёк подкожной клетчатки.

† Водянка — отёк полости тела (скопление в ней трансудата).

‡ Асцит (МКБ: R18 Асцит) — скопление избытка трансудата в брюшной полости.

‡ Гидроторакс — накопление трансудата в грудной полости.

‡ Гидроперикард — избыток жидкости в полости околосердечной сумки.

‡ Гидроцеле — накопление трансудата между листками серозной оболочки яичка.

‡ Гидроцефалия — избыток жидкости в желудочках мозга (внутренняя водянка мозга) и/или между мозгом и черепом — в субарахноидальном или субдуральном пространстве (внешняя водянка мозга).

- В зависимости от распространённости различают местный и общий отёки.

† Местный (например, в ткани или органе в месте развития воспаления или аллергической реакции).

† Общий — накопление избытка жидкости во всех органах и тканях (например, гипопротеинемические отёки при печёночной недостаточности или нефротическом синдроме).

- В зависимости от скорости развития отёка говорят о молниеносном и остром развитии или хроническом течении отёка.

† Молниеносный отёк развивается в течение нескольких секунд после воздействия (например, после укуса насекомых или змей).

† Острый отёк развивается обычно в пределах часа после действия причинного фактора (например, отёк лёгких при остром инфаркте миокарда).

† Хронический отёк формируется в течение нескольких суток или недель (например, нефротический, отёк при голодании).

- В зависимости от основного патогенетического фактора различают гидродинамический, лимфогенный, онкотический, осмотический и мембраногенный отёки.

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОТЁКА

#### Гидродинамический фактор

Гидродинамический (гемодинамический, гидростатический, механический) фактор характеризуется увеличением эффективного гидростатического давления.

- **Причины** активации гемодинамического отёка приведены на рис. 2-4.

- **Механизмы** реализации гидродинамического фактора приведены на рис. 2-5.

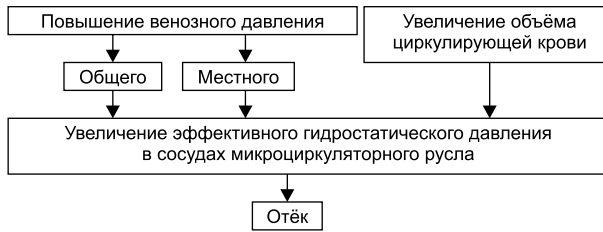


Рис. 2-4. Причины включения гидродинамического фактора развития отека.

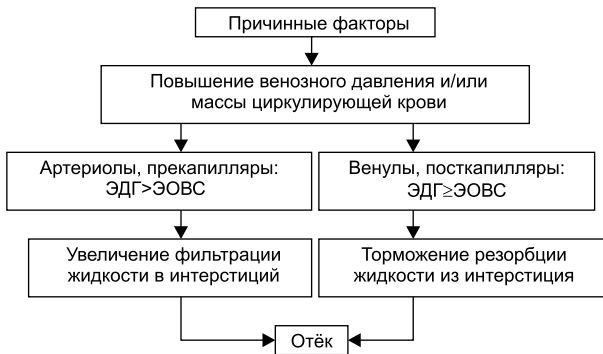


Рис. 2-5. Механизмы реализации гидродинамического фактора развития отека. ЭДГ > ЭОВС — эффективное гидростатическое давление > эффективной онкотической всасывающей силы.

† Торможение резорбции интерстициальной жидкости в посткапиллярах и венулах в результате повышения эффективного гидростатического давления — разницы между гидростатическим давлением межклеточной жидкости (оно ниже атмосферного и равно в среднем 7 мм рт.ст.) и гидростатическим давлением крови в микрососудах. В норме эффективное гидростатическое давление составляет в артериальной части микрососудов 36–38 мм рт.ст., а в венозной — 14–16 мм рт.ст.

† Увеличение фильтрации крови в артериальной части капилляра вследствие повышения эффективного гидростатического (следовательно — фильтрационного) давления. Как правило, этот механизм активируется при значительном возрастании ОЦК и/или АД.

† Снижение тургора тканей. Тургор характеризует напряжённость, эластичность ткани. Он определяет степень её механического сопротивления давлению. Уменьшение тургора является важным фактором, потенцирующим механизм фильтрации жидкости из сосуда в ткань.

### Лимфогенный фактор

Лимфогенный (лимфатический) фактор характеризуется затруднением оттока лимфы от тканей вследствие либо механического препятствия, либо избыточного образования лимфы.

#### • Причины включения лимфогенного фактора.

† Врождённая гипоплазия лимфатических сосудов и узлов.

- † Сдавление лимфатических сосудов (например, опухолью, рубцом, гипертрофированным соседним органом).
- † Эмболия лимфатических сосудов (например, клетками опухоли, фрагментами тромба, паразитами, последнее нередко наблюдается при попадании в лимфатические сосуды филярий).
- † Опухоль лимфоузла (например, лимфома или лимфосаркома), а также метастазы опухолей других тканей.
- † Повышение центрального венозного давления (например, при сердечной недостаточности или увеличении внутригрудного давления).
- † Спазм стенок лимфатических сосудов (например, при активации симпатoadреналовых влияний при стрессе, неврозе; выбросе избытка катехоламинов при феохромоцитоме).
- † Значительная гипопротейнемия (менее 35–40 г/л при норме 65–85 г/л). Это является результатом возрастания тока жидкости из сосудов в интерстициальное пространство по градиенту онкотического давления. Вследствие этого значительно повышается образование лимфы в тканях.

#### • Механизмы реализации лимфогенного патогенетического фактора развития отека (рис. 2-6) различны при динамической и механической лимфатической недостаточности.

† **Динамическая лимфатическая недостаточность.** Этот механизм развития отека является результатом значительного возрастания лимфообразования. При этом лимфатические сосуды не способны транспортировать в общий кровоток существенно увеличенный объём лимфы. Подобная картина может наблюдаться при гипопротейнемии у пациентов с нефротическим синдромом или печёночной недостаточностью.

† **Механическая лимфатическая недостаточность** является следствием механического препятствия оттоку лимфы по сосудам в результате их сдавления или обтурации. В подобных ситуациях может развиваться значительный отёк ткани с увеличением её размеров и массы. Формирование такого отека на нижних конечностях обозначают

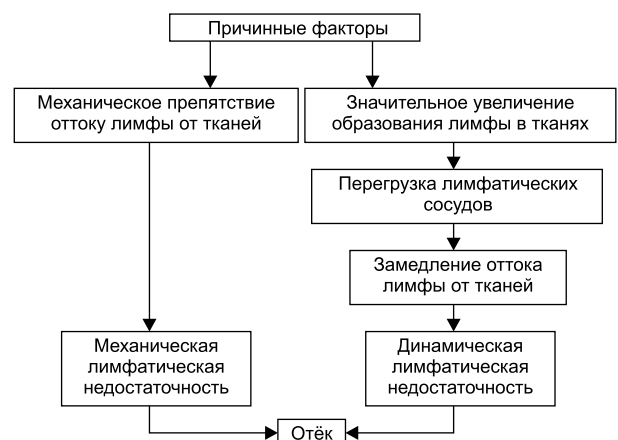


Рис. 2-6. Механизм реализации лимфогенного фактора развития отека.

как «слоновость». При слоновости нога может достигать огромных размеров и веса (до 40–50 кг). Такой же механизм может лежать в основе отёка верхних конечностей, половых органов и других регионов тела, часто обширных.

### Онкотический фактор

Для онкотического (гипоальбуминемического, гипопропротеинемического) фактора развития отёка характерно снижение онкотического давления крови и/или увеличение его в межклеточной жидкости.

#### • Причины

† **Снижающие онкотическое давление крови в результате гипопропротеинемии.** Гипопропротеинемия (в основном за счёт гипоальбуминемии; альбумины примерно в 2,5 раза более гидрофильны, чем глобулины) наиболее часто является следствием:

- ‡ недостаточности поступления белков в организм;
- ‡ снижения синтеза альбуминов в печени (например, при воздействии на неё гепатотропных ядов, выраженном циррозе);
- ‡ избыточной потери белка организмом (например, с мочой при нефротическом синдроме, с плазмой крови при обширных ожогах; с калом при расстройстве пищеварения в желудке и кишечнике).

Вышеназванные факторы вызывают снижение содержания альбуминов.

† **Повышающие онкотическое давление интерстициальной жидкости.** Эти причины имеют в основном регионарное значение и вызывают или потенцируют развитие местных отёков. Гиперонкия интерстициальной жидкости является результатом:

- ‡ избыточного транспорта белков плазмы крови в межклеточное пространство. Обычно это обусловлено повышением проницаемости стенок микрососудов;
- ‡ выхода в межклеточную жидкость белков клеток при их повреждении или разрушении (например, в очаге воспаления, при ишемии, аллергической реакции);
- ‡ увеличения гидрофильности белковых мицелл интерстициальной жидкости.

• **Механизм реализации онкотического фактора** (рис. 2-7) заключается в уменьшении эф-

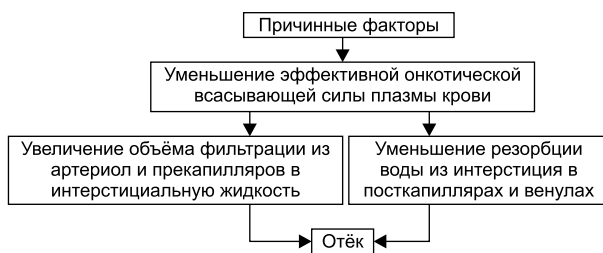


Рис. 2-7. Механизм реализации онкотического фактора развития отёка.

фективной онкотической всасывающей силы (как следствие гипопропротеинемии и/или гиперонкии ткани). В результате возрастает объём фильтрации воды из микрососудов в интерстициальную жидкость по градиенту онкотического давления и уменьшается резорбция жидкости из межклеточного пространства в посткапиллярах и венах.

### Осмотический фактор

Осмотический фактор развития отёка заключается либо в повышении осмоляльности интерстициальной жидкости, либо в снижении осмоляльности плазмы крови, либо в сочетании того и другого.

#### • Причины

† Факторы, снижающие осмотическое давление крови.

‡ Парентеральное введение больших объёмов растворов, содержащих соли в недостаточном количестве. В реальной клинической практике это встречается чрезвычайно редко (являясь следствием врачебной ошибки, например, при проведении мероприятий по устранению гипогидратации организма или отклонений показателей КЩР). Даже в этих случаях избыточная жидкость быстро выводится почками при условии нормальной их экскреторной функции.

‡ Гиперпродукция АДГ. Может наблюдаться при повышении внутричерепного давления, повреждении структур гипоталамуса (особенно нейронов его супраоптических ядер), после энцефалитов. Повышение в связи с этим продукции АДГ в гипоталамусе и его уровня в крови стимулирует избыточную реабсорбцию воды в почках.

† Факторы, повышающие осмоляльность интерстициальной жидкости.

‡ Выход из повреждённых или разрушенных клеток осмотически высокоактивных веществ (например, ионов Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, глюкозы, молочной кислоты, азотистых соединений).

‡ Повышение диссоциации в интерстициальной жидкости солей и органических соединений (например, в условиях гипоксии или ацидоза).

‡ Снижение оттока осмотически активных веществ (ионов, органических и неорганических соединений) от тканей в результате расстройств микроциркуляции. Обычно это наблюдается при замедлении оттока крови по венам.

‡ Транспорт Na<sup>+</sup> из плазмы крови в интерстициальную жидкость. Это может наблюдаться, например, при гиперальдостеронизме, когда ионы Na<sup>+</sup> перемещаются из крови в межклеточное пространство по градиенту концентрации. Если это сочетается с торможением эффектов альдостерона в клетках (закрывающегося в активации переноса в них Na<sup>+</sup> из межклеточной жидкости), то осмотическое давление в интерстиции может значительно повыситься (например, в условиях гипоксии, ишемии или венозной гиперемии тканей).

• **Механизм** реализации осмотического фактора развития отёка (рис. 2-8) заключается в избыточном транспорте воды из клеток и сосудов микроциркуляторного русла в межклеточную жидкость по градиенту осмотического давления (более высокого в интерстиции). Данный механизм включается как компонент патогенеза при сердечном, почечном (нефритическом), печёночном и других отёках. При указанных видах отёков обнаруживается увеличение объёма внеклеточной жидкости.

**Мембраногенный фактор**

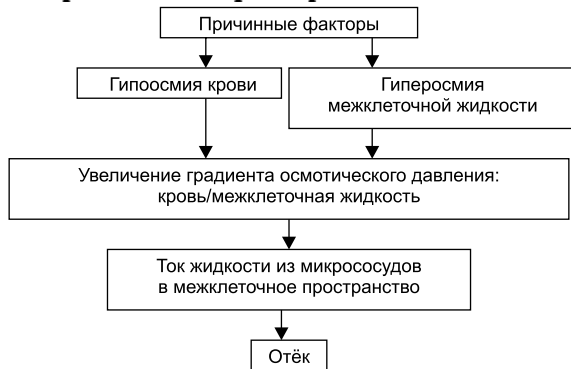


Рис. 2-8. Механизм осмотического фактора отёка.

Мембраногенный фактор характеризуется существенным повышением проницаемости стенок сосудов микроциркуляторного русла для воды, мелко- и крупномолекулярных веществ (наибольшее значение среди последних имеют белки).

• **Причины** повышения проницаемости стенок микрососудов.

† Ацидоз. В условиях значительного увеличения концентрации ионов  $H^+$  возрастает неферментный («кислотный») гидролиз основного вещества базальной мембраны сосудистой стенки. Это и приводит к её разрыхлению и как следствие — возрастанию проницаемости.

† Повышение активности гидролитических ферментов в стенке микрососудов и/или прилегающих к ним тканях. Это интенсифицирует процесс ферментативного гидролиза гликозаминогликанов, а также волокнистых структур сосудистой стенки. Такая картина наблюдается при выраженной гипоксии, ацидозе, при воздействии так называемых лабильзаторов лизосом (например, лизофосфолипидов, продуктов липопероксидации, протеолитических ферментов).

† Перерастяжение стенок микрососудов

• **Механизмы** реализации мембраногенного фактора развития отёка (рис. 2-9).

† Облегчение фильтрации воды. В связи с этим увеличивается выход жидкости из крови и лимфы в интерстициальное пространство. Этот механизм может

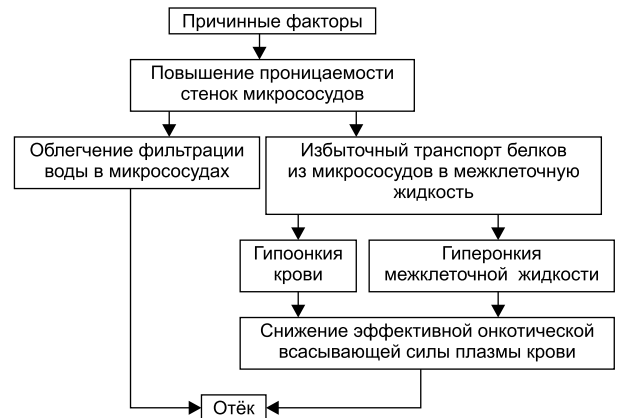


Рис. 2-9. Механизм реализации мембраногенного фактора развития отёка.

быть сбалансирован повышением реабсорбции воды в венозном отделе капилляров в связи с истончением их стенок.

† Увеличение выхода молекул белка из микрососудов в межклеточную жидкость. Это ведёт к снижению онкотического давления плазмы крови и лимфы и одновременно к развитию гиперонкии межклеточной жидкости. В условиях повышенной проницаемости стенок микрососудов жидкость из них интенсивно поступает в межклеточное пространство по градиенту онкотического давления. Именно такой механизм (помимо других) лежит в основе развития отёка тканей при их воспалении, местных аллергических реакциях, укусах насекомых и змей, действии некоторых отравляющих веществ, чистого кислорода, особенно при избыточном атмосферном давлении.

**Патология ионного обмена**

Нарушения ионного обмена — причина различных расстройств жизнедеятельности организма, вплоть до жизненно опасных. Это обусловлено участием ионов во многих важных процессах.

- Поддержание констант организма в определённом диапазоне (например, осмотического давления, pH,  $pO_2$ ).
- Электрогенез (например, формирование мембранного потенциала [МП] и потенциала действия [ПД]).
- Распределение воды во внутри- и внеклеточных секторах.
- Реализация действия биологически активных веществ.
- Реакции обмена белков, жиров, углеводов, их сложных соединений, энергоёмких веществ (например, АТФ, креатинфосфата).
- Регуляция физико-химического состояния клеточных мембран (например, их проницаемости, возбудимости, «жёсткости»), а также биологических жидкостей (крови, лимфы и др.).

Нормальный электролитный состав жидкостей организма приведён в табл. 2-3.

Таблица 2-3. Электролитный состав жидкостей организма

Жидкость	Содержание электролитов (мэкв/л)						
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	H <sup>+</sup> *	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
Плазма крови	142	4,5		100	25	2	1
Желудочный сок:							
с высокой кислотностью	45	30	70	120	25		
с низкой кислотностью	100	45	0,015	115	30		
Кишечный сок	120	20		110	30		
Жёлчь	140	5			40		
Панкреатический сок	130	15			80		
Внутриклеточная жидкость	10	150		5	10	100	20

\* Значения широко варьируют для жидкостей желудка и кишечника.

### НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА НАТРИЯ

Na<sup>+</sup> является основным осмотическим фактором и электролитом внеклеточной жидкости. Внеклеточная жидкость содержит около 3000 мэкв натрия. На Na<sup>+</sup> приходится 90% от всех ионов межклеточного пространства. Натрий определяет объём внеклеточной жидкости, включая циркулирующую и депонированную кровь, лимфу, ликвор, желудочный и кишечный сок, жидкости серозных полостей. Изменение экскреции Na<sup>+</sup> в пределах 1% от его содержания может привести к значительным сдвигам объёма внеклеточной жидкости. Около 30% всего натрия организма находится в костях скелета. Патология обмена натрия проявляется в форме гипернатриемии и гипонатриемии (МКБ: E87.0 Гиперосмолярность и гипернатриемия, E87.1 Гипоосмолярность и гипонатриемия).

#### ГИПЕРНАТРИЕМИЯ

Гипернатриемия — увеличение [Na<sup>+</sup>] в сыворотке крови выше нормы (более 145 ммоль/л).

#### Причины гипернатриемии

- Избыточное (более 12 г в сутки) поступление натрия в организм в результате:
  - † потребления с пищей и жидкостями (например, при пересаливании пищи, питье минеральных вод);

† парентерального введения с лечебной целью (например, растворов NaCl, других жидкостей и веществ, содержащих Na<sup>+</sup>).

- Сниженное выведение натрия из организма вследствие:
  - † почечной недостаточности (например, в результате гломерулонефрита, нефронекроза);
  - † гиперсекреции ренина;
  - † повышенного образования ангиотензина;
  - † альдостеронизма.
- Гипоидратация организма, сочетающаяся с гиповолемией в результате:
  - † недостаточного поступления воды в организм (например, при ограничении приёма жидкости и/или пищи);
  - † избыточного выведения жидкости из организма (например, при рвоте, поносах, полиурии, избыточном и длительном потоотделении).
- Гемоконцентрация вследствие перераспределения жидкости из сосудов в ткани (например, при гипопроteinемии у пациентов с печёночной недостаточностью; увеличении онкотического давления в тканях в связи с протеолизом при длительном голодании).

#### Проявления и механизмы гипернатриемии

Проявления гипернатриемии представлены на рис. 2-10.



Рис. 2-10. Основные проявления гипернатриемии.

**Механизмы гипернатриемии**

- Гиперосмоляльность крови и других биологических жидкостей (в связи с высокой осмотической «способностью» Na<sup>+</sup>).
- Гипоидратация клеток, их сморщивание и нередко деструкция (в результате транспорта воды из клеток в интерстиций по нарастающему градиенту осмотического давления).
- Отёк (увеличение объёма жидкости в интерстициальном пространстве в результате повышения в нём осмотического давления).
- Повышение возбудимости нервной и мышечной ткани (вследствие увеличения внутриклеточного Na<sup>+</sup> и снижения порога возбудимости).
- Артериальная гипертензия (в связи с накоплением избытка Na<sup>+</sup> в эндотелии, ГМК и других клетках сосудистой стенки, особенно артериол). Это ведёт к сужению просвета сосудов, повышению тонуса мышечных элементов их стенок и чувствительности их к вазопрессорным веществам. Последнее вызывает увеличение сосудистого тонуса даже при нормальном содержании в плазме крови катехоламинов, ангиотензина, АДГ и других вазоконстрикторов).
- Алкалоз (экзогенный, например, при увеличенном приёме Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub>; почечный — в условиях гиперальдостеронизма).
- Расстройства ВНД (нередко развиваются чувство страха, панический синдром, депрессия).

**Гипонатриемия**

Гипонатриемия — уменьшение [Na<sup>+</sup>] в сыворотке крови ниже нормы (менее 13 ммоль/л).

**Причины гипонатриемии**

- Недостаточное (менее 8–6 г в сутки) поступление натрия в организм вследствие:
  - † полного голодания (при вынужденном или осознанном отказе от пищи, например с целью похудения или во время военных действий);

† частичного (натриевого) голодания (например, при бессолевой диете).

• **Избыточное выведение натрия из организма в результате:**

- † повышенной экскреции почками с мочой (например, при гипоальдостеронизме; СД; хронических нефритах; почечной недостаточности; применении диуретиков; гиперпродукции предсердного натрийуретического фактора и/или ПгЕ). Известно, что в норме в клубочках почек фильтруется до 1000 г натрия. Около 80% его реабсорбируется в проксимальных отделах канальцев, примерно 19% — в собирательных трубочках и только около 1% выводится с мочой. При действии указанных выше, а также ряда других факторов экскретируемая фракция натрия значительно возрастает;
- † длительного обильного потоотделения (например, в условиях повышенной температуры воздуха);
- † хронических поносов;
- † повторной рвоты. При рвоте и поносах организм может терять до 10–15% натрия. При этом употребление воды без добавки солей натрия вызывает нарастание степени гипонатриемии.

• **Гемодилюции — увеличение содержания воды в крови в связи с:**

- † повышенным питьём жидкости (например, при СД);
- † парентеральным введением растворов, не содержащих натрия (например, при проведении дезинтоксикации организма);
- † недостаточностью экскреторной функции почек (например, в результате олигурии или анурии при почечной недостаточности либо при избыточной секреции АДГ);
- † током жидкости из интерстиция в сосуды (например, при устранении гипопроteinемии).

**Проявления гипонатриемии**

Проявления гипонатриемии перечислены на рис. 2-11.

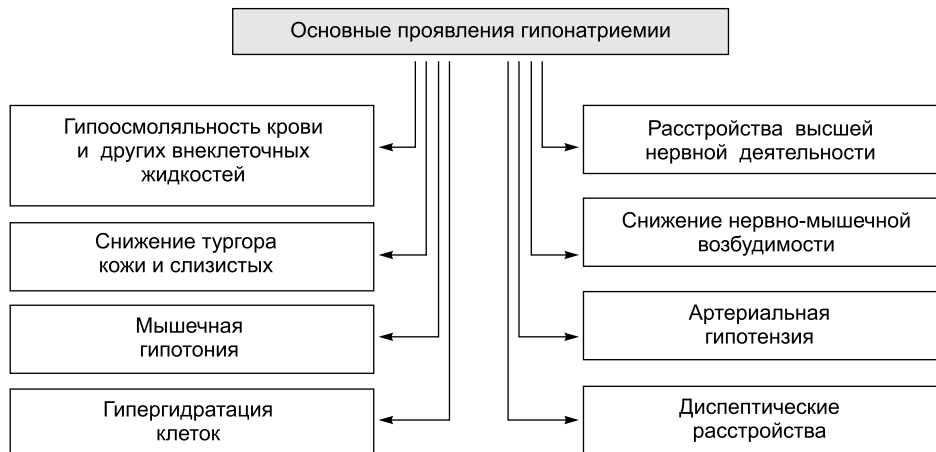


Рис. 2-11. Основные проявления гипонатриемии.

### Механизмы гипонатриемии

- Гипоосмоляльность крови и других жидкостей организма (как результат дефицита осмотически активного  $\text{Na}^+$ ).
- Гипергидратация клеток и их набухание (в результате тока жидкости из интерстиция в клетки по возрастающему градиенту осмотического давления).
- Снижение тургора, эластичности кожи и слизистых оболочек, их сухость (как следствие уменьшения жидкости в интерстициальном пространстве — внеклеточной гипогидратации).
- Снижение возбудимости нервной и мышечной ткани (в результате повышения порога возбудимости клеток в условиях низкого внеклеточного уровня  $\text{Na}^+$ ).
- Мышечная гипотония (вследствие понижения возбудимости миоцитов).
- Артериальная гипотензия (в результате снижения тонуса ГМК стенок сосудов, а также уменьшения сократительной функции миокарда и сердечного выброса).
- Нарушение ВНД, вплоть до психастении и расстройств сознания (вследствие ионного дисбаланса, гипергидратации нейронов, гипоксии мозговой ткани).
- Диспептические расстройства — снижение аппетита, тошнота, рвота (как результат расстройств функции гипергидратированных клеток, особенно нервных центров; нарушения метаболизма в них).

### НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КАЛИЯ

$\text{K}^+$  является основным катионом внутриклеточной жидкости. В ней находится около 3000 мэкв  $\text{K}^+$ , т.е. приблизительно 90% этих катионов организма. Значительная часть  $\text{K}^+$  связана с белками, углеводами, фосфатами, креатинином. Во внеклеточной жидкости содержится около 65 мэкв  $\text{K}^+$ , а в сыворотке крови — 3,4–5,3 ммоль/л. Соотношение внутри- и внеклеточного содержания  $\text{K}^+$  является основным фактором состояния электрической активности возбудимых структур.

В сутки в организм человека должно поступать 40–60 мэкв (2–4 г) калия. Примерно такое же количество его выводится из организма, в основном почками. Калий, поступающий в организм с пищей, транспортируется в клетки

в комплексе с глюкозой и фосфатами при участии энергии АТФ. Из клеток в межклеточную жидкость  $\text{K}^+$  переходит по градиенту его концентрации. Расстройства метаболизма калия проявляются гиперкалиемией или гипокалиемией (МКБ: E87.5 Гиперкалиемия, E87.6 Гипокалиемия).

### ГИПЕРКАЛИЕМИЯ

Гиперкалиемия — увеличение  $[\text{K}^+]$  в сыворотке крови выше нормального уровня (более 5,5 ммоль/л).

### Причины гиперкалиемии

- Уменьшение экскреции почками в результате:
  - † почечной недостаточности. Почки способны выводить до 1000 мэкв/сут калия, т.е. значительно больше, чем его поступает в норме в организм. Повреждение почечной ткани может привести к гиперкалиемии при нормальном или даже несколько сниженном (по сравнению со статистической нормой) потреблении калия;
  - † гипoadгестеронизма (например, при болезни Аддисона — надпочечниковой недостаточности или снижении чувствительности эпителия канальцев к альдостерону у пациентов с нефропатиями, СКВ, амилоидозом, поражением интерстиция почек).
- Перераспределение калия из клеток в кровь вследствие:
  - † повреждения и разрушения клеток (например, при гемолизе форменных элементов крови; гипоксии, ишемии и некрозе тканей; синдроме длительного раздавливания тканей, их ожоге или размозжении);
  - † гипoinsулинизма (в основном в связи с повышенным гликогенолизом и протеолизом, сопровождающимся высвобождением большого количества калия);
  - † внутриклеточного ацидоза. Это определяется избытком  $\text{H}^+$  в клетках, что стимулирует выход  $\text{K}^+$  из них и одновременно — транспорт  $\text{Cl}^-$  в клетки.
- Введение избытка калия в организм (с продуктами питания или ЛС) не приводит к стойкой гиперкалиемии. Это объясняется активацией осмо- и хеморецепторов воротной вены и повышением экскреции калия почками. Вместе с тем в/в введение растворов калия, переливание больших объемов крови с признаками гемолиза, приём большой дозы КС1 или других солей калия может привести к гиперкалиемии.

### Проявления гиперкалиемии

Проявления гиперкалиемии приведены на рис. 2-12.



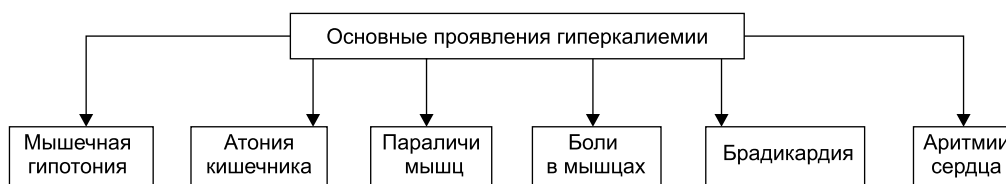


Рис. 2-12. Основные проявления гиперкалиемии.

### Механизмы развития гиперкалиемии

- Мышечная гипотония и слабость, параличи мышц и гипорефлексия, атония кишечника и боли в мышцах являются результатом нарушения механизмов формирования МП и ПД и нервно-мышечной передачи возбуждения.
- Брадикардия и аритмии сердца. Повышение концентрации калия в сыворотке крови выше 6 ммоль/л приводит к расстройствам автоматизма, возбудимости и проводимости сердечной мышцы. Это проявляется брадикардией, удлинением интервалов P-R и QRS (в связи с замедлением проведения возбуждения), увеличением и заострением зубца Т (в результате укорочения стадии реполяризации).
- При концентрации калия 8–10 ммоль/л возможна атриовентрикулярная (АВ) и/или внутрижелудочковая блокада проведения возбуждения, а при 13 ммоль/л — остановка сердца в диастоле. Это объясняется значительным повышением холинореактивных свойств сердца и прогрессирующим падением возбудимости кардиомиоцитов в условиях гиперкалиемии.

### Гипокалиемия

Гипокалиемия — уменьшение  $[K^+]$  в сыворотке крови ниже нормы (менее 3,4 ммоль/л). Существенно, что значительная часть  $K^+$  (около 155 ммоль/л) содержится в клетках. В связи с этим даже значительная потеря калия клетками может сочетаться с небольшими изменениями его содержания в сыворотке крови.

### Причины гипокалиемии

- Недостаточное (менее 10 мэкв/сут) поступление калия в организм с пищей (например, при голодании или ограничении приёма продуктов, содержащих соединения калия, — овощей, молочных изделий).
- Избыточное выведение калия из организма в результате:
  - † хронических профузных поносов. Кишечные секреты содержат большое количество калия;

† многократной рвоты. Содержание калия в желудочном соке невысокое. Однако развитие гиповолемии вызывает вторичный гиперальдостеронизм и увеличение экскреции ионов  $K^+$  почками;

† повышенного выведения калия почками при:

- ‡ неправильном применении диуретиков,
- ‡ гиперальдостеронизме,
- ‡ дефектах почечных канальцев — мембрано- и ферментопатиях (например, при синдроме Барттера), при почечном канальцевом ацидозе,
- ‡ повреждении почечной ткани нефротоксическими веществами, в том числе ЛС (например, некоторыми антибиотиками: пенициллинами, гентамицином или отдельными противогрибковыми средствами, в частности — амфотерицином В).

- Перераспределение  $K^+$  из крови и/или межклеточной жидкости в клетки в условиях:

- † увеличения уровня инсулина в крови (при передозировке инсулина или инсуломе);
- † гиперкатехоламинемии (в результате применения адреналина, норадреналина, дофамина или при феохромоцитоме);
- † передозировки фолиевой кислоты или витамина  $B_{12}$  (например, при лечении пациентов с мегалобластной анемией. Указанные вещества стимулируют пролиферацию клеток и потребление ими  $K^+$ ).

### Проявления и механизмы гипокалиемии

Проявления гипокалиемии приведены на рис. 2-13.

### Механизмы развития гипокалиемии

- Ухудшение нервно-мышечной возбудимости приводит к развитию мышечной слабости (вплоть до паралича), снижению моторики (гипокинезия) желудка и кишечника, уменьшению тонуса артериол с развитием артериальной гипотензии.
- Аритмии сердца и его остановка в диастоле.
- Изменения ЭКГ: удлинение интервалов P-Q и Q-T; расширение и снижение амплитуды зубца Т, нередко — отрицательный зубец Т.
- Сонливость, апатия, снижение работоспособности, психастения.

Указанные выше три проявления гипокалиемии являются результатом гиперполяризации клеточных мембран и повышения их порога возбудимости.

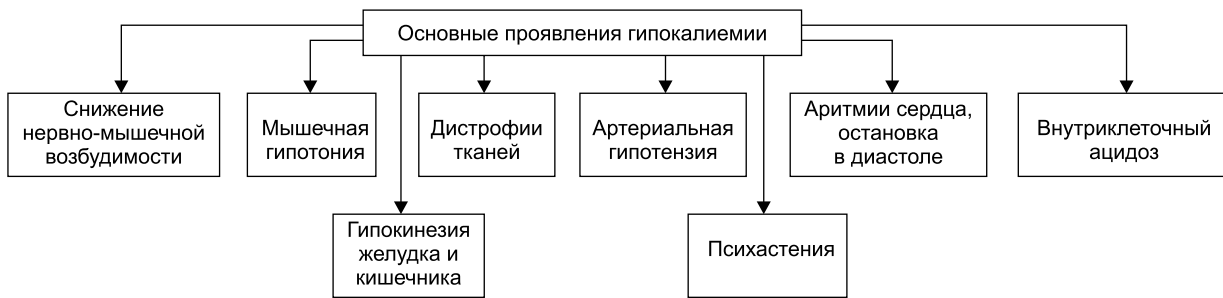


Рис. 2-13. Основные проявления гипокалиемии.

- Внутриклеточный ацидоз. В основе его развития лежат снижение  $[K^+]$  в клетках и накопление в них избытка  $H^+$ .
- Развитие дистрофических изменений в органах и тканях. Наиболее выражены они в сердце, почках, печени, кишечнике. Это является результатом расстройств энергетического обеспечения клеток, внутриклеточного ацидоза, ионного дисбаланса и нарушения реализации эффектов биологически активных веществ (гормонов, цитокинов, нейромедиаторов и других).

### НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ

В организме кальций содержится в основном в костях и зубах (в виде оксиапатита), а также в сыворотке крови и других жидкостях. В сыворотке крови кальций находится в трёх формах:

- примерно 40% связано с молекулами белка, в основном — альбуминами (так называемая «неактивная» фракция);
- 5–15% входит в комплекс с различными анионами (цитратным, фосфатным, карбонатным);
- около 50% находится в несвязанной — ионизированной форме ( $Ca^{2+}$ ). Именно эта часть кальция имеет наибольшее значение в регуляции жизнедеятельности организма. Так, гипопротеинемия сопровождается снижением общего содержания кальция (за счёт его фракции, связанной с белками), но при этом уровень ионов  $Ca^{2+}$  может не изменяться. В связи с этим симптоматика дефицита кальция может отсутствовать.

Гомеостаз кальция обеспечивается балансом между его поступлением в кровь из ЖКТ и костей и экскреции почками и кишечником. Эти процессы регулируют активная форма витамина D — кальцитриол и ПТГ. Первый из них контролирует в основном всасывание кальция в начальном отделе тонкой кишки. ПТГ обуславливает повышение уровня кальция в сыворотке крови, стимулируя его высвобождение из костей и снижая его экскрецию почками. Кроме того, ПТГ способствует образованию кальцитриола. Метаболизм кальция регулирует также тиреокальцитонин и косвенно СТГ, кортикостероиды,  $T_4$ , инсулин. Обмен кальция

тесно связан с обменом фосфора: гиперкальциемия обуславливает снижение уровня фосфатов в крови, а гипокальциемия — увеличение (В. Нарушения обмена ионов кальция, Е83.5 Нарушение обмена кальция).

### ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ

Гиперкальциемия — повышение общего содержания кальция в сыворотке крови более нормы (выше 2,57 ммоль/л, или 10,3 мг%).

### Причины гиперкальциемии

- Избыточное поступление солей кальция в организм в связи с парентеральным введением (например,  $CaCl_2$ ), увеличением уровня и/или эффектов кальцитриола (стимулирующего транспорт кальция в кровь из тонкого кишечника).
- Уменьшение экскреции  $Ca^{2+}$  почками в результате увеличения содержания и/или эффектов ПТГ (гиперпаратиреоза при гиперплазии или аденоме паращитовидных желёз), гипервитаминоза D, снижения содержания в крови и/или эффектов тиреокальцитонина.
- Перераспределение кальция из тканей в кровь вследствие:
  - † ацидоза, при котором  $Ca^{2+}$  выводится из костной ткани в обмен на  $H^+$ . Такая картина наблюдается при состояниях, сопровождающихся хроническим ацидозом (например, при СД, почечной недостаточности, некоторых опухолях) и одновременно — остеопорозом;
  - † длительного ограничения двигательной активности и действия фактора невесомости (например, при полётах в космосе).
- Усиление ионизации кальция (например, в условиях ацидоза, при котором увеличивается доля  $Ca^{2+}$  в сыворотке крови при нормальном общем его содержании).
- Злокачественные опухоли — одна из наиболее частых причин гиперкальциемии.

### Проявления гиперкальциемии

Проявления гиперкальциемии приведены на рис. 2-14.

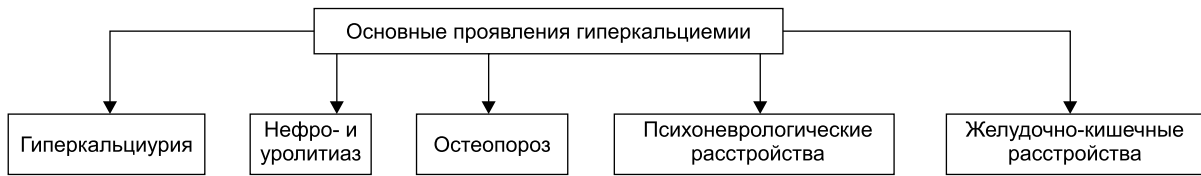


Рис. 2-14. Основные проявления гиперкальциемии.

Патологические симптомы появляются при гиперкальциемии более 11–12 мг%.

- Гиперкальциурия (как следствие гиперкальциемии).
- Образование конкрементов в паренхиме почек (нефрокальциноз, нефроуролитиаз) и/или мочевыводящих путях. Является непосредственным результатом выведения избытка  $\text{Ca}^{2+}$  почками.
- Остеопороз — дистрофия костной ткани с уменьшением её плотности. Является следствием декальцификации костей и резорбции их остеокластами. Это явление обозначается как паратиреоидная остеодистрофия. Она нередко сопровождается болями в костях и их переломами.
- Психоневрологические расстройства. Они характеризуются снижением эффективности интеллектуальной деятельности, эмоциональной неустойчивостью, быстрой утомляемостью, а также мышечной гипотонией и снижением нервно-мышечной возбудимости (вплоть до парезов и параличей).
- Желудочно-кишечные расстройства в виде анорексии, тошноты, рвоты, ослабления перистальтики желудка и кишечника, запоров, болей в животе, нередко являются пептические язвы.

### Гипокальциемия

Гипокальциемия — снижение концентрации кальция в сыворотке крови ниже нормы (менее 2,23 ммоль/л, или 8,5 мг%).

### Причины гипокальциемии

- Гипопаратиреоз. Снижение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови наблюдается при удалении паратиреоидных желёз при тиреоидэктомии; при их длительной ишемии (например, у пациентов с системным или локальным артериосклерозом); при их гипоплазии (например, у детей, что ведёт к так называемому идиопатическому гипопаратиреозу). При гипопаратиреозе тормозится высвобождение кальция из костей и стимулируется его выведение почками.

- Гиповитаминоз D. При этом существенно снижается всасывание кальция в кишечнике.
- Гиперсекреция тиреокальцитонина, являющегося антагонистом ПТГ.
- Патология кишечника. Хронические энтериты, резекция фрагментов тонкой кишки, синдромы мальабсорбции сопровождаются снижением абсорбции кальция в слизистой оболочке тонкой кишки.
- Ахолия — отсутствие в кишечнике жёлчи. Жёлчь необходима для обеспечения метаболизма жирорастворимого витамина D, а также для протекания процессов полостного и мембранного пищеварения.
- Хронический некомпенсированный алкалоз. Повышение pH плазмы крови стимулирует связывание кальция белками крови и межклеточной жидкости (см. гл. 13 «Нарушения кислотно-щелочного равновесия»).
- Гипомагниемия. Снижение содержания  $\text{Mg}^{2+}$  в крови тормозит секрецию ПТГ, а также эффекты этого гормона и витамина D в костной ткани.
- Гипоальбуминемия. Сопровождается снижением уровня общего кальция сыворотки крови за счёт его фракции, связанной с альбуминами.

### Проявления гипокальциемии

Проявления гипокальциемии приведены на рис. 2-15.

### Механизмы развития гипокальциемии

- Повышение нервно-мышечной возбудимости. Характеризуется комплексом признаков:
  - † тетаническими судорогами различных групп мышц (стопы, кисти, гортани, мимических и др.). При лёгкой степени гипокальциемии отмечается латентная тетания. Она выявляется развитием судорог мышц кисти («кисть акушера») при надавливании на мышцы в области плеча (симптом Труссо) или мышц лица при постукивании в области прохождения ветви лицевого нерва (симптом Хвостека);
  - † чувством онемения отдельных частей тела.

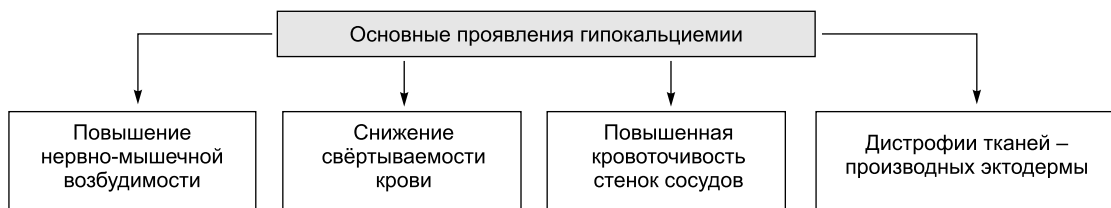


Рис. 2-15. Основные проявления гипокальциемии.

- Гипокоагуляционный и геморрагический синдромы. Снижение свёртываемости крови и повышенная кровоточивость связаны с дефицитом  $\text{Ca}^{2+}$ , регулирующего активность ряда факторов гемокоагуляции, а также проницаемость стенок сосудов.
- Дистрофические изменения различных тканей (производных эктодермы). Они характеризуются дефектами зубов в результате нарушения кальцификации дентина и эмали; гипотрофией, неровностью и ломкостью ногтей; сухостью кожи; ломкостью волос; кальцификацией хрусталика с развитием катаракты. Указанные изменения обусловлены, с одной стороны, расстройствами метаболизма собственно кальция, а также и его эффектов, а с другой — нарушением синтеза, высвобождения и эффектов различных биологически активных веществ. Так, при гипокальциемии тормозится процесс высвобождения клетками гормонов задней доли гипофиза, катехоламинов, инсулина.

## НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ФОСФОРА

Метаболизм фосфора тесно связан с обменом кальция. Фосфор является одним из основных минеральных компонентов костной ткани (там его около 85% от общего содержания в организме). В плазме крови фосфор находится в основном в форме неорганического фосфата, основная часть которого находится в свободном состоянии (т.е. не связана с молекулами белка). Во внеклеточной жидкости фосфор также находится в виде неорганического фосфата (около 3–4 мг%), перемещающегося внутрь клетки (где его содержится 200–300 мг%). Там он служит донором фосфата для ресинтеза АТФ. Фосфат является важным анионом и компонентом фосфатного буфера клеток.

В норме в организм поступает около 1200 мг/сут фосфата (с продуктами питания). Такое же его количество выводится из организма (примерно 2/3 почками и 1/3 кишечником). В почках экскрецию фосфатов регулирует ПТГ (высокий его уровень подавляет реабсорбцию фосфатов в проксимальных отделах канальцев, а низкий — активирует), а также кальцитонин, тиреоидные гормоны, СТГ и содержание фосфатов в крови.

### ГИПЕРФОСФАТЕМИЯ

Гиперфосфатемия (МКБ: E83.3 Нарушение обмена фосфора) — увеличение концентрации фосфатов в сыворотке крови выше нормы (более 1,45 ммоль/л, или 4,5 мг%).

### Причины гиперфосфатемии

- Введение в организм избытка фосфатов. Это может происходить при инъекции их препаратов в/в, введении *per os* или в кишечник (например, в клизме).
- Уменьшение выведения фосфатов из организма в результате:
  - † почечной недостаточности (снижение скорости клубочковой фильтрации до 25% и более от нормы сопровождается фосфатемией, достигающей 10 мг% и более);
  - † гипопаратиреоза (снижение содержания ПТГ сопровождается активацией процесса реабсорбции фосфатов в канальцах почек);
  - † гипертиреоза и избытка СТГ. В этих случаях гиперфосфатемия развивается вследствие избыточной реабсорбции фосфатов в почках.
- Увеличение высвобождения фосфатов из тканей вследствие:
  - † острой деструкции мышечной ткани (например, при обширных механических травмах, синдроме длительного раздавливания, выраженной ишемии тканей); разрушение мышечных клеток любого происхождения сопровождается выходом из них фосфатов в межклеточную жидкость и в кровь;
  - † распада опухолевой ткани (например, в результате химио- или радиотерапии).

## Проявления гиперфосфатемии

- Гипокальциемия. Она обусловлена либо причиной гиперфосфатемии (например, гипопаратиреозом или гиперсекрецией тиреокальцитонина), либо увеличением уровня фосфатов в крови. Последнее стимулирует механизмы выведения  $\text{Ca}^{2+}$  из организма, перераспределение его в тканях, тормозит всасывание в кишечнике.
- Артериальная гипотензия.
- Сердечная недостаточность (в основном за счёт снижения ударного выброса крови).

## ГИПОФОСФАТЕМИЯ

Гипофосфатемия — уменьшение концентрации фосфатов в сыворотке крови ниже нормы (меньше 0,8 ммоль/л, или 2,5 мг%).

### Причины гипофосфатемии

- Недостаточное поступление фосфатов с пищей. Наблюдается при однообразном, бедном фосфатами питании, а также при длительном голодании.
- Чрезмерное выведение фосфатов из организма почками в результате гиперпаратиреоза, первичных дефектов почечных канальцев, при отравлении солями тяжёлых металлов и цистинозе, специфического дефекта трансмембранного переноса фосфатов при витамин-D-резистентной форме рахита.
- Избыточная потеря фосфатов через ЖКТ. Наблюдается при передозировке антацидов — ЛС щелочного характера, снижающих кислотность желудка (например, гидрокарбонат натрия, окись магния, карбонат кальция, гидроокись алюминия). Указанные вещества связывают фосфаты, находящиеся в желудке и кишечнике, и выводят их с калом.

- Перераспределение фосфатов из крови и межклеточной жидкости в клетки при активации гликолиза (в этих условиях в клетке увеличивается образование фосфорилированных углеводных групп, что приводит к снижению клеточного пула органического фосфата, диффузии последнего из межклеточной жидкости и крови с развитием гипофосфатемии) и при алкалозе (алкалоз характеризуется увеличением рН, что стимулирует гликолиз и потребление клеткой фосфатов).

**Проявления гипофосфатемии**

В основе большинства проявлений гипофосфатемии лежит дефицит АТФ и креатинфосфата в клетках в связи со снижением в них уровня неорганического фосфата. Последний необходим для фосфорилирования адениннуклеотидов и креатина. Проявления гипофосфатемии приведены на рис. 2-16.

- Расстройства ВНД. Они характеризуются заторможенностью, быстрой усталостью при выполнении интеллектуальной работы, потерей сознания.
- Мышечная гипотония и гипокинезия. Иногда — дыхательная недостаточность в результате гиповентиляции, вызванной слабостью дыхательной мускулатуры.
- Сердечная недостаточность.
- Остеопороз — дистрофические изменения в костной ткани с уменьшением её плотности. Является результатом деминерализации костей в связи с дефицитом в них солей кальция и фосфора.
- Остеомаляция — размягчение и деформация (искривление) костей. Развивается вследствие дефицита в них соединений кальция и фосфорной кислоты.
- Фосфатурия (более 100 мг/л).

**НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МАГНИЯ**

В организме содержится до 25–30 г магния. Около 67% его входит в состав костной ткани, примерно 31% содержится внутриклеточно (в основном в мышечных клетках, где магний находится в комплексе с АТФ). По внутриклеточному содержанию магний уступает только калию. В сыворотке крови в норме 0,65–1,1 ммоль/л (1,3–2,2 мэкв/л) магния (25%  $Mg^{2+}$  связано с альбуминами и около 8% с глобулинами). Лишь около 1% магния содержится во внеклеточной жидкости (70% находится в ионизированном состоянии, около 30% связано с

молекулами белка). Магний является кофактором почти 300 клеточных ферментов.

**ГИПЕРМАГНИЕМИЯ**

Гипермагниемия (МКБ: E83.4 Нарушение обмена магния) — повышение концентрации магния в сыворотке крови более нормы (выше 1,1 ммоль/л, или 2,2 мэкв/л).

**Причины гипермагниемии**

- Уменьшение выведения магния из организма почками. Наблюдается при нарушении экскреторной функции почек (например, при хроническом диффузном гломерулонефрите, нефрозах, пиелонефрите, почечной недостаточности).
- Избыточное поступление магния в организм вследствие приёма высоких доз ЛС, содержащих магний (например, антацида — окиси магния, слабительных), и при внутривенном введении растворов солей магния женщинам с токсикозом беременности.
- Перераспределение магния из клеток в межклеточную жидкость и кровь при ацидозе (например, при хроническом ацидозе у пациентов с СД) и гипотиреозе.

**Проявления гипермагниемии**

- Угнетение ВНД, вплоть до потери сознания («магнезиальный сон»). В основе этого лежит нарушение трансмембранного распределения ионов (обычно увеличение  $[K^+]$  и  $[Ca^{2+}]$ ).
- Снижение альвеолярной вентиляции в результате угнетения активности нейронов дыхательного центра.
- Мышечная гипотония, гипокинезия, снижение дыхательных рефлексов, иногда параличи.
- Артериальная гипотензия.

**ГИПОМАГНИЕМИЯ**

Гипомагниемия (МКБ: E83.4 Нарушение обмена магния) — уменьшение  $[Mg^{2+}]$  в сыворотке крови ниже нормы (менее 0,6 ммоль/л, или 1,3 мэкв/л).

**Причины гипомагниемии**

- Недостаточное поступление магния в организм вследствие:
  - † дефицита магния в пище (наблюдается в результате длительного голодания);

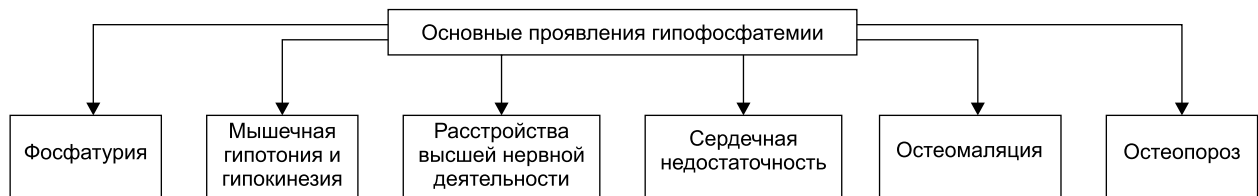


Рис. 2-16. Основные проявления гипофосфатемии.

- † нарушения всасывания соединений магния в кишечнике (развивается при длительных поносах; злоупотреблении слабительными; синдромах мальабсорбции; ахолии; хронических энтеритах).
- Повышенное выведение магния из организма в результате:
  - † первичных дефектов канальцев почек (страдает реабсорбция ионов, в том числе  $Mg^{2+}$ , развивается синдром почечного канальцевого ацидоза);
  - † вторичного подавления процесса реабсорбции  $Mg^{2+}$  в канальцах почек (например, при гиперальдостеронизме, гипопаратиреозе, избыточном приёме диуретиков типа фуросемида или этиакриновой кислоты, гиперкальциемии, гипофосфатемии).
- Перераспределения магния из крови в клетки при:
  - † респираторном алкалозе, гиперинсулинемии, алкогольной абстиненции (при этих состояниях происходит облегчение транспорта  $Mg^{2+}$  в клетку из интерстициальной жидкости);
  - † состояниях после устранения гиперпаратиреоидизма (у пациентов отмечается активация остеогенеза, сопровождающегося интенсификацией транспорта магния и кальция в костную ткань).

### Проявления и механизмы гипوماгнемии

- Увеличение нервно-мышечной возбудимости. Характеризуется тремором, спазмом мышц кистей и стоп, двигательным возбуждением.
- Тахикардия, аритмии сердца, повышение АД. Причины:
  - † собственно дефицит магния в крови и межклеточной жидкости;
  - † сопутствующая гипокальциемия. В этих условиях снижается порог возбудимости нервных и мышечных клеток (т.е. возрастает их возбудимость) и повышается проводимость клеточных мембран. Потенцировать эти отклонения может увеличение содержания внеклеточного калия, что характерно для гипوماгнемии.
- Гипокальциемия. Обусловлена подавлением секреции ПТГ в условиях низкого содержания магния в организме.
- Гипокалиемия. Развивается в связи с торможением реабсорбции  $K^+$  в почках под влиянием низкой концентрации в межклеточной жидкости и крови.
- Дистрофические расстройства в виде:
  - † трофических эрозий и язв кожи. Вызваны снижением кинетических свойств магнийзависимых ферментов (фосфатаз, фосфотрансфераз и др.), нарушением обмена углеводов и белков;
  - † генерализованной кальцификации тканей, особенно стенок сосудов, почек и хрящей. Этот феномен связан с повышенным транспортом кальция в ткани в условиях низкой концентрации магния в межклеточной жидкости.
- Нарушение усвоения пищи в кишечнике и обусловленные этим задержка роста и гипотермия, особенно у детей. Причины: снижение эффектов магния в

активации ферментов (в том числе участвующих в мембранном пищеварении и клеточном метаболизме, особенно белков и углеводов).

## Патология кислотно-щелочного равновесия

### ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

- **Концентрация ионов водорода  $[H^+]$**  в клетках и биологических жидкостях — один из важных факторов обеспечения гомеостаза/гомеостазиса организма. Хотя величина  $[H^+]$  во внеклеточной жидкости сравнительно мала (при рН 7,4 она составляет  $40 \times 10^{-9}$  моль/л),  $[H^+]$  существенно влияет практически на все жизненно важные функции (например, на кинетику ферментативных реакций, физико-химическое и структурное состояние мембран, конформацию макромолекул, сродство Hb к кислороду, чувствительность рецепторов к биологически активным веществам, интенсивность генерации активных форм кислорода и липопероксидных процессов, возбудимость и проводимость нервных структур).
- **Отклонения  $[H^+]$  от оптимального диапазона** приводят к нарушениям метаболизма, жизнедеятельности клеток (вплоть до их гибели), тканей, органов и организма в целом. Сдвиг показателя рН в диапазоне  $\pm 0,1$  обуславливает расстройства дыхания и кровообращения;  $\pm 0,3$  — потерю сознания, нарушения гемодинамики и вентиляции лёгких; в диапазоне  $\pm 0,4$  и более — чреват гибелью организма.

---

$[H^+]$  в биологических жидкостях определяет их кислотно-щелочное равновесие.

---

- **Кислотно-щелочное равновесие (КЩР)** оценивают по величине рН — водородному показателю.

---

рН — отрицательный десятичный логарифм молярной  $[H^+]$  в среде.

---

- рН жидких сред организма зависит от содержания в них органических и неорганических кислот и оснований.

- Кислота — вещество, которое в растворе является донором протонов.
  - Основание — вещество, являющееся в растворе акцептором протонов.
-

- В организм с пищей поступают вода, белки, жиры, углеводы, минеральные соединения, витамины. При метаболизме из них образуется большое количество эндогенных кислот: молочная, угольная, пировиноградная, ацетоуксусная,  $\beta$ -оксимасляная, серная, соляная и др.
- **Эндогенные кислоты** подразделяют на летучие и нелетучие.

† **Нелетучие кислоты** не способны превращаться в газообразное вещество и не удаляются лёгкими. К основным нелетучим кислотам относятся серная (образуется при катаболизме белков и серосодержащих аминокислот метионина и цистеина),  $\beta$ -оксимасляная, ацетоуксусная, молочная, пировиноградная (образуются при неполном окислении жиров и углеводов). Ежедневно в организме образуется около 1 экв нелетучих кислот на 1 кг массы тела.

† **Летучие кислоты.** В живом организме образуется одна летучая кислота — угольная ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ). Она легко расщепляется на  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{CO}_2$ . Углекислый газ выводится из организма лёгкими.

### ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

Показатели оценки КЩР подразделяют на основные и дополнительные (табл. 2-4).

#### Основные показатели

Оценка КЩР и его сдвигов в клинической практике проводится с учётом нормального диапазона его основных показателей, в т. ч.: рН,

$\text{pCO}_2$ , стандартный бикарбонат плазмы крови SB (Standart Bicarbonate), буферные основания капиллярной крови BB (Buffer Base) и избыток оснований капиллярной крови BE (Base Excess). Учитывая, что  $[\text{H}^+]$  крови адекватно отражает этот показатель в разных областях организма, а также простоту процедуры взятия крови для анализа, основные показатели КЩР исследуют именно в плазме крови.

#### Дополнительные показатели

С целью более точного выяснения причины и механизма развития негазовых форм нарушений КЩР определяют ряд дополнительных показателей крови (кетоновые тела, молочная кислота) и мочи (титруемая кислотность и аммиак).

### МЕХАНИЗМЫ УСТРАНЕНИЯ СДВИГОВ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

Учитывая важность поддержания  $[\text{H}^+]$  в сравнительно узком диапазоне для оптимальной реализации процессов жизнедеятельности, в эволюции сформировались системные, хорошо интегрированные механизмы регуляции этого параметра в норме и устранения его сдвигов при развитии патологии. В норме в организме образуется почти в 20 раз больше кислых продуктов, чем основных (щелочных). В связи с этим в организме доминируют системы, обеспечивающие нейтрализацию, экскрецию и сек-

Таблица 2-4. Показатели кислотно-щелочного равновесия

Показатель	Значения в СИ	Традиционные единицы
Основные		
рН крови:		
артериальной	7,37–7,45	33–46 мм рт.ст.
венозной	7,34–7,43	
капиллярной	7,35–7,45	
$\text{pCO}_2$	4,3–6,0 кПа	
Стандартный бикарбонат плазмы крови (SB)	22–26 ммоль/л	
Буферные основания капиллярной крови (BB)	44–53 ммоль/л	
Избыток оснований капиллярной крови (BE)	-3,4 – +2,5 ммоль/л	
Дополнительные		
Кетоновые тела крови		0,5–2,5 мг%
Молочная кислота крови		6–16 мг%
Титруемая кислотность суточной мочи	20–40 ммоль/л	
Аммиак суточной мочи ( $\text{NH}_4$ )	10–107 ммоль/сут (20–50 ммоль/л)	

рецию избытка соединений с кислыми свойствами. К этим системам относятся химические буферные системы и физиологические механизмы регуляции КЩР.

**ХИМИЧЕСКИЕ БУФЕРНЫЕ СИСТЕМЫ**

Химические буферные системы представлены в основном бикарбонатным, фосфатным, белковым и гемоглобиновым буферами. Буферные системы начинают действовать сразу же при увеличении или снижении [H<sup>+</sup>], а следовательно, представляют собой первую мобильную и действенную систему компенсации сдвигов рН. Например, буферы крови способны устранить умеренные сдвиги КЩР в течение 10–40 с. Ёмкость и эффективность буферных систем крови весьма высоки (табл. 2-5).

**Таблица 2-5.** Относительная ёмкость буферов крови (%)

	Плазма крови	Эритроциты
Гидрокарбонатный	35	18
Гемоглобиновый		35
Белковый	7	
Фосфатный	1	4
Общая ёмкость	43	57

Принцип действия химических буферных систем заключается в трансформации сильных кислот и сильных оснований в слабые. Эти реакции реализуются как внутри- так и внеклеточно (в крови, межклеточной, спинномозговой и других жидких средах), но в большем масштабе — в клетках.

**Гидрокарбонатная буферная система**

Гидрокарбонатная буферная система — основной буфер крови и межклеточной жидкости. Она составляет около половины буферной ёмкости крови и более 90% — плазмы и интерстициальной жидкости. Гидрокарбонатный буфер внеклеточной жидкости состоит из смеси угольной кислоты — H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и гидрокарбоната натрия — NaHCO<sub>3</sub>. В клетках в состав соли угольной кислоты входят калий и магний.

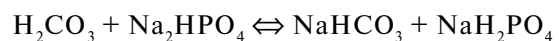
Гидрокарбонатный буфер — система открытого типа, она ассоциирована с функцией внешнего дыхания и почек. Система внешнего дыхания поддерживает оптимальный уровень рСО<sub>2</sub> крови (и как следствие — концентрацию H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), а почки — содержание аниона HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Именно это обеспечивает функционирование системы HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в качестве эффективного и ёмкого буфера внеклеточной среды даже в условиях образования большого количества нелетучих кислот (табл. 2-6).

Гидрокарбонатная буферная система используется как важный диагностический показатель состояния КЩР организма в целом.

**Фосфатная буферная система**

Фосфатная буферная система играет существенную роль в регуляции КЩР внутри клеток, особенно — канальцев почек. Это обусловлено более высокой концентрацией фосфатов в клетках в сравнении с внеклеточной жидкостью (около 8% общей буферной ёмкости). Фосфатный буфер состоит из двух компонентов: щелочного — (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) и кислого — (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>).

Эпителий канальцев почек содержит компоненты буфера в максимальной концентрации, что обеспечивает его высокую мощность. В крови фосфатный буфер способствует поддержанию («регенерации») гидрокарбонатной буферной системы. При увеличении уровня кислот в плазме крови (содержащей и гидрокарбонатный, и фосфатный буферы) увеличивается концентрация H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и уменьшается содержание NaHCO<sub>3</sub>:



В результате избыток угольной кислоты устраняется, а уровень NaHCO<sub>3</sub> возрастает.

**Белковая буферная система**

Белковая буферная система — главный внутриклеточный буфер. Он составляет примерно

**Таблица 2-6.** Начальные сдвиги и компенсаторные реакции при нарушениях кислотно-щелочного равновесия

Нарушение КЩР	Начальный сдвиг КЩР	Реакция компенсации
Дыхательный ацидоз	↓ рН, ↑ рСО <sub>2</sub>	↑ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Дыхательный алкалоз	↑ рН, ↓ рСО <sub>2</sub>	↓ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Негазовый ацидоз	↓ рН ↓ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	↓ рСО <sub>2</sub>
Негазовый алкалоз	↑ рН ↑ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	↑ рСО <sub>2</sub>



три четверти буферной ёмкости внутриклеточной жидкости.

Компонентами белкового буфера являются слабодиссоциирующий белок с кислыми свойствами (белок-СООН) и соли сильного основания (белок-СООНa). При нарастании уровня кислот они взаимодействуют с солью белка с образованием нейтральной соли и слабой кислоты. При увеличении концентрации оснований реакция их происходит с белком с кислыми свойствами. В результате вместо сильного основания образуется слабоосновная соль.

### Гемоглобиновая буферная система

Гемоглобиновая буферная система — наиболее ёмкий буфер крови — составляет более половины всей её буферной ёмкости. Гемоглобиновый буфер состоит из кислого компонента — оксигенированного Hb — HbO<sub>2</sub> и основного — неоксигенированного. HbO<sub>2</sub> примерно в 80 раз сильнее диссоциирует с отдачей в среду H<sup>+</sup>, чем Hb. Соответственно, он больше связывает катионов, главным образом K<sup>+</sup>.

Основная роль гемоглобиновой буферной системы заключается в её участии в транспорте CO<sub>2</sub> от тканей к лёгким.

- В капиллярах большого круга кровообращения HbO<sub>2</sub> отдаёт кислород. В эритроцитах CO<sub>2</sub> взаимодействует с H<sub>2</sub>O и образуется H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Эта кислота диссоциирует на HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> и H<sup>+</sup>, который соединяется с Hb. Анионы HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> из эритроцитов выходят в плазму крови, а в эритроциты поступает эквивалентное количество анионов Cl<sup>-</sup>. Остающиеся в плазме крови ионы Na<sup>+</sup> взаимодействуют с HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> и благодаря этому восстанавливают её щелочной резерв.
- В капиллярах лёгких, в условиях низкого рСО<sub>2</sub> и высокого рО<sub>2</sub>, Hb присоединяет кислород с образованием HbO<sub>2</sub>. Карбаминная связь разрывается, в связи с чем высвобождается CO<sub>2</sub>. При этом HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> из плазмы крови поступает в эритроциты (в обмен на ионы Cl<sup>-</sup>) и взаимодействует с H<sup>+</sup>, отщепившимся от Hb в момент его оксигенации. Образующаяся H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> под влиянием карбоангидразы расщепляется на CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O. CO<sub>2</sub> диффундирует в альвеолы и выводится из организма.

### Карбонаты костной ткани

Карбонаты костной ткани функционируют как депо для буферных систем организма. В костях содержится большое количество солей угольной кислоты: карбонаты кальция, натрия, калия и др. При остром увеличении содержания кислот (например, при острой сердечной, дыхательной или почечной недостаточности, шоке, коме и других состояниях) кости могут обеспечивать до 30–40% буферной ёмкости.

Высвобождение карбоната кальция в плазму крови способствует эффективной нейтрализации избытка H<sup>+</sup>. В условиях хронической нагрузки кислыми соединениями (например, при хронической сердечной, печёночной, почечной, дыхательной недостаточности) кости могут обеспечивать до 50% буферной ёмкости биологических жидкостей организма.

### Физиологические механизмы

Наряду с мощными и быстродействующими химическими системами в организме функционируют органы механизмы компенсации и устранения сдвигов КЩР. Для их реализации и достижения необходимого эффекта требуется больше времени — от нескольких минут до нескольких часов. К наиболее эффективным физиологическим механизмам регуляции КЩР относят процессы, протекающие в лёгких, почках, печени и ЖКТ.

### Лёгкие

Лёгкие обеспечивают устранение или уменьшение сдвигов КЩР путём изменения объёма альвеолярной вентиляции. Это достаточно мобильный механизм — уже через 1–2 мин после изменения объёма альвеолярной вентиляции компенсируются или устраняются сдвиги КЩР.

- Причиной изменения объёма дыхания является прямое или рефлекторное изменение возбудимости нейронов дыхательного центра.
- Снижение рН в жидкостях организма (плазма крови, ликвор) является специфическим рефлекторным стимулом увеличения частоты и глубины дыхательных движений. Вследствие этого лёгкие выделяют избыток CO<sub>2</sub> (образующийся при диссоциации угольной кислоты). В результате содержание H<sup>+</sup> (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> + H<sup>+</sup> = H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> → H<sub>2</sub>O + CO<sub>2</sub>) в плазме крови и других жидкостях организма снижается.
- Повышение рН в жидких средах организма снижает возбудимость инспираторных нейронов дыхательного центра. Это приводит к уменьшению альвеолярной вентиляции и выведению из организма CO<sub>2</sub>, т.е. к гиперкапнии. В связи с этим в жидких средах организма возрастает уровень угольной кислоты, диссоциирующей с образованием H<sup>+</sup>, — показатель рН снижается.

Следовательно, система внешнего дыхания довольно быстро (в течение нескольких минут) способна устранить или уменьшить сдвиги рН и предотвратить развитие ацидоза или алкалоза: увеличение вентиляции лёгких в два раза повышает рН крови примерно на 0,2; снижение вентиляции на 25% может уменьшить рН на 0,3–0,4.

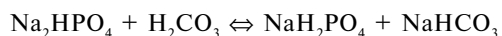
## Почки

Почки обеспечивают активное выведение из организма с мочой ряда веществ с кислыми или основными свойствами, а также поддерживают концентрацию бикарбонатов крови. К главным механизмам уменьшения или устранения сдвигов КЩР крови, реализуемых нефронами почек, относят ацидогенез, аммионогенез, секрецию фосфатов и  $K^+, Na^+$ -обменный механизм.

- **Ацидогенез.** Этот энергозависимый процесс, протекающий в эпителии дистальных отделов нефрона и собирательных трубочек, обеспечивает секрецию в просвет канальцев  $H^+$  в обмен на реабсорбируемый  $Na^+$ .

Количество секретируемого  $H^+$  эквивалентно его количеству, попадающему в кровь с нелетучими кислотами и  $H_2CO_3$ . Реабсорбированный из просвета канальцев в плазму крови  $Na^+$  участвует в регенерации плазменной гидрокарбонатной буферной системы.

- **Аммионогенез,** как и ацидогенез, реализует эпителий канальцев нефрона и собирательных трубочек. Аммионогенез осуществляется путём окислительно-дезаминирования аминокислот, преимущественно (примерно 2/3) — глутаминовой, в меньшей мере — аланина, аспарагина, лейцина, гистидина. Образующийся при этом аммиак диффундирует в просвет канальцев. Там  $NH_3$  присоединяет ион  $H^+$  с образованием иона аммония ( $NH_4^+$ ). Ионы  $NH_4^+$  замещают  $Na^+$  в солях и выделяются преимущественно в виде  $NH_4Cl$  и  $(NH_4)_2SO_4$ . В кровь при этом поступает эквивалентное количество гидрокарбоната натрия, обеспечивающего регенерацию гидрокарбонатной буферной системы.
- Секреция фосфатов осуществляется эпителием дистальных канальцев при участии фосфатной буферной системы:



Образующийся гидрокарбонат натрия реабсорбируется в кровь и поддерживает гидрокарбонатный буфер, а  $NaH_2PO_4$  выводится из организма с мочой.

- **$K^+, Na^+$ -обменный механизм,** реализуемый в дистальных отделах нефрона и начальных участках собирательных трубочек, обеспечивает обмен  $Na^+$  первичной мочи на  $K^+$ , выводящийся в неё эпителиальными клетками. Реабсорбированный  $Na^+$  в жидких средах организма участвует в регенерации гидрокарбонатной буферной системы.  $K^+, Na^+$ -обмен контролируется альдостероном. Более того, альдостерон регулирует (увеличивает) объём секреции и экскреции  $H^+$ .

Таким образом, почечные механизмы устранения или уменьшения сдвигов КЩР осуществляются путём экскреции  $H^+$  и восстановления резерва гидрокарбонатной буферной системы в жидких средах организма.

## Печень

Печень играет существенную роль в компенсации сдвигов КЩР. В ней действуют, с одной стороны, общие внутри- и внеклеточные буферные системы (гидрокарбонатная, белковая и др.), с другой стороны, в гепатоцитах осуществляются различные реакции метаболизма, имеющие прямое отношение к устранению расстройств КЩР.

- Синтез белков крови, входящих в белковую буферную систему. В печени образуются все альбумины, а также фибриноген, протромбин, проконвертин, проакцелерин, гепарин, ряд глобулинов и ферментов.
- Образование аммиака, способного нейтрализовать кислоты как в самих гепатоцитах, так и в плазме крови и в межклеточной жидкости.
- Синтез глюкозы из неуглеводных веществ — аминокислот, глицерина, лактата, пирувата. Включение этих органических нелетучих кислот при образовании глюкозы обеспечивает снижение их содержания в клетках и биологических жидкостях. Так, молочная кислота, которую многие органы и ткани не способны метаболизировать, в гепатоцитах примерно на 80% трансформируется в  $H_2O$  и  $CO_2$ , а оставшееся количество ресинтезируется в глюкозу. Таким образом, лактат превращается в нейтральные продукты.
- Выведение из организма нелетучих кислот — глюкуроновой и серной при детоксикации продуктов метаболизма и ксенобиотиков.
- Экскреция в кишечник кислых и основных веществ с жёлчью.

## Желудок и кишечник

Желудок участвует в демпфировании сдвигов КЩР главным образом путём изменения секреции соляной кислоты: при защелачивании жидких сред организма этот процесс тормозится, а при закислении — усиливается. Кишечник способствует уменьшению или устранению сдвигов КЩР посредством:

- секреции кишечного сока, содержащего большое количество гидрокарбоната. При этом в плазму крови поступает  $H^+$ ;
- изменения количества всасываемой жидкости. Это способствует нормализации водного и электролитного баланса в клетках, во внеклеточной и других биологических жидкостях и как следствие — нормализации pH;
- реабсорбции компонентов буферных систем ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$ ).

**Поджелудочная железа** способствует компенсации сдвигов КЩР при помощи гидрокарбоната. Его секреция увеличивается при алкалозах и уменьшается в условиях ацидоза.

## КЛАССИФИКАЦИЯ РАССТРОЙСТВ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

Расстройства КЩР классифицируют по нескольким критериям (табл. 2-7).

**Ацидоз** (МКБ: E87.2 Ацидоз) — форма нарушения КЩР, характеризующаяся относительным или абсолютным избытком в организме кислот. В крови при ацидозе наблюдаются абсолютное или относительное повышение  $[H^+]$  и уменьшение рН ниже нормы (условно — ниже средней величины рН, принимаемой за 7,39).

**Алкалоз** (МКБ: E87.3 Алкалоз) — форма нарушения КЩР, характеризующаяся относительным или абсолютным избытком в организме оснований. В крови при алкалозе отмечается абсолютное или относительное снижение  $[H^+]$  или увеличение рН (условно — выше средней величины рН, принимаемой за 7,39).

**Газовый ацидоз** характеризуется снижением рН крови и гиперкапнией (повышением  $pCO_2$  крови более 40 мм рт.ст.). При этом линейной зависимости между степенью гиперкапнии и клиническими признаками респираторного ацидоза нет. Последние во многом определяются причиной гиперкапнии, особенностями основного заболевания и реактивностью организма пациента.

**Газовый алкалоз** характеризуется увеличением рН и гипоканией (снижением  $pCO_2$  крови до 35 мм рт.ст. и более).

**Негазовый ацидоз** — наиболее частая и опасная форма нарушения КЩР. Такой ацидоз может наблюдаться при сердечной недостаточности, многих типах гипоксии, нарушениях функций печени и почек по нейтрализации и экскреции кислых веществ, истощении буферных систем (например, в результате кровопотери или гипопротейнемии), введении в организм веществ, содержащих избыток ионов водорода, и при других состояниях.

**Негазовый алкалоз** характеризуется повышением рН крови и увеличением концентрации бикарбоната в крови и в других жидкостях организма.

## ВАРИАНТЫ СМЕРТИ КЛЕТОК\*

Смерть клеток в организме может развиваться по двум принципиально различным путям: во-первых, в результате необратимых (летальных) повреждений клетки под действием повреждающих факторов; во-вторых, без предварительного развития летальных повреждений клетки, а в ряде случаев и без каких-либо повреждений, но в результате включения генетической программы смерти, предопределяющей гибель клетки.

### Некроз

Смерть клеток в результате действия повреждающих факторов в ходе болезней, а также при летальных воздействиях экзогенных агентов, сопровождающихся активацией гидролитических ферментов и приводящих к развитию необратимых повреждений клеток, называется в патологии некрозом.

### Апоптоз

Смерть клеток без предварительных необратимых повреждений клеток, но в результате включения генетической программы, предопределяющей их гибель, была названа запрограммированной клеточной смертью в 1964 г. [51]. Запрограммированная клеточная гибель встречается в случаях, когда при развитии, росте и выживании тканей, а также при конструировании развивающихся структур в ходе морфогенеза.

\* Автор раздела «Варианты смерти клеток» — Е.А. Коган.

Таблица 2-7. Виды нарушений кислотно-щелочного равновесия

Критерии	Виды нарушений КЩР
Направленность изменений $[H^+]$ и рН	Ацидозы, алкалозы
Причины, вызвавшие нарушения КЩР	Эндогенные, экзогенные
Степень компенсированности нарушений КЩР	Компенсированные, субкомпенсированные, некомпенсированные
Причины и механизмы развития нарушений КЩР	Газовые  Негазовые метаболические, выделительные (почечные, желудочные, кишечные), экзогенные  Смешанные (комбинированные)

неза возникает необходимость избавиться от части клеток (в том числе от повреждённых и закончивших свой жизненный цикл). Возникает парадоксальная ситуация: клетка жертвует своей жизнью, идёт на самоубийство ради сохранения целого — ткани, органа, организма. Таким образом, биологическое значение программной клеточной гибели заключается в поддержании жизни.

Запрограммированная клеточная гибель является составной частью таких биологических процессов, как эмбриональное развитие, морфогенез и метаморфоз организмов. В многоклеточных организмах баланс между запрограммированной клеточной гибелью и митозом и обеспечивает тканевый гомеостаз.

Термины «запрограммированная клеточная гибель» и «апоптоз» не являются синонимами. Термин «запрограммированная клеточная гибель» используют в литературе как в узком, так и в широком смысле этого слова.

- В узком смысле запрограммированная клеточная гибель противопоставляется апоптозу, поскольку первая совершается в норме в ходе развития организма и при обеспечении тканевого гомеостаза. В то же время апоптоз — самоубийство клетки — развивается в условиях патологии.
- В широком смысле понятие «запрограммированная клеточная гибель» подразумевает не только смерть клетки путём апоптоза, но и ряд других видов клеточной гибели: вакуолярная,

или аутофагическая, атрофическая смерть, а также гибель по достижении клеткой терминальной дифференцировки (рис. 2-17).

## Некроз

Некроз (от греч. *necros* — мёртвый) — омертвление, гибель клеток и тканей в живом организме в ответ на повреждение, сопровождающееся активацией гидролитических ферментов и развитием аутолиза.

Понятие «некроз» является видовым по отношению к более общему понятию «смерть». Некроз — гибель части живого организма, тогда как целое — организм — остаётся живым. Напротив, термин «смерть» используется для обозначения прекращения жизнедеятельности организма в целом. Территория некроза может быть различной. Некроз может захватывать отдельные участки тела, целые органы, ткани, группы клеток и отдельную клетку [150]. В настоящее время сформировалось также понятие о фокальном некрозе, когда речь идёт о гибели части клетки. Некроз развивается, как правило, при действии повреждающего фактора.

Некроз происходит только в условиях патологии, может иметь самостоятельное значение, а также завершать или входить в качестве одного из важнейших элементов в такие патологические процессы, как дистрофии, воспаление, расстройства кровообращения, опухолевый рост и др.

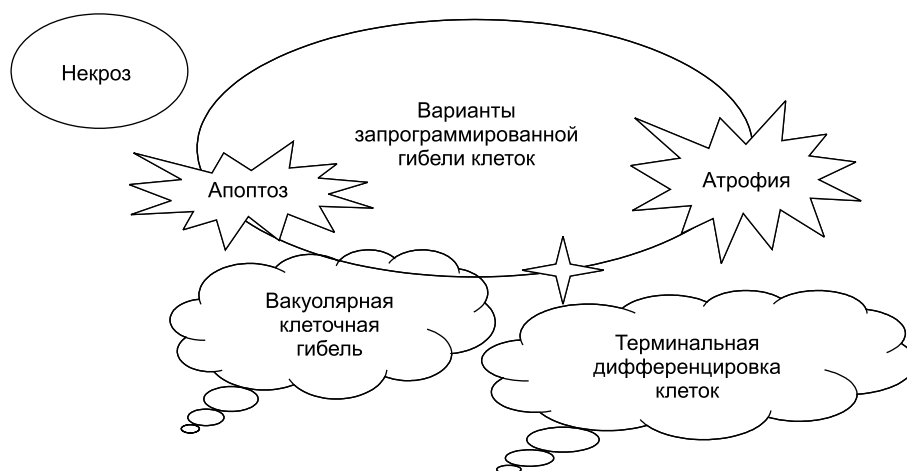


Рис. 2-17. Виды клеточной гибели.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НЕКРОЗА

Выделяют пять основных этиологических факторов некроза: травматический, токсический, трофоневротический, аллергический и сосудистый. Перечисленные факторы могут оказывать или непосредственное действие на ткань, или опосредованное — через сосудистую, нервную и иммунную системы. Этиологический принцип и лёг в основу классификации видов некроза. По механизму действия этиологического фактора некроз может быть прямым и непрямым. Прямой некроз может быть травматическим и токсическим. Непрямой некроз — трофоневротическим, аллергическим и сосудистым.

### Классификация видов некроза

**Травматический некроз** является результатом прямого действия на ткань физических (механических, температурных, вибрационных, радиационных и др.) и химических (кислот, щелочей и др.) факторов.

**Токсический некроз** развивается при действии на ткани токсических факторов бактериальной и другой природы.

**Трофоневротический некроз** развивается при нарушении циркуляции и иннервации тканей при заболеваниях центральной и периферической нервной системы. Примером трофоневротического некроза могут служить пролежни.

**Аллергический некроз.** Аллергический некроз является результатом иммунного цитолиза тканей в ходе реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типов (ГНТ и ГЗТ соответственно). Классическим примером аллергического некроза при ГНТ с участием иммунных комплексов, содержащих комплемент, может служить фибриноидный некроз при феномене Артюса. Иммунный цитолиз с участием Т-лимфоцитов-киллеров и макрофагов приводит к развитию некроза ткани печени при хроническом активном гепатите.

**Сосудистый некроз** связан с абсолютной или относительной недостаточностью циркуляции в артериях, венах и лимфатических сосудах. Наиболее частая форма сосудистого некроза обусловлена нарушением кровообращения в артериях в связи с их тромбозом, эмболией, длительным спазмом, а также с функциональным перенапряжением органа в условиях гипоксии. Недостаточная циркуля-

ция в ткани вызывает её ишемию, гипоксию и развитие ишемического некроза, патогенез которого связан не только с гипоксическими, но и реперфузионными механизмами.

### Механизмы некроза

Механизмы некроза (рис. 2-18) отличаются от механизмов аутолиза, они разнообразны, во многом зависят от характера повреждающего фактора и структурно-функциональных особенностей клеток, тканей и органов, в которых развивается некроз. Конечный результат всех патогенетических механизмов некроза — возникновение внутриклеточного хаоса. Из всего многообразия патогенетических путей некроза, вероятно, можно выделить пять наиболее значимых: 1) связывание клеточных белков с убиквитином, 2) дефицит АТФ, 3) генерация активных форм кислорода, 4) нарушение кальциевого гомеостаза и 5) потеря клеточными мембранами селективной проницаемости.

• Убиквитин — один из наиболее консервативных белков — в составе протеосом формирует ковалентные связи с остатками лизина полипептидных цепочек других белков. Синтез убиквитина, как и белков из семейства белков теплового шока, потенцируют различные повреждения. Так, в клетках ЦНС при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, а также в гепатоцитах при алкогольном поражении печени обнаруживают протеосомы — комплексы белков с убиквитином. Такие

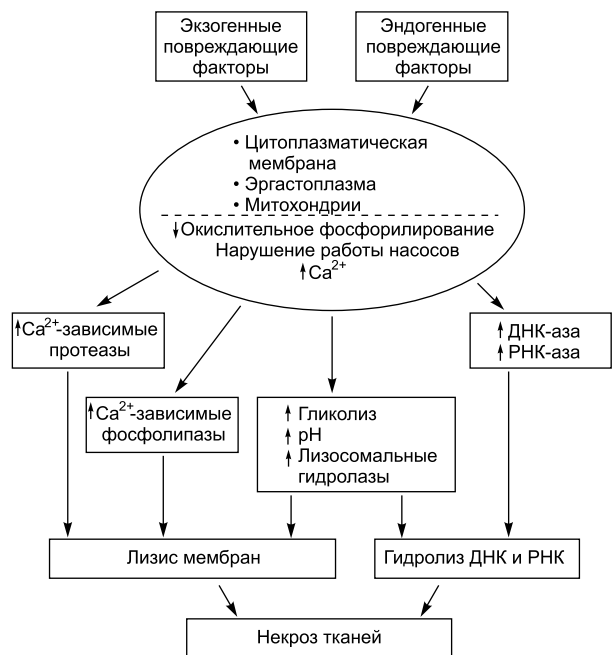


Рис. 2-18. Механизмы некроза.

комплексы в гепатоцитах издавна известны как тельца Мэллори.

- Дефицит АТФ постоянно обнаруживается в гибнущих клетках. Долгое время полагали, что основной причиной некроза кардиомиоцитов при ишемии является снижение образования макроэргических соединений до определённого уровня. В последние годы было показано, что в ишемическом повреждении участвуют и другие механизмы. Так, если ишемизированный миокард подвергнуть реперфузии, то некротические изменения наступают гораздо быстрее и в больших масштабах. Описанные изменения были названы реперфузионными повреждениями. Использование ингибиторов кальция (таких как хлорпромазин) и антиоксидантов, несмотря на низкий уровень АТФ, уменьшает реперфузионные повреждения, что указывает на то, что для развития некроза одного дефицита АТФ ещё недостаточно.
- Генерация активных форм кислорода (синглетный кислород, супероксид анион-радикал, анион гидроксила, пероксид водорода и др.) постоянно происходит в живых клетках. Вступая во взаимодействия с липидами мембран, молекулами ДНК, вызывая оксидативный стресс, активные формы кислорода повышают проницаемость мембран, ингибируют катионные насосы, потенцируют дефицит АТФ и избыток внутриклеточного кальция, что приводит к развитию повреждения клетки и ткани. Наибольшее значение активные формы кислорода играют в патогенезе некроза пневмоцитов при дистресс-синдроме новорождённых, развивающемся в результате оксигенотерапии, реперфузионных повреждений при инфаркте миокарда и некрозе гепатоцитов при передозировке парацетамола.
- Нарушения кальциевого гомеостаза характеризуются накоплением внутриклеточного кальция в гибнущих клетках. В живых клетках внутриклеточная концентрация ионов кальция примерно в тысячу раз меньше по сравнению с внеклеточной. Инициальные изменения при повреждении связаны с нарушением работы катионных помп в связи с дефицитом АТФ. При этом кальций накапливается внутри клеток, прежде всего в митохондриях. Происходит активация  $Ca^{2+}$ -зависимых протеаз и фосфолипаз, что приводит к необратимым повреждениям мембран (митохондриальных, цитоплазматических), к ещё большим нарушениям их проницаемости и смерти клетки.

- Потеря способности к избирательной проницаемости цитоплазматических мембран является одним из характерных признаков некроза при воздействии комплемента, вирусных инфекциях и гипоксических повреждениях. При этом происходит повреждение трансмембранных белков, рецепторов и ферментных систем, регулирующих прохождение в клетку определённых веществ. При воздействии комплемента и перфоринов в цитоплазматическую мембрану встраиваются протеиновые полимеразы. Литические вирусы также взаимодействуют с липидами мембран, встраивают в них белки вирусных капсидов, что приводит к разрушению цитоплазматических мембран в момент выхода вируса из инфицированной клетки. В клетках, подвергшихся ишемии, нарушается расположение трансмембранных белков с формированием характерных белковых «гипоксических» уплотнений.

### МОРФОГЕНЕЗ НЕКРОЗА

Некротический процесс проходит ряд морфогенетических стадий: паранекроз, некробиоз, смерть клетки, аутолиз.

**Паранекроз** — подобные некротическим, но обратимые изменения.

**Некробиоз** — необратимые дистрофические изменения, характеризующиеся преобладанием катаболических реакций над анаболическими.

**Смерть клетки**, время которой установить трудно.

**Аутолиз** — разложение мёртвого субстрата под действием гидролитических ферментов погибших клеток и клеток воспалительного инфильтрата.

### КРИТЕРИИ СМЕРТИ КЛЕТКИ

Установление момента смерти клетки, необратимого её повреждения имеет важное теоретическое и клиническое значение при решении вопроса о жизнеспособности тканей, подлежащих хирургическому удалению, а также в трансплантологии. Однозначного ответа на этот вопрос пока не существует. В токсикологической практике критерием жизнеспособности тканей является, например, сохранность способности клеток к пролиферации. Но можно ли считать клетку погибшей, если она находится в фазе покоя  $G_1$ , может дифференцироваться и оставаться жизнеспособной ещё длительное время, как это и происходит с

большинством клеток многоклеточных организмов. Предлагается также использовать метод *in vitro* для установления гибели клеток и тканей, основанный на захвате ими различных красителей (трипанового синего и др.). Метод захвата краски также не может служить достоверным критерием оценки смерти клетки, так как скорее связан с повреждением цитоплазматической мембраны, а не с некрозом. Как видно, достоверных функциональных тестов для установления момента смерти клеток пока ещё не разработано.

Для определения смерти клетки наиболее часто используют морфологические критерии. Такими достоверными критериями необратимости повреждения клетки в ЭМ являются отложения в митохондриях электроплотных депозитов, содержащих белки и соли кальция, и разрушение их внутренних мембран. В СМ изменения в структуре клетки становятся видимыми лишь на стадии аутолиза. Поэтому, говоря о микроскопических признаках некроза, мы фактически говорим о морфологических изменениях на стадии аутолиза.

## МОРФОЛОГИЯ НЕКРОЗА

### МАКРОСКОПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НЕКРОЗА

Общими для всех форм некроза являются изменения цвета, консистенции и в ряде случаев — запаха некротических тканей. Некротизированная ткань может иметь плотную и сухую консистенцию, что наблюдается при коагуляционном некрозе. Ткань при этом может подвергнуться мумификации. В других случаях мёртвая ткань дряблая, содержит большое количество жидкости, подвергается миомаляции (от греч. *malakas* — мягкий). Такой некроз по консистенции называется колликвационным.

Цвет некротических масс зависит от наличия примесей крови и различных пигментов, а также обусловлен развитием на границе между мёртвой и живой тканью зоны демаркационного воспаления, имеющей красно-бурый цвет. Мёртвая ткань бывает белой или желтоватой, нередко окружена красно-бурым венчиком. При пропитывании некротических масс кровью они могут приобретать окраску от красной до бурой, жёлтой и зелёной (в зависимости от преобладания в них тех или иных гемоглобиновых пигментов). В некоторых случаях фокусы некроза прокрашиваются жёлчью. При гнило-

стом расплавлении мёртвая ткань издаёт характерный дурной запах.

По цвету инфаркт может быть белым (селезёнка, головной мозг), белым с геморрагическим венчиком (сердце, почки) и красным (геморрагическим). Геморрагический венчик формируется за счёт зоны демаркационного воспаления, которая закономерно возникает на границе мёртвых и живых тканей. Красный цвет инфаркта обусловлен пропитыванием некротических тканей кровью, как это бывает при инфарктах лёгкого на фоне хронического венозного полнокровия.

### МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НЕКРОЗА

Микроскопические признаки некроза (рис. 2-19, 2-20, 2-21, 2-22 на вклейке) выявляются как в изменениях ядра, так и цитоплазмы. Ядра последовательно подвергаются сморщиванию (кариопикноз), распаду на глыбки (кариорексис) и лизируются (кариолизис). Эти изменения ядер связаны с активацией гидролаз — рибонуклеаз и дезоксирибонуклеаз. В цитоплазме происходит денатурация и коагуляция белков, обычно сменяемая колликвацией. Коагуляция цитоплазмы сменяется распадом её на глыбки (плазморексис) и лизисом органелл (плазмолизис). При фокальных изменениях говорят о фокальном коагуляционном некрозе и фокальном колликвационном некрозе (баллонная дистрофия).

Некроз развивается не только в паренхиматозных элементах тканей и органов, но и в их стромах. При этом происходит разрушение как клеток, так и нервных окончаний и компонентов межклеточного матрикса. Расщепление ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон происходит с участием нейтральных протеаз (коллагеназ, эластазы), гликопротеинов — протеаз, липидов — липаз. При СМ обнаруживаются распад, фрагментация и лизис ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон (эластолизис), в некротизированной ткани нередко откладывается фибрин. Описанные изменения характерны для фибриноидного некроза. В жировой ткани некроз носит специфические черты в связи с накоплением в некротических массах жирных кислот и мыл, что ведёт к образованию липогранулём.

Развитие некроза, как правило, сопровождается возникновением местного демаркационного острого воспаления, возникновение которого связывают с выделением некротизи-

рованной тканью провоспалительных субстанций. Природа этих веществ пока недостаточно изучена. Имеются указания на генерацию погибающими клетками лейкотриенов — мощных медиаторов воспаления, образующихся при перекисном окислении липидов. Кроме того, компоненты, освобождающиеся при повреждении митохондрий, являются сильными активаторами системы комплемента. Сама воспалительная реакция на некроз может вызвать дополнительные повреждения сохранившихся в зоне демаркационного воспаления клеток и тканей. Это особенно важно при инфаркте миокарда, когда некроз кардиомиоцитов обнаруживается не только в зоне некроза, но и в зоне перифокального воспаления, что значительно увеличивает площадь некроза миокарда. Повреждение кардиомиоцитов в зоне демаркационного воспаления обусловлено как реперфузией, так и действием клеток воспалительного инфильтрата — прежде всего ПЯЛ и макрофагов, генерирующих протеазы и активные формы кислорода.

Реакция на некроз может быть не только местной, но и системной. Системная реакция на некроз связана с синтезом клетками печени двух белков острой фазы воспаления — С-реактивного белка и плазменного белка SAA. Концентрация С-реактивного белка повышается в плазме при различных видах повреждения. Этот белок аккумулируется в некротических массах и может активировать комплемент по классическому пути и инициировать развитие демаркационного воспаления. Роль белка SAA, который может попадать в кровь из очагов некроза, связана с опсонизированием хроматина. Этот белок может стать белком-предшественником при формировании АА-амилоида.

#### УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ПРИЗНАКИ НЕКРОЗА

ЭМ-признаки некроза отражают изменения органелл клетки.

- Ядро — агрегация хроматина, фрагментация фибрилл, полное разрушение.
- Митохондрии — набухание, уменьшение плотности гранул матрикса, образование в нём агрегатов неправильной формы, отложение солей кальция.
- Эндоплазматическая сеть — набухание, фрагментация и распад мембранных структур.
- Полисомы и рибосомы — распад полисом, отделение рибосом от поверхности цистерн,

уменьшение чёткости контуров и размеров, а также количества рибосом.

- Лизосомы — агрегация мелких плотных гранул матрикса и его просветление, разрыв мембран.
- Цитоплазматический матрикс — исчезновение гранул гликогена, снижение активности ферментов [134].

#### ИСХОДЫ НЕКРОЗА

Нередко некроз ткани или органа имеет неблагоприятный исход и приводит больного к смерти. Таковы, например, инфаркты миокарда, головного мозга, некроз коркового вещества почек, некроз надпочечников, прогрессирующий некроз печени, панкреонекроз. К неблагоприятным исходам некроза относится также гнойное расплавление, что может быть причиной прогрессирования гнойного воспаления вплоть до генерализации инфекционного процесса и развития сепсиса.

Благоприятные исходы некроза связаны с процессами отграничения и репарации, начинающимися и распространяющимися из зоны демаркационного воспаления. К ним относятся: организация или рубцевание (замещение некротических масс соединительной тканью), инкапсуляция (отграничение некротизированного участка соединительнотканной капсулой; при этом некротические массы петрифицируются [пропитываются солями кальция] и осифицируются [образуется кость]). На месте колликативного некроза образуется мезоглиальный рубчик (при небольших размерах некроза) или киста.

#### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ НЕКРОЗА

Клинико-морфологические формы некроза выделяют в зависимости от особенностей морфологических и клинических проявлений той или иной формы некроза, что определяется его этиологией и структурно-функциональными особенностями органа, в котором некроз развивается. Различают следующие виды некроза: коагуляционный, казеозный, колликативный, жировой, инфаркт, гангрену, секвестр и пролежень.

**Коагуляционный некроз** развивается при низкой активности гидролитических процессов, высоком содержании белков и низком содержании жидкости в тканях. Примером могут



служить восковидный, или ценкеровский, некроз мышц при брюшном и сыпном тифе; творожистый некроз при туберкулёзе, сифилисе, проказе и лимфогранулематозе; фибриноидный некроз при аллергических и аутоиммунных заболеваниях.

**Казеозный (творожистый) некроз** является разновидностью коагуляционного некроза и получил своё название за сходство по консистенции, цвету и виду с творогом. При химическом анализе в некротических тканях (помимо большого количества преципитированного белка) обнаруживаются и липиды. Встречается при туберкулёзе. Некрозу подвергаются скопления клеток моноцитарного происхождения — гранулёмы. Патогенез казеозного некроза объясняется действием на клетки гранулёмы фактора, выделяющегося самими клетками гранулёмы — ФНО $\alpha$ , а также факторов микобактерии.

**Колликвационный некроз** развивается в тканях, богатых жидкостью с высокой активностью гидролитических ферментов. Классическим примером может служить очаг серого размягчения головного мозга. Для очагов реперфузии в демаркационной зоне инфаркта миокарда также характерно развитие колликвационного некроза, которому может предшествовать коагуляционный некроз кардиомиоцитов.

**Гангрена** (от греч. *gangrania* — пожар) — некроз тканей, соприкасающихся с внешней средой. Ткани имеют чёрную окраску в результате образования сульфида железа из железа Нb и сероводорода воздуха. Гангрена может развиваться в различных частях тела, лёгких, кишечнике, матке. Имеется три разновидности гангрены — сухая, влажная и пролежень.

**Сухая гангрена.** Ткани при сухой гангрене мумифицируются, на границе с сохранной живой тканью чётко определяется зона демаркационного воспаления. Встречается в конечностях и на теле при атеросклерозе, отморожениях и ожогах, болезни Рейно и вибрационной болезни, при тяжёлых инфекциях.

**Влажная гангрена** возникает в тканях при действии гнилостных микроорганизмов. Ткань набухает, становится отёчной, издаёт зловонный запах, демаркационная зона не определяется. Влажная гангрена встречается в лёгких, кишечнике и матке. У ослабленных корью детей влажная гангрена может развиваться на коже щёк, промежности и называется ноймой (от греч. *noie* — водяной рак).

**Пролежень** является разновидностью гангрены трофоневротического генеза. Возникает в местах наибольшего давления у ослабленных больных, страдающих сердечно-сосудистыми, инфекционными, онкологическими и нервными заболеваниями. Локализуются пролежни обычно на участках тела, подвергающихся у лежачих больных наибольшему давлению.

**Секвестр** — участок мёртвой ткани, который не подвергается аутолизу, не замещается соединительной тканью и свободно располагается среди живых тканей. Секвестры обычно вызывают развитие гнойного воспаления и могут удаляться через образующиеся при этом свищевые ходы. Секвестрации чаще подвергается костная ткань, однако секвестры, хотя и редко, но могут обнаруживаться и в мягких тканях.

**Инфаркт** (от лат. *infarcire* — начинать, набивать) — сосудистый некроз (ишемический). Причины инфаркта — тромбоз, эмболия, длительный спазм артерий и функциональное перенапряжение органа в условиях гипоксии (недостаточности коллатерального кровообращения). Различают инфаркты по форме и цвету. Форма инфаркта 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 (селезёнка, почка, лёгкое). Неправильная форма инфаркта наблюдается в органах с рассыпным или смешанным типом ветвления артерий (миокард, головной мозг).

## Апоптоз

Термин апоптоз (от греч. *apoptosis* — листопад) предложен в 1972 г. [46] для обозначения особого вида запрограммированной смерти отдельных клеток, морфологически отличного от некроза, который авторы образно сравнили с падением увядших листьев с деревьев.

## ЭТИОЛОГИЯ АПОПТОЗА

Причины и условия развития апоптоза многообразны. Апоптоз закономерно развивается как в норме, так и при патологии в ходе поддержания тканевого гомеостаза, развития иммунных реакций, элиминации повреждённых клеток, при старении.

## Апоптоз в норме

Основная биологическая роль апоптоза в норме — установление равновесия между процессами пролиферации и гибели клеток (рис. 2-23), что в одних ситуациях обеспечивает стабильное состояние организма при сбалансированности пролиферации и апоптоза клеток, в других — рост при преобладании пролифера-

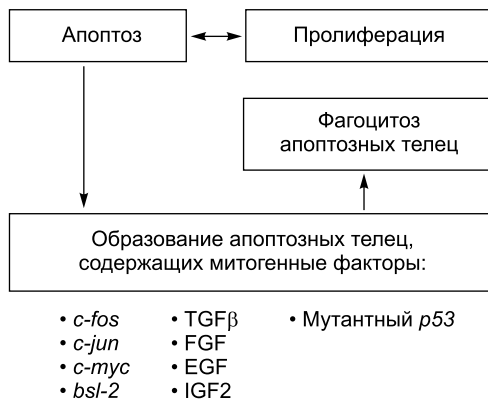


Рис. 2-23. Апоптоз и пролиферация.

ции над апоптозом, в третьих — атрофию тканей (вследствие относительного усиления апоптоза по сравнению с пролиферацией).

В норме апоптоз наблюдается на стадиях преимплантации и имплантации плодного яйца, органогенеза, а также морфогенеза. Исчезновение клеток путём апоптоза хорошо документировано при инволюции мюллерова и вольфова протоков, межпальцевых перепонки, при формировании просветов в полостных органах (например, в сердце). Апоптоз наблюдается

при атрофии зрелых тканей под влиянием или при отмене эндокринных стимулов при росте и старении организма. В качестве примеров апоптоза в норме могут быть приведены возрастная атрофия тимуса, возрастная инволюция ткани эндометрия и предстательной железы, МЖ после прекращения лактации. Классическим примером может служить апоптоз В- и Т-лимфоцитов после прекращения действия на них стимулирующего действия соответствующих цитокинов при завершении иммунных реакций.

**АПОПТОЗ В ПАТОЛОГИИ**

Значение апоптоза в патологии велико. Полагают, что все этиологические факторы, вызывающие некроз, в небольших дозах и при кратковременном воздействии способны вызывать и апоптоз (термические факторы, радиация, цитотоксические противораковые ЛС, гипоксия).

**ПАТОГЕНЕЗ АПОПТОЗА**

Патогенез апоптоза (рис. 2-24) включает биохимические и генетические механизмы его регуляции.

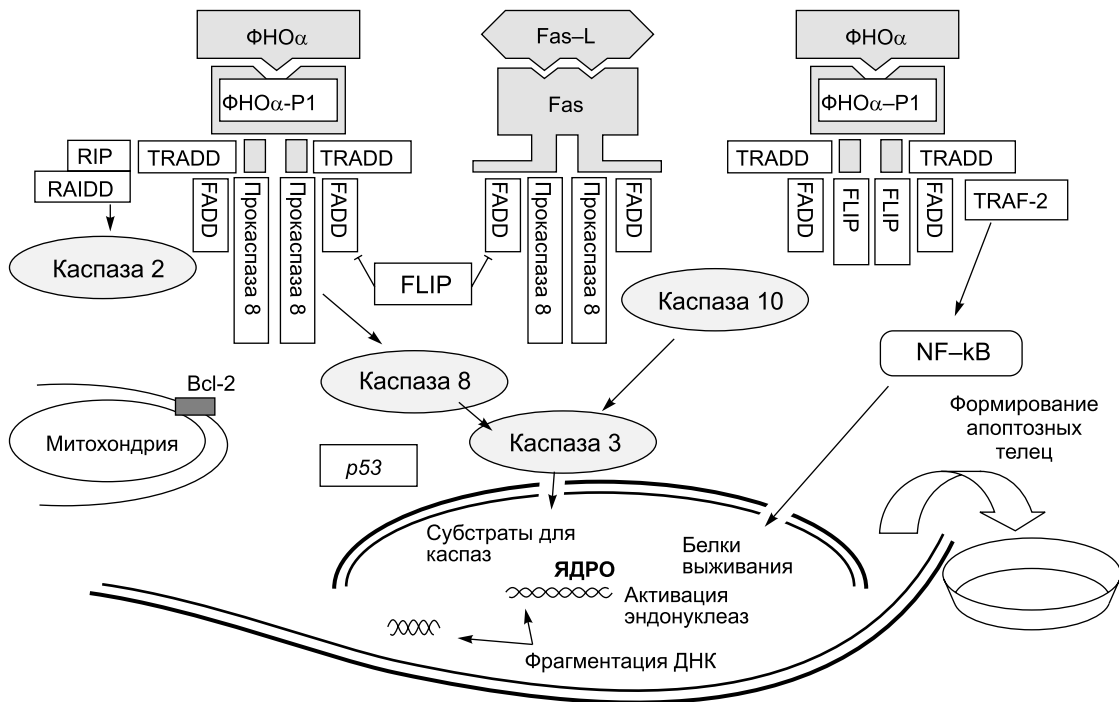


Рис. 2-24. Механизмы апоптоза. ФНОα — фактор некроза опухоли α; Fas — поверхностный рецептор семейства ФНОα; Fas-L — лиганд Fas; ФНОα-P1 — рецептор для ФНОα; FADD — домен смерти, ассоциированный с Fas; TRADD — домен смерти, ассоциированный с ФНО; RIP — взаимодействующий с рецептором белок; RAIDD — ассоциированный с RIP белок с доменом смерти; FLIP — белок-ингибитор каспазы; TRAF-2 — ассоциированный с ФНО белок 2, активирует фактор транскрипции NF-κB; p53 — антионкоген p53 [по 7].

### БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА

Биохимические механизмы регуляции апоптоза условно могут быть разделены на четыре группы.

- Расщепление белков цистеиновыми протеазами — каспазами.
- Сшивание белков трансглутаминазами в единую связанную сеть и обезвоживание клеток за счёт действия селективных транспортных систем, регулирующих обмен ионов калия, натрия, хлора и воды. Высказываются мнения об участии в процессах конденсации цитоплазмы белков цитоскелета, прежде всего  $\beta$ -тубулина, усиление синтеза которого отмечается в клетках при апоптозе.
- Разрушение ядра кальций/магнийзависимой эндонуклеазой, расщепляющей молекулы ДНК в участках между нуклеосомами, что приводит к формированию однотипных по размерам фрагментов ДНК. Масса этих фрагментов кратна массе одной нуклеосомы, состоящей из 200 пар оснований, а каждый фрагмент содержит от одной до нескольких нуклеосом. Своеобразное расщепление ДНК при апоптозе имеет и своё морфологическое выражение в виде особой структуры хроматина.
- Повреждение структуры клеточной мембраны, сопровождающееся перемещением фосфатидилсерина с внутренней на наружную поверхность цитолеммы.

Изменение химической организации цитолеммы при апоптозе имеет решающее значение в распознавании и немедленном фагоцитозе апоптотных телец соседними клетками, что предупреждает попадание различных биологически активных субстанций в окружающую среду и тем самым предотвращает воспалительную и другие патологические реакции.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА

Большая группа генов и их белковых продуктов регулирует процессы апоптоза в клетках (см. рис. 2-24). В соответствии с фазами (стадиями) апоптоза эти гены и продукты их экспрессии условно можно подразделить на 4 группы: 1) передающие сигнал от клеточной мембраны в клетку, 2) передающие сигнал внутри клетки — контролирующие и интегрирующие, 3) осуществляющие апоптоз, 4) регулирующие фагоцитоз апоптотных телец.

**1. Индуцирующие апоптоз сигналы**, как правило, поступают в клетку через клеточные мембраны. Ряд веществ посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами клеточной мембраны может передавать негативный сигнал, блокирующий апоптоз (некоторые гормоны, факторы роста и др.), другие — позитивный, индуцирующий апоптоз (Fas-лиганды, ФНО $\alpha$ , ТФР $\beta$  и др.). Отметим, что отмена сигналов, блокирующих апоптоз, способна его индуцировать. Некоторые проапоптотические факторы воздействуют сразу на внутриклеточные структуры (например, глюкокортикоиды вызывают апоптоз путём взаимодействия с соответствующими ядерными рецепторами).

**2. Внутриклеточная фаза передачи апоптотического сигнала.** На этой стадии наибольшее значение имеет семейство генов *bcl*, а также *bcl2*-связывающий белок *Araf1*, каспаза 9, онкобелки *p53*, *Rb*, *c-vec*, *c-fos*, *c-jun*.

- Члены семейства *bcl2*, расположенные в митохондриях, регулируют проницаемость наружной митохондриальной мембраны и тем самым могут способствовать или препятствовать выходу из митохондрий цитохрома С — важнейшего триггера апоптоза.
- Члены семейства, индуцирующие апоптоз, носят название промоторов апоптоза, к ним относятся *bax*, *bad* и др.
- Члены семейства *bcl2*, препятствующие апоптозу, называются ингибиторами апоптоза и представлены *bcl2*, *bcl-XL* и др.
- Все члены данного семейства способны взаимодействовать друг с другом и образовывать гетеродимеры, при этом наличие в составе гетеродимеров промоторов апоптоза является решающим в плане их функциональной активности. Гетеродимеры — промоторы апоптоза из семейства *bcl2* вызывают повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий и высвобождение цитохрома С, что считается одним из наиболее ранних событий апоптоза.

**3. Протеолиз.** Высвободившийся из митохондрий цитохром С взаимодействует с активирующим протеазы проапоптотическим фактором *Araf1* и тем самым индуцирует начало протеолитического каскада в клетке, определяющего её смерть. Протеолитические ферменты, участвующие в работе протеолитического каскада, могут быть подразделены на контролирующие и интегрирующие и представлены семейством цистеиновых протеаз — каспаз. Каспазы расщепляют белки цитоскелета и матрикса клетки, но основной их мишенью являются ядро и ядерные белки, участвующие в транскрипции, репликации и репарации ДНК. В частности, каспаза 3 превращает не-

активную форму цитоплазматической ДНКазы в активную, вызывающую внутринуклеосомальное расщепление ядерной ДНК.

**4. Элиминация апоптозных телец** осуществляется путём фагоцитоза их соседними клетками и макрофагами. Процесс происходит настолько быстро, что наблюдать его на гистологических препаратах чрезвычайно сложно, кроме того, при этом не успевают развиваться воспалительная реакция. Немедленный фагоцитоз обеспечивается особыми адгезивными свойствами апоптозных телец за счёт экспрессии на их мембранах определённых молекул, связывающихся с фосфатидилсериновыми рецепторами (фосфатидилсерин), тромбоспондиновыми рецепторами и лектинами. Немедленный фагоцитоз апоптозных телец считается основным фактором, блокирующим воспалительную реакцию на погибшие клетки. Таким образом, апоптоз совершается очень быстро, в среднем менее чем за 30 мин, и «чисто» — без воспалительной реакции.

## МОРФОЛОГИЯ АПОПТОЗА

При СМ нормальных тканей находящиеся в состоянии апоптоза клетки наблюдать крайне трудно в связи с его относительной редкостью, а также немедленным фагоцитозом соседними клетками апоптозных телец. Кроме того, при рутинных окрасках апоптоз легко можно спутать с некрозом, сопровождающимся кариорексисом и кариопикнозом. Поэтому наиболее достоверными морфологическими методами верификации апоптоза считаются методы, основанные на обнаружении неспаренных участков ДНК в местах её расщепления эндонуклеазами (метод метки *in situ* уридиновыми основаниями — TUNEL-тест) и иммуногистохимические методы выявления некоторых каспаз, промоторов апоптоза и мембранных рецепторов, индуцирующих апоптоз.

### Микроскопические признаки апоптоза

Морфологические признаки апоптоза обнаруживаются, как правило, в отдельных клетках. При подсчёте апоптозных телец в тканевых срезах частота (индекс апоптоза) составляет десять и тысячные доли процента. Морфологические признаки апоптоза описывают в виде изменения ядер, цитоплазмы и клеточной мембраны [4]. Клетки в состоянии апоптоза приобретают округлую форму, теряют контак-

ты с соседними клетками, сморщиваются и имеют изрезанные, фрагментированные ядра, с конденсированным под кариолеммой хроматином, сморщенную цитоплазму, теряют микроворсинки и межклеточные мостики (десмосомные контакты).

При постановке TUNEL-теста ядерный хроматин клеток, вступивших в апоптоз, имеет специфическую флюоресценцию при использовании флюоресцентной метки или приобретает коричневое окрашивание в случае пероксидазной метки. TUNEL-тест выявляет клетки со сморщенными ядрами с конденсированным хроматином звёздчатой формы, клетки с интенсивно окрашенными пикнотичными ядрами, округлые апоптозные тельца ([рис. 2-25](#) и [2-26](#) на вклейке).

Апоптозные тельца отличаются небольшими размерами, сравнимыми с размерами лимфоцитов с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми контурами и конденсированными хроматином и цитоплазмой. Существенным отличием является также отсутствие воспалительной реакции на апоптоз.

### Ультроструктурные признаки апоптоза

ЭМ является одним из наиболее важных методов верификации апоптоза ([рис. 2-27](#) на вклейке). Клетки в состоянии апоптоза имеют следующие ультроструктурные характеристики.

- **Отсутствие специализированных структур клеточной поверхности** — микроворсинок, межклеточных контактов. В отличие от некроза, речь идёт всегда об изменениях в отдельных клетках.
- **Уменьшение размеров клетки** в связи с конденсацией цитоплазматических органелл, изменения формы клетки. Часто клетка расщепляется на несколько апоптозных телец, каждое из которых имеет свой фрагмент ядра, ограниченный двухконтурной ядерной мембраной, и индивидуальный набор органелл.
- **Сохранность и интегративность органелл.** Митохондрии не набухают, в них не происходит разрыва внутренней мембраны. Характерными для апоптоза являются такие ультроструктурные изменения, как агрегация рибосом в полукристаллоидные структуры, появление пучков микрофиламентов под цитолеммой, расположенных параллельно мембране. Почти всегда наблюдается кратковре-

менное расширение цистерн гладкого эндоплазматического ретикулула с формированием пузырей, наполненных жидкостью, которая выводится из клетки. При сканирующей ЭМ на поверхности клетки видны кратерообразные впячивания.

- **Конденсация ядерного хроматина** под кариолеммой в виде полусфер и глыбок. В ядре обнаруживаются осмиофильные тельца, сформированные транскрипционными комплексами, поступающими из ядрышек. Ядро меняет свою форму, становится изрезанным, фрагментируется, ядерные поры концентрируются только в участках, где отсутствует маргинация хроматина.
- **Фигуры фагоцитоза апоптозных телец другими клетками.** Клетка в состоянии апоптоза становится объектом фагоцитоза для соседних паренхиматозных и стромальных клеток, прежде всего — для макрофагов. Фагоцитоз происходит настолько быстро, что в условиях *in vivo* апоптозные клетки сохраняются лишь в течение нескольких минут, что затрудняет их наблюдение.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКРОЗА И АПОПТОЗА

Некроз и апоптоз являются разновидностями смерти клеток в живом организме. Отличия апоптоза от некроза связаны с различиями в их распространённости, с генетическими, биохимическими, морфологическими и клиническими проявлениями.

Существенным отличием апоптоза от некроза является то, что апоптоз распространяется всегда только на отдельные клетки или их группы, в то время как некроз может захватывать территории от части клетки до целого органа.

Апоптоз возникает в клетках при определённых генетических перестройках, которые во многом изучены ещё недостаточно. При апоптозе усиливается экспрессия генов, контролирующих пролиферацию и дифференцировку клеток (см. рис. 2-23) из группы клеточных онкогенов (*c-fos*, *c-myc*, *c-bcl2*) и антионкогенов (*p53*). Активация клеточных онкогенов должна вести к усилению пролиферации клеток, но при одновременной активации антионкогена *p53* наступает апоптоз. Описанные взаимоотношения между генами демонстрируют возможность координации процессов пролиферации и гибели клеток, заложенной в ге-

нетическом аппарате клеток. Так как взаимодействия между генами осуществляются посредством их белковых продуктов, то поэтому в клетке усиливается белковый синтез в момент апоптоза. Ингибирование этого синтеза может предотвращать апоптоз.

Морфологические отличия апоптоза от некроза касаются в основном ультраструктурных перестроек и наиболее достоверно выявляются специальными морфологическими методами.

### НАРУШЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА В ПАТОЛОГИИ И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Нарушение регуляции апоптоза приводит к возникновению дисбаланса между процессами митоза и гибели клеток в тканях, что воздействует на тканевый гомеостаз и обнаруживается при многих заболеваниях. Можно выделить три варианта нарушений регуляции апоптоза, обнаруживаемых при различных заболеваниях.

- **Чрезмерный апоптоз** (по сравнению с пролиферацией). Это приводит к чрезмерной клеточной гибели (например, ВИЧ-инфекция, фульминантные формы гепатитов В и С) или к атрофии (нейродегенеративные заболевания, хроническая ишемия миокарда).
- **Недостаточный апоптоз** по отношению к уровню пролиферативных процессов, что наблюдается при гиперпластических процессах, опухолевом росте, а также аутоиммунных болезнях. Снижение уровня апоптоза в тканях способствует выживанию мутированных клеток и может привести к развитию опухолей, что наблюдается при мутациях *p53* и в гормонально-зависимых карциномах МЖ, предстательной железы и яичника. Недостаточный апоптоз «запрещённых» клонов активированных по каким либо причинам В-лимфоцитов, продуцирующих аутоантитела, может приводить к развитию аутоиммунных болезней.
- **Незавершённый апоптоз** в связи с отсутствием фагоцитоза апоптозных телец обнаружен нами при раке лёгкого [126, 154]. Незавершённый характер апоптоза (без последующего фагоцитоза апоптозных телец) можно считать проявлением его патологии при опухолевом росте, так как известно, что при различных патологических процессах апоптоз, как правило, завершается немед-

ленным фагоцитозом апоптозных телец, чем, возможно, и объясняется отсутствие воспалительной реакции вокруг апоптозных телец. В ряде случаев апоптозные тельца могут подвергаться вторичному аутолизу за счёт собственных лизосомальных ферментов с образованием постапоптозного детрита, не отличимого от некротического. В свою очередь, незавершённый апоптоз с последующим аутолизом апоптозных телец (приводит к выходу клеточных онкогенов, факторов роста, цитокинов) может являться мощным источником митогенных факторов, стимулирующих пролиферацию сохранных живых опухолевых клеток. Таким образом, можно предположить, что незавершённый апоптоз в раке лёгкого с последующим аутолизом апоптозных телец может в ещё большей степени стимулировать рост опухоли.

Значение апоптоза для клиники велико, поскольку его развитие связано с большинством общепатологических процессов. Особое значение апоптоз имеет при развитии атрофии, иммунопатологических процессов, воспаления и опухолевого роста. Примерами апоптоза в условиях патологии могут служить процессы атрофии паренхимы органов после обтурации выводных протоков (атрофия поджелудочной и околоушной слюнной желез) или мочеточников (атрофия почек при гидронефрозе). Апоптоз может развиваться при повреждающем действии вирусов на клетки. Например, при вирусных гепатитах отмечается апоптоз гепатоцитов — телеца Каунсилмена. Апоптоз клеток воспалительного инфильтрата наблюдается в очагах иммунного (лимфоциты) и гнойного (ПЯЛ) воспаления. Гибель В- и Т-лимфоцитов, а также смерть клеток-мишеней в ходе реакций клеточного иммунитета и отторжения трансплантата также происходят

путём апоптоза. Апоптоз развивается в клетках корковой части тимуса при воздействии кортикостероидных гормонов и формировании иммунологической толерантности. Большое значение апоптоз имеет при опухолевом росте и может быть искусственно усилен химиотерапевтическими и лучевыми воздействиями на опухоль.

## Смерть клеток при ишемии

Ишемия — снижение или полное прекращение кровообращения в органах — в зависимости от степени выраженности и продолжительности вызывает развитие разных вариантов смерти клеток. При незначительной степени ишемии, а также при хроническом течении ишемизированные клетки подвергаются атрофии и апоптозу. При остро развивающейся выраженной ишемии в органах возникают различные варианты некроза: инфаркт (коагуляционный и колликвационный некроз) и гангрена (сухая и влажная).

Ишемическая смерть клеток может считаться наиболее часто встречающимся вариантом. Она закономерно развивается в органах и тканях при различных заболеваниях сердца и сосудов (прежде всего при ИБС), цереброваскулярных заболеваниях, атеросклерозе, ГБ и васкулитах.

Морфогенетическая особенность смерти клеток при ишемии обусловлена тем, что разрушение ультраструктур в результате аноксии начинается с повреждения митохондрий, что ведёт к энергетическому дефициту, активации анаэробного гликолиза, нарушению работы ионных насосов и накоплению  $\text{Ca}^{2+}$  в клетках, активации  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых фосфолипаз и протеаз, разрушающих мембраны.

В этой главе рассмотрены нарушения кровообращения (в т.ч. ДВС-синдром), общего объема крови и Ht (в т.ч. кровопотеря) и нарушения лимфообращения.

### НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ\*

Выделяют три вида нарушений кровообращения: нарушения проницаемости стенки сосудов (кровотечение, кровоизлияние, плазморрагия), нарушения кровенаполнения (артериальное малокровие и полнокровие, венозное полнокровие) и нарушения реологических свойств крови (стаз, тромбоз, эмболия).

#### НАРУШЕНИЯ ПРОНИЦАЕМОСТИ СТЕНОК СОСУДОВ

Нарушения проницаемости сосудистой стенки приводит к кровотечению или к плазморрагии.

#### Кровотечения

Кровотечение (геморрагия, от греч. *haima* — кровь и *rhein* — течь; МКБ: R58 Кровотечение, не классифицированное в других рубриках, T14.5 Травма кровеносного(ых) сосуда(ов) неуточнённой области тела) — выход крови за пределы сосудистого русла или сердца в окружающую среду (наружное кровотечение) или в полости тела, просвет полого органа (внутреннее кровотечение). Примерами наружного кровотечения являются метроррагия (маточное), мелена (кишечное), а внутреннего — гемоперикард (МКБ: I31.2 Гемоперикард, не классифицированный в других рубриках), гемоторакс (МКБ: J94.2 Гемоторакс), гемартроз (МКБ: M25.0 Гемартроз) или гемоперитонеум (МКБ: K66.1 Гемоперитонеум). По источнику кровотечения подразделяют на артериальные, венозные, артериально-венозные (смешанные), капиллярные, паренхиматозные (капиллярные из паренхиматозных органов) и сердечные.

Частым видом кровотечения является **кровоизлияние**, при котором кровь накапливается в тканях экстраваскулярно. Различают 4 его разновидности:

- гематома — кровоизлияние с нарушением целостности тканей и образованием полости;
- геморрагическое пропитывание (инфильтрация) — кровоизлияние с сохранением ткани;
- кровоподтёк — плоскостное кровоизлияние в коже, подкожной клетчатке, слизистых оболочках;
- петехии — точечные кровоизлияния в коже, слизистых, серозных оболочках и внутренних органах.

**Исход кровоизлияний** может быть благоприятным (рассасывание излившейся крови, организация, инкапсуляция, образование «ржавой» кисты, как правило, в головном мозге, где цвет обусловлен образованием гемосидерина) и неблагоприятным (нагноение при присоединении инфекции).

\* Автор раздела «Нарушения кровообращения» — Б.Б. Салтыков.

**Механизмы развития** как кровотечений, так и кровоизлияний — разрыв, разъедание и диапедез.

**Разрыв** (*haemorrhagia per rhexin*) возникает вследствие травм неизменённого сосуда или некроза (разрыв сердца при инфаркте миокарда), воспаления (сифилитический мезоартрит с разрывом стенки аорты), аневризмы поражённой сосудистой стенки.

**Разъедание** (*haemorrhagia per diabrosin*), или аррозивное кровотечение, развивается при разрушении сосудистой стенки воспалением (чаще гнойным), злокачественной опухолью, некрозом (казеозный некроз в кровотокающей туберкулёзной каверне), воздействии химических веществ (желудочный сок может вызвать кровотечение из язвы желудка), прорастании ворсинками хориона сосудов маточной трубы при внематочной беременности.

**Диапедез** (*haemorrhagia per diapedesin*, от греч. *dia* — через, *pedao* — скачу) характеризуется выходом крови в результате повышения сосудистой проницаемости, как правило, сохранённых сосудов микроциркуляторного русла при тяжёлой гипоксии, интоксикации, инфекции, различных коагулопатиях, геморрагических диатезах. Сравнительно часто диапедезные кровоизлияния развиваются при гипертоническом кризе, системных васкулитах, лейкозах, гемофилии, уремии.

**Значение кровотечения** обусловлено его видом, выраженностью и продолжительностью. Так, разрыв сердца при инфаркте миокарда с формированием гемоперикарда быстро приводит к смерти больного, хотя общее количество излившейся крови составляет обычно не более 100–200 г. При артериальном кровотечении могут развиваться массивная кровопотеря и острое малокровие с летальным исходом. Длительное небольшое кровотечение из хронической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки обуславливает хроническую постгеморрагическую анемию. **Значение кровоизлияния** зависит прежде всего от его локализации и лишь затем от его размеров. Даже небольшое кровоизлияние в головной мозг может вызвать поражение жизненно важных центров, отёк мозга и смерть больного, тогда как даже массивные неосложнённые кровоизлияния в подкожную клетчатку не представляют опасности для жизни.

### Плазморрагия

Плазморрагия — выход из просвета сосуда плазмы крови вследствие повышенной сосудистой проницаемости с пропитыванием окружающих тканей (плазматическое пропитывание). Этот патологический процесс осуществляется трансэндотелиально за счёт ультрафильтрации (выход плазмы через поры базальной мембраны эндотелия при повышении гидростатического или осмотического давления), диф-

фузии (обусловленной градиентом плазменных компонентов в просвете и вне сосуда), микровезикулярного транспорта (пиноцитоз и цитопемзис, происходящие вследствие повышения активности ферментативных систем эндотелиоцитов — АТФазы, щелочной фосфатазы, холинэстеразы, аминотрансфераз и пермеаз). Возможен и межэндотелиальный выход плазмы, наблюдаемый в нормальных условиях в транскапиллярном обмене чрезвычайно редко. Таким образом, плазморрагия определяется повреждением сосудистой стенки (прежде всего её интимы) и изменением констант крови. При морфологическом исследовании, как правило, стенка сосудов микроциркуляторного русла утолщена, гомогенна, а при ЭМ в набухших эндотелиоцитах отмечаются большое количество микровезикул, образование фенестр и туннелей, появление межклеточных щелей, разрыхление базальной мембраны интимы. Накопление плазменных компонентов приводит к повреждению клеток и межклеточного вещества как в сосудистой стенке, так и в периваскулярных тканях, в исходе которого развивается гиалиноз, а в тяжёлых случаях — фибриноидный некроз.

### НАРУШЕНИЯ КРОВЕНАПОЛНЕНИЯ

К нарушениям кровенаполнения относятся артериальное малокровие, артериальное и венозное полнокровие.

#### АРТЕРИАЛЬНОЕ МАЛОКРОВИЕ

Артериальное малокровие (МКБ: I73 Другие болезни периферических сосудов) бывает общим (анемия) и местным (ишемия, от греч. *ischo* — задерживать, останавливать). Последнее развивается при уменьшении кровенаполнения органов и тканей в результате недостаточного притока крови. В зависимости от причин и условий возникновения выделяют 4 разновидности артериального малокровия.

- **Ангиоспастическое**, обусловленное спазмом артерий вследствие нервного, гормонального или медикаментозного воздействия (стресс, стенокардия, аппендикулярная колика и пр.). Имеет большое значение избыточное поступление в кровь вазопрессорных агентов (ангиотензины, АДГ, катехоламины и пр.). Всегда острое по течению.
- **Обтурационное**, развивающееся из-за полного или частичного закрытия просвета артерии тромбом, эмболом (острое) или атеросклеротической бляшкой, воспалительным процессом (хроническое).



- **Компрессионное**, возникающее при остром или хроническом сдавливании сосуда извне (жгут, отёк, опухоль и пр.).
- **В результате перераспределения крови**. Формируется при оттоке крови в соседние, ранее ишемизированные органы и ткани после быстрого удаления асцитической жидкости, большой сдавливающей опухоли и пр. Всегда острое.

Развивающиеся в тканях изменения связаны с продолжительностью и тяжестью ишемии (а следовательно, и гипоксии), чувствительностью органов к недостатку кислорода, наличием коллатеральных сосудов. Так, наиболее чувствительными к артериальному малокровию являются головной мозг, почки, миокард, в меньшей степени — лёгкие и печень, тогда как соединительная, костная и хрящевая ткани отличаются максимальной устойчивостью к недостатку кислорода. Ишемия приводит к распаду в клетках креатининфосфата и АТФ, активизации анаэробного окисления, приводящего к накоплению молочной и пировиноградной кислот (следовательно, к ацидозу), жирных кислот, усиливающих перекисное окисление липидов, повреждающих мембраны митохондрий. Усугубляющийся энергетический дефицит способствует деструкции эндоплазматической сети, накоплению в цитоплазме ионов кальция, в свою очередь активизирующих клеточные фосфолипазы, эндонуклеазы и протеазы, обуславливающие развитие некроза и апоптоза клеток. При ишемии большое значение имеет функциональное состояние органа, определяющее потребность в кислороде, величину обменных процессов. Например, при гипотермии эти показатели снижаются, что используется при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. Чем быстрее развивается ишемия, тем значительнее (вплоть до некроза, инфаркта) тканевые изменения поражённых участков тканей. При хроническом малокровии, как правило, успевает сформироваться коллатеральное кровообращение, снижающее кислородную недостаточность. Следовательно, при острой ишемии развиваются дистрофические и некротические изменения, тогда как при хронической — преобладают атрофия паренхимы и склероз стромы.

В последние десятилетия отмечается частое развитие сегментарного некроза кишечника при полной проходимости магистральных брыжеечных артерий. Эта патология встречается после тяжёлых полостных операций у лиц любого возраста и пола, но особенно часто наблюдается у пожилых больных с хронической ИБС, злокачественными

новообразованиями, обширными травмами и коллаптоидными состояниями различного генеза. Принятое название «неокклюзионный инфаркт кишечника», диагностируемый в 19–50% случаев сосудистых поражений кишки, не отражает сути процесса, обусловленного поражением не магистральных артерий, а острой обтурационной ишемией сосудов микроциркуляторного русла вследствие микротромбов капилляров, артериол и венул [163].

### АРТЕРИАЛЬНОЕ ПОЛНОКРОВИЕ

Артериальное полнокровие (артериальная гиперемия, МКБ: R23.2 Гиперемия) — увеличение кровенаполнения органов и тканей в результате увеличения притока артериальной крови. Выделяют следующие его виды.

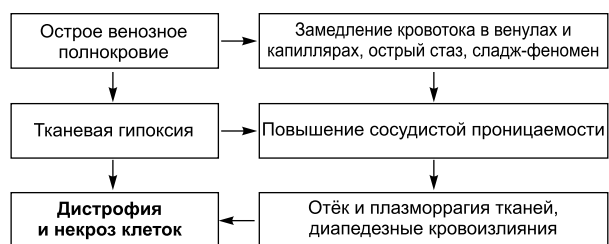
- **Общее**, возникающее при увеличении ОЦК (плетора) или количества эритроцитов (эритремия).
- **Местное**, которое может быть физиологическим (рабочим, от воздействия физических факторов, например при жаркой погоде, а также рефлекторным) и патологическим.
- † **Ангioneвротическое**, возникающее при нарушении иннервации.
- † **Коллатеральное**, развивающееся при затруднении оттока крови по магистральному сосуду.
- † **Постишемическое**, формирующееся после устранения фактора, вызвавшего сдавление артерии (снятие жгута, удаление асцитической жидкости или большой полостной опухоли), что приводит к ишемии соседних органов.
- † **Вакатное** (от лат. *vacuus* — пустой), обусловленное падением барометрического давления (например, при постановке медицинских банок). Может быть и общим — при кессонной болезни, быстром подъёме с глубины водолаза, после разгерметизации самолётов, барокамер. Сочетается с кровоизлияниями и газовой эмболией.
- † **Воспалительное** (как один из признаков воспаления).
- † **При артериовенозном шунте**, образующемся при ранениях, а также при незарастённом боталловом протоке, овальном окне, когда артериальная кровь поступает в вены.

### ВЕНОЗНОЕ ПОЛНОКРОВИЕ

Венозное полнокровие [МКБ: I87.2 Венозная недостаточность (хроническая) (периферическая)] — увеличение кровенаполнения органов и тканей в результате уменьшения оттока крови при неизменённом или незначительно уменьшенном её притоке. Может быть острым и хроническим, общим и местным.

**Общее венозное полнокровие** развивается при патологии сердца и отражает острую или хроническую сердечно-сосудистую недостаточность, развивающуюся, например, при инфаркте миокарда, остром миокардите или хронической ИБС, пороках сердца, КМП. В случаях левожелудочковой сердечной недостаточности венозный застой отмечается в малом круге кровообращения (в лёгких), тогда как при правожелудочковой недостаточности поражаются органы и ткани большого круга кровообращения. Однако, как правило, сравнительно быстро (в течение нескольких недель, месяцев, а тем более при хронических заболеваниях сердца) изменения захватывают всю венозную систему.

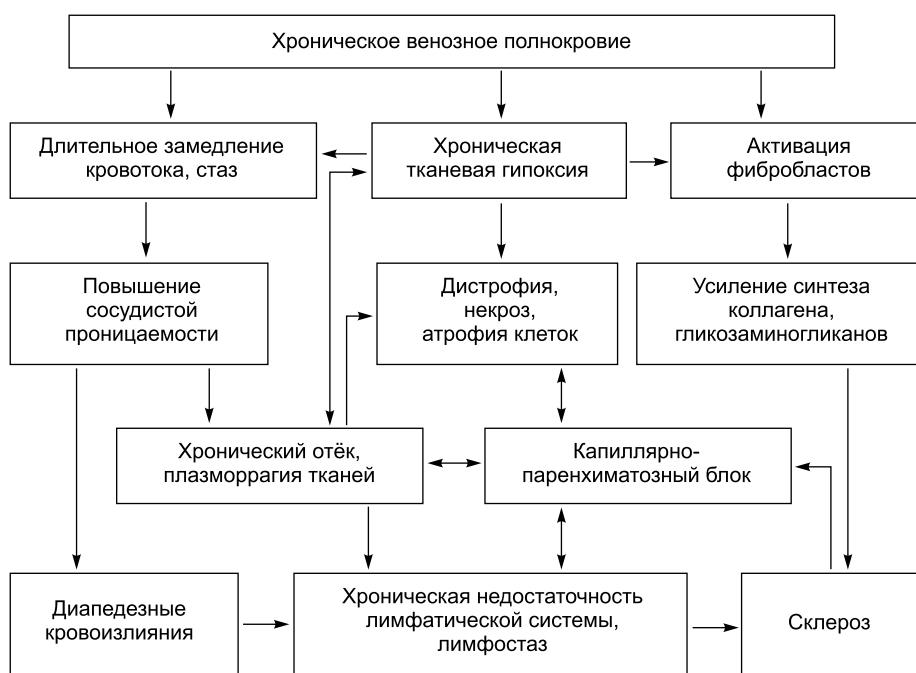
**Острое общее венозное полнокровие** (рис. 3-1). Вследствие недостатка кислорода в венозной крови в тканях развиваются гипоксия и ацидоз, повышается сосудистая проницаемость, прежде всего в микроциркуляторном русле, что приводит к плазматическому пропитыванию и отёку, дистрофическим (а в тяжёлых случаях и некротическим) изменениям, к множественным диапедезным кровоизлияниям. Следует отметить, что прежде всего поражаются органы депонирования крови — лёгкие, печень, кожа с подкожной клетчаткой, почки, селезёнка, но вследствие структурно-функциональных особенностей развивающиеся в них изменения отличаются друг от друга в отдельных деталях.



**Рис. 3-1. Морфогенез изменений при остром венозном полнокровии.**

- В лёгких развиваются отёк (кардиогенный отёк) и точечные кровоизлияния, преимущественно в субплевральных (наиболее удалённых от магистрального кровотока) отделах, что способствует прогрессированию гемодинамических нарушений и лёгочной недостаточности.
- В почках вследствие ишемии происходит сброс крови по юкстамедуллярному шунту, приводящий к малокровию коры и полнокровию мозгового вещества, дистрофии и (в тяжёлых случаях) некрозу эпителия проксимальных и дистальных канальцев. В последнем случае в клинике наблюдается острая почечная недостаточность — ОПН (некротический нефроз).
- В печени отмечается значительное расширение венозных сосудов центральных отделов долек с возможными кровоизлияниями и некрозами центрлобулярных гепатоцитов.

**Хроническое общее венозное полнокровие** (рис. 3-2) характеризуется не только теми же процессами, что и острое, но и развитием атрофии паренхимы и склерозом стромы за счёт активации фибробла-



**Рис. 3-2. Морфогенез изменений при хроническом венозном полнокровии.**

стов и разрастания соединительной ткани, приводящей к уплотнению (индурации) поражённых органов и тканей. Хронический отёк и плазморрагия вызывают также вторичную перегрузку лимфатической системы и её недостаточность, ещё более усугубляющую тканевые изменения, протекающие по принципу «порочных кругов». Формируется капиллярно-паренхиматозный блок (капилляротрофическая недостаточность), отличающийся следующими морфологическими критериями [188].

1. Редукция капилляров, обусловленная хронической ишемией. Развиваются склероз микрососудов, сужение их просвета (вплоть до полной облитерации), атрофия эндотелиоцитов. Изменения могут захватывать как участок органа или ткани, так и целый орган или носить системный характер. Формируется централизация микрогемодинамики за счёт тока крови по магистральным сосудам микроциркуляторного русла. Это приводит к уменьшению объёма трансакапиллярного кровотока, увеличивает тканевую гипоксию, нарушает обмен веществ в сосудистой стенке и окружающих тканях, усугубляет недостаточность лимфатической системы, что обуславливает нарастающую дистрофию, атрофию паренхиматозных клеток и склероз стромы органов и тканей.
2. Преобразование истинных капилляров в ёмкостные (депонизирующие) вследствие хронического венозного застоя. Полнокровные истинные капилляры удлиняются, становятся извитыми, просвет их расширяется, так что эритроциты располагаются в нём не в один, а в два ряда. Одновременно происходит очаговая пролиферация капилляров, в связи с чем их плотность в поражённых тканях возрастает. Дилатируют также посткапилляры и вены, трансформирующиеся в мелкие вены. В результате количество истинных капилляров в ткани уменьшается, значительное количество артериальной крови поступает по магистральным микрососудам сразу в венозную систему, что ещё больше увеличивает гипоксические и метаболические изменения в тканях, чему способствует формирующаяся хроническая недостаточность лимфатических капилляров.
3. Скорости развития и выраженности описанных изменений способствуют первичный дефицит истинных капилляров, наблюдаемый у недоношенных детей, а также генетические особенности того или иного больного. Этот критерий отражает незрелость микроциркуляторного русла и обменного звена микрогемодинамики. Так, при недоношенности (и чем больше её срок, тем больше) отмечается централизация микроциркуляции с понижением капиллярного кровотока и трансакапиллярного обмена. Значительно большее значение и распространение имеет программируемая редукция истинных капилляров, носящая системный характер и наблюдаемая при старении. У пожилых лиц, как и в условиях патологии, поражение микрососудов, начинаясь с дистально расположенных капилляров, захватывает и пре-, и посткапилляры, а также магистральные капилляры и различные анастомозы с формированием ещё большей централизации микрогемодинамики и нарастающей трофической и кислородной недостаточности тканей.

Централизация микроциркуляторного кровообращения первоначально имеет компенсаторное значение, так как способствует разгрузке периферических капилляров. Со временем длительная тканевая гипоксия вызывает необратимые некротические, атрофические и склеротические изменения. Наличие депонирующих капилляров, артериоловеноулярных и других коллекторов ведёт к значительной перегрузке венозного русла, дилатации просвета микрососудов, их атонии и, в конечном счёте, — к ещё большей венозной гиперемии. Получается замкнутый порочный круг, разорвать который возможно лишь на начальных стадиях его формирования.

Вследствие названных причин при хроническом общем венозном полнокровии развиваются следующие изменения.

- В коже и подкожной клетчатке (особенно нижних конечностей) наблюдаются расширение венозных сосудов, отёк (вплоть до анасарки), атрофия эпидермиса, склероз, лимфостаз. В дистальных отделах конечностей и в ногтевых ложах из-за развитой венозной сети отмечается акроцианоз. На фоне хронического венозного застоя часто развиваются трофические язвы стоп и голей, длительно не заживающие и трудно поддающиеся лечению.
- В серозных полостях из-за скопления отёчной жидкости образуются гидроторакс, гидроперикард, асцит.
- В печени отмечается развитие *мускатной печени*. Венозная гиперемия, кровоизлияния в центральных отделах долек, атрофия центролобулярных гепатоцитов, а также жировая дистрофия печёночных клеток на периферии долек придают органу пёстрый вид за счёт чередования тёмно-красных и желтовато-коричневых участков. Хроническая гипоксия приводит к разрастанию соединительной ткани по ходу синусоидов (капилляризация синусоидов), что ещё больше увеличивает выраженность кислородной недостаточности и метаболических нарушений. В финале формируется мускатный фиброз, а затем и мускатный (кардиальный) мелкоузловой цирроз печени.
- В лёгких вследствие диапедеза эритроцитов из гиперемизированных венозных сосудов развивается гемосидероз, а также диффузное разрастание соединительной ткани, что придаёт органам буроватую окраску и плотную консистенцию — *бурая индурация лёгких*. Выраженные склеротические процессы обусловлены не только хронической гипоксией, но и резорбционной, а затем и механической (из-за «забывания» просвета лимфатических капилляров сидерофагами) недостаточностью лимфатической системы, а также склерогенным эффектом SH-ферритина, входящего в состав гемосидерина, обладающего к тому же и вазопаралитическим действием, ещё больше увеличивающим венозную застой.
- В почках развивается цианотическая индурация, обусловленная венозным застоем и лимфостазом. Снижение при хронической сердечно-сосудистой недостаточности ударного объёма сердечного выброса приводит

к уменьшению почечного кровотока, что (наряду с капиллярно-паренхиматозным блоком) увеличивает тканевую гипоксию, стимулирует ренин-ангиотензиновую систему (приводящую к спазму внутрипочечных артериальных сосудов) и ещё больше нарушает метаболические процессы и активизирует склероз стромы органов.

- В селезёнке отмечаются увеличение размеров (застойная спленомегалия), уплотнение, синюшная окраска, отсутствие соскоба пульпы, что получило название *цианотическая индурация селезёнки*. При гистологическом исследовании фолликулы атрофичны, красная пульпа склерозирована, полнокровна. Особенно выражены эти изменения при портальной гипертензии, вызванной мускатным фиброзом или кардиальным циррозом печени.

### Местное венозное полнокровие

В зависимости от продолжительности процесса в поражённых органах и тканях отмечаются острые или хронические изменения, аналогичные общему венозному полнокровию. По этиологии выделяют 3 его разновидности:

- **обтурационное**, обусловленное закрытием просвета вены тромбом, эмболом, воспалительным процессом. Может быть как острым, так и хроническим;
- **компрессионное**, возникающее при остром или хроническом сдавлении вены извне жгутом, опухолью, разрастающейся рубцовой тканью;
- **коллатеральное**, формирующееся при затруднении оттока крови по магистральному венозному сосуду (например, при портальной гипертензии вследствие цирроза печени происходит сброс крови по порто-кавальным анастомозам с развитием венозной гиперемии и варикозного расширения вен пищевода, кардиального отдела желудка, геморроидального сплетения, передней брюшной стенки).

Значение местного венозного полнокровия заключается также в возможности развития венозных инфарктов (например, в селезёнке при тромбозе или остром сдавлении селезёночной вены). При пилефлебите, тромбозе печёночной вены, аномалиях её развития, сдавлении опухолью, паразитом, фиброзными спайками (синдром Бадда—Киари) может развиваться местное острое или хроническое венозное полнокровие с формированием в последнем случае мускатной печени, а затем мускатного фиброза и цирроза органа.

### НАРУШЕНИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ

К нарушениям реологических свойств крови (МКБ: R70 Ускоренное оседание эритроцитов и аномалии вязкости плазмы [крови]) относят стаз, тромбоз, ДВС-синдром и эмболию.

### Стаз

Стаз (от лат. *stasis* — остановка) — остановка кровотока в сосудах микроциркуляторного русла (прежде всего в капиллярах, реже — в венах). Остановке крови обычно предшествует её замедление (престаз). Причинами стаза являются инфекции, интоксикации, шок, длительное искусственное кровообращение, воздействие физических факторов (например, холодовой стаза при обморожениях). В патогенезе стаза основное значение имеет изменение реологических свойств крови в микрососудах вплоть до развития сладж-феномена, для которого характерно слипание форменных элементов крови (прежде всего эритроцитов), что вызывает значительные гемодинамические нарушения. Сладжирование эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов возможно не только в микроциркуляторном русле, но и в крупных сосудах, которое приводит, в частности, к увеличению СОЭ. Остановка кровотока ведет к повышению сосудистой проницаемости капилляров (и венул), отёку, плазморрагии и нарастающей ишемии. Значение стаза определяется его локализацией и продолжительностью. Так, острый стаз по большей части приводит к обратимым изменениям в тканях, но в головном мозге способствует развитию тяжёлого, иногда смертельного отёка с дислокационным синдромом, отмечаемым, например, при коме. При длительном стазе возникают множественные микронекрозы, диапедезные кровоизлияния.

### Тромбоз

Тромбоз (от греч. *thrombus* — свёрток, сгусток; МКБ: I74 Эмболия и тромбоз артерий, I80 Флебит и тромбоз флебит) — прижизненное свёртывание крови в просвете сосудов или полостях сердца. Являясь одним из важнейших защитных механизмов гемостаза, тромбы могут полностью или частично закрывать просвет сосуда с развитием в тканях и органах значительных нарушений кровообращения и тяжёлых изменений (вплоть до некроза).

Выделяют общие и местные факторы тромбообразования. Среди общих факторов: нарушение соотношения между свёртывающей и противосвёртывающей системами крови, а также изменения качества крови (прежде всего — её вязкости). Последнее наблюдается при тяжёлой дегидратации организма, увеличении содержания грубодисперсных белковых фракций (например, при миеломной болезни), при гиперлипидемии (как у больных тя-

жёлтым СД). К местным факторам относят нарушение целостности сосудистой стенки, замедление и нарушение (завихрения, турбулентное движение) кровотока.

Наиболее часто тромбы развиваются у послеоперационных больных, находящихся на длительном постельном режиме, при хронической сердечно-сосудистой недостаточности (хроническом общем венозном застое), атеросклерозе, злокачественных новообразованиях, врождённых и приобретённых состояниях гиперкоагуляции, у беременных.

### Стадии тромбообразования

Выделены следующие стадии тромбообразования.

- **Агглютинация тромбоцитов.** Адгезия тромбоцитов к повреждённому участку интимы сосуда происходит за счёт тромбоцитарного фибронектина и коллагенов типов III и IV, входящих в состав обнажённой базальной мембраны. Это вызывает связывание вырабатываемого эндотелиоцитами фактора фон Виллебранда, способствующего агрегации тромбоцитов и плазменного фактора свёртывания V (см. рисунок «Гемокоагуляционный каскад» к статье «Факторы свёртывания крови»). Разрушаемые тромбоциты освобождают аденозиндифосфат и тромбоксан  $A_2$ , обладающий сосудосуживающим действием, что способствует замедлению кровотока и увеличению агрегации кровяных пластинок, выбросу серотонина, гистамина и фактора роста из тромбоцитов (PDGF). Небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирина) блокируют образование тромбоксана  $A_2$ , что лежит в основе профилактики тромбообразования, применяемой, в частности, у больных ИБС. Происходит активация плазменного фактора Хагемана (XII) и тканевого активатора (фактор III, тромбопластин), запускающих коагуляционный каскад. Повреждённый эндотелий активирует проконвертин (фактор VII), протромбин (фактор II) превращается в тромбин (фактор IIa), что и вызывает развитие следующей стадии.
- **Коагуляция фибриногена.** Продолжаются дегрануляция тромбоцитов, выделение аденозиндифосфата, тромбоксана  $A_2$ , фибриноген трансформируется в фибрин, и процесс становится необратимым, так как формируется нерастворимый фибриновый свёрток, захватывающий форменные элементы и компоненты плазмы крови с развитием последующих стадий.
- **Агглютинация эритроцитов.**
- **Преципитация плазменных белков.**

Свёртывающая система крови функционирует в тесной связи с противосвёртывающей. Фибринолиз начинается после превращения плазминогена в плазмин, который обладает выраженной способностью переводить фибрин из нерастворимой полимерной в растворимую мономерную форму. При этом разрушаются или инактивируются факторы свёртывания V,

VIII, IX, XI, что блокирует коагулянтную, кининовую системы и систему комплемента.

### Морфология тромба

В зависимости от строения и внешнего вида, в значительной мере определяемого особенностями и скоростью тромбообразования, выделяют белый, красный, смешанный и гиалиновый тромбы.

**Белый тромб** состоит из тромбоцитов, фибрина и лейкоцитов, образуется медленно, при быстром кровотоке, как правило, в артериях, между трабекулами эндокарда, на створках клапанов сердца при эндокардитах.

**Красный тромб.** В его состав входят тромбоциты, фибрин и эритроциты, возникает быстро, в сосудах с медленным током крови, в связи с чем обычно наблюдается в венах.

**Смешанный тромб:** тромбоциты, фибрин, эритроциты, лейкоциты, встречается в любых отделах кровеносного русла, в том числе в полостях сердца и в аневризмах. Макроскопически: небольшая, тесно связанная с сосудистой стенкой головка (по строению — белый тромб), тело (смешанный тромб) и рыло прикреплённый к интима хвост (красный тромб). Последний может отрываться и служить причиной тромбоэмболий.

**Гиалиновые тромбы** обычно множественные и (в отличие от предыдущих) формируются только в сосудах микроциркуляторного русла при шоке, ожоговой болезни (ОБ), тяжёлых травмах, ДВС-синдроме, обезвоживании организма, тяжёлой интоксикации и т.п. В их состав входят преципитированные белки плазмы и агглютинированные форменные элементы крови, образующие гомогенную, бесструктурную массу со слабой положительной гистохимической реакцией на фибрин.

По отношению к просвету сосуда тромбы разделяют на *пристеночные* (по строению чаще белые или смешанные, например на атеросклеротических бляшках) и *обтурирующие* (обычно красные). В первом случае хвост тромба растёт против тока крови, тогда как во втором — может распространяться в любом направлении, хотя, как правило, по току крови (например, при тромбофлебитах). По течению можно выделить *локализованный* и *прогрессирующий* тромбы.

В зависимости от особенностей возникновения выделяют также *марантические тромбы* (от греч. *marasmas* — изнурение, упадок сил), по составу обычно смешанные, возникающие при истощении, дегидратации организма; как правило, в поверхностных венах нижних конечностей, синусах твёрдой мозговой оболочки, а в ряде случаев у стариков, тогда их называют старческими; *опухолевые тромбы*, образующиеся при врастании злокачественного новообразования в просвет вены и разрастании там по току крови или при

закупорке конгломератом опухолевых клеток просвета микрососудов. При истинной полицитемии встречаются красные тромбы в венах, тогда как при лейкозах в микрососудах часто обнаруживаются *лейкемические тромбы*, состоящие из атипичных клеток и свернувшейся крови; *септические тромбы* — инфицированные, смешанные тромбы в венах, развивающиеся при гнойных васкулитах, сепсисе.

Особым вариантом является *шаровидный тромб*, образующийся при отрыве от эндокарда левого предсердия при митральном стенозе. Вследствие значительного сужения левого АВ-отверстия тромботические массы не могут выйти и, свободно двигаясь в камере сердца, увеличиваются в размерах, приобретают форму шара, гладкую поверхность, так как отшлифовываются током крови и трением об эндокард. Этот тромб может вызвать закрытие отверстия клапана и остановку кровотока, что приводит к обмороку. После падения человека тромб может откатиться под действием силы тяжести, и гемодинамика восстанавливается, больной приходит в сознание. В ряде случаев данное состояние напоминает частичную или полную поперечную АВ-блокаду (синдром Морганьи—Адамса—Стокса).

### Исходы тромба

Исходы тромба можно разделить на благоприятные и неблагоприятные.

- **Благоприятные** исходы — *организация*, то есть замещение тромба врастающей со стороны интимы грануляционной тканью (уже на 5-й день отмечается проникновение фибробластов), а затем и зрелой соединительной тканью, в ряде случаев наблюдается *канализация* (начинается с 6—11-го дня) и *васкуляризация* (заканчивается обычно через 5 нед) тромботических масс с частичным восстановлением кровотока. Возможны *обызвествление* (флеболит) и очень редко даже *оссификация* тромбов. Иногда отмечается *асептический аутолиз* тромба под действием фибринолитической системы (прежде всего пламина) и протеолитических ферментов макрофагов и нейтрофилов.
- **Неблагоприятные** исходы — *тромбоэмболия* (возникающая при отрыве тромба или его части) и *септическое расплавление* (гнойное) при попадании в тромботические массы гнойных бактерий.

**Значение тромба** определяется быстротой его развития, локализацией, распространённостью и степенью сужения просвета поражённого сосуда. Так, тромбы в мелких венах клетчатки малого таза, как правило, не вызывают какихлибо патологических изменений в тканях, как и небольшие, практически не нарушающие гемодинамику пристеночные тромбы в крупных артериях (если, конечно, не разовьётся тромбоэмболия). Обтурирующие тромбы артерий являются причиной инфарктов, гангрены. Тромбоз печёночных вен приводит к развитию болезни Бадда—Киари, а тромбоз селезёночной вены может обусловить венозный инфаркт органа, флеботромбоз глубоких вен нижних конечностей может явиться источником тромбоэмболии лёгочной артерии. Особенно большую опасность в отношении тромбоэмболии (вплоть до развития тромбоэмболического синдрома) имеют прогрессирующие и септические тромбы.

### ДВС-синдром

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром, МКБ: D65 Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание [синдром дефибринации]) характеризуется образованием множественных тромбов в сосудах микроциркуляторного русла различных органов и тканей вследствие активации факторов свёртывания крови и развивающимся из-за этого их дефицитом с последующим усилением фибринолиза и развитием многочисленных кровоизлияний. Наиболее часто ДВС-синдром развивается при шоке любого генеза (травматическом, анафилактическом, геморрагическом, кардиогенном и др.), переливании несовместимой крови, злокачественных опухолях, обширных травмах и хирургических операциях, тяжёлой интоксикации и инфекции, в акушерской патологии (преждевременная отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, атоничные маточные кровотечения, пузырьный занос, тяжёлые гестозы и т.п.), при трансплантации органов, применении аппаратов искусственного кровообращения, искусственной почки и т.д.

### Патогенез ДВС-синдрома

Схема патогенеза ДВС-синдрома представлена на рис. 3-3. По механизмам развития выделяют следующие виды ДВС-синдрома.

1. С преобладанием прокоагулянтного звена гемостаза. Развивается при активации внешней системы свёр-

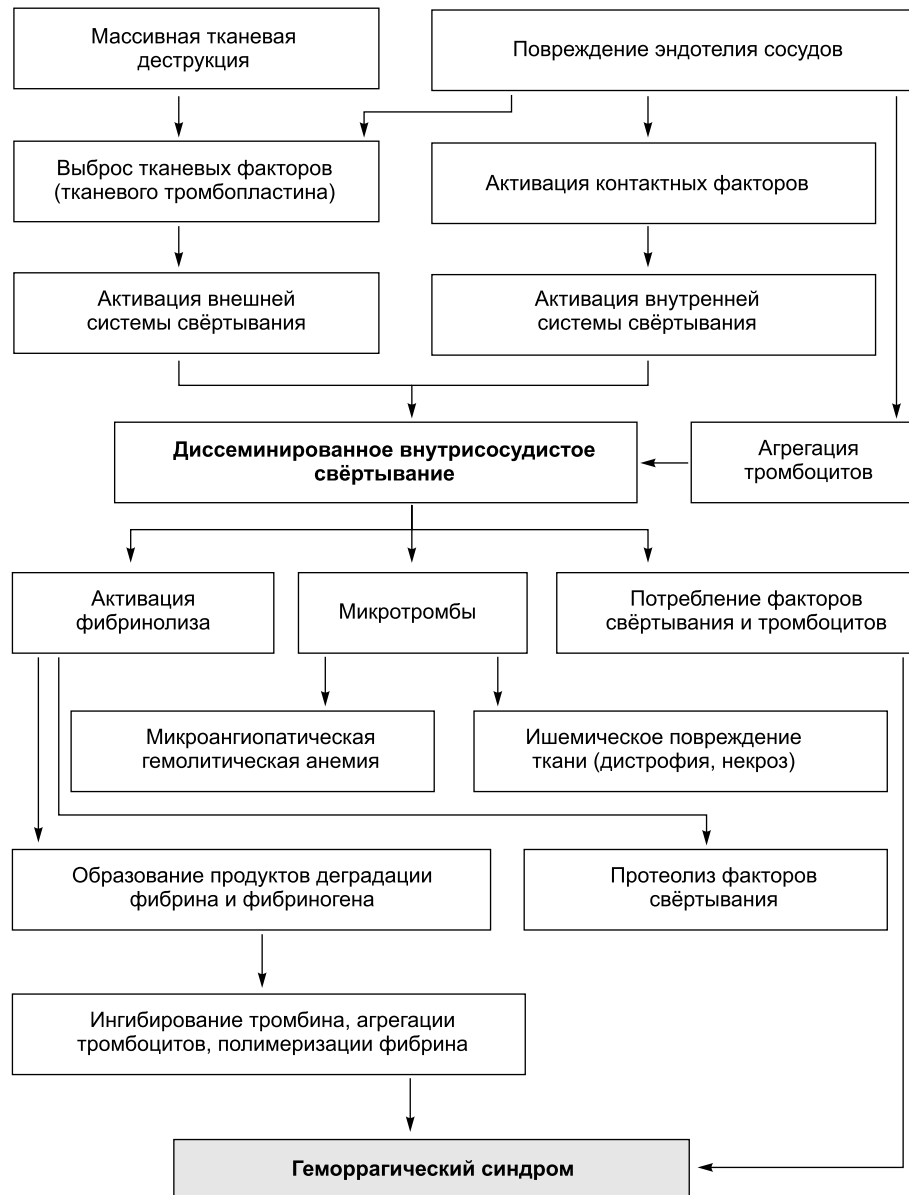


Рис. 3-3. Патогенез ДВС-синдрома [153].

тывания крови (см. рисунок «Гемокоагуляционный каскад» к статье «Факторы свёртывания») вследствие массивного поступления в кровотоки прокоагулянтов, что наблюдается при преждевременной отслойке плаценты, внутриутробной гибели плода, эмболии околоплодными водами, множественных раковых метастазах, синдроме длительного раздавливания.

2. С преобладанием сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Развивается при генерализованном поражении сосудов и/или при первичном воздействии на тромбоциты. Отмечается при различных инфекционных заболеваниях, аутоиммунных и иммунокомплексных болезнях, реакции отторжения трансплантата, приводящих к повреждению эндотелия и активации тромбоцитов и внутренних факторов свёртывания крови (III, VIII, IX, XII), калликреин-кининовой и фибринолитической систем, а также системы комплемента.

3. С одинаковой активностью прокоагулянтного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев. Отличается смешанным патогенезом, наблюдается при искусственном кровообращении, ОБ, заболеваниях крови, шоке.

### Стадии ДВС-синдрома

В своём развитии ДВС-синдром проходит 4 стадии, отличающиеся своеобразной лабораторной и морфологической картинами.

1-я стадия — гиперкоагуляции и тромбообразования — отличается внутрисосудистой агрегацией форменных элементов крови, диссеминированным свёртыванием крови с формированием множественных тромбов в микрососудах различных органов и тканей. Как правило, кратковременная, продолжительностью до 8–10 мин, клинически может проявляться шоком.

**2-я стадия** — нарастающая коагулопатия потребления, характеризующаяся значительным понижением содержания тромбоцитов и фибриногена, израсходованных на образование тромбов. При этом происходит переход от гипер- к гипокоагуляции, проявляющейся той или иной степенью выраженности геморрагического диатеза. Удаление активных факторов свёртывания из кровотока происходит и за счёт фагоцитов, в связи с чем при невыраженном течении лишь наличие фибрина в цитоплазме макрофагов и нейтрофилов является подтверждением этой стадии.

**3-я стадия** — глубокой гипокоагуляции и активации фибринолиза, приводящего к лизису образовавшихся ранее микротромбов и часто к деградации циркулирующих в крови факторов свёртывания. Развивающаяся гиперплазминемия приводит к появлению легко растворимых и содержащих фибрин комплексов, продуктов деградации фибрина, причём мономер фибрина теряет способность к полимеризации. Вследствие этих изменений на 3-й стадии, развивающейся обычно через 2–8 ч от начала ДВС-синдрома, отмечаются полная несвёртываемость крови, а в связи с этим — выраженные кровотечения и кровоизлияния, микроангиопатическая гемолитическая анемия.

**4-я стадия** — восстановительная (остаточных проявлений) отличается дистрофическими, некротическими и геморрагическими поражениями органов и тканей. В большинстве случаев происходит обратное развитие тканевых изменений, хотя в тяжёлых случаях ДВС-синдрома летальность достигает 50% — от острой полиорганной недостаточности (почечной, печёночной, надпочечниковой, лёгочной, сердечной). У новорождённых, особенно недоношенных (вследствие несовершенства фагоцитарной и фибринолитической систем, недостаточного синтеза печени факторов свёртывания и противосвёртывания, а также недостаточной способности удалять из крови факторы свёртывания и продукты деградации фибрина), смертность составляет 75–90% [97].

В зависимости от распространённости выделяют генерализованный и местный варианты ДВС-синдрома, а по продолжительности — острую (от нескольких часов до суток), подострую (от нескольких дней до недели) и хроническую (несколько недель и даже месяцев) формы.

- Наиболее тяжело протекает острая форма (развивается при шоке, выраженной интоксикации, сепсисе, тяжёлых травмах, ОБ, остром внутрисосудистом гемолизе), приводящая к генерализованному некротическому и геморрагическому поражению органов и тканей с развитием полиорганной недостаточности.
- Подострое течение возникает при меньшей выраженности названных состояний, а также (в ряде случаев) может осложнять течение поздних гестозов, лейкозов, злокачественных опухолей, иммунокомплексных болезней. Отличается, как правило, мозаичным или локальным тромбгеморрагическим поражением тканей, хотя при обострении основного заболевания или в терминальном периоде своего развития может переходить в острый вариант.
- Хроническая форма наблюдается при злокачественных новообразованиях, хронических лейкозах, аутоиммунных и ревматических заболеваниях, длитель-

ной интоксикации и даже (в отдельных случаях) при хронической сердечно-сосудистой недостаточности. У больных наблюдаются постоянные минимальные и мигрирующие местные или (реже) генерализованные изменения органов с развитием медленно прогрессирующей их недостаточности. Такой вариант течения ДВС-синдрома может происходить у новорождённых или детей раннего детского возраста (очень редко у взрослых) с капиллярной или кавернозной гемангиомой любой локализации и диаметром более 5–6 см. Развиваются тромбоцитопения и коагулопатия потребления, геморрагический диатез — синдром Казабаха–Меррит (гигантская гемангиома с тромбоцитопенией, синдром тромбопении–гемангиомы, множественная фибринопоэтическая ангиоэктазия).

### Морфология ДВС-синдрома

Основные изменения, выявляемые при макро- и микроскопическом исследовании, заключаются в наличии в микроциркуляторном русле множественных микротромбов. По составу это прежде всего фибриновые тромбы (состоящие из фибрина с отдельными эритроцитами), хотя могут быть и гиалиновые, белые (лейкоцитарные), красные (эритроцитарные). Кроме того, отмечаются явления стаза в капиллярах и венах, а также кровоизлияния, дистрофические и некротические изменения в различных органах и тканях.

- В лёгких (вследствие богатой васкуляризации и обилия тканевого тромбопластина) возникают серозно-геморрагический отёк, фибриновые и гиалиновые тромбы, сладжирование и агглютинация эритроцитов, множественные кровоизлияния, в ряде случаев — мелкие геморрагические инфаркты, в связи с чем часто находят сидерофаги. Возможно образование гиалиновых мембран из проникшего в просвет альвеол фибрина.
- В почках развиваются дистрофия эпителия проксимальных и дистальных извитых канальцев, а в тяжёлых случаях и некроз этих клеток, тубулорексис, симметричный очаговый и тотальный кортиконекроз, что является проявлением некротического нефроза (ОПН). Характерны множественные кровоизлияния (в том числе и субкапсулярные), микротромбы.
- В печени дистрофические и некротические изменения гепатоцитов (вплоть до центростремительных некрозов) могут сопровождаться фибриновыми тромбами в центральных венах, а также тяжёлыми и нитями фибрина, свободно лежащими в синусоидах.
- Сравнительно часто поражается поджелудочная железа: отёк, кровоизлияния, микротромбы, а в тяжёлых случаях — панкреонекроз.
- В надпочечниках: дистрофия с исчезновением липидов и некроз клеток как коркового, так и мозгового вещества, множественные микротромбы и кровоизлияния, причём последние могут захватывать обширные участки органа, что особенно характерно для тяжёлой инфекционной патологии (синдром Уотерхауса–Фридриксена).
- Уже при осмотре больного бросаются в глаза множественные кровоизлияния в кожу, как правило, пете-



хиальные, редко обширные, сочетающиеся в ряде случаев с мелкими некротическими очагами, вызванными отдельными микротромбами. В слизистых оболочках ЖКТ постоянно развиваются множественные мелкие кровоизлияния, а также эрозии и острые язвы.

- В ткани селезёнки (помимо мелких кровоизлияний в паренхиму и под капсулу органа) в мелких артериях и венах находят гиалиновые и фибриновые тромбы, а в синусоидах — тяжи и нити фибрина.
- Поражение миокарда и головного мозга, обусловленное ДВС-синдромом, происходит редко и заключается в единичных микротромбах, дистрофических изменениях и отёке.

### Эмболия

Эмболия [от греч. *emballein* — бросать внутрь; МКБ: I74 Эмболия и тромбоз артерий, T79.0 Воздушная эмболия (травматическая), T79.1 Жировая эмболия (травматическая)] — циркуляция в крови или лимфе не встречающихся в норме частиц (эмболов) с последующей закупоркой ими просвета сосудов. По происхождению выделяют 7 видов эмболии.

- **Тромбоэмболия** развивается при отрыве тромба или его части (хвоста, хвоста и тела) и является одной из наиболее часто встречающихся эмболий. Её источником могут быть тромбы любой локализации (в артериях, венах, полостях сердца).

**Тромбоэмболия лёгочной артерии** развивается, как правило, у малоподвижных больных (послеоперационных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, злокачественными новообразованиями и т.п.); происходит из вен нижних конечностей, жировой клетчатки малого таза, редко из печёночных вен, нижней полой вены, правых отделов сердца (с пристеночными тромбами). Во многих случаях заканчивается летальным исходом. В танатогенезе имеет значение как острая правожелудочковая недостаточность, вызванная закрытием просвета сосуда, так и (в значительной большей степени) остановкой сердца вследствие пульмоно-коронарного рефлекса, «запускаемого» механическим раздражением тромботическими массами рецепторных окончаний интимы ствола артерии. Возникает не только рефлекторный спазм венечных артерий сердца, мелких ветвей лёгочной артерии, но и тяжёлый бронхоспазм. При небольших размерах эмбол может закупорить мелкую артериальную ветвь и послужить причиной геморрагического инфаркта лёгкого, а случаи массивной эмболии сопровождаются острым падением АД (коллапсом).

**Тромбоэмболический синдром.** Тромбы на створках митрального, аортального клапанов, в левых камерах сердца, образующиеся при эндокардитах, инфаркте миокарда, в хронической аневризме сердца, могут привести к множественным тромбоэмболиям по большому кругу кровообращения.

- **Жировая эмболия** отмечается при травмах (переломах длинных трубчатых костей, размождении

подкожной жировой клетчатки), ошибочном введении в кровеносное русло масляных растворов, наложении применяемого для лечения туберкулёза лёгких олеоторакса (при этом может происходить разрыв васкуляризированных плевральных фиброзных спаек и зияние склерозированных сосудов), в отдельных случаях выраженного жирового гепатоза («гусиная печень»). Закупорка 2/3 лёгочных капилляров может привести к смерти от острой правожелудочковой недостаточности (наблюдается исключительно редко). Значительно чаще жировые эмболы обуславливают гемодинамические расстройства и способствуют развитию в поражённых участках пневмоний. При проникновении капле жира через капиллярный барьер межальвеолярных перегородок или через артериовенозные анастомозы может возникать обтурация ими мелких сосудов головного мозга, почек и других органов. Небольшое количество жира эмульгируется и рассасывается.

- **Воздушная эмболия** образуется вследствие попадания воздуха через повреждённые крупные вены шеи (имеющие отрицательное по отношению к атмосферному давлению), зияющие после отторжения плаценты вены матки, при введении воздуха с ЛС шприцем или капельницей, при спонтанном или искусственном пневмотораксе. Обтурируются прежде всего капилляры лёгкого, но в тяжёлых случаях возможны эмболия сосудов других органов (в частности, головного мозга) и скопление воздушного пузыря в правых отделах сердца, в которых кровь приобретает пенный вид.
- **Газовая эмболия** развивается при быстрой декомпрессии (у водолазов, разгерметизации самолётов, барокамер), приводящей к освобождению из крови азота (редко гелия — при дыхании гелиевыми смесями), растворённого в большем, чем в норме, количестве, так как растворимость газов прямо пропорционально связана с их давлением. Газовые эмболы по большому кругу кровообращения поражают различные органы и ткани, в том числе головной и спинной мозг, вызывая кессонную болезнь. В ряде случаев этот вид эмболии может осложнить течение анаэробной (газовой) гангрены.
- **Тканевая эмболия** является результатом разрушения тканей при заболеваниях и травмах. Примеры: эмболия опухолевыми клетками (формирование метастазов), околоплодными водами у рожениц, разрушенными тканями

у новорождённых с тяжёлыми родовыми травмами.

- **Микробная эмболия** возникает при закупорке сосудов бактериальными комплексами, грибами, простейшими, животными-паразитами (альвеококк). Сравнительно часто отмечается при септикопиемии, гнойном расплавлении тромба и приводит к развитию не только множественных, как правило, некрозов, но и метастатических абсцессов.
- **Эмболия инородными телами** наблюдается при проникновении в травмированные крупные сосуды инородных осколков, медицинских катетеров. Очень редко этот вид эмболии происходит при попадании в кровеносное русло частиц разрушенных обызвествлённых атеросклеротических бляшек.

Обычно эмболы перемещаются по току крови (*ортоградная эмболия*), но в ряде случаев возможно их движение против кровотока (*ретроградная эмболия*), что наблюдается при эмболии инородными телами (вследствие их большой массы) или ретроградном лимфогенном метастазировании рака желудка. *Парадоксальная эмболия* развивается при проникновении эмбола из вен в артерии (или наоборот) большого круга кровообращения, минуя лёгкое. Это возможно при дефекте межжелудочковой или межпредсердной перегородки сердца (например, незарощённое овальное окно), наличии артериовенозных анастомозов (примером могут служить открытый боталлов проток, травматические соустья).

**Значение эмболий**, осложняющих течение заболеваний и травм, определяется их видом, распространённостью и локализацией. Особенно опасны эмболии артерий мозга, сердца, ствола лёгочной артерии, часто заканчивающиеся смертью больного, тогда как поражение почек, печени, скелетных мышц и других органов имеет меньшее значение и в ряде случаев клинически протекает практически бессимптомно. Но в любом случае эмболия приводит к нарушению кровообращения в тканях и вызывает их ишемию и, возможно, инфаркт.

## НАРУШЕНИЯ ОБЩЕГО ОБЪЕМА КРОВИ И ГЕМАТОКРИТА\*

Общий объём крови принято рассчитывать от массы тела (примерно 6–8%); так, у взрослого мужчи-

\* Автор раздела «Нарушения общего объёма крови и гематокрита» — П.Ф. Литвицкий.

ны объём крови составляет около 5 л. При этом 3,5–4 л обычно циркулирует в сосудистом русле и полостях сердца (циркулирующая фракция крови), а 1,5–2 л депонировано в сосудах органов брюшной полости, лёгких, подкожной клетчатки и других тканей (депонированная фракция). Форменные элементы составляют 36–48% от общего объёма крови. Гематокрит (Ht, или гематокритное число) — отношение объёма форменных элементов крови к объёму плазмы — в норме равен у мужчин 0,41–0,50, у женщин 0,36–0,44.

### НАРУШЕНИЯ ОБЪЕМА КРОВИ

При различных патологических процессах, болезнях и болезненных состояниях может изменяться как общий объём крови, так и соотношение между её форменными элементами и плазмой (Ht; МКБ: E86 Уменьшение объёма жидкости, МКБ: R70.1 Аномалия вязкости плазмы [крови]). Выделяют 3 группы типовых форм нарушений: нормоволемии, гиповолемии, гипervолемии (табл. 3-1).

**Таблица 3-1.** Типовые формы изменений общего объёма и/или соотношения форменных элементов и плазмы крови

Типовые формы	Ht
Нормоволемии:	
олигоцитемическая	Снижен
полицитемическая	Увеличен
Гиповолемии:	
нормоцитемическая (простая)	Не изменён
олигоцитемическая	Снижен
полицитемическая	Увеличен
Гипervолемии:	
нормоцитемическая (простая)	Не изменён
олигоцитемическая	Снижен
полицитемическая	Увеличен

#### НОРМОВОЛЕМИИ

Нормоволемии — состояния, характеризующиеся нормальным общим объёмом крови, сочетающимся со сниженным или увеличенным Ht. Различают олигоцитемические и полицитемические нормоволемии.

**Олигоцитемическая нормоволемия** — состояние, характеризующееся нормальным общим объёмом крови при уменьшении количества её форменных элементов (главным образом эритроцитов), что сопровождается падением величины Ht ниже нормы.

- **Основные причины** олигоцитемической нормоволемии: массиванный гемолиз эритроцитов (например, при образовании антиэритроцитарных Ig; действии гемо-

литических веществ — змеиного яда, соединений свинца, мышьяка, фенилгидразина и др.), длительное и выраженное угнетение гемопоэза, главным образом эритропоэза (например, при апластических анемиях); состояния после острой значительной кровопотери (в этом случае общий объём крови сравнительно быстро нормализуется в результате транспорта жидкости из тканей в сосудистое русло, а число форменных элементов крови остаётся ещё сниженным).

- **Проявления** олигоцитемической нормоволемии: анемия (в связи со снижением числа эритроцитов) и как следствие — гемическая гипоксия, тромбоцитопения (при кровопотере или реакциях иммунной аутоагрессии в отношении тромбоцитов), снижение свёртываемости крови, сочетающееся нередко с геморрагическим синдромом; лейкопения, обуславливающая понижение противоинфекционной резистентности организма; уменьшение вязкости крови (наблюдается в условиях восстановления объёма жидкой части крови при значительном уменьшении числа её форменных элементов, например на этапе гидремической компенсации при острой кровопотере).

**Полицитемическая нормоволемия** — состояние, характеризующееся нормальным общим объёмом крови при увеличении числа её форменных элементов, что сопровождается увеличением  $Ht$  выше нормы.

- **Наиболее частые причины** полицитемической нормоволемии: инфузии пациентам фракций форменных элементов крови (эритроцитарной, лейкоцитарной или тромбоцитарной массы), хроническая гипоксия (вызывает эритроцитоз вследствие активации эритропоэза) и эритромии.
- **Проявления** полицитемической нормоволемии: увеличение показателя вязкости крови, развитие тромботического синдрома, нарушения микрогемодинамики (замедление тока крови в микрососудах, стаз), которые обуславливают снижение транскапиллярного обмена в тканях, а также артериальная гипертензия (например, в результате увеличения сердечного выброса).

### ГИПЕРВОЛЕМИИ

Гиперволемии (МКБ: E87.7 Гиперволемия) — состояния, характеризующиеся увеличением общего объёма крови и обычно изменением  $Ht$ . Различают нормоцитемическую, олигоцитемическую и полицитемическую гиперволемии.

**Нормоцитемическая гиперволемия** (простая) — состояние, проявляющееся эквивалентным увеличением объёма форменных элементов и жидкой части ОЦК.  $Ht$  остаётся в рамках диапазона нормы. Основные причины простой гиперволемии: переливание большого объёма крови, острые гипоксические состояния, сопровождающиеся выбросом крови из её депо, а также значительная физическая нагрузка, приводящая к гипоксии.

**Олигоцитемическая гиперволемия** (гидремия, гемодилуция) — состояние, характеризующееся увеличением общего объёма крови вследствие возрастания её жидкой части. Показатель  $Ht$  при этом ниже нормы. Основные причины олигоцитемической гиперволемии: избыточное поступление в организм жидкости при патологической жажде (например, у пациентов с СД) и введении в сосудистое русло большого количества плазмозаменителей или плазмы крови; снижение выведения жидкости из организма в результате недостаточности экскреторной функции почек (например, при почечной недостаточности), гиперпродукции АДГ, гиперосмолярности плазмы крови.

**Полицитемическая гиперволемия** — состояние, проявляющееся увеличением общего объёма крови вследствие преимущественного повышения числа её форменных элементов. В связи с этим  $Ht$  превышает верхнюю границу нормы. Основные причины полицитемической гиперволемии: полицитемии (эритроцитозы) — группа патологических состояний, характеризующихся увеличением числа эритроцитов (вне зависимости от числа лейкоцитов, тромбоцитов); истинная полицитемия (*polycythemia vera*, болезнь Вакеза), хроническая гипоксия любого типа (гемическая, дыхательная, циркуляторная, тканевая и др.).

**Проявления гиперволемий.** Для гиперволемий характерны увеличение сердечного выброса и повышение АД.

- Увеличение сердечного выброса является результатом компенсаторной гиперфункции сердца в связи с увеличением объёма крови. Однако при декомпенсации сердца и развитии его недостаточности сердечный выброс, как правило, снижается.
- Повышение АД обусловлено главным образом увеличением сердечного выброса, а также ОЦК и тонуса резистивных сосудов.
- Для истинной полицитемии характерны также существенное увеличение вязкости крови, агрегация и агглютинация форменных элементов крови, диссеминированное тромбообразование, расстройства микроциркуляции.

### ГИПОВОЛЕМИИ

Гиповолемии (МКБ: E86 Уменьшение объёма жидкости) — состояния, характеризующиеся уменьшением общего объёма крови и, как правило, нарушением соотношения её форменных элементов и плазмы. Различают нормоцитемическую, олигоцитемическую и полицитемическую гиповолемии.

**Нормоцитемическая гиповолемия** — состояние, проявляющееся уменьшением общего объёма крови при сохранении Ht в пределах нормы.

- **Наиболее частые причины** нормоцитемической гиповолемии: острая кровопотеря, шоковые состояния, вазодилатационный коллапс. В двух последних случаях нормоцитемическая гиповолемия развивается в результате депонирования большого объёма крови в венозных (ёмкостных) сосудах и значительного снижения в связи с этим ОЦК.
- **Проявления** нормоцитемической гиповолемии. Определяются характером причины, вызвавшей её (кровопотеря, шок, коллапс), а также включением механизмов компенсации, направленных на устранение острой гипоксии.

**Олигоцитемическая гиповолемия** — состояние, характеризующееся уменьшением общего объёма крови с преимущественным снижением числа её форменных элементов. Ht при этом ниже нормы.

- **Наиболее частые причины** олигоцитемической гиповолемии.

- † Состояния после острой кровопотери (на том этапе, когда транспорт жидкости из тканей и выход депонированной крови в сосудистое русло ещё не устраняют гиповолемии, а поступление клеток крови из органов гемопоэза — дефицита эритроцитов).
- † Эритропении в результате массивного гемолиза эритроцитов (например, при ожогах большой поверхности тела, когда гемолиз сочетается с потерей организмом жидкой части крови в связи с плазморрагией) и подавления эритропоэза (например, при апластических или арегенераторных состояниях).

- **Проявления** олигоцитемической гиповолемии: снижение показателя кислородной ёмкости крови (в результате эритропении), признаки гипоксии (например, снижение содержания кислорода в крови, ацидоз, уменьшение рО<sub>2</sub> венозной крови и др.), расстройства кровообращения и микрогемодикуляции различной степени, обусловленные, помимо прочих факторов, уменьшением ОЦК.

**Полицитемическая гиповолемия** — состояние, при котором снижение общего объёма крови в организме обусловлено в основном уменьшением объёма плазмы. Показатель Ht при этом состоянии выше диапазона нормы.

- **Наиболее частые причины** полицитемической гиповолемии.

- † Состояния, вызывающие повышенную потерю организмом жидкости: повторная рвота (например, у беременных или в результате экзогенной интоксикации), длительная диарея (например, при нарушении мембранного пищеварения, кишечных токсикоинфекциях), полиурия (например, при почечной недостаточ-

ности), повышенное и длительное потоотделение (например, в условиях жаркого климата или в горячих цехах на производстве) и обширные ожоги кожи (сопровождающиеся плазморрагией).

- † Состояния, препятствующие достаточному поступлению жидкости в организм (водное «голодание»): отсутствие питьевой воды и невозможность питья воды (например, в результате спазма мускулатуры при столбняке или бешенстве).

- **Проявления** полицитемической гиповолемии: нарушения микрогемодикуляции в связи с гиповолемией и полицитемией; повышение вязкости крови; агрегация форменных элементов крови в микрососудах органов и тканей и диссеминированный микротромбоз; признаки основной патологии, вызывающей полицитемическую гиповолемию (например, шока, несахарного диабета, почечной недостаточности, ожоговой болезни и др.).

## КРОВОПОТЕРЯ

Кровопотеря (МКБ: D62 Острая постгеморрагическая анемия) — состояние, характеризующееся утратой организмом части крови. При этом развивается комплекс патогенных и адаптивных реакций организма, совокупность которых называют состоянием после кровопотери. Это состояние проявляется расстройством жизнедеятельности организма различной степени (в зависимости от величины кровопотери и реактивности организма).

Кровопотеря является следствием кровотечения (геморрагии) — излияния крови из кровеносных сосудов и/или полостей сердца во внешнюю среду (внешнее кровотечение) или в полости организма (внутреннее, полостное кровотечение). Наличие крови в полостях организма обозначают специальными терминами: гемоторакс — появление крови в плевральной полости, гемоперикард — кровь в полости перикарда, гемоперитонеум — излияние крови в брюшную полость, гемартроз — кровь в полости сустава.

Кровотечение следует отличать от кровоизлияния и гематомы.

- Кровоизлияние — очаговое или диффузное пропитывание тканей (например, подкожной клетчатки, мышц) кровью.
- Гематома — локальное скопление крови в ткани.

При кровоизлиянии и гематоме из сосудистого русла выходит сравнительно небольшой объём крови и существенных расстройств системного кровообращения не наблюдается. Развивающиеся в организме нарушения определяются в основном ролью органа или ткани, в которые произошло кровоизлияние

или в котором сформировалась гематома (мозг, печень, почки, мышцы, подкожная клетчатка).

### Наиболее частые причины кровопотери

- Нарушение целостности стенок сосудов или сердца при механическом воздействии (например, разрез или разрыв стенки), гнойном расплавлении стенки сосудов или разрушении её растущей опухолью, разрыве стенок желудочков или предсердий в зоне инфаркта миокарда или аневризмы.
- Значительное повышение проницаемости стенок сосудов, особенно микроциркуляторного русла. Наблюдается при лучевой болезни, экстрамедуллярных очагах кроветворения (например, у пациентов с лейкозами), инфекционных процессах (например, сыпном тифе, сепсисе), тяжёлом гиповитаминозе С (цинге).
- Существенное снижение свёртываемости крови. Это обстоятельство (особенно в сочетании с повышенной проницаемостью стенок микрососудов) может привести к потере организмом значительного количества крови (например, при маточных и желудочно-кишечных кровотечениях).

### Условия, влияющие на течение и исходы кровопотери

- Особенности кровопотери.

#### † Объём потерянной крови.

- ‡ Выход из сосудистого русла до 20–25% ОЦК, как правило, не опасен и компенсируется вследствие включения экстренных механизмов компенсации.
- ‡ Потеря 25–35% ОЦК сопровождается значительными расстройствами центральной, органотканевой и микрогемодикуляции.
- ‡ Потеря 50% и более от общего объёма крови (особенно быстрая) является летальной.

#### † Скорость кровопотери.

- Чем меньше скорость кровопотери, тем менее выражены расстройства жизнедеятельности. Так, утрата даже половины общего объёма крови в течение нескольких дней (при маточном, желудочном, геморроидальном и других видах кровопотери), как правило, не приводит к смерти.
- Соотношения активности факторов свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической систем организма. Снижение активности или содержания факторов свёртывающей и/или повышение противосвёртывающей и фибринолитической систем, ведущее к понижению свёртываемости крови, может обусловить увеличение скорости и объёма кровопотери, что усугубляет её течение и последствия.
- Реактивность организма. Течение и последствия кровопотери в существенной мере зависят от пола (женщины менее чувствительны к кровопотере), возраста (взрослые переносят кровопотерю легче, чем дети), состояния организма (при перегревании или охлаждении последствия кровопотери тяжелее, чем при нормальной температуре; в условиях глубокого наркоза расстройства жизнедеятельности более выражены, чем в бодрствующем состоянии).

### Патогенез

Механизм развития постгеморрагических состояний представлен на рис. 3-4.

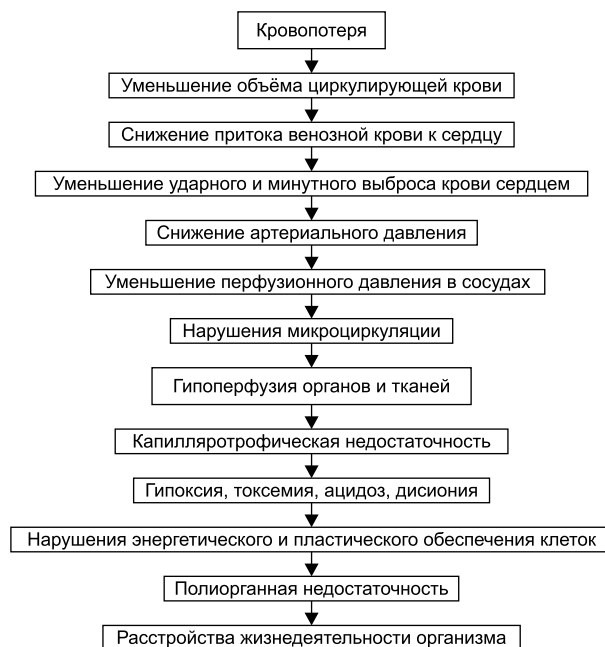


Рис. 3-4. Основные звенья патогенеза постгеморрагических состояний.

На начальном этапе кровопотери в большей или меньшей мере снижается ОЦК при сохранении нормального Нт, т.е. развивается нормоцитемическая гиповолемия. В связи с этим уменьшаются приток венозной крови к сердцу, его ударный и минутный выброс. Это приводит к падению АД и, как следствие, — перфузионного давления в сосудах органов и тканей. В результате уменьшается транспорт кислорода и субстратов метаболизма из крови к клеткам, а от последних — углекислого газа и продуктов обмена веществ. Развиваются капилляротрофическая недостаточность, интоксикация организма продуктами нарушенного метаболизма, гипоксия. Это, в свою очередь, вызывает расстройства энергетического обеспечения клеток и пластических процессов в них. Нарушается функция органов и тканей, что нередко сопровождается выраженной в большей или меньшей мере недостаточностью их. Существенно расстраивается жизнедеятельность организма в целом. Крайняя степень этих расстройств обозначается как постгеморрагический шок.

Нарушение системной гемодинамики и снижение интенсивности биологического окисления в клетках обуславливают включение или активацию адаптивных механизмов.

**АДАПТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ**

К основным адаптивным механизмам компенсации кровопотери относят:

- Активацию свёртывающей системы крови и процесса тромбообразования.
- Реакции сердечно-сосудистой компенсации кровопотери (гидремическая компенсация кровопотери): сужение просвета резистивных сосудов, выброс крови из депо, повышение сердечного выброса, поддержание ОЦК на максимально возможном уровне (за счёт поступления в сосуды жидкости из интерстиция, а также — тока лимфы).
- Восстановление белкового состава крови (вследствие синтезов в печени) — реакция белковой компенсации кровопотери.
- Устранение дефицита форменных элементов крови вследствие активации гемопоэза — клеточная, костномозговая компенсация.
- Активацию механизмов экстренной и долговременной адаптации к гипоксии.

**Стадии компенсации кровопотери**

Указанные выше механизмы активируются в разные сроки после кровопотери, в связи с этим выделяют следующие стадии развития процессов компенсации кровопотери: сердечно-сосудистую, гидремическую, белково-синтетическую и костномозговую. Вместе с тем многие названные процессы протекают в организме не строго последовательно (стадийно), а чаще — параллельно, совпадая во времени и, как правило, потенцируя друг друга. Это способствует более быстрой и эффективной ликвидации последствий кровопотери.

• **Сердечно-сосудистая компенсация.** Развивается уже в первые секунды после начала кровотечения. Стадия сердечно-сосудистой компенсации заключается в стимуляции работы сердца и в изменениях тонуса и просвета артериол.

- † Стимуляция работы сердца в виде увеличения ЧСС и повышения ударного выброса (как правило), возрастания (в связи с вышеуказанными изменениями) интегрального показателя функции сердца — сердечного выброса (однако при значительной кровопотере он может оставаться ниже потребного).
- † Изменение тонуса и просвета артериол в виде феномена «централизации кровотока».
- ‡ Сосуды мозга и сердца расширяются, но объём кровотока в них снижается незначительно или остаётся в пределах диапазона нормы.
- ‡ Артериальные сосуды подкожной клетчатки, кожи, мышц, органов брюшной полости, почек и некоторых других тканей и органов сужаются, а кровоток в них существенно снижается.

• **Гидремическая компенсация.** В первые же минуты после кровопотери активируются механизмы, обеспечивающие активацию тока жидкости из тканей в сосудистое русло. Инициальный фактор — снижение ОЦК. Механизм гидремической компенсации: основное значение имеют АДГ и альдостерон.

- † Гиповолемия стимулирует секрецию АДГ через барорецепторы каротидной области.
- ‡ АДГ регулирует активность образованного аквапорин-2 водного канала в собирательных трубочках. Это усиливает реабсорбцию воды из просвета собирательных трубочек в межклеточное пространство.
- ‡ Под влиянием АДГ сужается просвет междольковых артерий и приносящих артериол нефронов. Это уменьшает клубочковую фильтрацию, что также способствует уменьшению степени гиповолемии.
- ‡ АДГ снижает кровоснабжение клеток околоклубочкового комплекса (юкстагломерулярного аппарата). В связи с этим возрастают секреция ими ренина, образование при его участии ангиотензина II. Последний обуславливает повышение тонуса стенок артериол, стимуляцию высвобождения катехоламинов и активацию секреции альдостерона.

† Повышение уровня альдостерона в крови стимулирует также реабсорбция  $\text{Na}^+$  в почечных канальцах почек. В связи с этим развивается гиперосмия плазмы крови, что активирует осморорефлекс — возбуждение осморорецепторов сосудистого русла, стимулирует секрецию АДГ нейронами гипоталамуса, транспорт его в заднюю долю гипофиза и далее — в кровь. Альдостерон активирует реабсорбцию  $\text{Na}^+$  из первичной мочи в кровь. Это, в свою очередь, стимулирует высвобождение АДГ, обеспечивающего усиление тока жидкости в сосудистое русло и восстановление утраченного объёма жидкой части крови.

† Одновременно с описанными выше изменениями активируется ток жидкости из клеток в межклеточное пространство (по градиенту осмотического давления), в лимфатические капилляры и далее — в кровь.

• **Белковая компенсация.** Реализуется благодаря активации протеосинтеза в печени и выявляется уже через несколько часов после кровотечения. В последующем признаки повышенного синтеза белков регистрируются в течение 1,5–3 нед и более в зависимости от объёма кровопотери и состояния реактивности организма. Помимо прочих белков, в печени синтезируются также прокоагулянты. Это сочетается с активацией реакций гомеостаза. Последнее способствует увеличению так называемого гемостатического потенциала, тромбообразованию дефекта сосудистого русла и снижению интенсивности или прекращению кровотечения.

• **Клеточная компенсация.** Причины клеточной (костномозговой) компенсации: гипоксия (носит смешанный характер и по существу является гемической, циркуляторной, дыхательной) и физико-химические изменения в тканях и биологических жидкостях (увеличение содержания  $\text{H}^+$ ,  $\text{Na}^+$ , продуктов гидролиза АТФ и др.). Указанные и другие изменения стимулируют синтез веществ, активирующих пролиферацию гемопоэтических клеток костного мозга, а также лимфоидной ткани. Ведущее значение среди этих веществ имеет эритропоэтин.

**Виды кровопотери**

В зависимости от повреждённого сосуда или отдела сердца, из которого происходит кровотечение, объёма потерянной крови, времени кровотечения после травмы сердца или сосудистой стенки, места кровоизлияния предложены следующие критерии классификации кровопотерь.

- По виду повреждённого сосуда или камеры сердца: *артериальная, венозная, капиллярная, смешанная*.
- По объёму потерянной крови: *лёгкая* (до 20–25% от ОЦК), *средняя* (25–35%), *тяжёлая* (более 35–40%).
- По времени начала кровотечения после травмы сердца или сосуда: *первичная* — кровотечение начинается сразу после травмы, *вторичная* — кровотечение отставлено во времени от момента травмы.
- По месту излияния крови: *наружная* — кровоизлияние во внешнюю среду, *внутренняя* — кровоизлияние в полости тела или в органы.

## НАРУШЕНИЯ ЛИМФООБРАЩЕНИЯ\*

**Недостаточность лимфатической системы** (МКБ: I89 Другие неинфекционные болезни лимфатических сосудов и лимфатических узлов) подразделяют на механическую, динамическую и резорбционную её разновидности, как правило, сочетаемые друг с другом.

- Механическая недостаточность развивается при возникновении органического или функционального препятствия току лимфы, что наблюдается при закупорке лимфатических сосудов атипичными клетками, сидерофагами, паразитами, сдавлении их опухолью, при удалении лимфатических узлов, а также при спазме лимфатических коллекторов, венозном застое.
- Динамическая недостаточность возникает при несоответствии между избытком тканевой жидкости и скоростью её отведения, что имеет место при значи-

тельном повышении проницаемости кровеносных сосудов.

- Резорбционная недостаточность обусловлена уменьшением проницаемости лимфатических капилляров или изменением дисперсных свойств тканевых белков.

**Лимфостаз** — остановка тока лимфы — происходит при недостаточности лимфатической системы. Общий лимфостаз возникает при общем венозном застое, так как одним из ведущих факторов, определяющих отток из лимфатических сосудов (и, в частности, грудного протока) в вены, является перепад давления между лимфой и кровью. Регионарный лимфостаз формируется при местной венозной гиперемии, обтурации паразитами крупных лимфатических сосудов или сдавлении их опухолью.

К последствиям лимфостаза относят лимфедему — **лимфатический отёк**, сочетающийся с хилёзом серозных полостей, придающим жидкости молочный белый цвет, как при хилёзном асците, хилотораксе. Могут возникать хилёзные кисты, лимфатические свищи (наружные или внутренние, образующиеся после травмы тканей с лимфостазом), лимфовенозные шунты, лимфатические тромбы, состоящие из белковых коагулятов и закрывающие просвет сосудов, лимфангиоэктазии (неравномерные расширения лимфатических сосудов, содержащие свернувшуюся лимфу).

**Значение** нарушений лимфообращения (развивающегося, как правило, в тесной связи с нарушениями кровообращения) заключается в нарушении обмена веществ в поражённых тканях, развитии в острых случаях дистрофических, гипоксических и некротических изменений. При хронических нарушениях к названным патологическим процессам присоединяются атрофия и склероз структурных компонентов (вследствие активации фибробластов) вплоть до развития слоновости.

\* Автор раздела «Нарушения лимфообращения» — Б.Б. Салтыков.

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА\*

Воспаление — биологический и вместе с тем ключевой общепатологический процесс, целесообразность которого определяется его защитно-приспособительной функцией, направленной на ликвидацию повреждающего агента и восстановление повреждённой ткани.

Принято считать, что история учения о воспалении началась с Гиппократов.

- Римский учёный Цельс выделил **основные симптомы воспаления**: красноту (*rubor*), опухоль (*tumor*), жар (*calor*) и боль (*dolor*). Позже Гален прибавил ещё один признак — нарушение функции (*functio laesa*).
- Голландский энциклопедист Герман Бурхаве [10] считал, что воспаление — прежде всего — **нарушения кровообращения** в виде повышения вязкости крови и её застоя.
- Почти 200 лет спустя австрийский патолог Карл фон Рokitански [68] выделил **формы воспаления** — катаральное, флегмонозное, гнойное, острое, хроническое.
- Рудольф фон Вирхов, первым применивший микроскоп для исследования патологических процессов, в своём знаменитом труде «**Клеточная патология**» [84] отнёс воспаление к «процессам смешанным, активно-пассивным», в которых активный компонент заключается в том, что экссудат уносит с собой из воспалённой ткани образующиеся в ней вредные вещества, т.е. играет роль процесса «отвлекающего, очистительного». При этом учёный рассматривал воспаление как процесс, отличающийся от других болезненных явлений лишь своей формой и течением. Р. фон Вирхов к имеющейся классификации видов воспаления добавил паренхиматозное воспаление, протекающее внутри ткани без видимого экссудата, и отделительное (экссудативное) воспаление в виде катарального и фибринозного. Через несколько лет Юлиус Конхайм дал детальную микроскопическую характеристику воспаления, в основном его сосудистого компонента, показал разнообразие причин воспаления, особенно роль бактерий в его этиологии, связал особенности течения процесса с особенностями организма больного.
- Принципиальным шагом в учении о воспалении стала **фагоцитарная теория** И.И. Мечникова [146], из которой выросло учение о клеточ-

---

\* Автор раздела — В.С. Пауков.



ном иммунитете, за которое он вместе с Паулем Эрлихом, разработавшим теорию гуморального иммунитета, в 1908 г. получил Нобелевскую премию. Таким образом, Мечников первым показал, что **воспаление — важнейшая приспособительная реакция организма**. В последующем эту мысль развивал И.В. Давыдовский [106, 107], рассматривая общепатологические процессы с точки зрения их целесообразности для биологического вида и индивидуума. Исследование механизмов воспаления привело к пониманию роли в этом процессе особенностей самого организма.

- **Роль реактивности и аллергических реакций.** Была раскрыта сущность феномена Артюса, а К. фон Пирке (1907) предложил использовать эту реакцию в качестве диагностического теста. Позднее было установлено, что в основе подобных реакций лежит острейшее (гиперергическое) экссудативное воспаление.
- К середине XX века начали сближаться понятия о воспалении и иммунитете. В настоящее время **воспалительная и иммунная реакции** всё чаще рассматриваются в неразрывном единстве. Изучение их взаимодействия позволило А.И. Струкову сформулировать понятие об иммунном воспалении.
- В последнее время с помощью методов молекулярной биологии показана **роль межклеточных взаимодействий** в динамике воспалительной реакции.

### Сущность воспаления

Формирование единого взгляда на воспаление, на его место в биологии, патологии и медицине далеко не закончено; вероятно, поэтому нет исчерпывающего определения этого процесса. Одни исследователи вообще не указывают, к какой категории биологических процессов относится воспаление [174, 183]. Другие, считая воспаление приспособительной реакцией, подчёркивают его относительную целесообразность [177], третьи рассматривают воспаление как патологическую реакцию, связанную прежде всего с врождёнными и приобретёнными дефектами лейкоцитов [104]. Существует также точка зрения, что воспаление — лишь реакция на повреждение тканей. Наиболее полное определение воспалению дал Мовэт [147]. Согласно его представлениям, с которыми трудно не согласиться, воспаление — реакция живой ткани на повреждение, заключающаяся в определённых изменениях терминального сосудистого ложа, крови и соединитель-

ной ткани, направленных на уничтожение агента, вызывающего повреждение, и на восстановление повреждённой ткани. В настоящее время большинство специалистов считают, что воспаление — защитно-приспособительная реакция организма, хотя ещё Мечников, а затем и многие другие исследователи подчёркивали лишь относительную целесообразность воспаления, несовершенство этой реакции, так как оно нередко становится основой заболевания, приводящего больного к смерти. Вместе с тем, если воспаление существует так же долго, как и жизнь на Земле, то возникает вопрос — может ли несовершенная реакция существовать миллионы лет? Ещё Чарлз Дарвин убедительно показал, что всё несовершенное в процессе эволюции погибает. На этот вопрос отвечает Давыдовский, доказывая, что для человека (как биологического вида) воспаление (как приспособительная реакция) целесообразно и совершенно, ибо через воспаление биологический вид — человечество — приобретает новые свойства, которые помогают ему приспособиться к меняющимся условиям окружающей среды (например, врождённый и приобретённый иммунитет). В то же время для конкретного человека воспалительная реакция не является абсолютно целесообразной и нередко принимает черты болезни. Но видовые реакции всегда имеют приоритет над индивидуальными, так как для природы важно сохранение именно вида, а человек изначально смертен, и поэтому смерть индивидуумов не имеет существенного значения для биологического вида. Такой диалектический подход Давыдовского к пониманию воспаления помогает раскрыть его сущность.

### Воспаление и иммунитет

Биологический смысл воспаления заключается в отграничении и ликвидации очага повреждения и вызвавших его патогенных факторов, а также в репарации повреждённых тканей. Воспалительной реакцией организм отвечает на воздействия не только многочисленных экзогенных, но и эндогенных раздражителей, таких как собственные структуры и продукты обмена веществ, свойства которых изменились в результате некроза тканей, агрегации белков крови (иммунные комплексы), токсичные продукты азотистого обмена и т.п. Если сопоставить биологический смысл воспаления и иммунитета, то бросается в глаза общность этих процессов в достижении цели: и воспаление, и иммунитет направлены на «очищение» внутренней среды организма

от чужеродного фактора или изменённого «своего» с последующим отторжением повреждающего фактора и ликвидацией последствий повреждения. Поэтому не удивительно, что между воспалением и иммунитетом существует как прямая, так и обратная связь. При воспалении происходит не только отделение «своего» от «чужого» путём отграничения этого «чужого» или изменённого «своего» от внутренней среды организма, но и высвобождение антигенных структур повреждающего агента и/или повреждённых тканей. Так в воспалении рождаются иммунные реакции — *воспаление служит иммунитету*. В то же время иммунные реакции реализуются через воспаление, а от состоятельности иммунного ответа зависит судьба самого воспаления. Когда иммунные средства защиты от внешних или внутренних воздействий эффективны, воспаление как патологическая реакция не развивается. При возникновении реакций гиперчувствительности воспаление становится их морфологическим проявлением — развивается иммунное воспаление. Характер воспаления в значительной степени зависит от состояния иммунного дефицита. Например, у животных, имеющих дефекты системы Т-лимфоцитов (например, мыши *nude*), практически нет отграничительной воспалительной реакции на воздействие гноеродных микробов, и животные погибают от резчайшей интоксикации. Аналогичная реакция наблюдается и у людей с врождённым иммунодефицитом (при синдромах Вискотта—Олдрича, Луи-Бар и др.).

Взаимоотношения между специфическими реакциями иммунной системы и воспалением сложны. Так, активация системы макрофагов сопровождается формированием в более ранние сроки и более мощной соединительнотканной капсулы вокруг очага воспаления. В то же время угнетение функций этой системы способствует увеличению зоны некроза и нагноения, что сочетается с меньшей выраженностью соединительнотканной отграничительной капсулы. Использование ЛС, влияющих на клеточный иммунитет, способствует более быстрому заживлению гнойных ран. В то же время включение иммунной системы в воспалительный процесс не ограничивается её влиянием только на очаг воспаления: уже через 6 ч после возникновения повреждения в организме появляются зоны, в которых ответ на это раздражение в виде воспалительной реакции менее выражен. Это связано с появлением и действием ряда эндогенных веществ с мощным иммуномодулирующим эффектом —

$\alpha_1$ -глобулина крови, действующего в синергизме с  $\gamma$ -ИФН, белков, участвующих в гемопоэзе, эндогенных глюкокортикоидов. При воспалении возникают сложные двунаправленные взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем. Механизмы участия в воспалении эндокринной и нервной систем также сложны и недостаточно изучены. Однако о их роли в этом процессе свидетельствуют наличие на клеточных мембранах иммунокомпетентных клеток и лейкоцитов адренергических рецепторов, разнонаправленное модулирующее действие на воспаление симпатической и парасимпатической нервной системы, регулирующее влияние гипоталамуса на иммунитет.

Вместе с тем особенности воспаления зависят не только от иммунной, но и от неспецифической защиты, т.е. от реактивности организма. Это положение ярко иллюстрирует тот факт, что воспалительная реакция в различные возрастные периоды жизни человека имеет выраженные особенности. Так, начиная от периода новорождённости и кончая пубертатным периодом, у детей ещё недостаточно выражена способность к отграничению воспалительного очага и репарации повреждённой ткани, чем объясняется склонность к генерализации воспалительного и инфекционного процессов. В основе этого лежит отсутствие чёткого баланса регулирующих систем организма, прежде всего иммунной, эндокринной и нервной. В старости возникает сходная воспалительная реакция в связи с общей брадитрофией, снижением иммунной защиты и гипореактивностью. Характер воспаления определяется также наследственностью, особенно Аг гистосовместимости.

Наконец, необходимо отметить, что с воспалением, особенно хроническим, может быть связано развитие аутоиммунизации, в результате чего образуется «порочный круг», так как реакции гиперчувствительности, обусловленные аутоиммунизацией, реализуются в виде иммунного воспаления.

### ВОСПАЛЕНИЕ КАК ОБЩЕПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Для воспаления характерен ряд особенностей, которые делают его значительно шире всех других общепатологических реакций. Воспаление включает многие из этих реакций и при этом является связующим звеном между ними, начиная от альтерации и кончая репарацией очага повреждения. Благодаря тому, что воспаление — комплексная реакция,

для которой обязательно сочетание альтерации, экссудации и пролиферации, оно является уникальным общепатологическим процессом. Вместе с тем в основе реакций, составляющих воспаление, как в основе всех общепатологических реакций, лежат физиологические механизмы. Так, альтерация структур — необходимая часть функции, ибо функция осуществляется на материальном субстрате, и в процессе функции этот субстрат, т.е. структура, расходуется. Несомненно, что фагоцитоз в норме обеспечивает тканевый гомеостаз. Физиологические реакции гемокоагуляции, фибринолиза и трансудации составляют основу воспалительной экссудации. Естественные процессы образования и созревания клеток являются основой пролиферативного компонента воспаления и репарации. У воспаления же (как у комплексного процесса) есть один физиологический аналог — менструальный цикл, в ходе которого также происходят альтерация, экссудация и пролиферация клеток эндометрия. Этот физиологический процесс (наряду с родами) Давыдовский [107] относил к тем «дуалистическим процессам», которые имеют все признаки болезни и вместе с тем являются категорией физиологии.

**Синдром системного воспалительного ответа.** Исследования общих реакций организма при воспалении привели к появлению понятия о системной воспалительной реакции (синдром системного воспалительного ответа — SIRS — Systemic Inflammatory Response Syndrome), которая может закончиться развитием полиорганной недостаточности. Эта реакция проявляется повышением температуры тела выше 38 °С или ниже 36 °С, ЧСС более 90 уд/мин, частотой дыхания более 20/мин или рСО<sub>2</sub> менее 32 мм рт.ст., лейкоцитозом периферической крови более 12 000/мкл или менее 4000/мкл либо появлением более 10% незрелых форм лейкоцитов. Для диагноза SIRS необходимо наличие не менее двух из этих признаков. При этом возникает генерализованное поражение микроциркуляторного русла в виде неконтролируемой вазодилатации микрососудов, что приводит к дистрофическим и некробиотическим изменениям различных органов, нарушению их функций и развитию синдрома полиорганной недостаточности, не зависящего непосредственно от причины заболевания [60].

**Полиорганная недостаточность.** Помимо вовлечения микроциркуляторного русла, механизмами, вызывающими полиорганную недостаточность, считают повреждение барьерной функции кишечника и нарушение текучести клеточных мембран, особенно печени и почек, что отрицательно сказывается на их функциях. Клиническими проявлениями полиорганной недостаточности являются анемия, изменение формулы крови и развитие ДВС-синдрома, что приводит к геморрагиям, тромбозам, гемолизу и прогрессированию полиорганной недостаточности. Другими проявлениями полиорганной недостаточности могут быть респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), поражения ЖКТ и нервной системы, метаболические нарушения, в основном нарушения КЩР и инсулинорезистентная гипергликемия [172]. Всё это вы-

водит воспаление за рамки только местной реакции организма.

### МЕСТНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Воспаление — этот общепатологический процесс — наиболее ярко проявляется как местная реакция. Альтерация порождает комплекс местных биохимических процессов, суть которых заключается в развитии хемоаттракции для привлечения в очаг воспаления клеток-продуцентов медиаторов воспаления. При помощи клеточных медиаторов включается сосудистая реакция, в результате чего в процессе начинают принимать участие плазменные медиаторы воспаления, и в очаг повреждения поступает соответствующий экссудат, содержащий различные биологически активные вещества, а также клетки крови. Все эти реакции направлены на ограничение очага повреждения и локализацию в нём повреждающего фактора. Это филогенетически детерминированная местная тканевая реакция [146]. Вначале она осуществляется с помощью клеток крови — полиморф-но-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и моноцитов, трансформирующихся в макрофаги (см. статьи «Макрофаги», «Моноциты», «Нейтрофилы»). На 3-и сут воспаления вокруг очага повреждения начинает образовываться грануляционная ткань. При любом виде воспаления в очаг воспаления первыми приходят ПЯЛ. Их функция, помимо ограничения, направлена в основном на локализацию и уничтожение патогенного фактора. Роль макрофагов более разнообразна и заключается в ограничении очага воспаления, нейтрализации токсинов, индукции иммунных реакций, регуляции разнообразных клеточных систем, участвующих в воспалении. При этом возникают многообразные межклеточные взаимодействия: прежде всего между макрофагами и ПЯЛ, лимфоцитами, моноцитами, фибробластами; в свою очередь — между всеми этими и другими клетками экссудата, тканей и сосудов также развиваются соответствующие взаимодействия. Так, макрофаги тесно связаны с ПЯЛ и с помощью фагоцитоза очищают поле воспаления от патогенных раздражителей. Однако их способность убивать микробов менее выражена, чем у ПЯЛ. Например, при хронической гранулематозной болезни нарушение бактерицидной функции ПЯЛ не компенсируется гиперплазией макрофагов. Если в зоне ограничения очага повреждения мало макрофагов, то гнойное воспаление прогрессирует, а грануляционная ткань развивается плохо. Имеется ещё ряд аспектов участия системы мононуклеарных фагоцитов в воспа-

лении. Однако одними из основных задач макрофагов, очевидно, являются фагоцитоз с целью выявления антигенных детерминант раздражителя и передача информации в иммунокомпетентную систему для включения в процесс специфической защиты организма.

**Взаимодействие макрофагов и лимфоцитов** наиболее отчетливо выражено при реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в виде иммунного цитолиза и гранулематоза, причём конечный результат этих реакций противоположен: иммунный цитолиз приводит к ликвидации патогенного фактора, а гранулематоз — к сохранению его при относительной изоляции от внутренней среды организма. Примером может служить туберкулёзная гранулёма, в которой иммунные реакции направлены на уничтожение микобактерий, а с помощью незавершённого фагоцитоза в эпителиоидных клетках эти возбудители сохраняются, обеспечивая нестерильный иммунитет, чем гранулематозная реакция препятствует генерализации инфекции. Взаимодействие макрофагов и фибробластов направлено на стимуляцию коллагено- и фибриллогенеза посредством воздействия моноцитов на функциональную активность синтезирующих коллагены клеток. Эти взаимоотношения играют важную роль в репаративной фазе воспалительной реакции.

**Интоксикация.** Воспаление трудно отделить от интоксикации, которая связана не только с самим воспалением, но и с особенностями повреждающего фактора, прежде всего с характером инфекционного агента. По мере увеличения площади повреждения и выраженности альтерации усиливается резорбция токсичных продуктов и нарастает интоксикация. Вопрос о взаимоотношении интоксикации и воспаления сложен и требует специального рассмотрения (см., например, статью «Пирогены»). Здесь следует лишь отметить, что интоксикация, угнетая различные гомеостатические системы организма (иммунокомпетентную, кроветворную, макрофагальную), оказывает модулирующее влияние на течение и характер воспаления, обуславливая в ряде случаев то самое его «несовершенство», которое подчёркивается при определении понятия воспаления. Очевидно, с этим, в первую очередь, связана недостаточная эффективность воспаления как защитной реакции при остром разлитом перитоните, ожоговой болезни (ОБ), травматической болезни (ТБ) и многих хронически текущих инфекционных заболеваниях.

**Белки острой фазы.** Воспаление характеризуется не только местными, но и общими проявлениями: лихорадкой, лейкоцитозом, изменениями состава белков крови, увеличением СОЭ и т.д. Это связано с тем, что в очаге воспаления возникает гамма сложных процессов, которые не могут протекать автономно, не являясь сигналом для включения различных систем организма. Материальный субстрат этих сигналов — накопление и циркуляция в крови биологически активных веществ, в том числе кининов, компонентов комплемента, Пг, ИФН и др. Среди факторов, обуславливающих взаимосвязь местных и общих изменений при воспалении, большое значение имеют и так называемые белки (реактанты) острой фазы воспаления. Эти вещества не специфичны для воспаления, они появляются через 4–6 ч после повреждения тканей, в том числе после их повреждения при воспалении. Наибольшее значение из них имеют С-реактив-

ный белок, ИЛ1,  $\alpha_2$ -гликопротеин, пептидогликаны, трансферрин, апоферритин. Большинство реактантов острой фазы синтезируется макрофагами, гепатоцитами и другими клетками. ИЛ1 влияет на функцию Т-лимфоцитов, активирует ПЯЛ, стимулирует синтез Пг и простаглицлинов в эндотелиоцитах, способствует гемостатической реакции в очаге повреждения и т.д. Концентрация С-реактивного белка при воспалении увеличивается в 100–1000 раз. Этот белок активирует цитолитическую активность естественных киллеров (НК-клетки), ингибирует агрегацию тромбоцитов. Кининоген, уровень которого при воспалении отчетливо повышается, является предшественником кининов и ингибитором  $\alpha$ -цистеиновых протеиназ. Воспаление индуцирует синтез в печени апоферритина, который стимулирует выработку ПЯЛ супероксидных бактерицидных ионов. Реактанты острой фазы определяют неспецифический ответ организма, создающий условия для развития местной воспалительной реакции. Вместе с тем они стимулируют включение в процесс других систем организма, способствуя взаимодействию местных и общих реакций при воспалении.

\*\*\*

Таким образом, сможет ли воспаление выполнить своё назначение защитно-приспособительной реакции или оно окажется губительным для больного, зависит от многих факторов, но прежде всего от реактивности организма, которая, в свою очередь, обусловлена возрастом больного, его конституцией и многими другими факторами, как наследственными, так и приобретёнными. В этом проявляется диалектическая сущность воспаления как одной из основных защитно-приспособительных гомеостатических реакций.

Включение в воспаление иммунной, нервной, эндокринной и других систем обеспечивает ряд процессов, оказывающих мощное, часто адекватное раздражителю влияние на местную воспалительную реакцию. Это воздействие осуществляется через образование и накопление специфических АТ, реакции клеточного иммунитета, стимуляцию костного мозга, стрессорные механизмы, обусловленные болью, лихорадкой и т.п. Далеко не все механизмы этих взаимодействий можно считать раскрытыми.

Становится понятным, что воспаление, являясь местной общепатологической реакцией, может протекать как болезнь, с участием всех систем организма, составляя основное звено патогенеза заболевания. При этом сам повреждающий фактор (этиология) может быть различным — от разнообразных микробов до физических или химических воздействий. Следует также учесть, что характер воспаления существенно зависит и от

структурно-функциональных особенностей органов и тканей.

Всё изложенное показывает, что воспаление — уникальная реакция организма. Она обеспечивает сохранение биологического вида в постоянно меняющихся взаимодействиях его представителей и окружающей среды. Воспаление — и уникальная категория общей патологии, значительно шире других общепатологических процессов. Как категория общей патологии воспаление имеет гомеостатический характер, в результате чего в самой альтерации тканей заложена возможность их будущей репарации после отграничения и элиминации повреждающего фактора. Вместе с тем, начавшись как местная реакция, воспаление включает все другие интегрирующие и регулирующие системы организма. Это включение наиболее характерно для воспалительного заболевания, которое может привести больных к смерти или инвалидизации, но неизмеримо чаще заканчивается выздоровлением, и в этом случае организм человека нередко приобретает новые свойства, позволяющие ему значительно эффективнее взаимодействовать с окружающей средой.

По течению воспаление может быть острым и хроническим, при этом оба варианта значительно отличаются друг от друга не только по морфологии, но и по патогенетическим механизмам.

## ОСТРОЕ ВОСПАЛЕНИЕ\*

### ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Альтерация тканей в начале воспаления приводит к появлению в очаге повреждения клеток, продуцирующих биологически активные вещества. Одновременно включается *центральное звено воспаления — сосудистая реакция*.

#### Сосудистая реакция

Основными компонентами сосудистой реакции являются микроциркуляторное русло и функционирующая содружественно с ним лимфатическая система. Структурно-функциональные изменения сосудов имеют определённую последовательность.

**Замедление кровотока.** Их первоначальной ответной реакцией на раздражение являются спазм артериол и резкое замедление кровотока, вплоть до стаза крови в капиллярах. Эта реакция длится от нескольких секунд до нескольких минут. В паренхиматозных органах первой реакцией

на раздражение является кратковременный парез сосудов, который также сопровождается замедлением или остановкой кровотока и образованием сладжей. В результате уменьшения притока крови к капиллярам возникает ишемия тканей в регионе нарушенной микроциркуляции, в них ослабляется тканевое дыхание, нарастают гликолиз и ацидоз, что усиливает повреждение тканей и образование медиаторов воспаления.

**Активная гиперемия.** После кратковременного периода замедления кровотока происходит расширение мелких артерий и всего микроциркуляторного русла и увеличивается объём крови, притекающий к очагу воспаления. Развивается воспалительная — активная — гиперемия. При этом в средних и более мелких сосудах расширяется плазматическое пространство и суживается срединная часть потока, в котором перемещаются форменные элементы крови (осевой цилиндр). Приток крови к очагу воспаления превышает её отток, несмотря на расширение венул, поэтому в сосудах повышаются гидростатическое давление и скорость кровотока. Поддержанию активной гиперемии способствуют медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, кинины, лейкотриены и др.), продуцентами которых являются как клетки в очаге воспаления, так и соответствующие системы крови. Одновременно снижается чувствительность адренорецепторов сосудов к ацидозу и происходит паралич симпатических вазоконстрикторов [182]. Определённую роль играют и парасимпатические нервы, выделяющие ацетилхолин, оказывающий сосудорасширяющее действие. В результате активной гиперемии усиливается оксигенация очага воспаления, что способствует образованию активных форм кислорода, притоку гуморальных факторов защиты организма (комплемент, пропердин, фибронектин и др.), лейкоцитов, моноцитов и др. Являясь важнейшим компонентом экссудации, сосудистая реакция способствует вымыванию токсинов различного происхождения.

**Пассивная гиперемия.** По мере развития экссудативной реакции активная гиперемия в очаге воспаления сменяется венозным застоем крови (пассивная гиперемия). Значительно расширяются капилляры, венулы и мелкие вены, в которых снижается линейная и объёмная скорость кровотока, вплоть до стазов крови в капиллярах, расширяется осевой цилиндр, форменные элементы крови соприкасаются со стенками сосудов и эмигрируют в очаг воспаления. Механизмами пассивной гиперемии являются изменения реологии крови, а также набухание эндотелия, суживающее просветы капилляров и венул, сладжи эритроцитов, краевое стояние лейкоцитов, дегрануляция тромбоцитов и образование вследствие этого микротромбов. Этому способствует также сдавление венул, капилляров и лимфатических сосудов отёчной периваскулярной тканью, что не только затрудняет кровоток, но и препятствует оттоку лимфы из очага воспаления. В результате нарушения метаболизма в ГМК стенок сосудов ослабевает нервная регуляция сосудов, их тонус снижается, что способствует паретическому расширению микроциркуляторного русла. Возникают и структурные изменения сосудов, вплоть до разрыва их стенок и появления микрокровоизлияний [176]. Совокупность физиологических влияний и морфологических изменений стенок сосудов приводит к остановке кровотока в венулах с последующим образованием тромбов. Пассивная гиперемия, обуславливая выраженную гипок-

\* Автор раздела «Острое воспаление» — В.С. Пауков.

сию и ацидоз воспалённых тканей, является одной из важнейших причин резкой сосудистой проницаемости и одновременно механизмом развития экссудации и воспалительного отёка тканей. Кроме того, она уменьшает резорбцию из очага воспаления продуктов распада тканей, микроорганизмов и их токсинов, способствует краевому стоянию лейкоцитов и их эмиграции из сосудистого русла, как и других клеток крови, необходимых для отграничения очага воспаления.

**Проницаемость сосудистой стенки.** Определяющим фактором экссудативной фазы воспаления является проницаемость сосудистой стенки, с чем связано образование различных экссудатов. Механизм сосудистой проницаемости складывается из сочетания двух процессов: трансэндотелиального и межэндотелиального транспорта плазмы крови и содержащихся в ней веществ, причём с помощью последнего осуществляется и эмиграция из сосудов клеток крови. Однако сам выход плазмы крови из сосудов определяется гидродинамическим давлением в сосуде и коллоидно-осмотическим давлением крови. При воспалении выходу из сосудов компонентов крови предшествуют сокращение эндотелиоцитов и раскрытие межэндотелиальных щелей. При трансэндотелиальном пути в эндотелиоцитах образуются множественные везикулы, заполненные плазмой крови, которые при усилении экссудации трансформируются в каналы, пересекающие эндотелиоциты от их люминальной поверхности до базальной мембраны (так называемый микровезикулярный транспорт). На проницаемость стенки сосудов основное влияние оказывают медиаторы воспаления, но существенное значение имеют также осмотический, онкотический и гидродинамический факторы экссудации. В результате ацидоза воспалённых тканей и высокой концентрации в них различных гидролаз происходят усиленная диссоциация солей и повышение их концентрации, распад сложных органических соединений на мелкодисперсные с низкой молекулярной массой, рост концентрации ионов ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$ ), резко повышается осмотическое давление, т.е. появляется гиперосмия при сохраняющемся нормальном осмотическом давлении крови. Возникающий градиент осмотического давления крови и воспалённой ткани обеспечивает выход плазмы из сосудов. Одновременно развивается и гиперонкия — повышение онкотического давления тканей в очаге воспаления при снижении онкотического давления крови. Гипоонкию плазмы крови связывают с реактантами острой фазы, которые снижают синтез альбуминов и повышают образование глобулинов в печени, в результате чего меняется альбумин-глобулиновый коэффициент, что способствует выходу плазменных белков, в первую очередь альбуминов, из сосудистого русла в периваскулярную ткань. Возрастает также гидродинамическое давление в сосудах очага воспаления при падении коллоидно-осмотического давления крови, вследствие чего также резко усиливается выход плазмы крови из сосуда в окружающие ткани.

Указанные механизмы экссудации включаются в динамику воспалительного процесса не одновременно. Сначала (в связи с гипоксией) быстро повышаются проницаемость стенок сосудов и выход плазмы крови при сохранении онкотического и осмотического давления тканей в зоне воспаления.

Позднее — в период тяжёлых расстройств микроциркуляции и деструкции стенок сосудов — нарастают гиперосмия и гиперонкия воспалённых тканей. Сочетание описанных механизмов зависит от многих условий, в том числе от особенностей этиологического фактора, реактивности организма, степени участия в воспалительном процессе иммунных реакций и т.п. С этими особенностями связано, в частности, и образование различных экссудатов. Возможны и другие механизмы сосудистой проницаемости при воспалении, которые могут дополнять описанные выше.

Экссудация определяет и эмиграцию форменных элементов крови в зону воспаления, которая носит фазовый характер и обусловлена двумя определяющими факторами: замедлением кровотока в венах (пассивной гиперемией) и действием медиаторов воспаления. В результате замедления тока крови в силу физических особенностей гидродинамики лейкоциты перемещаются на периферию осевого потока крови и прилипают к стенке сосуда. Возникает краевое стояние лейкоцитов, предшествующее их эмиграции в окружающую ткань, но для этого лейкоциты должны перейти в активированное состояние, в котором могут воспринимать сигналы хемоаттрактантов. В нормальных условиях адгезии лейкоцитов к эндотелиальной выстилке сосудов мешают отрицательная заряженность и тех, и других клеток и отталкивание их друг от друга. При развитии экссудативной реакции под влиянием клеточных медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, лейкотриенов и др.) в процесс включаются двухвалентные катионы плазмы —  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ , которые снижают отрицательный заряд эндотелия и лейкоцитов и активируют их ферменты, обеспечивающие адгезию. Важное значение для устранения отрицательных зарядов клеток имеет накопление в очаге воспаления  $\text{H}^+$  и  $\text{K}^+$ , а также катионных белков активированных лейкоцитов. В качестве хемоаттрактантов, обеспечивающих также и адгезию лейкоцитов, выступают комплемент (C5a, C1-, C3-компоненты) и Fc-фрагменты IgG, которые связывают соответствующие рецепторы на мембранах лейкоцитов, что также определяет их активацию и направленную хемоаттракцию к эндотелию сосудов. Не менее важную роль играет фибронектин, имеющий несколько доменов, каждый из которых связывается с соответствующим лигандом — специализированными рецепторами лейкоцитов, коллагеном, фибрином. Благодаря локализации фибронектина в плазме крови, на эн-

дотелиоцитах и на коллагеновых волокнах базальной мембраны осуществляется и направленная миграция лейкоцитов и мононуклеаров.

**Эмиграция.** Следующим этапом экссудации является эмиграция лейкоцитов и других клеток крови за пределы сосуда. Благодаря действию ферментов лейкоцитов на эндотелий происходит сокращение эндотелиальных клеток и раскрытие межэндотелиальных щелей, к которым после адгезии перемещаются лейкоциты. Для прохождения через эндотелиальную выстилку лейкоциты образуют псевдоподию, которая входит в межэндотелиальную щель и затем под эндотелиоцит, после чего туда перемещается и весь лейкоцит, располагаясь между эндотелиоцитом и базальной мембраной. Молекулярные изменения базальной мембраны позволяют клеткам крови преодолевать её и эмигрировать в зону воспаления. Этот механизм характерен для всех клеток крови, включая и эритроциты. Процесс выхода лейкоцитов за пределы сосуда занимает несколько часов. При типично протекающем остром воспалении в течение первых 6–24 ч в воспалительный очаг выходят ПЯЛ. Через 24–48 ч превалирует эмиграция моноцитов и лимфоцитов. Такая последовательность определяется межклеточными взаимоотношениями, осуществляющимися посредством хемотаксиса. В то же время порядок эмиграции клеток во многом зависит и от других факторов, в частности от этиологии воспаления. Так, при вирусных инфекциях, под влиянием туберкулёзной микобактерии первыми в зону воспаления мигрируют лимфоциты, а при иммунном воспалении — эозинофилы. Тем не менее, очевидно, решающую роль в экссудации и в её особенностях играют медиаторы воспаления.

### Медиаторы воспаления

Медиаторы воспаления — группа биологически активных веществ, под влиянием которых в зоне повреждения осуществляются биохимические и структурные преобразования тканей и их метаболизм, обеспечивающие развитие воспалительной реакции. Выделяют две группы медиаторов: тканевые (клеточные) и плазменные.

**Тканевые медиаторы воспаления.** Их источниками являются тучные клетки, нейтрофильные и базофильные гранулоциты, тромбоциты и ряд других клеток (см. соответствующие статьи). Из выделяемых биогенных аминов важнейшими являются гистамин и серотонин. Гистамин вызывает острую дилатацию сосудов микроциркуляторного русла, что повышает сосудистую проницаемость и способствует отёку ткани, усиливает слизееобразование и сокращение гладких мышц. Серотонин также повышает сосудистую проницаемость и сокращение гладкой мускулатуры. При повреждении клеток выделяются кислые липиды, которые являются источниками таких медиаторов, как медленно реагирующий фактор анафилаксии SRS-A, эозинофильный хемотаксический фактор ECF, фактор активации тромбоцитов PAF, Пг. В образовании части этих медиаторов большую роль играют базофильные и нейтрофильные лейкоциты и тучные клетки. SRS-A вызывает длительное сокращение ГМК и увеличивает сосудистую проницаемость. ECF, эотаксин и другие хемокины обуславливают тканевую эозинофилию. PAF стимулирует секреторную деятельность тромбоцитов. Пг

обладают широким спектром действия, в том числе повреждают сосуды микроциркуляторного русла и повышают их проницаемость, усиливают хемотаксис и способствуют пролиферации фибробластов. Действуя через систему циклических нуклеотидов, Пг способны регулировать интенсивность воспалительной реакции. Большое значение для медиации воспаления имеют лизосомы нейтрофилов и макрофагов, а также ИЛ, действующие как факторы пролиферации и дифференцировки разных клеток, в том числе Т-лимфоцитов.

**Плазменные медиаторы воспаления** появляются при активации трёх систем крови — кининовой, комплемента и свёртывающей. Все компоненты этих систем находятся в крови в виде предшественников и начинают функционировать только после воздействия на них определённых активаторов. В то же время в плазме крови имеется и система ингибиторов, уравнивающих воздействие активаторов.

**Медиаторы кининовой системы.** Ими являются брадикинин и калликреин. Брадикинин усиливает сосудистую проницаемость, обуславливает чувство боли, обладает выраженным гипотензивным действием. Калликреин осуществляет хемотаксис лейкоцитов, но главное его значение — активация фактора Хагемана, т.е. включение в воспалительный процесс системы свёртывания крови и фибринолиза. Фактор Хагемана инициирует свёртывание крови, активирует плазменные медиаторы воспаления и сам выступает как медиатор, повышая проницаемость сосудов, усиливая миграцию нейтрофилов и агрегацию тромбоцитов. В результате система свёртывания крови становится компонентом воспалительной реакции. Система комплемента состоит из группы специальных белков плазмы крови, вызывающих лизис бактерий и клеток. Кроме того, некоторые компоненты комплемента, прежде всего C3b и C5b, повышают проницаемость сосудов, усиливают хемотаксическую активность нейтрофилов и макрофагов. Следует различать медиаторы воспаления прямого и опосредованного действия. К первым относятся гистамин, серотонин, SRS-A, PAF, некоторые Пг. Они появляются в самом начале воспаления и способствуют включению в процесс медиаторов опосредованного действия, к которым относят компоненты системы комплемента и лизосомальные ферменты.

**Гистамин.** Медиация воспаления начинается с появления гистамина, который повышает проницаемость сосудов и активность кининовой системы. Отмечаются 2 фазы повышения проницаемости сосудистого русла: первая фаза возникает сразу после повреждения и непосредственно связана с действием гистамина, а также серотонина; вторая фаза развивается через несколько часов в результате действия кининовой системы.

**Антимедиаторы воспаления.** В то же время на всех этапах развития воспаления высвобождаются и начинают действовать вещества, предупреждающие избыточное накопление или прекращающие действие медиаторов, которые в совокупности могут быть объединены в систему антимедиаторов воспаления. Соотношение медиаторов и антимедиаторов воспалительного процесса во многом определяет особенности формирования, развития и прекращения воспаления [179]. Важнейшими антимедиаторами являются ферменты. Так, гистаминаза разрушает гистамин, карбок-

сипептидазы — кинины, эстеразы — ингибирующие фракции комплемента, простагландиндегидрогеназа — Пг и т.д. Важную роль в образовании и доставке антимедиаторов в очаг воспаления играют эозинофилы, которые (кроме своей специфической функции в развитии иммунного воспаления) несут функцию прекращения воспалительного процесса. Помимо местных механизмов, в продуцировании антимедиаторов важное значение имеют гуморальные, в том числе эндокринные и нервные влияния. Так, образующийся в гепатоцитах один из видов антитрипсина ингибирует ряд протеаз, участвующих в воспалении, что тормозит образование кининов; глюкокортикоиды ослабляют сосудистые реакции, стабилизируя мембраны микрососудов, уменьшают экссудацию и эмиграцию лейкоцитов, а также ослабляют фагоцитоз. Антимедиаторы предупреждают избыточное накопление медиаторов воспаления и их поступление в кровь, что может привести к шоку, коллапсу, развитию ДВС-синдрома и т.п. Благодаря наличию антимедиаторов воспаление прекращается после уничтожения повреждающего агента и репарации повреждённых тканей.

## МОРФОЛОГИЯ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление складывается из взаимосвязанных и последовательно развивающихся стадий — альтерации, экссудации и пролиферации. В ряде руководств, опубликованных в последние годы, исключена стадия альтерации: повреждение связывают с нарушениями именно в системе микроциркуляции и самой крови, считая, что воспаление начинается с экссудации. Между тем альтерация — начальная стадия воспаления — совершенно бесспорна, так как между повреждением (раздражением) и сосудистой реакцией проходит некоторый латентный период, в течение которого в повреждённой ткани происходят процессы, приводящие к формированию очага воспаления.

В динамике воспаления выделяют 4 связанные между собой фазы: 1) повреждение (альтерация) тканей и клеток, инициальные процессы; 2) выделение медиаторов (пусковые механизмы) и реакция микроциркуляторного русла с нарушением реологических свойств крови; 3) появление повышенной сосудистой проницаемости — экссудация и эмиграция; 4) пролиферация. Однако на практике уловить грань между повреждением ткани и выделением клетками медиаторов воспаления трудно. Сосудистая реакция развивается после латентного периода, обычно очень краткого. Мы полагаем, что следует различать 3 стадии воспаления, но при этом необходимо детализировать каждую из них. Первая стадия — повреждение (альтерация) тканей и клеток (инициальные процессы) с выделением медиаторов — морфобиохимическая. Вторая стадия — реакция микроциркуляторного русла с нарушением реологических свойств крови, прояв-

лениями повышенной сосудистой проницаемости в виде плазматической экссудации и эмиграции клеток, фагоцитоза, образования экссудата. Третья стадия — пролиферация клеток с восстановлением ткани или образованием рубца.

## Стадия альтерации

Стадия повреждения — начальная, пусковая стадия воспаления — включает разнообразные изменения клеточных и внеклеточных компонентов в месте действия повреждающего фактора, в том числе активацию указанных выше физиологических процессов.

Различают биохимическую и морфологическую фазы альтерации [176]. Воспаление начинается с биохимической фазы, так как в самом начале процесса имеют значение характер и выраженность именно биохимических изменений в зоне повреждённой ткани, которые заключаются в образовании хемоаттрактантов. Эти вещества продуцируются клетками, микробами, содержатся в плазме крови. Они необходимы для привлечения в очаг повреждения клеток, продуцирующих медиаторы воспаления. Непосредственно после повреждения из тканей выделяются просеринэстераза, тромбин, кинин и другие хемотаксические факторы, а при повреждении сосудов — фибриноген и активированные компоненты комплемента. Важное значение имеет степень очаговой концентрации бактериальных хемоаттрактантов, которые не только привлекают в зону повреждения клетки-продуценты медиаторов воспаления, но и вызывают их деструкцию. В результате совокупной хемоаттракции в очаг повреждения поступают клетки, продуцирующие медиаторы воспаления: тучные клетки, базофилы, моноциты, нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты. Определённую роль в хемоаттракции играют и резидентные макрофаги, продуцирующие монокины. Все эти клетки создают первичную клеточную кооперацию, которая (наряду с повреждением тканей) знаменует начало морфологической фазы воспаления. Только находясь в очаге повреждения, эти клетки обеспечивают выброс соответствующих медиаторов, вызывая начало воспалительного процесса. Хемоаттракция — процесс каскадный. По мере его нарастания кооперация клеток не только увеличивается в количественном отношении, но и становится разнообразнее. Более разнообразным становится и действие продуцируемых ими веществ, оказывающих влияние на всё более широкий круг реакций, создающих условия и поддерживающих воспаление, в том числе усиливающих или модулирующих хемоаттракцию.

Под действием медиаторов воспаления и в результате биохимических реакций в строме органов и в соединительнотканном компоненте тканей зоны воспаления происходит деполимеризация белково-гликозаминогликановых комплексов, появляются свободные аминокислоты, уоновые кислоты, аминсахара, полипептиды, низкомолекулярные полисахариды. Это приводит к повышению осмотического давления в тканях, происходит их набухание и задержка в них воды. Накопление продук-



тов жирового и углеводного обмена (жирных кислот, молочной кислоты) приводит к ацидозу тканей и гипоксии. Важное значение имеет активация перекисного окисления липидов, приводящая к повреждению мембранных структур клеток. Эндотелиоциты сосудов в ответ на повреждение также продуцируют ряд факторов, обеспечивающих хемотаксис.

Возникшая в очаге повреждения клеточная кооперация характеризуется ауторегуляторными механизмами, цикличностью развития и разделением функций. При этом особое место в клеточной кооперации и во всём воспалительном процессе принадлежит макрофагу. Эта клетка обладает рядом свойств, позволяющих ей выступать в качестве местного регулятора воспалительной реакции, а также связующего звена между местными проявлениями воспаления и общими реакциями организма на них. Помимо того, что макрофаг оказывает хемотаксическое действие, участвующее в создании первичной клеточной кооперации и последующего её развития в очаге воспаления, макрофаг, вырабатывая колониестимулирующие факторы, усиливает образование и дифференцировку в костном мозге предшественников гранулоцитов, а с помощью ИЛ1,  $\alpha$ -ИФН и других веществ стимулирует функции эндотелиоцитов и нейтрофильных гранулоцитов в очаге воспаления. Тем самым макрофаг, являясь клеткой местного воспалительного очага, способствует включению в процесс других систем организма.

Очень важна инициальная активация системы комплемента, системы плазмينا и свёртывающей системы крови, которая является результатом прямого или опосредованного действия повреждающего фактора. В динамике стадии альтерации вследствие этого, а также вследствие развивающихся биохимических изменений в очаге воспаления появляются и нарастают морфологические изменения в клетках и тканях в виде дистрофий, а затем некроза с высвобождением из погибших тканей биологически активных продуктов с вазомоторным действием и хемоаттрактантов.

Таким образом, в стадии альтерации возникают разнообразные биохимические и морфологические изменения, направленные на включение в воспалительный процесс местных реакций сосудов микроциркуляции и некроза тканей в очаге повреждения, а также интегральных регуляторных систем всего организма. Именно поэтому стадия альтерации имеет важнейшее самостоятельное значение,

ибо без неё не возникнут экссудативная и некротическая реакции, определяющие характер и динамику всего воспалительного процесса.

### Стадия экссудации

Эта стадия возникает в разные сроки вслед за повреждением клеток и тканей в ответ на действие медиаторов воспаления и других продуктов, накапливающихся в зоне местного нарушения гомеостаза и вызывающих изменение проницаемости стенок сосудов микроциркуляторного русла и поступление в зону воспаления из крови клеточных элементов, в первую очередь различных лейкоцитов. В динамике стадии экссудации различают 2 этапа — плазматической экссудации и клеточной инфильтрации. Следовательно, стадия экссудации предполагает не только пассивную плазморрагию, но и клеточную инфильтрацию, т.е. активное внедрение клеток, в основном лейкоцитов, в изменённые ткани. Сосудистые реакции при воспалении не однозначны и во многом зависят от причины воспаления и условий, в которых оно развивается.

**Эндотелий.** При вовлечении в воспалительную реакцию сосудистого компонента важное значение приобретают эндотелиоциты как регуляторы местного проявления воспаления и связующее звено между местной и общей реакциями организма. В ответ на повреждение они продуцируют вещества, хемотаксические для макрофагов и ПЯЛ, Пг и другие медиаторы воспаления. Среди них коротко- и длиннодистантные регулирующие факторы (в частности, молекулы адгезии, способствующие прилипанию ПЯЛ к поверхности сосудов в очаге воспаления). При воспалении, сопровождающемся выраженной интоксикацией и отложением в стенке сосудов иммунных комплексов или агрегированного Ig, возможны дегрануляция ПЯЛ непосредственно в просвете сосуда и повреждение их гидролазами сосудистой стенки, что усиливает экспрессию эндотелиоцитами биологически активных веществ и экссудацию (рис. 4-1 на вклейке).

**Хемоаттрактанты.** Включение в воспалительный процесс сосудистого компонента сопровождается повышением локальной концентрации хемоаттрактантов — различных белков, полисахаридов, продуктов метаболизма жирных кислот и др. Синхронно с гемомикроциркуляторным руслом в воспалении участвует и лимфомикрососудистая система. При воспалении значительно повышается чувствительность к медиаторам и другим раздражителям веноулярного отдела гемомикрососудистого русла. Здесь происходят выраженная миграция клеток и пропотевание плазмы, и вскоре в процесс вовлекаются корни «ультрациркуляторной» системы интерстициальной ткани (интерстициальные каналы), являющиеся компонентом лимфатической системы. Это приводит к нарушению баланса между кровью и тканью, изменению внесосудистой циркуляции тканевой жидкости, возникновению отёка и набухания ткани, усиливающихся при развитии лимфостаза. При этом происходит альтерация эндотелия

инициальных лимфатических капилляров, эти сосуды переполняются лимфой, межэндотелиальные щели расширяются, лимфа выходит в ткань, и в самом начале экссудативной стадии возникает острый лимфатический отёк, который сохраняется до окончания воспаления.

**Клеточная кооперация**, возникшая в очаге воспаления в результате альтерации тканей и экссудации, характеризуется ауторегуляторными механизмами, цикличностью развития и разделением функций между клетками в пределах кооперации. При этом в противомикробной защите, особенно при гноеродной инфекции, основную роль играют нейтрофильные лейкоциты. Их эмиграция начинается содружественно с сосудистой реакцией. Они первыми вступают в контакт с инфектом и блокируют его проникновение во внутреннюю среду организма. ПЯЛ, по-видимому, не обладают специфичностью по отношению к патогенному раздражителю: они реагируют на любой инфект, уничтожая его с помощью фагоцитоза и экзоцитоза, и при этом погибают. ПЯЛ являются как бы дежурными клетками системы неспецифической резистентности организма. Поступившие в очаг воспаления нейтрофильные гранулоциты и макрофаги выполняют бактерицидную и фагоцитарную функции, а также продуцируют биологически активные вещества, обеспечивающие разнообразные эффекты, но прежде всего вызывающие усиление самой сосудистой реакции и хемотаксиса воспаления. Нередко такая ранняя нейтрофильная инфильтрация при наличии высокой концентрации соответствующих хемотаксантов быстро приводит к нагноению зоны воспаления. Позднее к нейтрофильной инфильтрации присоединяется макрофагальная, что характеризует начало инкапсуляции, ограничения зоны воспаления в результате формирования клеточного вала по периферии очага воспаления.

**Некроз**. Несомненно, важным компонентом воспаления является развитие некроза тканей. Вероятно, некротизированная ткань выполняет несколько функций. С позиций биологической целесообразности развитие некроза выгодно для организма, поскольку в очаге некроза должен погибнуть патогенный фактор, и чем скорее разовьётся некроз, тем меньше будет осложнений воспаления. Это объясняет не только образование многими клетками различных гидролаз в очаге воспаления, но и развитие тромбоза сосудов вокруг воспалённого участка тканей. Вероятно, тромбоз сосудов, наступающий после эмиграции лейкоцитов в очаг повреждения, не только ограничивает воспалённую область, но также способствует развитию гипоксии тканей и их некрозу. С этой точки зрения понятен тот факт, что в разгар экссудативной воспалительной реакции, когда всё поле воспаления инфильтрировано лейкоцитами и концентрация гидролитических ферментов в нём, очевидно, очень высока, макрофаги практически не поступают в очаг, концентрируются на его периферии. Это можно объяснить тем, что в такой ситуации они просто погибают в центре очага воспаления, в то время как функция их значительно сложнее, нежели простой фагоцитоз инфекта.

**Макрофаги** играют особую роль в воспалении. Эти клетки обладают свойствами, позволяющими им выступать в качестве местного регулятора воспаления, а также связующего звена между местными проявлениями этого процесса и общими реакциями на него организма. Макрофаги

играют важную роль как первое звено становления иммунитета в динамике воспаления. При этом задачей фагоцитоза, осуществляемого макрофагом, является, по-видимому, не столько уничтожение инфекта для снижения его концентрации в очаге воспаления (хотя, разумеется, и эта функция свойственна макрофагу), сколько выявление его антигенных детерминант и последующая передача информации об этом в иммунокомпетентную систему. С этих позиций понятно, почему фагоцитарная активность макрофагов по отношению к гноеродной инфекции значительно ниже, чем нейтрофильных лейкоцитов; почему макрофаги не поступают в очаг гнойного воспаления в разгар экссудации и наиболее выраженной лейкоцитарной инфильтрации, а располагаются на периферии зоны воспаления, формируя второй ограничительный барьер, изолирующий воспалённые ткани [161]; наконец, почему при асептическом воспалении, когда в очаге повреждения нет чужеродных Аг, но есть свои изменённые Аг, макрофаги заполняют зону повреждения после «ухода» из неё лейкоцитов. Объясним и тот факт, что при хроническом (особенно гранулематозном) воспалении, когда антигенная структура уже известна, для макрофагов характерен незавершённый фагоцитоз и то, что при стимуляции иммунной системы значительно увеличивается количество макрофагов, участвующих в ограничении очага воспаления.

Таким образом, при воспалении местно возникает ряд сложных процессов, которые, начинаясь автономно, служат сигналом для включения в воспалительную реакцию различных систем организма.

### Продуктивная стадия

Продуктивная (пролиферативная) стадия завершает воспаление. Её называют стадией репарации, что указывает на суть процесса в этот период. В этот период уменьшаются гиперемия воспалённой ткани и интенсивность эмиграции клеток крови (особенно нейтрофильных лейкоцитов), а количество ПЯЛ в тканях снижается. После очищения поля воспаления путём фагоцитоза и переваривания бактерий и некротического детрита ПЯЛ живут несколько часов и погибают. Постепенно очаг воспаления заполняют макрофаги гематогенного происхождения. Впрочем, пролиферация начинается уже в период экссудативной стадии и характеризуется выходом в очаг воспаления большого количества макрофагов. Они не только размножаются в этой зоне, но и выделяют ИЛ, притягивающие фибробласты и стимулирующие их размножение, а также активирующие новообразование сосудов. Скопление клеток в очаге воспаления носит название воспалительного инфильтрата. В нём, как правило, выявляются Т- и В-лимфоциты, плазмочиты и макрофаги, т.е. клетки, относящиеся к иммунной системе. Если при

этом в цитоплазме клеток инфильтрата, а также между ними и в стенках мелких сосудов определяются различные Ig, возникает склонность к образованию гранулём и появляются эпителиоидные клетки, развиваются васкулиты, то можно говорить об иммунном воспалении и его особенностях [176]. В воспалительной пролиферации активное участие принимает эндотелий сосудов микроциркуляторного русла. Клетки инфильтрата постепенно разрушаются, и в очаге воспаления начинают преобладать фибробласты, возникающие из местных камбиальных элементов. Они осуществляют фибриллогенез и превращаются в фиброциты.

Эта стадия воспаления характеризуется анаболическими процессами. Повышается интенсивность синтеза ДНК и РНК, активизируется синтез основного вещества и ферментов, в том числе гидролитических. Особенно активны кислые гидролазы лизосом моноцитов, гистиоцитов, макрофагов, обеспечивающие «очищение» поля воспаления.

В динамике пролиферации происходит формирование грануляционной ткани с особой архитектурой сосудов, образующих капиллярные петли вблизи очага некроза, по мере очищения которого грануляционная ткань заполняет всю зону повреждения. Она обладает большой резорбционной способностью, но в то же время представляет собой барьер для возбудителей воспаления, что детально было изучено ещё в конце XIX в. [150]. Воспалительный процесс заканчивается созреванием грануляций и образованием зрелой соединительной ткани, количество которой может быть различным в зависимости от глубины повреждения. В случае субституции, что наиболее характерно для воспаления, грануляционная ткань созревает до соединительнотканного рубца. Если же воспаление заканчивается реституцией, то восстанавливается исходная ткань, включая и специфические особенности её структуры.

### ФОРМЫ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Клинико-анатомические формы воспаления определяются преобладанием в его динамике либо экссудации, либо пролиферации. Кроме того, необходимо учитывать характер течения процесса (острый или хронический), его морфофункциональные особенности и патогенетическую специфику (напри-

мер, иммунное воспаление). Воспаление считают острым, если оно длится не более 4–6 нед, но в большинстве случаев оно заканчивается в течение 1,5–2 нед. Острым воспалением считают экссудативное, которое имеет несколько видов: серозное; фибринозное; гнойное; гнилозное; геморрагическое. Кроме того, при воспалении слизистых оболочек к экссудату примешивается слизь, и тогда говорят о катаральном воспалении, которое обычно сочетается с другими видами экссудативного воспаления. Наблюдаются также комбинации разных видов экссудативного воспаления (смешанное воспаление).

### ЭКССУДАТИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Экссудативное воспаление характеризуется образованием экссудатов, состав которых определяется главным образом этиологией воспалительного процесса и соответствующей реакцией организма на повреждающий фактор. Экссудат определяет и название формы острого экссудативного воспаления.

**Серозное воспаление** возникает обычно в результате действия химических или физических факторов (например, пузырь на коже при ожоге), токсинов и ядов, а также в строме паренхиматозных органов при выраженной интоксикации как проявление гиперреактивности организма (межуточное воспаление). Оно характеризуется мутноватым экссудатом с небольшим количеством клеточных элементов — ПЯЛ, слущенных эпителиальных клеток и до 2–2,5% белка. Соотношение альбуминов и глобулинов в экссудате составляет от 0,55:1 до 2,7:1, концентрация солей — 0,3–0,7%, рН 7,0–7,1. Серозное воспаление развивается в слизистых и серозных оболочках, интерстициальной ткани, коже, в капсулах почечных телец, перисинусоидальных пространствах печени. Серозный экссудат, очевидно, способствует смыванию с повреждённой поверхности микробов и их токсинов, а также химических веществ. В то же время серозный экссудат в мозговых оболочках может сдавливать мозг. Серозное пропитывание межальвеолярных перегородок в лёгких является одной из причин развития синдрома острой дыхательной недостаточности. Исход серозного воспаления обычно благоприятный — экссудат рассасывается, процесс заканчивается путём реституции. Иногда после серозного воспаления паренхиматозных органов в них развивается диффузный склероз.

**Фибринозное воспаление** характеризуется образованием экссудата, содержащего, помимо ПЯЛ, лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и распадающихся клеток, большое количество фибриногена, который выпадает в тканях в виде свёртков фибрина (рис. 4-2 на вклейке). Поэтому в фибринозном экссудате содержание белка выше, чем в серозном. Эта форма воспаления развивается при значительном увеличении сосудистой проницаемости, чему способствует наличие в строме веществ с прокоагулянтными свойствами. Этиологическими факторами могут быть дифтерийная палочка, различная кокковая флора, микобактерия туберкулёза, некоторые вирусы, возбудители дизен-

терии, экзогенные и эндогенные токсические факторы. Фибринозное воспаление чаще развивается на слизистых или серозных оболочках. Экссудации предшествуют некроз тканей и агрегация тромбоцитов в очаге повреждения. Фибринозный экссудат пропитывает мёртвые ткани, образуя светло-серую плёнку, под которой располагаются микроорганизмы, выделяющие большое количество токсинов. Толщина плёнки определяется глубиной некроза. Последняя в значительной степени зависит от структуры эпителиальных покровов и особенностей подлежащей соединительной ткани.

**Крупозное воспаление.** При однослойном эпителиальном покрове слизистой оболочки органа или серозной оболочке и тонкой плотной соединительнотканной основе образуется тонкая, легко снимающаяся фибринозная плёнка. Такое фибринозное воспаление называется крупозным. Оно встречается на слизистых оболочках трахеи и бронхов, серозных оболочках, характеризую фибринозный плеврит, перикардит, перитонит, а также в виде фибринозного альвеолита, захватывающего долю лёгкого, развивается при крупозной пневмонии.

**Дифтеритическое воспаление.** Многослойный плоский неороговевающий эпителий, переходный эпителий или рыхлая широкая соединительнотканная основа органа способствуют развитию глубокого некроза и формированию толстой, трудно снимающейся фибринозной плёнки, после удаления которой остаются глубокие язвы. Такое фибринозное воспаление называется дифтеритическим. Оно развивается в зеве, на слизистых оболочках пищевода, матки и влагалища, кишечника и желудка, мочевого пузыря, в ранах кожи и слизистых оболочек.

Исходом фибринозного воспаления слизистых оболочек является расплавление фибринозных плёнок с помощью гидролаз ПЯЛ. Дифтеритическое воспаление заканчивается образованием язв с последующей субституцией, но при глубоких язвах в исходе могут образовываться рубцы. Крупозное воспаление слизистых оболочек, как правило, заканчивается реституцией повреждённых тканей. На серозных оболочках фибринозный экссудат чаще подвергается организации, в результате чего образуются спайки, шварты, нередко фибринозное воспаление оболочек полостей тела заканчивается их облитерацией.

**Гнойное воспаление** характеризуется образованием гнойного экссудата. Он представляет собой сливкообразную массу, состоящую из детрита, клеток, микробов. Количество форменных элементов в нём колеблется от 17% до 29%, причём подавляющее большинство из них составляют жизнеспособные и погибшие гранулоциты. Кроме того, в экссудате содержатся лимфоциты, макрофаги, часто эозинофильные гранулоциты. Гной имеет специфический запах, синевато-зеленоватую окраску с различными оттенками, содержание белка в нём составляет 3–7% и более, причём обычно преобладают глобулины. рН гноя 5,6–6,9. Причиной гнойного воспаления являются гноеродные микробы — стафилококки, стрептококки, гонококки, брюшнотифозная палочка и др. Оно возникает практически в любой ткани и во всех органах. Течение его может быть острым и хроническим. Гнойный экссудат обладает рядом качеств, определяющих биологическую значимость этой формы воспаления. В нём содержатся различные ферменты, в первую очередь протеазы, способные

расщеплять погибшие и дистрофически изменённые структуры в очаге повреждения, в том числе коллагеновые и эластические волокна, поэтому для гнойного воспаления характерен лизис тканей. Наряду с ПЯЛ, способными фагоцитировать и убивать микробов, в экссудате имеются различные бактерицидные факторы, которые секретируются жизнеспособными лейкоцитами, образуются при распаде погибших лейкоцитов и поступают в экссудат вместе с плазмой крови — Ig, компоненты комплемента и др. В связи с этим гной задерживает рост бактерий и уничтожает их. Нейтрофильные лейкоциты гноя имеют разную структуру в зависимости от времени поступления их из крови в зону нагноения. Через 8–12 ч ПЯЛ в гное превращаются в гнойные тельца. Основными формами гнойного воспаления являются абсцесс, флегмона, эмпиема, гнойная рана.

**Абсцесс** (МКБ: L02 Абсцесс кожи, фурункул и карбункул) — ограниченное гнойное воспаление, сопровождающееся образованием полости, заполненной гнойным экссудатом. Абсцесс возникает или в уже погибших тканях, в которых нарастают процессы аутолиза, или в жизнеспособных тканях, подвергшихся сильному воздействию микробов (рис. 4-3 на вклейке). Это скопление гноя окружено валом грануляционной ткани, через сосуды которой в полость абсцесса поступают лейкоциты и частично удаляются из неё продукты распада. Эта ограничивающая полость абсцесса грануляционная ткань называется пиогенной капсулой. При этом имеется тенденция к расплавлению тканей, окружающих абсцесс. Если он приобретает хроническое течение, в пиогенной мембране образуются два слоя: внутренний, обращённый в полость и состоящий из грануляций, и наружный, образующийся в результате созревания грануляционной ткани в зрелую соединительную ткань. Абсцесс обычно заканчивается спонтанным опорожнением и выходом гноя на поверхность тела, в полые органы или полости. После прорыва абсцесса его полость рубцуется. Изредка абсцесс подвергается инкапсуляции и при этом гной сгущается. Абсцессы вокруг животных паразитов иногда петрифицируются. Если при сообщении абсцесса с поверхностью тела его стенки не спадаются, то формируется свищ — узкий канал, выстланный грануляционной тканью или эпителием.

**Флегмона** (МКБ: L03 Флегмона) — гнойное, но не ограниченное диффузное воспаление, при котором гнойный экссудат пропитывает и расслаивает ткани. Образование флегмоны зависит от патогенности возбудителя, состояния защитных систем организма, а также от структурных особенностей тканей, в которых она возникла и где есть условия для распространения гноя. Поэтому флегмона обычно образуется в подкожной жировой клетчатке, межмышечных прослойках и т.п. Флегмону волокнисто-жировой клетчатки называют целлюлитом. Флегмона может быть мягкой, если преобладает лизис некротизированных тканей, и твёрдой, когда во флегмоне возникает коагуляционный некроз тканей, которые постепенно отторгаются. В некоторых случаях под влиянием силы тяжести гной может стекать по ходу мышечно-сухожильных влагалищ, нервно-сосудистых пучков, жировых прослоек в нижележащие отделы и образовывать там вторичные, так называемые холодные абсцессы или натёчники.

Флегмонозное воспаление может осложняться тромбозом кровеносных сосудов, при этом возникает некроз поражённых тканей. Гнойное воспаление может распространяться на лимфатические сосуды и вены, в этих случаях возникают гнойные тромбофлебиты и лимфангиты. Заживление флегмонозного воспаления начинается с его отграничения с последующим образованием грубого рубца. При неблагоприятном исходе может наступить генерализация инфекции с развитием сепсиса.

**Эмпиема** — гнойное воспаление полостей тела или полых органов. Причиной развития эмпием являются как гнойные очаги в соседних органах (например, абсцесс лёгкого и эмпиема плевральной полости), так и нарушение оттока гноя при гнойном воспалении полых органов — жёлчного пузыря, червеобразного отростка, маточной трубы и т.д. При этом отмечается нарушение местных защитных механизмов, к которым относятся и постоянное обновление содержимого полых органов, а также поддержание внутриполостного давления, что определяет состояние кровообращения в стенке полого органа, продукцию и секрецию защитных веществ, в том числе секреторных Ig. При длительном течении гнойного воспаления происходит облитерация полых органов.

**Гнойная рана** — особая форма гнойного воспаления, которая возникает либо вследствие нагноения травматической (в том числе хирургической или другой раны), либо в результате вскрытия во внешнюю среду очага гнойного воспаления и образования раневой поверхности. Различают первичное и вторичное нагноение в ране. Первичное возникает непосредственно после травмы и травматического отёка, вторичное является рецидивом гнойного воспаления [106]. Участие бактерий в нагноении составляет часть процесса биологического очищения раны; могут быть и некоторые другие особенности гнойной раны, связанные с условиями её возникновения и течения.

**Гнилостное воспаление** (ихорозное) развивается преимущественно при попадании гнилостной микрофлоры в очаг гнойного воспаления с выраженным некрозом тканей. Обычно оно возникает у ослабленных больных с обширными, длительно не заживающими ранами или хроническими абсцессами. При этом гнойный экссудат приобретает особо неприятный запах гниения. Превалирует прогрессирующий некроз тканей, причём без склонности к отграничению. Некротизированные ткани превращаются в зловонную массу, что сопровождается нарастающей интоксикацией, от которой больные обычно и умирают.

**Геморрагическое воспаление** является формой серозного, фибринозного или гнойного воспаления и характеризуется особо высокой проницаемостью сосудов микроциркуляции, диapedезом эритроцитов и их примесью к уже имеющемуся экссудату (серозно-геморрагическое, гнойно-геморрагическое воспаление). При распаде эритроцитов и соответствующих превращений Нв экссудат может приобрести чёрный цвет. Обычно геморрагическое воспаление развивается при очень высокой интоксикации, сопровождающейся резким повышением сосудистой проницаемости, а также при многих видах вирусной инфекции (геморрагические лихорадки). Оно характерно также для чумы, сибирской язвы, натуральной оспы, а также для

тяжёлых форм гриппа. При гнойном воспалении возможны аррозия кровеносного сосуда и кровотечение, но это не означает, что воспаление становится геморрагическим. При геморрагическом воспалении течение болезни обычно ухудшается, исход зависит от её этиологии.

**Катаральное воспаление**, как и геморрагическое, не является самостоятельной формой воспаления. Оно развивается на слизистых оболочках и характеризуется примесью слизи к любому экссудату. Причиной катарального воспаления могут быть различные инфекции, продукты нарушенного обмена, аллергические раздражители, термические и химические факторы. Например, при аллергических ринитах слизь примешивается к серозному экссудату. Нередко наблюдается гнойный катар слизистой оболочки трахеи и бронхов и т.д. Острое катаральное воспаление продолжается 2–3 нед и, заканчиваясь, обычно не оставляет следов. В исходе хронического катарального воспаления могут развиваться атрофические или гипертрофические изменения слизистой оболочки. Значение катарального воспаления для организма определяется его локализацией и характером течения.

## ПРОДУКТИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Продуктивное воспаление характеризуется преобладанием пролиферации клеточных элементов над альтерацией и экссудацией. При этом, по-видимому, имеется особая реактивность организма, а кроме того, сам этиологический фактор обуславливает пролиферативную клеточную реакцию, что особенно характерно для вирусов и риккетсий. Продуктивное воспаление может быть острым, но чаще протекает как хроническое, что связано и с персистенцией этиологического фактора, и с включением иммунопатологических процессов. Различают четыре основные формы продуктивного воспаления: гранулематозное; интерстициальное диффузное; воспалительное гиперпластическое (гиперрегенераторное) разрастание; воспаление вокруг животных паразитов и инородных тел.

**Интерстициальное диффузное воспаление** вызывают различные инфекционные агенты или оно развивается как реакция организма на выраженные токсические воздействия или микробную интоксикацию. Оно может возникать во всех паренхиматозных органах и локализуется в их строме, где происходит накопление воспалительных и иммунокомпетентных клеток. Особенности этого воспаления в острой фазе являются значительное количество мононуклеаров (моноцитов) в инфильтрате, а также дистрофические и некробиотические изменения паренхиматозных элементов органа. Наиболее яркая картина интерстициального продуктивного воспаления наблюдается при острой и хронической интерстициальной пневмонии, интерстициальном миокардите и интерстициальном нефрите (рис. 4-4 на вклейке).

**Интерстициальная пневмония.** Этиологическим фактором интерстициальных пневмоний являются вирусы, риккетсии и микоплазмы. В остром периоде заболевания наблюдаются отёк интерстициальной ткани и инфильтрация её клетками гематогенного происхождения. Продуктивный компонент: повреж-

дённые пневмоциты типа II, альвеолярные макрофаги, септальные клетки, эндотелиоциты. Хроническая интерстициальная пневмония (фиброзирующий альвеолит) не всегда имеет отчётливую этиологию, но в ряде случаев может быть вызвана токсичными веществами или ЛС. При этом в ответ на повреждение клеточных и внеклеточных структур межальвеолярных септ возникают пролиферация эндотелиоцитов и пневмоцитов типа II, инфильтрация интерстиция гематогенными воспалительными и иммунокомпетентными клетками, там же накапливаются фибробласты, в итоге развивается септоальвеолярный склероз.

**Интерстициальные миокардиты** чаще возникают под влиянием инфекционного или токсического воздействия. При этом выделяют преимущественно экссудативные и преимущественно продуктивные формы интерстициальных миокардитов. К последним, в частности, относится миокардит Абрамова—Фидлера, имеющий аллергическую природу.

**Интерстициальный нефрит** часто возникает при нарушении оттока мочи из почечной лоханки и развитии пиелонефрита. При этом лишь при хроническом его течении развиваются фиброз и лимфоидная инфильтрация межклеточной ткани. При длительном приёме ЛС фенацетинового ряда также может развиваться межклеточный нефрит.

**Интерстициальный гепатит** всегда сочетается с поражением её паренхимы. Так, хронический гепатит любой этиологии сопровождается мононуклеарной инфильтрацией и склерозом портальных трактов.

**Гиперпластические разрастания** (гиперрегенераторные) — продуктивное воспаление в строме слизистых оболочек, при котором происходит пролиферация клеток стромы, нередко эозинофилов, лимфоидных элементов, а также эпителия слизистых оболочек. При этом образуются полипы воспалительного происхождения — полипозный ринит, полипозный колит и т.п. Гиперпластические разрастания возникают также на границе слизистых оболочек с плоским или призматическим эпителием в результате постоянного раздражающего действия отделяемого слизистых оболочек (например, прямой кишки или наружных половых органов). При этом плоский эпителий мацерируется, а в строме возникает хроническое продуктивное воспаление, приводящее к разрастанию стромы и эпителия и образованию остроконечных кондилом. Наиболее часто они возникают вокруг заднего прохода и наружных половых органов, особенно у женщин.

**Воспаление вокруг животных паразитов и инородных тел** характеризуется продуктивным воспалением, направленным на отграничение раздражителей от окружающих тканей соединительнотканной капсулой, так как они не могут быть фагоцитированы и элиминированы. Поэтому вокруг таких инородных тел (осколок снаряда и т.п.) возникает грануляционная ткань и инфильтрат из фибробластов, макрофагов и гигантских клеток инородных тел. Некоторые инородные тела (например, остатки шовного материала после операции) могут быть ликвидированы в динамике продуктивного воспаления с помощью макрофагов и гигантских клеток. Процесс заканчивается образованием рубца. Инфильтрат вокруг животных паразитов, помимо пролиферации перечисленных клеток, обычно содержит эозинофильные гранулоциты. Погибшие животные паразиты (трихинеллы, цистицерки) нередко петрифицируются.

## ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ\*

Хроническое воспаление — патологический процесс, характеризующийся персистенцией патологического фактора и развитием в связи с этим иммунологической недостаточности, что обуславливает своеобразие морфологических изменений тканей в области воспаления, течение процесса по принципу порочного круга, затруднение репарации и восстановления гомеостаза.

Нередко возникает ситуация, когда в силу различных причин патогенный раздражитель не подвергается уничтожению. В этом случае воспаление приобретает хроническое течение. К сожалению, современный этап учения о воспалении характеризуется явно недостаточными знаниями о природе хронического воспаления. Между тем, причина хронического воспаления лежит прежде всего в персистенции повреждающего фактора, которая может быть связана как с особенностями этого фактора, так и с недостаточностью механизмов воспаления самого организма. Так, патогенный фактор может иметь высокую иммуногенность, повышенную стойкость против гидролаз лейкоцитов и макрофагов, завершению воспаления препятствует также большой объём раздражителя. Дефекты в защите самого организма могут быть обусловлены различной врождённой патологией лейкоцитов (в первую очередь, нейтрофильных), нарушением образования мононуклеарных фагоцитов, подавлением хемотаксиса, нарушением иннервации тканей в области воспаления, аутоиммунизацией этих тканей, генетическим повышением чувствительности к действию патогенного фактора. Разумеется, это далеко не все причины, обуславливающие персистенцию раздражителя, но и перечисленные факторы несомненно моделирует пато- и морфогенез хронического воспаления, в результате чего затруднены репарация тканей в воспалённой области и восстановление гомеостаза.

Воспаление является стимулом для включения в патологический процесс иммунокомпетентной системы [106, 147, 176]. Это тем более важно, что действие иммунной системы всегда реализуется через механизмы и морфологию воспаления. Поэтому естественно, что иммунные механизмы должны играть ключевую роль в патогенезе хронического воспаления. Современные методические возможнос-

\* Автор раздела «Хроническое воспаление» — В.С. Пауков.

ти позволили раскрыть молекулярные основы воспаления и понять многие механизмы его хронизации. Хроническое воспаление несет в себе как специфические признаки, обусловленные этиологическим фактором, так и общие, стереотипные закономерности патологического процесса, не зависящие от причины воспаления. Следует подчеркнуть, что в длительно текущий воспалительный процесс включаются все системы организма, что находит отражение не только в местных изменениях, но и в общих реакциях, о чём можно судить, в первую очередь, по изменениям крови и показателям иммунитета. Общим признаком хронического воспаления является нарушение циклического течения процесса в виде постоянного наслаивания одной стадии на другую, прежде всего стадий альтерации и экссудации на стадию пролиферации. Это ведёт к перманентным рецидивам обострения воспаления и невозможности репарации. В этом ведущую роль играют иммунные реакции организма.

Так, у больных, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями, особенно наиболее изученными хроническими ранами, как правило, развивается лимфоцитопения, снижается уровень общей популяции Т-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов и Т-супрессоров, а также нарушается их соотношение, что в совокупности указывает на развитие вторичного иммунного дефицита и является достоверным прогностическим показателем неблагоприятного течения заболевания. Повышается также уровень антителообразования, особенно IgA и IgG. У большинства больных отчётливо увеличивается уровень в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), что объясняется не только их повышенным образованием, но и нарушением механизмов элиминации. Одновременно падает способность нейтрофилов к хемотаксису, что связано, в частности, с накоплением в крови ингибиторов этого процесса в виде продуктов распада клеток, микробов, токсинов, иммунных комплексов, особенно при обострении воспаления.

Местно зона хронического воспаления обычно заполнена грануляционной тканью с очаговыми некрозами, лимфоплазмочитарным инфильтратом с умеренным количеством ПЯЛ, макрофагов, иногда тучных клеток и относительно небольшим количеством фибробластов. При этом инфильтрат содержит В-лимфоциты, Т-лимфоциты и их субпопуляции — хелперы, киллеры, супрессоры. В клетках

инфильтрата выявляются также IgG, реже IgA и IgM. Обычно отчётливо уменьшается число капилляров грануляционной ткани и характерны продуктивные васкулиты в стенках артериол и венул, пролиферация эндотелия в более крупных сосудах, вплоть до облитерации их просветов (рис. 4-5 на вклейке). При обострении заболевания васкулиты принимают гнойный характер (рис. 4-6 на вклейке). В них нарастает деструкция эндотелия и уменьшаются проявления пиноцитоза, нередко при этом развивается фибриноидный некроз стенок сосудов.

Всё это способствует прогрессированию гипоксии грануляционной ткани и нарушению метаболизма в ней. При этом отмечается соответствие выраженности плазмолимфоцитарной инфильтрации грануляционной ткани распространённости васкулитов и повышению уровня ЦИК. В стенках сосудов и в периваскулярной соединительной ткани фиксируются ЦИК, комплемент, IgG и IgA (рис. 4-7 на вклейке).

В очагах хронического воспаления нередко обнаруживаются микроорганизмы, но при этом часто бывает уменьшено количество лейкоцитов и снижена их бактерицидная активность. В очаге хронического воспаления обычно нарушены и регенераторные процессы. В созревающей грануляционной ткани мало эластических волокон, а в поверхностных слоях они могут терять волокнистый характер (рис. 4-8 на вклейке). В формирующейся соединительной ткани в основном наблюдается нестойкий коллаген типа III, меньше коллагена типов I и V и практически нет коллагена типа IV, необходимого для построения базальной мембраны эпителия. Иногда могут образовываться АТ к собственному коллагену, особенно типа III. Сами эпителиальные клетки характеризуются незрелостью.

Описанные изменения представляют собой общую схему пато- и морфогенеза хронического воспаления, на которые накладывают отпечаток этиология процесса, особенности структуры и функции органа, в котором происходит воспаление, реактивность организма и другие факторы. Тем не менее следует подчеркнуть главенствующее значение именно персистенции раздражителя, постоянно стимулирующего иммунную систему. На определённом этапе болезни появляется комплекс иммунопатологических и иммуноморфологических изменений, отражающих выраженную дисфункцию иммунокомпетентной системы, и этот комплекс уже сам

обуславливает хронизацию процесса, становясь важнейшим звеном патогенеза хронического воспаления. Повышение в крови содержания ЦИК, ряда Ig, комплемента способствует развитию васкулитов. При этом страдают эндотелиоциты, являющиеся секреторными клетками, имеющими существенное значение в межклеточных взаимоотношениях. Они продуцируют ряд медиаторов иммунитета, в том числе ИЛ1, усиливающий пролиферацию фибробластов и синтез ими коллагена. Вероятно поэтому повреждение эндотелия сосудов грануляционной ткани способствует нарушению её созревания и межклеточной регуляции. В течение длительного времени грануляционная ткань остаётся на стадии рыхлой соединительной ткани, часто в ней преобладает нестойкий коллаген типа III, нарушается образование эластических волокон. Эти нарушения усугубляются гипоксией, нарастающей по мере редукции патологически изменённых сосудов. В условиях уменьшения напряжения кислорода в ткани также нарушаются функции фибробластов, в том числе синтез ими коллагена и эластина. Дефектные эластические волокна, играющие большую роль в репарации, также не выполняют своих функций. В то же время при уменьшении в очаге воспаления коллагена типа I затрудняется эпителизация гранулирующей раны.

Постоянная антигенная стимуляция иммунокомпетентной системы, а также интоксикация, обусловленная персистирующим раздражителем, имеющимся микробами и непрекращающимся некротизированием тканей в очаге воспаления, не только повышает функциональную нагрузку на иммунную систему, но и повреждает её. Не исключе-

но, что в этих условиях грануляционная ткань может приобретать аутоантгенные свойства и становиться дополнительным постоянным стимулом гиперфункции иммунной системы, длительное напряжение которой через какое-то время приводит к срыву её функций. Нарушаются соотношения между В- и Т-системами лимфоцитов, между субпопуляциями Т-лимфоцитов, падает активность макрофагов, развиваются вторичный иммунодефицит и иммунологическая недостаточность. Вместе с тем падение бактерицидной и фагоцитарной функций лейкоцитов (наряду с угнетением их хемотаксиса) приводит к нарушению фагоцитоза, что способствует персистенции инфекции. Возникает порочный круг. И коль скоро сохраняются причины и условия течения хронического воспаления, то не может быть и полноценной репарации очага воспаления и восстановления гомеостаза.

**Клинические и морфологические проявления** хронического воспаления разнообразны, поэтому очевидно, что его пато- и морфогенез в разных нозологических формах может преломляться и по несколько иной схеме. Детальное исследование хронического воспаления по существу началось лишь относительно недавно. Тем не менее уже известные факты позволяют сформулировать несколько общих положений, характеризующих хроническое воспаление.

Учитывая указанные особенности хронического воспаления, лечение таких больных должно быть направлено не только на борьбу с инфекцией и на уничтожение персистирующего фактора, но и на ликвидацию иммунодефицита и дисфункции всей иммунной системы.

---

#### **Персистенция повреждающего фактора**

##### **Иммунологическая недостаточность с развитием вторичного иммунодефицита**

Нарушения гуморального иммунитета:

- изменения концентрации IgA, IgG, IgM в крови и повышение их уровня в тканях
- повышение концентрации ЦИК в крови и тканях

Нарушения клеточного иммунитета:

- лимфоцитопения
- снижение общей популяции Т-лимфоцитов:
  - снижение уровня Т-хелперов и Т-супрессоров*
  - изменение соотношения Т-хелперов/ Т-супрессоров*
  - снижение хемотаксической активности лейкоцитов*

##### **Нарушение регенерации в очаге хронического воспаления**

**Течение процесса по принципу замкнутого круга**

**Затруднение восстановления гомеостаза**

---



## ГРАНУЛЕМАТОЗНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЕ БОЛЕЗНИ\*

Группа гранулематозных болезней насчитывает свыше 70 инфекционных, неинфекционных и болезней неустановленной этиологии. Эти болезни сопровождаются развитием гранулематозной реакции на персистирующий в тканях и медленно разрушающийся макрофагами патогенный раздражитель биологической, органической, неорганической или иммунной природы.

### Морфология гранулемы

Все гранулёмы формируются по единому гистогенетическому плану (рис. 4-9). Основная структурная единица гранулёмы — **макрофаг**. Недостаточно переваренный антигенный раздражитель представляется макрофагом лимфоциту-хелперу (CD4<sup>+</sup>) с последующей выработкой комплекса цитокинов (ИЛ1, ИЛ4, γ-ИФН), стимулирующих трансформацию моноцитов и макрофагов в эпителиоидные и много-

ядерные гигантские клетки Лангханса. По мере трансформации макрофагов снижается их секреторная активность, но сохраняются выработка и секреция ИЛ1, ИЛ6, ФНО, что стимулирует появление в очаге воспаления новых моноцитов. Продукты секреции активированных лимфоцитов и макрофагов влияют на синтетическую активность фибробластов, что имеет значение для исхода воспаления (отграничение очага воспаления, фибротизация).

### Классификация гранулематозов

**По этиологии** различают гранулематозы установленной этиологии — инфекционные (бактериальные, вирусные, микотические, гельминтные) и неинфекционные (пылевые, медикаментозные, инородных тел), а также гранулематозы неясной этиологии.

К медикаментозным гранулематозным болезням отнесены интерстициальная гранулематозная иммуноаллергическая нефропатия взрослых, гранулематозный лекарственный гепатит, олеогранулематозная болезнь, ягодичная гранулёма грудных детей.

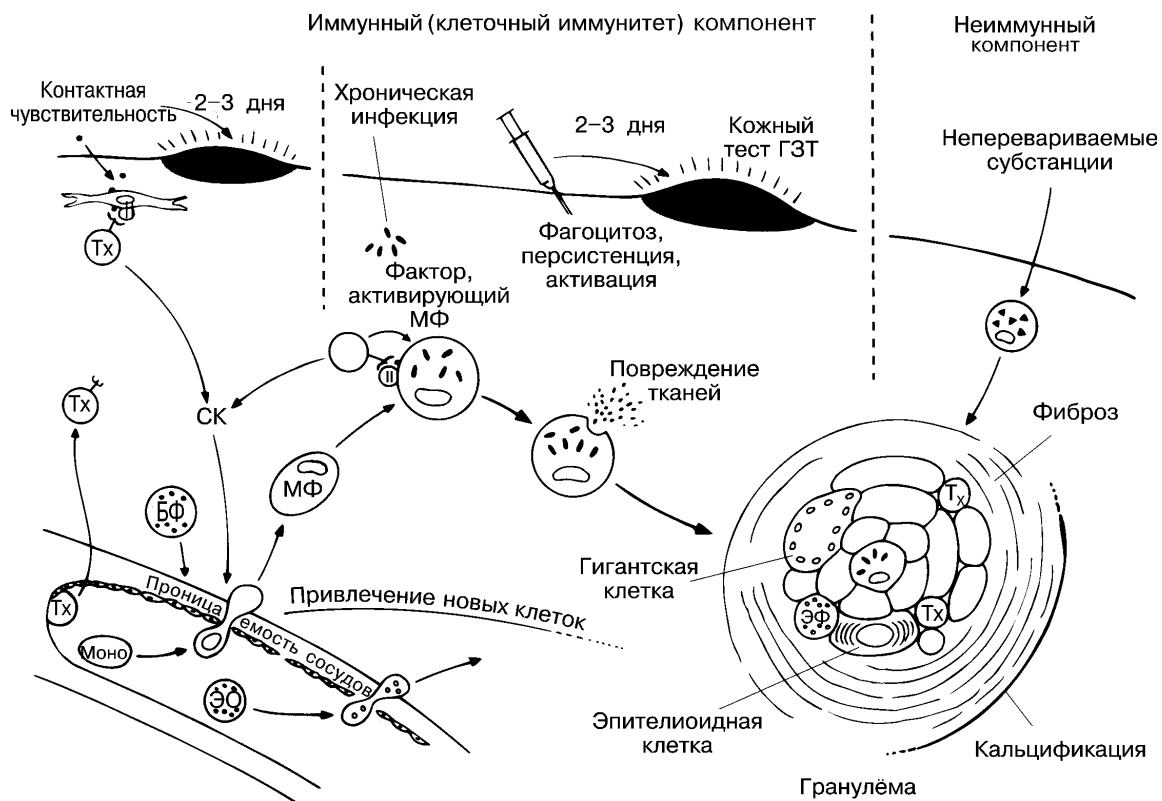


Рис. 4-9. Гистогенез гранулёмы [164].

\* Автор раздела «Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни» — И.П. Соловьёва.

**По патогенезу** выделяют гранулематозные заболевания иммунные (развивающиеся на основе реакций ГНТ и ГЗТ, смешанного типа и иммунно-аллергические) и неиммунные (инфекционно-токсические и токсические; при гранулёмах инородных тел).

### Диагностика

Диагностика гранулематозных заболеваний требует применения комплекса лабораторных методов и особенно сложна при проведении исследования на малом по объёму биопсийном материале. Рекомендуются методы исследования: окраска гематоксилин-эозином, аурамин-родамином, по Цилю–Нильсену, ШИК-реакция, реакция Гомори–Грокотта, а также культуральный и иммунохимический методы. Ниже приведены дифференциально-диагностические критерии эпителиоидно-клеточных гранулём.

- **Некротизирующиеся:** туберкулёз или другие микобактериозы: тканевое и культуральное выявление возбудителя: положительные результаты при окраске по Цилю–Нильсену и аурамин-родамином, положительная ПЦР; *микозы*: ШИК-реакция, окраска муцикармином и по Грокотту; культуральный рост; остальные методы дают отрицательные результаты; *сифилис*: выявление возбудителя импрегнацией, иммуногистохимические и серологические методы (реакции фон Вассерманна, иммобилизации бледной трепонемы); *бронхоцентрический гранулематоз* как проявление аллергического бронхолёгочного аспергиллёза: тканевые фрагменты грибов выявляют импрегнацией; в срезах (наряду с эпителиоидно-клеточными гранулёмами) находят эозинофильный или нейтрофильный некротизирующий бронхиолит и гистиоцитарные гранулёмы; *ревматоидный артрит* с поражением лёгких: комплекс методов, направленных на выявление возбудителя, даёт отрицательные результаты.
- **Ненекротизирующиеся:** туберкулёз, микобактериозы: окраски аурамин-родамином, по Цилю–Нильсену; ПЦР и культуральный рост положительные; *микозы*: ШИК-реакция, окраски муцикармином, по Грокотту и культуральный рост положительные; *саркоидоз, бериллиоз*: окраски на микобактерии и грибы, а также культуральные методы отрицательны; в бронхоальвеолярном лаваже Т-хелперный лимфоцитарный альвеолит; большое значение имеют анамнез и спектрография; *опухоль лёгких*: окраски на микобактерии и грибы отрицательны; выражена эпителиоидно-клеточная реакция в лимфоузлах и по ходу лимфатических сосудов, обусловленная цитокинами клеток распадающейся опухоли и зоны перифокального воспаления; *некротизирующийся саркоидный гранулематоз/васкулит*: окраски на микобактерии и грибы, а также ПЦР отрицательны; отмечают эпителиоидно-клеточный васкулит и ишемические некрозы; *лимфоцитарная интерстициальная пневмония*: окраски на микобактерии и грибы, а также ПЦР отрицательны; в бронхоальвеолярном лаваже преобладание Т-супрессоров; *гранулематоз Вегенера*: окраски на микобактерии и грибы отрицательны, проба с

обнаружением антинейтрофильных цито-плазматических АТ (АНЦА) — положительна.

## Инфекционные гранулематозные болезни

К гранулематозам инфекционной этиологии отнесены бешенство, вирусный энцефалит, фелиноз, болезнь Николая–Фавра, сыпной тиф, паратифы, бруцеллёз, туляремия, иерсиниоз, сап, хроническая гранулематозная болезнь, ревматизм, листериоз, риносклерома, венерическая паховая гранулёма, сифилис, туберкулёз, лепра, условно-патогенные микобактериозы, малярия, токсоплазмоз, кожный лейшманиоз, аспергиллёз, актиномикоз, гистоплазмоз, кандидоз, криптококкоз, бластомикоз, шистосомоз, трихинеллёз, цистицеркоз, альвеолярный эхинококкоз.

### ТУБЕРКУЛЕЗ

Туберкулёз (МКБ: А15–А19 Туберкулёз) — инфекционное гранулематозное заболевание с хроническим течением, различной локализацией, разнообразными клиническими проявлениями и исходами. Основной возбудитель туберкулёза — *Mycobacterium tuberculosis*, реже — *M. bovis* и *M. africanum*. Из многочисленных микобактерий (71 вид) сходное с туберкулёзом заболевание вызывает также *M. avium-intracellulare*.

**Микробиология.** *M. tuberculosis* — палочка размерами 0,2–0,6×1,0–10 мкм. Обладает полиморфизмом (кокковые, мелкозернистые, L-формы). Растёт на специальных питательных средах. Кислотоустойчивый аэроб. Сложная структура микобактерии, в том числе большое количество липидов и восков, обеспечивает высокую фено- и генотипическую устойчивость этой бактерии. Для бактериоскопии патогенного материала применяют окрашивание карболовым фуксином по Цилю–Нильсену и флюоресцентным красителем аурамин-родамином.

**Устойчивость возбудителя.** *M. tuberculosis* устойчива к действию физико-химических факторов; некоторые штаммы устойчивы к противотуберкулёзным ЛС (лекарственно-устойчивые формы). Выделяют первичную лекарственную устойчивость (резистентность до начала терапии) и вторичную (развивается в процессе терапии). Последняя определяется процентным соотношением резистентных культур ко всем выделяемым штаммам. Рост лекарственной полирезистентности (устойчивость одновременно к нескольким ЛС) — неблагоприятная тенденция в эпидемиологии туберкулёза. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* коррелирует с показателями жизнеспособности (оценивается по скорости и массивности роста в культуре) и вирулентности возбудителя. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* — одна из основных причин неэффективности химиотерапии туберкулёза.

**Эпидемиология.** Туберкулёз — проблема, требующая безотлагательных глобальных мер. Ежегодно туберкулёзом заболевают 10–12 млн. человек, умирают 4–5 млн. Большинство заболевших (95%) — жители развивающихся стран. Заболеваемость туберкулёзом в России выросла с 1992 г. почти в 2 раза и составляет 79,3 при показателе смертности 16,7 на 100 000 человек/год. Как причина смерти взрослого населения туберкулёз составляет до 80% среди всех инфекционных заболеваний. Основной источник инфекции — больной-бактериовыделитель. В течение трёх лет активный бактериовыделитель способен заразить всех контактирующих с ним лиц. Туберкулёз — не только антропонозная, но и зоонозная инфекция. Источником инфекции могут быть животные и птицы. Основной путь передачи инфекции — аэрозольный (воздушно-капельный и воздушно-пылевой); другие пути — не прямые контакты (пищевой, водный, внутриутробный, инфицирование при медицинских вмешательствах). Из числа инфицированных *M. tuberculosis* заболевают туберкулёзом 5–15%, у остальных лиц формируется нестерильный иммунитет. Развитие заболевания зависит не только от инфицирования, но и от ряда факторов риска (генетические особенности, социально-экономические, экологические, экстремальные и другие воздействия, сопутствующие хронические заболевания).

### ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез туберкулёза определяется проникновением *M. tuberculosis* в организм и особенностями общих и местных реакций организма на туберкулёзную инфекцию (формирование очагов специфического воспаления и развитие очерченных клинко-анатомических форм заболевания). Попадание *M. tuberculosis* в ранее не инфицированный организм сопровождается повреждением ткани, развитием неспецифической воспалительной реакции, затем — гранулематозного воспаления с последующим формированием гранулём. *M. tuberculosis* вызывает в организме сложный комплекс реакций ГЗТ и ГНТ. В результате ГНТ наступают экссудативно-некротические изменения. Среди проявлений ГНТ — казеозный некроз и расплавление тканей. Смена форм реакции ткани отражает волнообразное клиническое течение туберкулёза. Лимфо- и гематогенная диссеминации сопровождаются прогрессированием заболевания и возникновением очагов отсева. Очаги отсева заживают или превращаются в потенциальный источник поздней реактивации.

**Иммунопатология туберкулёза.** Т-клетки, сенсibilизированные к Ag *M. tuberculosis*, представляют центральное звено резистентности к микобактериям. Клетки этого типа вызывают гибель микобактерий, а небактерицидные системы этих клеток ингибируют размножение возбудителя. Сенсibilизированные Т-лимфоциты оказывают стимулирующее влияние на миграцию и фагоцитоз макрофагов.

**Иммунный статус** больных туберкулёзом определяют в целях диагностики, прогноза заболевания и контроля эффективности лечения. Между особенностями иммунологической реактивности организма и клинко-анатомическими характеристиками туберкулёза существует прямая зависимость. При ограниченном, с благоприятным течением и прогнозом (излечение в 100% случаев) формах первичного, а также очагового и инфильтративного туберкулёза соотношения Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров не нарушаются, как и функции макрофагов, Т- и В-клеток; выражена кожная реакция ГЗТ. Прогрессирующее течение деструктивных форм туберкулёза лёгких коррелирует с подавлением Т-клеточного иммунитета за счёт Т-хелперов: соотношение Т-хелперов к Т-супрессорам меняется в сторону супрессорных клеток; функции макрофагов нарушаются. Интенсивность кожной реакции ГЗТ снижается (гипоэргия) или отсутствует полностью (анергия).

**Наследственность при туберкулёзе.** Восприимчивость к туберкулёзу и его течение связаны с генами системы HLA. HLA-специфичность в этнических группах различна (например, у русских заболевание туберкулёзом ассоциируется с Ag системы HLA DR — локус DR2 и HLA B — локусы B5, B14, B17).

**Генетические системы белков крови** локусов GC, PGM1, P1, C3, TF и ACP1 участвуют в дифференциации больных туберкулёзом лёгких и практически здоровых людей. Фенотипы белков крови локусов GC, PGM1, P1, C3, ESD и Hр связаны с клиническим течением, а фенотипы локусов GC, PGM1, P1, C3, ESD и Hр проявляют связь с результатами лечения больных туберкулёзом лёгких. Наиболее информативные генетические белковые локусы — GC, PGM1, C3, P1. Они сопряжены с восприимчивостью к туберкулёзной инфекции, особенностями клинического течения заболевания и эффективности лечения. Вероятность благоприятного течения туберкулёза лёгких больше при обнаружении фенотипов PGM1 (1A-1A); PGM1 (1A-1B); Hр (2-1); GC (1P-18); C3 (F-S); EDS (2-1) и меньше при выявлении фенотипов PGM (1A-2A); PGM1 (1B-1B); P1 (M2-M2); GC (2-2); C3 (S-S); ESD (1-1). Хорошие результаты лечения более вероятны при наличии фенотипов GC (1F-1F), Hр (1-1); PGM (2A-2A); C3 (F-S); ESD (2-1) и менее — при фенотипах PGM1 (1A-2A); Hр (2-2); P1 (M2-M2); ESD (1-1); C3 (S-S). Особый интерес представляет выявление фенотипов PGM1 (1A-2A); P1 (M2-M2); C3 (F-S), ESD (1-1); ESD (2-1), позволяющих в определённой степени прогнозировать тяжесть заболевания и эффективность лечения.

### МОРФОЛОГИЯ ТКАНЕВЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

Наиболее типичное проявление туберкулёза — гранулёма — скопление эпителиоидных и лимфоидных клеток с примесью макрофагов и плазмочитов, с наличием многоядерных гигантских клеток Ланганса и казеозным некрозом в центре ([рис. 4-10](#) на вклейке).

**Проявления** туберкулёзного воспаления в тканях многообразны: милиарные бугорки (гранулёмы), разновеликие очаги, пневмония, каверны, язвы, свищи, секвестры, экссудаты. Характер воспаления всегда

смешанный (сочетание экссудативной и продуктивной реакций) и определяется фазой процесса. Исход — фиброз, кальцификация, частичное рассасывание. При прогрессировании процесса происходит нарастание экссудативно-деструктивных изменений. Распространённая деструкция и избыточный фиброз ведут к функциональным нарушениям поражённого органа или системы.

**Патоморфоз туберкулёза** — стойкое изменение клинических и морфологических проявлений болезни под влиянием каких-либо внешних или внутренних факторов. Выделяют патоморфоз естественный, эволюционно-приспособительный и индуцированный. Последний обусловлен изменениями внешней среды, связанными с производственными процессами либо с лечебно-профилактическими мероприятиями (последние вызывают «терапевтический» патоморфоз — разновидность индуцированного (рис. 4-11).

- Патоморфоз туберкулёза формируется под воздействием многокомпонентной системы внешних и внутренних факторов риска.

К группе внешних факторов риска относятся *M. tuberculosis* с их особенностями, образ жизни (социально-экономический фактор), среда обитания, лечебно-профилактические мероприятия.

В группу внутренних факторов риска входят первичные и вторичные иммунодефицитные состояния.

- Патоморфоз туберкулёза характеризуется совокупностью эпидемиологических, клинических и патологоанатомических особенностей.

Эпидемиологические особенности туберкулёза в современных условиях отличает неблагоприятная динамика эпидемиологических показателей, повышение роли экзогенной инфекции и эпидемиологического значения

групп риска по отношению к заболеванию туберкулёзом, особенности *M. tuberculosis* (лекарственная устойчивость, появление микробных ассоциаций).

Особенности клинических проявлений туберкулёза — рост острых, деструктивных и распространённых форм заболевания, снижение эффективности терапии, изменение структуры контингентов и форм заболевания, рост числа сопутствующих туберкулёзу болезней (особенно токсокоманий и ВИЧ-инфекции).

К патологоанатомическим особенностям патоморфоза туберкулёза относят снижение патогенетической значимости реинфекта и развитие форм вторичного туберкулёза; нарастание тканевых реакций, протекающих на основе ГНТ; неполноценность репаративных процессов; преобладание среди причин смерти прогрессирующего туберкулёза; рост ятрогенной патологии; трудности дифференциальной диагностики в связи с увеличением спектра гранулематозных заболеваний.

**Клинико-анатомические формы туберкулёза**

**Первичный туберкулёз** (МКБ: A16.7 Первичный туберкулёз органов дыхания без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении).

*Первичная туберкулёзная интоксикация* — клинический синдром у детей и подростков, обусловленный первичной туберкулёзной инфекцией; проявляется функциональными нарушениями при отсутствии других клинических и рентгенологических проявлений заболевания на фоне выража туберкулиновых реакций.

*Первичный туберкулёзный комплекс* характеризуется триадой: лёгочный пневмонический очаг (аф-фект), лимфангит и регионарный лимфаденит (рис. 4-12 на вклейке).

- **Особенности течения:** неосложнённое с исходом в заживление, осложнённое (прогрессирующее), переход в хроническую форму.

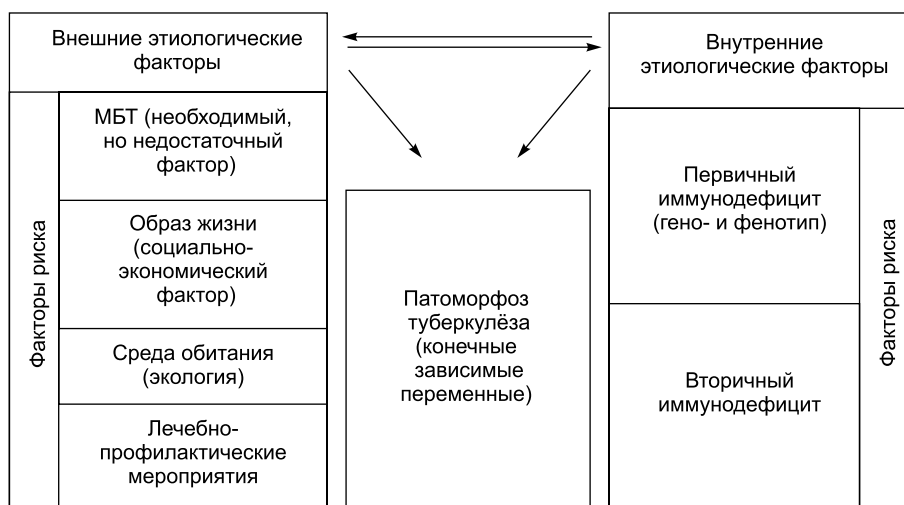


Рис. 4-11. Причинно-следственные связи при туберкулёзе и его патоморфозе.

- **Варианты прогрессирования:** «локальное» (прогрессирующий первичный аффект или лимфоузелозный компонент первичного комплекса), генерализация (лимфо-генная, гематогенная, смешанная). С гематогенным типом прогрессирования связано развитие туберкулёзного менингита, а также генерализованного милиарного туберкулёза.
- **Осложнения:** трансформация первичного аффекта в каверну, очаг типа туберкулёмы, казеозную пневмонию; прорыв в плевру с развитием эмпиемы. С прогрессирующим лимфаденитом связаны бронхолегочные осложнения, бронхиальные свищи, обструкция дыхательных путей, аспирация патогенного материала с развитием казеозной пневмонии, гипо- и гипервентиляция, развитие ателектаза, фиброателектаза, бронхоэктазов, поликистоза, а также туберкулёзного плеврита и перикардита.

**Хронически текущий первичный туберкулёз** возникает при заживлении первичного аффекта и прогрессирующем волнообразном течении туберкулёзного воспаления в лимфоузелозном компоненте первичного комплекса, а также при развитии «первичной лёгочной чахотки».

- **Параспецифические реакции** в тканях, типичные для хронического первичного туберкулёза, протекают на основе ГНТ и ГЗТ, проявляются диффузно-узловой пролиферацией лимфоцитов и макрофагов, гиперпластическими процессами в кроветворной ткани, фибриноидными изменениями соединительной ткани и стенок артериол, диспротеинозом. Параспецифические реакции — анатомический эквивалент «масок» туберкулёза. Типичный пример «маски» — поражение суставов — ревматизм Понсе.
- **Репаративные процессы** в очагах первичного комплекса протекают в сроки до 4 лет после инфицирования и заболевания. Обратному развитию прежде всего подвергаются лёгочный аффект, затем плевральный выпот и лёгочные очаги отсева. Дольше всего активность процесса сохраняется во внутригрудных лимфатических узлах. Морфологически: рассасывание перифокального воспаления, смена экссудативной тканевой реакции на продуктивную с инкапсуляцией очагов специфического воспаления. Казеозные массы уплотняются вследствие дегидратации, обезвреживаются и оссифицируются. Заживший первичный аффект обозначается как очаг Гопа. На месте туберкулёзного лимфангита формируется фиброзный тяж.

**Врождённый туберкулёз** (МКБ: P37 Врождённый туберкулёз) определяют как внутриутробное инфицирование при туберкулёзном децидуите, плацентите или милиарном туберкулёзе матери; развитие первичного заболевания при аспирации инфицированных околоплодных вод или вследствие дыхания «рот в рот» лицом, осуществляющим родовспоможение (при оказании реанимационной помощи новорождённому).

При проникновении *M. tuberculosis* через плаценту и пупочную вену крупные очаги казеоза формируются в

печени, селезёнке, сочетаются с гематогенной генерализацией.

При аспирации патогенного материала в лёгких новорождённого развиваются множественные бронхопневмо-очаги некроза с неспецифической перифокальной воспалительной реакцией, некротические очаги находят в регионарных лимфатических узлах. ЖКТ: в проявлениях туберкулёзного воспаления также преобладают некротические изменения.

**Вакцинация БЦЖ** (МКБ: Y58.0 Вакцина БЦЖ). В профилактике туберкулёза (защита против первичной туберкулёзной инфекции с опасностью генерализации) важная роль принадлежит вакцинации и ревакцинации, протективный эффект составляет 80%. В России вакцинацию проводят всем новорождённым (при отсутствии противопоказаний) вакциной БЦЖ-М. Детей школьного возраста ревакцинируют трижды. Вакцина вводится внутривенно на границе верхней и средней трети плеча. Спустя 4–6 нед прививочная реакция проявляется появлением инфильтрата размером 5–10 мм, с корочкой в центре, или пустулы. Спустя 2–4 мес образуется поствакцинальный рубчик.

- **Противопоказания** к вакцинации: недоношенность (при массе тела менее 2000 г), внутриутробная инфекция, гнойно-септические заболевания, гемолитическая болезнь, родовая травма с неврологическими симптомами, острые заболевания.
- **Осложнения** после вакцинации (отмечаются у 0,02% привитых): язвы, инфильтраты, подкожные холодные абсцессы, регионарные лимфадениты, келоидные рубцы, остеомиелит, генерализация (нередко в форме генерализованных лимфоаденопатий).
- **Морфологические проявления** вакцинального процесса и его осложнений в основном идентичны проявлениям туберкулёзного воспаления: формируются эпителиоидно-макрофагальные гранулёмы с гигантскими многоядерными клетками и казеозные очаги с грануляционным валом. При неосложнённом течении вакцинального процесса во внутренних органах (лимфатические узлы, печень, селезёнка, лёгкие) привитых детей в течение нескольких лет после вакцинации возможно выявление единичных эпителиоидно-клеточных гранулём без некроза.

### Гематогенный туберкулёз

Гематогенный туберкулёз — послепервичный — развивается на базе очагов отсева первичной инфекции. Выделяют 3 формы гематогенного туберкулёза: генерализованный, с преимущественным поражением лёгких, с преимущественно внелёгочными поражениями.

**Генерализованный гематогенный туберкулёз** протекает в форме острейшего туберкулёзного сепсиса (тифобациллёз Ландузи), острого общего милиарного и острого общего крупноочагового туберкулёза.

**Гематогенный туберкулёз с преимущественным поражением лёгких** может быть острым и хроническим (рис. 4-13 и 4-14 на вклейке).

Острый вариант проявляется интенсивным высыпанием в лёгких (особенно в верхних их отделах) мелких просовидных бугорков. При хроническом варианте туберкулёзные очаги разнотипны, часть из них подвергается рубцеванию.

Особенности проявлений хронического гематогенного (диссеминированного) туберкулёза: кортико-плевральная локализация, симметричность поражений, преобладание продуктивной тканевой реакции, низкая склонность к распаду, наличие тонкостенных, «очковых» каверн, развитие пневмосклероза, лёгочного сердца, эмфиземы, наличие внелёгочного туберкулёзного очага.

Прогрессирующее течение хронического диссеминированного туберкулёза через фазу инфильтративной вспышки может привести к развитию казеозной пневмонии и кавернозному туберкулёзу.

**Гематогенный туберкулёз с преимущественно внелёгочными поражениями**

**Туберкулёзный менингит** (МКБ: A17+ Туберкулёз нервной системы) — туберкулёзное воспаление оболочек мозга — развивается как самостоятельная форма или при обострении туберкулёза других локализаций, чаще лёгочного. Проникновение *M. tuberculosis* в оболочки мозга и его ткань происходит при нарушении гематоэнцефалического барьера.

**Морфологические проявления** туберкулёзного менингита: отёк мягкой мозговой оболочки, фибриноидный некроз сосудов и васкулиты, наличие туберкулёзных гранулём и очагов некроза в мягкой мозговой оболочке, развитие туберкулёзного воспаления в эпендиме и сосудистых сплетениях головного мозга, распространение туберкулёзного воспаления с оболочек мозга на его ткань, возможно развитие инфарктов мозга.

**Классификация:** базальный туберкулёзный менингит, конвекситальный туберкулёзный менингит, туберкулёзный менингоэнцефалит, туберкулёзный цереброспинальный лептопахименингит.

**Осложнения:** острая и хроническая гидроцефалия на основе нарушения циркуляции ликвора вследствие фиброза мягких мозговых оболочек и облитерации межжелудочковых апертур, образование кальцинатов в ткани головного мозга, развитие несахарного диабета, гипогонадизм.

**Клиническая картина.** Локализация процесса определяет тяжесть клинических проявлений: менингеальная симптоматика, нарушение черепно-мозговой иннервации, вегетативные расстройства, гидроцефалия.

**Лабораторные показатели.** В ликворе повышено содержание белка (1,5–2%), выражен лимфоцитарно-нейтрофильный плеоцитоз (500–700 клеток в 1 мл), снижено содержание сахара и холестерина, *M. tuberculosis* находят у 20–25% больных.

**Туберкулёма мозга** (МКБ: A17.8+ Туберкулёз нервной системы других локализаций. МКБ:

G07\* Внутричерепной и внутрипозвоночный абсцессы и гранулёма при болезнях, классифицированных в других рубриках) — очаг творожистого некроза (с возможной кальцификацией), окружённый грануляционно-фиброзной капсулой; возникает гематогенно в фазу диссеминации туберкулёза других локализаций, встречается независимо от возраста больных, может быть множественной, осложняется развитием менингита.

**Туберкулёз костей и суставов** (МКБ: A18.0+ Туберкулёз костей и суставов) возникает на основе гематогенного отсева периода первичной инфекции. Первое морфологическое проявление процесса — развитие очага туберкулёзного остеомиелита, в дальнейшем увеличивающегося, подвергающегося деструкции с секвестрацией или формированием костной каверны.

**Формы поражения:** туберкулёзный спондилит, туберкулёзный коксит, туберкулёзный гонит, туберкулёзный олеит, туберкулёз суставов кисти, стопы и др.

**Фазы процесса:** преартритическая (преспондилитическая), артритическая (спондилитическая), постартритическая (постспондилитическая). Возможно вторичное вовлечение в патологический процесс синовиальных оболочек, суставной капсулы.

**Осложнения:** деформация, спинальные расстройства, развитие свищей, абсцессов, локализация которых зависит от уровня поражённых позвонков, амилоидоза. В исходе заболевания — артрозы.

**Туберкулёз органов мочевыделительной системы** (МКБ: A18.1+ Туберкулёз мочеполовых органов) занимает первое место среди внелёгочных локализаций. Основной путь развития — гематогенный. Спектр проявлений: от туберкулёзной гранулёмы до полного разрушения органа. По локализации и тяжести туберкулёзного процесса выделяют следующие варианты поражения.

**Туберкулёз почек:** милиарный туберкулёз, очаговый туберкулёз, туберкулёз почечного сосочка (папиллит), кавернозный туберкулёз, туберкулёзный пиелонефрит (одно из его проявлений — «замаскообразная», «мёртвая» почка), туберкулёзный инфаркт почек; **туберкулёз мочеточника** (милиарный, инфильтративно-язвенный, казеозный); **туберкулёз мочевого пузыря** (очаговый, язвенный, рубцовый).

Репаративные процессы при туберкулёзе мочеполовых органов несовершенны. Фиброз очагов поражения приводит к тяжёлым посттуберкулёзным изменениям — уретерогидронефротической трансформации, присоединению неспецифического воспалительного процесса с нарушением или утратой функции почки (сопровождается ХПН). Возможно развитие нефролитиаза. Выраженные деструктивные формы нефротуберкулёза, осложнённые поражением мочевых путей, характеризуются высокой инвалидизацией (до 30%).

**Туберкулёз половых органов у мужчин** (МКБ: А18.1+ Туберкулёз мочеполовых органов). Основной путь поражения — гематогенный. Важное значение имеют также контактный и внутрипротоковый пути заражения. Обычно процесс возникает в хвостовом отделе придатка яичка. Поражение самого яичка и семявыносящего протока носит вторичный характер. Туберкулёзный простатит часто сочетается с эпидидимитом, деферентитом (воспаление семявыносящего протока), туберкулёзом почек; может быть изолированным, т.е. иметь гематогенное происхождение.

**Морфологические изменения** при туберкулёзе половых органов принципиально не отличаются от проявлений специфического процесса других локализаций. Выражена склонность к деструкции с формированием свищей.

**Дифференциальную диагностику** чаще всего проводят с неспецифическими воспалительными (например, хламидиоз, гонорея) и онкологическими заболеваниями половых органов.

**Осложнения:** гематогенная генерализация, развитие свищей, при двухстороннем туберкулёзном эпидидимите — бесплодие.

**Туберкулёз половых органов у женщин** (МКБ: А18.1+ Туберкулёз мочеполовых органов) может развиваться в любом возрасте. Как правило, его начало связано с периодом диссеминации первичного туберкулёза в детстве или юности. Чаще всего поражаются маточные трубы с развитием милиарного, очагового процессов (до 100%) и эндометрией (до 40%) в форме очагового, тотального поражений и метроэндометрита. Реже в туберкулёзное воспаление вовлекаются яичники, шейка матки, вульва, влагалище.

Для диагностики широко применяют провокационную туберкулиновую пробу. Высеваемость *M. tuberculosis* при туберкулёзе половых органов (менструальная кровь, соскобы, аспираты) обычно не превышает 10%.

Основное осложнение при туберкулёзе половых органов — бесплодие (наблюдается у более 90% больных женщин). Первичным бесплодием страдают 85–90%, вторичным — 10–15% больных. Восстановление детородной функции затруднено вследствие необратимого фиброза маточных труб при поздней диагностике заболевания.

**Туберкулёз кожи и подкожной клетчатки** (МКБ: А18.4 Туберкулёз кожи и подкожной клетчатки) связан с первичной туберкулёзной инфекцией и возникает большей частью гематогенно. В основе развития клинических проявлений нередко лежит активация очагов скрытой туберкулёзной инфекции, особенно в казеозных лимфатических узлах (источник бактериемии и сенсбилизации). Ту-

беркулёзное поражение кожи может возникнуть как первичное при инокуляции микобактерий и как «послепервичное» при контакте с патогенным материалом.

**Клиническая классификация** форм туберкулёза не совпадает с патогенетическими представлениями о периодах развития болезни.

К первичным формам туберкулёза кожи относят первичный туберкулёзный аффект, острый милиарный туберкулёз, скрофулодерму (первичную и вторичную), или колликвативный туберкулёз.

Диссеминированными формами считают уплотнённую эритему, папулонекротический туберкулёз, рассеянный милиарный туберкулёз лица, розацеоподобный туберкулёз Левандовского, лихеноидный туберкулёз («лишай золотушных»), фунгозный туберкулёз.

Вторичные формы туберкулёза включают туберкулёзную волчанку (плоская, гипертрофическая, язвенная), милиарно-язвенный туберкулёз.

**Морфологически** туберкулёз кожи характеризуется наличием туберкулёзных гранулём и очагов казеозного некроза, нередко в сочетании с продуктивными васкулитами. Воспалительный процесс локализуется как в верхних слоях дермы, так и в подкожно-жировой клетчатке. При эксфолиативных и псориазоформных разновидностях туберкулёза выражены акантоз и гиперкератоз, при веррукозных поражениях — гиперкератоз и папилломатоз. При колликвативном туберкулёзе в подкожно-жировой клетчатке формируется специфический холодный абсцесс. При морфологическом исследовании наиболее информативно исследование биоптата кожи с элементом поражения при сроках существования последнего в 1,5–2 мес, поскольку ранее в очаге поражения преобладают проявления неспецифического процесса.

**Исходы** туберкулёза кожи. Уродующий характер имеют рубцы при опухолевидной и ранней инфильтративной волчанке. Характерна особенность люпом — способность рецидивировать в рубцах. В волчаночных рубцах возможно развитие рака (люпус-карцинома).

**Абдоминальный туберкулёз** (МКБ: А18.3 Туберкулёз кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов) — клиническое понятие, включающее туберкулёз кишечника, туберкулёзный мезаденит и туберкулёзный перитонит. В современных условиях указанная форма характеризуется остротой клинических синдромов, требующей хирургического вмешательства.

**Туберкулёзный перитонит** (туберкулёз брюшины) возникает чаще всего гематогенным путём при наличии туберкулёза других органов и как вторичный — при язвенном туберкулёзе кишечника. Клинические варианты туберкулёзного перитонита: бугорковый, экссудативный, слипчивый, экссудативно-слипчивый, казеозно-язвенный.

**Основные проявления** туберкулёзного перитонита — гранулематозные высыпания на брюшине, фибриновый выпот, развитие массивных сращений, по-

явление осумкованного экссудата или масс творожистого некроза.

**Осложнения** туберкулёзного перитонита: кишечная непроходимость, свищи, кровотечение, асцит, амилоидоз.

**Туберкулёз глаз** (МКБ: A18.5+ Туберкулёз глаза) по генезу и клинико-анатомической характеристике подразделяют на 2 группы поражений: аллергические, параспецифические с поражением оболочек глаза (отёк, лимфоплазмноклеточная и гистиолимофоцитарная инфильтрация, возможна примесь эозинофилов) и туберкулёзные с развитием специфических гранулём.

Формы туберкулёзно-аллергических поражений глаз: фликтенулёзные кератит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, эписклерит, ирит, иридоциклит, хориоидит.

Формы туберкулёза глаз: кератит, конъюнктивит, склерит, ирит, увеит, кератоувеит, хориоидит, хориоретинит, паноптальмит, неврит зрительного нерва.

Основные проявления туберкулёзного воспаления — милиарный, очаговый и диффузно-очаговый процессы.

Туберкулёз глаз у 22% больных сочетается с другими локализациями заболевания.

### Вторичный туберкулёз

Вторичный (реинфекционный, послепервичный) туберкулёз (МКБ: A15 Туберкулёз органов дыхания, подтверждённый бактериологически и гистологически. МКБ: A16 Туберкулёз органов дыхания, не подтверждённый бактериологически или гистологически) развивается в лёгких взрослого человека, ранее перенёвшего первичную инфекцию. Основной путь прогрессирования: интраканаликулярный (bronхи, кишечник), реже контактный и гематогенный. Лёгочные очаги вторичного туберкулёза имеют эндогенное происхождение: возникают в результате реактивации очагов отсева периода первичной инфекции при трансформации аттенуированных персистирующих *M. tuberculosis* в патогенные формы.

**Очаговый туберкулёз лёгких** характеризуется наличием в кортикальных отделах лёгких одиночных или множественных очагов диаметром до 1 см и общей протяжённостью лёгочных изменений до 2 сегментов.

В зависимости от фазы процесса выделяют мягкоочаговый туберкулёз (рис. 4-15 на вклейке) — фокус казеозной пневмонии (очаг реинфекта Абрикосова) и фиброзно-очаговый туберкулёз (очаги Ашоффа—Пуля).

Очаговый туберкулёз может быть самостоятельной формой заболевания или вариантом заживления инфильтративного, фиброзно-кавернозного и гематогенного туберкулёза лёгких.

**Инфильтративный туберкулёз** — очаг туберкулёзной пневмонии с казеификацией в центре (так называемый ранний подключичный инфильтрат Асманна—Редекера). Фокус казеификации ограничен широкой зоной перифокального серозного экссудативного воспаления (рис. 4-16 на вклейке). Инфильтративный туберкулёз возникает в результате прогрессирования раннего очагового процесса или реактивации старых туберкулёзных изменений.

**Клинико-рентгенологические варианты** инфильтративного туберкулёза: облаковидный, круглый, лобит, лобулярный.

**Течение:** прогрессирующее, волнообразное, с деструкцией и переходом в казеозную пневмонию или кавернозный туберкулёз и инволютивное, с рассасыванием воспалительных очагов, их инкапсуляцией, формированием туберкулёмы, фиброза или цирроза сегмента или доли лёгкого.

**Туберкулёма** — очаг инкапсулированного казеоза, величиной более 1 см, результат инволюции инфильтративного туберкулёза или заполнения, «блокирования» каверны (рис. 4-17 на вклейке).

**Виды туберкулём:** по структуре (гомогенная [казеома], слоистая, конгломератная); по количеству (солитарная, множественные); по величине (малая [1–2 см в диаметре], средняя [2–4 см], большая [4–6 см], гигантская [больше 6 см]). Дифференциальную диагностику проводят с опухолями, особенно раком лёгкого, пороками развития, мицетомой.

**Туберкулёзная (казеозная) пневмония** (рис. 4-18 на вклейке) этиологически чаще всего связана с прогрессированием инфильтративного туберкулёза, характеризуется казеификацией перифокального воспаления.

В развитии казеозной пневмонии особое значение имеет первичное или повторное инфицирование лекарственно-устойчивыми микобактериями с повышенной вирулентностью, а также стрессовые ситуации, голодание, иммуносупрессивная терапия. Казеозная пневмония также может быть связана с прогрессированием первичного лёгочного аффекта и крупноочаговой диссеминацией при гематогенном туберкулёзе.

Как **осложнение** казеозная пневмония развивается при аспирации крови, масс казеоза (кавернозный и первичный туберкулёз), при прогрессировании кавернозного туберкулёза в перикавернозной зоне. Объём поражения при казеозной пневмонии — от лёгочного ацинуса до доли лёгкого.

**Кавернозный туберкулёз** (рис. 4-19 и 4-20 на вклейке) формируется из прогрессирующих форм туберкулёза лёгких с распадом — инфильтративного, казеозной пневмонии, гематогенного, очагового, первичного («первичная лёгочная чахотка»). По характеру клинического течения и структуре стен-



ки каверны различают острый кавернозный и хронический (фиброзно-кавернозный) туберкулёз.

**Стенка острой каверны** имеет широкий внутренний казеозный слой, сливающийся с перифокальной внешней зоной специфической и неспецифической пневмонии (слои специфических грануляций и фиброза выражены слабо).

**Стенка хронической каверны** (при фиброзно-кавернозном туберкулёзе) имеет четырёхслойное строение: слой казеоза, слой специфических и неспецифических грануляций и фиброзной ткани. В состав стенки входят дренирующие бронхи.

В перикавернозной зоне — перифокальное воспаление, очаги бронхогенной диссеминации. Внутренняя поверхность неровная (облитерированные бронхи и сосуды). Хроническая каверна имеет неправильную форму. В лёгких может сформироваться система каверн.

Бактериальная популяция в стенке каверны достигает  $10^{10}$ – $10^{12}$  микобактерий в 1 мм<sup>3</sup> некротического материала. Прогрессирование процесса при фиброзно-кавернозном туберкулёзе происходит за счёт перифокального воспаления и бронхогенной диссеминации с развитием ацинозных и лобулярных очагов специфической пневмонии и каверн в нижних отделах лёгких.

**Осложнения** фиброзно-кавернозного туберкулёза.

Специфические: казеозная пневмония, туберкулёз бронхов и кишечника, бронхиальные и торакальные свищи, туберкулёзная эмпиема.

Неспецифические: лёгочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, лёгочное сердце, амилоидоз, спектр тяжёлых структурно-функциональных нарушений ряда органов и систем.

**Цирротический туберкулёз лёгких** (рис. 4-21 на вклейке) развивается на основе фиброзно-кавернозного, хронического гематогенного, реже инфильтративного и туберкулёза плевры; характеризуется (при сохранении активности туберкулёзного процесса) мощным развитием соединительной ткани, наличием очагов казеоза, бронхоэктазов, эмфиземы, плевральных сращений.

Цирротический туберкулёз может быть одно- и двухсторонним, сегментарным, лобарным, тотальным.

Цирротический туберкулёз не следует смешивать с циррозами лёгких в исходе клинического излечения туберкулёза с утратой проявлений активности специфического воспаления. При наличии хронических каверн процесс следует трактовать как фиброзно-кавернозный туберкулёз с цирротической деформацией.

Основные **осложнения**: лёгочно-сердечная недостаточность, амилоидоз.

**Туберкулёзный плеврит** (МКБ: A15.6 Туберкулёзный плеврит, подтверждённый бактериологически и гистологически) чаще всего сочетается с первич-

ным туберкулёзным комплексом, бронхоадениотом, гематогенной, инфильтративной, кавернозной формами туберкулёза. Как проявление первичной туберкулёзной инфекции может сопровождаться развитием фликтен, узловатой эритемы, полиартрита. Экссудат по характеру может быть серозным, серозно-фибринозным, геморрагическим, серозно-геморрагическим, гнойным, гнойно-казеозным, редко встречается так называемый «холестериновый плеврит». Наряду с экссудатом в плевре возможна диссеминация разнотипных туберкулёзных очагов. Туберкулёз плевры с гнойным экссудатом (эмпиема) обусловлен пневмотораксом, прорывом в плевральную полость каверны или наличием бронхоплеврального свища после оперативного вмешательства. Затяжное течение туберкулёза плевры сопровождается развитием пневмоцироза, фибротораксом, деформацией грудной клетки.

**Силикотуберкулёз** (МКБ: J65 Пневмоконоз, связанный с туберкулёзом) — сложное сочетанное заболевание, при котором силикоз «осложняется» присоединением туберкулёза. В основе развития заболевания лежат иммунные механизмы (как следствие воздействия пыли с двуокисью кремния и возбудителя туберкулёза).

**Патологическая анатомия.** Основа поражений — фиброзно-гиалиновые узелки и силикотуберкулёзные некротические очаги с периферическим соединительно-тканым валом различной степени зрелости и гиалинозом. Некротические очаги сливаются, сопровождаются бронхогенным распространением, образованием каверн. В силикотуберкулёзных очагах деструктивные изменения могут сочетаться с кальцификацией. Снижение концентрации производственной пыли отразилось на тяжести клинико-анатомических форм: отмечено появление «изолированных» форм силикотуберкулёза.

**Морфологические формы силикотуберкулёза:** изолированный силикотуберкулёзный лимфаденит, диссеминированный силикотуберкулёз, казеозная пневмония, очаговый силикотуберкулёз, силикотуберкулёма, конгломератный силикотуберкулёз, деструктивный (кавернозный) силикотуберкулёз.

**Осложнения:** пневмосклероз, эмфизема лёгких, лёгочное сердце.

## Туберкулёз и сочетанная патология

**ВИЧ-инфекция.** ВИЧ-инфицированные лица — группа риска по отношению к развитию туберкулёза. Особенности проявления туберкулёза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом: преобладание экссудативного типа тканевой реакции, частое развитие внутригрудных аденопатий с перфорацией, развитием медиастина и перикардита. Часто возникают инфильтративные и пневмонические процессы зна-

чительной протяжённости и с образованием каверн, генерализация туберкулёзной инфекции.

**Сахарный диабет (СД).** У больных СД чаще всего развивается инфильтративный туберкулёз с быстрым развитием казеозного некроза и последующей массивной кавернизацией. Эффективность лечения больных значительно ниже, чем при отсутствии диабета.

**Хронические неспецифические заболевания лёгких.** ХНЗЛ при различных формах туберкулёза связаны с остаточными посттуберкулёзными изменениями — развитием пневмосклероза, обструктивными бронхопатиями, присоединением бронхиальной астмы. Лица с остаточными изменениями после излеченного туберкулёза входят в группу риска по отношению к развитию рака лёгкого.

**Алкоголизм.** У больных туберкулёзом и алкоголизмом проведение химиопрофилактики и химиотерапии затрудняют (в числе прочих причин) наличие алкогольного гепатита и подавление мукоцилиарного клиренса. Среди таких больных выше лекарственная устойчивость, полирезистентность микобактерий, чаще развивается лекарственная непереносимость.

**Множественные сопутствующие заболевания** (до девяти) выявляются у больных туберкулёзом лиц без определённого места жительства. Основные из них: хронический алкоголизм (до 100%), заболевания ССС (86,4%), почек (87,5%), неспецифические воспалительные заболевания лёгких (77,3%) и печени (63,3%). Причины смерти таких больных — прогрессирующий диссеминированный туберкулёз, туберкулёзная пневмония, фиброзно-кавернозный туберкулёз.

**Злокачественные опухоли.** Туберкулёз — частая причина смерти онкологических больных, особенно при лимфопротлиферативных заболеваниях.

### Нозокомиальный туберкулёз

Нозокомиальный (внутрибольничный и пенитенциарный, т.е. наблюдаемый в условиях заключения) туберкулёз развивается вследствие инфицирования при контакте с бациллярными больными, операционным и аутопсийным материалами. Заболеваемость сотрудников прозекутур — группы наибольшего риска заражения — в 11 раз превосходит средний статистический показатель. Ежегодный риск заболевания туберкулёзом персонала медицинских учреждений зависит от числа госпитализированных больных и составляет 0,2–10%.

### Ятрогении при туберкулёзе

В группу ятрогений (Y40–Y84 Осложнения терапевтических и хирургических воздействий — ятрогении) при туберкулёзе входят следующие состояния.

Прогрессирование туберкулёза при поздней или ошибочной диагностике и неадекватной терапии.

Развитие поствакцинального туберкулёза при нарушении показаний к проведению вакцинации.

Заражение туберкулёзом в госпитальных условиях при переливании крови от донора с туберкулёзной бактериемией (при активно текущем туберкулёзе), при трансплантации инфицированного органного или тканевого материала, инцизионным путём.

**Остаточные изменения** после излеченного туберкулёза (В90 Отдалённые последствия туберкулёза) включают различной протяжённости поля фиброза с кальцифицированными очагами казеоза («туберкулёзный архив»), кальцинаты в лимфоузлах, рубцы на месте заживающих каверн, остаточные посткавернозные полостные образования, пневмосклероз, плевропневмосклероз, цирроз, бронхоэктазы, последствия операционных вмешательств (рис. 4–22 на вкладке).

### Дополнительная литература

Визель А.А., Гурылёва М.Э. Туберкулёз / Под ред. М.И. Перельмана. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999.

Внелёгочный туберкулёз / Под ред. А.В. Васильева. СПб., 2000.

Колачевская Е.Н. Туберкулёз женских половых органов. — М.: Медицина, 1996.

Крофтон ДЖ., Хорн Н., Миллер Ф. Клиника туберкулёза: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1996.

Перельман М.И., Корякин В.А. Фтизиатрия. — М.: Медицина, 1996.

Туберкулёз мочеполовой системы / Под ред. Т.П. Мочаловой. М.: Медицина, 1996.

Васильев Н.А. Фтизиопульмонология. — Курск: Курск, 1995.

Хоменко А.Г. Туберкулёз. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1996.

Schlossberg D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. Ed. 4. Philadelphia: W.B.Saunders, 1999.

### НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ МИКОБАКТЕРИОЗЫ

Нетуберкулёзные микобактериозы (МКБ: А31 Инфекции, вызываемые другими микобактериями) — группа инфекционных заболеваний человека и животных, вызываемых низковирulentными патогенными или условно-патогенными микобактериями, распространёнными повсеместно и устойчивыми к противотуберкулёзной терапии. Термин «нетуберкулёзные микобактериозы» самостоятельного нозологического значения не имеет.

**Этиология и эпидемиология.** Нетуберкулёзные условно-патогенные микобактерии представлены 4 группами:

- фотохромогенные (культура приобретает окраску на свету) — *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*;
- скотохромогенные (культура приобретает окраску в темноте) — *M. scrofulaceum*, *M. szulgae*, *M. goodii*, *M. flavescens*;
- нехромогенные — не пигментируются или окраска культуры не зависит от освещения — *M. avium-intracellulare*, *M. xenopi* (*scotochrom*), *M. ulcerans*, *M. gastri*, *M. terrae*,

*M. triviale*, *M. malmoense*, *M. haemophilum*, *M. genavense*;

- быстро (от 3 до 7 дней) растущие — *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. smegmatis*.

*M. avium* и *M. intracellulare* нередко формируют комплекс (*M. avium-intracellulare*), обозначаемый как «комплекс *M. avium*» (МАС). Эта микробная ассоциация при СПИДе может привести к генерализации микобактериоза. По частоте выделения микобактерий из патогенного материала первое место (до 65%) занимает *M. tuberculosis*, затем следуют МАС, *M. fortuitum*, *M. kansasii* и *M. scrofulaceum*. Микобактерии обнаруживаются в почве, воде, часть — в организме животных (скот), птиц, рыб. Основные группы риска к нетуберкулёзным микобактериозам — лица с иммунодефицитами (при количестве лимфоцитов CD4<sup>+</sup> ниже 50/мм<sup>3</sup>) и хроническими воспалительными заболеваниями лёгких. Заражение аэрогенное, алиментарное, при травмах.

### Патологическая анатомия

**Тканевая реакция** при микобактериальной инфекции варьирует от формирования классической казеифицирующейся гранулёмы до проявлений гистиоцитоза. Тип изменений определяется видом микобактерии, фазой развития заболевания и иммунным статусом больного.

*M. avium-intracellulare* характеризует наибольший полиморфизм проявлений: у иммунонекомпрометированных детей типично развитие шейных лимфаденопатий, у взрослых — деструктивных лёгочных процессов. Гистологически находят не отличимые от туберкулёзных эпителиоидно-клеточные гранулёмы с клетками Лангханса и казеификацией. Некротические массы могут содержать ядерный детрит, примесь лейкоцитов, носить фибриноидный или гранулярный характер. Кислотоустойчивые бактерии выявляются в небольшом количестве или не обнаруживаются. Тканевые гранулёмы, как и при туберкулёзе, по структуре соответствуют разным фазам развития: наряду с казеификацией, отмечается фиброзирование. При иммунодефицитах клеточный состав гранулём напоминает гистиоцитоз: цитоплазма макрофагов «пенистая», с обилием микобактерий, иногда отмечается сходство с малакоплакией, с тельцами Михаэлиса—Гутмана. Сходство с туберкулёзом утрачивается. При СПИДе и у лиц, перенёвших трансплантацию, казеификация гранулём и тканевые деструкции редки, несмотря на наличие диссеминаций. Микобактерии появляются в эндотелиальных и шванновских клетках, в макрофагальных инфильтратах, появляется сходство с проявлениями болезней Уиппла или Гоше.

**Полиморфизм тканевых реакций** при нетуберкулёзных микобактериозах отражает группировка воспалительных изменений: *туберкулёзная гранулёма* — эпителиоидно-клеточная, число клеток Лангханса и интенсивность некроза варьируют, микобактерий немного; *ареактивная, некротическая мультибациллярность* — воспалительный ответ представлен слабо, в зоне некроза обилие микобактерий; *мультибациллярный гистиоцитоз* — диффузная макрофагальная инфильтрация с внутриклеточным обилием микобакте-

рий, некрозы отсутствуют; *мультибациллярный минимальный гистиоцитоз* — слабая воспалительная реакция с внутриклеточным обилием микобактерий; *гистиоидное поражение* — узелковые скопления веретенообразных макрофагов с обилием микобактерий; *неспецифическая грануляционная ткань*; *острый гнойный абсцесс*; *реакция по типу лепроматозной узловой эритемы* — острая экссудативная реакция с васкулитами и изъязвлениями; *реакция по типу ГНТ*.

*M. avium-intracellulare* свойствен весь спектр перечисленных изменений. *M. ulcerans* вызывает изменения кожи в связи с развитием некроза коагуляционного характера в нижних слоях дермы и подкожно-жировой клетчатке при обилии микобактерий. Некротическая реакция может распространиться на мышцы, фасции, сухожилия. Заживление происходит путём специфического и неспецифического гранулирования с завершающим фиброзом.

Тип микобактерий при морфологическом исследовании определить невозможно. Диагностика — комплексная, с бактериологической идентификацией микобактерий (по скорости роста, образованию пигмента и др.).

### Клинико-анатомические формы нетуберкулёзных микобактериозов

**Лёгочные** — сходны с туберкулёзом, протекают мягче, сочетаются с хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей. Возбудители: *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*. *M. scrofulaceum* нередко «колонизирует» органы дыхания при других лёгочных заболеваниях, прогрессирует при пневмоконкозах. Инфицирование *M. szulgae* (выделяется редко) протекает по типу туберкулёза.

**Лимфадениты** вызывают *M. avium-intracellulare* и *M. scrofulaceum*. Поражаются ограниченные группы лимфатических узлов (подчелюстные, шейные) у детей и взрослых. Гнойные лимфадениты осложняются свищами, в исходе — деформирующие рубцы.

**Кожные поражения** вызывают в основном *M. marinum* и *M. ulcerans*. *M. avium-intracellulare* может сочетаться с узловатой и мультиформной эритемой, целлюлитом, изъязвлениями. *M. fortuitum*, *M. chelonae* и *M. abscessus* приводят к абсцедированию в области травмы кожи. *M. marinum* поражает лиц, контактирующих с рыбой («гранулёма рыбных танкеров»), проявляется папулой, изъязвляется, сопровождается регионарным лимфаденитом. *M. ulcerans* (встречается в зоне тропиков и субтропиков и вблизи рек) вызывает язву Бурули (начинается с появления подкожного узла, трансформирующегося в глубокую язву с подрытыми краями). Возможны малигнизация поражения и развитие контрактур находящихся вблизи суставов.

**Костно-суставные поражения.** Кости, суставы, околосуставные ткани и сухожилия поражаются путём инокуляции или по контакту. Возбудители: *M. abscessus* и *M. fortuitum*.

**Диссеминированная форма.** Вызывается *M. avium*. Диссеминация у иммунокомпрометированных больных может быть обусловлена другими микобактериями.

## СИФИЛИС

Сифилис (люэс) — хроническое инфекционное венерическое заболевание с полиморфными поражениями и последовательной сменой стадий (периодов) болезни. Возбудитель сифилиса — бледная спирохета (*Treponema pallidum*) — анаэробный микроорганизм. Установлено наличие L-форм возбудителя, с чем связывают серорезистентность. Заражение происходит половым и неполовым (бытовой, профессиональный) путями. Возможно внутриутробное заражение плода.

**Патологическая анатомия.** Изменения при сифилисе определяются периодом болезни.

*Первичный период* (до 7 нед после двухнедельного периода инкубации) характеризуется сифилитическим, или твёрдым, шанкром в зоне входных ворот инфекции. Шанкр — уплотнённый округлый узелок или бляшка с эрозированной поверхностью. Регионарные лимфатические узлы увеличены. Формируется первичный сифилитический комплекс.

*Вторичный период* — период генерализации инфекции длится 3–4 года; характеризуется появлением на коже и слизистых оболочках воспалительных высыпаний — вторичных сифилидов с экссудативными и некробактериальными реакциями. Основные разновидности сифилидов: розеола, папулы, пустулы. Появляются пигментные пятна, участки облысения (сифилитическая алопеция). Возможно поражение ЦНС, костей, суставов, глаз и др. Важные поражения внутренних органов — гепатит, нефрозонефрит, сифилитический мезаорит, миокардит, нейросифилис.

*Третичный период* характеризуется наличием очагов продуктивно-некротического воспаления в виде бугорковых высыпаний и гумм, а также интерстициальными воспалительными изменениями внутренних органов. Гуммы изъязвляются, подвергаются рубцеванию, иногда обызвествлению. Гуммозные деструктивные поражения ротоносоглотки в исходе приводят к нарушениям речи, глотания, дыхания, деформируют лицо (разрушение носа, перфорация твёрдого нёба).

Врождённый сифилис (МКБ: А50 Врождённый сифилис) сходен со вторичным и третичным периодами заболевания, отличается полиморфизмом проявлений. Клинико-анатомически выделяют: сифилис мертворождённых, недоношенных плодов, ранний врождённый сифилис новорождённых и грудных детей и поздний врождённый сифилис детей дошкольного, школьного возраста и взрослых.

**Морфологические проявления** сифилиса: клеточная лимфоплазматическая инфильтрация, околосоудистая локализация инфильтратов, эндартериит и эндофлебит, при третичном сифилисе — туберкулоидный характер инфильтрата, казеозный некроз. Дифференциальную диагностику проводят с туберкулёзом. При сифилисе в воспалительном инфильтрате преобладают плазматические клетки, встречаются также гигантские клетки инородных тел. Опорным пунктом диагностики могут служить облитерационные изменения сосудов (кроме

уплотнённой эритемы). В клинической диагностике ведущие методы — обнаружение бледных спирохет в отделяемом шанкра и серологические реакции.

**МКБ:** А50 Врождённый сифилис. А51 Ранний сифилис. А52 Поздний сифилис. А53 Другие и не уточнённые формы сифилиса.

**Примечание.** Термин «сифилис» берёт начало от имени пастуха Сифилуса (Syphilus) — героя одноимённой поэмы врача Дж. Фракасторо (слово, возможно, происходит от греч. *sys* — свинья и *phifos* — друг).

## ЛЕПРА

Лепра (болезнь Хансена–Найссера, проказа; МКБ: А30 Лепра [болезнь Гансена]) — хронический инфекционный гранулематоз с поражением кожи, периферической нервной системы, глаз и внутренних органов. Возбудитель заболевания — *Mycobacterium leprae* (палочка Хансена–Найссера). Единственный источник передачи — больной человек. Заражение происходит контакт-ным или воздушно-капельным путём. Основные очаги лепры — страны Юго-Восточной Азии и тропической Африки. Общее число больных в мире — до 12 млн человек. Особенности эпидемиологии связаны с генетически детерминированной чувствительностью к возбудителю лепры. Выделены 3 формы заболевания: лепроматозная; туберкулоидная; неопределённая, или пограничная.

У лиц с гаплотипом HLA-DR2-DQW1 чаще встречается лепроматозная, а при гаплотипах HLA-DR2 и HLA-DR3 — туберкулоидная форма заболевания.

## Патологическая анатомия

**Лепроматозная лепра** (МКБ: А30.5 Лепроматозная лепра). В очагах поражения обнаруживаются массивные гранулематозные инфильтраты, в основном представленные макрофагами и крупными пенистыми клетками (клетки Вирхова). В цитоплазме лепроматозных клеток при окраске по Цилю–Нильсену выявляются скопления лепрозных палочек в виде глыбок или пачки сигар. Поражения носят генерализованный характер. Инфильтративно-узловые поражения (лепромы) изъязвляются (возможно присоединение вторичной инфекции), а затем рубцуются. Возможна бластоматозная трансформация. Поражение нервов с их утолщением сопровождается расстройствами чувствительности, парезами, контрактурами, мутиляциями. При генерализации процесса лепромы локализуются на коже лица и конечностей, слизистой носа и рото-глотки; поражаются глаза, периферические нервы, лимфатические узлы, развиваются оститы и очаги остеомаляции. Своеобразная маскаобразная деформация на основе лепроматозных изменений — «львиное лицо» (*facies leonina*). Данная форма лепры наиболее контагиозна.

**Туберкулоидная лепра** (МКБ: А30.1 Туберкулоидная лепра). При туберкулоидной нервной или пятнисто-анес-

тетической лепре лепроматозные инфильтраты кожи и слизистых ограничены, представлены напоминающими саркоидоз эпителиоидно-клеточными скоплениями, иногда с примесью лимфоцитов и многоядерных гигантских клеток. В поражённых нервах (в отличие от кожи) может развиваться казеозный некроз очагов поражения («колликвативный неврит»). Кожные поражения чётко очерчены, гиперпигментированы. Характерны участки анестезии, трофические расстройства и параличи.

**Неопределённая лепра** (МКБ: А30.0 Недифференцированная лепра) имеет сходство с туберкулоидной. Характерны кожные высыпания и поражения периферических нервных стволов; не исключён переход в более тяжёлые формы.

**Осложнения:** деформации конечностей, контрактуры, мутиляции, слепота, амилоидоз.

**Диагностика:** обнаружение микобактерий лепры в соскобах из области очагов поражения, тканевых биоптатах (особенно нервных стволов). Дифференциальная диагностика зависит от формы лепры, проводится с сифилисом, туберкулёзом, саркоидозом, фрамбезией, периферической невропатией и другими заболеваниями.

## БРУЦЕЛЛЕЗ

Бруцеллёз (мальтийская лихорадка, болезнь Банга; МКБ: А23 Бруцеллёз) — инфекционное распространённое антропозоонозное заболевание. Протекает в остром и хроническом вариантах с поражением опорно-двигательной, нервной и других систем. Возбудители — грам-отрицательные бактерии рода *Brucella*: *B. meli-tensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*. Характерны изменчивость и способность образовывать L-формы. Источник инфекции — овцы, козы, свиньи, а также лошади, мулы, олени, верблюды, собаки, кошки и др. К бруцеллам восприимчивы более 60 видов позвоночных. Заражение происходит контактным и алиментарным путями, возможно аспирационное заражение. Заболевают чаще лица, имеющие контакт с больными животными. Для бруцеллёза типична сезонность появления. В области входных ворот инфекции изменения отсутствуют. Инкубационный период — до 3 нед. Бруцеллы накапливаются в лимфатических узлах, затем происходит гематогенная генерализация. Заболевание протекает на фоне выраженной сенсibilизации организма. В диагностике решающее значение имеет выделение бруцелл.

**Патологическая анатомия.** Различают острую, подострую и хроническую стадии заболевания.

**Острая стадия** (1–2-й месяцы болезни) характеризуется генерализацией инфекции с развитием гиперергической реакции. Развиваются лимфаденопатия, увеличение печени и селезёнки. Выражены пролиферативные васкулиты с тромбозом и повышенной сосудистой проницаемостью. В паренхиматозных органах обнаруживаются дистрофические изменения и серозное воспаление.

**Подострая стадия** (3–4-й месяцы болезни) протекает с преобладанием тканевых проявлений ГЗТ. В различных органах появляются бруцеллёзные эпителиоидно-гигантоклеточные гранулёмы с примесью плазматических клеток и эозинофилов. В гранулёмах много сосудов; формирование некрозов нетипично. Продуктивно-деструктивное воспаление приобретает системный характер. Локальные проявления бруцеллёза — поражения печени (гепатит), сердца (полипозно-язвенный эндокардит и продуктивный миокардит), ЦНС (энцефаломиелит, менингит), почек (гломерулонефрит).

**Хроническая стадия** (длительность — более одного года) характеризуется наличием гранулематоза, васкулитов, развитием дистрофии, атрофии и склероза паренхиматозных органов. Выражены органые поражения (формы):

сердечно-сосудистая (полипозно-язвенный эндокардит аортальных клапанов и продуктивный миокардит);

нейробруцеллёз (менингоэнцефалит, невриты, радикулиты);

гепатолиенальная (с исходом в цирроз);

урогенитальная (межтоточный гломерулонефрит, орхиты и эпидидимиты с бесплодием);

костно-суставная — остеомиелит, артриты, бурситы; гранулематозный процесс развивается в мышцах, сухожилиях, синовиальных оболочках, околоуставной жировой клетчатке.

## САП

Сап (МКБ: А24.0 Сап) — острая инфекционная зоонозная болезнь, вызываемая грамотрицательной палочкой *Pseudomonas mallei*. Протекает с формированием гранулём и гнойно-некротических поражений. Основной резервуар инфекции — больные сапом лошади, мулы, ослы, верблюды, козы, хищники (собаки, кошки, львы, тигры, леопарды, барсы, рыси). К заражению чувствительны некоторые лабораторные животные (хомяки, морские свинки). Возбудитель сапа проникает через повреждённые кожные покровы, слизистые, конъюнктиву, дыхательные пути и пищеварительный тракт. В местах внедрения формируются гранулёмы с гнойно-некротической реакцией сапных очагов. Распространение возбудителя лимфогематогенное. Течение заболевания имеет септико-пиемический характер.

**Патологическая анатомия.** Типичные тканевые проявления — формирование гранулём и разнове-

ликих очагов с эпителиоидно-клеточным грануляционным валом и центральным скоплением распадающихся лейкоцитов. Скопления ядерного детрита в очагах сапа — хроматорексис Унны. Гигантские многоядерные клетки отсутствуют. Очаги поражения сливаются в крупные абсцедирующие или изъязвляющиеся фокусы, с периферическим отёком, иногда с тромбозами. Характерно язвенно-деструктивное поражение верхних дыхательных путей с грубым рубцеванием при заживлении. Хронизация заболевания может сопровождаться кальцификацией поражённых лимфатических узлов. Сапные узелки, узлы, абсцессоподобные очаги встречаются во всех органах, но с наибольшей частотой — в полости носа, лёгких, коже. В лёгких, кроме сапного абсцедирования, может развиваться очаговая, лобулярная и сливная пневмония. Клиническое течение острое и хроническое (с поражением лёгких и носа). Прогноз неблагоприятный.

**Диагностика:** выделение из патологического материала возбудителя. Дифференциальная диагностика: туберкулёз, мелиоидоз, сибирская язва, оспа, сифилис, герпетическая инфекция, сепсис.

### ИЕРСИНИОЗ

Иерсиниоз (МКБ: A04.6 Энтерит, вызванный *Yersinia enterocolitica*; A28.2 Экстраинтестинальный иерсиниоз) — острая инфекционная болезнь, возбудитель — *Yersinia enterocolitica*, характеризуется разнообразием клинических форм, склонностью к генерализации. Резервуар заболевания формируют сельскохозяйственные и домашние животные, грызуны. Путь заражения алиментарный. В ЖКТ иерсинии проникают в слизистую оболочку, вызывают развитие энтерита, затем мезентериального лимфаденита. Форма иммунного ответа определяет тяжесть и направленность дальнейшего течения заболевания (длительное повышение титра IgM происходит при хронизации заболевания). Диссеминация инфекции сопровождается полиорганными поражениями и интоксикацией.

**Патологическая анатомия.** Выделяют 4 клинико-анатомические формы заболевания: гастроинтестинальную (с вариантами — гастроэнтерит, энтероколит, гастроэнтероколит), абдоминальную (варианты — мезаденит, терминальный илеит, острый аппендицит), генерализованную (смешанную и септическую) и так называемую вторично-оча-

говую (артрит, узловая эритема, миокардиты, синдром Райтера и др.).

В стенке кишечника находят инфильтрацию всех слоёв нейтрофильными лейкоцитами, мононуклеарами, эозинофилами, плазматическими клетками. Воспалительная инфильтрация сопровождается появлением иерсиниозных гранулём из эпителиоидных клеток и гигантских клеток Лангханса, характерны склонность гранулём к абсцедированию и наличие в клеточном составе гранулём, как и в прилежащей ткани, сегментоядерных лейкоцитов.

В участках изъязвления обнаруживаются иерсинии. В увеличенных мезентериальных лимфатических узлах инфильтрация ПЯЛ, эозинофилами, гистиоцитами. Возможно формирование микроабсцессов. Печень увеличена, с дистрофическими изменениями гепатоцитов. Иногда развивается острый гепатит Селезёнка гиперплазирована (масса увеличивается в 1,5–2 раза), зародышевые центры крупные. Характерны системные васкулиты (васкулиты, тромбоваскулиты, фибриноидный некроз), с клиническим появлением у больных сыпи (95%), развитием гломерулонефрита.

Септическая форма (до 50% летальных исходов) протекает как септицемия и чаще наблюдается у лиц с иммунодефицитными состояниями, находящихся на гемо- и перитонеальном диализе и пр. Осложнения носят инфекционно-аллергический характер. Наиболее тяжёлые — перфорация язв кишечника с перитонитом, острый гепатит, пневмония.

### ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗ

Псевдотуберкулёз (МКБ: A.28.2 Экстраинтестинальный иерсиниоз) — острое инфекционное заболевание, зооноз группы иерсиниозов, вызываемый *Yersinia pseudotuberculosis* (серотипы I и III). Характеризуется алиментарным путём заражения, природной очаговостью, зимне-весенней сезонностью, поражением ряда органов и систем, склонностью к рецидивам. Основным источником инфекции — грызуны. Больной человек и носитель для окружающих не опасен. Основным путём передачи алиментарный (чаще с овощами). Проникновение бактерий в организм начинается со слизистой оболочки ротоглотки, а именно с развития фарингита и нередко шейного лимфаденита. Бактериемия сопровождается симптомокомплексом скарлатиноподобной лихорадки. Абдоминальные формы заболевания может осложнить развитие перитонита. Обычный исход — выздоровление.

**Патологическая анатомия.** Основные клинико-анатомические формы: фарингеальная (с появлением розеолезной, папулезной или геморрагической сыпи на коже, боковых поверхностях туловища, внутренней поверхности бёдер, рук, области крупных суставов), энтероколитическая (с мезаденитом), артрал-

гическая, генерализованная (чаще септическая). Тяжело протекающие формы заболевания сопровождаются увеличением печени (с нарушением функций), селезёнки, развитием «инфекционно-токсической почки», реже — очаговыми поражениями мозговых оболочек и коры головного мозга. Морфологически в поражённых тканях альтеративно-экссудативные и продуктивные изменения. Лимфатические узлы гиперплазированы. В них увеличены герминативные центры, встречаются участки глыбчатого распада лимфоцитов. Формируются абсцедирующие эпителиоидно-клеточные гранулёмы. Клеток типа Лангханса в гранулёмах немного. Наблюдаются расстройства кровообращения, появление мелких абсцессов и участков некроза с периферической гранулематозной реакцией в печени. Описаны инфильтративно-деструктивные изменения жёлчных протоков. Известно развитие продуктивных васкулитов и фибриноидного некроза сосудов. Наиболее достоверна бактериологическая диагностика заболевания. Для целей тканевого выявления возбудителя эффективна окраска азуром и эозином.

### БОЛЕЗНЬ КОШАЧЬИХ ЦАРАПИН

Фелиноз (гранулёма Моллара; МКБ: А28.1 Лихорадка от кошачьих царапин) — острое инфекционное заболевание, возникающее после укуса и царапин кошки, характеризуется наличием в месте внедрения инфекции первичного аффекта, развитием регионарного лимфаденита. Возбудители: *Rochalimaea henselae* (*Bartonella henselae*) — плеоморфная грамотрицательная бактерия, сходная с риккетсиями; *Afpia felis* — неферментирующая грамотрицательная палочковидная бактерия. Зооноз, основной источник: кошки и грызуны. Инфицирование человека происходит при нарушении целостности кожных покровов как последствие царапин и укусов или через слизистые глаз, рта и носовой полости при попадании слизи из дыхательных путей и слюны кошки. От человека к человеку заболевание не передаётся. Распространение повсеместное. Заболеваемость 10 на 100 000 населения.

**Патологическая анатомия.** Возникающий в месте внедрения (обычно кисть, предплечье) первичный аффект представляет собой папулу, легко нагнаивающуюся или изъязвляющуюся. Регионарные лимфатические узлы (в 80% заболевания — один узел) увеличиваются, абсцедируются. Гистологически в них отмечается неспецифическая реактивная гиперплазия (фолликулярного типа). Характерна гистиоцитарная гиперплазия. Реже — явления пол-

но-кровия, отёк, появление в синусах лейкоцитов и лимфоцитов. Формирующиеся очажки некротизации и абсцедирования отграничены эпителиоидно-клеточным валом с клетками Лангханса. Для абсцессов характерны выраженный кариорексис и щелевидность формы. Со стороны сосудов отмечают ангиоматоз, пелиоз, в участках абсцедирования могут встретиться эндофлебит и эндартериит. Для диагностики применяют окрашивание по Граму и Уртинну—Старри. Дифференциальный диагноз проводят с туберкулёзом, хламидиозами, иерсиниозом, токсоплазмозом.

**Клинические формы:** кожно-железистая, окологландулярная (с синдромом Парино — односторонний конъюнктивит, отёчность век, припухлость и болезненность околоушных и подчелюстных лимфатических узлов), орофарингеальная, ангинозная и абдоминальная формы. Реже отмечают поражение ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит, радикулиты) и костей. Из возможных осложнений выделяют развитие интерстициальной пневмонии (при ангинозной форме заболевания). Течение заболевания до 4 мес. Прогноз благоприятный.

### МИКОЗЫ

Микозы (МКБ: В35—В49 Микозы) вызывают патогенные и условно-патогенные грибы. Часть грибов обладает диморфизмом: в естественных условиях имеют сапрофитическую форму (чаще мицелии), а в культуре и в тканях — паразитическую (дрожжеподобные, сферические элементы). Заболевание может быть связано с несколькими грибами одновременно. Заражение может быть экзогенным и эндогенным, поскольку часть грибов — сапрофиты. В основе тканевых реакций при микозах лежит воспаление с широким спектром проявлений — от инфильтративных до деструктивно-некротических. Важные компоненты воспаления — гранулематоз и возможность развития казеозного некроза, создающие диагностические трудности. Грибы обладают высоким сенсibiliзирующим, а также токсическим, тератогенным и онкогенным эффектами. В постановке диагноза имеют значение иммунологические методы, культуральное выделение гриба из патогенного материала. Среди гистологических методов высокой чувствительностью отличается импрегнация серебром по Грокотту. Микотические инфекции человека подразделяют на поверхностные — дерматомикозы и глубокие — системные или висцеральные. Развитию микозов способствуют нарушения иммунного гомеостаза.

### Кандидоз

Кандидоз (молочница, монилиаз; МКБ: В37 Кандидоз) — оппортунистический микоз с полиморфизмом локализаций (кожа, слизистые, лёгкие, органы ЖКТ). Этиология: гликогенофильные грибы рода *Candida* (до 90% заболеваний вызывает *Candida albicans*). Кандиды широко распространены во внешней среде, присутствуют на слизистых и коже. Иммунодефицитные состояния и нарушение микробного ценоза приводят к развитию заболевания. Контактная передача возбудителя не определена. Инфицирование детей возможно внутриутробное, при контакте с поражёнными родовыми путями, при кормлении грудью. Урогенитальный кандидоз передаётся половым путём. Кандидозная септицемия (при гематогенном диссеминированном кандидозе смертность достигает 75%) может развиваться при попадании инфекта через подключичный внутривенный катетер. Факторы риска: иммунодефицитные состояния, применение иммуносупрессивных ЛС, глюкокортикоидов, антибиотиков, пероральных контрацептивов, гемодиализ, длительная катетеризация кровеносных сосудов, гипергликемия. Основные клиничко-анатомические формы: кожно-слизистый кандидоз, кандидоз лёгких (милиарный, кандидозные бронхиты, пневмония и пр.), кандидоз ЖКТ, урогенитальный кандидоз (уретрит, цистит, пиелонефрит и др.), кандидозная септицемия, кандидозный менингит и др.

**Морфология.** Начальные проявления процесса — альтерация, экссудативное воспаление, в дальнейшем — грануляционное, напоминающее туберкулёз, но с выраженным лейкоцитарным компонентом. На этом фоне отмечается рост дрожжевого псевдомицелия и присутствуют округлые почкующиеся формы гриба. Кандиды формируют плёнки и вызывают изъязвления слизистых, прорастают стенки сосудов, что ведёт к гематогенной диссеминации. Интенсивная лейкоцитарная реакция наблюдается при сочетанной кандидозно-бактериальной (особенно стафилококковой) инфекции. Диагностика: выявление гриба окраской гематоксилином и эозином, по Граму–Вейгерту, ШИК-реакция, импрегнация по Грокотту.

### Аспергиллез

Аспергиллёз (МКБ: В44 Аспергиллёз) — оппортунистический микоз с широким спектром поражений и проявлений: от аллергических реакций до распространённых гнойных процессов.

Гриб-возбудитель относится к группе плесневых, стелющихся грибов-космополитов. Известно около 20 видов аспергилл. Чаще других встречаются *Aspergillus fumigatus* и *A. niger*. Вегетативное тело гриба состоит из дихотомически ветвящихся, членистых гифов, нитей со вздутиями на концах и радиальным расположением цилиндрических клеток, несущих цепочки спор. По своеобразной форме плодоносящей головки гриб получил название «леечный». Аспергиллёзные заболевания неконтагиозны, имеют определённую профессиональную принадлежность. Вспышки аспергиллёза известны среди лиц, контактирующих с солодом, мукой, тряпками, бумагой, птицами (голуби).

**Патологическая анатомия.** Выделяют следующие основные формы заболевания.

**Аллергический аспергиллёз** — экзогенный аллергический альвеолит на основе ГНТ при массивной ингаляции спор гриба и аллергический бронхолёгочный аспергиллёз в форме «летучих» лёгочных инфильтратов.

**Бронхолёгочный аспергиллёз** — неинвазивный при аспергиллёзном бронхите, с «летучими» инфильтратами и эозинофилией; инвазивный с хроническими воспалительными процессами (пневмония, абсцессы), инфарктами, инфильтратами, эозинофилией. При последней форме возможна диссеминация.

**Аспергиллёма** — аспергиллоид-мицетома — опухолеподобное образование в лёгких, связано с сапрофитированием гриба при бронхите, бронхоэктазах, абсцессах, полостях распада при опухолевом росте, в стенке каверны или кистоподобной (в исходе туберкулёза) полости. Прорастание аспергиллами стенки сосуда ведёт к диссеминации или кровотечению. Редко наблюдаются аспергиллёмы головного мозга.

**Диссеминированный аспергиллёз** развивается у лиц с тяжёлыми иммунодефицитными нарушениями. В числе органных локализаций выделяются очаговое поражение ЦНС и менингиты.

**Аспергиллотоксикоз** возникает при употреблении заражённых плесневыми грибами продуктов.

Воспалительные проявления аспергиллёза — комбинация альтеративных, серозно-гнойных и грануляционных (с присутствием многоядерных гигантских клеток) изменений. Диагностика основана на выделении гриба путём культивирования и использования цитологических и морфологических методов.

### Пенициллез

Пенициллёз (МКБ: В48.4 Пенициллез) — глубокий микоз, по совокупности проявлений близкий к аспергиллёзу. Возбудители — распространённые повсеместно грибы рода *Penicillium*. Нити гриба септированы, плодоносящая головка имеет вид кисточки (отсюда название гриба — «кистевик»).



Лёгочные формы заболевания протекают в форме псевдотуберкулёзных поражений и мицетом. Тканевая реакция гнойно-грануляционная. Из элементов гриба в тканях обычно находят характерный мицелий. Диагностика культуральная и морфологическая.

### Криптококкоз

Криптококкоз (болезнь Буссе–Бушке; МКБ: В45 Криптококкоз) — оппортунистический микоз с поражением ЦНС, лёгких, кожи. Развивается у иммунокомпromетированных лиц (составляет до 8% оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных). Возбудители — *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gatti* — грибы дрожжеподобной формы с характерной широкой желатиновой капсулой. При почковании гриба на широком основании формируется почка. Гриб монофазный — обладает культуральной и тканевой однотипностью. Естественная среда обитания — организм птиц (главным образом, голуби), почва, загрязнённая птичьим помётом. Птицы криптококкозом не болеют. Путь заражения — аэрогенный. От человека к человеку передача неизвестна. Без лечения больной погибает.

**Патологическая анатомия.** Основные клинико-анатомические формы заболевания — лёгочная (как «первичная»), диссеминированная и криптококковый менингит. Основные лёгочные проявления — развитие опухолеподобных (торулёма, криптококкома) или желатинозных пневмонических инфильтратов в средних и базальных отделах лёгких, деструктивные бронхиты и бронхиолиты. Диссеминированные поражения имеют сходство с туберкулёзом. Гранулематозная тканевая реакция слабая, в виде гистиоцитарных инфильтратов или эпителиоидно-клеточного вала с многоядерными гигантскими клетками. В очагах поражения при рутинных окрасках легко обнаруживаются криптококки, расположенные вне- и внутриклеточно. Диагноз ставят на основании культуральных, морфологических, серологических методов исследования.

### Бластомикоз

Бластомикоз (болезнь Джилкрайста; МКБ: В40 Бластомикоз) — системный микоз. Возбудитель — диморфный гриб *Blastomyces dermatitidis*, почвенный сапрофит. Тканевая форма — дрожжевая, с двуконтурной капсулой и единственной почкой, культуральная — мицелиальная. Ареал

распространения: бассейны рек Миссисипи, Миссури, район Великих озёр, Венесуэла, Австралия, некоторые страны Африки. Заражение аэрогенное и контактное — через кожу.

**Патологическая анатомия.** Основные клинико-анатомические формы: лёгочная, кожная, костная, мочеполовая. При диссеминации возможно поражение ЦНС (менингиты, абсцессы), перикарда, ЖКТ, надпочечников. При наиболее частой лёгочной форме поражения развиваются микотический бронхит, пневмонии, очаги и каверны, имитирующие туберкулёзные поражения, включая кальцификацию. При прогрессирующих лёгочных формах микоза может развиваться РДСВ. У 3–10% больных наблюдается менингит. Тканевая реакция при бластомикозе характеризуется как пиогранулематозная. Эпителиоидно-гигантоклеточные гранулёмы могут казеифицироваться. Диагностика культуральная и морфологическая. Бластомицеты достаточно хорошо выявляются даже при окраске гематоксилином и эозином.

### Паракокцидиоидомикоз

Паракокцидиоидомикоз (болезнь Лютца–Спендоре–Алмейды, бластомикоз бразильский, бластомикоз южноамериканский, паракокцидиоидоз; МКБ: В41 Паракокцидиоидомикоз) — глубокий системный микоз. Возбудитель — *Paracoccidioides brasiliensis* — имеет дрожжеподобную форму с множественными почками, придающими контуру клетки сходство с штурвальным колесом. В культурах грибок имеет дрожжевую и мицелиальную формы. Паракокцидиоидомикоз эндемичен, встречается в сельскохозяйственных районах Бразилии и Колумбии.

**Патологическая анатомия.** Основные клинико-анатомические формы: лёгочная — с микроабсцессами, пневмоническими фокусами, казеозоподобными очагами, массивными плевральными наложениями, развитием «сотового лёгкого»; кожная — с веррукозными поражениями (псевдоэпителиоматозная гиперплазия), лимфатическая и пр. К лёгочным поражениям у 30% больных присоединяется туберкулёз. Гранулематозная тканевая реакция напоминает туберкулёз, отличается умеренным характером, примесью лейкоцитов, может наблюдаться и казеификация гранулём. Тканевые элементы гриба выявляют окраской гематоксилином и эозином, оптимален метод Грокотта.

### Зигомикоз

Зигомикоз (фикомикоз; МКБ: В46 Зигомикоз) — глубокий оппортунистический микоз, вызываемый грибами класса *Zygomycetes*. Среди грибов класса *Zygomycetes* в патологии человека чаще других встречаются виды *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*. Грибы отличает наличие широких несептированных гиф. Крупные спорангии на концах гиф обычно в тканях не выявляются.

**Патологическая анатомия.** Ингаляция спорангиоспор вызывает поражение носовой полости и придаточных пазух с распространением через решётчатую кость в полость черепа (риноцеребральная форма). Лёгочные формы напоминают аспергиллёз. Прорастание грибом сосудов сопровождается тромбозами, развитием инфарктов. Выделяют также формы с поражением кожи и ЖКТ. Воспалительная тканевая реакция чаще носит гнойный характер. Воспалительный инфильтрат может быть с примесью эозинофилов. При генерализации прогноз плохой. Диагностика основана на выделении и идентификации зигомицетов.

### Гистоплазмоз

Гистоплазмоз (болезнь Дарлинга; МКБ: В39 Гистоплазмоз) — системный микоз, вызываемый *Histoplasma capsulatum*. Возбудитель гистоплазмоза — диморфный грибок, встречается в виде дрожжеподобных крупных «сдвоенных» клеток и мицелия. Поражает человека, домашних животных, грызунов, птиц. Ареал распространения находится в пределах 35° к северу и югу от экватора. Только в США инфицировано гистоплазмозом до 40 млн. человек. В 2–5% гистоплазмоз выявляют при ВИЧ-инфекции. Основной путь заражения — вдыхание элементов гриба с пылью. В эндемичных районах часто сочетание туберкулёза, гистоплазмоза и параккоцидиоза.

**Патологическая анатомия.** Основные клинико-анатомические формы: лёгочная и генерализованная. Лёгочный гистоплазмоз чаще протекает по типу первичного туберкулёзного комплекса с множественными крупными кальцификатами, как острый диссеминированный — доброкачественный и прогрессирующий (с лихорадкой, сыпью, поражением слизистых оболочек, полиаденитом, артралгиями) и хронический прогрессирующий с развитием каверн. Очаги лёгочных поражений известны как гистоплазмозы. Африканский вариант заболевания протекает с фистулёзно-гнойным поражением кожи, слизистых

оболочек, костной ткани и внутренних органов. Нередко сочетание гистоплазмоза и туберкулёза. В основе тканевых проявлений — сходные с туберкулёзом изменения — макрофагальные скопления, эпителиоидно-гигантоклеточные гранулёмы, некротизация. Клетки гриба находят внутри макрофагов и в участках некроза. Диагностика: культуральный, морфологический и серологические методы; кожный тест с гистоплазминовым Аг.

### Кокцидиоидомикоз

Кокцидиоидомикоз (болезнь Вернике—Посады; МКБ: В38 Кокцидиоидомикоз) — неконтагиозный системный микоз с множественными поражениями лёгких, кожи, костей, мозговых оболочек, глаз, мочеполовой системы. Возбудитель — *Coccidioides immitis*, вегетирующий в почве эндемичных зон. Рост гриба в почве мицелиальный. Мицелий формирует артроспоры. Артроспоры устойчивы к высушиванию и температурным перепадам, являются инфицирующим элементом. Тканевая форма — округлые сферулы (до 200 мкм), содержащие мелкие эндоспоры, рассеивающиеся в организме при разрыве контурной клеточной стенки. Эндемичные районы в Центральной и Южной Америке (регионы засушливого климата с коротким периодом интенсивных дождей). Эпидемическая опасность возникает при проведении сельскохозяйственных работ, дорожном строительстве, археологических раскопках.

**Патологическая анатомия.** Основные клинико-анатомические формы: лёгочная (около 8% из числа инфицированных) — первичная, гриппоподобная, с температурной реакцией, ночными потами, аллергическими высыпаниями и пневмоническими изменениями; промежуточная — по типу хронического неспецифического заболевания с образованием абсцессов и каверн (кокцидиоидом) и поражением лимфатических узлов; диссеминированная — хроническая, с множественными локализациями, фистулами. Из внелёгочных локализаций, составляющих 1%, в 0,5% развивается менингит. В поражённых тканях гнойно-гранулематозное воспаление с некротизацией. В участках распада выявляются сферулы гриба. Эффективна постановка кожного теста к сферулину или кокцидиоидину. Используют культуральные и морфологические методы. В ткани биоптатов элементы гриба обнаруживаются при окраске гематоксилином и эозином и специфических к микозам методиках.

## ГЕЛЬМИНТОЗЫ

Гельминтозы (МКБ: В65–В83 Гельминтозы) — болезни, возникающие в результате внедрения в организм человека паразитических червей. В группировке гельминтов 4 основных класса: трематоды (сосальщики), цестоды (ленточные), акантоцефалы (скребни), нематоды (круглые). Около 250 видов гельминтов встречаются у человека. Цикл развития гельминтов может проходить с участием промежуточных хозяев (биогельминты) и без их смены (геогельминты). Гранулематозные изменения могут вызвать различные паразитарные черви — цестоды, шистосомы, филярии, парагонии и др.

### Эхинококкоз, альвеококкоз

Эхинококкоз (МКБ: В67 Эхинококкоз) — гельминтоз (цестодоз), характеризующийся формированием эхинококковых кист в различных органах. Наиболее распространены два вида гельминта — *Echinococcus granulosus*, вызывающий гидатидозную форму поражения (эхинококкоз), и *Alveococcus multilocularis*, вызывающий альвеолярную форму поражения (альвеококкоз). Основной резервуар эхинококкоза — собаки и волки. Промежуточные хозяева — крупный рогатый скот, грызуны, олени и человек, который заражается от собак. Онкосферы гельминта проникают через кишечную стенку в портальную систему, депонируются в печени или разносятся в другие органы.

**Патологическая анатомия.** Онкосферы формируют в поражённых органах паразитарные одно- и многокамерные кисты, окружённые капсулой с гигантоклеточной реакцией во внутренних слоях, клеточным инфильтратом с примесью эозинофилов, возможными васкулитами, развитием некроза. Рост альвеококка инфильтрирующий, за счёт дочерних пузырей, осложняется лимфогематогенным метастазированием.

## Неинфекционные гранулематозные болезни

Гранулематозы неинфекционной этиологии: силикоз, асбестоз, талькоз, антракоз, силикоантракоз, алюминоз, бериллиоз, цирконийоз, багассоз, биссиноз, амилоз. Ниже рассмотрен силикоз, остальные пневмокониозы и интерстициальные пневмониты рассмотрены в статьях «Пневмокониозы», «Пневмонит», «Лёгкое» приложения «Справочник терминов».

**Силикоз** (МКБ: J60 Пневмокониоз угольщика; МКБ: J62.8 Пневмокониоз, вызванный другой пылью, содержащий кремний) — фиброгенный пневмокониоз, возникающий вследствие вдыхания частиц оксида кремния. Частицы оксида кремния поглощаются альвеолярными макрофагами и повреждают мембраны фаголизосом. Высвобождаемые цитотоксические ферменты вызывают гибель макрофагов-кониофагов; продукты распада стимулируют фибробласты, что ведёт к фиброзу лёгочной ткани.

**Патологическая анатомия.** Силикоз протекает с развитием в лёгких силикотических узелков, пневмосклероза, бронхоэктазов, эмфиземы. Распад силикотических узлов ведёт к формированию силикотических каверн. Силикотические узелки и склероз находят в торакальных лимфатических узлах. Реже силикотические узелки находят в селезёнке, печени, костном мозге. Силикотические узелки представлены полицентрически расположенными коллагеновыми волокнами. Возможно вихреобразное расположение волокон. Локализуются в просвете альвеол, альвеолярных ходов, на месте лимфатических сосудов. Внутриклеточно (в кониофагах) и внеклеточно обнаруживаются пылевые частицы. Силикотическая соединительная ткань малоустойчива к воздействию коллагеназы. Распад силикотических узлов — основа появления силикотических каверн. Выделяют узелковую и диффузно-склеротическую формы поражений.

**Осложнения:** прогрессирующий пневмосклероз, пневмоторакс, лёгочное сердце, присоединение вторичных инфекций и туберкулёза.

**Дифференциальная диагностика:** туберкулёз, антракоз, саркоидоз.

## Гранулематозные болезни неясной этиологии

К гранулематозным заболеваниям неясной этиологии относят саркоидоз, болезнь Крона, гигантоклеточный височный артериит, гранулематозный гигантоклеточный артериит других артерий (мозговых, венечных, органов малого таза у женщин), аллергический гранулематозный васкулит, ревматоидный артрит, гранулематозный первичный билиарный цирроз печени, гранулематоз Вегенера, синдром Черджа—Стросса, гигантоклеточный гранулематозный тиреоидит де Кервена, гранулематозный мастит, гранулематозный орхит, гранулематозный простатит, идиопатический гранулематозный деструктивный гипопизит, гигантоклеточный гранулематозный миокардит, панникулит Пфайфера—Уэбера—Крисчена и Ротмана—Макаи, ювенильный ксантогранулематоз, ксантогранулематозный пиелонефрит, ксантогранулематозный холецистит, малакоплакию.

## Саркоидоз

Саркоидоз (МКБ: D86 Саркоидоз) — гранулематозное заболевание с поражением многих органов и тканей (лимфатические узлы, лёгкие, кожа, кости и др.). Этиология неясна. Изучается этиологическая взаимосвязь с туберкулёзом путём поиска культур-ревертантов — ультрамелких фильтрующихся форм возбудителя туберкулёза в очагах саркоидоза. Распространённость саркоидоза в России — 3:100 000.

**Патологическая анатомия.** Основа морфологических проявлений — неказеифицирующиеся хорошо очерченные эпителиоидно-клеточные гранулёмы с гигантскими многоядерными клетками и примесью гистиоцитов и лимфоцитов. В гигантских клетках обнаруживаются кальцифицированные конхоидальные включения Шауманна, астероидные кристаллические и пузырьковидные тельца. Менее характерно наличие фибриноидного и ограниченного казеозного некроза. Исход гранулём — фиброз с гиалинизацией. Фиброз начинается с периферии гранулём и придаёт им «штампованный вид».

**Эволюционные фазы гранулём:** пролиферативная, гранулематозная и фиброзно-гиалинозная. Для саркоидных гранулём, по сравнению с туберкулёзом, характерны меньшие размеры, монотонность структуры, отсутствие корреляции между тканевыми и клиническими проявлениями активности заболевания.

**Основные клинико-анатомические формы:** саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов; саркоидоз лёгких и внутригрудных лимфатических узлов; саркоидоз лёгких; саркоидоз лёгких в комбинации с поражением (единичным) других органов; генерализованный саркоидоз с полиорганными поражениями. Поражение лёгких и лимфатических узлов наблюдается у 90%, глаз и кожи — у 25% больных.

Ряд локализаций саркоидоза требует детализации форм поражения. При саркоидозе кожи выделяют:

- клинически типичные формы (кожный саркоид Бека, озноблённая волчанка Бенье—Теннессона, ангиолюпоид Брока—Потрие, подкожный саркоид Дарье—Русси);
- клинически атипичные формы (пятнистый саркоидоз, лихеноидный саркоидоз, псориазоподобный саркоид, саркоид типа себорейной экземы и др. формы);
- неспецифические поражения кожи (узловатая эритема, другие дерматозы — пруриго, многоформная экссудативная эритема и пр.).

**Клиническое течение** саркоидоза отличает фазность — последовательная смена высокой активности, регрессии и стабилизации. По характеру течения выделяют abortивное, замедленное, прогрессирующее и хроническое течение саркоидоза.

**Осложнения:** стеноз бронха, гипопневматоз, ателектаз, пневмосклероз (постсаркоидный), эмфизема (диффуз-

ная, буллёзная), адгезивный плеврит, фиброз корней лёгких с кальцификацией внутригрудных лимфатических узлов, лёгочное сердце.

**Диагностика** саркоидоза только на тканевом уровне возможна лишь при наличии чётко отграниченных гранулём с кольцевидным периферическим фиброзом. Дифференциальная диагностика проводится с широким спектром гранулематозных заболеваний, с учётом клинических особенностей и данных лабораторного исследования.

**Синонимы:** Бека болезнь, Бека саркоид, Бенье—БекаШауманна синдром, Бенье—Бека—Шауманна болезнь, Шауманна синдром, гранулематоз доброкачественный, лимфогранулематоз доброкачественный, ретикулоэндотелиоз эпителиоидно-клеточный хронический, Шауманна доброкачественный лимфогранулематоз.

## Гранулематоз Вегенера

Гранулематоз Вегенера (МКБ: M31.3 Гранулематоз Вегенера) — системный продуктивно-деструктивный васкулит мелких и средних артерий и вен с поражением верхних дыхательных путей, лёгких и почек. Предполагается наличие Ag неуточнённой природы, изначально поступающего в верхние дыхательные пути. В основе патогенеза — иммунологические процессы, что подтверждает наличие циркулирующих и фиксированных иммунных комплексов в сочетании с гранулематозной реакцией. Выявлены аутоантитела к миелобластину и связь с HLA-B7, HLA-B8 и HLA-DR.

**Патологическая анатомия.** Основа морфологических проявлений — системный некротизирующий васкулит с гранулематозной реакцией, некротизирующий гранулематоз верхних дыхательных путей и лёгких, гломерулонефрит. Гранулематозная ткань по клеточному составу сходна с проявлениями туберкулёза. Радикальное отличие от туберкулёза — присутствие нейтрофильных лейкоцитов и наличие тромбоваскулитов. Кроме поражения дыхательного тракта с язвенно-некротическими изменениями и бронхопневмонией, типично развитие гломерулонефрита (мезангиопролиферативного, мезангиокапиллярного). При генерализации поражаются кожа, сердце (миокардит, коронарит, перикардит), нервная система, глаза, развивается суставной синдром и др. Исход продуктивно-деструктивных процессов — разрушение хрящевой перегородки носа с его деформацией, гнойный синусит и отит, формирование полостей распада в лёгких, кровотечения, развитие почечной недостаточности.

**Диагноз.** Проведение биопсии слизистой оболочки носа, лёгких, почек (выявление гранулём и тромбоваскулитов). Выявление АНЦА. Дифференциаль-

ную диагностику проводят с туберкулёзом, узелковым периартериитом, синдромами Гудпасчера и Чёрджа–Стросс.

### ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Идиопатические системные гранулематозные васкулиты — гетерогенная группа гранулематозных заболеваний взрослых и детей. Васкулиты определяют как воспалительное заболевание сосудов, выделяют генерализованные и локальные, первичные и вторичные. Этиология первичных васкулитов не разработана. Основные формы идиопатических гранулематозных васкулитов: гигантоклеточный артериит, артериит Такаясу, диссеминированный гранулематозный васкулит и ювенильный системный гранулематоз (лёгочный ангиит и гранулематоз, как и первичный ангиит ЦНС, принято включать в разделы органной патологии).

**Гигантоклеточный артериит** (МКБ: М31.5 Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией; МКБ: М31.6 Другие гигантоклеточные артерииты) — один из распространённых в странах Европы васкулитов, наблюдается обычно у лиц старше 58 лет (в 2–3 раза чаще у женщин), при заболеваемости в пределах 4–27 на 100 000 населения. Установлена этиологическая связь артериита с HLA-DR Ag и присутствием CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и макрофагов в стенке артерий. Основная локализация гигантоклеточного артериита: височная артерия. Из экстракраниальных локализаций выделяют поражение восходящего и нисходящего отделов аорты (в 10–15% сочетающееся с височным артериитом). Реже поражаются коронарные, висцеральные и артерии конечностей. Гранулематозные изменения в стенке сосуда носят туберкулоидный характер. В большей степени поражается средняя оболочка сосудистой стенки, во внутренней оболочке могут преобладать пролиферативно-фиброзные изменения с сужением просвета сосуда. Осложнения гигантоклеточных артериитов: развитие слепоты, инфаркты, аневризмы.

**Артериит Такаясу** (МКБ: М31.4 Синдром дуги аорты [Такаясу]) — воспалительного характера системное неясной этиологии заболевание сосудов. Поражаются аорта и её крупные ветви, лёгочные артерии, реже — артерии конечностей и коронарные; заболевание достаточно широко распространено, встречается в 6 раз чаще у женщин, чем у мужчин. У японцев и индусов выявлена ассоциация с HLA-B52 и DR2 Ag. Заболевание может проявляться окклюзивными или аневризматическими изменениями сосудов с широким спектром клинических проявлений и осложнений. При поражении аорты выделяют 4 варианта заболевания: болезнь «отсутствия пульса» — классический вариант при поражении восходящей аорты, её дуги, брахиоцефалических артерий; возможно с проявлениями аортальной недостаточности с преобладанием изменений в торакоабдоминальной части аорты; с тотальным поражением аорты; с преобладанием поражения лёгочной артерии. Гистологически идентичен идиопатическому гигантоклеточному артерииту.

Морфологически сходные артерииты имеют ряд клинических отличий: при артериите Такаясу возраст

больных к моменту клинических проявлений <40 лет. Отмечаются ослабление пульса, разница в уровне систолического АД (>10 мм рт.ст.) на обеих руках, ангиографические изменения.

**Диссеминированный гранулематозный васкулит** (МКБ: М31.8 Другие уточнённые некротизирующие васкулиты) — гетерогенная группа заболеваний, имеющих сходство с идиопатическим гигантоклеточным артериитом и артериитом Такаясу, характеризующихся распространённым гранулематозным васкулитом сосудов различного калибра, включая развитие гранулематозного гломерулонефрита; известны первичные кожные и висцеральные гранулематозные флебиты. В гранулематозной ткани могут отсутствовать гигантские клетки, иногда гранулёмы локализуются экстравакулярно. Болеют преимущественно мужчины. Гранулематозные изменения преимущественно поражают среднюю оболочку сосудистой стенки, но в аорте они могут одновременно выявляться в интиме и адвентиции.

### Болезнь Крона

Болезнь Крона (МКБ: К50 Болезнь Крона [регионарный энтерит]) — хроническое гранулематозное заболевание ЖКТ неясной этиологии. Предрасположенность к развитию заболевания связана с дефектами гена *NOD2*, кодирующего один из белков-активаторов каспаз. В кишечной стенке снижено количество CD8<sup>+</sup> Т-супрессоров. Чаще заболевают мужчины. Отмечается семейная предрасположенность.

**Патологическая анатомия.** Поражается любой отдел ЖКТ, наиболее часто — терминальный отдел подвздошной кишки. Характерно развитие саркомоподобного гранулематоза с эпителиоидными и клетками Лангханса; присутствуют также лимфоциты, гистиоциты и плазматические клетки. Стенка кишки утолщена. Глубокие линейные изъязвления, чередование очагов поражения с неизменёнными участками придают слизистой оболочке вид «бульжной мостовой». При рубцевании формируются вторичные стриктуры. Серозная оболочка содержит гранулёмы и спайки. Брыжейка склерозирована. Регионарные лимфатические узлы гиперплазированы.

### Гистиоцитоз X

Гистиоцитоз X (МКБ: D76.0 Гистиоцитоз из клеток Лангерханса, не классифицированный в других рубриках) — системное гранулематозное заболевание с пролиферацией гистиоцитов. Этиология неизвестна. По особенностям клинико-анатомических проявлений выделяют 3 формы гистиоцитоза.

Болезнь Леттерера–Сиве (острый прогрессирующий гистиоцитоз; МКБ: С96.0 Болезнь Леттерера–Сиве) со зло-

качественной пролиферацией гистиоцитов, наличием гигантских клеток, эозинофилов и клеток с пенистой протоплазмой;

Болезнь Хэнда–Шюллера–Крисчена с пролиферацией гистиоцитов и накоплением в них эфиров холестерина (клинически — несхарный диабет, экзофтальм, костные деструкции);

Эозинофильная гранулёма с наличием в клеточном инфильтрате гистиоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток.

Для лёгочных проявлений гистиоцитоза Х типичны раннее формирование кистозных изменений, эмфизематозных булл («сотовое лёгкое»), присоединение пневмофиброза. При хроническом течении заболевания с поражением лёгких развивается лёгочно-сердечная недостаточность, возможен рецидивирующий пневмоторакс.

## ИММУННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ\*

Иммунное воспаление — ответная реакция на первично возникший иммунологический конфликт в сенсibilизированном организме, а морфологическая основа реакций ГНТ (анафилаксия, феномен Артюса и т.п.) и ГЗТ (например, туберкулиновая реакция) — воспалительная. Пусковым механизмом воспаления является повреждение тканей, связанное с действием на неё иммунных комплексов «Аг-АТ», комплемента и ряда цитокинов и хемокинов. Изменения, возникающие при иммунном воспалении, развиваются в следующей последовательности: 1) об-

разование иммунных преципитатов (комплексов «Аг-АТ») в просвете венул; 2) связывание их с комплементом; 3) хемотаксическое действие преципитатов на ПЯЛ и аккумуляция их около вен и капилляров; 4) фагоцитоз и переваривание иммунных комплексов ферментами лизосом; 5) высвобождение лизосомальных ферментов и образование vasoактивных веществ; 6) повреждение ими сосудистой стенки в виде фибриноидного некроза с последующими периваскулярными кровоизлияниями и отёком окружающих тканей. В результате в зоне воспаления развивается экссудативно-некротическая реакция с серозно-геморрагическим экссудатом.

При реакции ГЗТ основная роль в очаге воспаления принадлежит Т-лимфоцитам и макрофагам, которые находят в ткани Аг и, уничтожая его, вместе с ним разрушают и ткани. Изменения микроциркуляторного русла при этом выражены слабо, ПЯЛ мало или они вообще могут отсутствовать. Инфильтрат представлен в основном лимфо-макрофагальными элементами, нередко с гигантскими клетками. Воспаление протекает по типу продуктивного — в виде гранулематозного или иногда межуточного и характеризуется затяжным течением, которое отражает иммунные, в том числе и аутоиммунные процессы, протекающие в организме.

Взаимоотношения между иммунитетом и воспалением рассмотрены в разделе «Воспаление и иммунитет» главы 4, а механизмы иммунного воспаления — в главе 6.

\* Автор раздела «Иммунное воспаление» — В.С. Пауков.

## ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ И КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ

Д.С. Саркисов, В.С. Пауков, П.Ф. Литвицкий

В этой главе рассмотрены общие вопросы приспособительных (адаптивных) реакций разных структур — от молекул до целостного организма — на воздействие повреждающих факторов (см. гл. 2 «Повреждения»), и в первую очередь — механизмы компенсации функций и принципы обеспечения приспособительных и компенсаторных реакций. Разобраны также представления об адаптационном процессе и стрессе. Крайние проявления эффекта сильного стрессорного воздействия на организм, не способный предупредить нарушение его гомеостаза, могут привести к значительным расстройствам жизнедеятельности и развитию экстремального (коллапса, шока, комы) или даже терминального состояния. Этим вопросам посвящена глава 26 («Экстремальные состояния»).

### Приспособление\*

Приспособление — широкое биологическое понятие, включающее филогенез, онтогенез, эволюцию, наследственность и все формы регуляции функций организма как в нормальных условиях, так и при патологии. Такое понимание термина принадлежит И.В. Давыдовскому [106], и с ним трудно не согласиться. С этих позиций сама жизнь есть непрерывное приспособление, адаптация индивидуума к постоянно меняющимся условиям внешней среды, сама жизнь есть адекватное отражение тех условий, того мира, в котором живёт организм. И от того, насколько выражена способность приспособления индивидуумов к меняющимся условиям внешнего мира, зависит адаптация к нему биологического вида, состоящего из индивидуумов. За миллиарды лет жизни на Земле постоянно менялись и меняются условия внешнего мира, и многие тысячи или сотни тысяч видов вымерли, не сумев приспособиться к новым условиям существования. Впрочем, и сейчас имеются некоторые виды животных, существующие уже сотни миллионов лет благодаря, очевидно, их необычайным приспособительным способностям. Таким образом, приспособление — понятие, в основном характеризующее возможности биологического вида, т.е. комплекс постоянно саморегулирующихся процессов, возникающих в организмах вида и позволяющих этому виду приспособиться к меняющимся условиям существования и выжить в этих условиях. Вместе тем это не означает, что приспособительные реакции свойственны только биологическому виду. Ими обладают и все индивидуумы, образующие вид, и проявляются они как в условиях здоровья, так и в условиях болезни. К

\* Авторы раздела «Приспособление» — Д.С. Саркисов, В.С. Пауков.

примеру, с помощью реактивности организм адаптируется к внешней среде, сохраняя гомеостаз, характерный для всех представителей данного вида, и вместе с тем изменения реактивности и гомеостаза являются звеньями патогенеза любой болезни. Болезнь — явление индивидуальное, и, следовательно, у конкретного больного видовой приспособительные реакции преломляются через его индивидуальные особенности, связанные с именно его реактивностью, возрастом, полом, условиями жизни и др. Поэтому проблема приспособления является не только биологической, но и медицинской, — проблемой патологии. Важно подчеркнуть, что в динамике болезни приспособительные реакции больного направлены на восстановление гомеостаза и адаптацию к новым условиям жизни, жизни после болезни. При этом гомеостатические реакции — реакции всего организма, направленные на поддержание динамического постоянства его внутренней среды. И в связи с этим все физиологические и общепатологические реакции (нарушения кровообращения, дистрофии, воспаление и др.) являются реакциями приспособительными, направленными на восстановление гомеостаза.

### Компенсация

Одной из форм приспособления является компенсация — совокупность реакций организма, возникающих при повреждениях или болезнях и направленных на возмещение нарушенных функций. И коль скоро эти реакции возникают при болезнях, следовательно они носят индивидуальный характер, ибо конкретной болезнью заболевает конкретный человек. Поэтому компенсаторные реакции — область медицины, область патологии. Этим они отличаются от видовых приспособительных реакций, которые обеспечивают жизнь организма и в норме, и в патологии. Вместе с тем компенсация нарушенных функций направлена на сохранение жизни, а следовательно также является приспособлением, но возникающим лишь в том случае, если организм терпит ущерб. Поэтому компенсаторные реакции более узкие, чем приспособительные, и соотносятся с ними как часть с целым. Разумеется, человек как индивидуум обладает собственными реакциями, но одновременно, являясь представителем биологического вида, он имеет и видовые приспособительные реакции. Во время болезни на восстановление гомеостаза, на выздоровление направлены и те, и другие реакции, и их труд-

но разделить. Поэтому в клинике их часто обозначают как компенсаторно-приспособительные реакции. Однако если это в какой-то степени оправдано с практической точки зрения, то по сути эти понятия не идентичны, ибо с приспособлением мы часто сталкиваемся в физиологических условиях, и именно приспособительные реакции позволяют не заболеть и исключают необходимость развития компенсаторных реакций организма.

И приспособление, и компенсация объединяются понятием адаптационный процесс.

## Адаптационный процесс\*

Адаптационный процесс — общая, генерализованная, стадийно развивающаяся реакция организма. Основное биологическое значение адаптационного процесса заключается в приспособлении организма к изменениям внешней или внутренней среды.

Адаптационный процесс — общая реакция организма на действие необычного для него фактора внешней или внутренней среды. Эта реакция характеризуется стадийными специфическими и неспецифическими изменениями жизнедеятельности: как правило, она обеспечивает повышение резистентности организма к воздействию на него фактору и как следствие — приспособляемости его к меняющимся условиям существования.

Впервые представление об адаптационном процессе (синдроме) было сформулировано патологом Г. Селье в 1935–1936 гг. Селье выделял общую и местную его формы.

### Виды адаптационного процесса

- Общий (генерализованный, системный) адаптационный процесс характеризуется вовлечением в него всех или большинства органов и физиологических систем организма.
- Местный адаптационный процесс наблюдается в отдельных тканях или органах при их альтерации, возникает при локальных повреждениях тканей, развитии в них воспаления, опухолей, аллергических реакций и других местных патологических процессов. Однако и местный адаптационный процесс формируется при большем или меньшем участии всего организма.

При оптимальной реализации процесса адаптации формируется отсутствовавшая ранее

\* Автор раздела «Адаптационный процесс» — П.Ф. Литвицкий.



высокая устойчивость организма к фактору, вызвавшему этот процесс, а нередко и к раздражителям другого характера (феномен перекрёстной адаптации).

Адаптация организма к чрезвычайным факторам характеризуется активацией специфических и неспецифических реакций и процессов (рис. 5-1).

- Специфический компонент развития адаптации обеспечивает приспособление организма к действию конкретного фактора (например, к гипоксии, холоду, физической нагрузке, значительному избытку или недостатку какого-либо вещества, существенному сдвигу важного параметра гомеостаза и т.п.).
- Неспецифический компонент механизма адаптации заключается в общих, стандартных, неспецифических изменениях в организме, возникающих при воздействии любого фактора необычной силы, характера и/или длительности. Эти изменения описаны как стресс-реакция, или стресс.

#### Причины возникновения адаптационного процесса

Причины возникновения адаптационного процесса подразделяют на экзогенные и эндогенные. Наиболее часто адаптационный процесс вызывают экзогенные агенты различной природы.

- Экзогенные факторы**
- **Физические:** значительные отклонения атмосферного давления, колебания температуры, существенно повышенная или пониженная физическая нагрузка, гравитационные перегрузки.
  - **Химические:** дефицит или повышенное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, голодание, недостаток или избыток поступающей в организм жидкости, интоксикации организма химическими веществами.
  - **Биологические:** инфицирование организма и интоксикации экзогенными биологически активными веществами.

**Эндогенные причины развития адаптационного процесса:** недостаточность функций тканей, органов и их физиологических систем; дефицит или избыток биологически активных веществ (гормонов, ферментов, цитокинов, пептидов и др.).

#### Условия возникновения адаптационного процесса

- **Состояние реактивности организма.** Нередко именно от неё во многом зависит как возможность (или невозможность) возникновения, так и особенности динамики этого процесса.
- **Конкретные условия, при которых патогенные факторы действуют на организм** (например, высокая влажность воздуха и наличие ветра усугубляют патогенное действие низкой температуры; недостаточная активность ферментов микросом печени ведёт к накоплению в организме токсичных продуктов обмена веществ и к развитию эндотоксического шока).

#### МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И СТАДИИ АДАПТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Адаптационный процесс развивается на фоне ориентировочной реакции организма, активации неспецифического, а также специфического ответа на причинный фактор. В последующем формируются временные связи и функциональные системы, обеспечивающие организму либо «уход» от действующего чрезвычайного агента, либо преодоление патогенных его эффектов, либо оптимальный уровень жизнедеятельности, несмотря на продолжающееся влияние этого агента, т.е. собственно адаптацию (рис. 5-2).

#### Стадия экстренной адаптации

Первая стадия адаптационного процесса — стадия срочной (экстренной) адаптации — заключается в мобилизации предсуществующих в организме компенсаторных, защитных и приспособительных механизмов. Это проявляется триадой закономерных изменений.

- Активацией «исследовательской» поведенческой деятельности индивида, направленной на получение максимума информации о чрезвычайном факторе (его природе, силе, периодичности влияния и др.) и последствиях его действия.
- Гиперфункцией многих систем организма, но преимущественно тех, которые непосредственно (специфи-

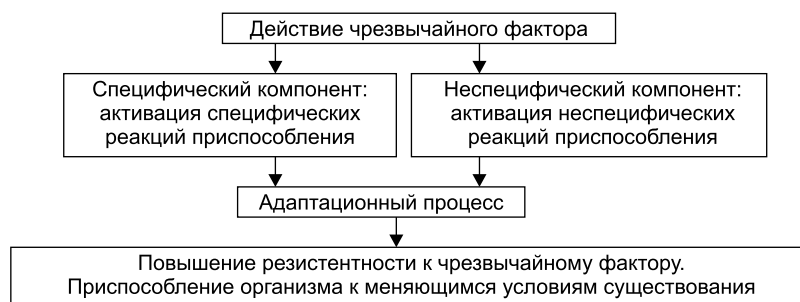


Рис. 5-1. Компоненты развития процесса адаптации к чрезвычайному фактору.



Рис. 5-2. Общий механизм адаптационного процесса на стадии повышенной устойчивой резистентности.

чески) обеспечивают приспособление к данному фактору (низкой и высокой температуре, чрезмерной физической нагрузке, гипоксии, значительно повышенному или пониженному атмосферному давлению и др.). Эти системы (физиологические и функциональные) называют доминирующими.

- Мобилизацией органов и физиологических систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, крови, иммунной, тканевого метаболизма и др.), которые реагируют на воздействие любого чрезвычайного для данного организма фактора. Это сочетается с многократным, по сравнению с нормой, возрастанием катаболизма энергоёмких соединений, повышением проницаемости мембран клеток, ферментемией, интенсификацией трансмембранных процессов, отрицательным азотистым балансом, снижением массы тела и другими изменениями в организме. Совокупность этих реакций составляет неспецифический — стрессорный компонент механизма адаптационного процесса.

## Механизмы

В основе развития срочной адаптации лежит несколько взаимосвязанных механизмов.

- Под действием чрезвычайного фактора активизируются нервная и эндокринная системы и значительно увеличиваются в крови и других жидкостях организма уровни так называемых стрессорных, активирующих функцию и катаболические процессы гормонов и нейромедиаторов — адреналина, норадреналина, глюкагона, глюко- и минералокортикоидов, тиреоидных гормонов и др.
- Существенную роль в развитии стадии срочной адаптации и гиперфункции органов играет увеличение содержания в тканях и их клетках различных местных «мобилизаторов» функций —  $Ca^{2+}$ , ряда цитокинов, пептидов, нуклеотидов и других. Последние прямо или опосредованно активируют протеинкиназы и процессы, катализируемые ими — липолиз, гликолиз, протеолиз, трансмембранный перенос ионов и молекул, секрецию и др.

- Одновременно существенно изменяется физико-химическое состояние мембранного аппарата клеток, а также кинетическая активность ферментов. Особую роль в модификации клеточных мембран и ферментов играет закономерная на этой стадии интенсификация перекисного окисления липидов, активация фосфолипаз, липаз и протеаз. Это облегчает реализацию трансмембранных процессов (переноса субстратов и продуктов метаболизма, ионов, жидкости, кислорода, углекислого газа и др.), изменяет чувствительность и количество рецепторных структур.
- Параллельно регистрируются признаки усиленного распада органических соединений (белков, липидов, углеводов и их комплексов), клеточных структур и мобилизации пластических ресурсов организма. В связи с этим в крови и других биологических жидкостях значительно возрастает уровень аминокислот, глюкозы, высших жирных кислот, нуклеотидов.
- Значительное и длительное увеличение функции органов, расхода субстратов обмена веществ и макроэргических нуклеотидов, относительная недостаточность кровоснабжения тканей может сопровождаться развитием в них дистрофических изменений и даже некроза. В связи с этим на стадии срочной адаптации возможны развитие болезней, болезненных состояний и патологических процессов (например, язвенных изменений в ЖКТ, артериальной гипертензии, иммунопатологических состояний, нервно-психических расстройств, инфаркта миокарда и др.) и даже гибель организма.

Биологический смысл реакций, развивающихся на стадии срочной адаптации (несмотря на их неспецифичность, несовершенство, высокую энергетическую и субстратную «стоимость»), заключается в создании условий, необходимых для того, чтобы организм «продержался» до этапа формирования его устойчивой повышенной резистентности к действию экстремального фактора.

**Стадия повышенной резистентности**

Вторая стадия адаптационного процесса — стадия повышенной устойчивой резистентности, или долговременной адаптации организма к действию чрезвычайного фактора, — реализуется следующим образом.

- Формируется состояние специфической устойчивости организма как к конкретному агенту, вызвавшему адаптацию, так нередко и к другим факторам. Этот феномен получил название перекрёстной адаптации.
- Увеличиваются мощность и надёжность функций органов и физиологических систем, обеспечивающих адаптацию к определённому фактору. В таких доминирующих системах наблюдается увеличение числа и/или массы структурных элементов (т.е. гипертрофия и гиперплазия их), желёз внутренней секреции, эффекторных тканей и органов. Указанные изменения являются следствием более высокой активации синтеза именно в них нуклеиновых кислот и белков. Комплекс таких изменений обозначают как системный структурный след процесса адаптации.
- Устраняются признаки стрессорной реакции, формируется эффективное приспособление организма к чрезвычайному фактору, вызвавшему процесс адаптации. В результате формируется надёжная, устойчивая адаптация организма к меняющимся социально-биологическим условиям среды.
- Реализуются процессы, как активировавшиеся на первой его стадии, так и включающиеся дополнительно. К числу последних относятся реакции, обеспечивающие преимущественное энергетическое и пластическое снабжение клеток гиперфункционирующих доминирующих систем (см. ниже). Последнее сочетается с лимитированием снабжения кислородом и субстратами метаболизма других систем организма. Это осуществляется за счёт реакций двух категорий:
  - † перераспределения кровотока — увеличения его в тканях и органах доминирующих систем при снижении в других;
  - † активации генетического аппарата длительно гиперфункционирующих клеток, синтеза нуклеиновых кислот и белков в них с последующей гипертрофией и гиперплазией их субклеточных структурных элементов при одновременном торможении экспрессии генов в клетках недоминирующих систем и органов (например, пищеварения, мышечной, почках и других).
- При продолжительном действии причины адаптационного процесса или повторном его развитии возможны значительная гиперфункция и патологическая гипертрофия клеток доминирующих систем. Это может привести к энергетическому дефициту, нарушению пластических процессов в них и, как следствие — к угнетению синтеза в них нуклеиновых кислот и белка, расстройству обновлению структурных элементов и гибели клеток.

**Стадия истощения**

Третья стадия процесса адаптации обозначена как стадия истощения, или изнашивания. Эта

стадия адаптационного процесса (на этом этапе его обозначают чаще как «адаптационный синдром») не является обязательной. Она развивается лишь тогда, когда причинный фактор адаптационного процесса становится патогенным, а действие его не устранено. В большинстве случаев процесс адаптации завершается формированием долговременной повышенной устойчивости организма к действующему на него чрезвычайному фактору.

При развитии этой стадии процессы, лежащие в её основе, могут обусловить развитие болезней, патологических состояний и даже гибель организма. Последнее наиболее вероятно при повторном, особенно многократном, развитии процесса адаптации, при прекращении и последующем действии через какой-то отрезок времени того же или другого чрезвычайного фактора. Так, при адаптации к значительной физической нагрузке, гипоксии, холоду и другим факторам в органах и тканях развиваются существенные структурные изменения (в головном мозге гипертрофируются нейроны различных нервных центров; увеличивается масса коркового и мозгового вещества надпочечников, ткани щитовидной и некоторых других желёз внутренней секреции; гипертрофируются миокард, отдельные группы скелетной мускулатуры, а особенно клетки органов и тканей, участвующих в реализации процесса специфической адаптации к данному фактору).

Многократное развитие адаптационного процесса может привести к «изнашиванию» систем, обеспечивающих специфическую адаптацию к данному, а нередко и к другим факторам. Последнее наблюдается у пожилых лиц или после перенесённых тяжёлых хронических болезней, поскольку возможности систем энергетического и пластического обеспечения процессов синтеза и разрушения структур, репарации нуклеиновых кислот и белков при указанных условиях значительно снижены.

Это может способствовать возникновению состояний, обозначаемых как **болезни адаптации** (точнее — её нарушения) — дизадаптации (например, ГБ, язвенной болезни, эндокринопатий, невротических состояний, иммунопатологических реакций и др.).

**Атрофия**

Если биологический смысл компенсаторных реакций заключается в восстановлении функций органов и систем, а степень их восстанов-

ления является основным критерием достаточности этих реакций, то для приспособительных процессов восстановление функции не обязательно. Важно приспособление организма к изменившимся условиям жизни, связанным как с внешним миром, так и с внутренней средой организма. В физиологических условиях приспособительные реакции протекают постоянно (например, в связи с возрастными изменениями человека) и заключаются прежде всего в атрофии — процессе, характеризующемся снижением или полной утратой функций с уменьшением объёма морфологических структур органа и ткани. Так, на определённом этапе жизни человека происходит атрофия вилочковой железы, яичников и МЖ у женщин, сперматогенного эпителия яичек у мужчин и т.п. Вместе с тем с помощью атрофии организм приспособляется к изменениям, вызванным различными болезнями. Поэтому атрофия многообразна. Она может быть общей (например, инволюционная или патологическая кахексия) и местной (атрофия тимуса, почки и т.п.). В большинстве случаев атрофия — процесс обратимый. Исходя из причины, вызвавшей атрофию, выделяют следующие её виды: дисфункциональная атрофия (атрофия от бездеятельности) развивается в результате отсутствия функции (например, атрофия мышц конечности при переломе её кости); атрофия от давления (атрофия ткани мозга вследствие давления ликвора, скапливающегося в желудочках мозга при гидроцефалии); атрофия вследствие недостаточного кровоснабжения (атрофия почки при стенозе почечной артерии атеросклеротической бляшкой); нейротрофическая атрофия, возникающая при нарушении иннервации ткани (атрофия скелетных мышц в результате разрушения двигательных нейронов при полиомиелите); атрофия от действия химических или физических факторов (атрофия костного мозга при действии лучевой энергии).

### Гипертрофия и гиперплазия

При длительном повышении нагрузки на орган или систему органов приспособление проявляется в гипертрофии, т.е. в увеличении объёма функционирующей ткани, обеспечивающей гиперфункцию органа. В основе гипертрофии лежит гиперплазия — увеличение количества клеток, внутриклеточных структур, компонентов стромы, количества сосудов. Так, за счёт гиперплазии крист митохондрий может развиваться гипертрофия этих органелл («ги-

гантские» митохондрии), гиперплазия внутриклеточных структур обеспечивает гипертрофию клеток, а гиперплазия последних лежит в основе гипертрофии органа. Вместе с тем масса таких высокоспециализированных органов, как сердце и ЦНС, увеличивается только за счёт гипертрофии уже существующих клеток. В её основе также лежит гиперплазия внутриклеточных структур. Эти органы отличаются чрезвычайной сложностью структурно-функциональной организации (автоматизм сократимости кардиомиоцитов, огромное количество разнообразных связей нейронов с другими структурами и т.п.). Кроме того, в процессе дифференцировки вновь образованной клетки она перестаёт функционировать, и, например, в мышце сердца это может прервать функцию «миокардиального синцития», что нарушит проводимость и автоматизм сокращения миокарда и вызовет аритмию. Очевидно, что и для ЦНС значительно целесообразнее сохранение функций за счёт гипертрофии уже имеющегося нейрона с его сложной системой регуляции, чем образование новой нервной клетки и восстановление её связей с другими нервными структурами. В таких органах, как печень или почки, также обладающих очень сложными функциями, увеличение массы ткани, тем не менее, происходит как за счёт гиперплазии клеток, так и в результате их гипертрофии, хотя в основе последней также лежит гиперплазия внутриклеточных структур. Наконец, в органах с не столь разнообразными функциями, таких как кишечник, кожа, ткани которых к тому же являются пограничными, гипертрофия происходит только за счёт размножения клеток. Таким образом, универсальным механизмом гипертрофии является гиперплазия внутриклеточных структур, а механизмы гипертрофии разных органов зависят от их структурно-функциональных особенностей (рис. 5-3 на вклейке). Следует также подчеркнуть, что гипертрофия — процесс обратимый и поддерживается гиперфункцией органа.

Физиологическая гипертрофия возникает у здоровых людей как приспособительная реакция на повышенную функцию тех или иных органов. Примером физиологической гипертрофии является увеличение соответствующих групп мышц или сердца при занятии определёнными видами спорта. При беременности в результате физиологической гипоксии формирующейся плаценты увеличивается количество капилляров в ворсинах хориона и возрастает

их масса и т.д. Однако если атрофия является чисто приспособительной реакцией, так как не направлена на сохранение функции органа, то гипертрофия, возникающая при болезнях, является компенсаторной реакцией, позволяющей сохранить функцию тех или иных органов в условиях патологии.

### МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ ФУНКЦИЙ

Механизмы компенсации функций при болезнях принципиально не отличаются от механизмов приспособления. В их основе также лежит пролиферация клеток, но только до того объёма, который может обеспечить функцию органа, в котором развился патологический процесс или который потерял часть своей массы. Однако всё многообразие компенсаторных и приспособительных изменений органов и тканей при болезнях сводится к трём основным реакциям — регенерации, гипертрофии и перестройке тканей.

### РЕГЕНЕРАЦИЯ

Регенерация — восстановление организмом утраченных или повреждённых тканей, клеток, внутриклеточных структур либо в результате их физиологической гибели, либо вследствие патологического воздействия. В соответствии с этим восстановление всех элементов живой материи, гибнущих в процессе жизнедеятельности, — **физиологическая регенерация**, а восстановление утраченного в результате патологических процессов — **репаративная регенерация**.

**Реституция.** После повреждения может восстановиться ткань, идентичная утраченной, и такая регенерация называется реституцией.

**Субституция.** Если же на месте повреждения образуется соединительнотканый рубец, говорят о субституции.

**Патологическая регенерация.** Регенерация может быть и патологической, когда функция регенерирующей ткани не восстанавливается или извращается. Различают гиперрегенерацию, гипорегенерацию и метаплазию.

**Гипорегенерация.** Восстановление утраченных тканей может идти очень медленно, и тогда имеет место гипорегенерация (например, при трофических язвах).

**Гиперрегенерация.** Иногда ткань регенерирует избыточно, что подчас не только не восстанавливает функцию, но наоборот — функция органа при этом страдает. В этом случае речь идёт о гиперрегенерации (например, келоидный рубец).

**Метаплазия.** К патологической регенерации следует отнести и метаплазию — переход одного вида ткани в другой, но родственный ей гистогенетически.

Примером метаплазии является развитие в области повреждения слизистой оболочки бронха вместо мерцательного эпителия многослойного плоского ороговевающего эпителия или трансформация соединительной ткани в кость. При метаплазии не восстанавливается функция утраченной ткани.

### ГИПЕРТРОФИЯ

Другим механизмом компенсации функций патологически изменённого органа является гипертрофия. В зависимости от характера и особенностей повреждения выделяют несколько форм этой компенсаторной реакции.

**Компенсаторная гипертрофия** развивается при длительной гиперфункции органа. При компенсаторной (рабочей) гипертрофии увеличивается вся масса функционирующей ткани, но сама эта ткань не поражена патологическим процессом (например, гипертрофия миокарда при артериальной гипертензии).

**Регенерационная гипертрофия** развивается в сохранившихся тканях повреждённого органа и компенсирует утрату его части. Такая гипертрофия развивается при крупноочаговом кардиосклерозе после инфаркта миокарда в сохранившейся мышечной ткани сердца, в сохранившейся ткани почки при нефросклерозе и т.п.

**Викарная гипертрофия** развивается в сохранившемся органе при гибели или удалении одного из парных органов. При викарной (заместительной) гипертрофии сохранившийся орган берёт на себя функцию утраченного.

**Патологическая гипертрофия.** Увеличение объёма и массы органа не всегда является компенсаторной реакцией, так как не только не компенсирует утраченную функцию, но нередко извращает её. Такую гипертрофию можно назвать патологической, ибо она сама является проявлением болезни и требует лечения.

**Нейрогуморальная гипертрофия.** Примером такой гипертрофии является нейрогуморальная гипертрофия, возникающая при нарушении функции эндокринных желёз — акромегалия при гиперфункции передней доли гипофиза или железистая гиперплазия эндометрия, развивающаяся при дисфункции яичников. И акромегалия, и железистая гиперплазия эндометрия не несут в себе ни приспособительного, ни компенсаторного смысла, а являются симптомами заболеваний, которые требуют лечения.

**Гипертрофические разрастания.** Также не имеют компенсаторного значения так называемые гипертрофические разрастания тканей в области длительно текущих воспалительных процессов

**Увеличение объёма ткани** в области нарушенного лимфообращения (например, слоновость нижней конечности) также не компенсирует нарушенную функцию того органа, в котором оно развивается.

**Ложная гипертрофия.** Выделяют также понятие ложной гипертрофии, когда на месте атрофирующейся функциональной ткани или органа разрастаются жировая клетчатка и соединительная ткань. Разумеется, этот процесс никакого отношения ни к гипертрофии, ни к компенсаторным реакциям не имеет.

## СТАДИИ КОМПЕНСАТОРНЫХ РЕАКЦИЙ

Одной из важнейших особенностей компенсаторных реакций является их стадийный (фазовый) характер [139, 173, 178]. В динамике компенсаторных реакций выделяют 3 стадии, названия которых несколько отличаются у патологоанатомов и патофизиологов: становления (аварийная), закрепления (относительно устойчивой компенсации) и истощения, или декомпенсации (подробнее см. ниже в разделе «Адаптационный процесс»). Механизмы и особенности развития этих стадий компенсаторных реакций сложны, в их реализации так или иначе участвует весь организм больного, однако схематично их можно представить следующим образом.

- **1-я стадия — стадия становления компенсаторных процессов.** Эта стадия характеризуется тем, что при развитии любого заболевания в органах резко повышается нагрузка на структуры, несущие специфическую функцию органа, что требует адекватного увеличения метаболизма и энергетического обеспечения. Это вынуждает имеющиеся в клетках митохондрии резко повышать образование энергии. Но гиперфункция митохондрий сопровождается деструкцией их крист, что не позволяет увеличить образование энергии до необходимого уровня. В гиперфункционирующих клетках возникает энергетический дефицит, который является сигналом для включения комплекса компенсаторных реакций, в том числе и для биосинтетических процессов, необходимых для обеспечения гиперплазии внутриклеточных структур [160]. В зависимости от потенциальных возможностей организма с помощью различных приспособительных и компенсаторных реакций функционирование повреждённого патологическим процессом органа в условиях энергетического, а следовательно, и метаболического дефицита, прекращается или продолжается. Степень эффективности компенсаторных и приспособительных процессов в период энергетического дефицита и инициальной гиперфункции ультраструктур клеток и является так называемым «функциональным резервом» каждого больного, от которого зависят патогенез и исход болезни.
- **2-я стадия — стадия относительно устойчивой компенсации** характеризуется гиперплазией внутриклеточных структур, обеспечивающих гипертрофию и гиперплазию клеток. Значительно возрастают биосинтетические процессы в клетках и резко снижается энергетический дефицит. Однако если не ликвидирована причина, вызвавшая гиперфункцию органа, т.е. если болезнь приобретает хроническое течение, то сохраняется гиперфункция ультраструктур клеток, требующая энергетического обеспечения. Образующаяся в этих условиях энергия, условно говоря, расходуется на два основных процесса — на обеспечение функции органа и на синтез внутриклеточных структур, разрушающихся при выполнении функции. Главенствующим процессом является функция, так как если она прекратится, то и все другие процессы в клетках больше не нужны. Поэтому основная масса образующейся в митохондриях энергии расходуется на обес-

печение функции и несколько меньшая — на восстановление самих себя. И коль скоро нагрузка на орган не снижается, а функция его поддерживается необходимой для этого энергией, то постепенно количество энергии, необходимой для синтеза ультраструктур, уменьшается. В результате в период синтеза восстанавливается несколько меньше крист митохондрий, чем необходимо. А это значит, что на имеющиеся кристы падает и та нагрузка, которую должны были нести недостающие кристы. Тем самым не только поддерживается, но и постепенно нарастает энергетический дефицит гиперфункционирующих клеток, закономерно вызывающий гиперфункцию, а следовательно, и ускоренный распад внутриклеточных структур, в том числе и митохондрий. Поэтому в стадии относительно устойчивой компенсации возникает порочный круг, и это объясняет причину обязательной декомпенсации, которая наступает раньше или позже, если не ликвидирована болезнь, вызвавшая необходимость включения компенсаторных и приспособительных процессов. Таким образом, при хронических заболеваниях, важнейшим звеном патогенеза которых являются компенсаторные и приспособительные реакции, в самой компенсации функции уже заложена их декомпенсация в том случае, если не удаётся ликвидировать болезнь.

- **3-я стадия — стадия декомпенсации** — характеризуется прогрессирующим преобладанием процессов распада внутриклеточных структур над их синтезом. В патологически изменённом органе исчезает гетерогенность клеток, так как для сохранения его функции необходим уже их общий потенциал. Вместе с тем это означает, что клетки теряют возможность восстанавливаться, ибо для этого они должны на определённое время перестать функционировать. Нарастает гипоксия тканей (даже при достаточном поступлении кислорода), так как уменьшается количество полноценных внутриклеточных структур, способных его утилизировать. Меняется метаболизм, развиваются дистрофические процессы, нарастает ацидоз, способствующий лабильности мембран лизосом и поступлению гидролаз в цитоплазму. Кроме того, всё меньше восстанавливаются и распадающиеся в результате гиперфункции митохондрии, что ведёт к прогрессирующему уменьшению образования энергии, особенно необходимой для синтеза всех гиперфункционирующих структур. Это заставляет дефектные ультраструктуры ещё интенсивнее функционировать, чтобы поддержать функцию органа. Наконец, деструкция внутриклеточных структур достигает такой степени, а энергетический дефицит вырастает до такого уровня, когда обеспечение специфической функции становится невозможным. Наступает энергетическое истощение [160] и развивается декомпенсация.

Компенсаторные и приспособительные реакции — явления одного биологического плана, они основываются на нескольких биологических закономерностях. Прежде всего следует подчеркнуть, что в основе адаптации и компенсации лежат нормальные физиологические реакции. Это объясняется тем, что функции являются производными от деятельности клеток различных органов и тканей, а новые типы клеток в организме ни при каких условиях не

образуются. Поэтому не могут появиться и никакие новые и необычные функции, а при формировании защитных реакций в ответ на внешние воздействия организм может лишь варьировать комбинации из стереотипного набора своих функций.

Таким образом, следует говорить не о принципиально качественных отличиях приспособительных и компенсаторных реакций организма от нормальных реакций организма, а лишь об их своеобразии, связанном с определёнными условиями в конкретный период жизни человека.

### Принципы обеспечения приспособительных и компенсаторных реакций\*

В основе структурного обеспечения всего разнообразия приспособительных и компенсаторных реакций лежат следующие пять принципов.

- **Принцип функциональной гетерогенности** заключается в непрерывном варьировании числа активно функционирующих структур в соответствии с меняющимися условиями окружающей среды и требованиями, предъявляемыми к данному органу со стороны всего организма. В состоянии относительного функционального покоя из общего числа аналогичных структур функционирует лишь какая-то их часть. По мере изменения функциональных требований к данному органу соответственно изменяется и число функционирующих структур из имеющихся в норме: при повышении функциональной нагрузки в работу включается всё большее их число, при её снижении — число структур, отличающихся высоким уровнем биосинтеза, уменьшается. Этот принцип асинхронной работы одноимённых структур сохраняется не только на тканевом уровне, а столь же чётко проявляется на клеточном, на ультраструктурном уровне и, вероятно, имеет место на молекулярном уровне. Этот механизм может быть обозначен как **мобилизация имеющихся ресурсов**. Он типичен для жизнедеятельности организма в условиях, когда колебания функциональной активности органов не выходят за физиологические границы, и наличный запас структур вполне достаточен для обеспечения этих колебаний.
- **Второй принцип** состоит в том, что при более или менее длительной функциональной нагрузке, когда недостаточно включения в активную работу даже всех структур, которыми располагает орган, происходит увеличение числа функционирующих структур, т.е. их **гиперплазия**, соответствующая уровню возросшей функциональной нагрузки. Этот процесс охватывает все структурные уровни, начиная с молекулярного (амп-

лификация, или умножение числа аллелей гена, ускоренный синтез новых молекул белка, возрастание числа рецепторов в клетках). На субклеточном уровне происходит увеличение количества клеточных органелл (митохондрий, эндоплазматического ретикула, миофиламентов и др.). Наконец, возрастает количество клеток путём их пролиферации. При этом (когда функциональная масса возрастает в результате увеличения количества клеток) объём самих клеток увеличивается незначительно.

† В тех же случаях, когда высокая функциональная нагрузка реализуется за счёт гиперплазии ультраструктур, то возросшая масса последних «не умещается» в прежнем объёме клетки. Он увеличивается, и возникает гипертрофия клетки. В органах, клетки которых не размножаются (миокард, ЦНС), этот процесс выражается исключительно в гиперплазии ультраструктур и гипертрофии клеток. Там же, где клетки способны размножаться, орган увеличивается как за счёт гипертрофии клеток, так и в результате увеличения их числа. Можно сказать, что гиперплазия внутриклеточных органелл и клеток есть **расширение производственных мощностей**.

† Гиперпластический процесс одинаково свойственен приспособительным и компенсаторным реакциям, хотя в условиях патологии гипертрофия (гиперплазия) достигает более высоких степеней, чем при физиологических нагрузках. Это обусловлено тем, что при последних гиперпластический процесс регулируется системой тренировок, а, например, при пороках сердца, ГБ и других состояниях он непрерывно наращается по мере прогрессирования болезни, так как не устранена вызвавшая её причина.

† По механизмам (пролиферация клеток и внутриклеточных структур) близка к гиперпластическому процессу и регенерация. Различаются они тем, что гиперплазия (гипертрофия) обычно развёртывается в связи с необходимостью усиления функции, а регенерация — для сохранения функций в физиологических условиях или для нормализации функции при повреждении органа и убыли части его массы.

† Физиологическая и репаративная регенерация — явление универсальное, свойственное не только тканевому и клеточному уровням, но и внутриклеточному и молекулярному (например, регенерация повреждённой структуры ДНК).

- **Третий принцип — рекомбинантные преобразования структур** при неизменной их количественной характеристике — отражает качественную сторону приспособительных и компенсаторных реакций. Существует множество факторов, для нейтрализации влияния которых мало одного усиления или ослабления функции, а требуются совсем иные ответные реакции организма. Чтобы приспособиться к воздействиям всё возрастающего числа чужеродных Аг, вредных химических веществ, радиационных влияний и т.д., действию которых подвергается человек, биологические системы должны не только интенсифицировать свои функции, но и непрерывно перестраиваться для метаболической нейтрализации влияния таких патогенных факторов. Эти перестройки в основной своей массе развёртываются на молекулярном уровне и аналогичны явлениям в области химии, именуемых изомерией и конформацией.

\* Авторы раздела «Принципы обеспечения приспособительных и компенсаторных реакций» — Д.С. Саркисов, В.С. Пауков.

† Вероятно, одной из форм рекомбинантных преобразований является возникновение в гиперфункционирующих клетках групп митохондрий в виде так называемых кластеров [158]. Они образуются из нескольких митохондрий с помощью межмитохондриальных контактов, имеющих характерное строение (рис. 5-4 на вклейке). Известно, что гиперфункция клеток и внутриклеточных структур, особенно в стадии становления компенсаторных процессов, сопровождается выраженным энергетическим дефицитом в связи с уменьшением числа крист в митохондриях. Очевидно, в этих условиях кооперация митохондрий посредством образования межмитохондриальных контактов позволяет наладить их синхронное функционирование для обеспечения синтеза и транспортировки энергии к внутриклеточным структурам адекватно энергетическим потребностям гиперфункционирующего органа. Эти данные о кластерах митохондрий хорошо укладываются в хемиосмотическую гипотезу Питера Митчелла [57a]. По мере снижения энергетического дефицита в клетках уменьшается количество кластеров митохондрий, и они становятся меньше. Вместе с тем образование межмитохондриальных контактов невозможно, если количество крист или самих митохондрий уменьшается ниже какого-то порогового уровня, а количество образующейся энергии снижается настолько, что функция органа быстро угасает. Такая ситуация возникает либо в стадии становления, но при очень глубоком поражении органа, либо в стадии декомпенсации, характеризующейся энергетическим истощением гиперфункционирующих структур.

† Положение о рекомбинантных преобразованиях позволяет понять, за счёт каких механизмов происходит энергетическое обеспечение гиперфункции органов в тот период времени, когда ещё нет гиперплазии внутриклеточных структур, т.е. материального субстрата, обеспечивающего относительно устойчивую компенсацию больного органа. Именно рекомбинантные преобразования, вероятно, позволяют увеличить образование энергии настолько, чтобы обеспечить и функцию, и ресинтетические процессы в клетках, испытывающих возросшую нагрузку. Данные о рекомбинантных преобразованиях расширяют существующие представления о механизмах качественных изменений в природе вообще и в живой в особенности.

• **Четвёртый принцип — принцип материального обеспечения гомеостаза** — состоит в высокой способности биологических структур к временной синхронизации между началом действия раздражителя и развёртыванием приспособительных и компенсаторных реакций. Очевидно, что чем больше сближены во времени действие фактора внешней среды и ответ на него организма, тем точнее и эффективнее приспособительная реакция: материальные ресурсы органа, вполне достаточные потенциально, но не реализованные вовремя, т.е. синхронно с действием патогенного фактора, не могут предотвратить разрушительного влияния последнего. Изучение особенностей приспособительных реакций организма в непрерывно меняющихся условиях окружающей среды показывает, что одним из наиболее важных свойств этих реакций является лабильность, гибкость процесса гиперплазии и особенно рекомбинационных преобразований структур, т.е.

способность организма менять их интенсивность в зависимости от частоты и силы действия различных факторов внешней и внутренней среды. Суть этого состояния заключается в том, что при разнообразных изменениях частоты действия раздражителя интенсивность образования и рекомбинации структур непрерывно меняются, устанавливаясь в каждый данный момент на уровне, предотвращающем возникновение несовместимого с жизнью их дефицита. В ответ на действие патогенного фактора организм не только вырабатывает ритм регенераторной реакции, адекватный частоте действия повреждающего агента, но и соответствующим образом быстро и точно меняет, перестраивает этот ритм при каждом изменении частоты и силы влияний окружающей среды.

† Речь, следовательно, идёт о соотношении естественных (собственных) ритмов функционирования биологической системы с ритмами воздействий окружающей среды, в том числе патогенными. Если ритм действия патогенного фактора совпадает с ритмом обновления структур организма, последний оказывается адаптированным к данному фактору, поскольку к каждому очередному вредному воздействию успевает восстановить свою структуру, повреждённую после предшествующей атаки. Оба ритма не совпадают, особенно когда ритм действия патогенного агента чаще ритма обновления структур, последний перестраивается: он учащается настолько, чтобы прийти в соответствие с ритмом действия раздражителя и тем самым погасить его отрицательное влияние на тот или иной орган.

† Таким образом, приспособительные колебания функциональной активности органов материально обеспечиваются не просто изменениями числа активно функционирующих и интенсивно обновляющихся структур и их конформационными перестройками, а такими их изменениями, которые происходят в строгом временном соответствии с изменениями частоты и силы действия раздражителя. Поэтому можно говорить о том, что приспособление — прежде всего изменение и синхронизация скоростей биологических реакций. Диапазон этих изменений очень широк: в экстремальных условиях интенсивность биологических реакций возрастает в десятки раз. Вместе с тем следует отметить, что эта способность организма к адаптационной перестройке интенсивности биологических процессов не безгранична. Существуют некоторые минимальные, более уже «несжимаемые» сроки развёртывания такой перестройки, раньше которых эти процессы произойти не могут. Отмечено, например, что повышение активности ферментных систем после введения индукторов наблюдается через 5–6 ч. Радиоавтографические исследования свидетельствуют о том, что репликация ДНК происходит не ранее чем через 24–30 ч от начала действия патогенного фактора и, как бы ни увеличивалась доза или частота его воздействия, этот срок не меняется. Ещё позже (через несколько суток) развёртывается иммунный ответ на попадание в кровь патогенных микроорганизмов. Следовательно, существует некоторый латентный период между моментом действия раздражителя и временем мобилизации организмом материальных ресурсов для его нейтрализации. В течение этого периода могут возникнуть серьёзные, а может быть, и необратимые повреждения органов и тканей. Од-



нако, как правило, этого не происходит вследствие того, что клетка использует те материальные ресурсы, которые у неё имеются к моменту действия раздражителя. Это, в частности, выражается в резкой интенсификации синтеза РНК путём включения в работу структур, до этого активно не участвовавших в синтезе, причём происходит это практически одновременно с началом действия раздражителя. По своему значению для сохранения жизни повреждённой клетки усиление синтеза РНК можно рассматривать как экстренную меру, а усиление синтеза ДНК — как радикальную, долгосрочную. Очевидно, как экстренные меры могут быть использованы клетками и конформационные преобразования структур. Таким образом, ещё раз подтверждаются представления о немедленной, срочной и более прочной — долгосрочной формах адаптации.

- † Если организм всё же не успевает перестроиться и перейти на ритм работы, адекватный ритму действия раздражителя, возникают дистрофические и даже некротические изменения тканей, которые сопровождаются функциональными расстройствами. При прерывистом действии на организм разнообразных факторов среды (химических, физических, психических и др.) дефицит времени, нехватка его для полного завершения регенераторного процесса между каждыми очередными воздействиями являются одной из наиболее частых неспецифических причин возникновения структурно-функциональных нарушений органов и систем. Становится ясным, почему сильные внезапные отрицательные воздействия несравненно опаснее для организма, чем, может быть, столь же сильные, но постепенно нарастающие влияния. В первом случае имеющегося числа ультраструктур для реализации срочной адаптации недостаточно, а для их гиперплазии нет времени, во втором же случае, т.е. когда сила действия раздражителя нарастает постепенно, система успевает развернуть свои потенциальные мощности и выдержать экстремальное воздействие среды.
- † В этом же состоит и структурная основа тренированности организма к различным патогенным воздействиям. В результате тренировки у такого организма заранее оказывается запас материальных ресурсов, запас больший, чем в норме («профилактическая гиперплазия»), за счёт чего и обеспечиваются более высокая эффективность и надёжность срочной адаптации. Однако структурная основа тренировки состоит ещё и в том, что в процессе её происходит «усовершенствование» способности биологических ритмов организма перестраиваться, т.е. в более короткие сроки менять свой режим и приводить его в соответствие с частотой и силой действия раздражителя.
- † В плане проблемы структурных основ компенсации и приспособления изложенное ещё раз свидетельствует о том, что какой бы ни была форма адаптации в каждом конкретном случае, будь это даже самая срочная, практически немедленная адаптация, она никогда не осуществляется на чисто функциональной основе, всегда имея под собой соответствующую материальную базу.
- Пятый принцип — принцип структурного обеспечения постоянства внутренней среды организма — **широчайшее дублирование физиологических функций**: та

или иная функция организма, тот или иной показатель его физиологического состояния очень часто обеспечивается работой не какого-либо одного, а нескольких разных видов клеток. Так, например, в регуляции уровня АД участвуют клетки мозгового (адреналин) и коркового (кортикостероиды) вещества надпочечников, почек (ренин), половых желёз, энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки ЖКТ (серотонин), гломусных клеток артериовенозных анастомозов и синокаротидных зон и, наверное, ещё ряда других систем. Многие виды клеток работают как синергисты-дублиры в системе гемостаза, секреторной деятельности ЖКТ и др.

- † Принцип дублирования в структурном обеспечении гомеостаза выражается не только в том, что та или иная функция поддерживается работой разных клеток, но и в том, что тот или иной тип клеток часто выполняет не одну, а несколько функций. Например, известно, что фибробласты продуцируют не только коллаген, но и гликозаминогликаны и эластин; ЭМ-исследования показали наличие так называемых миофибробластов, функционирующих в зависимости от обстоятельств преимущественно в направлении или мио-, или фибриллогенеза; ГМК не только обладают сократительной функцией, но участвуют в выработке волокнистых структур и в образовании коллагена типа IV (идёт на построение базальных мембран); тучные клетки продуцируют несколько совершенно различных биологически активных веществ; практически все клетки организма, помимо своей специфической функции, выполняют ещё и неспецифическую, заключающуюся в выработке важных веществ общерегуляторного назначения.
- † По-видимому, в процессе эволюции значительное число клеток организма, а может быть, и все они приобрели способность выполнять не только одну, главную для них функцию, но и менее заметные другие функции. Особенно чётко это проявляется в условиях патологии, когда требуется компенсировать избирательное нарушение той или иной функции организма. Полифункциональность клеток, дублирование разными типами клеток одной функции и, наоборот, выполнение одной клеткой разных функций имеют глубокую молекулярную основу, в чём, в частности, проявляется известный принцип «один ген — разные функции, несколько генов — одна функция».
- † Биологический смысл полифункциональности клеток и дублирования ими сходных функций состоит в том, что при этом существенно повышаются компактность, потенциальные возможности и надёжность (прочность) всей системы в целом.
- † Что касается компактности системы, то действительно «приуроченность» каждой из многочисленных функций только к тому или иному органу (исходя из огромного числа функций на всех уровнях — от организменного до молекулярного) потребовала бы значительно большего числа органов и объёма всего организма, чем при совмещении клетками каждого из органов нескольких функций. В отношении потенциальных возможностей организма очевидно, что наличие материальной базы для той или иной функции в нескольких органах позволяет при необходимости интенсифицировать эту функцию

в значительно большей степени, чем если бы она «воспроизводилась» только одним органом. Наконец, рассредоточение одной и той же функции по разным органам обеспечивает неизмеримо большую возможность для восстановления этой функции и сохранения её в случае действия патогенных факторов на один из органов.

† Следует заметить, что термин «дублирование» может использоваться в биологии только формально, поскольку имеются в виду разные вещества, но сходные эффекты их действия.

Ещё один важный источник огромных резервных мощностей организма состоит в том, что гиперплазия структур, обуславливающая приспособительную интенсификацию какой-либо одной функции, как правило, сопровождается торможением других, т.е. автоматическим исключением из активной деятельности соответствующих этим функциям ультраструктур и переходом их в состояние покоя. Так, при интенсивной работе той или иной системы органов многие другие снижают интенсивность своего функционирования, возбуждение одних эмоций, как правило, сочетается с резким угнетением других; в одной и той же клетке адаптивная интенсификация выработки одних ферментов обязательно сопровождается ингибированием продукции других и т.д. Это свидетельствует о том, что организму в высшей степени свойственна способность экономить материальные ресурсы и максимально концентрировать их на главном участке развёртывания приспособительной реакции в каждый данный момент. Это свойство одинаково чётко прослеживается на всех уровнях организации.

Компенсаторные и приспособительные реакции обычно активируются сразу на всех уровнях организации лишь в тех случаях, когда имеются грубые повреждения, одномоментно выводящие из строя крупные участки органов и тканей (механическая травма, ожог). Чаще эти защитные реакции начинаются с «нижних», глубинных уровней (молекулярного, ультраструктурного), постепенно распространяясь всё «выше» по мере нарастания повреждения. В этом отношении особого внимания заслуживают реакции, которые развёртываются на внутриклеточном уровне при длительном действии слабых патогенных раздражителей. В этих случаях не наблюдается обычных признаков повреждения тканей, отсутствуют воспаление и другие типовые защитные реакции, и ответ организма на воздействие патогенного фактора ограничивается тончайшими внутриклеточными адаптационными перестройками, не

отражающимися на гомеостазе в целом. В случае сохранения действия причины, вызвавшей такие перестройки, последние лишь спустя длительное время начинают сопровождаться характерными чертами того или иного патологического процесса. Речь при этом идёт о конформационных изменениях генетического аппарата и молекул белков, об адаптивной перестройке ферментных систем и других изменениях, возникающих в ответ на патогенные воздействия. Они сопровождаются соответствующими изменениями мембранного аппарата клеток, становящимися всё более заметными по мере действия раздражителя. Этот длительный период внутриклеточных адаптационных перестроек, в течение которого осуществляется постепенный переход от так называемого здоровья к явным патологическим изменениям тканей, в настоящее время представляет собой чрезвычайно важный раздел патологии.

Из всего изложенного выше следует, что компенсаторные и приспособительные реакции являются важнейшими реакциями целостного организма, обеспечивающими сохранение гомеостаза как в процессе нормальной жизнедеятельности, так и при различных болезнях. Именно эти реакции лежат в основе того, что теперь принято называть надёжностью биологических систем. Конкретные проявления этой способности организма могут быть самыми разнообразными. Они могут выражаться в стойкой невосприимчивости к инфекционным агентам (иммунитет), в способности нейтрализовать действие даже сильных ядов (детоксикация), в исключительной выносливости организма по отношению к физическим нагрузкам, колебаниям уровня кислорода во вдыхаемом воздухе, сильным перепадам температуры окружающей среды и т.п. Во всех этих случаях в действие включаются разные системы организма, усиливают свою работу разные ткани и клеточные элементы, продуцируются различные биологически активные вещества. Но при почти бесконечном разнообразии этих ответов организма на действие факторов окружающей среды все они основываются на использовании небольшого числа регуляторных механизмов и структурно выражаются в виде различных вариаций из ограниченного числа таких реакций, как регенерация, гиперплазия, конформационные преобразования структур, принцип дублирования функций и изменение скоростей биологических реакций в соответствии с ритмом воздействий факторов окружающей среды. Эти реакции являются типо-

выми (стереотипными) не только потому, что с их помощью организм приспосабливается ко всему разнообразию физиологических и патогенных факторов, но и в связи с тем, что все они в одинаковой степени свойственны и стереотипны в своих проявлениях для всех уровней организации: молекулярного («генетического», «биохимического»), ультраструктурного, клеточного, тканевого, органного, системного. В целостном организме, в котором всё взаимосвязано, взаимообусловлено и взаимодействует и практически нет строго изолированных реакций, интенсификация приспособительных и компенсаторных реакций в том или ином органе обязательно сопрягается с такими же реакциями в ряде других органов и систем. В целом это способствует повышению мощности и эффективности ответа всего организма на данное воздействие. Например, благоприятное влияние физической тренировки обуславливается усилением функции не только непосредственно ответственной за это мышечной системы, но и оптимизацией её связей с респираторной, гемодинамической и другими системами.

В практике очень важно понимание принципиальной разницы между состоянием высокой компенсации патологических изменений при той или иной болезни, с одной стороны, и процессом выздоровления от неё — с другой. И в том, и в другом случае человек чувствует себя одинаково хорошо и окружающим кажется вполне здоровым. Однако даже при полной компенсации нарушенных функций он остаётся больным, и, что ещё хуже, болезнь продолжает прогрессировать, морфологические изменения органов непрерывно «наращиваются». И только благодаря крайнему напряжению компенсаторных реакций болезнь клинически не проявляется, и уже нередко тяжелобольной человек продолжает считаться практически здоровым. Только когда начинают истощаться компенсаторные реакции, и их уже не хватает для нейтрализации деструктивных изменений, тогда последние начинают сопровождаться первыми клиническими симптомами болезни, ошибочно расцениваемыми как начало болезни. На самом деле уже имеется декомпенсация, т.е. несостоятельность компенсаторных реакций.

Особенно неблагоприятно то, что состояние декомпенсации нередко начинает проявляться тогда, когда болезнь уже далеко заходит в своём развитии, и больной становится инкурабельным.

Различие между процессами выздоровления и компенсации состоит в том, что первые нередко сопровождаются ликвидацией некоторых из тех изменений, которые по ходу заболевания развились как компенсаторные. Например, нарушения гемодинамики при врождённых и приобретённых пороках клапанов сердца компенсируются гипертрофией миокарда и нарастающей параллельно с ней гиперплазией его аргирофильной стромы. Гипертрофия мышцы сердца обуславливает возможность существования организма в условиях нарушенной гемодинамики. Как раз об обратимости этих компенсаторных изменений — гипертрофии миокарда и гиперплазии его стромы — и идёт речь после устранения порока, т.е. после того, как больше нечего компенсировать и когда резкое утолщение мышцы сердца не может дать уже ничего, кроме опасности декомпенсации гипертрофированного миокарда. Так же нормализуется строение гипертрофированной стенки сосудов после устранения причины некоторых видов симптоматического повышения АД.

Поскольку состояние компенсации рано или поздно заканчивается декомпенсацией, высказывается мнение о «несовершенстве» компенсаторных реакций, о том, что они уже с самого начала несут в себе зародыш отрицания того безусловно положительного значения, которое они в принципе имеют для организма. Действительно, давно известно, что гиперпластический (гипертрофический) процесс не может продолжаться бесконечно, и его высокое и длительное напряжение заканчивается декомпенсацией гипертрофированного органа (например, миокарда). Выявляемые в ЭМ и биохимически последствия свидетельствуют о том, что о декомпенсации можно говорить, имея в виду не только органной, тканевой, но и клеточный уровень. Так, установлено, что в гипертрофированной клетке при продолжающейся функциональной нагрузке возникают дистрофические изменения, и в дальнейшем она может погибнуть. Это известно как в отношении мышечных, так и ряда других клеток. При этом следует подчеркнуть, что если в декомпенсации клетки преимущественную или исключительную роль играет внутриклеточная ситуация, то в развитии декомпенсации органа (наряду с важным значением степени изменения каждой из его клеток) не меньшее значение имеет и состояние общерегуляторных механизмов работы этого органа в системе целостного организма.

Неизбежный финал всякого гиперпластического (гипертрофического) процесса в виде декомпенсации органа вовсе не снижает и тем более не «снимает» его значения как важнейшей защитной реакции, а только свидетельствует об относительном характере её целесообразности. Любой компенсаторный процесс нельзя «эксплуатировать» бесконечно, так как в конце концов неизбежно наступает его истощение. На языке современной медицины это означает необходимость своевременной диагностики и по возможности раннего этиотропного лечения с целью устранения основной причины болезни.

Существует ряд точек соприкосновения в направленности действий врача (медицинской науки), с одной стороны, и компенсаторных и приспособительных реакций — с другой. Биологическая целесообразность последних заключается, во-первых, в нейтрализации и уничтожении патогенного агента, и, во-вторых, в ликвидации вызываемых агентом повреждений органов и тканей и восстановлении гомеостаза. Эти же две цели определяют действия врача с древнейших времён и до наших дней, они же будут обуславливать его действия и в дальнейшем. Поэтому можно говорить о синергизме, однонаправленности в действии защитных сил организма и медицинской науки, однако сфера действия последней значительно шире. Это выражается, в частности, в том, что врач, познавая сущность процессов жизнедеятельности здорового и больного организма, всё более совершенствуется не только в области лечения болезней, но и их профилактики, т.е. предупреждения развития повреждений органов и тканей. Действуя синергично с защитными реакциями организма и используя их, врач одновременно и конкурирует с ними в том плане, что, непрерывно совершенствуя свои методы борьбы с патогенными воздействиями, он всё чаще добивается значительно большей их эффективности сравнительно с природными. Действительно, если компенсаторные и приспособительные реакции при многих, особенно соматических болезнях (атеросклероз, ГБ, СД, ревматизм и др.) способны лишь сдерживать прогрессирование патологического процесса и обычно рано или поздно заканчиваются декомпенсацией и смертельными осложнениями, то врач, всё больше проникая в сущность болезней, находя их причины и средства ликвидации последних, не только пролонгирует болезни и удлиняет ре-

миссии, но и всё чаще и полностью излечивает больных.

Не последнее место в деятельности врача занимает регулирование динамики компенсаторных и приспособительных реакций и, в частности, своевременное устранение всех тех их «издержек» и возможных «отрицательных сторон», которые мы объединяем под общим понятием относительной целесообразности защитных реакций организма. Именно так следует расценивать действия врача, когда он, вскрывая абсцесс или санируя плевральную полость, активно способствует завершению воспалительного процесса, ограничивает с помощью антибиотиков размеры очага пневмонии; ликвидируя абсцесс мозга, предотвращает прорыв гноя в его желудочки, регулирует свёртываемость крови при склонности к тромбообразованию или, наоборот, кровоточивости; в послеоперационном периоде принимает меры для предупреждения эмболии, своевременно устраняет основную причину болезни и тем самым предупреждает декомпенсацию гипертрофированного органа и т.д. Врач, используя достижения медицинской науки, делает эти реакции из автоматических как бы управляемыми, протекающими только в тех их положительных параметрах, которые от них требуются для восстановления здоровья. И чем глубже врач познаёт сущность процессов жизнедеятельности, тем успешнее удаётся ему предупредить срыв компенсаторных реакций в свою противоположность, следовательно, тем точнее и целесообразнее «в его руках» действуют эти реакции. Исторический аспект рассматриваемой проблемы может быть сформулирован следующим образом: наука, т.е. разумное начало, по мере своего прогресса повышает совершенство приспособительных и компенсаторных реакций, доделывая через ум врача то, чего не сделала и в принципе не могла сделать эволюция.

Вместе с тем, кроме положительного эффекта от содружественной направленности действий врача и компенсаторных и приспособительных реакций, между ними имеется практически важный антагонизм. Он заключается в том, что в патологии компенсаторные и приспособительные реакции организма, сдерживая болезнь, но не ликвидируя её, маскируют патологический процесс, «скрывают» его от врача и самого больного и тем самым не только не способствуют, но и препятствуют его своевременному распознаванию. В прошлом, когда эти

реакции были чуть ли не единственным противодействием болезням, они имели только прогрессивное значение.

Теперь же, когда врач располагает значительно более эффективными и радикальными методами борьбы с различными недугами, эти реакции (наряду со своей прогрессивной ролью) одновременно приобрели и отрицательное значение: они подчас не дают болезни проявить себя в той стадии, когда она бывает ещё радикально излечимой. В этих условиях главной задачей врача становится разработка методов и мероприятий, позволяющих ему проникнуть в сущность болезни через мимикрию компенсаторных и приспособительных реакций, которые могут быть барьером на пути ранней диагностики болезней человека. Поэтому проблема компенсации нарушенных функций является, по выражению И.В. Давыдовского [106], «центральной проблемой клинической медицины».

## Стресс\*

Важным и необходимым компонентом адаптационного синдрома является стресс, хотя в большом числе случаев он может развиваться и как самостоятельная реакция.

Стресс (от англ. *stress* — напряжение; F43 Реакция на тяжёлый стресс и нарушения адаптации, F43.0 Острая реакция на стресс, F43.1 Посттравматическое стрессовое расстройство, F43.2 Расстройство приспособительных реакций, F43.8 Другие реакции на тяжёлый стресс, F43.9 Реакция на тяжёлый стресс неуточнённая) — генерализованная неспецифическая реакция организма. Она возникает под действием различных факторов необычных характера, силы и/или длительности. Стресс характеризуется стадийными неспецифическими изменениями в организме — активацией защитных процессов и повышением его общей резистентности — с возможным последующим снижением её и развитием патологических процессов.

Для стресса характерна активация именно неспецифических приспособительных и компенсаторных реакций организма, обуславливающих повышение его устойчивости к стрессорному фактору. Однако нарастание силы и/или длительности действия последнего может обусловить истощение адаптивных механизмов орга-

низма и привести к развитию патологических процессов, болезней и болезненных состояний.

Причинами стресс-реакции являются те же факторы, что и вызывающие адаптационный процесс (см. выше).

- Воздействие любого чрезвычайного фактора вызывает в организме два взаимосвязанных процесса:
  - † мобилизацию его физиологических и формирование функциональных систем, обеспечивающих специфическую адаптацию именно к данному фактору (холоду, гипоксии, физической нагрузке, дефициту субстрата метаболизма, токсину и др.), т.е. речь идёт о развитии адаптационного процесса, рассмотренного выше;
  - † активацию стандартных, неспецифических реакций, развивающихся при воздействии любого необычного для организма воздействия. Эти реакции и составляют сущность процесса, обозначаемого как собственно стресс, или стресс-реакция.
- Стресс-реакция является обязательным звеном механизма срочной адаптации организма к воздействию любого чрезвычайного фактора.
- Стресс предшествует развитию стадии устойчивой резистентности адаптационного процесса и является важным фактором, вызывающим формирование этой стадии.
- При развитии повышенной резистентности организма к чрезвычайному фактору устраняется нарушение гомеостаза, и стресс-реакция прекращается.
- Если по каким-либо причинам повышенная резистентность организма не формируется (и в связи с этим сохраняются или даже нарастают отклонения параметров гомеостаза организма), то состояние стресса также сохраняется.

## СТАДИИ СТРЕСС-РЕАКЦИИ

В процессе развития стресс-реакции условно (по аналогии с адаптационным процессом, компонентом которого она является) выделяют стадии тревоги, резистентности и истощения.

### Стадия ТРЕВОГИ

Первая стадия стресса — общая реакция тревоги (от англ. *alarm reaction*).

- Пусковыми факторами стадии тревоги являются:
  - † воздействие на организм чрезвычайного фактора, нарушающего гомеостаз (боль, холод, гипоксия, гипо- или гипербария и др.);
  - † отклонение от нормального диапазона различных параметров гомеостаза (рО<sub>2</sub>, рН, рост, АД, объём циркулирующей крови, температуры тела и др.).
- В ответ на это усиливается поток афферентных сигналов, изменяющих деятельность корковых и подкор-

\* Автор раздела «Стресс» — П.Ф. Литвицкий.

ковых нервных центров регуляции жизнедеятельности организма.

- В нервных центрах экстренно формируется определённая программа эфферентных сигналов.
- Реализация этой программы осуществляется с участием нервных и гуморальных механизмов регуляции (рис. 5-5).

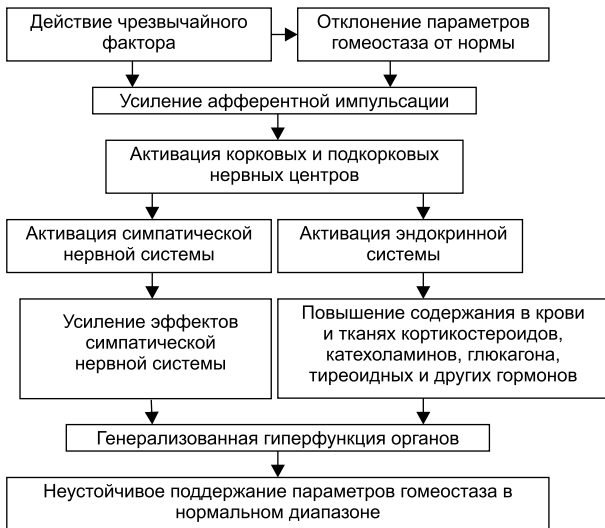


Рис. 5-5. Изменения в организме при стрессе на стадии тревоги.

- В связи с этим на стадии тревоги стресс-реакции закономерно активируются симпатoadреналовая, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы, щитовидная, поджелудочная и другие железы внутренней секреции.
- Эти и иные изменения ведут к быстрой мобилизации комплекса различных адаптивных механизмов: компенсаторных, защитных, восстановительных.
- Указанные механизмы, являясь неспецифическим компонентом стадии срочного (экстренного) приспособления общего адаптационного процесса, обеспечивают:

† «уход» организма от действия повреждающего фактора или от экстремальных условий существования;

† формирование повышенной устойчивости к альтернирующему влиянию;

† необходимый уровень функционирования организма даже в условиях продолжающегося воздействия чрезвычайного агента. Это достигается благодаря активирующему эффекту катехоламинов, глюко- и минералокортикоидов, глюкагона, тиреоидных и ряда гипофизарных гормонов. Они результируют мобилизацию и ресинтез энергоёмких соединений, субстратов метаболизма, активацию пластических процессов, специфических и неспецифических механизмов защиты.

- Ключевая роль в осуществлении указанных процессов принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочеч-

никовой системе и биологически активным веществам, образующимся при её активации. Разрушение или удаление гипоталамуса, гипофиза или надпочечников либо блокада эффектов синтезируемых ими веществ значительно снижает или даже устраняет способность организма эффективно противостоять воздействию стрессорных факторов.

- Важно, что уже на стадии тревоги стресс-реакции начинает осуществляться транспорт энергетических, метаболических и пластических ресурсов из неактивировавшихся при действии данного фактора тканей и органов к тем, которые реализуют специфические адаптивные реакции к так называемым доминирующим органам.
- Значительно выраженная и/или длительная стадия тревоги стресс-реакции, сопровождающаяся гиперкатехоламинемией, повышенным уровнем глюко- и минералокортикоидов, тиреоидных гормонов и других биологически активных веществ, а также ишемией отдельных органов и тканей, может обусловить развитие в них дистрофических изменений, гипотрофии, эрозий, язв и некроза. Такие изменения закономерно выявляются при различных видах тяжёлого затяжного стресса в органах ЖКТ, почках, сердце, лимфоидной ткани и других.
- Активация обмена веществ, пластических процессов и функционирования тканей, органов и их систем, как правило, обеспечивает генерализованную мобилизацию адаптивных механизмов. Благодаря этому через некоторое время общая устойчивость его к действию стресс-факторов начинает повышаться.

### Стадия повышенной резистентности

Вторая стадия стресса характеризуется повышением общей резистентности организма к стрессорным воздействиям.

По ходу формирования и реализации второй стадии стресса нормализуются функционирование органов и их систем, интенсивность обмена веществ, уровни гормонов и субстратов метаболизма (рис. 5-6).

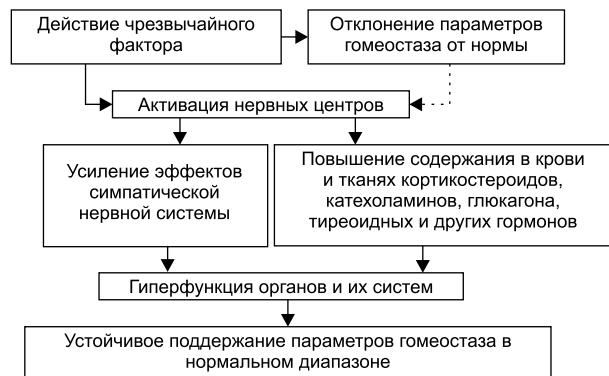


Рис. 5-6. Изменения в организме при стрессе на стадии повышенной резистентности.

В основе указанных изменений лежит гипертрофия и/или гиперплазия структурных элементов тканей и органов, обеспечивающих развитие повышенной резистентности организма: желёз внутренней секреции (включая гипофиз, надпочечники, щитовидную железу), сердца, печени, кроветворных органов и других. Одновременно с этим признаки гипертрофии и гиперплазии структур выявляются и в органах, обеспечивающих специфическое долговременное приспособление организма к данному агенту.

Если причина, вызвавшая стресс, продолжает действовать, а интенсивность её сохраняется либо нарастает, то механизмы общей защиты, приспособления и компенсации становятся недостаточными, развивается следующая стадия стресс-реакции — стадия истощения.

**Стадия истощения**

Третья стадия стресса — истощение — характеризуется расстройством механизмов нервной и гуморальной регуляции, доминированием катаболических процессов в тканях и органах, нарушением их функционирования. В конечном итоге снижаются общая резистентность и приспособляемость организма, нарушается его жизнедеятельность (рис. 5-7).

- К указанным на рис. 5-7 отклонениям приводит комплекс неспецифических патогенных изменений в различных органах и тканях организма.
- † Повышенные уровни катехоламинов, глюкокортикоидов, АДГ, СТГ прямо или опосредованно избыточно активируют фосфолипазы, липазы, генерацию активных форм кислорода и свободнорадикальных перекисных форм липидов. В результате повреждаются липидсодержащие компоненты клеточных мембран и связанные с ними ферменты и, как следствие — расстраиваются трансмембранные и внутриклеточные процессы.
- † Высокая концентрация указанных выше гормонов обуславливает также чрезмерную мобилизацию глюкозы, липидов и белковых соединений в различных тканях. С одной стороны, это обеспечивает субстратами метаболизма доминирующие органы и ткани, интенсивно функционирующие при стресс-реакции. С другой стороны, если реакция мобилизации субстратов метаболизма избыточно длительна или интенсивна, это приводит к дефициту веществ, развитию дистрофических процессов и даже некрозу клеток как гиперфункционирующих, так и других тканей и органов.
- Чрезмерно выраженная, длительная и/или повторная стресс-реакция сопровождается феноменом перераспределения кровотока: он усилен в органах, на которые выпадает основная нагрузка, обусловленная действием стрессорного фактора, и снижен (нередко значительно и продолжительно) в других органах. Гипоперфузия их вызывает развитие дистрофий, эрозий и язв. Так, при различных видах избыточно длительного и/или выраженного, а также повторного стресса, как правило, выявляют эрозии и язвы в же-



**Рис. 5-7. Изменения в организме при стрессе на стадии истощения.** БАВ — биологически активные вещества; СРР — свободнорадикальные реакции; СПОЛ — свободнорадикальное перекисное окисление липидов; ГЛ — гидролазы; НК — нуклеозиды.

лудке и кишечнике, гипотрофию лимфоидных органов и тканей.

- При чрезмерно длительном, выраженном, а также повторном стрессе снижается эффективность системы иммунобиологического надзора и облегчается экспрессия клеточных генов. В связи с этим активируется синтез нуклеиновых кислот и белков. Сочетание этих двух феноменов может создать благоприятные условия для экспрессии онкогенов и развития опухолей.

## ВИДЫ СТРЕСС-РЕАКЦИИ

Характер стресс-реакции (динамика развития, исходы и значение) определяется сочетанием индивидуальных свойств организма и характеристиками стрессорного агента (его интенсивностью, длительностью и периодичностью воздействия). Все разновидности стресс-реакций можно разделить на адаптивные и патогенные.

### АДАПТИВНАЯ СТРЕСС-РЕАКЦИЯ

- Если активация функций органов и их систем у данного индивида в условиях действия стрессорного агента предотвращает отклонение параметров гомеостаза за пределы нормального диапазона, а чрезвычайный фактор характеризуется умеренной силой и продолжительностью воздействия, то может сформироваться состояние повышенной резистентности организма к нему. В подобных случаях стресс имеет адаптивное значение и повышает приспособляемость организма как к определённому — воздействовавшему на него агенту, так и к некоторым другим (феномен перекрёстной неспецифической адаптации). Такую стресс-реакцию называют адаптивной.

- При действии на организм в адаптированном его состоянии того же самого чрезвычайного фактора, как правило, не наблюдается расстройств жизнедеятельности. Более того, повторное воздействие стрессорного агента умеренной силы через определённые промежутки времени (необходимые для реализации восстановительных процессов) формируют устойчивую, длительно повышенную резистентность организма к этому и другим воздействиям.
- Неспецифическое адаптирующее свойство повторного действия различных стрессорных факторов умеренной силы (гипоксии, физической нагрузки, охлаждения, перегревания и других) используют для искусственного повышения устойчивости организма к стрессорным факторам и предупреждения их повреждающего действия. С этой же целью проводят курсы так называемых неспецифических лечебно-профилактических процедур: пиротерапии, обливания прохладной и/или горячей водой, различные варианты душа, аутогемотерапии, физических нагрузок, периодических воздействий умеренной гипобарической гипоксии (в барокамерах), дыхания гипоксической газовой смесью и др.

### ПАТОГЕННАЯ СТРЕСС-РЕАКЦИЯ

Чрезмерно длительное и/или частое повторное воздействие сильного стрессорного агента на организм, не способный предупредить нарушения его гомеостаза, может привести к значительным расстройствам жизнедеятельности и развитию экстремального (коллапса, шока, комы) или даже терминального состояния. Такую стресс-реакцию называют патогенной.



Имуноморфология как раздел патологии сформировалась в конце 1970-х годов, когда возможности биотехнологии позволили предложить для диагностики коммерческие АТ. Наличие широкого спектра АТ дает возможность выявить множество Аг, важных для постановки диагноза или проведения дифференциальной диагностики. Использование иммуноморфологии как диагностического метода требует от практического врача элементарных знаний механизмов иммунного ответа.

### Организация иммунной системы

Иммунная система развилась у человека в качестве защиты против микробных инфекций. Она обеспечивает две формы иммунитета: специфическую и неспецифическую. *Специфический иммунный ответ* защищает организм от конкретного возбудителя. Он вступает в действие тогда, когда *неспецифический иммунный ответ* исчерпывает свои возможности.

### НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Нормальная кожа и всевозможные эпителиальные покровы слизистых оболочек образуют первый, но простой и весьма эффективный барьер на пути инвазии патогенных возбудителей. В большинстве случаев в слизистых оболочках используются механизмы, облегчающие изгнание таких возбудителей. К ним относятся движение стенок органов, высланных эпителием, при кашле, чиханье и рвоте, а также постоянное движение слизи в дыхательных путях (мукоцилиарный конвейер), обеспечиваемое работой ресничек мерцательного эпителия. Сходная функция осуществляется в кишечнике с помощью перистальтики. Наконец, ток стерильной мочи способствует очищению мочевых путей, а ток слезной жидкости — очищению глаз.

### Гуморальные механизмы

Жидкости, вырабатываемые большинством тканей организма, содержат факторы, способные убивать или тормозить рост патогенных возбудителей. Так, *пот*, выделяемый потовыми железами кожи, обладает противомикробными свойствами, а *кровь*, *слезная жидкость*, *слюна* и *секреторные продукты кишечника* богаты лизоцимом, полиаминами и прочими антибактериальными агентами. Ряд *защитных белков*, имеющих в крови и других жидких средах организма, содержит компоненты комплемента, С-реактивный белок и ИФН. Кроме того, например, в состав кишечных секреторных продуктов входят факторы, обладающие неспе-

цифическими иммунными свойствами, — желудочный сок, панкреатические ферменты и соли жёлчных кислот. Их наличие делает местную окружающую среду неприемлемой для возбудителей, попавших в кишечник.

### Клеточные механизмы

В механизмах неспецифического иммунитета участвует множество типов клеток: все ПЯЛ (нейтрофильные, базофильные и эозинофильные), мононуклеарные фагоциты, тучные клетки и естественные киллеры. Хорошо известно, насколько широко распространены в тканях клетки системы мононуклеарных фагоцитов. В зависимости от органной принадлежности они имеют разные названия: в соединительной ткани и лимфоидной системе — *гистиоциты*, в печени — *купферовские клетки*, в лёгких — *альвеолярные макрофаги*, в головном мозгу — *клетки микроглии*, в почечных клубочках — *мезангиоциты*, в других тканях — *макрофаги*. Лейкоциты и макрофаги способны поглощать и уничтожать возбудителей. С помощью неспецифических механизмов они способны уничтожать клетки организма хозяина, инфицированные каким-либо возбудителем. Все перечисленные механизмы действуют быстро и на ранних этапах инфекции. Подчас они функционируют при отсутствии специфического иммунного ответа. Но многие из них бывают инициированы или усилены компонентами иммунной системы.

### Специфический иммунный ответ

Признаками специфического иммунного ответа, отличающими его от неспецифических иммунных реакций, являются: специфичность, иммунологическая память, различие «своего» и «чужого».

**Специфичность** проявляется в том, что инфекция, вызванная каким-либо возбудителем, приводит к развитию защиты только против этого возбудителя или близкородственного агента.

**Память** возникает после реализации иммунного ответа на какой-либо конкретный возбудитель и сохраняется, как правило, в течение всей последующей жизни в качестве защиты от повторной инфекции, вызываемой этим же возбудителем. Такой механизм обеспечивается способностью иммунной системы к воспроизведению биохимического состава антигенных детерминант патогенного возбудителя. Механизм иммунологической памяти обуславливает ускоренный и сильный ответ (вторичный иммунный ответ) при повторной инфекции. Он является основой развития *иммунизации*, т.е. естественной или искусственно созданной иммунологической защиты против такой инфекции.

**Различение «своего» и «чужого»** — важный механизм специфического иммунного ответа, выражающийся в распознавании компонентов собственных тканей организма и чужеродных продуктов. Состояние стабильной специфической невосприимчивости к своим тканям — *иммунологическая толерантность*. Если организм воспринимает собственные компоненты как чужеродные, развивается *аутоиммунный ответ*.

Специфические иммунные ответы запускают субстанции, обозначаемые как Аг. Эти ответы проявляются в гуморальных и клеточных реакциях. *Гуморальный иммунный ответ* выражается в синтезе специфических АТ, которые нейтрализуют Аг, запустивший их синтез. Защита с помощью АТ может быть создана искусственным путём: после введения сыворотки крови от иммунного (т.е. имеющего АТ) индивидуума неиммунному человеку. У последнего в этом случае развивается пассивный иммунитет. *Клеточные иммунные механизмы* не зависят от выработки АТ. Они реализуются с помощью лимфоцитов.

Нормальная защитная реакция на инфекцию включает обе формы иммунного ответа и является сложным процессом, в котором происходят взаимодействия между разными видами лимфоцитов, а также между лимфоцитами, макрофагами и другими клетками.

### Клеточные основы иммунного ответа

Все специфические иммунные ответы обеспечиваются взаимодействием лимфоцитов. АТ вырабатывают *В-лимфоциты*, а клеточные иммунные реакции реализуют *Т-лимфоциты*. Эти лимфоциты часто именуют В- и Т-клетками соответственно. Развитие Т- и В-клеточных клонов — сложный процесс пролиферации и дифференцировки, приводящий к возникновению популяций эффекторных клеток. В системе В-лимфоцитов такими эффекторными элементами являются *плазматические клетки*, а в системе Т-лимфоцитов — *цитотоксические Т-клетки (цТЛ)* и *Т-клетки, участвующие в реакции гиперчувствительности*. При Т-клеточной дифференцировке также образуются лимфоциты, обладающие регуляторными функциями, — *хелперные* и *супрессорные Т-клетки*. Кроме того, клональная пролиферация Т- и В-клеток приводит к возникновению популяций антиген-специфических клеток (*клетки памяти*). Их функция заключается в быстром ответе на будущее воздействие существующего в памяти Аг, иными словами, в обеспечении вторичного иммунного ответа. Клеточные механизмы, на-

чинающие свою работу в ходе и после распознавания Аг, реализуются во вторичных лимфоидных органах: лимфатических узлах, селезёнке, нёбных миндалинах, пейеровых бляшках тонкой кишки и лимфатическом аппарате червеобразного отростка слепой кишки.

**Рециркуляция лимфоцитов.** Различные отделы лимфоидной системы не следует рассматривать по отдельности и в статическом представлении. Между этими отделами существует постоянный обмен лимфоидными клетками (рециркуляция лимфоцитов). Такой обмен повышает возможность контакта небольшого количества антигенспецифических лимфоцитов, находящихся в любой части организма, с Аг.

**Пути специализированной рециркуляции.** Лимфоидные ткани, расположенные в слизистых оболочках, не только образуют самостоятельный отдел иммунной системы, но некоторые из них характеризуются своими, присущими только им путями рециркуляции лимфоцитов. В- или Т-клетки, претерпевшие активацию в пейеровых бляшках или брыжеечных лимфатических узлах, обладают селективной способностью мигрировать в слизистую оболочку кишечника (хоминг), в то время как лимфоциты из других лимфоидных органов такой способностью не обладают. Несмотря на то, что это обстоятельство облегчает размещение IgA-детерминированных В-клеток в местах их воздействия в кишечной стенке, всё же в селективной миграции также участвуют Т-клетки. Поэтому такая миграция не является IgA-детерминированной, как в других слизистых оболочках, а определяется специальными молекулами адгезии — адресинами.

#### ФАКТОРЫ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Форма иммунного ответа зависит от природы Аг, его дозы, пути проникновения в организм, а также от генетической конституции индивидуума.

**Пути поступления Аг в организм** оказывают влияние на иммунный ответ и с качественной, и с количественной стороны. Возможно, это обусловлено различиями между клетками, встречающими Аг и участвующими в его представлении. Подкожный, внутримышечный и внутрикожный пути поступления, как правило, сопровождаются сильно выраженными иммунными ответами, в то время как внутривенное попадание (или введение) Аг обычно вызывает слабое ответное образование АТ и специфическую иммунологическую толерантность. Небольшие объёмы растворимых Аг, поступающих *per os*, но избегающих разрушения пищеварительными соками и потому всасываемых, как правило, тоже вызывают иммунологическую толерантность. Однако живые организмы и Аг из плотных частиц стимулируют активные иммунные ответы при попадании на поверхность слизистых оболочек. Иммунные реакции слизистых оболочек обычно ограничены пределами поверхности той слизистой оболочки, которая первой встречает Аг, в то время как парентеральный путь попадания Аг редко вызывает развитие иммунитета слизистых оболочек.

**Доза вводимого Аг.** В общих чертах: чем выше доза Аг, попадающего в организм, тем сильнее иммунный ответ. Однако исключительно низкие или, наоборот, слишком большие дозы Аг могут приводить к иммунологической толерантности, толерантности низкой и высокой дозы соответственно.

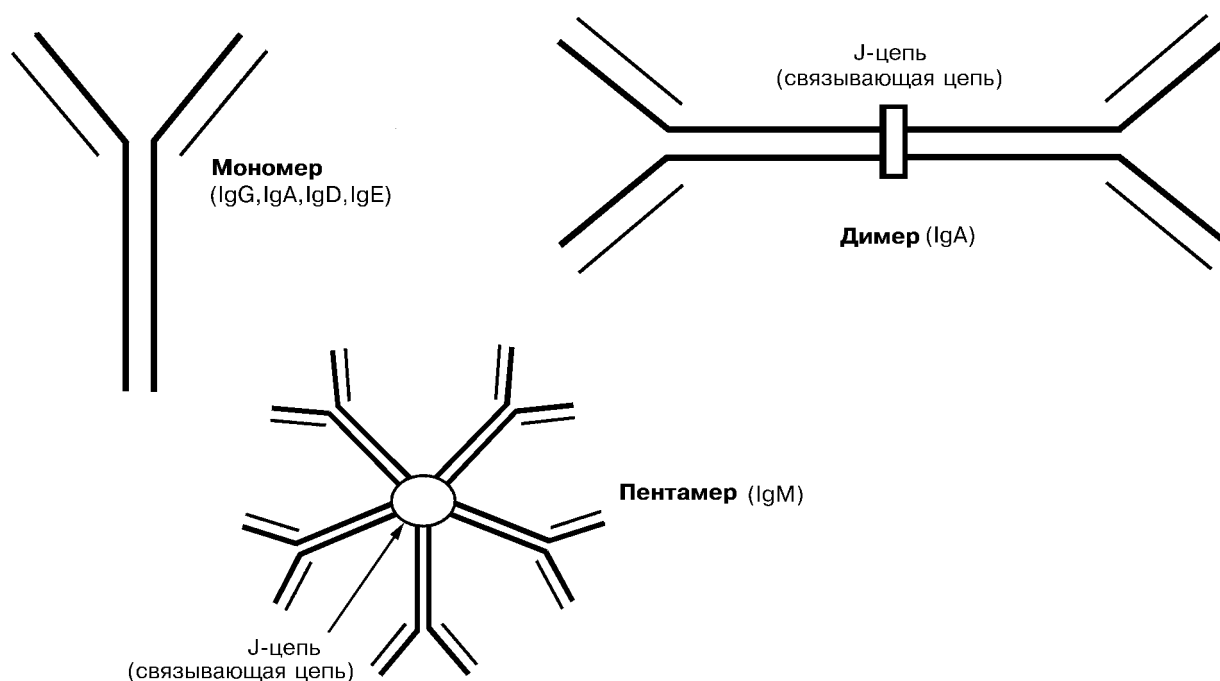
**Роль генетической конституции.** Разнообразие специфических иммунных ответов, которые могут проявляться у индивидуума, зависит от ряда генетически детерминированных факторов. Последние включают в себя различные антигенсвязывающие сайты, имеющиеся и на молекулах АТ, и на рецепторах клеточной поверхности Т-лимфоцитов. Иммунитет ко многим патогенным возбудителям может быть также детерминирован генами, контролирующими неспецифические иммунные факторы, например фагоцитарную и расщепляющую функции макрофагов. Кроме того, *гены специфического иммунного ответа* (Ig-гены), расположенные внутри главного комплекса гистосовместимости (МНС), хотя и не кодируют связывающие Аг сайты АТ или Т-клеток, но оказывают влияние на представление Аг этим клеткам.

**Главный комплекс гистосовместимости** (МНС) содержит ряд генов, кодирующих группу высокополиморфных гликопротеинов плазмолеммы. У человека эти гены называются *лейкоцитассоциированными* (HLA-Аг). Они играют центральную роль в иммунном распознавании. Комплекс генов HLA из классов I и II кодирует белки, занимающиеся распознаванием Аг, а белки, кодируемые генами класса III, имеют отношение к эффекторному плечу иммунного ответа и тканевому ответу на повреждение.

#### ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Попадание в организм человека Аг, ранее неизвестного этому индивидууму, приводит к *первичному антительному ответу*. Примерно через 7 дней после попадания Аг в крови появляется небольшое количество специфических АТ (IgM), а через 2 нед — высокая концентрация АТ, в основном класса IgG (рис. 6-1). Повторное попадание того же Аг в организм в более отдалённый срок приводит к *вторичному, или анамнестическому, ответу* (ответу памяти). В этом случае относительно быстро появляются большие количества специфического IgG. Такой вторичный ответ развивается примерно через 3–4 дня и может продолжаться в течение нескольких недель.

Выработка АТ требует пролиферации и дифференцировки (т.е. созревания) В-клеток. АТ, циркулирующие в кровотоке, вырабатываются в основном плазматическими клетками селезёнки, костного мозга и лимфатических узлов. Эти клетки обнаруживаются также в лимфатических образованиях слизистых оболочек, не говоря уже о том, что их бывает много и в зонах воспаления. Каждая плаз-



**Рис. 6-1. Организация молекул Ig различных классов.** IgD, IgE, IgG представлены в форме мономеров, IgA — моно- и димеров, IgM — пентамеров [138].

матическая клетка постоянно продуцирует лёгкие цепи —  $\kappa$  или  $\lambda$  (но никогда то и другое одновременно) — вместе с тяжёлыми цепями лишь одного класса Ig. Характеристика разных классов Ig приведена в статье «Иммуноглобулины».

### КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ИММУНИТЕТ

Различные эффекторные функции, относимые к клеточно-опосредованному иммунитету, подчинены T-клеткам, которые также играют центральную роль в регуляции специфического иммунного ответа и ответственны за стимуляцию многих неспецифических механизмов воспаления. На T-клетки приходится около 70% лимфоцитов периферической крови, но их популяция существенно разнородна.

#### ЭФФЕКТОРНЫЕ T-КЛЕТКИ

Существуют две главные группы эффекторных T-клеток: *цитотоксические T-лимфоциты* (цТЛ), непосредственно лизирующие соответствующие клетки-мишени, способные к уничтожению некоторых клеток злокачественных опухолей и трансплантатов, а также *T-клетки, опосредующие ответы гиперчувствительности замедленного типа* (ГЗТ). Ответы ГЗТ осуществляются при помощи цитокинов, которые способствуют выполнению и активации клеток неспецифического воспали-

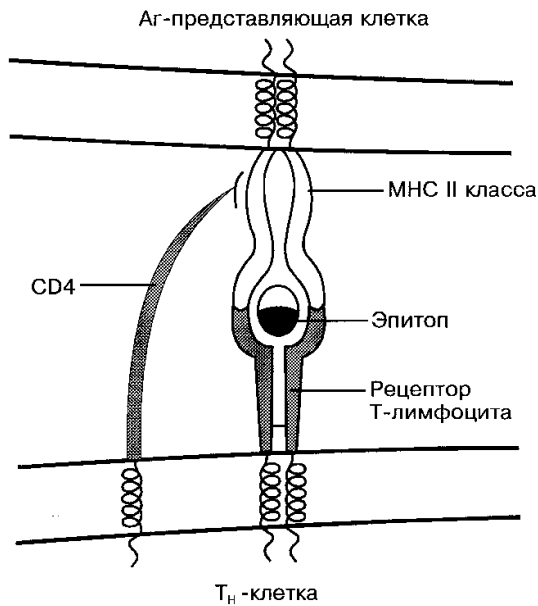
тельного ответа, прежде всего макрофагов. Реакции ГЗТ чрезвычайно важны при реализации защитных процессов от всевозможных возбудителей, склонных к внутриклеточному паразитированию, а также при отторжении трансплантатов, при аутоиммунных реакциях.

#### РЕГУЛЯТОРНЫЕ T-КЛЕТКИ

Имеется по меньшей мере две группы регуляторных T-клеток. *Хелперные T-лимфоциты* ( $T_H$ ) помогают в выработке АТ в ответ на воздействия большинства Аг. *Супрессорные T-клетки* ( $T_S$ ) играют роль в предотвращении аутоиммунных реакций и в регуляции общего уровня и устойчивости защитных иммунных ответов.

#### РАСПОЗНАВАНИЕ Аг T-КЛЕТКАМИ

Несмотря на то, что распознавание Аг (рис. 6-2) при помощи МНС и T-клеточного рецептора даёт первоначальный стимул для активации T-лимфоцитов, этого ещё недостаточно, чтобы вызвать пролиферацию этих клеток. Размножение T-лимфоцитов требует наличия определённых неспецифических костимулирующих факторов. Некоторые из таких факторов (цитокинов), в частности ИЛ1, вырабатываются антигенпредставляющими клетками после взаимодействия с T-лимфоцитами.



**Рис. 6-2. Распознавание антигена рецептором T-лимфоцита.** При помощи рецептора T-лимфоцита T-клетка распознаёт Ag, но только находящийся в комплексе с молекулой МНС. В случае  $T_H$ -клетки (хелперы) в процессе участвует её молекула — CD4, которая свободным концом связывается с молекулой МНС. Распознаваемый T-клеткой Ag имеет два участка: один взаимодействует с молекулой МНС, другой (эпитоп) связывается с рецептором T-лимфоцита. Подобный тип взаимодействия, но с участием молекулы CD8, характерен для процесса распознавания  $T_C$ -лимфоцитом (цитотоксический T-лимфоцит) Ag, связанного с молекулой МНС класса I [105].

**Антигенпредставляющие клетки** (рис. 6-3) экспрессируют Ag МНС класса II и способны поглощать и обрабатывать сложные Ag. Среди антигенпредставляющих клеток наилучшим образом охарактеризованы интердигитирующие дендритические клетки, выявляемые в T-клеточных зонах лимфоидных органов. Сходные дендритические клетки макрофагальной природы можно обнаружить и в других тканях. Одним из наиболее изученных типов дендритических элементов является клетка Лангерханса эпидермиса. Дендритические клетки — не единственные антигенпредставляющие элементы, способные к активации T-хелперов. При определённых обстоятельствах макрофаги сами могут действовать и как антигенпредставляющие клетки. Поскольку макрофаги экспрессируют молекулы МНС класса II после активации медиаторами T-клеток (например,  $\gamma$ -ИФН), представление Ag на их поверхности происходит главным образом в очагах хронического воспаления.

*В-клетки тоже способны представлять Ag T-хелперам. Это может иметь существенное значение для индукции большинства первичных иммунных ответов. В результате представление В-лимфоцитами специфического Ag  $CD4^+$  T-хелперам оценивается как в тысячи раз более эффективное, нежели представление других неспецифических Ag.*

Последующее связывание рецептором CD28 на T-клетках усиливает костимулирующую функцию. У  $CD4^+$  T-клеток такая последовательность событий быстро вызывает синтез множества медиаторов, продолжающих процесс стимуля-

ции. Наиболее важным из этих цитокинов считается ИЛ2 — фактор роста T-лимфоцитов. Он необходим для репликации и завершения дифференцировки T-лимфоцитов. Другой медиатор T-клеточного происхождения — ИЛ4 — обладает сходными ауто- и паракринными воздействиями на некоторые T-лимфоциты.

Пролиферацию T-супрессоров также регулирует ИЛ2. Однако лишь небольшая часть таких клеток вырабатывает этот цитокин. Поэтому для пролиферации и дифференцировки указанных клеток требуется наличие  $CD4^+$  лимфоцитов, секретирующих ИЛ2.

В иммунном ответе T-лимфоциты играют двоякую роль: эффекторную и иммунорегуляторную. Эффекторные T-клетки, определяющие клеточно-опосредованный иммунный ответ, подразделяются на цитотоксические T-лимфоциты и T-лимфоциты, вырабатывающие цитокины (T-клетки, участвующие в ГЗТ).

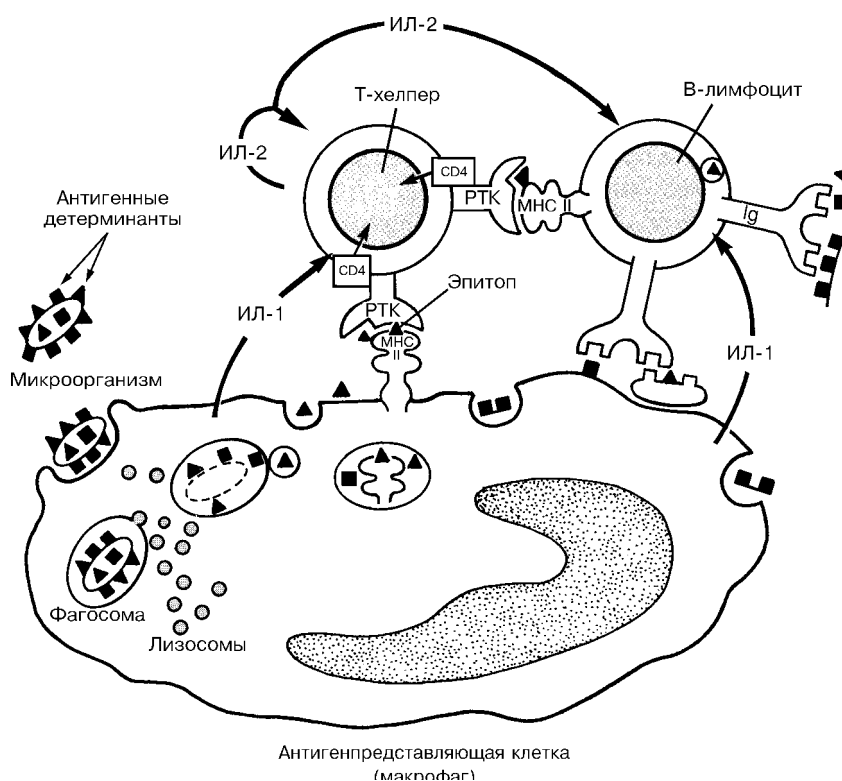
### Цитотоксические T-клетки

Цитотоксические T-клетки (цТЛ) — популяция полностью дифференцированных антигенспецифических T-лимфоцитов, функция которых состоит в реализации антигенспецифического лизиса клеток-мишеней путём непосредственного межклеточного контакта. Эти цТЛ зачастую содержат многочисленные цитоплазматические гранулы и, как правило, но не всегда, относятся к T-клеткам, *ограниченным типом  $CD8^+$  МНС класса I.*

Благодаря экспрессии МНС класса I на всех клетках, содержащих ядра, и способности МНС связываться с эндогенно синтезированными пептидами  $CD8^+$  цитотоксические T-лимфоциты выполняют важные защитные функции в тканях при вирусных инфекциях. Более того, поскольку многие вирусные Ag, распознаваемые цТЛ, синтезируются на ранних стадиях вирусной репликации, элиминация инфицированных клеток может происходить до освобождения и выделения инфицирующего вируса. Менее изученной, но тоже важной представляется роль цТЛ в отторжении трансплантатов и клиренсе бактериальных и паразитарных патогенных возбудителей.

### РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и T-лимфоциты, принимающие в них участие, относят ко второму компоненту клеточно-опосредованного иммунитета. Различные виды реакций ГЗТ будут описаны далее в этой главе, а здесь обсуж-



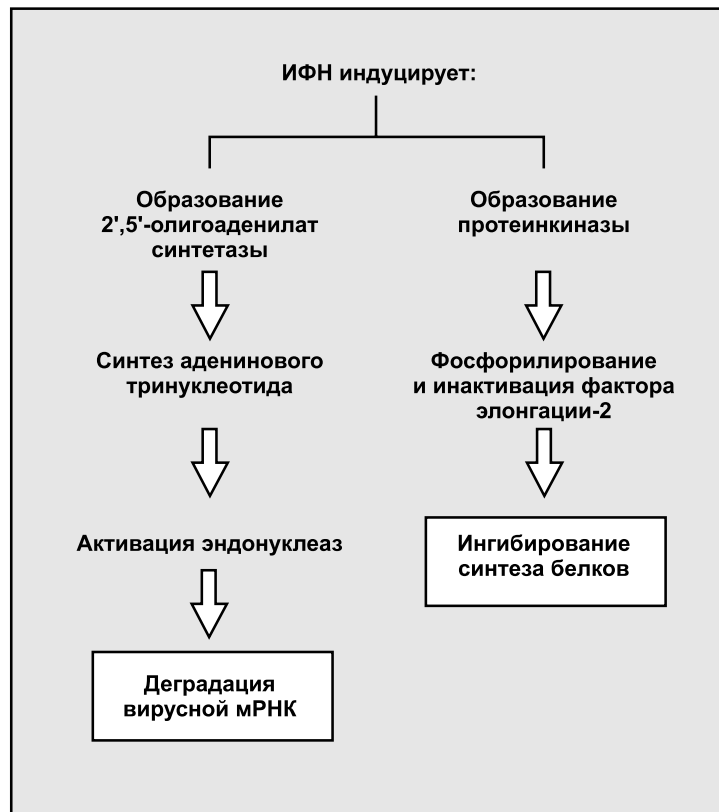
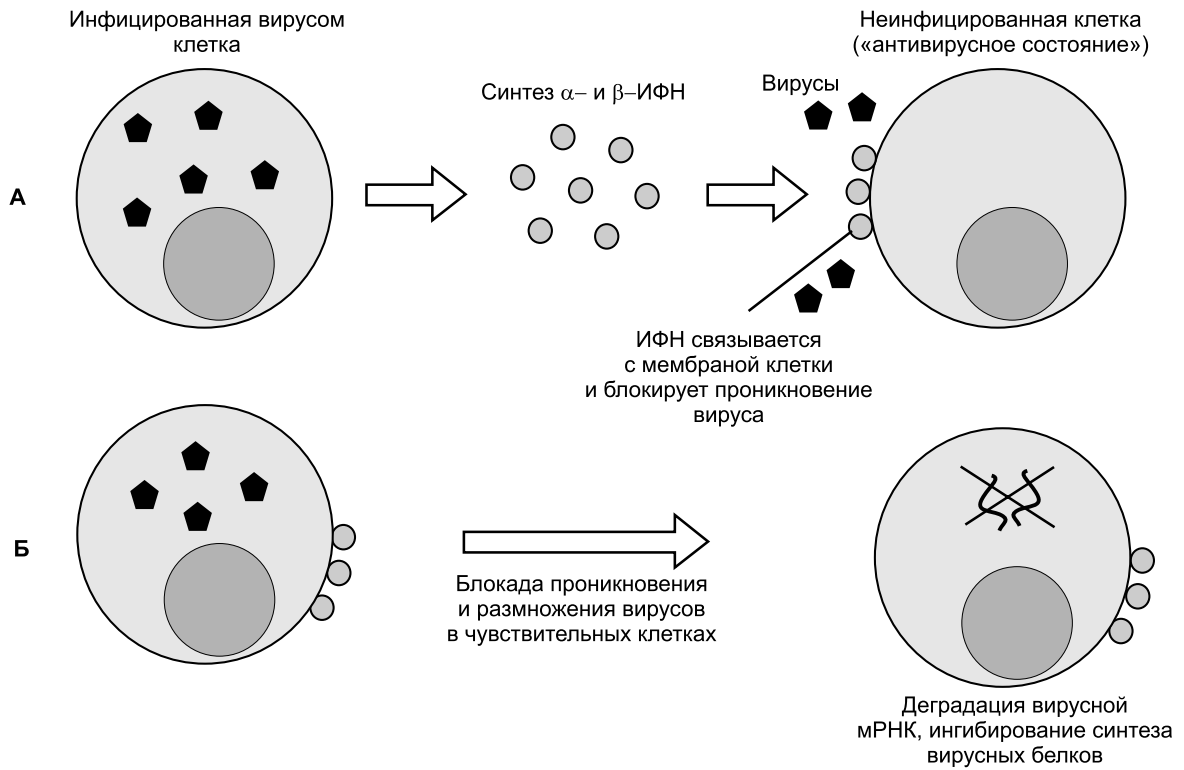
**Рис. 6-3. Взаимодействие клеток в ходе гуморального иммунного ответа.** Рецептор Т-хелпера (РТК) распознаёт Аг-детерминанту (эпитоп), экспрессированную на поверхности Аг-представляющей клетки вместе с молекулой класса II МНС. Во взаимодействии участвует дифференцировочный Аг Т-хелпера — CD4. В результате подобного взаимодействия Аг-представляющая клетка секретирует ИЛ-1, стимулирующий в Т-хелпере синтез и секрецию ИЛ-2, а также синтез и встраивание в плазматическую мембрану того же Т-хелпера рецепторов ИЛ-2 (ИЛ-2 также стимулирует пролиферацию Т-хелперов). Отбор В-лимфоцитов проводится при взаимодействии Аг с Fab-фрагментами АТ (Ig) на поверхности этих клеток (правая часть рисунка). Эпитоп этого Аг в комплексе с молекулой МНС класса II распознаёт рецептор Т-хелпера, после чего из Т-лимфоцита секретируются цитокины, стимулирующие пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки, синтезирующие АТ к данному Аг [138].

даются важнейшие их механизмы и роль указанных лимфоцитов. Типичным примером механизмов таких реакций и работы лимфоцитов ГЗТ является кожная реакция на введение туберкулина. Ответы ГЗТ характеризуются выраженной инфильтрацией тканей Т-лимфоцитами и макрофагами. Как следует из названия, реакции развиваются медленно, в течение 24–48 ч.

В основе тканевых проявлений ГЗТ лежат значительно более сложные процессы, нежели изменения при ответах с помощью цТЛ. В большинстве случаев местная реакция инициируется популяцией Т-лимфоцитов, ограниченных типом CD4<sup>+</sup> МНС класса II. Важнейшей функцией этих клеток является выделение множества цитокинов, которые дополняют и активируют функции других клеток воспалительного инфильтрата: макрофагов, эозинофилов, базофилов и тучных клеток. Наиболее изученным из цитокинов является  $\gamma$ -ИФН. Он важен для реализации эффективного клеточно-опосредованного иммунного ответа.  $\gamma$ -ИФН активирует макрофаги, стимулируя тем самым их фагоцитарную активность. Он

повышает экспрессию молекул МНС класса II и стимулирует выработку других воспалительных цитокинов, включая: ИЛ1, ФНО $\alpha$  и  $\alpha/\beta$ -ИФН. В результате  $\gamma$ -ИФН усиливает не только воспалительные и антимикробные функции макрофагов, но и их способность к обработке и представлению Аг Т-клеткам.  $\gamma$ -ИФН вызывает также факультативную экспрессию Аг МНС класса II на тканевых клетках и обладает противовирусными и антипролиферативными свойствами (рис. 6-4).

Биологическая роль ГЗТ выражается прежде всего в защите от устойчивых инфекций и микробов, способных размножаться внутри фаголизосом макрофагов. Продукция цитокинов лежит в основе способности небольшого числа антигенспецифических Т-клеток индуцировать заметный воспалительный ответ, направленный против ограниченных количеств Аг, «ускользающего» от лизосом. Однако сильная активация таких неспецифических иммунных механизмов таит в себе риск нежелательных тканевых повреждений уже в процессе первоначального защитного ответа.



**Рис. 6-4. Механизмы антивирусного действия  $\gamma$ -ИФН.** А — в неинфицированных вирусом клетках ИФН вызывает развитие «антивирусного состояния», блокируя проникновение в них вирусов. Б — после проникновения вируса в клетки, обработанные ИФН, вирусная РНК индуцирует образование РНК-протеинкиназы. Фермент аутофосфорилируется, а затем фосфорилирует фактор элонгации 2, нарушая сборку белковой молекулы. Двунитевая вирусная РНК индуцирует синтез 2'5'-олигоаденилат синтетазы, катализирующей образование аденинового тринуклеотида с уникальными 2'5'-фосфодизфирными связями. Последний активирует латентные эндонуклеазы, разрушающие вирусные мРНК [138].

**Естественные киллеры** (NK) в ходе клеточно-опосредованных ответов тоже способны проявлять цитотоксическую активность. NK-клетки являются лимфоцитами среднего размера, содержащими цитоплазматические гранулы. Эти клетки раньше называли «большими гранулярными лимфоцитами». Из-за отсутствия у них наиболее типичных маркёров Т- и В-клеток их относят к группе *нулевых клеток* (или «ни Т-, ни В-клеточных лимфоцитов», null cells). NK реализуют тот же механизм, что и «классические» цТЛ, но цитотоксичность NK не ограничена МНС и не является антигенспецифической. Предполагается, что киллерное воздействие NK зависит от распознавания ими группы Ag дифференцировки. Эти Ag могут иметь большое значение в качестве барьера, стоящего «в первой линии» иммунного надзора, направленного против вирусных инфекций. Они могут служить и как неспецифические регуляторы лимфо- и гемопоэза. Таким образом, NK явно представляют собой третью популяцию лимфоцитов. Но выделяют ещё одну линию *киллерных клеток* (К), представляющих собой популяцию, родственную NK и тоже относимую к нулевым лимфоцитам. К-клетки обладают Fc-рецепторами и обеспечивают своё киллерное действие посредством антителозависимых механизмов.

Кроме механизмов цитотоксичности и реакций ГЗТ, Т-клетки отвечают и за регуляцию других компонентов иммунного ответа. Благодаря своей способности непосредственно активировать В-клетки некоторые и нечасто встречающиеся Ag способны индуцировать ответ АТ при отсутствии Т-клеток. Указанные тимуснезависимые Ag обычно являются полимерными молекулами, содержащими множество идентичных детерминант. Эти детерминанты позволяют им формировать перекрёстные связи с поверхностным Ig на В-клетках. Поскольку тимуснезависимые Ag включают в себя многие бактериальные поверхностные молекулы (эндотоксины, полимеризованный флагеллин, пневмококковый полисахарид и др.), этот тип Т-независимого антительного ответа занимает важное место в иммунитете человека.

Вместе с тем тимуснезависимые Ag встречаются редко и, как правило, вызывают лишь продукцию IgM. Для инициирования продукции IgG-АТ и для развития гуморального ответа, а также воздействия на другие — уже тимусзависимые Ag нужны антигенспецифические CD4<sup>+</sup>-клетки.

Для воспроизведения эффективного антительного ответа необходим тесный контакт между специфическими Т-хелперами (Т<sub>H</sub>)- и В-клетками.

Общеизвестно, что одной из главных функций иммунной системы является защита от пагубных воз-

действий патогенных возбудителей. Менее известно, что иммунные ответы *контролируются* с целью предотвращения продолжающегося и прогрессирующего повреждения тканей. При нарушении указанного контроля в организме могут начать свою работу негативные регуляторные механизмы.

В начале этого раздела упоминалось, что стабильная специфическая невосприимчивость организма к собственным тканям относится к иммунологической толерантности. Неспособность отвечать на воздействия аутоантигенов лежит в основе предотвращения аутоиммунных болезней. Напомним, что такая «ауто толерантность» зависит прежде всего от клональной селекции аутореактивных Т-клеток в тимусе плода. «Безответность» аутореактивных В-клеток тоже может быть частью феномена ауто толерантности.

Способность иммунной системы к развитию *приобретённой толерантности* такого типа необходима для предотвращения реакций гиперчувствительности во время первоначально защитного ответа на воздействие патогенного агента. Организму выгоднее становиться толерантным к некоторым типам чужеродных Ag, нежели проявлять иммунологическую реактивность к ним. Например, приём через рот растворимых белковых Ag вызывает подчас *пероральную толерантность*, поскольку иммунный ответ на пищевые Ag мог бы спровоцировать нежелательные реакции гиперчувствительности на повторные контакты с Ag.

## ПАТОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Различают 4 основных типа патологических состояний иммунной системы:

- 1) реакции гиперчувствительности — механизмы иммунологического повреждения при ряде заболеваний;
- 2) аутоиммунные болезни — иммунные реакции против собственного организма;
- 3) синдромы иммунного дефицита, возникающие вследствие врождённого или приобретённого дефекта нормального иммунного ответа;
- 4) амилоидоз (рассмотрен в главе 2 «Повреждения»).

### Реакции гиперчувствительности

Контакт организма с Ag приводит не только к развитию защитного иммунного ответа, но и к появ-



лению реакций, повреждающих ткани. Экзогенные Аг содержатся в пыли, пыльце растений, еде, ЛС, микробах, химических веществах, во многих препаратах крови, используемых в клинической практике. Реакции гиперчувствительности могут быть инициированы взаимодействием Аг с АТ или клеточными иммунными механизмами. Иммунные реакции, повреждающие ткани, могут быть связаны не только с экзогенными, но и эндогенными Аг.

Болезни гиперчувствительности классифицируют на основе иммунологических механизмов, их вызывающих. При I типе реакций гиперчувствительности иммунный ответ сопровождается освобождением vasoактивных и спазмогенных веществ. При II типе АТ участвуют в повреждении клеток, делая их восприимчивыми к фагоцитозу или лизису. При III типе реакций гиперчувствительности (иммунокомплексных болезнях) взаимодействие АТ с Аг приводит к образованию иммунных комплексов, активирующих комплемент. Фракции комплемента привлекают нейтрофилы, которые вызывают повреждение ткани. При IV типе реакций гиперчувствительности развивается клеточный иммунный ответ с участием сенсibilизированных лимфоцитов.

### ТИП I РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

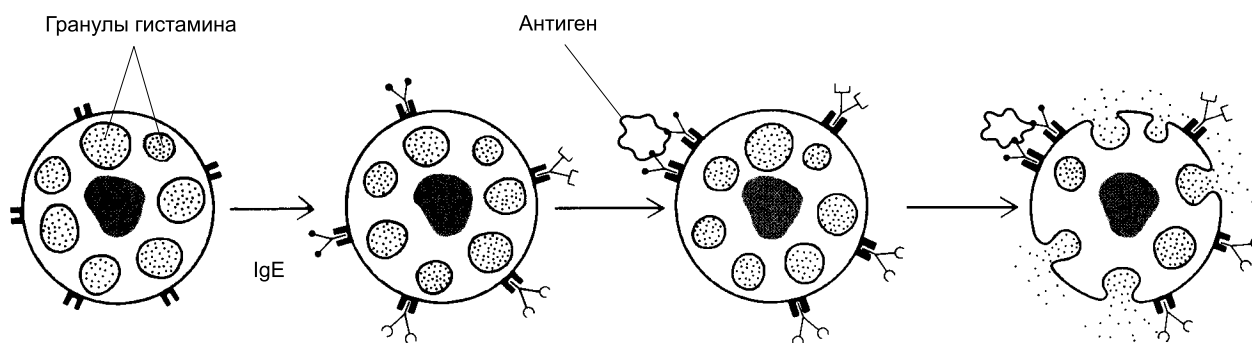
Тип I реакций гиперчувствительности (немедленный, анафилактический) может развиваться местно и быть системным. Системная реакция развивается в ответ на внутривенное введение Аг, к которому организм хозяина предварительно сенсibilизирован. Местные реакции зависят от места проникновения Аг и имеют характер отёка кожи (кожная аллергия, крапивница), выделений из носа и конъюнктив (аллергический ринит и конъюнктивит), сенной лихорадки, бронхиальной астмы или аллергического гастроэнтерита (пищевая аллергия).

Развитие типа I гиперчувствительности у человека обеспечивают IgE. Сенсibilизированные Fc-фрагментом IgE тучные клетки и базофилы активируют компоненты комплемента C3a и C5a (анафилатоксины). Секретию тучных клеток стимулируют также цитокины макрофагов (ИЛ8), некоторые ЛС (кодеин и морфин) и физические воздействия (тепло, холод, солнечный свет). Связывание молекул IgE инициирует дегрануляцию тучных клеток (рис. 6-5) с выбросом первичных медиаторов, а также синтез *de novo* и выброс вторичных медиаторов, таких как метаболиты арахидоновой кислоты. С этими медиаторами связано появление новых симптомов реакции гиперчувствительности типа I.

### ФАЗЫ РЕАКЦИЙ НЕМЕДЛЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Реакции гиперчувствительности типа I проходят в своём развитии две фазы (рис. 6-6). Фаза инициального ответа развивается через 5–30 мин после контакта с аллергеном и характеризуется расширением сосудов, повышением их проницаемости, а также спазмом гладкой мускулатуры или секрецией желёз. Поздняя фаза наблюдается через 2–8 ч без дополнительных контактов с Аг и продолжается несколько дней. Она характеризуется интенсивной инфильтрацией тканей эозинофилами, нейтрофилами, базофилами и моноцитами, а также повреждением эпителиальных клеток слизистых оболочек.

Гистамин и лейкотриены быстро выделяются из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов,



**Рис. 6-5. Дегрануляция тучных клеток.** На поверхности тучных клеток молекулы IgE связаны Fc-рецепторами. Аг взаимодействует с Fab-фрагментами IgE. Активированная этим сигналом тучная клетка подвергается дегрануляции [105].

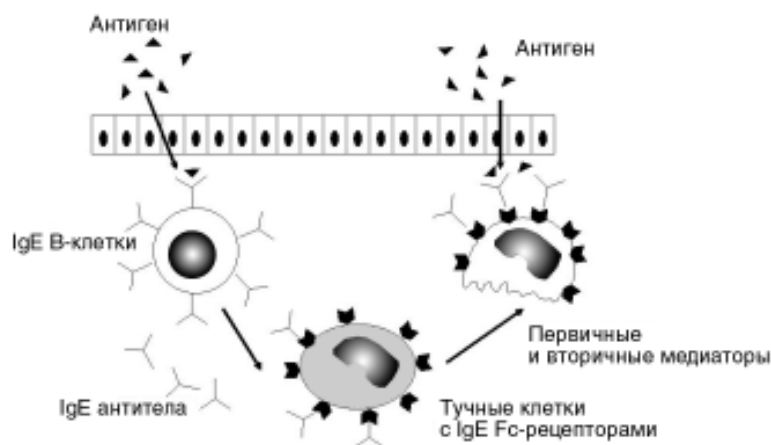


Рис. 6-6. Реакция гиперчувствительности типа I (немедленная).

обеспечивая реакции ГНТ, характеризующиеся отёком слизистой оболочки, секрецией слизи, спазмом гладкой мускулатуры. Многие другие медиаторы (например, фактор активации тромбоцитов FАТ и фактор некроза опухолей ФНО $\alpha$ ) включаются в позднюю фазу ответа, увеличивая количество базофилов, нейтрофилов и эозинофилов. Среди клеток, которые появляются в позднюю фазу реакции, особенно важны эозинофилы. Спектр их медиаторов так же обширен, как и в тучных клетках (см. статью «Эозинофил»). Помимо прочих, они продуцируют главный щелочной белок МВР и катионный белок ЕСР, которые токсичны для эпителиальных клеток.

### Анафилаксия

- **Системная анафилаксия** возникает после введения гетерологичных белков: антисывороток, гормонов, ферментов, полисахаридов и некоторых ЛС (например, пенициллина). Тяжесть состояния зависит от уровня предварительной сенсибилизации. Шоковая доза Аг, однако, может быть исключительно мала.
- **Местная анафилаксия** называется иногда атопической аллергией. Около 10% населения страдает от местной анафилаксии, возникающей в ответ на попадание в организм аллергенов: пыльцы растений, перхоти животных, домашней пыли и т.п. К заболеваниям, в основе которых лежит местная анафилаксия, относят крапивницу, ангионевротический отёк, аллергический ринит (сенную лихорадку) и некоторые формы астмы. Существует семейная предрасположенность к этому типу аллергии.

### ТИП II РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

При II типе гиперчувствительности в организме появляются АТ, направленные против компонентов собственных тканей, выступающих в роли Аг (рис. 6-7). Антигенные детерминанты могут быть связаны с плазмолеммой или представляют собой экзогенный Аг, адсорбированный на поверхности клетки. В любом случае реакция гиперчувствительности возникает как следствие связывания АТ с нормальными или повреждёнными структурами клетки. Известны три антителозависимых механизма развития реакции этого типа.

- **Комплементзависимые реакции.** Существует 2 механизма, с помощью которых АТ и комплемент могут вызывать гиперчувствительность типа II: прямой лизис и опсонизация. В первом случае АТ (IgM или IgG) реагирует с Аг на поверхности клетки, вызывая активацию системы комплемента (рис. 6-8). Это приводит в действие мембраноатакующий комплекс, который нарушает целостность мембраны. Во втором случае (рис. 6-9) клетки фагоцитируются после фиксации АТ или компонента комплемента C3b к поверхности клетки (опсонизация).

Клинически такие реакции возникают: при переливании крови несовместимого донора и реакции с АТ хозяина; при эритробластозе плода и антигенных различиях между матерью и плодом, когда АТ (IgG) матери проникают сквозь плаценту и вызывают разрушение эритроцитов плода; при аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА), агранулоцитозе и тромбоцитопении, когда происходит образование АТ против собственных клеток крови, которые затем разрушаются; при некоторых реакциях на ЛС, когда образующиеся АТ реагируют с ЛС и формируют комплексы с эритроцитарным Аг.

Рис. 6-7. Реакция гиперчувствительности типа II (опосредованная АТ).

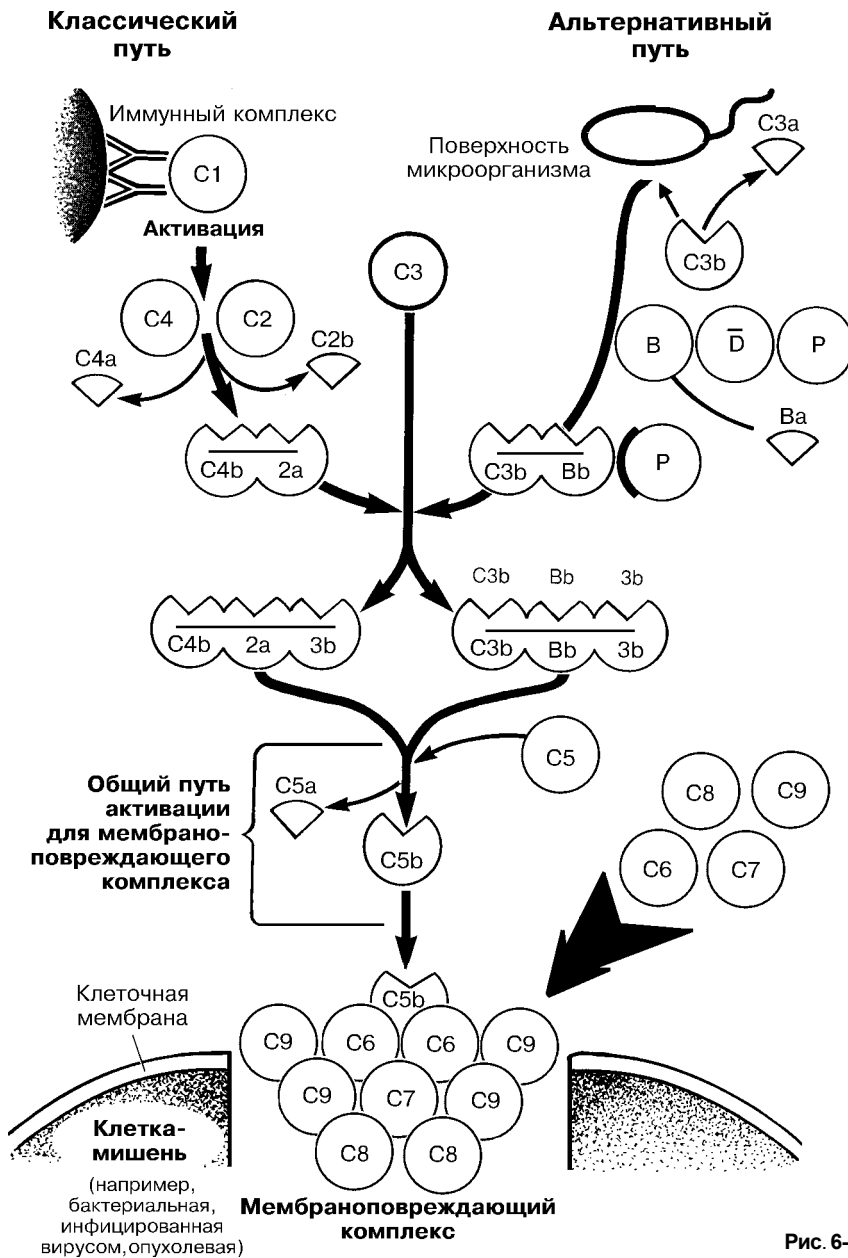
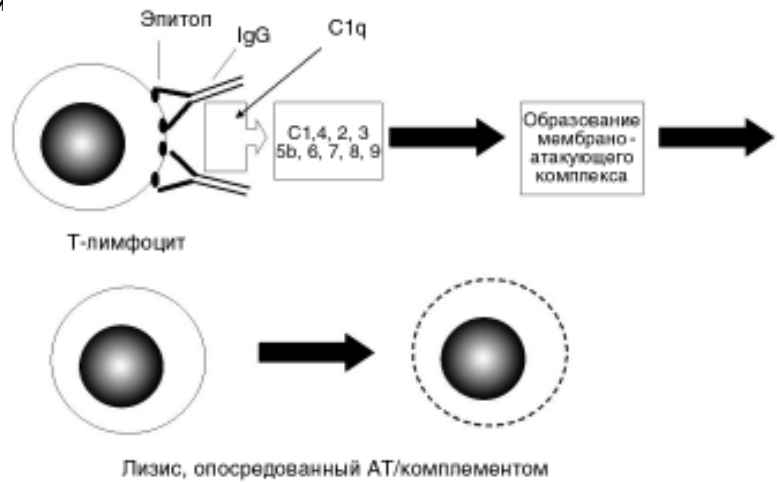
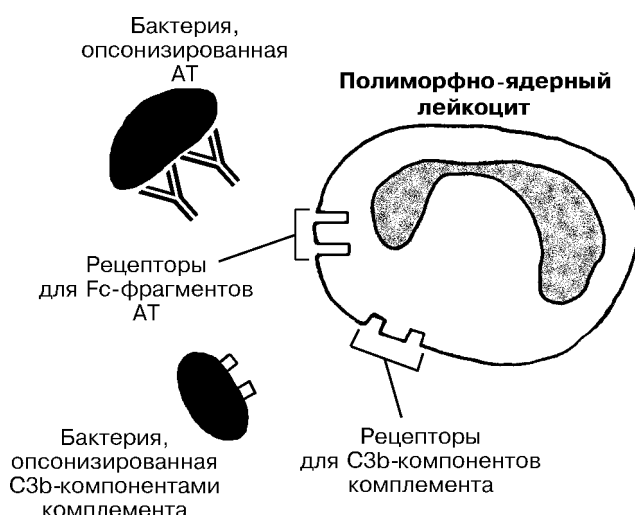


Рис. 6-8. Активация системы комплемента [138].



**Рис. 6-9. Фагоцитоз.** Схема участия опсонин в фагоцитарных реакциях. Бактерии опсонизируются молекулами АТ и С3b-компонента комплемента, рецепторы к которым экспрессируются на поверхности фагоцитов. Взаимодействие соответствующих рецепторов с лигандами облегчает поглощение бактерии в ходе фагоцитоза [138].

• **Зависимая от АТ клеточная цитотоксичность** не сопровождается фиксацией комплемента, однако вызывает кооперацию лейкоцитов. Клетки-мишени, покрытые IgG-АТ в низких концентрациях, уничтожаются несенсибилизированными клетками, обладающими Fc-рецепторами. Эти клетки связывают клетки-мишени с помощью рецепторов для Fc-фрагмента IgG, а лизис клеток происходит без фагоцитоза. В этом виде цитотоксичности участвуют моноциты, нейтрофилы, эозинофилы и NK. Этот вид цитотоксичности также имеет значение при реакции отторжения трансплантата.

• **Опосредованная АТ дисфункция клеток.** В некоторых случаях АТ, направленные против рецепторов на поверхности клеток, нарушают их функционирование, не вызывая повреждения клеток или развития воспаления. Например, при миастении АТ вступают в реакцию с ацетилхолиновыми рецепторами в двигательных концевых пластинках скелетных мышц, нарушая нервно-мышечную передачу и вызывая таким образом мышечную слабость.

### ТИП III РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Развитие реакций гиперчувствительности типа III — болезней иммунных комплексов (рис. 6-10) вызывают комплексы «Аг-АТ», образующиеся в результате связывания Аг с АТ в кровеносном русле (ЦИК) или вне сосудов (иммунные комплексы *in situ*). ЦИК вызывают повреждение при попадании в стенку кровеносных сосудов или в фильтрующие структуры (гломерулярный фильтр в почках). Известны 2

типа *иммунокомплексных повреждений*, которые формируются при поступлении в организм экзогенного Аг (чужеродный белок, бактерия, вирус) и при образовании АТ против собственных Аг. Заболевания, обусловленные иммунными комплексами, могут быть генерализованными, если иммунные комплексы образуются в крови и оседают во многих органах, или связанными с отдельными органами, такими как почки (гломерулонефрит), суставы (артрит) или мелкие кровеносные сосуды кожи (местная реакция Артюса).

### СИСТЕМНАЯ ИММУНОКОМПЛЕКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Одной из её разновидностей является *острая сывороточная болезнь*, возникающая в результате многократного введения больших количеств чужеродной сыворотки крови, используемой для пассивной иммунизации.

Патогенез системной иммунокомплексной болезни складывается из 3 фаз: образования в крови комплексов «Аг-АТ» — осадения иммунных комплексов в различных тканях; воспалительной реакции. Первая фаза начинается с попадания Аг в кровь и образования АТ. Во вторую фазу эти комплексы оседают в различных тканях. Дальнейшее течение болезни определяют 2 фактора: размеры иммунных комплексов и состояние системы мононуклеарных фагоцитов. При значительном избытке АТ образуются очень крупные комплексы, которые быстро удаляются из кровотока мононуклеарными фагоцитами и относительно без-

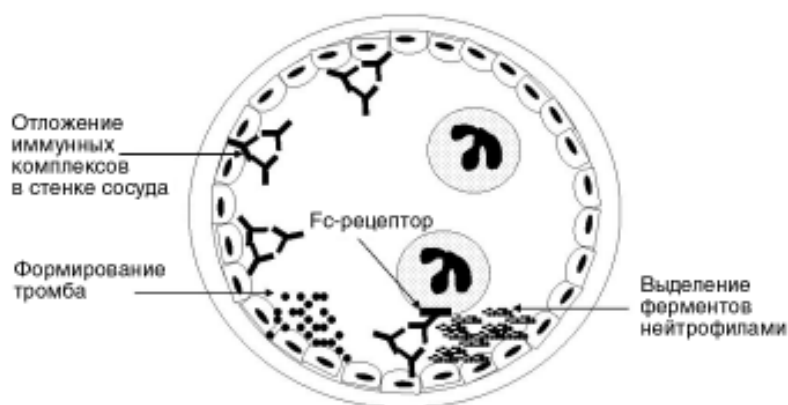


Рис. 6-10. Реакция гиперчувствительности типа III (опосредованная иммунными комплексами).

вредны. Наиболее патогенны комплексы мелких и средних размеров, которые образуются при незначительном избытке АТ и долгое время остаются в кровотоке.

Как только иммунные комплексы оседают в тканях, они инициируют острую воспалительную реакцию. В эту фазу (приблизительно через 10 дней после введения Аг) наблюдаются клинические проявления болезни, такие как лихорадка, крапивница, артралгии, увеличение лимфатических узлов и протеинурия. Вслед за осаждением иммунных комплексов происходит активация системы комплемента с образованием её биологически активных компонентов. Активация комплемента сопровождается провоспалительными эффектами: выбросом С3b-опсонина, способствующего фагоцитозу; образованием хемотаксических факторов, вызывающих миграцию ПЯЛ и моноцитов (С5); выбросом анафилатоксинов (С3а и С5а), которые увеличивают проницаемость сосудов и вызывают сокращение гладких мышц; образованием комплекса (С5b-9), вызывающего разрушение клеточных мембран и цитолиз.

Фагоцитоз комплексов «Аг-АТ» лейкоцитами приводит к выбросу или образованию различных дополнительных провоспалительных веществ, включая Пг, сосудорасширяющие белки и хемотаксические вещества. Повреждение тканей опосредуется также свободными радикалами кислорода, продуцируемыми активированными нейтрофилами. Иммунные комплексы вызывают агрегацию тромбоцитов и активацию фактора Хагемана, что приводит к усилению воспалительного процесса и образованию микротромбов. В результате развиваются васкулит, гломерулонефрит, артрит и т.п.

В морфологической картине иммунокомплексного повреждения доминирует острый некротизирующий васкулит. Например, поражённые клубочки почки сопровождаются гиперклеточностью из-за набухания и пролиферации эндотелиальных и мезангиальных клеток, а также инфильтрацией нейтрофилами и моноцитами.

*Хроническая сывороточная болезнь* развивается при повторном или продолжительном контакте (экспозиции) с Аг. Постоянная антигенемия необходима для развития хронической иммунокомплексной болезни, так как иммунные комплексы чаще всего оседают в сосудистом русле. Например, СКВ связана с долгим сохранением (персистенцией) аутоантигенов. Часто, однако, несмотря на наличие характерных морфологических изменений и других признаков, свидетельствующих о развитии иммунокомплексной болезни, Аг остаётся неизвестным. Так бывает при ревматоидном артрите, узелковом периартериите, мембранозной нефропатии и некоторых васкулитах.

#### МЕСТНАЯ ИММУНОКОМПЛЕКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Местная иммунокомплексная болезнь (феномен, или реакция, Артюса) выражается в местном некрозе ткани, возникающем вследствие острого иммунокомплексного васкулита. Реакция Артюса развивается в течение нескольких часов и достигает пика через 4–10 ч после инъекции, когда появляется зона видимого отёка с кровоизлияниями. При светооптическом исследовании описывают фибриноидный некроз сосудов. Разрыв сосудов приводит к развитию местных кровоизлияний, но чаще наблюдается тромбоз, способствующий развитию местных ишемических повреждений.

## ТИП IV ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Клеточно-опосредованный тип гиперчувствительности вызывают специфически сенсibilизированные Т-лимфоциты (рис. 6-11). Он включает в себя классические ГЗТ, вызываемые CD4<sup>+</sup>-лимфоцитами, и прямую клеточную цитотоксичность, опосредованную CD8<sup>+</sup>-лимфоцитами. Это основной тип иммунного ответа на различные внутриклеточные микробиологические агенты, особенно микобактерии туберкулёза, а также на многие вирусы, грибы, простейшие и паразиты. Описаны 2 варианта реакций гиперчувствительности типа IV.

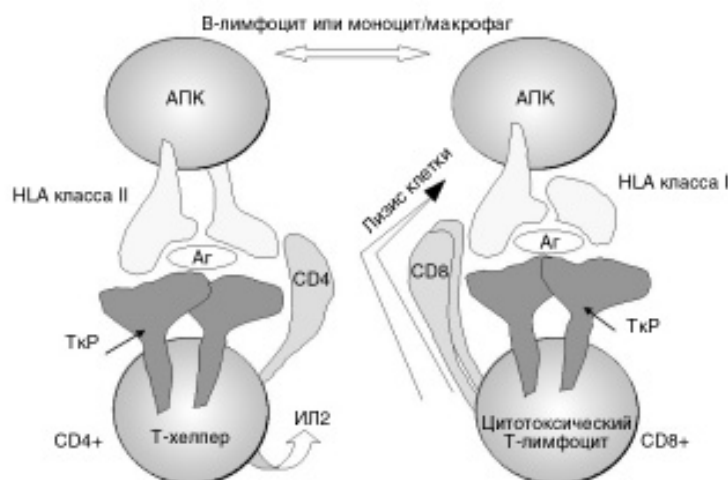
### ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

Примером гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) служит реакция на внутрикожно введённый туберкулин — компонент из стенок микобактерии туберкулёза. У сенсibilизированного пациента через 8–12 ч возникают покраснение и уплотнение в месте введения, а пик реакции наступает через 24–72 ч. У сильно сенсibilизированных больных в зоне инъекции развивается некроз. ГЗТ характеризуется накоплением мононуклеарных клеток в подкожной ткани и дерме, преимущественно вокруг мелких вен и венул с образованием характерных периваскулярных манжеток. Выход белков плазмы за пределы сосудистого русла увеличивает отёк дермы и сопровождается оседанием фибрина в интерстиции. В участках повреждения преобладают CD4<sup>+</sup>-лимфоциты.

При персистенции Аг макрофаги трансформируются в эпителиоидные клетки, окружённые валом из лимфоцитов, — формируется гранулёма. Такой тип воспаления характерен для типа IV гиперчувствительности и называется гранулематозным воспалением (патогенез этого воспаления см. на рис. 4-9).

γ-ИФН является одним из наиболее важных медиаторов ГЗТ и сильным активатором макрофагов. Активированные макрофаги, обладающие способностью к фагоцитозу, уничтожают микроорганизмы. В то же время макрофаги продуцируют некоторые полипептидные факторы роста (PDGF и ТФРβ), стимулирующие пролиферацию фибробластов и усиливающие синтез ими коллагена. Таким образом, активированные макрофаги обеспечивают элиминацию Аг, а если активация продолжается, то способствуют развитию фиброза.

Цитокины ФНОα (кахектин) и ФНОβ (α-лимфо-токсин) воздействуют на эндотелиальные клетки, вызывая повышение секреции простаглицина, что приводит к увеличению кровотока в результате расширения сосудов, и усиление экспрессии молекулы адгезии — Е-селектина (ELAM-1), способствующей прикреплению пришлых лимфоцитов и моноцитов. Одновременно происходит усиление секреции низкомолекулярных хемотаксических факторов (например, ИЛ8 и разных хемокинов). Все эти изменения в эндотелии способствуют выходу лимфоцитов и моноцитов за пределы сосудистого русла в зону развития ГЗТ.



**Рис. 6-11.** Реакция гиперчувствительности типа IV (клеточно-опосредованная). АПК — антигенпредставляющая клетка, HLA — Аг главного комплекса гистосовместимости, TкР — Т-клеточный рецептор.

**Цитотоксичность, опосредованная CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами**

При цитотоксичности, опосредованной Т-лимфоцитами, сенсibilизированные CD8<sup>+</sup> лимфоциты уничтожают клетки-мишени, которые являются носителями Аг (цитотоксические Т-лимфоциты — цТЛ). Т-лимфоциты, направленные против Аг МНС, фиксированных на поверхности клеток, играют важную роль в отторжении трансплантата. Они также участвуют в защите от вирусных инфекций. В клетках, поражённых вирусом, вирусные пептиды связываются с молекулами МНС класса I и в виде комплексов транспортируются к поверхности клетки. Этот комплекс распознаётся цитотоксическими CD8<sup>+</sup>-лимфоцитами. Лизис заражённых клеток завершается до репликации вируса, что приводит к уничтожению вирусов. Полагают, что многие опухолевые Аг представлены на поверхности клеток, а цТЛ участвуют в противоопухолевом иммунитете.

**ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА**

Реакция отторжения трансплантата связана с распознаванием хозяином пересаженной ткани как чужеродной. Напомним, что Аг, ответственными за такое отторжение у человека, являются Аг HLA. Отторжение трансплантата — сложный процесс, во время которого имеют значение как клеточный иммунитет, так и циркулирующие АТ.

Инициация реакций, опосредованных Т-лимфоцитами, происходит при контакте лимфоцитов реципиента с Аг HLA донора. Полагают, что наиболее важными иммуногенами являются дендритические клетки донорских органов. Т-клетки хозяина встречаются с дендритическими клетками в пересаженном органе, а затем мигрируют в регионарные лимфатические узлы. Предшественники CD8<sup>+</sup> цТЛ, обладающие рецепторами к классу I HLA-Аг, дифференцируются в зрелые цТЛ. Зрелые цТЛ лизируют пересаженную ткань. Кроме специфических цТЛ, образуются CD4<sup>+</sup>-лимфоциты, которые играют исключительно важную роль в отторжении трансплантата. Как и при ГЗТ, активированные CD4<sup>+</sup>-лимфоциты выделяют цитокины, вызывающие повышение сосудистой проницаемости и местное скопление лимфоцитов и макрофагов. Считают, что ГЗТ, проявляющаяся повреждением микрососудов, ишемией и деструкцией тканей, является наиболее важным механизмом отторжения трансплантата.

Реакции, обусловленные АТ, могут протекать в двух вариантах. Сверхострое отторжение развивается тогда, когда в крови реципиента есть АТ против донора. Такие АТ встречаются, например, у реципиентов, у которых уже было отторжение почечного трансплантата. Предшествующие переливания крови от HLA-неидентифицированных доноров также могут привести к сенсibilизации, так как тромбоциты и лейкоциты особенно богаты HLA-Аг. В таких случаях отторжение развивается немедленно после трансплантации, так как циркулирующие АТ образуют иммунные комплексы, оседающие в эндотелии сосудов пересаженного органа. Затем происходит фиксация комплемента и развивается реакция Артюса.

У реципиентов, которые не были предварительно сенсibilизированы к Аг трансплантата, экспозиция донорских HLA-Аг класса I и II может вызывать образование АТ. АТ, образованные реципиентами, вызывают повреждение ткани посредством нескольких механизмов: комплементзависимой цитотоксичности, АТ-зависимого обусловленного клетками цитолиза и отложения комплексов «Аг-АТ». Изначальной мишенью для этих АТ служат сосуды трансплантата. Поэтому феномен АТ-зависимого отторжения в почке гистологически представлен васкулитом.

**Аутоиммунные болезни**

Причиной некоторых заболеваний человека является развитие иммунной реакции против собственных Аг. В норме аутоантитела могут быть найдены в сыворотке крови или тканях у многих здоровых людей, особенно в старшей возрастной группе. Безвредные АТ образуются после повреждения ткани и играют физиологическую роль в удалении её остатков. Кроме того, нормальный иммунный ответ необходим для распознавания собственных Аг гистосовместимости.

Различают 3 основных признака аутоиммунных заболеваний: 1) наличие аутоиммунной реакции, 2) наличие клинических и экспериментальных данных о том, что такая реакция не вторична к повреждению ткани, а имеет первичное патогенетическое значение, 3) отсутствие иных определённых причин болезни. Встречаются аутоиммунные болезни, при которых действие аутоантител направлено против единственного органа или ткани, и в результате развивается местное повреждение ткани. Например, при тиреоидите Хашимото (зоб Хашимото) АТ абсолютно специфичны для щитовидной железы. При

СКВ аутоантитела реагируют с составными частями ядер различных клеток. Разнообразие АТ приводит к повреждениям во всём теле. А при синдроме Гудпасчера, например, АТ против базальной мембраны лёгких и почек вызывают повреждения только в этих органах. Очевидно, что аутоиммунитет подразумевает потерю аутоотолерантности.

**Иммунологическая толерантность** — состояние, при котором иммунный ответ на специфический Аг не развивается. Состояние толерантности объясняется наличием 3 механизмов: клональной делеции, клональной анергии и периферической супрессии. Напомним, что при *клональной делеции* отсутствуют саморегулирующие Т- и В-лимфоциты. При *клональной анергии* наблюдается пролонгированная или необратимая функциональная инактивация лимфоцитов, вызванная контактом с Аг.

**Периферическая супрессия Т-лимфоцитами.** Клональные делеция и анергия являются первичными механизмами аутоотолерантности, т.е. толерантности к Аг собственного организма. Существуют и дополнительные механизмы. Наибольший интерес представляют супрессорные Т-лимфоциты. Супрессорные клетки могут тормозить аутореактивность, секретирова цитокины, снижающие интенсивность иммунного ответа.

## Синдромы иммунного дефицита

Иммунодефицит, или иммунологическая недостаточность, — состояние, развивающееся при нарушении иммунных механизмов. Различают *первичный иммунодефицит* (дефект самой иммунной системы), *вторичный иммунодефицит* (связан с развитием другого заболевания), *специфический иммунодефицит* (вызван избирательным поражением либо В-лимфоцитов, либо Т-лимфоцитов, либо тех и других, т.е. *комбинированный иммунодефицит*), *неспецифический иммунодефицит* (вызван сбоем механизмов неспецифического иммунитета). Необходимо отметить достаточно редкую встречаемость врождённой иммунопатологии и широкую распространённость приобретённых иммунодефицитов (например, около 90% всех вирусных инфекций сопровождается транзиторной иммунодепрессией или модуляцией иммунных реакций на гетерологичные Аг).

Характеристику синдромов иммунного дефицита см. в статье «Иммунодефициты», а классификацию ВОЗ в статье «Классификация иммунодефицитов».

Синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД) см. в главе 21 «Инфекционные болезни» (раздел «ВИЧ-инфекция и СПИД»).



Опухолевый рост относится к таким общепатологическим процессам, понимание которых требует объединения усилий учёных-медиков и биологов различных специальностей. Благодаря успехам молекулярной биологии и генетики в последние годы получены новые данные о молекулярно-генетических перестройках в опухолях, но по-прежнему вопросы этиологии, патогенеза, морфогенеза и прогрессии опухолей остаются не решёнными. Как и раньше, здесь больше вопросов, чем ответов.

Несмотря на длительную историю изучения проблемы опухолевого роста, до сих пор не достигнуто единого понимания, что же такое злокачественная опухоль. Уиллис [89] определял злокачественную опухоль как «патологическую массу ткани с чрезмерным, некоординированным ростом, который сохраняется даже после прекращения действия факторов, его вызвавших». В то же время подчёркивается [66], что основным отличительным свойством злокачественной опухоли является «наследственно обусловленный автономный рост». А.И. Струков и В.В. Серов [177] дают такое определение злокачественной опухоли: «патологический процесс, характеризующийся безудержным размножением (ростом) клеток. Автономный, или бесконтрольный, рост — первое основное свойство опухоли». Процесс развития опухолей под влиянием канцерогенных факторов носит название канцерогенеза.

## ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Существует два типа опухолей (в зависимости от степени их зрелости, темпов роста, характера роста, способности давать метастазы и рецидивировать) — доброкачественные и злокачественные.

**Доброкачественные опухоли** построены из зрелых, дифференцированных клеток, обладают медленным экспансивным ростом с формированием капсулы из соединительной ткани на границе с окружающей нормальной тканью (рост опухоли самой в себе), не рецидивируют после удаления, не дают метастазов. Название доброкачественной опухоли формируют из корня названия исходной ткани с прибавлением окончания «ома» ([рис. 7-1](#), [7-2](#) и [7-3](#) на вклейке).

**Злокачественные опухоли** ([рис. 7-4](#) и [7-5](#) на вклейке, см. также рисунки на вклейке к главе 19) построены из частично или вовсе недифференцированных клеток, растут быстро, прорастая окружающие ткани (инфильтрирующий рост) и тканевые структуры (инвазивный рост), могут рецидивировать и метастазировать. Злокачественные опухоли из эпителия называют раком, или карциномой, из производных мезенхимальной ткани — саркомой. Для ряда злокачественных опухолей имеются специальные названия.

## Эпидемиология опухолей

Злокачественные опухоли представляют собой серьёзную проблему для человечества, являясь одной из главных причин смерти в современном обществе. Число новых случаев злокачественных опухолей, регистрируемых каждый год, составляет около 5,9 млн. человек, из которых 2 млн. больных погибают ежегодно, а 2

млн. регистрируются вновь. В России число больных с впервые в жизни выявленным диагнозом злокачественного новообразования, учтённых онкологическими учреждениями в 1999 г., составило 303,3 на 100 000 человек населения (табл. 7-1) при среднем уровне летальности в течение одного года с момента постановки диагноза в среднем 36,2%.

**Таблица 7-1.** Злокачественные новообразования в Российской Федерации (число больных с впервые выявленным диагнозом на 100 000 населения) [117].

Годы	Всего	Пищевода	Желудка	Прямой кишки	Лёгких	МЖ	Шейки матки	Гемобластозы
1995	279,1	5,6	35,5	12,5	44,7	48,0	15,1	12,3
1996	288,0	5,7	35,4	12,9	44,8	50,0	15,1	12,9
1997	294,7	5,6	35,0	13,3	44,9	52,0	15,2	12,9
1998	302,0	5,5	34,7	13,9	44,4	55,1	15,4	13,1
1999	303,3	5,4	33,5	14,3	44,3	57,6	15,8	13,3

Уровень заболеваемости и смертности от неоплазм варьирует в разных странах мира, что объясняется различиями в экологической обстановке, этнических привычках и наследственности. Например, уровень смертности от рака желудка в Японии в 8 раз выше по сравнению с США, в то время как смертность от рака МЖ и предстательной железы в Японии составляет 1/4 и 1/5 от соответствующих показателей в США.

Различия в частоте развития той или иной опухоли часто могут быть связаны с генетическими особенностями определённых групп населения и с различиями в их социальном статусе. Известно, что раком лёгкого болеют чаще люди, работающие и живущие вблизи вредных производств, перенёвшие туберкулёз. Различия могут нивелироваться при изменении условий жизни людей. Так, например, американцы японского происхождения болеют раком желудка с той же частотой, что и местное население.

В последние годы в эпидемиологической ситуации по заболеваемости и смертности от опухолей обнаруживается ряд тенденций.

Во-первых, наметился рост заболеваемости и смертности во всех странах мира; 50% погибших от онкологических заболеваний проживали в развитых странах. Онкологические заболевания многие годы уверенно занимают 2-е место в структуре причин смерти после сердечно-сосудистой патологии. Поскольку имеется тенденция к снижению смертности от последних, то опухоли имеют явный шанс стать лидером среди причин смерти в XXI веке.

Во-вторых, рост заболеваемости регистрируется во всех возрастных группах, но наибольшее число больных составляют люди старше 50 лет. В этой связи опухоли превратились в геронтологическую проблему.

В-третьих, установлены половые различия по частоте и структуре заболеваемости между мужчинами и женщинами. Заболеваемость неоплазиями среди мужчин выше в 1,5 раза, чем среди женщин, а в старших возрастных группах — более чем в 2 раза. В структуре заболеваемости мужчин с 1981 г. лидирующие места занимают рак лёгкого, рак желудка и толстой кишки.

Отмечаются некоторая стабилизация уровня заболеваемости раком лёгкого и значительный рост заболеваемости раком толстой кишки. В структуре заболеваемости женщин первые три места делят между собой рак МЖ, матки и толстой кишки. В России ситуация несколько иная. У мужчин наиболее частыми являются рак лёгкого, желудка, кожи; у женщин — рак МЖ, опухоли кожи и рак желудка.

В-четвёртых, структура заболеваемости и смертности постоянно меняется в связи с учащением одних опухолей и снижением заболеваемости другими опухолями. В ряде случаев такое снижение заболеваемости связано с использованием эффективных профилактических мероприятий. Например, в США в связи с запретом на курение в общественных местах и строгим контролем за выбросом бензпирена и других канцерогенных веществ в атмосферу произошла стабилизация показателей заболеваемости раком лёгкого.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕЙ

Различные этиологические факторы способные вызвать развитие опухолей, называются канцерогенными факторами, или канцерогенами. Выделяют 3 основные группы канцерогенных агентов: химические, физические (радиационные) и вирусные. Полагают, что 80–90% злокачественных опухолей являются результатом неблагоприятного воздействия окружающей среды. Таким образом, проблема рака может считаться экологической проблемой. Процесс развития опухолей под влиянием канцерогенных факторов носит название канцерогенеза. Среди причин развития опухолей человека и животных называют различные канцерогенные агенты, что легло в основу построения множества теорий канцерогенеза. Основными теориями являются теория химических канцерогенов, физических канцерогенов, вирусно-генетическая, инфекционная и полиэтиологическая. Исторический интерес представляет дизонтогене-

тическая теория Ю. Конхайма, или теория «эмбриональных зачатков».

### Теория химических канцерогенов

Вероятно, первое наблюдение химического канцерогенеза у человека принадлежит сэру Персивалю Потту (1775), описавшему рак мошонки у трубчатых. С тех пор список потенциальных химических канцерогенов расширился до нескольких тысяч; из них только 20, как было доказано, инициируют опухоли человека. Хотя основные исследования в области химического канцерогенеза проводят на лабораторных животных и в клеточных культурах, имеются наблюдения опухолей человека, развитие которых обусловлено воздействием химических канцерогенов. Яркими примерами могут служить профессиональные опухоли — рак мочевого пузыря у работающих с анилиновыми красителями, рак лёгкого у лиц, контактирующих с асбестом, рак печени работников поливинилхлоридного производства и др.

- Канцерогенные агенты — в зависимости от их способности взаимодействовать с ДНК — подразделяют на 2 большие группы: генотоксические и эпигенетические. К генотоксическим канцерогенам относятся полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины, нитрозосоединения и др. Эпигенетические химические канцерогены не дают положительных результатов в тестах на мутагенность, но их введение вызывает развитие опухолей. Эпигенетические канцерогены представлены хлорорганическими соединениями, иммунодепрессантами и другими.
- Часть генотоксических канцерогенов может напрямую взаимодействовать с ДНК, поэтому они называются прямыми. Другие же должны претерпеть химические превращения в клетках, в результате которых они становятся активными, могут концентрироваться в ядрах клеток и взаимодействовать с ДНК. Этот вид генотоксических канцерогенов называют непрямыми. Активация непрямого генотоксического канцерогена происходит при участии ряда ферментных систем: монооксигеназной ферментной системы, основным действующим компонентом которой является цитохром Р450, эпоксидгидратазы, а также трансфераз, катализирующих реакции конъюгации канцерогенных веществ. Активированные метаболиты реагируют с различными участками ДНК, вызывая алкилирование её оснований — аденина, гуанина, цитидина и тимидина. Так, образование алкилгуанина может приводить к точковым мутациям в геноме клетки. Названные ферментные системы обнаружены в клетках печени, бронхиального, желудочного, кишечного и почечного эпителия и др. клетках.
- Происхождение химических канцерогенов может быть экзо- и эндогенным. Известными эндогенными канцерогенами считаются холестерин, жёлчные кислоты, триптофан, некоторые стероидные гормоны, перекиси липидов. Накоплению эндогенных канцерогенов в организме могут спо-

собствовать некоторые заболевания, а также хронические гипоксические состояния.

- Химический канцерогенез имеет многоступенчатый характер и протекает в несколько стадий: инициации, промоции и прогрессии опухоли. Каждая из стадий требует специальных этиологических факторов и отличается морфологическими проявлениями. В стадию инициации происходит взаимодействие генотоксического канцерогена с геномом клетки, что вызывает его перестройки. Однако для злокачественной трансформации этого бывает ещё недостаточно. Трансформация обеспечивается действием ещё одного повреждающего агента, вызывающего дополнительные перестройки в геноме, — промотора. Клетка малигнизируется, начинает бесконтрольно делиться. В качестве промоторов нередко выступают эпигенетические канцерогены, а также вещества, не являющиеся сами по себе канцерогенами. Эффект химических канцерогенов зависит от длительности введения и его дозы, хотя нет той пороговой минимальной дозы, когда канцерогенный агент может считаться безопасным. Инициация является необратимым процессом. Кроме того, эффект от действия различных химических канцерогенов может суммироваться.

Резюмируя данные по химическому канцерогенезу, следует подчеркнуть, что для реализации своего действия химические канцерогены должны воздействовать на ядерную ДНК и вызвать её повреждение.

### Теория физических канцерогенов

К физическим канцерогенам относятся 3 группы факторов: солнечная, космическая и УФ-радиация; ионизирующая радиация; радиоактивные вещества.

- Солнечная, космическая и УФ-радиация, пожалуй, является самым распространённым канцерогенным фактором, с которым приходится контактировать человеку. Имеются убедительные экспериментальные доказательства и клинические наблюдения канцерогенного эффекта солнечной радиации. Известны факты о предрасположенности к развитию меланом жителей околоэкваториальных регионов, особенно обладающих белой кожей с низким уровнем синтеза меланина, который является экраном, защищающим клетки кожи от мутагенного воздействия УФ. Мутагенное действие УФ подтверждается также наблюдениями за больными пигментной ксеродермой, имеющими генетический дефект ферментов, осуществляющих репарацию ДНК. В результате не происходит удаления повреждённых участков ДНК, что приводит к появлению малигнизированных клеток и частому развитию у этих больных рака кожи.
- Особого внимания заслуживает вопрос о развитии опухолей под действием как ионизирующей, так и неионизирующей радиации. Актуальность этой проблемы стала особенно высока во второй половине XX века в связи с атомной бомбардировкой Хиросимы и Нагасаки, ядерными испытаниями и авариями на атомных электростанциях.
- Эпидемиологические данные, подтверждающие канцерогенное воздействие радиации, касаются использования рентгеновских лучей в медицине, работ с радиоактивными источниками в промышленности и наблюдений

за лицами, пережившими атомную бомбардировку и аварии на атомных электростанциях.

- Использование рентгеновских лучей в медицине имело не только положительные последствия. На заре применения рентгеновских лучей врачи не использовали защитные средства, а пациентам назначали необоснованно высокие дозы облучения. Тогда-то и была зарегистрирована высокая частота развития злокачественных опухолей рук у рентгенологов, а затем лейкозов у пациентов, получавших облучение позвоночника и костей таза по поводу анкилозирующего спондилита. В последние годы описано учащение развития злокачественных опухолей у детей, матери которых проходили рентгеновское обследование таза во время беременности. Хотя эти результаты и вызывают споры, однако хорошо известно, что ткани плода обладают особо высокой чувствительностью к рентгеновскому облучению.
- Профессиональный рак лёгкого, вызванный вдыханием радиоактивного газа радона, был впервые описан у шахтёров урановых рудников. Саркома костей у рабочих, разрисовывающих циферблаты часов люминесцирующими красителями, также связана с накоплением в костях радиоактивных частиц. Имеются противоречивые данные о более высокой частоте развития лейкозов у людей, живущих вблизи предприятий, обрабатывающих отходы ядерного топлива.
- Радиационные катастрофы, такие как атомная бомбардировка японских городов во время 2-й мировой войны, ядерные испытания на полигонах в области Семипалатинска и Маршалловых островов, а также авария 1986 г. на Чернобыльской атомной электростанции привели к резкому росту онкологических заболеваний среди пострадавшего населения. Был отмечен рост в несколько раз развития лейкозов и солидных опухолей (в первую очередь, щитовидной железы), особенно среди детей. Поражение щитовидной железы связывается с избыточным накоплением в её ткани радиоактивного йода, образующегося в ходе ядерных цепных реакций.
- Становится ясным, что канцерогенное действие радиации может суммироваться с другими канцерогенными агентами — химическими и вирусными. Кроме того, как было показано в экспериментах, радиация может активировать вирусы (например, вирус миелоидного лейкоза мышей).

Подводя итог разделу о физических канцерогенных агентах, следует подчеркнуть, что — как и химические канцерогены — они реализуют канцерогенное действие через повреждение ДНК генома клеток.

### **Инфекционная теория — вирусный и микробный канцерогенез**

Основоположником теории по праву считается Л.А. Зильбер [118]. Согласно данной теории, ряд опухолей может развиваться под действием особых вирусов, которые называются онкогенными. Первые эксперименты по доказательству роли вирусов в развитии опухолей ставили с использованием бесклеточных фильтратов из ткани неоплазмы, которые вызывали развитие опу-

холей у животных-реципиентов. Таким способом в 1908 г. впервые удалось вызвать лейкоз у кур. Первый онкогенный вирус описал в 1911 г. экспериментатор-патолог Рокфеллеровского института Пэйтон Раус как фильтрующийся агент, способный вызывать развитие саркомы у кур. В 1930-х гг. были открыты вирус рака МЖ мышей и вирус папилломы кроликов. До недавнего времени вирусный канцерогенез считался присущим только животным. В последние десятилетия получены данные о значении вирусов и в развитии некоторых опухолей человека: африканской лимфомы Беркитта (ДНК-вирус Эпстайна—Барр), лимфомы Беркитта (вирус Эпстайна—Барр), назофарингеальной карциномы (вирус Эпстайна—Барр), папилломы и рака кожи гениталий (ДНК-вирус папилломы), некоторых видов Т-клеточных лейкозов и лимфом (РНК-вирус HTLV) и др. Онкогенные вирусы отнесены к семействам ДНК- и РНК-содержащих вирусов.

ДНК-онковирусы содержат 2 группы генов: первая группа — гены, необходимые для репликации вируса, вторая группа — гены структурных белков вируса. ДНК-онковирусы встраиваются полностью или только частично в геном клетки-хозяина и в подавляющем большинстве случаев вызывают гибель этой клетки. Основной механизм смерти инфицированной клетки связан с разрушением её мембраны в момент выхода вирусных частиц. Высказывается предположение, что при попадании ДНК-онковируса в чувствительные клетки только в одном из миллиона случаев возникает злокачественная трансформация клетки. К ДНК-онковирусам относятся аденовирусы, вирусы группы герпеса, паповавирусы, вирус ветряной оспы и вирус гепатита В. Вирусы данной группы значительно чаще вызывают различные инфекционные болезни, нежели опухолевый рост.

РНК-онковирусы относятся к ретровирусам и не приводят (за исключением ВИЧ и вируса гепатита С) к развитию инфекционных заболеваний. Многие из ретровирусов существуют в организме хозяина годами, не вызывая при этом никаких патологических явлений. Все РНК-онковирусы подразделяются на быстро- и медленно трансформирующие. Геном РНК-вирусов содержит 3 группы генов — *gag*, кодирующие белки вируса, *pol* — обратную транскриптазу, необходимую для синтеза на РНК вирусной ДНК, которая полностью или частично встраивается в геном клетки хозяина, *env* — белки вирусного капсида. Инфицированная вирусом клетка не погибает, так как РНК-вирусы покидают её в основном путём отпочкования без разрушения клеточной мембраны, и это делает РНК-вирусы весьма эффективными в отношении трансформации клеток. Известно множество онкогенных ретровирусов, вызывающих развитие сарком, лейкозов и солидных опухолей у животных и людей.

В 1976 г. в ретровирусе саркомы Рауса был обнаружен первый ген, ответственный за злокачественную трансформацию клетки, — *src*-онкоген. Экспериментально было установлено, что вирусы саркомы Рауса, лишённые *src*-онкогена, не способны вызы-

вать развитие опухоли. В настоящее время известно более 100 генов вирусов, ответственных за развитие опухолей. Их называют вирусными онкогенами. Трансфекция вирусных онкогенов в клетки приводит к злокачественной трансформации.

*Helicobacter pylori* — бактерия, обитающая в полости желудка в норме и приспособленная к условиям жизни в кислой среде, признана этиологическим фактором в развитии лимфом (мальтом). При этом хроническая инфекция *H. pylori* индуцирует появление реактивных Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины, стимулирующие пролиферацию В-лимфоцитов. В пролиферирующих В-лимфоцитах со временем накапливаются мутации, приводящие к их злокачественной трансформации, когда рост приобретает моноклональный характер и не регулируется Т-клетками. В литературе обсуждается также роль *H. pylori* в возникновении рака желудка.

### Роль наследственности

Злокачественные новообразования встречаются с различной частотой среди разных этнических групп, проживающих на одной территории. В США заболеваемость раком лёгкого среди афроамериканцев в 2 раза выше, чем среди белого населения, что связывают с различиями в наследственной предрасположенности. Большая группа опухолей детей имеет явное наследственное происхождение: ретинобластома, опухоль Вильмса и гепатобластома. В семьях больных данными опухолями обнаруживают специфические хромосомные аномалии. Так, развитие ретинобластомы коррелирует с обнаружением делеции хромосомы 13 с потерей гена *p53*, являющегося антионкогеном. Другим примером может служить наследственная пигментная ксеродерма с генетическим дефектом репарации ДНК, когда в 1000 раз возрастает риск развития рака кожи.

С наследственными факторами связывают возникновение опухолей при синдроме атаксии-телеангиэктазии (высокая частота лейкозов и лимфом), анемии Фанкони (лейкозы), синдроме Блума (лейкозы и другие опухоли), множественном полиэндокринном аденоматозе. Установлено, что рак МЖ, толстой кишки и почек нередко регистрируется чаще в определённых семьях, хотя наследственных факторов, которые могли бы участвовать в передаче этих заболеваний, в семьях не найдено.

### Полиэтиологическая теория

Эта теория объединяет все другие теории, поскольку опухоли — множество разных болезней, в развитии каждой из которых могут участвовать разные этиологические факторы. Кроме того, эффект всех известных канцерогенов может суммироваться и усиливаться. Достижения экспериментальной и клинической онкологии XX в. позволили установить, что развитие опухолей является результатом возникновения мутаций в соматических клетках, происходящих при повреждении молекул ДНК. Это заключение подтверждается тремя группами фактов: 1) наличием корреляций определённых хромосомных мутаций с некоторыми типами опухолей; 2) развитием опухолевого фенотипа в клетках при трансфекции в них онкогенных вирусов; 3) обнаружением мутагенных свойств у большинства известных канцерогенных агентов.

### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Рассматривая различные теории этиологии опухолей, поражаешься тому факту, что разнообразные канцерогенные агенты, отличающиеся по механизмам своего действия, приводят к одному и тому же результату — развитию опухолей (рис. 7-6).

Объяснение этому феномену было дано лишь в последние десятилетия, когда рак стали рассматривать как генетическое заболевание. Генетические перестройки могут происходить под действием канцерогенных агентов как в соматических, так и в половых клетках. При этом четыре класса генов являются мишенями канцерогенных агентов:

- протоонкогены, регуляторы пролиферации и дифференцировки клеток;
- гены-супрессоры опухолей (антионкогены), ингибирующие пролиферацию клеток;
- гены, участвующие в гибели клеток путём апоптоза;
- гены, отвечающие за репарацию ДНК.

### Клеточные онкогены — промоторы опухолевого роста

Представление о канцерогенезе в настоящее время связывают с возможностью различных канцерогенных агентов вызывать такие повреждения генома клеток, которые сопровождаются активацией клеточных онкогенов и/или инактивацией антионкогенов. Связь канцерогенеза с этими генами не случайна, так как именно они прини-

мают участие в регуляции клеточного цикла, контролируют пролиферацию и дифференцировку клеток.



**Рис. 7-6. Молекулярные основы канцерогенеза и морфогенез опухолевого роста.**

В 1976 г. у птиц, а в 1978 г. у млекопитающих [71, 72] был обнаружен участок ДНК, гомологичный вирусным онкогенам. В активном состоянии такие участки получили название клеточных онкогенов, в неактивном — протоонкогенов.

Протоонкогены — нормальные гены клеток. В зрелых тканях они, как правило, неактивны. Активация протоонкогенов и превращение их в клеточные онкогены происходят при опухолевом росте, а также в ходе эмбриогенеза. Некоторые из клеточных онкогенов активируются также при пролиферации и дифференцировке клеток в очагах репаративной регенерации.

Клеточные онкогены кодируют синтез белков, которые называются онкобелками (онкопротеинами). Многие известные к настоящему времени онкопротеины принимают участие в передаче сигналов от клеточной мембраны до ядра к определённым генам клеток. Это значит, что большинство факторов роста и других цитокинов в той или иной степени могут взаимодействовать с онкобелками.

По функциональной активности и структурному сходству с элементами сигнальной митогенетической цепочки все онкобелки (рис. 7-7) могут быть подразделены на онкобелки-гомологи факторов роста (*c-sis*, *int-r*, *k-fgt* и др.), онкобелки-гомологи рецепторов к факторам роста (*c-erb*

*B*, *c-erb A* и др.), онкобелки, связанные с работой рецепторов, — аналоги G-белка (*c-ras*) и протеинкиназные белки (*c-src*, *c-fps*, *c-fes*, *c-abl*, *c-met*), онкобелки, передающие ростовые сигналы на ДНК (*c-fos*, *c-jun*, *c-myc* и др.).

Для того чтобы стимулировать пролиферацию клеток, протоонкогены должны превратиться в клеточные онкогены. Известны 4 основных механизма активации протоонкогенов: 1) инсерционная активация — активация под действием встроенных в геном генов (вирусных), 2) активация при транслокации участка хромосомы с встроенным в него протоонкогеном, 3) активация путём амплификации (умножении копий) протоонкогена, 4) активация при точковых мутациях протоонкогенов (рис. 7-8).

Инсерционная активация происходит при участии РНК- и (реже) ДНК-вирусов, которые могут встраиваться в геном клетки и своими генами модулировать активность близлежащих клеточных генов, среди которых могут оказаться протоонкогены. Ретровирусы могут быть носителями вирусного онкогена или выполнять роль активаторов онкогенов (энхенсеров).

Транслокация участков хромосом в клетках может приводить к контакту протоонкогенов с сильными энхенсерами, как это происходит при лимфоме Беркитта и хроническом миелолейкозе (ХМЛ) человека.

При лимфоме Беркитта наблюдается реципрокная транслокация участков хромосом 8 и 14. В результате участок хромосомы 8q24, содержащий *c-myc*, транслоцируется на участок хромосомы 14-14q32, в зону действия гена тяжёлых цепей Ig. В 10% случаев происходит другой вариант реципрокной транслокации с встраиванием участка 8q24, несущего *c-myc*, в хромосому 2, вблизи генов лёгких цепей Ig. Активные гены Ig выступают в роли энхенсеров по отношению к клеточному онкогену *c-myc*.

Хронический миелоидный лейкоз человека характеризуется специфическим генетическим дефектом — филадельфийской хромосомой, которая образуется в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22. Участок хромосомы 9, несущий протоонкоген *c-abl*, оказывается на фрагменте хромосомы 22, где формируется новый ген-гибрид *c-abl-bcr*, белковый продукт которого обладает тирозиназной активностью.

Амплификация клеточного онкогена проявляется в увеличении числа его копий и может захватывать как отдельные гены, так и целые участки хромосом. При этом могут появляться добавочные мелкие хромосомы. Амплификация описана для *c-myc* и *c-ras* при раке лёгкого, мочевого пузыря, толстой кишки, поджелудочной железы. Амплификация *N-myc* найдена при нейроblastоме в 38% случаев и коррелирует с плохим прогнозом жизни больных. Амплификация *c-neu*, онкобелок которого гомологичен рецепторам к фактору роста эпидермиса, является плохим прогностическим критерием при раке МЖ. Накопление в клетках карциномы онкопротеина *c-neu* приводит к усилению связыванию факторов роста, которые синтезируются самими же опухолевыми клетками (а-ТФР), что стимулирует рост опухоли по аутокринному механизму.

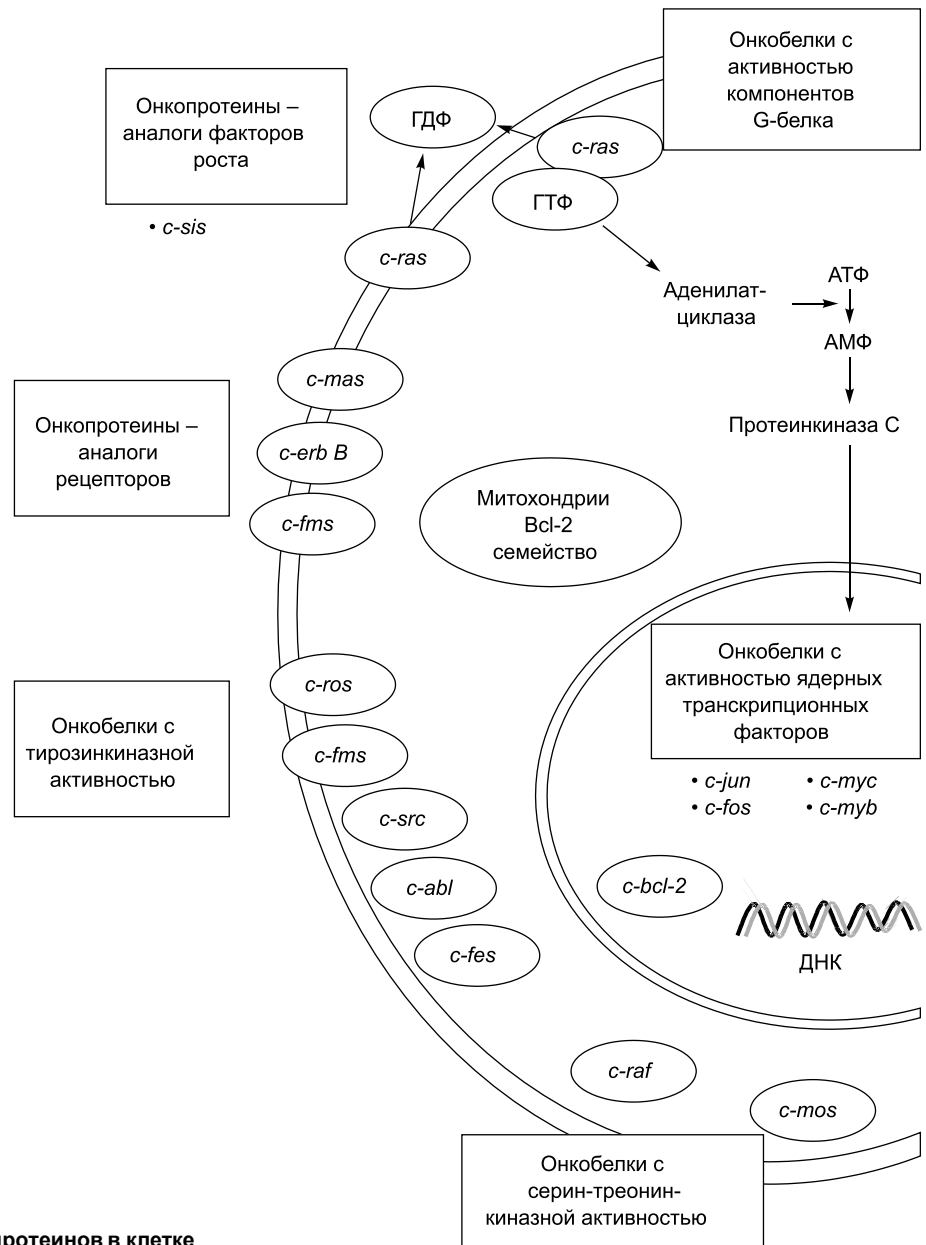


Рис. 7-7. Распределение онкопротеинов в клетке.

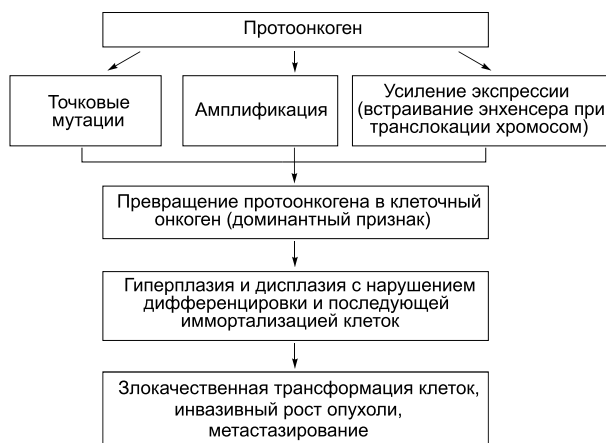


Рис. 7-8. Механизмы активации протоонкогенов.

**ГЕНЫ — СУПРЕССОРЫ РАКА**

В геноме обнаружены гены, которые тормозят пролиферацию клеток и обладают антионкогенным действием. Потеря клеткой таких генов может приводить к развитию рака. Наиболее изученными антионкогенами являются *p53* и *Rb*. Потеря *Rb* обнаруживается при ретинобластоме (частота ретинобластомы 1 на 20 000 детей). 60% ретинобластом развивается спорадически, а 40% относятся к наследственным опухолям с аутосомно-доминантным типом наследования. При наследственном дефекте *Rb* второй аллель нормален, поэтому опухоль может развиваться только при одновременном повреждении второго (нормально-

го) гена *Rb*. При спонтанно развившейся ретинобластоме потеря *Rb* затрагивает сразу оба аллеля (рис. 7-9).

Молекулой 1995 г. назван ген-супрессор *p53*. Существует 2 формы антионкогена *p53*: «дикая» (неизменённая) и мутированная. В опухолевых клетках при многих типах рака обнаруживается накопление либо мутированной, либо «дикой» формы *p53* в избыточном количестве, что оказывает отрицательное действие на регуляцию клеточного цикла, в связи с чем клетка приобретает способность к усиленной пролиферации (рис. 7-10).

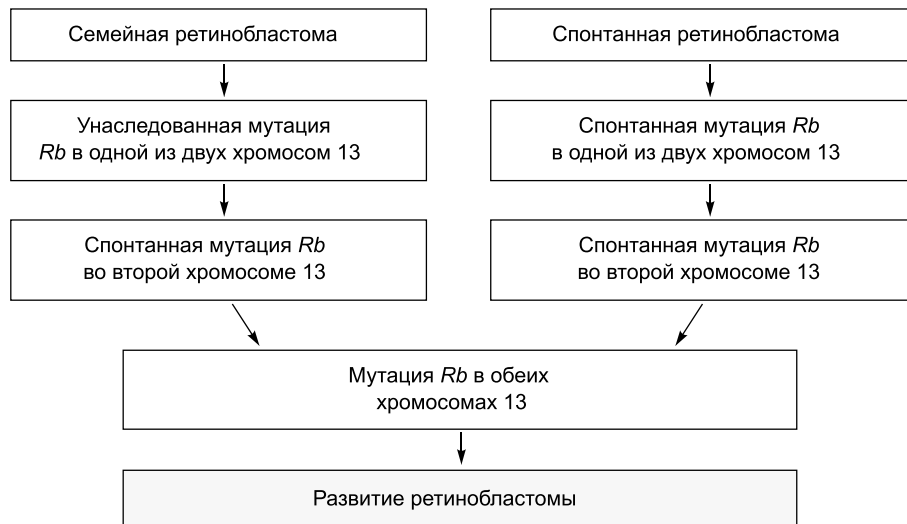


Рис. 7-9. Мутации гена *Rb* — супрессора рака при развитии ретинобластомы.

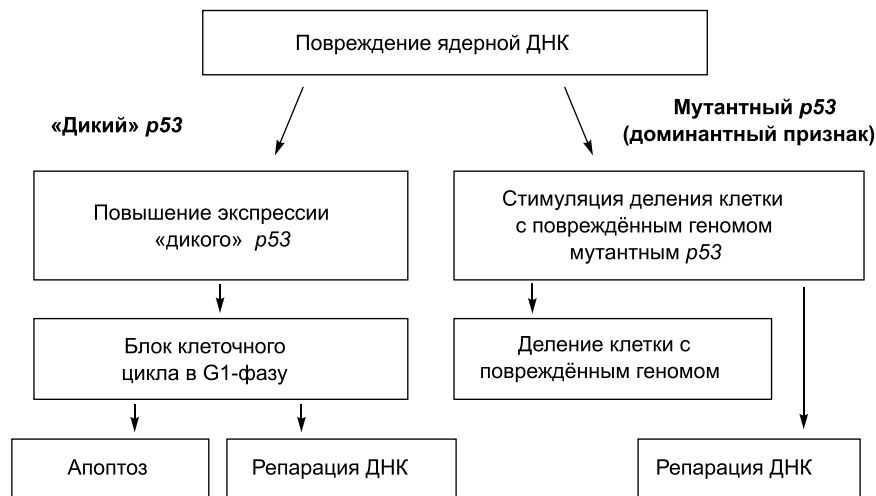


Рис. 7-10. Контроль клеточного цикла геном-супрессором рака *p53*.



Регуляция пролиферативной активности клетки с помощью *p53* осуществляется через усиление или ослабление им апоптоза. Активация *p53* на фоне активации клеточных онкогенов *c-fos* и *c-myc* приводит опухолевые клетки к смерти, что и наблюдается при действии на опухоль химиопрепаратов и радиации. Мутации *p53* или инактивация его другими способами на фоне усиления экспрессии *c-fos*, *c-myc* и *bcl2*, наоборот, заканчивается усилением пролиферации клеток и злокачественной трансформацией.

#### Гены — регуляторы апоптоза

Апоптоз — генетически запрограммированная смерть клеток в живом организме — происходит и при опухолевом росте. Апоптоз в опухолях может быть спонтанным и индуцированным различными терапевтическими воздействиями. Из известных генов-регуляторов апоптоза наиболее изученными являются клеточные онкогены семейства *bcl2*, *c-myc* и ген-супрессор *p53*. Гиперэкспрессия *bcl2* в опухолевых клетках предохраняет их от апоптоза и тем самым поддерживает рост опухоли. Подобные изменения зарегистрированы, например, в В-клеточной фолликулярной лимфоме, в мелкоклеточном раке лёгкого. При этом гиперэкспрессия *bcl2* в В-клеточной фолликулярной лимфоме обусловлена транслокацией t(14;18) в зону локуса активно работающих генов, регулирующих синтез тяжёлых цепей Ig. Другим примером может служить гиперэкспрессия мутантного *p53* при раке лёгкого, не способного вызывать апоптоз опухолевых клеток, а напротив, стимулирующего их пролиферацию.

#### Гены репарации ДНК

Гены, отвечающие за репарацию повреждённой ДНК, являются основным фактором антибластомной защиты, работающим на уровне генома клетки. Значение их велико, поскольку они регулируют восстановление нормальной структуры ДНК, повреждённой в ходе пролиферации клеток или действия канцерогенных агентов. Потеря, мутации или наследственный дефект генов репарации ДНК приводят к накоплению мутаций в геноме и злокачественной трансформации клеток. Подобные ситуации описаны при ряде наследственных заболеваний: неполипозном раке толстой кишки, пигментной ксеродерме, синдроме Блума, анемии Фанкони и атаксии-телеангиэктазии.

### ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ОПУХОЛЕЙ

Основными свойствами опухолей являются автономный рост, наличие атипизма, способность к прогрессии и метастазированию.

#### Автономность

Автономный рост опухоли характеризуется отсутствием контроля за пролиферацией и дифференцировкой клеток со стороны организма-опухоленосителя. Это вовсе не означает, что опухолевые клетки находятся в каком-то пролиферативном хаосе. В действительности клетки опухолей переходят на аутокринный или паракринный механизм регулирования своего роста. При аутокринной стимуляции роста опухолевая клетка сама продуцирует факторы роста или онкобелки — аналоги факторов роста, а также их рецепторы или онкобелки — аналоги рецепторов факторов роста.

Так происходит, например, в мелкоклеточном раке лёгкого, клетки которого продуцируют бомбезин (гастринрилизинг гормон GRP) и одновременно рецепторы к нему. При этом происходит и паракринная стимуляция, поскольку бомбезин может взаимодействовать и с соседними клетками. Ярким примером паракринной стимуляции опухоли может быть продукция инсулиноподобного фактора роста 2 (соматомедин) фибробластами стромы рака лёгкого. При этом соматомедин взаимодействует с рецепторами на раковых клетках и стимулирует их пролиферацию. Автономный рост опухоли выражается в утрате контактного торможения и иммортализации (приобретение бессмертия) опухолевых клеток, что может быть объяснено переходом клеток на аутокринный и паракринный пути регулирования своего роста.

Автономность опухоли носит относительный характер, поскольку опухолевая ткань постоянно получает от организма приносимые с током крови различные питательные вещества, кислород, гормоны, цитокины. Кроме того, она испытывает воздействия иммунной системы и прилежащей окружающей неопухолевой ткани. Таким образом, автономность опухоли следует понимать не как полную независимость опухолевых клеток от организма, а как приобретение опухолевыми клетками способности к самоуправлению.

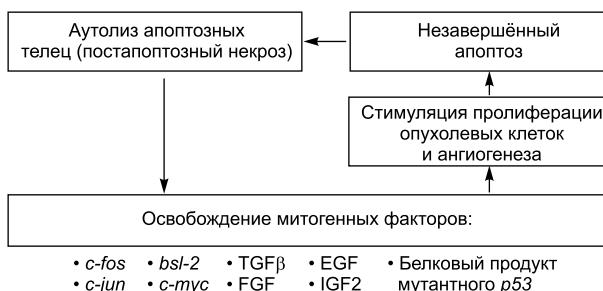
В злокачественных опухолях автономный рост выражен в значительной степени, и они растут быстро, прорастая прилежащие нормальные ткани. В доброкачественных опухолях он выражен крайне слабо, некоторые из них поддаются регуляторным воздействиям, растут медленно, не прорастая соседние ткани.

## Патология митоза и апоптоза

Для опухолевой ткани характерна патология митоза, регистрирующаяся в гистологических и цитологических препаратах, а также при проточной цитофотометрии. Митотический цикл, как и в нормальных клетках, состоит из пяти фаз ( $G_0$ ,  $G_1$ , S,  $G_2$ , M). При этом длительность митотического цикла в опухолевых клетках, как правило, равна или даже больше по сравнению с гомологичными зрелыми неопухолевыми клетками, но фракция делящихся клеток в опухолевой ткани значительно выше и составляет около 20% клеток.

Нарушение регуляции митоза и апоптоза в опухолевых клетках приводит к возникновению их дисбаланса. Для опухолевого роста известно 2 варианта дисбаланса между пролиферацией и спонтанным апоптозом.

- Недостаточный апоптоз по отношению к уровню пролиферативных процессов. Снижение уровня апоптоза способствует выживанию мутированных клеток и развитию опухолей, что наблюдается при мутациях *p53* и в гормонально-зависимых карциномах МЖ, предстательной железы и яичника. Недостаточный апоптоз «запрещённых» клонов активированных по каким-либо причинам В-лимфоцитов, продуцирующих аутоантитела, может приводить к развитию аутоиммунных болезней.
- Незавершённый апоптоз в связи с отсутствием фагоцитоза апоптозных телец, обнаруженный нами при раке лёгкого [126]. Незавершённый характер апоптоза (без последующего фагоцитоза апоптозных телец) можно считать проявлением его патологии при опухолевом росте. Можно предположить, что незавершённый апоптоз в раке лёгкого с последующим аутолизом апоптозных телец может ещё в большей степени стимулировать рост опухоли (рис. 7-11).



**Рис. 7-11. Взаимоотношения между апоптозом и пролиферацией в опухолевой ткани.**

Таким образом, рост опухолевой ткани обеспечивается в основном за счёт увеличения фракции делящихся клеток, дисбаланса между митозом и апоптозом, а также незавершённым характером апоптоза.

## Атипизм

Термин «атипизм» происходит от греч. *atypicus* — отклонение от нормы. Помимо этого термина, используются также такие понятия, как анаплазия (возврат к эмбриональному этапу развития) и катаплазия (уподобление эмбриональной ткани). Последний термин более корректен, так как при опухолевом росте никакого возврата к эмбриональной ткани не происходит, хотя многие свойства опухолевой ткани сближают её с эмбриональной. В опухолях выделяют 4 вида атипизма: морфологический, биохимический, антигенный и функциональный.

### Морфологический атипизм

Морфологический атипизм (атипизм структуры опухоли) выражается в том, что ткань опухоли не повторяет строение аналогичной зрелой ткани, и клетки опухоли могут быть не похожи на зрелые клетки того же происхождения. Морфологический атипизм представлен двумя вариантами: тканевым и клеточным.

- Тканевый атипизм выражается в изменении соотношения между паренхимой и стромой опухоли (чаще с преобладанием паренхимы), изменением величины и формы тканевых структур с появлением уродливых тканевых образований различной величины (рис. 7-12 и 7-13 на вклейке, см. также рис. 7-1, 7-2, 7-3).
- Клеточный атипизм заключается в появлении полиморфизма клеток (как по форме, так и по величине), укрупнении в клетках ядер, имеющих часто изрезанные контуры, увеличении ядерно-цитоплазматического соотношения в пользу ядра, появлении крупных ядрышек. В результате патологических митозов в опухолевых клетках обнаруживаются клетки с гиперхромными ядрами, гигантскими ядрами, многоядерные клетки и фигуры патологических митозов (см. рис. 7-4 и 7-5).

Злокачественным опухолям присущи оба типа морфологического атипизма. Имеется определённая положительная корреляция между степенью их выраженности и злокачественностью опухоли. Доброкачественным опухолям свойственен только тканевый атипизм, поскольку они построены из зрелых, дифференцированных клеточных элементов.

Структурные изменения затрагивают все компоненты опухолевой клетки — ядро, цитоплазму, мембраны, органеллы и цитоскелет, что называется

морфологическим атипизмом опухоли. Клеточный атипизм наиболее полно может быть изучен с помощью ЭМ.

**Ядра опухолевых клеток**, как правило, увеличенные, полиморфны, их контуры изрезаны, структуру изменена и имеет неупорядоченно расположенный хроматин с конденсацией его в виде глыбок под кариолеммой. При этом увеличивается относительное содержание гетерохроматина, содержащего неактивную ДНК, по сравнению с эухроматином, построенным из активно транскрибируемой ДНК. Уменьшение содержания транскрибируемой ДНК, а следовательно, и активно работающих генов в опухолевой клетке отражает тот факт, что в функциональном отношении опухолевая клетка примитивна (требует генетического и метаболического обеспечения в основном процессов роста и размножения). Увеличение размеров ядра происходит за счёт нарушения процессов эндоредупликации ДНК, полиплоидии, эндомитозов, увеличения хромосом. В ядрах могут обнаруживаться разнообразные включения: вирусные частицы, внутриядерные тельца, тубулярные структуры, пузырьки, выросты, карманы ядерной мембраны.

Наблюдаются также изменения ядрышек — увеличение их размеров и количества, появление «персистирующих» ядрышек, не исчезающих во время митозов, увеличение размеров ядрышкового организатора, в котором сконцентрирована ядрышковая ДНК, кодирующая рибосомальную ДНК.

Ядерная мембрана опухолевых клеток бедна ядерными порами, что затрудняет транспортные связи между ядром и цитоплазмой.

**Поверхность опухолевых клеток** отличается увеличенной складчатостью, появлением микроворостов, пузырьков, а в ряде опухолей и микроворсинок различной конфигурации и плотности. Полагают, что в области микроворсинок обычно концентрируются рецепторы, способные воспринимать канцерогенные агенты.

**Эндоплазматический ретикулум** в опухолевых клетках может быть развит в разной степени.

**Митохондрии.** Усиление анаэробного гликолиза сопровождается уменьшенным количеством митохондрий, а также появлением крупных и гигантских митохондрий с нарушенной ориентацией крист. В то же время имеется небольшое количество опухолей с высоким содержанием митохондрий в цитоплазме (онкоцитомы, зернисто-клеточный почечно-клеточный рак).

**Особенности цитоскелета** опухолевой клетки обусловлены неупорядоченностью расположения его компонентов. Микротрубочки образуют перинуклеарную сеть, а микрофиламенты в виде пучков обычно локализируются под цитолеммой. Перестройки цитоскелета нарушают взаимодействие молекул адгезии (например, интегринов и кадгеринов) и разных компонентов межклеточного матрикса, что отражается на изменениях в межклеточных взаимодействиях и обеспечивает процессы инвазивного роста и метастазирования.

### Биохимический атипизм

Биохимический атипизм проявляется в метаболических изменениях опухолевой ткани. Все перестройки метаболизма в опухоли направлены на

обеспечение её роста и приспособление к относительному дефициту кислорода, который возникает при быстром росте неоплазмы. В опухолевых клетках регистрируется усиленный синтез онкобелков, факторов роста и их рецепторов, синтез эмбриональных белков и рецепторов к ним, превращение опухолевых клеток в факультативные анаэробы, снижение содержания цАМФ и гистонов. Биохимический атипизм может изучаться с помощью морфологических методов — гисто- и иммуногистохимических, поэтому его ещё называют гистохимическим атипизмом.

### Антигенный атипизм

Антигенный атипизм опухоли связан с появлением в ней особых Аг. Г.И. Абелев [92] выделяет в опухолях 5 типов Аг: 1) Аг вирусных опухолей — идентичны для любых опухолей, вызванных данным вирусом; 2) Аг опухолей, вызванных канцерогенами; 3) изоантигены трансплантационного типа — опухолеспецифичные Аг; 4) онкофетальные Аг — эмбриональные Аг ( $\alpha$ -фетопротеин, раково-эмбриональный Аг и др.); 5) гетероорганные Аг.

Наличие опухолеспецифических Аг доказано как экспериментально, так и клинически. Экспериментально показана возможность отторжения опухолевого трансплантата организмом животных-реципиентов инбредных линий мышей, что исключает возможность отторжения за счёт конфликта с Аг гистосовместимости. Другим доказательством является обнаружение среди клеток воспалительного инфильтрата в опухолях цитотоксических Т-лимфоцитов, которые способны взаимодействовать с клеткой-мишенью только при наличии комплементарности по системе HLA. Аналогичные Т-клеточные инфильтраты были обнаружены в меланомах. В опухолях человека опухолеспецифические Аг обнаружены лишь в единичных неоплазмах — меланоме, нейроblastоме, лимфоме Беркитта, остеогенной саркоме, раке толстой кишки, лейкозах. Идентификация этих Аг иммунологическими и иммуногистохимическими методами широко используется в диагностике данных опухолей.

Таким образом, антигенный атипизм опухолей проявляется в появлении опухолеспецифических Аг, онкофетальных Аг, а также в утрате некоторыми опухолями Аг гистосовместимости, тканеспецифических Аг, что приводит к развитию антигенонегативных опухолей и формированию к ним толерантности.

### Функциональный атипизм

Функциональный атипизм характеризуется утратой опухолевыми клетками специализированных функций, присущих аналогичным зрелым клеткам и/или появлением новой функции, не свойственной клеткам данного типа. Например, клет-

ки низкодифференцированного скirrosного рака желудка прекращают продуцировать секрет и начинают усиленно синтезировать коллаген стромы опухоли.

## ПРОГРЕССИЯ И МОРФОГЕНЕЗ ОПУХОЛИ

Теория прогрессии опухолей разработана в 1969 г. [29]. Согласно теории, происходит постоянный стадийный прогрессирующий рост опухоли с прохождением опухолью ряда качественно разных стадий. При этом проявляется автономность не только роста, но и всех других признаков опухоли, как полагал сам автор теории. С последним утверждением трудно согласиться, поскольку злокачественность опухоли всегда имеет материальную базу в виде существования активного синтеза определённых онкопротеинов, факторов роста, их рецепторов, что накладывает отпечаток на проявления морфологического атипизма опухоли и используется в прогнозировании жизни онкологических больных.

### Морфогенез опухолей

Разбирая морфогенез опухолей, необходимо остановиться на 4 вопросах.

1. Возникает ли опухоль без каких-либо предшествующих изменений, сразу, «с места в карьер» — *de novo* — или же стадийно?
2. В случае стадийного развития опухоли: какова сущность этих стадий, в том числе и процесса метастазирования?
3. Развивается ли неоплазма из одной трансформированной клетки (тогда все опухолевые клетки относятся к одному клону) или же опухолевому росту предшествует трансформация многих клеток?
4. Каково взаимодействие опухоли и организма-опухоленосителя?

### Теории опухолевой трансформации

На первые два вопроса о развитии опухолей *de novo* или стадийно отвечают две теории — скачкообразной и стадийной трансформации. В соответствии с теорией скачкообразной трансформации опухоль может развиваться без предшествующих изменений тканей, о чем свидетельствуют данные экспериментального вирусного канцерогенеза, а также разнообразные клинические наблюдения. Теоретически возможность скачкообразного развития опухоли подтверждается существованием одноступенчатой модели вирусного канцерогенеза. В подавляющем же большинстве экспериментальных моделей опухолей речь идёт о многоступенчатом развитии опухолей.

Теорию стадийной трансформации при опухолевом росте разработал отечественный учёный онколог-экспериментатор Л.М. Шабад [184], который одним из первых высказывался о решающем значении мутаций соматических клеток в происхождении злокачественных опухолей. В 1960-х гг., изучая экспериментальный канцерогенез в различных органах, он предложил выделять 4 стадии в морфогенезе злокачественных опухолей, 3 из которых относятся к предопуховым процессам: 1) очаговая гиперплазия, 2) диффузная гиперплазия, 3) доброкачественная опухоль, 4) злокачественная опухоль.

В настоящее время расшифрованы и уточнены стадии морфогенеза злокачественных опухолей, среди них выделяют: 1) стадию предопухи — гиперплазии и предопуховую дисплазии; 2) стадию неинвазивной опухоли (рак *in situ*); 3) стадию инвазивного роста опухоли; 4) стадию метастазирования.

### Предрак и рак *IN SITU*

Вопрос о взаимоотношении доброкачественных и злокачественных опухолей решается неоднозначно. Бесспорно существуют доброкачественные опухоли, которые могут трансформироваться в злокачественные. Примером могут служить аденоматозные полипы, аденомы и папилломы, в которых развиваются фокусы малигнизации и рак. Но есть также доброкачественные опухоли, практически никогда не трансформирующиеся в злокачественные аналоги.

### Предопуховая дисплазия

Развитию большинства злокачественных опухолей предшествуют предопуховые процессы, что наиболее детально изучено для эпителиальных опухолей и опухолей системы крови и лимфоидной ткани. В первом случае речь идёт о предраке, во втором — о предлейкозе и предлимфоме. К предопуховым процессам относят диспластические процессы, которые характеризуются развитием изменений как в паренхиматозных, так и стромальных элементах. Основными морфологическими критериями диспластических процессов считают появление признаков клеточного атипизма в паренхиме органа при сохранной структуре ткани. В строме же очагов дисплазии регистрируют изменения состава межклеточного матрикса, появление клеточного инфильтрата, фибробластическую реакцию и др. При дисплазии эпителия обнаруживаются полиморфные эпителиальные клетки с гиперхромными ядрами и фигуры митозов не только в базальных отделах, утолщается базальная мембрана, накапливаются определённые типы коллагенов и появля-

ются лимфоидные инфильтраты. При предлейкозе происходит увеличение относительного содержания бластных клеток до 9%. Помимо стереотипных проявлений дисплазии как предопухолевого процесса, в разных органах и тканях имеются и специфические черты.

В большинстве органов диспластический процесс развивается при наличии пролиферации клеточных элементов на фоне предшествующей гиперплазии в связи с хроническим воспалением и дисрегенерацией. Однако в ряде случаев дисплазии сочетаются с атрофией ткани, как это бывает при атрофическом гастрите с перестройкой эпителия, а также при циррозе печени. Сочетание дисплазии и атрофии не случайно, так как и тот, и другой процессы имеют общие генетические механизмы, в которых участвует ряд клеточных онкогенов, ген-супрессор *p53* и др. В одних ситуациях активация данных генов приводит к апоптозу и атрофии без или в сочетании с дисплазией, в других — к пролиферации также без или в сочетании с дисплазией.

На стадии дисплазии регистрируются перестройки в работе онкопротеинов, факторов роста, интегринов и других молекул адгезии как методами иммуногистохимии, так и молекулярной биологии. Причём генетические перестройки могут значительно опережать морфологические изменения и служить ранними методами диагностики предопухолевых изменений (рис.7-14).

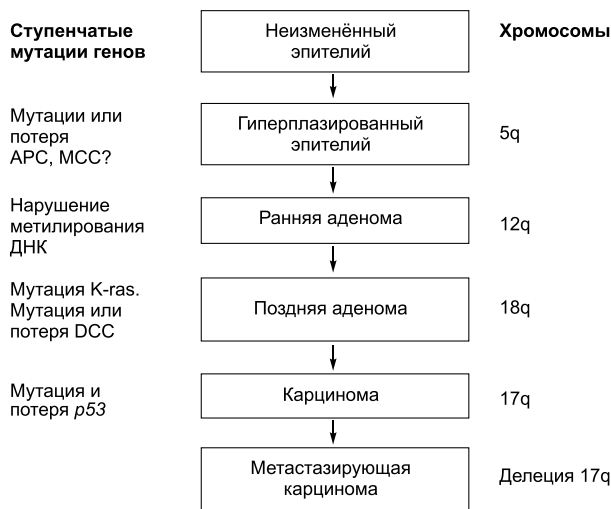


Рис. 7-14. Генетические перестройки при предраке.

**Инвазия**

**Стадия неинвазивной опухоли.** Прогрессирование дисплазии связывают с дополнительными воздействиями, ведущими к последующим генетическим перестройкам и злокачественной трансформации. В результате возникает малигнизированная клетка, которая некоторое время пролиферирует, формируя узел (клон) из себе подобных клеток, питаясь за счёт диффузии веществ из тканевой жидкости прилежащих нормальных тканей и не прорастая в них. На этой стадии опухолевый узел ещё не имеет своих со-

судов. Причина последнего неизвестна. Высказывается предположение, что это связано с малой массой опухоли, что ведёт к недостаточной продукции факторов, стимулирующих ангиогенез и стромообразование в опухоли. Однако другая точка зрения — об отсутствии в неинвазивной опухоли определённых генных перестроек, которые необходимы для осуществления инвазивного роста, — представляется более вероятной.

При эпителиальных злокачественных новообразованиях стадия роста опухоли «самой в себе», без разрушения базальной мембраны и без образования стромы и сосудов называется стадией рака на месте — *cancer in situ* — и выделяется в самостоятельную морфогенетическую стадию. Длительность течения данной стадии может достигать 10 лет и более.

**Стадия инвазивной опухоли** характеризуется появлением инфильтрирующего роста. В опухоли появляется развитая сосудистая сеть, выраженная в различной степени строма, границы с прилежащей неопухоловой тканью отсутствуют за счёт прорастания в неё опухолевых клеток. Инвазия опухоли протекает в 3 фазы и обеспечивается определёнными генетическими перестройками.

Первая фаза инвазии опухоли характеризуется ослаблением связей между клетками, о чём свидетельствуют уменьшение количества межклеточных контактов, снижение концентрации некоторых молекул адгезии из семейства CD44 и др. И наоборот — усиление экспрессии других, обеспечивающих мобильность опухолевых клеток и их контакт с межклеточным матриксом. Усиливается экспрессия интегринов, обеспечивающих прикрепление клетки к компонентам межклеточного матрикса — ламинину, фибронектину, коллагенам. Во второй фазе опухолевая клетка секретирует протеолитические ферменты и их активаторы, которые обеспечивают деградацию межклеточного матрикса, освобождая тем самым ей путь для инвазии. В то же время продукты деградации фибронектина и ламинина являются хемоаттрактантами для опухолевых клеток, которые мигрируют в зону деградации в ходе третьей фазы инвазии.

**Метастазирование**

Стадия метастазирования — заключительная стадия морфогенеза опухоли, сопровождающаяся определёнными гено- и фенотипическими перестройками опухоли. Процесс метастазирования связан с распространением опухолевых клеток из первичной опухоли в другие органы по лимфатическим, кровеносным сосудам, перинеурально, имплантационно, что легло в основу выделения видов метастазирования.

Процесс метастазирования объясняет теория метастатического каскада, в соответствии с которой опухолевая клетка претерпевает цепь (каскад) перестроек, обес-

печивающих распространение в отдалённые органы. В процессе метастазирования опухолевая клетка должна обладать определёнными качествами, позволяющими ей проникать в прилежащие ткани и просветы сосудов (мелких вен и лимфатических сосудов), отделяться от опухолевого пласта в ток крови (лимфы) в виде отдельных клеток или небольших групп клеток, сохранять жизнеспособность после контакта в токе крови (лимфы) со специфическими и неспецифическими факторами иммунной защиты; мигрировать в вены (лимфатические сосуды) и прикрепляться к их эндотелию в определённых органах, осуществлять инвазию микрососудов и расти на новом месте в новом окружении.

Метастатический каскад условно может быть разделён на 4 этапа: 1) формирование метастатического опухолевого субклона, 2) инвазия в просвет сосуда, 3) циркуляция опухолевого эмбола в кровотоке (лимфотоке), 4) оседание на новом месте с формированием вторичной опухоли.

Процесс метастазирования начинается с появления метастатического субклона опухолевых клеток с изменённой плазмолеммой, в результате чего происходит потеря межклеточных контактов и появляется способность к передвижению. Затем опухолевые клетки мигрируют через межклеточный матрикс, прикрепляясь при помощи интегринов к ламинину, фибронектину, коллагеновым молекулам базальной мембраны сосуда, осуществляют её протеолиз за счёт выделения коллагеназы, катепсина, эластазы, гликозаминогидролазы, плазмина и др. Это позволяет опухолевым клеткам инвазировать базальную мембрану сосуда, прикрепляться к его эндотелию, а затем, изменяя свои адгезивные свойства (супрессия адгезивных молекул), отделяться как от опухолевого пласта, так и от эндотелия сосуда. На следующем этапе формируются опухолевые эмболы, которые могут состоять только из опухолевых клеток (или же в сочетании с тромбоцитами и лимфоцитами). Фибриновое покрытие таких эмболов может защищать опухолевые клетки от элиминации клетками иммунной системы и действия неспецифических факторов защиты. На заключительном этапе происходит взаимодействие опухолевых клеток с эндотелием венул за счёт хоминга рецепторов и молекул CD44, прикрепление и протеолиз базальной мембраны, инвазия в периваскулярную ткань и рост вторичной опухоли.

## МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

**Гистогенез и цитогенез опухолей.** Термин «гистогенез опухолей» означает их тканевое происхождение, что не совсем точно, так как сейчас мы нередко можем определять не только тканевое, но и клеточное происхождение неоплазмы, т.е. её цитогенез. Особенно хорошо изучен цитогенез опухолей кровяной и лимфоидной ткани — гемобластозов. В основу теории цитогенеза гемобластозов положено учение о стволовых и полустволовых клетках — предшественницах конкретных линий дифференцировок. Многие вопросы происхождения солидных опухолей пока остаются спорными, поскольку имеется мало данных о клетках-предшественницах многих тканей. Предлагаются гипотетические схемы цитогенеза рака лёгкого, желудка, МЖ и др. В теории гисто- и цитогенеза опу-

холей следует выделить несколько основных аспектов.

- Трансформации может подвергаться только пролиферирующая соматическая клетка, т.е. поли- или унипотентная клетка-предшественница.
- Опухолевая клетка способна повторять в извращённой форме признаки дифференцировки (т.е. фенотип), заложенные в клетке-предшественнице, из которой она возникла.
- В опухолевых клетках извращение дифференцировки связано с наличием блока дифференцировки. При наличии такого блока на уровне унипотентных клеток опухолевые клетки обладают минимальной фенотипической гетерогенностью. При наличии блока дифференцировки на уровне полипотентных клеток в неоплазме выражена фенотипическая гетерогенность опухолевых клеток и появляются клетки-химеры с множественной дифференцировкой.
- Дифференцировка опухолевых клеток зависит как от уровня малигнизации клетки-предшественницы, так и от уровня блока дифференцировки. Доброкачественные опухоли развиваются при трансформации унипотентных клеток с низким блоком дифференцировки, поэтому они построены из зрелых клеточных элементов. Злокачественные опухоли характеризуются меньшим уровнем дифференцировки их клеток по сравнению с доброкачественными, что связывается с их развитием из полипотентных клеток и наличием высокого блока дифференцировки. Чем выше уровень малигнизации и уровень блока дифференцировки, тем менее дифференцированная злокачественная опухоль возникает.

## Строма опухоли

Опухоли построены из паренхимы и стромы. Паренхима опухоли — собственно опухолевые клетки, образовавшиеся в результате злокачественной трансформации исходной клетки и её клональной пролиферации. Второй важный структурный компонент опухоли — её строма. Строма в опухоли, как и строма в нормальной ткани, в основном выполняет трофическую, модулирующую и опорную функции. Стромальные элементы опухоли представлены клетками и межклеточным матриксом соединительной ткани, сосудами и нервными окончаниями.

**Межклеточный матрикс** складывается из двух структурных компонентов: базальных мембран и собственно соединительнотканного матрикса. В состав базальных мембран входят коллагены типов IV, VI и VII, гликопротеины (ламелин, фибронектин, витронектин), протеогликаны (гепарансульфат и др.). Собственно соединительнотканый матрикс содержит коллагены типов I и III, фибронектин, протеогликаны и гликозаминогликаны.

В зависимости от развитости стромы различают **опухоли органоидные и гистиоидные**. В органоидных опухолях имеются паренхима и развитая строма. Примером органоидных опухолей могут служить различные опухоли из эпителия. При этом степень развитости стромы может также

варьировать от узких редких фиброзных прослоек и сосудов капиллярного типа в медуллярном раке до мощных полей фиброзной ткани, в которой эпителиальные опухолевые цепочки едва различимы (в фиброзном раке или скирре). В гистиоидных опухолях доминирует паренхима, строма практически отсутствует, так как представлена лишь тонкостенными капиллярами, необходимыми для питания. По гистиоидному типу построены опухоли из собственной соединительной ткани и некоторые другие неоплазмы.

**Роль стромы** для опухоли не ограничивается только трофическими и опорными функциями. Строма оказывает модифицирующее влияние на поведение опухолевых клеток, т.е. влияет на пролиферацию и дифференцировку опухолевых клеток, возможности инвазивного роста и метастазирования. Модифицирующее воздействие стромы на опухоль осуществляется благодаря наличию на клеточных мембранах опухолевых клеток интегринов (см. статью «Интегрины»), принимающих участие в передаче сигналов на элементы цитоскелета и далее — в ядро опухолевой клетки. Интегрины обеспечивают межклеточные взаимодействия между опухолевыми клетками, а также с клетками и межклеточным матриксом стромы и — в конечном итоге — определяют способность опухоли к инвазивному росту и метастазированию.

**Молекулы адгезии** (см. статью «Молекулы адгезии») — другой важный компонент клеточных мембран опухолевых клеток, обеспечивающий их взаимодействие между собой и со стромальными компонентами. При опухолевой трансформации происходит изменение структуры и экспрессии молекул адгезии, входящих в состав клеточных мембран, что приводит к нарушению взаимосвязи между опухолевыми клетками, а следовательно к инвазивному росту и метастазированию.

**Происхождение стромы опухоли.** В настоящее время получены убедительные экспериментальные данные о возникновении клеточных элементов стромы опухолей из предсуществующих нормальных соединительнотканых предшественников окружающей опухоль тканей. В 1971 г. было показано [27], что клетки злокачественных опухолей продуцируют некий фактор, стимулирующий пролиферацию элементов сосудистой стенки и рост сосудов. Это вещество белковой природы позднее было названо фактором Фолькмана. Как было установлено позднее, фактор Фолькмана представляет собой группу факторов роста фибробластов (ФРФ, FGF). Фолькман первым убедительно показал, что строобразование в опухоли является результатом сложных взаимодействий между опухолевой клеткой и клетками соединительной ткани.

- Важную роль в строобразовании в неоплазме выполняют соединительнотканые клетки как местного (гистиогенного), так и гематогенного происхождения. Стромальные клетки продуцируют разнообразные факторы роста, стимулирующие пролиферацию клеток мезенхимального происхождения (ФРФ, PDGF, ФНО $\alpha$ , фибронектин, инсулиноподобные факторы роста — соматомедины и др.), некоторые онкобелки (*c-sis*, *c-myc*), одновременно экспрессируют рецепторы, связывающие факторы роста и онкобелки, что позволяет стимулировать их пролиферацию как по аутокринному, так и по паракринному пути. Кроме того, сами клетки стромы способны выделять разнообразные проте-

олитические ферменты, приводящие к деградациям межклеточный матрикс.

- Опухолевые клетки активно участвуют в образовании стромы. Во-первых, трансформированные клетки стимулируют пролиферацию соединительнотканых клеток по паракринному регуляторному механизму, продуцируют факторы роста и онкопротеины. Во-вторых, они способны стимулировать синтез и секрецию соединительнотканых клетками компонентов межклеточного матрикса. В-третьих, сами опухолевые клетки способны секретировать определённые компоненты межклеточного матрикса. Такие компоненты имеют характерный состав в некоторых опухолях, что можно использовать при их дифференциальной диагностике. В-четвёртых, опухолевые клетки продуцируют ферменты (коллагеназы и др.), их ингибиторы и активаторы, способствующие или, напротив, препятствующие инфильтрирующему и инвазивному росту злокачественных опухолей. Динамическое равновесие между коллагеназами, их активаторами и ингибиторами обеспечивает стабильное состояние опухоли и препятствует прорастанию в прилежащие ткани. В момент роста опухолевые клетки активно синтезируют коллагеназы, эластазы и их ингибиторы.
- Злокачественные опухоли часто формируют строму, в которой доминирует тип коллагена стромы соответствующего органа в эмбриональном развитии. Например, в строме рака лёгкого преобладающим типом коллагена является коллаген типа III, характерный для эмбрионального лёгкого. Разные опухоли могут отличаться по составу коллагенов стромы. В карциномах, как правило, доминируют коллагены типа III (рак лёгкого), IV (почечно-клеточный рак и нефробластомы). В саркомах — интерстициальные коллагены, но в хондросаркоме — коллаген II, в синовиальной саркоме — достаточно много коллагена IV. Описанные различия в композиции стромы особенно важно учитывать при дифференциальной диагностике сарком.
- Таким образом, образование стромы в опухоли является сложным многостадийным процессом, основными ступенями которого можно считать:
  - † секрецию опухолевыми клетками митогенных цитокинов — различных факторов роста и онкопротеинов, стимулирующих пролиферацию соединительнотканых клеток, прежде всего эндотелия, фибробластов, миофибробластов и ГМК;
  - † синтез опухолевыми клетками некоторых компонентов межклеточного матрикса — коллагенов, ламинина, фибронектина и др.;
  - † пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественниц соединительнотканного происхождения, секрецию ими компонентов межклеточного матрикса и формирование тонкостенных сосудов капиллярного типа, что в совокупности и является стромой опухоли;
  - † миграцию в строму опухоли клеток гематогенного происхождения — моноцитов, плазмочитов, лимфоидных элементов, тучных клеток и др.

## АНГИОГЕНЕЗ В ОПУХОЛИ

Рост опухолей зависит от степени развитости в них сосудистой сети. В новообразованиях диаметром менее 1–2 мм питательные вещества и кислород поступают из тканевой жидкости окружающих тканей путём диффузии. Для питания же более крупных новообразований необходима их васкуляризация.

Ангиогенез в опухоли обеспечивает группа ангиогенных факторов роста, некоторые из которых могут генерироваться также активированными клетками в очагах хронического воспаления и регенерации. Группа ангиогенных факторов включает ФРФ, ангиогенин, ангиопоэтины и ряд других факторов роста (см. статью «Факторы ангиогенеза»).

Наряду с факторами роста для ангиогенеза большое значение имеет состав межклеточного матрикса стромы. Благоприятным является содержание в нём компонентов базальных мембран — ламинина, фибронектина и коллагена типа IV. Формирование сосудов в опухолях происходит на фоне извращённой митогенетической стимуляции и изменённого межклеточного матрикса. Это приводит к развитию неполноценных сосудов преимущественно капиллярного типа, имеющих нередко прерывистую базальную мембрану и нарушенную эндотелиальную выстилку. Эндотелий может замещаться опухолевыми клетками, а иногда и вовсе отсутствовать.

## ХАРАКТЕР РОСТА

Важнейшим вопросом онкогенеза является вопрос о том, развивается ли злокачественная опухоль при малигнизации из одной клетки или нескольких. Ответ на этот вопрос неоднозначен, так как, хотя большинство опухолей и имеет моноклоновое происхождение, существует также и небольшое количество опухолей, формирующихся из нескольких клеток. Моноклоновое происхождение сопровождается ростом опухоли на начальной стадии развития в виде одного узла — т.е. имеет место уницентрический характер роста. Однако моноклоновость уже развившейся опухоли может быть результатом не моноклонового её происхождения, а возникать в итоге селекции наиболее злокачественного клона опухолевых клеток и вытеснения им менее злокачественных клонов.

Методом инактивации X-хромосомы доказано моноклоновое происхождение для аденом и карцином толстой кишки, аденом паращитовидной железы. При ХМЛ имеется другой маркер моноклонового происхождения опухолевых клеток — филадельфийская хромосома, при T- и B-клеточных лимфомах и лейкозах — специфические перестройки генов T- и B-рецепторов, выявляемые с помощью блот-анализа ДНК.

Моноклоновое происхождение большинства опухолей доказывают наблюдения неоплазм у женщин, гетерозиготных по изоформам глюкозо-6-фосфатдегидроге-

назы. Ген этого фермента расположен в хромосоме X, одна из которых получена от матери, а другая от отца. Одна из X-хромосом случайным образом инактивируется ещё на стадии бластоцисты (лайонизация), и в соматических клетках организма экспрессируются гены единственной активной X-хромосомы с конкретной изоформой фермента. Установлено, что опухоли, развивающиеся у женщин, экспрессируют только одну изоформу, т.е. имеют моноклоновое происхождение.

Поликлоновое происхождение опухолей встречается значительно реже и характерно для опухолей с мультицентричным характером роста, таких как полипоз толстой кишки, мультицентрический рак МЖ и печени и др. Но мультицентричный характер роста может приводить и к формированию единого узла опухоли при близком расположении и слиянии нескольких очагов роста, что впервые сформулировал Уиллис в своей теории опухолевого поля [89]. Согласно данной теории, возможно образование одновременно нескольких очагов пролиферации клеток с их последующей трансформацией. По мере роста опухолевые очаги сливаются. При этом опухолевые клетки принадлежат к разным клонам.

В ходе прогрессии опухоли может происходить её клональная эволюция [59], т.е. могут появляться новые клоны опухолевых клеток, возникающие в результате вторичных мутаций, что приводит к поликлоновости опухоли и доминированию наиболее агрессивных клонов — как итог клональной селекции. Доброкачественные опухоли характеризуются доминированием опухолевых клеток одного клона на протяжении всего существования, в то время как в злокачественных опухолях постоянно прогрессирует поликлоновость, особенно в низкодифференцированных и высоко злокачественных вариантах. Теория клональной эволюции может помочь в объяснении не только прогрессии и метастазирования злокачественной опухоли, но также дать ответы на вопросы: почему в опухолях может возникать феномен «метастазии» (изменения дифференцировки клеток на отдельных участках), как может усиливаться злокачественность опухоли со временем или особенно после проведения противоопухолевой терапии, почему спонтанно и после терапевтических воздействий возникают устойчивые к противоопухолевым воздействиям опухоли (феномен множественной лекарственной устойчивости опухоли).

Характер роста опухолей по отношению к окружающим тканям бывает экспансивным — с формированием соединительнотканной капсулы и оттеснением прилежащих сохранных тканей, а также инфильтрирующим и инвазивным — с прорастанием прилежащих тканей. В полых органах также выделяют два типа роста (в зависимости от отношения опухоли к их просвету): экзофитный — при росте опухоли в просвет и эндофитный — при росте опухоли в стенку органа.



В зависимости от количества узлов первичной опухоли неоплазмы могут обладать уницентрическим или мультицентрическим характером роста.

### БИОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ

Традиционные морфологические исследования, как правило, позволяют ставить точный диагноз в случаях дифференцированных опухолей и их метастазов. В случаях же низкодифференцированных и недифференцированных злокачественных опухолей в диагностике используют методы исследования, позволяющие диагностировать изменения на ультраструктурном и молекулярно-генетическом уровнях. С этой целью применяют различные молекулярно-биологические и морфологические методы (ПЦР, гибридизация *in situ*, блот- и цитогенетический анализ, иммуногистохимия и ЭМ), позволяющие выявлять биомолекулярные маркеры опухолей.

Биомолекулярные маркеры опухолей — хромосомные, генные и эпигеномные перестройки в опухолевых клетках, позволяющие осуществлять диагностику опухолей, определять степень риска, а также прогнозировать течение и исходы заболевания. Различают маркеры клеточной дифференцировки, гисто- и цитогенетические маркеры, маркеры хромосомных и генных перестроек, нарушенной клеточной пролиферации, клеточной гибели, а также инвазии и метастазирования. Можно выделить 2 группы биомолекулярных маркеров опухолей: а) маркеры клеточной дифференцировки (гисто- и цитогенетические маркеры) и б) маркеры прогрессии опухоли (пролиферации, апоптоза, инвазивного роста и метастазирования).

#### МАРКЕРЫ КЛЕТЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Клетки различных типов различаются между собой по набору дифференцировочных Аг, или по иммунологическому фенотипу. При этом экспрессия многих дифференцировочных Аг зависит от степени зрелости (дифференцировки) опухолевой клетки. Таким образом, маркеры клеточной дифференцировки позволяют оценить не только гисто- и цитогенез опухоли, но и уровень (степень) её дифференцировки, а также функциональную активность опухолевых клеток. Большинство из известных дифференцировочных маркеров принадлежит к структурным белкам (белки цитоскелета), ферментам, продуктам секреции (гормоны, Ig, муцины), клеточным поверхностным Аг, компонентам межклеточного матрикса (см. статью «Маркеры»). Известны также и белковые опухолевые маркеры, продуцируемые только эмбриональной тканью ( $\alpha$ -фетопротейн), и специфические опухолевые Аг (например, Аг меланомы).

#### МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИИ ОПУХОЛИ

Маркеры клеточной пролиферации широко используют для диагностики, прогнозирования и подбора терапии опухолей. Существует множество морфологических методов, позволяющих выявлять клетки в различных фазах митотического цикла.

- При подсчёте числа митозов при СМ методом ДНК-цито- и гистотометрии, а также проточной фотометрии определяют процент клеток в фазе митоза — М (митотический индекс).
- При использовании радиоактивной метки (тимидина, бромоксиуридина) выявляют клетки в фазах S, G<sub>2</sub>, М.
- В последнее время применяют иммуногистохимическое определение Аг митотического цикла: **Ki-67** (ОМIM \*176741, относящийся к пролиферирующим клеткам Аг МК167, определяемый коммерческим моноклональным АТ К1А), **PCNA** (ОМIM \*176740, ядерный Аг пролиферирующих клеток PCNA, он же дополнительный белок  $\delta$  ДНК-полимеразы [КФ 2.7.7.7, КФ 2.7.7.49]), p105 (ОМIM \*164011, СЕ 1 ядерного фактора кВ NFKB1 [p105, p50]), CDK-2 (ОМIM \*116953 циклинзависимая киназа 2, она же p33), *cdE* (ОМIM \*123837, циклин E). Наибольшим диапазоном обладает PCNA, позволяющий выявлять клетки практически во всех фазах митотического цикла. Напротив, селектин (CD62) метит только неделящиеся клетки.
- О возможности апоптоза в опухолевых клетках может свидетельствовать экспрессия многих маркеров: CD95, рецепторов к ФНО $\alpha$ , ТФР $\beta$ , каспаз, Araf1, проапоптотных членов семейства *bcl2*, цитохрома С, *p53*. Однако о свершившемся апоптозе можно говорить только по характерной фрагментации ДНК, выявляемой методом метки *in situ* (TUNEL-тест) участков разрыва ДНК, а также по фрагментации PARP (poli ADP-ribose polymerase, поли АДФ-рибоза полимеразы) или обнаружению фосфатидилсерина на наружной поверхности клеточной мембраны апоптотных телец (Annexin-тест).

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОПУХОЛИ И ОРГАНИЗМА

Взаимодействие опухоли и организма-опухоленосителя складывается из действия опухоли на организм и защиты организма от опухоли. Действие опухоли на организм хозяина проявляется в локальном и общем воздействиях. Локальное воздействие включает нарушения метаболизма, сдавление прилежащих сохранных тканей, их разрушение растущей опухолью, прорастание стенок сосудов, что может приводить к местному венозному застою. Некроз и изъязвление опухоли может сопровождаться кровотечением, присоединениями вторичных инфекций.

Общее воздействие опухоли на организм хозяина может приводить к развитию различных видов анемии,

раковой интоксикации, раковой кахексии и паранеопластических синдромов.

**Кахексия.** Раковая кахексия характеризуется истощением больного с развитием бурой атрофии миокарда, печени и скелетной мускулатуры. Возникновение раковой кахексии связывают с увеличением уровня белкового обмена в ткани опухоли, которая становится ловушкой всех питательных веществ и обрекает организм на «голодание». В последние годы развитие раковой кахексии связывают также с усиленной продукцией ФНО $\alpha$  макрофагами и другими клетками в организме-опухоленосителе. ФНО $\alpha$  называется кахектином, и его патогенетическая роль в возникновении кахексии доказана пока что только в экспериментах на животных.

**Паранеопластические синдромы** — синдромы, связанные с наличием опухоли в организме. Патогенез их различен, но всегда ключевое событие обусловлено воздействием неоплазмы. При гормонально активных опухолях могут возникнуть различные эндокринопатии (например, болезнь и синдром Иценко—Кушинга при аденомах передней доли гипофиза или нейроэндокринных опухолях лёгких; гиперкальциемия и остеопороз при аденомах паращитовидных желёз и раке лёгкого). Опухоль, особенно на стадии метастазирования, воздействует на свёртывающую и противосвёртывающую системы крови, сама продуцирует факторы, усиливающие коагуляцию крови, и способствует развитию различных видов тромбозов (мигрирующие тромбофлебиты, небактериальный тромбэндокардит) и афибриногенемии. При опухолевом росте описан широкий спектр иммунопатологических процессов с иммунокомплексными, антительными и цитотоксическими механизмами развития, приводя-

щими к возникновению у онкологических больных невропатий, миопатий и дерматопатий. См. также статью «Синдромы паранеопластические».

**Противоопухолевый иммунитет.** Механизмы противоопухолевой защиты организма разнообразны. Они складываются из защитных реакций с участием процессов репарации мутированного участка ДНК, сбалансированной работы генов-супрессоров и клеточных онкогенов, а также из факторов неспецифической и специфической, иммунной и неиммунной защиты.

В защите от опухоли имеют значение реакции клеточного и гуморального иммунитета. Основными клетками, участвующими в противоопухолевой иммунной защите, являются специфические цитотоксические Т-лимфоциты, способные распознавать мембраносвязанные опухолевые Аг, а также Аг, относящиеся к Аг класса МНС I; НК-клетки, вызывающие деструкцию опухолевых клеток без предварительной сенсibilизации. Лизис осуществляется за счёт непосредственного связывания с опухолевыми клетками или же через Fc-фрагменты противоопухолевых АТ. Макрофаги осуществляют как неспецифическое повреждение опухолевых клеток через выделение ФНО $\alpha$  и других факторов, так и специфическое иммунное повреждение путём присоединения к Fc-фрагментам противоопухолевых АТ и через активацию Т-лимфоцитов, выделяющих  $\gamma$ -ИФН и другие цитокины.

Антительный механизм противоопухолевого иммунитета может осуществляться связыванием противоопухолевыми АТ комплемента с формированием литического комплекса, который взаимодействует с опухолевой клеткой, присоединением к опухолевой клетке через Fc-фрагмент противоопухолевых АТ, НК-клеток и макрофагов.

Интересным является вопрос о неэффективности иммунных реакций в защите от опухоли. Её, вероятно, можно объяснить развитием иммуносупрессии у онкологических больных, наличием феномена антигенного ускользания опухоли в связи с антигенной лабильностью, антигенным упрощением её клеток, а также усилением роста опухоли под влиянием противоопухолевых АТ.

В главе рассмотрены различные гемобластозы (лейкозы, истинная полицитемия, лимфогранулематоз, множественная миелома), лимфомы, анемии, геморрагические синдромы и родственные им заболевания систем кроветворения, крови и гемостаза.

- **Дополнительные материалы:** статья «Гемопоз».

## ЛЕЙКОЗЫ\*

Лейкоз (МКБ: С81–С96 Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные) — опухоль кроветворной системы, первично поражающая кроветворные клетки костного мозга. Лейкозы подразделяют на две основные группы — острые и хронические. Клеточным субстратом острых лейкозов (ОЛ) являются бластные клетки, хронических лейкозов — в основном зрелые элементы. Лейкоз — родовое понятие для большой группы заболеваний костного мозга. Клинические симптомы, патогномоничные для отдельных лейкозов, отсутствуют. Только результаты исследований гемо- и миелограмм, а в особенности иммунофенотипов позволяют диагностировать лейкозы и их формы. По цитоморфологической и гистохимической характеристике лейкозных клеток выделяют острые и хронические лейкозы. ОЛ наблюдаются в основном у детей и подростков, а хронические — преимущественно у людей среднего и пожилого возраста. Метастазирование опухоли происходит по кровеносным путям в лимфатические узлы, селезёнку, печень, почки, ЖКТ, лёгкие, ЦНС и другие органы и ткани. Заболеваемость злокачественными новообразованиями кроветворной и лимфатической ткани населения России составляет 6,5–8,3 на 100 000 населения.

- **Дополнительные материалы:** глава 7, [рисунки п7–п12](#) на вклейке (мазки крови при различных лейкозах).

### Острые лейкозы

ОЛ с позиции клиники и морфологии достаточно стереотипны. В основу классификаций ОЛ положены внешний вид и цитохимические особенности бластных клеток, их иммунофенотип и генетические особенности. Так, франко-американо-британская (FAB) классификация основана на морфологии лейкоэмических клеток (строение ядра, соотношение размеров ядра и цитоплаз-

\* Автор раздела «Лейкозы» — В.М. Попов.

мы). Морфологическим субстратом ОЛ являются разрастания в костном мозге бластных клеток с крупными светлыми ядрами и последующим их метастазированием в лимфатические узлы, селезёнку, ткань печени и в другие органы и ткани. По цитохимической и морфологической характеристикам выделяют лимфобластный, миелобластный, монобластный, миеломонобластный, промиелоцитарный, плазмобластный ОЛ, эритромиелоз, мегакариобластный и недифференцированный ОЛ. Количественное содержание лейкоцитов в крови и содержание бластных клеток не имеют практического значения, поэтому клиницисты не фиксируют внимания на вариантах лейкозов (лейкемический, сублейкемический, лейкопенический и алейкемический). В практическом отношении важен не вариант, а цитологическая форма ОЛ. Острый лейкоз без лечения приводит к смертельному исходу в течение нескольких недель или месяцев. Исходя из особенностей цитостатической терапии, в практических целях все ОЛ гематологи подразделяют на лимфобластные и нелимфобластные (все остальные формы ОЛ). При лимфобластном ОЛ проводится более щадящая цитостатическая терапия, а количество выздоровевших от лейкоза (особенно детей) достигает 85–90%. При нелимфобластных ОЛ применяется более интенсивная полихимиотерапия с проведением повторных курсов и, несмотря на это, выздоровление достигается лишь в 50–55% случаев.

- **Дополнительные материалы:** глава 7, статья «Классификация FAB».

### Диагностика

Первоначальная диагностика ОЛ основана на данных гемограммы. При обнаружении в крови 5–8% бластных клеток возникает подозрение на ОЛ. Для уточнения диагноза производят стерильную пункцию и изучают миелограмму. Если в миелограмме бластов находят 8–10%, то диагноз ОЛ становится более вероятным, но для окончательного решения производят трепанобиопсию.

**Дифференциальная диагностика** частных форм ОЛ основана на цитохимическом изучении и иммунофенотипической характеристике бластных клеток периферической крови и костного мозга. На секционном материале (ткань селезёнки, лимфатического узла или печени) могут быть использованы гистохимические методы.

В лимфобластах выявляется высокая активность PAS-материала в гранулярной форме, в миелобластах — умеренная активность пероксидазы и высокая степень суданофилии, в монобластах — высокая активность неспецифической эстеразы. При недифференцированном ОЛ бластные элементы дают отрицательные реакции на все cito- и гистохимические методики. При всех формах ОЛ усиливается ферментативная активность, прежде всего лактат- и малатдегидрогеназ, НАД-диафоразы и α-глицерофосфатдегидрогеназ, но уменьшается активность сукцинат-, алкоголь-, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназ и особенно НАДФ-диафоразы.

Характер ферментативной активности свидетельствует о снижении аэробного дыхания. При этом пролиферирующие лейкозные бласты, вероятно, получают энергию в результате анаэробного дыхания, обеспечивая более интенсивный внутриклеточный метаболизм.

- **Дополнительные материалы:** статья «Классификации острого лейкоза» (рассмотрены иммунофенотипы разных острых лейкозов).

### МАКРОСКОПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Макроскопические проявления различных форм ОЛ близки между собой, в связи с чем их дифференциация у секционного стола трудна. Характерной особенностью ОЛ, свойственной всем формам заболевания, является развитие в костном мозге плоских и трубчатых костей незрелых атипичных бластных клеток (рис. 8-1 на вклейке).

Для осмотра костного мозга необходимо проводить продольные распилы грудины, рёбер, тел позвонков, подвздошных костей и бедренной кости на большом протяжении. При развёрнутой картине заболевания костный мозг сочный, тёмно-красного или тёмно-розового цвета. У взрослых в трубчатых костях может наблюдаться частичное или полное замещение жировой ткани лейкозными разрастаниями. Развитие лейкозных пролифератов сопровождается рассасыванием костной ткани, в связи с чем кости легко поддаются распилу или даже режутся ножом. Для получения более полного представления об изменениях костного мозга необходимо брать для микроскопического исследования кусочки из разных плоских костей, а также из эпифизов и диафиза бедренной кости.

- Специфическая лейкозная пролиферация часто сочетается с выраженными в разной степени проявлениями геморрагического синдрома, некротически-язвенными процессами и инфекционными осложнениями, что в целом обуславливает свойственный ОЛ комплекс макро- и микроскопических изменений. Кожные покровы бледные, с землистым оттенком — признак анемизации больного. На коже, в слизистых оболочках, в склерах глаз, конъюнктивах век, в серозных оболочках (листьях плевры, брюшины, эндо-, эпи- и перикарда) обычны проявления геморрагического диатеза в виде точечных, крупнопятнистых или сливающихся кровоизлияний красного или тёмно-красного цвета. Нередко очаговые или точечные диapedезные кровоизлияния наблюдаются в твёрдой и

мягких мозговых оболочках или в самом веществе головного мозга, в ткани надпочечников, в лёгких, сердце, почках, в яичниках, в скелетной мускулатуре, особенно в местах бывших внутримышечных инъекций. Часто обнаруживаются некротические изменения в области параректальной клетчатки (язвенно-некротический парапроктит), слизистых оболочек дёсен, языка, ткани миндалин.

- При развёрнутой картине ОЛ часто выявляется умеренное увеличение селезёнки, лимфатических узлов, печени. Наблюдаются специфические лейкозные разрастания по ходу ЖКТ. В таких случаях имеют место резкое набухание дёсен, увеличение размеров миндалин, пейеровых бляшек, солитарных фолликулов, участки диффузного или бляшковидного утолщения стенки желудка, тонкого или толстого кишечника; характерны обширные очаги некроза с изъязвлением слизистых оболочек ЖКТ. При значительной распространённости лейкозного процесса иногда уже макроскопически в лёгких, почках, сердце, половых и эндокринных железах, серозных оболочках, коже выявляются серовато-розовые или белесоватые точечные участки лейкозных разрастаний диаметром 0,5–2 см. Изредка встречается лейкозная инфильтрация оболочек и вещества головного мозга. Возможно также и специфическое лейкозное поражение черепных нервов и спинного мозга. В небольшом числе случаев (по нашим данным, в 7%) наблюдаются обширные узловатые лейкозные разрастания в различных органах и тканях.

**Лимфатические узлы** часто увеличены, но в различных областях различно. Более выражена гиперплазия в висцеральных лимфатических узлах — мезентериальных, парааортальных, области ворот печени, несколько реже — в лимфатических узлах средостения, забрюшинных, паратрахеальных, парабронхиальных. Нередко в патологический процесс вовлекаются и периферические лимфатические узлы: подмышечные, подчелюстные, шейные и паховые. Как висцеральные, так и периферические лимфатические узлы обычно не спаяны между собой, пальпаторно — мягкоэластической консистенции, на разрезе сочные, бледно-розовые или серовато-красноватые.

**Селезёнка** может быть увеличенной. В норме масса селезёнки у взрослого не превышает 150–180 г, у больных ОЛ селезёнка чаще весит 300–350 г, но в отдельных случаях её масса может достигать 1000–2500 г, а изредка она остаётся в пределах нормы. Поверхность селезёнки гладкая, покрыта тонкой белесовато-серой капсулой, ткань селезёнки дряблая, на разрезе тёмно-вишнёвого или красного цвета, иногда с подчёркнутым рисунком фолликулярного строения, сочная, даёт умеренный или небольшой соскоб.

**Печень** иногда и в различной степени увеличена. Масса её в норме в среднем составляет 1600–1800 г. У больных ОЛ масса печени чаще находится в пределах 2500–3200 г, но может достигать 4500 г. Поверхность печени гладкая, покрыта тонкой белесоватой капсулой, ткань её плотновато-эластической консистенции. Лейкозная инфильтрация в ткани печени имеет вид множественных белесоватых точечных вкраплений.

**Почки** нередко увеличены вследствие дистрофических изменений, венозного полнокровия и лейкозной инфильтрации. У взрослых общая масса обеих почек в

норме не превышает 280–320 г. У больных ОЛ размеры и масса почек резко варьируют, хотя в среднем масса не превышает 350–360 г. При выраженной лейкозной инфильтрации масса почек может достигать 800–1200 г. Капсула снимается легко, обнажая гладкую бледновато-синюшную поверхность (следствие анемизации и застойного полнокровия органа). Иногда над поверхностью почек возвышаются опухолевидные лейкозные разрастания, достигающие в диаметре 2,5–3 см. На разрезе рисунок строения почек чаще сохранён, лишь иногда стёрт. Лейкозные инфильтраты имеют вид белесоватых точечных вкраплений или мелких полосок, расположены преимущественно в корковом слое и чаще выявляются при микроскопическом исследовании.

**Лёгкие.** Довольно частыми находками являются лейкозные инфильтраты. При этом нередко наблюдаются картина очаговой фибринозно-геморрагической бронхопневмонии и явления венозного полнокровия органа.

- Морфологические изменения при ОЛ обусловлены разрастанием бластных клеток в кроветворных и других органах, сопровождающимися геморрагиями и преимущественно жировой дистрофией. Морфология конкретных ОЛ имеет определённую специфику. Она заключается в различной интенсивности лейкозного процесса в разных органах и (в связи с этим) в неодинаковом увеличении их размеров, локализации в них лейкозных пролифератов, а также в разной частоте и выраженности некротически-язвенных изменений.

**Острый лимфобластный лейкоз** (МКБ: C91.0 Острый лимфобластный лейкоз) отличается от других форм ОЛ частым увеличением размеров лимфатических узлов до 2,5–3 см в диаметре и массы селезёнки (в среднем 750 г) за счёт лейкозной инфильтрации. Масса печени в среднем составляет 2400 г, а почек — 405 г. В 70% наблюдений вовлекаются в процесс миндалины. У детей часто поражается вилочковая железа. Очень редко обнаруживаются (или выражены слабо) геморрагические проявления и язвенно-некротические процессы в коже и по ходу ЖКТ.

**Острый миелобластный лейкоз** (ОМЛ; МКБ: C92.0 Острый миелоидный лейкоз) в большинстве случаев характеризуется незначительным увеличением селезёнки (в среднем 320 г), печени (в среднем 2100 г) и почек (в среднем 330 г). В половине случаев происходит увеличение лимфатических узлов до 2 см в диаметре. Выражен геморрагический синдром. Очаговые или очагово-сливные кровоизлияния носят распространённый характер и локализуются в коже, слизистых и серозных оболочках, во внутренних органах, иногда в веществе головного мозга. Часто наблюдаются язвенно-некротические изменения в области дёсен и миндалин, в слизистой оболочке различных отделов ЖКТ, в коже и в подкожной клетчатке.

**Острый монобластный лейкоз** (МКБ: C93.0 Острый моноцитарный лейкоз). В 70% случаев наблюдается умеренное увеличение лимфатических узлов до 2–2,5 см в диаметре. Масса селезёнки в среднем составляет 550–600 г, масса печени достигает 2300 г, почек — 350–360 г. Довольно часто (до 50% случаев) возникают узелковые лейкозные инфильтраты в коже, выражены явления геморрагического синдрома. Множественные кровоизлияния локализуются в коже, слизистых оболочках ЖКТ, серозных оболочках и внутренних органах. Лейкозная инфильтрация дёсен на фоне выраженной гра-

нулоцитопении сопровождается развитием некротических изменений слизистых оболочек рта и глотки.

**Острый недифференцированный лейкоз** (МКБ: С95 Лейкоз неуточнённого типа) характеризуется выраженным геморрагическим синдромом и язвенно-некротическими изменениями в коже и слизистых оболочках. В 60% случаев увеличены периферические и висцеральные лимфатические узлы. Масса селезёнки в среднем составляет 450 г, печени — 2300 г и почек — 350 г. Часто в лейкозный процесс вовлекаются миндалины.

**Острый промиелоцитарный лейкоз** (МКБ: С92.4 Острый промиелоцитарный лейкоз) отличается резко выраженным геморрагическим синдромом и глубокой гипоплазией гемопоэза, с чем связаны маточные и носовые кровотечения. Основной причиной смерти больных является кровоизлияние в головной мозг, миокард, ткань надпочечников. Увеличение печени и селезёнки наблюдают редко. Лимфатические узлы практически не увеличены.

**Острый эритромиелоз** (МКБ: С94.0 Острая эритремия и эритролейкоз) — сочетанное увеличение в костном мозге эритробластов и миелобластов. Эта форма ОЛ часто рассценивается как переходная фаза ОМЛ. У больных развивается выраженная анемизация, небольшое увеличение селезёнки и печени при отсутствии увеличения лимфатических узлов.

Вопрос о самостоятельности как нозологической формы острого мегакариобластного и острого плазмобластного лейкозов окончательно не решён. Большинство исследователей считает их фазами развития миелофиброза (мегакариобластоз) и множественной плазмоцитомы (плазмобластоз).

## МИКРОСКОПИЯ

Лейкозные инфильтраты при остром лейкозе обнаруживаются в отдельных органах с различной частотой.

Специфическое поражение костного мозга и селезёнки происходит в 100% случаев. По частоте лейкозного поражения далее следуют висцеральные и периферические лимфатические узлы (до 90%), печень (80%), почки (до 75%), лёгкие (50%), сердце (до 35%), ЖКТ (30%), эндокринные железы (до 30%), ЦНС (до 12%). Локализация лейкозных разрастаний во внутренних органах имеет некоторое своеобразие. Так, в печени при остром миелоидном лейкозе они располагаются преимущественно по ходу синусоидных капилляров (рис. 8-2 на вклейке), а при остром лимфобластном лейкозе — в основном в области триад печени (рис. 8-3 на вклейке). В ткани лёгких при остром миелоидном лейкозе бласты обнаруживаются преимущественно по ходу межальвеолярных перегородок, иногда в просветах альвеол. Для острого лимфобластного лейкоза характерно разрастание бластных клеток перибронхиально и периваскулярно.

Под воздействием полихимиотерапии изменения в кровяных органах в фазу становления клинико-гематологической ремиссии могут напоминать гипопластическую анемию (рис. 8-4 на вклейке). Селезёнка, печень, лимфатические узлы уменьшаются до нормальных размеров, их объём снижается вплоть до полного исчезно-

вания лейкозных разрастаний в органах, а в костном мозге появляются участки гипо- и аплазии, поля фиброза.

## ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

**Печень.** В печени выделяют следующие виды повреждений: 1) специфические изменения, связанные с лейкозной инфильтрацией; 2) неспецифические поражения, но патогенетически также связанные с лейкозом (к ним относятся жировая и белковая дистрофии гепатоцитов, развивающиеся в связи с анемией и гипоксией, под влиянием токсических факторов самого лейкозного процесса); 3) поражения, связанные с проводимой терапией (гепатотоксическое действие цитостатиков); 4) присоединение к основному заболеванию вирусного гепатита, в том числе гепатита В, связанного с гемотрансфузиями.

**Нейролейкоз.** Клиническими признаками нейролейкоза являются головная боль, головокружение, шум в ушах, слабость и быстрая утомляемость ног, шаткость при ходьбе, анизокория, асимметрия глазных щелей, вялость зрачковых реакций на свет. Морфологически выявляют лейкозную инфильтрацию ткани головного мозга, мягких и твёрдой мозговых оболочек, периферических нервов и спинного мозга, а также неспецифические изменения — геморрагии в головном мозге или вторичные изменения в виде энцефалопатии, отёка головного мозга и т.п., обусловленные побочным действием гормональных и цитостатических ЛС. При микроскопическом исследовании обнаруживают зоны демиелинизации, разрушенные аксоны, окружённые глиальными элементами. Лейкозные инфильтраты расположены преимущественно периваскулярно в виде своеобразных «муфт».

**Почки.** Поражение почек при ОЛ может быть связано: 1) с лейкозной инфильтрацией, 2) с мочекишечной нефропатией, обусловленной гиперурикемией (она развивается обычно у больных ОЛ с гиперлейкоцитозом и проявляется после проведения интенсивной противолейкозной цитостатической терапии; продукты распада бластов выводятся с мочой, при этом осаждаются в эпителии нефронов, обуславливая развитие мочекишечной нефропатии); 3) с инфекционными осложнениями и 4) с геморрагическим синдромом. Лейкозная инфильтрация почек, как правило, не сопровождается нарушением их функции.

**Сердце.** Обнаруживают лейкозную инфильтрацию, геморрагические проявления и дистрофические изменения. Лейкозные разрастания могут локализоваться в миокарде, эндо-, эпи- и перикарде. Лейкозные инфильтраты располагаются периваскулярно, а иногда и в межмышечных пространствах, вызывая атрофические и дистрофические изменения кардиомиоцитов. В генезе дистрофических изменений миокарда имеют значение кардиотоксическое действие цитостатиков, кортикостероиды, периваскулярная лейкозная инфильтрация коронарных артерий сердца, токсические факторы. Жировая и белковая дистрофии миокарда связаны с анемией и гипоксией тканей.

**ЖКТ.** Поражения ЖКТ часты у больных ОЛ. Наблюдаются кровоизлияния в слизистые оболочки, по-

верхностные эрозии, глубокие язвенно-некротические изменения, лейкозная инфильтрация и грибковые поражения слизистых оболочек полости рта, пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника. Эрозии слизистых оболочек ЖКТ чаще развиваются после длительного приёма больших доз кортикостероидов или перорального применения метотрексата. Грибковые поражения (кандидамикоз) слизистых языка, пищевода или желудка обычно обнаруживаются у больных, получавших большие дозы антибиотиков.

**Лёгкие.** В генезе пневмоний при ОЛ имеют значение лейкозная инфильтрация лёгких и нарушение дренажной функции бронхов, язвенно-некротические и воспалительные процессы слизистых оболочек полости рта и верхних дыхательных путей, глубокая медикаментозная гранулоцитопения, дисбактериоз кишечника. Присоединение пневмонии в значительной мере ухудшает прогноз заболевания.

С внедрением в клиническую практику новых цитостатических ЛС с выраженным противолейкозным действием и разработкой ряда схем комбинированной терапии, включая миело-трансплантации сингенного (от близнецов), аллогенного или аутологичного костного мозга, произошёл патоморфоз ОЛ, который характеризуется: 1) уменьшением, вплоть до полной эрадикации, лейкозных разрастаний в кроветворных и внутренних органах; 2) развитием гипо- и апластических изменений в кроветворных органах; 3) изменением топографии лейкозных разрастаний — появлением экстрамедуллярной локализации лейкозных пролифератов; 4) формированием очагового фиброза в костном мозге и печени; 5) ростом инфекционно-воспалительных осложнений; 6) изменением структуры причин смерти: уменьшилось число случаев, где непосредственной причиной смерти больных ОЛ являются инфекционно-воспалительные осложнения — пневмонии, сепсис, геморрагический синдром (кровоточивости в головной мозг, миокард, ткань надпочечников), токсическая дистрофия печени.

## Хронические лейкозы

Хронические лейкозы подразделяют на миело-пролиферативные и лимфопролиферативные.

- Системные миело-пролиферативные заболевания: хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический моноцитарный лейкоз, истинная полицитемия, миелофиброз, идиопатическая тромбоцитемия.
- Системные лимфопролиферативные заболевания: хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), волосато-клеточный лейкоз, миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрёма, болезни тяжёлых цепей, болезнь Сезари.

## СИСТЕМНЫЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### Хронический миелолейкоз

ХМЛ (МКБ: С92.1 Хронический миелоидный лейкоз) наиболее распространён из всех лейкозов, на него приходится 20% случаев гемобластозов у взрослых и 5% — у детей. При ХМЛ морфологическим субстратом является резкое увеличение числа находящихся на разных стадиях созревания гранулоцитов в костном мозге и в периферической крови. При ХМЛ на уровне клетки-предшественницы происходит транслокация t(9;22), что приводит к появлению так называемой филадельфийской хромосомы и экспрессии мутантного гена *bcr-abl*. Транслокация t(9;22) является диагностической для ХМЛ. При её отсутствии заболевание, характеризующееся клиническими, морфологическими и цитохимическими признаками ХМЛ, определяется как атипичный ХМЛ. Гранулоциты больных ХМЛ патологически изменены, период их полужизни увеличен в 10 раз. В гранулоцитах больных ХМЛ цитохимически определяется низкое содержание миелопероксидазы и щелочной фосфатазы (иногда не выявляется вообще). Снижены также фагоцитарная и переваривающая способности нейтрофильных лейкоцитов. В сыворотке крови больных высокое содержание гистамина и витамина В<sub>12</sub>. Клинически выделяют хроническую (доброкачественную, гранулоцитарную) стадию и бластный криз (терминальная стадия).

- В хронической стадии в гемограмме определяется лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом и наличием молодых форм гранулопоэза. Число лейкоцитов в периферической крови может достигать  $50-80 \times 10^9/\text{л}$ . В трепанобиоптатах отмечается выраженная гиперплазия костного мозга за счёт резкого увеличения элементов гранулоцитопоэза, находящихся на разных стадиях созревания. В зависимости от клеточного состава костного мозга выделяют *гранулоцитарный* и *гранулоцитарно-мегакариоцитарный варианты* ХМЛ. При гранулоцитарном варианте в костном мозге преобладают зрелые и вызревающие гранулоциты при небольшом содержании миелобластов. Количество эритрокариоцитов и мегакариоцитов уменьшено. При гранулоцитарно-мегакариоцитарном варианте ХМЛ, помимо увеличения числа элементов гранулоцитопоэза, определяется значительное увеличение количества мегакариоцитов. Макроскопически костный мозг при ХМЛ имеет грязно-серый или грязновато-зеленоватый цвет («пиоидный» костный мозг), сочный, при сдавливании пинцетом выделяется зеленоватая кашицеобразная масса. После проведённой цитостатической терапии у больных выявляются очаги опустошения стромы костного мозга и участки разрежения клеточности.

- В терминальной стадии ХМЛ, обычно завершающейся бластным кризом, в костном мозге находят массивные диффузные разрастания миелобластов, аналогичные наблюдаемым при ОЛ. Такой костный мозг невозможно отличить от костного мозга больных ОМЛ. В клиническом плане больные ХМЛ в стадии бластного криза отличаются рефрактерностью к цитостатикам, чего, как правило, не наблюдается у больных ОМЛ.

**Селезёнка** при ХМЛ всегда увеличена, масса её достигает 3–5 кг. Капсула белесовато-серая, иногда с фибриновыми наложениями (периспленит). Нередко, особенно в случаях с гиперлейкоцитозом, обнаруживаются ишемические инфаркты с явлениями организации. На разрезе вне зоны инфарктов ткань селезёнки розовато-серая, со стёртым рисунком строения, даёт умеренный соскоб пульпы. Стирание рисунка обусловлено миелоидной метаплазией органа.

**Печень** при ХМЛ дрябловатой консистенции, капсула серого цвета, на разрезе желтовато-коричневая, с лейкозными инфильтратами в виде белесоватых точечных вкраплений и полосок. Масса печени обычно составляет 2500–3500 г. Микроскопически на фоне жировой и белковой дистрофии гепатоцитов обнаруживаются лейкозные пролифераты, располагающиеся в области триад и по ходу синусоидных капилляров (рис. 8-5 на вклейке).

**Лимфатические узлы** могут быть незначительно увеличены, диаметр их обычно не превышает 1,5–2,0 см. Они не спаяны между собой, мягкоэластической консистенции, на разрезе серые, сочные. При микроскопическом исследовании рисунок полностью стёрт, лимфоидные фолликулы отсутствуют, краевые и промежуточные синусы не различимы вследствие инфильтрации миелоидными элементами, находящимися на разных стадиях созревания.

**Почки** вовлекаются в специфический процесс редко. При лейкозной инфильтрации масса почек увеличивается и суммарно составляет 450–500 г. На разрезе корковый слой светло-серый, пирамидки синюшные, а лейкозные инфильтраты в виде мелких очажков белого цвета, расположены преимущественно в корковом слое. При микроскопическом исследовании выявляются обычно дистрофические изменения канальцев, особенно выраженные в проксимальных и дистальных отделах. Лейкозные инфильтраты расположены периваскулярно и периглобулярно.

**Лёгкие.** Лейкозная инфильтрация в окружности бронхов и кровеносных сосудов. Довольно часто развивается бронхопневмония, сочетающаяся с очаговыми кровоизлияниями и отёком лёгких.

**Миокард.** Наряду с возможной лейкозной инфильтрацией, наблюдаются выраженные дистрофические изменения кардиомиоцитов, иногда — мелкоочаговые кровоизлияния.

**Головной мозг.** Закономерными находками являются отёк вещества мозга и точечные кровоизлияния.

В отдельных случаях лейкозная инфильтрация выявляется в слизистых ЖКТ, поджелудочной железе, надпочечниках, половых железах.

Современные методы цитостатической терапии (миелосан, миелобромол, цитозин-арабинозид, тиогуанин и др.), облучение увеличенной селезёнки, проведение курсов лейкоцитофереза позволили удлинить жизнь больных ХМЛ до 10–12 лет с момента установления диагноза, но полностью излечить больных не удаётся. Причинами смерти являются прогрессирующие заболевания (бластный криз), присоединившаяся пневмония, кровоизлияния в жизненно важные органы.

### Хронический моноцитарный лейкоз

Хронический моноцитарный лейкоз (МКБ: С93.1 Хронический моноцитарный лейкоз) — редкое миелопролиферативное заболевание, в основе которого лежат разрастание в костном мозге моноцитоподобных клеток и появление их в крови. Эти клетки имеют крупное ядро бобовидной формы с втяжением в центре и узкий ободок светлой цитоплазмы. Содержание лейкоцитов в крови либо остаётся нормальным, либо слегка повышено. В сыворотке крови и моче больных определяется высокий уровень лизоцима (в крови до 140–150 мкг/мл при норме 5–7 мкг/мл; в моче — до 400 мкг/мл). В костном мозге длительное время сохраняются эритроцитарный и тромбоцитарный ростки. В трепанобиоптатах отмечается диффузная гиперплазия костного мозга за счёт диффузных разрастаний моноцитоподобных клеток при сохранении умеренного количества эритрокариоцитов и мегакариоцитов. Жировые клетки отсутствуют, встречаются созревающие элементы гранулоцитопоэза. Заболевание чаще встречается после 55 лет. Продолжительность заболевания 12–15 лет. Клинически больные остаются длительное время сохранными. Лишь спустя 4–5 лет с момента появления моноцитоза крови они начинают отмечать слабость и недомогание. В подавляющем большинстве случаев наблюдается значительное ускорение СОЭ. Больные длительное время не испытывают необходимости в специальном лечении. В терминальной стадии заболевания появляются анемия, тромбоцитопения и геморрагический синдром, что влечёт назначение кортикостероидов. В терминальной стадии, когда появляются в крови промоноциты и монобласты, проводят цитостатическую терапию.

На вскрытии умерших от хронического моноцитарного лейкоза обнаруживают небольшое увеличение селезёнки (до 450–500 г) при отсутствии гепатомегалии и увеличения лимфатических узлов.



Геморрагический синдром и язвенно-некротические проявления обычно отсутствуют. Отмечается анемизация больных. Ткань селезёнки на разрезе тёмно-красная, соскоба не даёт. Микроскопически в ней определяется стирание структуры за счёт разрастания моноцитоподобных клеток. В коже нередко обнаруживают лейкоиды. В других органах лейкозной инфильтрации чаще не наблюдается. Смерть наступает либо от полиорганной недостаточности, либо от осложнений (инфаркт миокарда и др.).

### Истинная полицитемия

Истинная полицитемия (эритремия, болезнь Вакеза; МКБ: D45 Полицитемия истинная) — миелопролиферативное заболевание, характеризующееся резким увеличением в крови числа эритроцитов (до  $8-12 \times 10^{12}/л$ ), а также лейкоцитов и тромбоцитов одновременно. Содержание Hb возрастает до 180–200 г/л. Отмечается замедление СОЭ до 1–3 мм/ч, повышается вязкость крови, замедляется кровоток. АД повышено.

- **Костный мозг.** В трепанобиоптатах обнаруживается выраженная трёхростковая гиперплазия костного мозга со значительным увеличением количества клеток эритроцитарного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, находящихся на разных стадиях созревания. Жировые клетки практически отсутствуют. В терминальной стадии истинной полицитемии нередко выявляется ретикулиновый или коллагеновый миелофиброз. Макроскопически костный мозг тёмно-красный, сочный.
- **Селезёнка** обычно увеличена, масса её составляет 350–550 г, на разрезе тёмно-красного цвета, даёт обильный соскоб. При микроскопическом исследовании определяются резкое полнокровие и очаги экстрамедуллярного трёхросткового кроветворения с преобладанием эритрокариоцитов. Нередко отмечается фиброз стромы селезёнки.
- **Печень** увеличена в размерах, масса её 2500–3000 г, с гладкой поверхностью, на разрезе тёмно-коричневого цвета. Микроскопически: выраженное полнокровие, гиперплазия звёздчатых ретикулоцитов. Гепатоциты нередко находятся в состоянии жировой и белковой дистрофии. В области триад обычно выявляются очаги гетеротопного трёхросткового кроветворения, они могут обнаруживаться также в лимфатических узлах и в почках.
- Относительно частой находкой являются холестериново-пигментные камни в жёлчном пузыре. Поджелудочная железа может быть цирротически изменена. Весьма часто наблюдаются отёк стенки и периваскулярный склероз сосудов головного мозга, сердца, почек, селезёнки.
- **Причины смерти.** Тромбозы сосудов головного мозга, миокарда, обуславливающие развитие ишемических

инфарктов; тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии; массивные кровоизлияния в жизненно важные органы.

### Миелофиброз

Миелофиброз (остеомиелосклероз; МКБ: D47.1 Хроническая миелопролиферативная болезнь) — хроническое миелопролиферативное заболевание, в основе которого лежит разрастание фиброретикулярной ткани в строме костного мозга. Болеют лица в возрасте 55–60 лет и старше. Длительность течения болезни составляет 12–15 лет. Клинически заболевание первоначально проявляется анемией и увеличением селезёнки. Иногда больные отмечают слабость, недомогание, боли в костях. При исследовании крови на ранних этапах болезни находят небольшую анемию при умеренном лейкоцитозе и повышенном содержании числа тромбоцитов. Причины смерти: прогрессирование заболевания (бластный криз), кровоизлияния в жизненно важные органы, присоединение воспалительных процессов (пневмонии, сепсис).

**Патогенез.** Заболевание складывается из 4 стадий.

- На первой стадии (становление заболевания) в плоских костях отмечают выраженную гиперплазию костного мозга, обусловленную резким увеличением количества мегакариоцитов и элементов гранулоцитопоза, находящихся на разных стадиях созревания. Содержание эритрокариоцитов снижено, количество жировых клеток значительно уменьшено. Иногда наблюдаются очаги краевого рассасывания костномозговых балок. На этой стадии проводят дифференциальную диагностику с ХМЛ. *Диагностические критерии:* в лейкоцитах больных миелофиброзом нет Ph-хромосомы, определяется повышенная активность щелочной фосфатазы (при ХМЛ — низкая), увеличение уровня гистамина в сыворотке крови при обоих заболеваниях, укорочена продолжительность жизни эритроцитов и тромбоцитов (при ХМЛ — нормальная продолжительность жизни), при пункционной биопсии селезёнки, печени или лимфатического узла при миелофиброзе находят очаги трёхросткового экстрамедуллярного гетеротопного кроветворения с наличием эритрокариоцитов, гранулоцитов, находящихся на разных стадиях созревания, и мегакариоцитов, тогда как при ХМЛ в указанных органах определяется лейкозная инфильтрация, представленная только созревающими элементами гранулоцитопоза. Эти цитогистоморфологические признаки позволяют установить диагноз уже на ранних стадиях болезни.
- На второй стадии заболевания в трепанобиоптатах отмечается значительное снижение числа миелокариоцитов за счёт уменьшения количества эритрокариоцитов и элементов гранулоцитарного ряда при умеренном содержании числа мегакариоцитов. Костные балки иногда имеют признаки остеогенеза за

счёт наслоения остеоида на старую кость. Костно-мозговые полости несколько уменьшены в размерах. Строма костного мозга резко огрубевшая вследствие разрастаний ретикулиновых или коллагеновых волокон. Среди волокон и располагаются кроветворные элементы. Жировые клетки либо отсутствуют, либо единичные. Диагноз на этой стадии болезни не представляет затруднений.

- На третьей стадии на рентгенологических снимках определяется утолщение коркового слоя костей. Поэтому при получении биоптата ткани костного мозга трепан с трудом проходит подвздошную кость. В трепанобиоптатах отмечается выраженное утолщение костномозговых балок, имеющих неправильную форму, видны линии наслоения остеоида. Вследствие выраженного остеогенеза происходит резкое сужение полостей костного мозга, заполненных коллагеновыми волокнами, т.е. (наряду с новообразованием костной ткани) в строме костного мозга развиваются явления фиброза и склероза. Элементы гемопоэза определяются в виде отдельных мелких групп и представлены небольшим числом мегакариоцитов, созревающих гранулоцитов и эритрокариоцитов.
- В терминальной стадии болезни развивается миелоидная метаплазия костного мозга по типу либо ОМЛ, либо — бластного криза ХМЛ с лейкомизацией периферической крови.

На секции обнаруживаются общее малокровие, проявляющееся резкой бледностью кожи и слизистых оболочек, истощение, геморрагические проявления на коже, слизистых оболочках ЖКТ, в ткани надпочечников. Выявляют сплено- и гепатомегалию, небольшое увеличение отдельных групп лимфатических узлов. У больных, умерших в терминальную стадию, гистологически в печени, селезёнке и лимфатических узлах, наряду с элементами экстрамедуллярного кроветворения (всех трёх ростков), обнаруживают бластные элементы, идентифицируемые как миелобласты.

#### **Идиопатическая геморрагическая тромбоцитемия**

Идиопатический тромбоцитоз [МКБ: D47.3 Эссенциальная (геморрагическая) тромбоцитемия; OMIM \*187950, дефект гена тромбопоэтина *ТНРО*, 3q26.3–q27, X] — редкое хроническое миелопролиферативное заболевание, при котором наблюдают резкое увеличение числа мегакариоцитов в костном мозге и как следствие — чрезмерное количество тромбоцитов в периферической крови, превышающее норму в 4–10 раз ( $1000–3000 \times 10^9/\text{л}$ ). Заболевание чаще встречается в возрасте 50 лет и старше, хотя отдельные случаи зарегистрированы у молодых лиц. Длительность течения достигает 20 и более лет. В клинической картине доминируют геморраги-

ческие и тромбоэмболические проявления. Причинами летальных исходов являются ишемические инфаркты головного мозга и миокарда — следствие тромбоза сосудов и профузные желудочно-кишечные кровотечения.

- Тромбоциты чаще неправильной формы с бахромчатыми краями. Число лейкоцитов в периферической крови может быть умеренно повышенным. Вследствие повторных геморрагий может развиваться гипохромная анемия. Возникает парадоксальная ситуация: при высоком содержании тромбоцитов в периферической крови появляются повторные желудочно-кишечные и носовые кровотечения. Не исключено, что геморрагии являются следствием ситуации, подобной ДВС-синдрому.
- В трепанобиоптатах: гиперплазия костного мозга за счёт резкого увеличения количества атипичных крупных (нередко гигантских размеров) мегакариоцитов. Содержание эритрокариоцитов и созревающих гранулоцитов приближается к норме. Количество жировых клеток заметно снижено. Часто обнаруживают гемосидерофаги.
- На секции обнаруживают множественные кровоизлияния в кожу, гематомы в мышцах, гемартрозы, варикозное расширение вен пищевода и желудка, желудочно-кишечные кровотечения, геморрагии во внутренние органы. Селезёнка, как правило, увеличена, с множеством инфарктов, масса её составляет 700–800 г. В случаях тромбоза селезёночной артерии происходит атрофия ткани селезёнки, и масса её может составлять лишь 10–15 г. На разрезе ткань селезёнки бледно-розовая. Микроскопически в селезёнке и области триад печени находят скопления мегакариоцитов в сочетании с гранулоцитами.

#### **ХРОНИЧЕСКИЕ СИСТЕМНЫЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

К хроническим лимфопролиферативным заболеваниям отнесены ХЛЛ, болезнь Сезари, волосато-клеточный лейкоз, миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрёма и болезни тяжёлых цепей.

#### **Хронический лимфолейкоз**

Морфологический субстрат ХЛЛ (МКБ: С91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз) — опухолевое разрастание зрелых лимфоцитов (в 85–97% В-лимфоцитов). Хронический В-клеточный лимфолейкоз (В-ХЛЛ) — опухоль из CD5<sup>+</sup>-позитивных В-клеток, первично поражающая костный мозг. Известно минимально два различных типа В-ХЛЛ: В-ХЛЛ, субстратом которого являются клетки Т-независимого пути дифференцировки, и В-ХЛЛ, субстрат которого — В-клетки памяти Т-зависимого пути дифференцировки. ХЛЛ болеют лица в возрасте 45 лет

и старше, в более молодом возрасте заболевание встречается редко. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. Болезнь протекает 12 лет и более. По течению ХЛЛ выделяют 2 стадии: развёрнутую (доброкачественную) и терминальную (злокачественную). Терминальная стадия может проявляться либо в форме острого лимфобластного криза, либо в форме лимфобластной лимфосаркомы.

- Начало болезни незаметное, в крови определяется лимфоцитоз 45–50%, по мере нарастания которого возрастает и лейкоцитоз. При изготовлении мазка крови часть лимфоцитов разрушается, различимы только глыбки хроматина и ядрышки — тени Боткина–Гумпрехта. Постепенно начинают увеличиваться лимфатические узлы шейные, подмышечные, брюшной полости, развивается спленомегалия.
- В трепанобиоптатах уже в начале доброкачественной стадии ХЛЛ обнаруживается выраженная диффузно-очаговая и диффузная инфильтрация костного мозга лимфоидными элементами типа малых лимфоцитов при умеренном числе созревающих гранулоцитов, эритрокариоцитов и мегакариоцитов. Жировые клетки сохраняются в умеренном количестве. Иногда встречаются множественные очаговые скопления лимфоцитов. При развёрнутой стадии ХЛЛ в костном мозге выявляется диффузная инфильтрация лимфоцитами со значительным уменьшением содержания созревающих гранулоцитов, эритрокариоцитов и мегакариоцитов. Жировые клетки отсутствуют. У больных ХЛЛ резко снижена иммунная реактивность, поэтому они становятся восприимчивыми к различным инфекционным заболеваниям.
- Причинами смерти больных ХЛЛ обычно являются либо присоединившиеся инфекции (пневмонии, туберкулёз), либо саркоматизация заболевания или трансформация в острый лимфобластный лейкоз в терминальной стадии.

**Макроскопически** костный мозг плоских костей серо-красный, сочный. Костная ткань хрупкая, так как ХЛЛ свойственны деструктивные изменения костей. Селезёнка увеличена в размере, масса её колеблется от 280 г до 2100 г, нередко встречаются ишемические инфаркты. На разрезе ткань селезёнки вишнёво-красная, даёт небольшой соскоб, рисунок строения стёрт. Обращает внимание генерализованное увеличение висцеральных и периферических лимфатических узлов. Пакеты лимфатических узлов встречаются в брыжейке, парааортально, в области бифуркации трахеи. Они не спаяны между собой, мягкой консистенции, на разрезе — серые, сочные. Печень умеренно увеличена, масса её составляет 2400–3000 г, на разрезе видны белесоватые точечные лейкозные инфильтраты на фоне жировой дистрофии гепатоцитов.

**Микроскопия.** Выявляется диффузная инфильтрация костного мозга лимфоцитарными элементами. В лимфатических узлах, селезёнке и миндалинах рисунок стёрт, лимфоидные фолликулы отсутству-

ют из-за гиперплазии лимфоцитов. В печени (рис. 8-6 на вклейке) лимфоцитарные инфильтраты определяются в области триад. Иногда лейкозные инфильтраты обнаруживаются в строме коркового и мозгового слоёв почек, в лёгких — перибронхиально.

- В половине случаев ХЛЛ выявляют одну из аномалий: трисомию 12, делецию 11q, 13q, 14q, 6q, 16p. При иммунофенотипировании, помимо общих Ag В-лимфоцитов (CD79a, CD19, CD20 и CD22), опухолевые клетки экспрессируют Ag CD5 и CD23.

### Болезнь Сезари

Болезнь Сезари (МКБ: С84.1 Болезнь Сезари) — разновидность ХЛЛ, связанная с Т-лимфоцитами. Её характерной особенностью является лимфоцитарная инфильтрация дермы. Лимфоциты при болезни Сезари крупнее обычных и выглядят как атипичные, имеют ядра неправильной формы, их цитоплазма базофильна. Костный мозг вовлекается в патологический процесс одновременно с кожными проявлениями. Постепенно, но неуклонно возрастает процент уродливых лимфоцитов в крови. Лимфоаденопатия вследствие лейкозной инфильтрации бывает умеренно выраженной. Увеличение селезёнки незначительно, её масса обычно не превышает 250–300 г, на разрезе серо-красная, со стёртым рисунком, соскоба не даёт. Микроскопически лейкозная инфильтрация выявляется в коже, костном мозге, селезёнке, лимфатических узлах, печени и почках. Лечение осуществляется применением цитостатических ЛС и облучением поражённых участков кожи. Средняя продолжительность жизни больных 5–6 лет. Причиной смерти обычно является печёчно-почечная недостаточность, как следствие прогрессирования заболевания с лейкозной инфильтрацией этих органов.

### Волосато-клеточный лейкоз

Волосато-клеточный лейкоз (МКБ: С91.4 Волосато-клеточный лейкоз) — особая форма ХЛЛ, характеризуется панцитопенией и наличием в костном мозге и в периферической крови лимфоидных клеток с бахромчатой наружной мембраной — «волосатых» клеток. Их ядра округлой или овальной формы с гомогенным хроматином и широким ободком бледно-розовой цитоплазмы. «Волосатые» клетки преимущественно относятся к В-лимфоцитам. В отдельных случаях одновременно выявляются разрастания клеток, сходных с моноцитами. В трепанобиоптатах

больных волосато-клеточным лейкозом на фоне ретикулинового или коллагенового фиброза стромы костного мозга выявляют его выраженную диффузную инфильтрацию «волосатыми» клетками. Характерно резкое уменьшение количества гранулоцитов, эритрокариоцитов и мегакариоцитов. В периферической крови лейкопения, глубокая тромбоцитопения и нормохромная анемия. Отмечаются расстройства микроциркуляции. Селезёнка всегда увеличена и достигает массы 700–900 г, на разрезе — красноватая, соскоба не даёт. При микроскопическом исследовании в ткани селезёнки выявляются кровяные «озёра», выраженная инфильтрация лейкозными «волосатыми» клетками, наличествует огрубение стромы, отсутствуют лимфоидные фолликулы. Лимфатические узлы обычно не увеличены, изредка незначительно увеличена печень. Причиной смерти являются инфекционные осложнения, развитию которых способствует гранулоцитопения, иногда причиной смерти могут быть кровоизлияния в жизненно важные органы, обусловленные тромбоцитопенией.

#### Миеломная болезнь

Множественная плазмоцитома (миеломная болезнь; МКБ: С90 Множественная миелома и злокачественные плазмноклеточные новообразования) характеризуется опухолевыми разрастаниями плазматических клеток в костном мозге с развитием деструктивных изменений в костях и расстройством синтеза Ig. Наряду с генерализованными плазмоцитомами, встречаются также солитарные костномозговые и внекостномозговые формы.

- Для верификации диагноза множественной плазмоцитомы производят цитологическое изучение миелограммы в биопсийном материале, взятом из опухолевых разрастаний костей или внекостных опухолевых пролифератов. В миелограмме плазматические (миеломные) клетки составляют от 15 до 90%. В биоптатах из опухолевых разрастаний или в трепанобиоптатах выявляются крупноочаговые или диффузные, инфильтраты из плазматических клеток. В зависимости от степени их зрелости выделяют *плазмодитарные, проплазмодитарные* и *плазмобластные* типы множественной плазмоцитомы. Разрастания миеломных клеток в костном мозге могут быть узловатыми, узловато-диффузными и диффузными. Цитоплазма этих клеток пиронинофильна, PAS-положительна. В начальной стадии заболевания в костном мозге обычно обнаруживаются множественные мелкоочаговые скопления миеломных клеток на фоне умеренного содержания элементов эритро-, лейко-, тромбоцитопоза. Закономерным признаком множественной плазмоцитомы является наличие выраженного рас-

сасывания костной ткани (остеолиз). Характерны множественные хромосомные нарушения: моносомия хромосомы 13, трисомии хромосом 3, 5, 7, 9, 11, 15 и 19. Часто наблюдаются структурные нарушения хромосомы 1, 14q32 (локус IgH) в 20–40% случаев; 11q13 (локус протоонкогена *bcl1*) в 20% случаев, в основном это транслокация t(11;14)(q13;q32); интерстициальные делеции 13q14 — в 15% случаев; 8q24 — в 10% случаев.

- Причина смерти при множественной плазмоцитоме: уремия, развивающаяся как следствие миеломной нефропатии с амилоидозом почек; пневмония — результат иммунодефицита и пропитывания альвеол лёгких парапротеином; лёгочно-сердечная недостаточность; кровоизлияния в головной мозг в связи с повышенной вязкостью крови. На секции: бледность кожи и слизистых оболочек вследствие анемии, резкая хрупкость и ломкость костей. В костях свода черепа просвечивают очаги деструкции костной ткани. Нередко обнаруживаются переломы тел позвонков, костей конечностей или рёбер. Почки обычно увеличены, бледные, с гладкой поверхностью. В отдельных случаях наблюдается картина вторично сморщенной почки. Лимфатические узлы, селезёнка и печень либо не увеличены, либо увеличены незначительно вследствие инфильтрации миеломными клетками. Костный мозг на разрезе серовато-красный, сочный. Разрастания миеломных клеток, кроме костного мозга, обычно обнаруживаются в селезёнке, лимфатических узлах, печени, реже — по ходу ЖКТ.

#### Макроглобулинемия Вальденстрёма

Макроглобулинемия Вальденстрёма (МКБ: С88.0 Макроглобулинемия Вальденстрёма, ОМIM \*153600, Ж) — парапротеинемический гемобластоз — встречается у пожилых, чаще у женщин. Сущность заболевания состоит в том, что патологически изменённые лимфоидные элементы продуцируют повышенное количество IgM (макроглобулина), что обуславливает чрезмерное его содержание в сыворотке крови. Заболевание проявляется слабостью, похуданием, потерей аппетита, повышенной чувствительностью к холоду, снижением зрения, иногда отмечаются мио- и артропатии. Нередко у больных возникают кровотечения из носа и дёсен, геморрагии в коже. В крови часто выявляют нормохромную анемию, небольшой лейкоцитоз с лимфоцитозом. Резко ускорена СОЭ (до 50–75 мм/ч). В стерильном пунктате (миелограмме) до 50–75% составляют лимфоидные клетки с признаками плазматизации. В трепанобиоптатах обнаруживают гиперплазию костного мозга за счёт крупноочаговых или диффузных разрастаний лимфоидных клеток с плазматизацией. Иногда встречаются белковые флоккуляты. Элементы нормального гемопоэза уменьшены. Костная

ткань обычно не изменена. Электрофоретически в сыворотке крови выявляют гипермакроглобулинемию типа IgM с молекулярной массой 900000 и более с константой седиментации 19S.

Причины смерти: присоединяющиеся инфекционные заболевания, так как при макроглобулинемии Вальденстрёма имеют место дефицит нормальных Ig, а также почечная недостаточность в связи с нарушениями микроциркуляции и клубочковой фильтрации. На секции, кроме анемизации, обнаруживают умеренное увеличение лимфатических узлов, селезёнки и печени. Костный мозг плоских костей тёмно-красный, сочный. Микроскопически выявляется диффузная инфильтрация лимфоцитоплазматическими клетками костного мозга плоских костей, селезёнки, лимфатических узлов, печени, почек, ткани лёгких, иногда миокарда и других органов.

#### Болезни тяжёлых цепей

Болезни тяжёлых цепей (МКБ: С88.1 Болезнь альфа-тяжёлых цепей, С88.2 Болезнь гамма-тяжёлых цепей) — хроническое лимфопролиферативное заболевание, при котором отмечается инфильтрация костного мозга лимфоцитоподобными клетками типа В-лимфоцитов, синтезирующими неполноценные Ig, представленные фрагментами тяжёлых цепей. Патологический белок (парапротеин) содержится в крови и моче. В его составе найдены неполноценные частицы тяжёлых цепей  $\gamma$ ,  $\alpha$  и  $\mu$ . Поэтому выделяют болезни тяжёлых цепей:  $\gamma$  (болезнь Франклина),  $\alpha$  и  $\mu$ . Эти заболевания встречаются редко. Болеют чаще мужчины в возрасте от 15 до 70 лет. Продолжительность заболевания около 5 лет.

Больные отмечают слабость и повышение температуры. В крови выявляют умеренную нормохромную анемию, лейкопению с лимфоцитозом и эозинофилией, тромбоцитопению. В костном мозге обнаруживаются лимфоцитарные инфильтраты с примесью плазматических клеток. Характерными признаками болезни тяжёлых цепей являются генерализованная лимфоаденопатия, сплено- и гепатомегалия. Микроскопически в этих органах определяются лимфоцитоплазматические инфильтраты. Диагноз устанавливают с помощью электрофореза сыворотки крови и мочи. Наиболее частой причиной смерти являются пневмония или септицемия, развивающиеся вследствие иммунодефицита.

## ЛИМФОМЫ\*

Различают неходжкенские злокачественные лимфомы (лимфосаркомы) и ходжкенские (лимфогранулематоз) лимфомы. Существует множество классификаций лимфом (например, пересмотренная Европейско-Американская классификация лимфоидных опухолей REAL), но из практических соображений лучше пользоваться упрощённым вариантом классификации ВОЗ, а вместо термина «злокачественная лимфома» мы будем применять термин «лимфосаркома» как наиболее понятный для клиницистов.

- **Дополнительные материалы:** статья «Классификация REAL».

### Лимфосаркомы

Лимфосаркомы (МКБ: С85.0 Лимфосаркома) — группа злокачественных опухолей, исходящих из лимфоидной ткани. Они встречаются в любом возрасте, включая ранний детский, чаще у лиц мужского пола. Первично поражаются периферические или висцеральные лимфатические узлы; несколько реже — селезёнка, миндалины; изредка — тимус, ЖКТ, подслизистые оболочки дыхательных путей, кожа, мягкие ткани. Метастазы могут выявляться в любом органе или ткани. Ранние метастазы обнаруживаются в костном мозге, и опухолевые клетки появляются в периферической крови (лейкемизация лимфосаркомы).

Дифференциальная диагностика между лимфосаркомами и лейкозами состоит в том, что на ранних стадиях течения лимфосаркомы костный мозг остаётся интактным, а миелограмма и гемограмма нормальные, в то время как при лейкозах изначально патологический процесс начинается с костного мозга, поэтому в гемо- и миелограммах обнаруживаются изменения, характерные для различных форм лейкозов.

В зависимости от клеточного состава опухолевых пролифератов (согласно классификации ВОЗ) различают лимфоцитарную, лимфоцитоплазматическую, пролимфоцитарную, лимфобластную, иммунобластную лимфосаркомы, опухоль Беркитта, грибовидный микоз. В зависимости от характера опухолевого роста выделяют нодулярные и диффузные лимфосаркомы.

#### Нодулярная лимфосаркома

Нодулярная лимфосаркома [гигантофолликулярная, болезнь Брилла—Симмерса; МКБ: С82 Фолликулярная [нодулярная] неходжкенская лимфома] представлена разрастанием в лимфатических узлах

\* Автор раздела «Лимфомы» — В.М. Попов.

лимфоидных элементов, формирующих в корковом и мозговом слоях большие псевдофолликулы с крупными реактивными центрами. Цитологически это В-лимфоидные клетки типа пролимфоцитов с расщеплёнными ядрами и узким ободком цитоплазмы. Выявляются также лимфобласты. Происходит стирание структуры лимфатических узлов. Клеточный состав фолликулов мономорфный, фагоцитоз отсутствует, краевые и промежуточные синусы неразличимы. Часто наблюдается инфильтрация опухолевыми клетками капсулы лимфатического узла и окружающей клетчатки. С течением времени нодулярная лимфосаркома трансформируется в диффузную лимфосаркому.

Нодулярную лимфосаркому дифференцируют с реактивными лимфаденитами, сопровождающимися фолликулярной гиперплазией, особенно часто встречающейся в детском возрасте. При реактивных лимфаденитах фолликулы имеют различные размеры и форму, расположены преимущественно в корковом слое лимфатического узла, хорошо контурированы. В реактивных центрах нередко обнаруживается фагоцитоз. Краевые и промежуточные синусы лимфатических узлов расширены, обычно заполнены слушенными клетками ретикулоэндотелия с примесью палочко- и сегментоядерных лейкоцитов, плазматических клеток. При болезни кошачьих царапин в лимфатических узлах обнаруживают множественные центрофолликулярные микроабсцессы, а при иерсиниозе (псевдотуберкулёзе) — многочисленные центрофолликулярные некрозы.

### Лимфосаркома диффузная

Диффузная лимфосаркома (МКБ: С83 Диффузная неходженская лимфома) включает несколько цитоморфологических вариантов [С83.0 Неходженская лимфома мелкоклеточная (диффузная), С83.1 Неходженская лимфома мелкоклеточная с расщеплёнными ядрами (диффузная), С83.2 Неходженская лимфома смешанная мелко- и крупноклеточная (диффузная), С83.3 Неходженская лимфома крупноклеточная (диффузная)]. Считается, что лимфоцитарная и пролимфоцитарная лимфосаркомы происходят из В-лимфоцитов, а лимфобластные лимфосаркомы (особенно состоящие из лимфобластов с перекрученными ядрами) развиваются из Т-клеток.

• **Лимфоцитарная лимфосаркома** характеризуется разрастанием опухолевых клеток, идентичных малым и средним лимфоцитам. Лимфоидные элементы при лимфоцитарной лимфосаркоме имеют небольшие размеры, ядра их округлой формы с умеренным содержанием хроматина и узким ободком цитоплазмы. Вскоре после начала заболевания наблюдаются метастазы лимфоцитарной лимфосаркомы в костный мозг в виде множественных мелко- или крупноочаговых разрастаний лимфоцитов (лейкемия). Отсутствие в начале заболевания лимфоцитарной инфильтрации ко-

стного мозга, нормальный клеточный состав в миелограммах позволяют дифференцировать лимфоцитарную лимфосаркому от ХЛЛ.

- **Лимфоплазмочитарная лимфосаркома.** Опухолевые разрастания представлены массивными скоплениями лимфоцитов с примесью плазматических клеток и лимфоидных элементов с явлениями плазматизации. Аналогичный клеточный состав наблюдается при макроглобулинемии Вальденстрёма и болезни тяжёлых цепей. Дифференциально-диагностическим критерием в таких случаях является исследование миелограммы и трепанобиоптата костного мозга, в которых не обнаруживают каких-либо отклонений от нормы (костный мозг интактный в начальных стадиях лимфосаркомы). С течением времени лимфоплазмочитарная лимфосаркома может трансформироваться в иммунобластную лимфосаркому, в патологический процесс вовлекается костный мозг, и происходит лейкемизация процесса. Это обуславливает необходимость проведения иммунологических исследований сывороточных белков крови с целью установления трансформации процесса в макроглобулинемию Вальденстрёма или в другие формы иммунных заболеваний.
- **Пролимфоцитарная лимфосаркома.** Популяция опухолевых клеток представлена диффузными разрастаниями пролимфоцитов, более крупных, чем лимфоциты. Ядра пролимфоцитов округлой или овальной формы, могут встречаться расщеплённые ядра с равномерным распределением хроматина, содержание которого меньше, чем у лимфоцитов. Цитоплазма имеет вид неравномерного эозинофильного ободка.
- **Лимфобластная лимфосаркома** [МКБ: С83.5 Неходженская лимфома лимфобластная (диффузная)]. Злокачественная опухоль лимфоидной ткани, состоящая из разрастания макро- или микролимфобластов, их ядра могут иметь разнообразную форму: фестончатую, бобовидную, с наличием глубоких бухтообразных вдавлений, лапчатости. Встречаются лимфобласты с перекрученными ядрами, которые чаще наблюдаются у детей. Хроматин ядер имеет нежно-сетчатое, рыхлое строение. Ядро содержит 1–3 крупных ядрышка. Ядерно-цитоплазматическое отношение у большинства лимфобластов высокое (сдвинуто в сторону ядра), у небольшой части бластов — среднее (площадь ядра и цитоплазмы приблизительно одинакова). Лимфобласты аналогичны наблюдаемым при остром лимфобластном лейкозе. В отличие от последнего, при лимфобластной лимфосаркоме на ранних стадиях в патологический процесс не вовлекается костный мозг.
- **Иммунобластная лимфосаркома** [МКБ: С83.4 Неходженская лимфома иммунобластная (диффузная)]. Высокозлокачественная опухоль лимфатической системы с диффузным характером роста, морфологическим субстратом которой являются разрастания иммунобластов — крупных лимфоидных клеток с базофильной (пиронинофильной) вакуолизированной цитоплазмой. Ядра этих клеток крупные, неправильной формы, скудно хроматином, часто содержат ядрышки. Иммунобласты отличаются резко выраженным полиморфизмом. Иммунобластные лимфосаркомы могут иметь В- и Т-лимфоидное происхождение. Опухоль встречается преимущественно у пожилых людей.

- **Опухоль Беркитта** (Беркитта лимфосаркома, лимфома африканская; МКБ: С83.7 Опухоль Беркитта). Злокачественная лимфома с преимущественной локализацией вне лимфатических узлов (верхняя челюсть, почки, яичники). Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек. В России случаев заболевания лимфомой Беркитта не зарегистрировано.

Основным клеточным субстратом опухоли Беркитта является низкодифференцированная лимфоидная клетка типа лимфобласта, поэтому опухоль Беркитта приближается к группе В-лимфобластных лимфосарком. Ядра этих клеток имеют круглую, овальную или неправильную форму с мелкозернистым распределением хроматина. Клетки содержат узкий ободок базофильной (пиронинофильной) цитоплазмы. Среди лимфобластных элементов имеется множество крупных вакуолизованных гистиоцитов. Сочетание лимфобластов с вкраплениями макрофагов микроскопически создаёт картину «звёздного неба».

- **Грибовидный микоз** (МКБ: С84.0 Грибовидный микоз, см. главу 25).

## Лимфогранулематоз

Болезнь Ходжкена (МКБ: С81 Болезнь Ходжкена [лимфогранулематоз]) — злокачественное неопластическое заболевание лимфоидной ткани с формированием лимфогранулём. Основу опухолевого процесса составляют гигантские клетки Березовского—Рид—Штернберга (рис. п13 на вклейке). Они бывают одноядерными, двуядерными и многоядерными. Ядра одноядерных клеток большие, овоидной формы с втяжением в центре ядра, умеренным содержанием хроматина, с одним или двумя крупными ядрышками. Цитоплазма в виде широкого ободка. В двуядерных гигантских клетках ядра противостоят друг другу («целующиеся ядра»), имеются втяжения в центре и крупные ядрышки. Цитоплазма широкая, слегка эозинофильная. В многоядерных гигантских клетках Березовского—Штернберга среди обильной цитоплазмы ядра располагаются в виде полукруга или образуют очаговые скопления, тесно прилегающие друг к другу. Диагностическими также являются одно-, двух- и многоядерные гигантские клетки с оптически пустой цитоплазмой. Это так называемые «лакунарные клетки» — разновидность клеток Березовского—Штернберга. Они являются следствием фиксации материала в 10% растворе формалина. При других видах фиксации материала (в жидкости Карнуа и др.) такие клетки не обнаруживаются.

Лимфогранулематоз встречается в любом возрасте, чаще у мужчин. Первые клинические признаки заболевания — увеличение одного из лимфатических узлов, чаще шейного. Изначально

лимфогранулематоз может развиваться в любом органе, где имеются скопления лимфоцитов (селезёнка, миндалины, вилочковая железа, ЖКТ и т.д.). Больные жалуются на повышение температуры, кожный зуд, ночные поты, похудание. В крови ускорение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитопения.

Выделяют 4 гистологических варианта заболевания: лимфоидного преобладания, нодулярного склероза, смешанно-клеточный, лимфоидного истощения (ретикулярно-клеточный и диффузный фиброз).

**Лимфоидное преобладание** (МКБ: С81.0 Болезнь Ходжкена, лимфоидное преобладание). В лимфатических узлах выраженная гиперплазия лимфоцитов с возможной небольшой примесью гистиоцитарных клеток и немногочисленными диагностическими клетками Березовского—Штернберга либо лакунарными клетками.

**Нодулярный склероз** (МКБ: С81.1 Болезнь Ходжкена, нодулярный склероз). В лимфатическом узле разрастание соединительной ткани в виде тяжей. Ткань лимфатического узла становится дольчатой (узловой). Внутри этих своеобразных узлов содержатся лимфоциты, эозинофильные и нейтрофильные сегментоядерные лейкоциты, гистиоциты и плазматические клетки. Как правило, в большом количестве выявляются гигантские клетки Березовского—Штернберга или лакунарные клетки.

**Смешанно-клеточный (классический) вариант** (МКБ: С81.2 Болезнь Ходжкена, смешанно-клеточный вариант). В ткани лимфатического узла определяются очаги некроза и участки склероза. На фоне значительного числа сохранённых лимфоцитов имеются большие скопления эозинофильных и нейтрофильных сегментоядерных лейкоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов, многочисленные гигантские клетки Березовского—Штернберга (рис. 8-7 на вклейке).

**Лимфоидное истощение** (МКБ: С81.3 Болезнь Ходжкена, лимфоидное истощение) — ретикулярно-клеточный тип (саркома Ходжкена) — характеризуется содержанием в лимфатических узлах малого количества лимфоцитов и диффузными разрастаниями атипичных, полиморфных ретикулярных клеток, инфильтрирующих стенки кровеносных сосудов, капсулы лимфатических узлов и нередко выходящих за пределы капсул. Диагностические гигантские клетки Березовского—Штернберга обычно обнаруживаются в большом количестве.

**Диффузный склероз** (МКБ: С81.7 Другие формы болезни Ходжкена). Основная часть лимфатического узла занята фиброзной соединительной тканью. И лишь в виде очаговых скоплений выявляются лимфоциты, эозинофилы, нейтрофильные гранулоциты, плазматические клетки. Гигантские клетки Березовского—Штернберга единичные, их необходимо тщательно искать.

Описанные гистологические варианты лимфогранулематоза не являются стабильными, застывшими. На протяжении заболевания у одного и

того же больного при проведении повторных биопсий лимфатических узлов могут определяться различные гистологические варианты лимфогранулематоза, причём процесс трансформации идёт от более доброкачественных к злокачественным вариантам лимфогранулематоза. Следует особо подчеркнуть, что исследование биопсии поражённого лимфатического узла должно производиться до проведения лучевой или химиотерапии, так как под их воздействием в первую очередь погибают диагностические опухолевые клетки Березовского–Штернберга. В таких случаях диагноз лимфогранулематоза становится практически невозможным.

- **Дополнительные материалы:** статья «Классификация лимфогранулематоза по системе Энн Арбор».

## АНЕМИИ\*

Картина периферической крови, данные миелограммы и гистологического исследования отражают состояние кроветворной ткани. Последнее позволяет оценить структурные компоненты костного мозга, включая и костные балки. В норме соотношение жирового и деятельного костного мозга у взрослых примерно 1:1, но изменяется с возрастом, когда жировые клетки начинают преобладать над ядросодержащими элементами, и, наоборот, число жировых клеток у молодых субъектов может быть меньше. Среди клеток гемопоэза преобладают элементы гранулоцитарного ростка, представленные преимущественно зрелыми и вызревающими генерациями (гранулоциты, метамиелоциты, и миелоциты). Соотношение миелоидных и эритроидных клеток составляет 3:1. Среди клеток эритропоэза доминируют полихроматофильные и ортохроматофильные эритро- и нормобласты.

Основная функция эритроцитов — транспорт кислорода к тканям — нарушается при уменьшении числа эритроцитов, что ведёт к появлению недостаточной концентрации Hb в крови. Снижение уровня эритроцитов и Hb в периферической крови и является анемией. Она может быть острой, если обусловлена кровопотерей, или иметь хроническое течение.

**Острая анемия** обусловлена острой кровопотерей вследствие внутреннего или наружного кровотечения. Это приводит к резкому уменьшению оксигенации тканей организма, что, в свою очередь, ведёт к повышенной выработке эритропоэтина, стимулирующего эритропоэз. В костном мозге при этом наблюдается значительная пролиферация клеток эритроидного

ряда, носящая регенераторный характер. Эти клетки начинают преобладать над остальными, при этом среди элементов гранулоцитопоэза не находят сдвига в сторону незрелых форм. Количество мегакариоцитов может быть увеличено, а отдельные из этих клеток могут быть диспластически изменены. Нормализация показателей периферической крови после восполнения кровопотери наблюдается примерно через 48–72 часа.

**Хроническая анемия.** Причины хронических анемических состояний: нарушение выработки эритроцитов и Hb в костном мозге, повышенное разрушение эритроцитов в циркуляторном русле, хроническая кровопотеря.

† Разрушение эритроцитов в сосудистом русле может быть обусловлено разными факторами, которые можно подразделить на внутриэритроцитарные (недостаточность ряда ферментов, дефект синтеза Hb, нестабильность мембраны эритроцита) и внеэритроцитарные, среди которых главную роль играют иммуноопосредованный гемолиз и недостаточность факторов, регулирующих эритропоэз (эритропоэтин, нарушения в обмене железа, комплемента и др.).

† Анемии, обусловленные хронической кровопотерей, подразделяют на врождённые и приобретённые.

† В костном мозге анемическому синдрому соответствуют 2 противоположных состояния: гипоплазия кроветворной ткани и гиперпластические изменения в ней.

- **Дополнительные материалы:** статьи «Гемопоэз», «Гемоглобин», «Эритроциты патологические».

### АНЕМИИ ВРОЖДЕННЫЕ

Среди врождённых анемий, всегда связанных с повышенным разрушением эритроцитов в сосудистом русле, т.е. относящихся к гемолитическим, выделяют анемии, связанные с дефектностью мембран эритроцитов, нарушениями в синтезе ферментов или цепей Hb. Наиболее часто встречающиеся формы врождённых анемий, обусловленных дефектностью внутриэритроцитарных факторов, имеют во многом сходную морфологию, и нозологическая их верификация основывается на клинико-лабораторных данных.

**Врождённая микросфероцитарная анемия** (МКБ: D58.0 Наследственный сфероцитоз) — аутосомно-доминантное заболевание, отличительной морфологической особенностью которого является дефект мембраны эритроцитов. При этом эритроциты приобретают сфероидную форму, утрачивают способность к деформации, быстро разрушаются из-за нестабильности спектрина эритроцитарной мембраны и повышено секвестрируются в селезёнке, что обуславливает увеличение её размеров.

**Патогенез.** Накопление эритроцитов в селезёнке в значительной мере связано со сложностями выхода этих клеток из венозных синусов пульпарных тяжей в

\* Авторы раздела «Анемии» — Г.А. Франк и Е.Н. Гласко.



общепериферическое русло из-за сниженной способности к деформации и изменений pH вследствие накопления молочной кислоты. Спленэктомия при этом заболевании не устраняет сфероцитоза, но операцией ликвидируется массивный очаг секвестрации эритроцитов, что приводит к частичной коррекции анемии. Картина костного мозга характеризуется гиперплазией кроветворной ткани, преимущественно за счёт клеток эритроидного ряда, без нарушений в клетках двух других линий гемопоэза. Элементы эритроидного ряда в костном мозге представлены нормо- и эритробластами, нередко имеют место отложения вне- и внутриклеточного гемосидерина. Выраженная гиперплазия клеток эритроидного ряда нередко приводит к истончению костных структур и репаративному остеогенезу.

**Морфогенез.** Для врождённой микросфероцитарной анемии характерна увеличенная и резко полнокровная селезёнка. При микроскопическом исследовании число фолликулов уменьшено, они, как правило, не содержат реактивных центров и представлены относительно небольшими скоплениями малых лимфоцитов вокруг центральных артерий. Обращают внимание резкое полнокровие красной пульпы, расширение просветов синусов, выполненных как цельными, так и гемолизированными эритроцитами, незначительная клеточность пульпарных тяжей, нередко отложения гемосидерина. В биоптатах печени имеет место распространённый гемосидероз с отложением содержащего железо пигмента как в эндотелиоцитах, так и в гепатоцитах.

• **Дополнительные материалы:** [рисунок п14](#) на вклейке.

**Ферментопатии.** Гемолитическая анемия часто встречается среди анемий, обусловленных ферментопатиями (особенно при дефектах гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Наибольшее значение имеет средиземноморская анемия (МКБ: D55.0 Анемия вследствие недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [Г-6-ФД]), диагностируемая у миллионов больных. Гемолитические кризы провоцируют приём некоторых ЛС, преимущественно оксидантов, а также употребление в пищу или вдыхание пылицы конских бобов (отсюда термин «фавизм»). Ген фермента находится в X-хромосоме, поэтому среди пациентов преобладают лица мужского пола, гетерозиготная форма характерна для женщин и протекает легче. Накопление дефектных эритроцитов происходит в селезёнке, где они подвергаются фагоцитозу. Разрушение эритроцитов в кровеносном русле вызывает повышенную выработку этих клеток в костном мозге. Та или иная степень гиперплазии кроветворной ткани за счёт клеток эритроидного ряда всегда имеет место при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

• **Дополнительные материалы:** статья «Недостаточность ферментов» (не менее 30 ферментопатий, приводящих к развитию анемий, преимущественно гемолитических).

## ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

Анемии, связанные с гемоглобинопатиями (МКБ: D58.2 Другие гемоглобинопатии), т.е. наследственным

нарушением синтеза одной из цепей Hb, имеют широкое распространение в афро-азиатском регионе. Наиболее часто встречающиеся среди них — анемии, обусловленные нарушением синтеза  $\beta$ -цепей Hb — талассемия и серповидно-клеточная анемия.

**Серповидно-клеточная анемия** (МКБ: D57 Серповидно-клеточные нарушения). Причиной заболевания является образование HbS в результате дефектов гена *HBB* (OMIM \*141900, 11p15.5, классическая мутация: HbS образуется в результате замены валина на глутаминовую кислоту в положении 6  $\beta$ -цепи молекулы Hb, описаны и другие мутации, Ж). В венозном русле HbS полимеризуется с формированием длинных цепей, изменяющих форму эритроцитов (они становятся серповидными, [рис. п4](#) на вклейке).

**Патогенез.** Полимеризация HbS в эритроците приводит к уменьшению уровня нормального Hb, потере калия и воды и избытку кальция. При этом происходит деформация эритроцитов, и при незначительной гиперосмолярности — склеивание этих клеток и формирование эритроцитарных тромбов в микроциркуляторном русле. Микроваскулярная окклюзия во многом определяет клинические проявления серповидно-клеточной анемии. Повышенное разрушение эритроцитов, формирование эритроцитарных тромбов приводят к гиперплазии кроветворной ткани преимущественно за счёт нормобластов. При выраженном и длительном анемическом синдроме возможно экстрамедуллярное кроветворение в селезёнке, печени и других органах.

**Морфогенез.** Масса селезёнки, как правило, значительно увеличена. Микроскопически она характеризуется резким полнокровием, сохранностью белой пульпы, образованием так называемых склеропигментных узлов (Ганди-Гамна), что связано с тканевой гипоксией, значительной макрофагальной реакцией. Нередко обнаруживается тромбоз сосудов мелкого и среднего калибров. Тромбообразование отмечается и в других органах, в частности в лёгких, а повышенное разрушение Hb способствует развитию желчекаменной болезни.

**Талассемии** (МКБ: D56 Талассемия; [рис. п15](#) на вклейке) — группа наследственных гемолитических анемий (гипохромных и микроцитарных), обусловленных укорочением или отсутствием синтеза  $\beta$ -глобиновых цепей Hb. Тип нарушенной цепи определяет тяжесть заболевания. Талассемии распространены в странах Средиземноморья, в Юго-Восточной Азии, Африке, в Азербайджане, Грузии, Дагестане, Туркмении, Узбекистане. Клинически подразделяются на большую талассемию, обычно тяжело протекающую и соответствующую гомозиготному состоянию, и малую талассемию, нередко бессимптомную и отличающуюся гетерозиготностью.

**Патогенез.** Избыток непарных глобиновых цепей Hb индуцирует образование нерастворимых тетрамеров, абсорбирующихся на мембранах эритроцитов и повреждающих их. Изменённая мембрана делает эритроидные клетки мишенями для собственных фагоцитов. Гомозиготная талассемия проявляется с раннего детства. Массивное разрушение эритроцитов происходит не только в кровеносном русле, но и — вследствие изменений в метаболизме железа и тканевой гипоксии — в костном мозге.

**Морфогенез.** Кроветворная ткань резко гиперпластична за счёт клеток эритроидного ряда, при этом значительная их часть представлена ранними эритроидными предшественниками. Эти клетки, а также эритро- и нормобласты нередко гибнут в костном мозге, что является показателем неэффективного эритропоэза. Выраженная тканевая гипоксия сопровождается резкой резорбцией костных структур, а также патологическим остеозом, особенно в лобной и челюстной костях. Дефектные эритроциты аккумулируются в селезёнке, обуславливая спленомегалию. В свою очередь, увеличение размеров селезёнки способствует более длительной экспозиции в ней эритроцитов и их разрушению. Печень обычно увеличена, в ней имеет место гемосидероз, нередко заканчивающийся гемохроматозом. Постоянные лечебные гемотрансфузии и разрушение собственных эритроцитов ведёт к распространённому гемосидерозу, изменениям в жизненноважных органах, нередко служащих причиной смерти этих больных. При малой талассемии все симптомы существенно менее выражены. В костном мозге отмечается умеренная эритроидная гиперплазия, поскольку продолжительность жизни эритроцитов приближается к норме.

### Приобретенные гемолитические анемии

Приобретённые гемолитические анемии (МКБ: D59 Приобретённая гемолитическая анемия) могут быть первичными, или идиопатическими, и вторичными, осложняющимися хроническими лимфопролиферативными заболеваниями, СКВ, опухоли и др., а также возникающими при непереносимости некоторых ЛС. Патогенез этой группы анемий обусловлен внеэритроцитарными факторами.

### Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА; МКБ: D59.0 Медикаментозная аутоиммунная гемолитическая анемия, D59.1 Другие аутоиммунные гемолитические анемии).

Её патогенетические механизмы обусловлены нарушениями в иммунной системе организма, утратившей иммунологическую толерантность. АТ при АИГА могут относиться к разного класса Ig, а также быть тепловыми, холодовыми, связанными с комплементом. Наличие АТ на поверхности эритроцитов делает их мишенью для клеток системы мононуклеарных фагоцитов. Клинические проявления АИГА многообразны, но основными симптомами являются малокровие и желтушность кожных покровов, что нередко приводит к ошибочной диагностике, в частности инфекционного гепатита.

**Морфогенез.** В костном мозге умеренное увеличение клеточности кроветворной ткани, преимущественно

за счёт клеток эритроидного ряда в фазе эритро- и нормобластов. Иногда отмечают некоторое увеличение числа мегакариоцитов. Как проявление иммунного ответа на плацдарме костномозгового кроветворения иногда выявляют незначительную пролиферацию малых лимфоцитов, плазматических клеток. Одним из методов лечения АИГА (наряду с большими дозами кортикостероидов) является спленэктомия. Селезёнку при этом рассматривают не только как место повреждения и гибели эритроцитов, но и как источник выработки аутоантител. В селезёнке, масса которой может быть увеличена, сохраняется или умеренно гиперплазируется лимфоидная ткань за счёт увеличения размеров и числа фолликулов, содержащих обычно реактивные центры, и повышенной клеточности пульпарных тяжей, основную часть клеток которых составляют малые лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги с признаками эритрофагии. При резко выраженном гемолизе могут определяться эритробласты. Нередки отложения гемосидерина. Причиной смерти больных АИГА редко является анемизация, а, как правило, связанные с ней осложнения, прежде всего инфекции, геморрагические проявления и тромбоз сосудов жизненно важных органов.

### Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (МКБ: D59.5 Пароксизмальная ночная гемоглобинурия [Маркиафавы—Микели]) — редкая форма хронической гемолитической анемии. Основной особенностью заболевания является внутрисосудистый гемолиз клон эритроцитов с дефектной мембраной, опосредованный взаимодействием с комплементом. Существует генетическая предрасположенность к развитию заболевания (OMIM \*311770, Hq22.1, ген PIGA, X).

**Патогенез.** Разрушению эритроцитов способствует изменение рН плазмы, что обычно имеет место в ночное время. Гемолиз ведёт к резкому повышению уровня Hb в плазме и выведению его почками. Клональность заболевания доказана. Изменения наблюдаются и в клетках двух других линий гемопоэза, также подвергающихся разрушению вследствие своей нестабильности в кислой среде. Поэтому часть исследователей рассматривает пароксизмальную ночную гемоглобинурию как доброкачественную опухоль кроветворной ткани. Возможно также, что болезнь является следствием повреждения стволовой кроветворной клетки. Косвенно подтверждает это предположение трансформация пароксизмальной ночной гемоглобинурии в апластическую анемию и ОМЛ. Ночные гемолитические кризы приводят к резкому малокровию, а повышенное разрушение эритроцитов сопровождается формированием тромбов, чаще мезентериальных сосудов (нередко и других органов) и служат — наряду с инфекционными осложнениями — причиной летального исхода. Исходя из изложенного, использование кортикостероидов и спленэктомии как средств лечения не эффективно. Наряду с заместительной терапией (трансфузии) применяют и цитостатики.

**Морфогенез.** В костном мозге имеет место в разной степени выраженная гиперплазия кроветворной ткани (преимущественно за счёт клеток эритропоэза).

Число клеток гранулоцитопоза и мегакариоцитов может быть сниженным. Часто в трепанобиоптатах отмечают выраженные расстройства гемодинамики, а при исследовании биоптатов в динамике может обнаруживаться морфология так называемых апластических кризов с резким уменьшением числа ядросодержащих элементов. Кризы носят преходящий характер, в отличие от апластической анемии, в которую может трансформироваться пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

#### **Анемии вследствие недостаточной стимуляции эритропоэза**

Анемии, обусловленные недостаточностью факторов, стимулирующих эритропоэз (витамин В<sub>12</sub>, фолиевая кислота), отличаются макроцитозом эритроцитов (рис. п1 на вклейке) и включают ряд нозологических форм.

**Пернициозная (мегалобластная) анемия** (МКБ: D51 Витамин-В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, D52 Фолиеводефицитная анемия).

**Этиология.** Считают, что тяжёлые изменения слизистой оболочки ЖКТ и злокачественное малокровие являются генетически обусловленными (генетические аспекты см. в статье «Анемия В<sub>12</sub>-дефицитная»). Часть исследователей в основе изменений кроветворной и эпителиальной ткани рассматривает нарушение в обмене тимидина и, следовательно, пролиферации и созревания клеток.

**Патогенез.** В патогенезе анемии решающую роль играет нарушение выработки или всасывания витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, что отмечается при тяжёлых атрофических гастритах, энтероколитах, после гастрэктомии, мальабсорбции и др.

**Морфогенез.** Эритроидные клетки в костном мозге, составляющие большинство, цитологически напоминают эмбриональные (мегалобласты), их нередко принимают за бластные формы клеток гранулоцитарно-моноцитарного ростка, что может приводить к ошибочной диагностике острого лейкоза. В отличие от последнего, даже при уменьшенном числе элементов гранулоцитопоза они представлены зрелыми генерациями. Число мегакариоцитов при этом может соответствовать норме или быть увеличенным. Анемический синдром быстро купируется парентеральным введением витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты.

#### **Железодефицитные анемии**

К анемиям, связанным с нарушением обмена железа, относится железодефицитное малокровие (железодефицитная анемия — ЖДА; МКБ: D50 Железодефицитная анемия; рис. п2 на вклейке), которое обусловлено повышенной потерей железа, недостаточным поступлением его в организм, дефектом его всасывания (обмен железа и генетика этих анемий рассмотрены в

статье «Анемия железодефицитная» и сопровождающем статью рисунке). В результате нарушается продукция эритроцитов и Hb в костном мозге. Клеточность костного мозга при этом может быть нормальной или слегка повышенной с умеренным преобладанием клеток эритроидного ряда, без нарушений в элементах двух других линий гемопоэза.

Другими формами анемии в этой группе являются *сидероахрестические* и *сидеробластные анемии*, отличительной морфологической особенностью которых служит наличие в костном мозге кольцевых, или ринг-сидеробластов. Они представляют собой нормобласты, в перинуклеарной зоне которых выявляются гранулы железа, образующие кольцо. Диагноз сидеробластной анемии устанавливают на основании цитологических критериев, но в случаях, когда в трепанобиоптатах костного мозга на фоне гиперплазии клеток эритропоэза выявляются массивные отложения вне- и внутриклеточного гемосидерина, можно высказать предположение о наличии анемического синдрома с нарушением обмена железа.

#### **Дизэритропоэтические анемии**

Эти анемии (МКБ: D60–D64 Апластические и другие анемии) характеризуются дизэритропоэзом и дисплазией, т.е. повышенной пролиферацией клеток эритропоэза в костном мозге, которая сопровождается нарушением созревания, пролиферации и дифференцировки эритрокариоцитов. Эти анемии могут быть врождёнными (генетические аспекты см. в статье «Анемия дизэритропоэтическая») и классифицируются в зависимости от преобладающего типа цитологических аномалий, а также приобретёнными.

**Морфологически** дизэритропоэз проявляется наличием отдельных мегалобластоидных форм, т.е. клеток, напоминающих мегалобласты, дву- и многоядерных эритробластов, с межцитоплазматическими мостиками, что является отражением асинхронности созревания ядра и цитоплазмы с неполным карио- или цитокинезом. Это часто наблюдается при плюрипотентных митозах, а также в ШИК-положительных эритробластах. Такие особенности клеток эритроидного ряда в сочетании с анемическим синдромом свидетельствуют о неэффективном эритропоэзе и позволяют предположить внутрикостномозговую гибель большей части изменённых клеток. Вместе с тем нерезкие признаки дизэритропоэза всегда сопровождаются усиленной (компенсаторной) пролиферацией клеток эритроидного ростка. При апластической анемии и парциальной красно-клеточной аплазии имеет место соответствие между недостаточ-

ной продукцией клеток эритропоза в костном мозге и составом периферической крови.

### Апластические анемии

Апластические анемии [МКБ: D60–D64 Апластические и другие анемии, D60 Приобретённая чистая красноклеточная аплазия (эритробластопения), D61 Другие апластические анемии] характеризуются панцитопенией периферической крови, синдромом кровоточивости, обусловленным, в первую очередь, тромбоцитопенией и инфекционными осложнениями, связанными с агранулоцитозом. Примерно у 50% больных установить причину заболевания не удаётся. Апластическая анемия может быть идиопатической (наследуемые формы см. в статье «Анемия гипопластическая») или обусловленной иммунными нарушениями. Успешная трансплантация костного мозга при апластической анемии, а также развитие острого лейкоза у части больных указывает на поражение стволовой клетки. Широко обсуждается также иммуноопосредованная аплазия кроветворной ткани, связанная с нарушением функции Т-лимфоцитов и ИЛ.

**Морфология.** В костном мозге преобладают жировые клетки. Ядросодержащие элементы образуют лишь небольшие скопления, представленные преимущественно клетками эритроидного ряда, единичными лейкоцитами, а также отдельными малыми лимфоцитами и плазматическими клетками. Мегакариоциты обычно отсутствуют. В разной степени выражены отложения вне- и внутриклеточного гемосидерина, в строме — зоны расстройств гемодинамики, отёка и иногда фиброза. Селезёнка обычно слегка уменьшена в размерах, число фолликулов не снижено, но многие из них не содержат реактивных центров и представлены скоплениями малых лимфоцитов вокруг центральной артерии. Из-за тканевой гипоксии и осложнений, сопровождающих апластическую анемию, стенки этих сосудов утолщены вследствие периваскулярного склероза или фибриноидного набухания. Красная пульпа представлена малыми лимфоцитами, сидеро- и эритрофагами, отдельными плазматическими клетками, имеются массивные отложения гемосидерина. Причиной смерти больных обычно служат кровоизлияния в жизненно важные органы, инфекционные осложнения.

### Анемии при различных заболеваниях

**Печень.** Диффузные поражения печени, вызванные токсическим воздействием, инфекцией или одной из форм цирроза, способствуют развитию анемического

синдрома, связанного не только со скрытой и явной кровопотерей (вены пищевода, геморроидальные узлы и др.), но с дефицитом фолиевой кислоты, витаминов, железа. В костном мозге при этом, как правило, имеет место гиперплазия клеток эритроидного ряда, нередко с признаками дисплазии в них. Клетки двух других линий кроветворения поражаются в меньшей степени, а могут оставаться и в пределах нормы. В период активации цирротического процесса в костном мозге можно видеть в небольших скоплениях и рассеянными среди клеток гемопоэза малые лимфоциты, а чаще при так называемых ювенильных циррозах, болезни Коновалова–Уилсона — плазматические клетки. В ряде наблюдений гепатитов, чаще в детском возрасте, особенно при гепатите А, могут развиваться гипо- и апластические изменения, могущие приобретать морфологические особенности апластической анемии.

**ХПН** всегда сопровождается малокровием. Причины её многофакторны: это внутрисосудистый гемолиз, обусловленный биохимическими и электролитными нарушениями, тенденция к кровоточивости, сопровождающая уремический синдром, прежде всего гематурия, нарушение в выработке эритропоэтина почками. Исходя из изложенного и в зависимости от преобладающего воздействия в костном мозге может иметь место гиперплазия клеток эритроидного ряда или подавление их пролиферации. Важно, что при хронических заболеваниях почек может наблюдаться эритроцитоз в периферической крови, т.е. состояние, противоположное малокровию. При этом имеет место полное соответствие между числом пролиферирующих и дифференцирующихся клеток эритропоза в костном мозге, где наблюдается умеренная гиперплазия этих клеток, и составом периферической крови. Вторичный эритроцитоз выявляется также при ряде хронических заболеваний лёгких.

**Хронические и системные заболевания.** При хронических инфекционных заболеваниях, системных болезнях соединительной ткани анемия является постоянным симптомом. Она обусловлена гемолизом вследствие повышенной активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов, прежде всего клеток ретикулоэндотелия, существенным сокращением продолжительности жизни эритроцитов, нарушениями в метаболизме железа и продукции эритропоэтина. Наиболее важную роль в патогенезе анемии играет нарушение в реутилизации железа из клеток ретикулоэндотелия. Картина костномозгового кроветворения во многом определяется доминирующим патологическим фактором и может носить гиперпластический или гипопластический характер в клетках эритроидной линии клеток.

Таким образом, анемическому синдрому чаще соответствует гиперпластический процесс в костном мозге, нередко с признаками дисплазии в пролиферирующих эритроидных элементах. Вне зависимости от причины анемического синдрома реакция кроветворной ткани, как правило, однотипна, поэтому нозологическая верификация внутри группы анемий на основании исследования костномозгового кроветворения затруднительна. При таких нозологических вариантах анемий, как апластическая анемия и парциаль-

ная красно-клеточная аплазия, имеется полный параллелизм между числом клеток в кроветворной ткани и периферической крови.

## ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ\*

Повышенное разрушение эритроцитов в крови нередко сопровождается высвобождением фибрина, который наряду с фрагментами эритроцитов образует тромбы в микроциркуляторном русле, вызывая синдром ДВС. Сужение просветов мелких сосудов или наличие в них отдельных «свежих» тромбов также может явиться пусковым механизмом в развитии ДВС, а гемолиз, развивающийся вследствие нарушения сосудистой стенки, послужил основанием для выделения микроангиопатической гемолитической анемии. Последняя характеризуется обязательным наличием синдрома ДВС и включает в себя такие нозологические формы, как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц), гемолитико-уремический синдром, злокачественный гипертензионный синдром, и может осложнять ряд инфекционно-вирусных заболеваний, СКВ, метастазы рака.

Повышенная кровоточивость (геморрагический диатез) с образованием петехий и экхимозов в коже, слизистых оболочках, тканях внутренних органов может быть обусловлена такими причинами: 1) повышенной ломкостью сосудистой стенки, 2) дефицитом или дисфункцией тромбоцитов, 3) нарушениями в свёртывающей системе, 4) различной комбинацией указанных выше патологических процессов (ДВС-синдром).

### Повышенная ломкость сосудистой стенки

Кровоточивость, связанная с нарушением сосудистой стенки и проявляющаяся по-разному, наблюдается при многих инфекциях, чаще при менингококцемии, а также при септицемиях другой природы.

Основным патогенетическим механизмом при этом является микробиологическое повреждение стенки сосудов, особенно микроциркуляторного русла, что способствует развитию синдрома ДВС. Развитие васкулитов с последующим нарушением свёртывания отмечено при использовании ряда ЛС: образование лекарственно-наведённых АТ, отложение иммунных комплексов в сосудистой стенке и изменения в системе коагуляции. Поражение стенки сосудов отложениями в ней иммунных комплексов лежит в основе системного синдрома Шёнлайна–Геноха, с вовлечением в патологический процесс многих органов и соответственно разнообразной симптоматикой. Причина отложений иммунных комплексов, а также IgA, С3-комплемента, фибрина в стенке сосудов остаётся неустановленной, в качестве патогенетического механизма рассматривают реакцию гиперчувствитель-

ности. Изменения в кроветворной ткани при этом виде кровоточивости не носят специфического характера и определяются основным патологическим процессом.

### Дефицит или дисфункция тромбоцитов

Геморрагический синдром, обусловленный уменьшением числа тромбоцитов в периферической крови (в норме 150 000–300 000 в 1 мкл), характеризуется кровотечениями преимущественно из мелких сосудов кожи, слизистых оболочек желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Наиболее тяжёлыми его проявлениями являются внутричерепные кровоизлияния, нередко являющиеся причиной смерти больных. Тромбоцитопения может быть связана с недостаточной выработкой этих клеток в костном мозге, что наблюдается при апластической анемии, гемобластозах, врождённых иммунодефицитных синдромах, ряде анемий, связанных, в первую очередь, с недостатком фолиевой кислоты или витамина В<sub>12</sub>, при метастазах опухолей в костный мозг, т.е. при генерализованных поражениях кроветворной ткани с резким уменьшением числа мегакариоцитов. Селективная тромбоцитопения может иметь аутоиммунный генез, изоиммунный характер (в основном посттрансфузионной природы), лекарственно- или инфекционно-опосредованный.

В генезе кровоточивости большое значение имеет сокращение продолжительности жизни тромбоцитов (в норме примерно 72 ч) вследствие воздействия ЛС, инфекций или аутоиммунных нарушений. Уменьшение числа тромбоцитов в периферической крови наблюдается при повышенном потреблении этих клеток при синдроме ДВС, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, обширных гемангиомах и микроангиопатической гемолитической анемии. Нередко тромбоцитопения имеет место у больных со спленомегалией, что связывают с повышенной секвестрацией этих клеток в селезёнке, достигающей иногда 90% от числа циркулирующих тромбоцитов против 30–40% в норме. Этот феномен служит показанием к спленэктомии. Тромбоцитопения может развиваться также при гипervолемических синдромах, после массивных трансфузий крови, особенно длительных сроков хранения.

**Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.** Наиболее часто встречающейся формой тромбоцитопении является идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП; МКБ: D69.3 Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура). Определение «идиопатическая» связано с неустановленной причиной ИТП, хотя нередко в её основе лежит иммунологический и прежде всего — аутоиммунный механизм. Традиционно ИТП подразделяют на острую и хроническую формы, основными клинико-лабораторными показателями которых являются немотивированный, чаще кожный геморрагический синдром, резкое снижение числа тромбоцитов в периферической крови и увеличенное число мегакариоцитов в костном мозге. По аналогии с анемическими синдромами это дискордантное соотношение между числом продуцирующих тромбоциты клеток костного мозга и количеством их в периферической крови является отражением неэффективного тромбоцитопоэза.

**Патогенетические механизмы** острой и хронической ИТП существенно отличаются. Острая ИТП встречается преимущественно в детском возрасте и связана, как

\* Авторы раздела «Геморрагические синдромы» — Г.А. Франк и Е.Н. Гласко.

правило, с инфекцией, прежде всего вирусной (цитомегаловирус, вирус гепатита, инфекционный мононуклеоз и др.). Хроническая ИТП встречается преимущественно у взрослых, чаще у женщин детородного возраста. Она может носить идиопатический характер, но нередко ассоциируется с такими заболеваниями, как СКВ, АИГА и иногда с некоторыми лимфопролиферативными заболеваниями. Механизм деструкции тромбоцитов сходен с описанным при АИГА: опсонизация тромбоцитов, вызванная наличием на их поверхности Ig, способствует их фагоцитозу, что, в свою очередь, активизирует систему мононуклеарных фагоцитов, особенно в селезёнке, где гибнет до 80% циркулирующих тромбоцитов. Поэтому спленэктомия, как правило, сопровождается курирующим эффектом, при этом удаляется не только место повышенной секвестрации тромбоцитов, но и источник выработки антитромбоцитарных АТ.

**Клинически** ИТП характеризуется такими симптомами: тромбоцитопенией периферической крови, увеличением числа мегакариоцитов в костном мозге, наличием АТ к циркулирующим тромбоцитам и отсутствием других каких-либо заболеваний, могущих обусловить указанные нарушения.

#### Морфология

**Селезёнка** при ИТП обычно не увеличена в размерах. При гистологическом исследовании белая пульпа представлена соответствующим норме числом фолликулов, обычно содержащих широкие реактивные центры. Красная пульпа очагово полнокровна и умеренно клеточная. Среди её клеток (наряду с лимфоидными, макрофагами, отдельными мегакариоцитами, плазматическими клетками) встречаются иногда крупные макрофаги с широкой зоной пенистого вида цитоплазмы, так называемые Гоше-подобные клетки. Их наличие связывают не только с повышенным фагоцитозом тромбоцитов, но и длительным приёмом кортикостероидов, применяемых на первых этапах лечения ИТП.

**Костный мозг.** Изменения, как правило, характеризуются увеличением числа мегакариоцитов. Размеры этих клеток не изменены, однако закономерно отмечается гипосегментация их ядра, что указывает на усиленный тромбоцитопоез и на его неэффективность. Гиперплазия мегакариоцитов считается патогномоничным морфологическим признаком ИТП, а её отсутствие позволяет усомниться в правильности диагноза. Другие изменения в костном мозге во многом определяются клиническими проявлениями ИТП. При повышенной кровоточивости и кровопотере может иметь место увеличение числа клеток эритроидного ряда, представленных эритро- и нормобластами, нередко с признаками дисплазии в этих клетках. Число клеток гранулоцитарного роста и степень их дифференцировки не отличаются от нормы. В костных структурах, как правило, имеет место резорбтивный процесс, более выраженный при определённой давности заболевания и обусловленный как обязательной на первых этапах лечения ИТП кортикостероидной терапией, так и возможным анемическим синдромом, нередко сопровождающим ИТП.

**Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура** (ТТП; МКБ: M31.1 Тромботическая микроангиопатия) — редкое заболевание, основными симптомами которого яв-

ляются тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия, лихорадка, неврологическая патология и гематурия. В детском возрасте чаще имеет место неврологическая симптоматика, тогда как у взрослых преобладает гемолитико-уремический синдром. Внутрисосудистые тромбы сформированы преимущественно тромбоцитами и фибрином. ТТП чаще болеют женщины в четвёртой декаде жизни. Начальные механизмы тромбообразования при ТТП, в первую очередь, связаны с инфекциями бактериальной, вирусной или грибковой природы, с неоплазмами, генетической предрасположенностью и нарушениями в системе коагуляции. Синдром ТТП может развиваться у больных СКВ, болезнью Шёгрена, при преэклампсии и других заболеваниях.

Отличительной морфологической особенностью ТТП является отсутствие воспалительных или пролиферативных изменений в стенках сосудов. В генезе тромбообразования значительную роль отводят иммуноопосредованной, комплементзависимой тромбоцитопении. ТТП не идентична синдрому ДВС по показателям коагулограммы и практически не отличается от него своими морфологическими проявлениями без применения специальных гистологических и иммуногистохимических окрасок. Обычно прижизненная диагностика ТТП осуществляется на основе клинико-лабораторных показателей, что особенно важно, так как требует принципиально различных терапевтических подходов. Изменения в костном мозге не имеют патогномоничных особенностей и во многом определяются синдромом кровоточивости, которому может соответствовать гиперплазия клеток эритроидного ряда, иногда могут иметь место увеличение числа мегакариоцитов и признаки неэффективного мегакариоцитопоеза. Изменения в клетках гранулоцитопоеза со сдвигом в сторону промежуточных форм во многом определяются предшествующим или осложняющим ТТП инфекционным процессом. Летальность при ТТП высока. На аутопсии обычно выражен геморрагический синдром, а при микроскопическом исследовании выявляют распространённый тромбоз в микроциркуляторном русле с развитием выраженных дистрофических изменений в органах, нередко с инфарктированием.

**Иммуноаллергическая тромбоцитопения** в сочетании с приобретённой иммуноагрессивной гемолитической анемией и иногда с лейкопенией — синдром Фишера—Ивенса (МКБ: D69 Пурпура и другие геморрагические состояния) — тяжёлое заболевание с выраженными геморрагическими проявлениями. Тромбоцитопения, как правило, предшествует гемолитической анемии. Синдром провоцируется приёмом ряда ЛС и инфекциями разной природы. Изменения в костном мозге далеко не специфичны, определяются степенью кровоточивости и выраженностью гемолиза.

**Геморрагические диатезы**, обусловленные дефектностью тромбоцитов, могут быть врождёнными или приобретёнными и характеризуются пролонгированным временем кровотечения при соответствующем норме числе тромбоцитов. Неполноценность тромбоцитов проявляется недостаточностью адгезии, дефектом агрегации, нарушением реакции высвобождения.

Недостаточность адгезии, связанная с нарушением взаимодействия тромбоцитов с субэндотелиальным коллагеном, демонстративно проявляется при синдроме Бернара—Суллье, характеризующимся изменением гликопротеина мембраны тромбоцита и, соответственно этому, нарушением взаимодействия с коллагеном, что и обуславливает повышенную кровоточивость.

Нарушение агрегации тромбоцитов, чаще известное под названием тромбастения, также является аутосомно-рецессивным синдромом и проявляется сниженной агрегацией тромбоцитов с АДФ, коллагеном, адриналином или тромбином вследствие нарушения двух мембранных гликопротеинов тромбоцитов, участвующих во взаимодействии с фибриногеном. Отсутствие агрегации и служит причиной кровоточивости, особенно опасной при массивных хирургических вмешательствах. Нормальная начальная агрегация тромбоцитов с коллагеном и АДФ с последующей отсроченной секрецией простагландина и отсутствием высвобождения из тромбоцитов АДФ — биохимический дефект реакции высвобождения тромбоцитов, лежащий в основе кровоточивости при этом типе неполноценности клеток.

Все перечисленные тромбоцитопатии являются врождёнными. Среди приобретённых тромбоцитопатий следует отметить нарушенное взаимодействие тромбоцитов с аспирином, ингибирующим циклооксигеназу и синтез Пг, которые принимают участие в агрегации тромбоцитов. Патологическое влияние аспирина приобретает обычно при длительных его приёмах в качестве анальгетика. При этом имевшиеся незначительные дефекты в биохимических характеристиках тромбоцитов существенно усугубляются, что приводит к повышенной кровоточивости. Изменения в костном мозге при тромбастенических синдромах могут не развиваться, их развитие определяется выраженностью клинических проявлений.

- **Дополнительные материалы:** статьи «Тромбоциты», «Синдром Бернара—Суллье», «Тромбоцитопении», «Тромбоцитопатии».

### НАРУШЕНИЯ В СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЕ

Среди геморрагических синдромов, связанных с нарушением факторов свёртывания крови (витамины К, протеин С и факторы свёртывания II, VII, VIII, IX и X), наиболее часто встречается врождённый дефицит факторов VIII, IX, фон Виллебранда.

**Дефицит фактора VIII** (ФVIII; МКБ: D66 Наследственный дефицит фактора VIII) — гемофилия А — врождённое заболевание, сцепленное с X-хромосомой, которым страдают мужчины. Клинические проявления выраженной кровоточивости развиваются при снижении <1% от нормы ФVIII в плазме. При содержании ФVIII 1–25% отмечают умеренную кровоточивость тканей. У больных гемофилией А развиваются массивные кровотечения, особенно после травм или оперативного вмешательства, часты и спонтанные геморрагии, особенно внутрисуставные, с образованием гемартрозов, иногда приводящих к деформациям суставов и анкилозам. Морфологически в

суставах выявляют признаки хронического синовита и массивные отложения гемосидерина. Успешно используемая заместительная терапия концентратов ФVIII таит высокую опасность трансмиссии гепатита, СПИДа, особенно от серонегативных доноров. В последние годы используют антенатальную диагностику гемофилии А и клонирование гена ФVIII.

**Дефицит фактора IX.** Заболевание, обусловленное дефицитом фактора IX (МКБ: D67 Наследственный дефицит фактора IX), — гемофилия В. Также связанное с X-хромосомой рецессивное заболевание, характеризуется повышенной кровоточивостью, удлинением времени свёртывания и нормальным временем кровотечения и курируется заместительной терапией. Иногда гемофилия В может протекать бессимптомно.

**Болезнь фон Виллебранда.** При болезни фон Виллебранда (МКБ: D68.0 Болезнь Виллебранда) имеют место спонтанные кровотечения из слизистых, меноррагии, повышенная кровоточивость ран при нормальном числе тромбоцитов в периферической крови. Синтез фактора фон Виллебранда, осуществляемый клетками эндотелия и мегакариоцитами, как правило, не нарушен, а высвобождение его ингибируется не установленными пока причинами. Основная функция фактора — способствовать адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке. Нередко фактор фон Виллебранда образует комплекс с фактором VIII. При этом фактор фон Виллебранда предотвращает деградацию фактора VIII. Таким образом, при болезни фон Виллебранда имеет место дефектная функция тромбоцитов и факторов свёртывания.

- **Дополнительные материалы:** статьи «Факторы свёртывания», «Гемофилия», «Болезнь фон Виллебранда»; рис. п16 «Гемокоагуляционный каскад» к статье «Факторы свёртывания».

### КОМБИНИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ

**Синдром ДВС** (МКБ: D65 Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание [синдром дефибринации]) является следствием комбинированного нарушения в системе коагуляции, числе тромбоцитов и нередко сосудистой стенке. Синдром ДВС может иметь острое, подострое или хроническое течение и обычно носит генерализованный характер.

Формирование тромбов связано с повышенным потреблением тромбоцитов, фибрина и факторов коагуляции и нарушением фибринолитической активности плазмы; с последней, в первую очередь, связывают повышенную кровоточивость. Понятно, что ДВС не является самостоятельной нозологической формой и осложняет многие, разные по своей природе заболевания. Начало тромбирования сосудов может быть связано с внешними воздействиями, прежде всего, высвобождением такого тканевого фактора, как тромбопластин, который в большом количестве содержится в ткани лёгких и матке, и внутренним — активацией фактора XII путём контакта с коллагеном сосудистой стенки. В результате их взаимодействия происходит генерация тромбина, который способствует превращению фибриногена в фибрин. Этот процесс иначе

тивируется фибринолитической системой путём генерации плазмина, активации системы мононуклеарных фагоцитов или выработки антисвёртывающих факторов печенью. Таким образом, для развития ДВС необходимы нарушения в тканевых и плазменных факторах свёртывания и изменение стенки сосуда.

К причинам, способствующим формированию ДВС, относят осложнения, связанные с беременностью (отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода, септические аборты, эмболия околоплодными водами, септицемия), различные виды инфекций (вирусы, бактерии, грибковая флора), неопластические процессы, включая острый промиелоцитарный лейкоз, синдромы массивного разможения тканей (краш-синдром) и ряд других заболеваний, в частности протекающих с выраженным внутрисосудистым гемолизом. ДВС нередко является основной причиной смерти больных.

При микроскопическом исследовании выявляют тромбы в артериальных, реже венозных сосудах мелкого калибра, однако в части случаев ДВС может инициировать формирование тромбов в крупных сосудах. По частоте выявления синдрома ДВС при микроскопическом исследовании секционного материала органы располагаются в таком порядке: головной мозг, сердце, лёгкие, почки, надпочечники, селезёнка и печень. Иногда ДВС имеет место в одном или нескольких органах и не сопровождается существенными нарушениями гемодинамики. В почках тромбы зачастую локализуются в сосудистых петлях клубочков, в лёгких — в альвеолярных капиллярах, нередко в сочетании с отёком, экссудацией фибрина, образованием гиалиновых мембран. Наличие микротромбов в миокарде крайне редко приводит к инфарктам сердечной мышцы, а в ЦНС сопровождается развитием небольших, преимущественно периваскулярных кровоизлияний.



В.С. Пауков, Л.В. Кактурский, С.В. Пирожков

## Функциональная характеристика сердца\*

### Насосная функция

Основная функция сердца — насосная, она обусловлена автоматизмом, возбудимостью, проводимостью и сократимостью миокарда.

**Автоматизм миокарда** — способность самопроизвольно генерировать потенциал действия (ПД) — определяет *медленная спонтанная деполяризация* наружной мембраны клеток-водителей ритма во время диастолы. Свойством автоматизма обладают синоатриальный узел, некоторые участки предсердий, атриовентрикулярное (АВ) соединение (зона перехода АВ-узла в пучок Хиса), пучок Хиса и его ветви, волокна Пуркинье. Клеткам рабочего миокарда в норме автоматизм не свойственен.

Синоатриальный узел является водителем ритма в норме. Автоматизм его клеток обусловлен медленным входящим током  $\text{Na}^+$  ( $I_p$ ) и замедлением выходящего тока  $\text{K}^+$  ( $I_k$ ), что приводит к снижению МП в фазе 4 ПД. Как только последний достигает уровня порогового потенциала, развивается новый ПД за счёт активации входящего тока  $\text{Ca}^{2+}$  ( $I_{\text{Ca-L}}$ ). Ритм синоатриального узла у здорового человека в покое составляет 60–90 в минуту (автоматизм I порядка). Нижележащие отделы проводящей системы генерируют более редкий ритм: предсердия и АВ-соединение — 40–60 в минуту (автоматизм II порядка); нижняя часть пучка Хиса, его ветви и волокна Пуркинье — 25–45 в минуту (автоматизм III порядка).

### Проведение импульса возбуждения.

Синоатриальный узел находится в области впадения верхней полой вены в правое предсердие. Волна возбуждения из синоатриального узла распространяется в левое предсердие по пучку Бахмана и в АВ-узел по трём межузловым путям (переднему, среднему и заднему). АВ-узел расположен в правом предсердии в области межпредсердной перегородки, вблизи соединительнотканного кольца, отделяющего правое предсердие от желудочка. В АВ-узле и в пограничных участках между АВ-узлом и пучком Хиса происходит значительная задержка волны возбуждения. АВ-узел может пропустить из предсердий в желудочки не более 180–220 импульсов в минуту. От АВ-узла берёт начало пучок Хиса, проводящий возбуждение от предсердий к желудочкам. Начальная часть этого пучка (общая ножка пучка Хиса) входит в желудочек по межжелудочковой перегородке и затем делится на правую и левую ножки. Последние образуют множественные разветвления в эндокарде обоих желудочков — волокна Пуркинье, которые анастомозируют с рабочими кардиомиоцитами.

**Сопряжение возбуждения и сокращения.** В сердечном цикле можно выделить электрические (деполяризация клеток миокарда) и механические (уменьшение длины клеток миокарда, приводящее к

\* Автор раздела «Функциональная характеристика сердца» — С.В. Пирожков.

росту давления и изменению объёма камер сердца) явления. Первые предшествуют вторым.

Электрические изменения в наружной мембране кардиомиоцитов сопряжены с сокращением миофиламентов следующим образом. ПД инициирует освобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикула в цитоплазму, а также открывает наружные каналы для входа  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку через Т-систему. Концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазме возрастает в 10 раз. Он связывается с тропонином в составе тонких миофиламентов, изменяя конформацию тропонина, а вместе с ней и положение другого белка тонких нитей — тропомиозина. Смещение тропомиозина открывает на актине участки связывания с миозином. Между актином и миозином образуются мостики, которые начинают сдвигать тонкие нити (актин) относительно толстых (миозина). Количество мостиков пропорционально концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазме. Чем больше образуется мостиков, тем больше сила сокращения. Таким образом, сократимость миокарда зависит от содержания  $\text{Ca}^{2+}$  внутри кардиомиоцита. Активация  $\beta_1$ -адренорецепторов рабочих кардиомиоцитов (возбуждение симпатической нервной системы, применение симпатомиметиков) повышает внутриклеточную концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$  и увеличивает силу и скорость их сокращений — *положительный инотропный эффект*.

### Фазы сердечного цикла

Сердечный цикл начинается с сокращения предсердий — *фаза быстрого активного наполнения желудочков* (0,10 с). Затем следует систола желудочков, которая включает два периода: напряжения и изгнания крови. Период напряжения желудочков состоит из *фазы асинхронного сокращения* (0,05 с), продолжающейся до момента закрытия АВ-клапанов, и *фазы изометрического сокращения* (0,03 с), в течение которой клапаны желудочков закрыты и давление в их полостях нарастает без изменений объёма. Когда давление крови в желудочках становится выше давления в аорте и лёгочной артерии, начинается *фаза изгнания крови*. Изгнание из правого желудочка начинается раньше, чем из левого, так как давление крови в лёгочной артерии значительно ниже, чем в аорте.

Период изгнания подразделяется на *фазы быстрого* (0,12 с) и *медленного* (0,13 с) *изгнания*. Во время быстрого изгнания выбрасывается 2/3 ударного объёма крови; эта фаза занимает 1/3 систолы. В течение медленного изгнания (2/3 систолы) скорость истечения крови падает и начинается расслабление желудочков — стадия диастолы.

Короткий период между началом снижения давления в желудочках и закрытием полулунных клапанов — *протодиастола* (0,04 с). За ним (до момента открытия АВ-клапанов) следует *период изометрического расслабления* (0,08 с), а после их открытия — *период пассивного наполнения желудочков кровью*, состоящий из *фаз быстрого* (0,08 с) и *медленного* (0,26 с) *наполнения*. Дополнительный приток крови в желудочки обусловлен сокращением предсердий в начале нового сердечного цикла.

### Регуляция сократительной функции сердца

Сила сокращения волокон миокарда пропорциональна числу мостиков между актином и миозином. Это число зависит от взаимополо-

жения актина и миозина, сродства тропонина к  $\text{Ca}^{2+}$  и концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазме.

Взаимоположение актина и миозина изменяется при растяжении мышечного волокна (преднагрузки). Согласно закону Франка—Старлинга, при увеличении (в известных пределах) исходной длины волокон миокарда энергия их сокращения возрастает.

Сродство тропонина к  $\text{Ca}^{2+}$  увеличивается в условиях снижения уровня  $\text{Mg}^{2+}$ , АТФ и фосфата в саркоплазме. Противоположные изменения могут возникать при ацидозе и уменьшении исходной длины саркомеров.

Концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазме зависит от величины его внешнего входящего тока и от количества  $\text{Ca}^{2+}$ , которое освобождается из саркоплазматического ретикула при возбуждении кардиомиоцита. Оба эти фактора находятся под контролем  $\beta$ -адренорецепторов таким образом, что активация рецепторов вызывает накопление  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазме. Возрастание уровня  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке лежит в основе «ритмоинотропного эффекта», т.е. увеличения силы сокращений миокарда при ускорении их ритма.

**Нервная регуляция сократительной функции сердца.** Синоатриальный и АВ-узлы богато снабжены волокнами вегетативной нервной системы.

Парасимпатическая стимуляция по правому блуждающему нерву вызывает угнетение автоматизма синоатриального узла, замедляет проведение импульса (*отрицательный дромотропный эффект*), удлинняет период рефрактерности ткани, окружающей синоатриальный узел. Левый блуждающий нерв в основном замедляет проведение и удлинняет рефрактерность клеток АВ-узла. Ядра блуждающего нерва оказывают постоянное тоническое влияние на синоатриальный узел и проводящую систему миокарда.

Симпатические волокна, иннервирующие сердце, идут от шейных и верхних грудных симпатических узлов, в основном от *ganglion stellatum*. Активация симпатической нервной системы сопровождается учащением ритма, ускорением проведения импульса возбуждения, увеличением силы сокращения.

Функции сердца также регулируют *внутрисердечные периферические рефлексy*, которые могут изменять силу и ритм сокращений, скорость диастолического расслабления миокарда, скорость проведения возбуждения, тонус коронарных сосудов. Внутрисердечные рефлексy инициируются при раздражении рецепторов растяжения на волокнах миокарда (особенно правого предсердия) и в стенке коронарных сосудов. Возбуждение от рецепторов, связанных с дендритами афферентных нейронов, передаётся вставочным и эфферентным интракардиальным нейронам. Последние представляют собой общий конечный путь для импульсов, идущих по блуждающему нерву, и для импульсов от интракардиальных афферентных нейронов, связанных с механорецепторами. Конечная реакция сердца определяется характером взаимодействия импульсов, поступающих из двух этих источников. В интрамуральных ганглиях сердца имеются холинергические и адренергические эфферентные нейроны. Последние более возбудимы; они активируются слабыми импульсами от рецепторов растяжения или от блуждающих нервов, что вызывает увеличение силы сердечных сокращений. Сильное растя-

жение миокарда или интенсивный поток импульсов по блуждающим нервам активируют холинергические эфферентные нейроны, которые оказывают тормозное влияние на сократительную функцию миокарда.

**Гуморальная регуляция сократительной функции сердца.** Сила и скорость сокращений сердца возрастают при повышении в крови концентрации катехоламинов (адреналина и норадреналина), секретлируемых мозговым веществом надпочечников на фоне психологического и физического стресса. Положительный инотропный эффект оказывают глюкагон, гормоны коры надпочечников, ангиотензин и серотонин. Тироксин ускоряет сердечный ритм. Сократительная активность миокарда угнетается в условиях гипоксемии, гиперкапнии и ацидоза.

### Особенности кровоснабжения сердца

Главный источник кровоснабжения сердца — венечные артерии, дополнительный — ветви грудной аорты и внутренних грудных артерий.

Венечный кровоток значительно больше во время диастолы, чем систолы, из-за феномена систолического сжатия коронарных сосудов. Систолическое сжатие меньше влияет на кровоток в правом желудочке, так как в нём существенно ниже максимальное внутрижелудочковое давление по сравнению с левым желудочком. Коронарный кровоток в основном регулируется метаболическими факторами. Кровообращение в миокарде строго соответствует уровню метаболизма. Один из основных метаболических факторов, регулирующих просвет коронарных сосудов, — *аденозин*. Эффективность и надёжность коронарного кровотока обеспечиваются большим перфузионным давлением, наличием анастомозов между венечными артериями и их ветвями, большой плотностью капиллярной сети (в 2 раза выше, чем в скелетной мышце), дополнительными некоронарными источниками кровоснабжения.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА\*

Группу заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) составляют такие распространённые болезни, как атеросклероз, ГБ, ИБС, ревматические болезни, воспалительные заболевания сердца и его пороки, а также врождённые и приобретённые заболевания сосудов. Все эти болезни весьма распространены во всём мире, хотя значение каждой из них различно.

Атеросклероз, ГБ и ИБС входят в группу основных заболеваний XX века, так как характеризуются наибольшей заболеваемостью и смертностью. Вместе с тем их значение стало понятным лишь в начале столетия. Так, инфаркт миокарда впервые подробно описали

В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско в 1909 г. [151]; термин «атеросклероз» предложил F. Marschand в 1904 г., а как болезнь атеросклероз выделили Н.Н. Аничков и С.С. Халатов в 1913 г. [96]; ГБ как нозологическая форма была описана в 1922 г. Г.Ф. Лангом [133]. И.В. Давыдовский называл эти болезни «болезнями цивилизации», считая, что они есть выражение неспособности человека адаптироваться к быстро прогрессирующей урбанизации и связанным с нею изменениям образа жизни людей, с постоянными стрессовыми влияниями, с нарушениями экологических параметров жизни и другими особенностями так называемого «цивилизованного общества».

В этиологии, пато- и морфогенезе атеросклероза и ГБ много общего. Вместе с тем ИБС, которая в настоящее время рассматривается как самостоятельная нозологическая единица, по существу является кардиальной формой атеросклероза и ГБ. Однако, несмотря на то, что это разные болезни, для них характерно атеросклеротическое поражение крупных и средних артерий. Атеросклероз сосудов развивается и при ряде других заболеваний, особенно эндокринных и вирусных. Всё это указывает на то, что, помимо самостоятельной нозологической формы, атеросклероз сосудов является стереотипным закономерным ответом организма на изменения различных видов обмена веществ, трансформирующихся в нарушения преимущественно жирового и белкового обмена в сочетании с повреждением интимы артерий. Причины этих нарушений могут быть различными, и, вероятно, поэтому так трудно определить этиологию атеросклероза.

## Атеросклероз

Атеросклероз (МКБ: I70 Атеросклероз) — хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, обусловленное нарушениями жиробелкового обмена и характеризующееся очаговыми отложениями в интимае сосудов белков и липидов с последующим разрастанием вокруг них соединительной ткани. Атеросклерозом болеет подавляющее большинство населения мира, но особенно широко болезнь распространена в странах Европы и Северной Америки, хотя выраженность поражения сосудов неодинакова у людей, живущих в разных странах, климатических поясах, у представителей разных рас и народов. Заболевание поражает людей с 25–30 лет, и в этой возрастной группе мужчины болеют в 5 раз чаще женщин, хотя после 45–50 лет эти

\* Автор раздела «Заболевания сердца» — В.С. Пауков.

различия становятся не столь яркими, а после 70 лет атеросклероз выражен одинаково у мужчин и женщин. Осложнения атеросклероза, вне зависимости от пола, являются основной причиной смертности населения мира.

## ЭТИОЛОГИЯ

Этиология атеросклероза окончательно не установлена, хотя общепризнано, что это полиэтиологическое заболевание, обусловленное сочетанием изменений жиробелкового обмена и повреждений эндотелия интимы артерий. Причины обменных нарушений, как и повреждающие эндотелий факторы, могут быть различными, но широкие эпидемиологические исследования атеросклероза позволили выделить наиболее значимые влияния, которые получили название факторов риска.

## ФАКТОРЫ РИСКА

**Возраст.** Увеличение частоты и выраженности атеросклероза с возрастом не вызывает сомнений, что позволило некоторым авторам рассматривать атеросклероз не как заболевание, а как закономерную проблему возраста.

**Пол.** Мужчины начинают болеть атеросклерозом раньше женщин, и заболевание у них протекает тяжелее. Поэтому и осложнения атеросклероза у мужчин встречаются чаще.

**Наследственность** играет существенную роль в развитии атеросклероза, так как доказано существование генетически обусловленных форм заболевания, связанных с мутациями или дефектами определённых генов. Часто, но не всегда при этом имеются другие генетически обусловленные факторы риска — СД, артериальные гипертензии и пр.

**Гиперлипидемия** (гиперхолестеринемия) — ведущий фактор риска, обусловленный нарушением соотношения в крови ЛП низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности с ЛП высокой (ЛПВП) и очень высокой (ЛПОВП) плотности. Это соотношение при атеросклерозе составляет 5:1 и более (в норме — 4:1). Установлено, что 65% случаев атеросклероза связаны с ростом содержания в крови ЛПНП и ЛПОНП и около 35% наблюдений обусловлены снижением уровня ЛПВП. Этот же фактор риска включает и триглицеридемия. Гиперлипидемия нередко связана с наследственными факторами и особенностями питания. Поэтому в определённой степени она объясняет географические и этнические различия в частоте возникновения атеросклероза.

**Артериальная гипертензия.** Повышение АД любого генеза приводит к повышению проницаемости сосудистых стенок, в том числе и для ЛП, что способствует повреждению эндотелия интимы. С гипертензией связывают и появление атеросклеротических бляшек в нетипичных для атеросклероза сосудах — в лёгочной артерии при гипертензии малого круга кровообращения, в воротной вене при портальной гипертензии.

**Курение.** Атеросклероз коронарных артерий и аорты выражен у курильщиков в 2 раза интенсивнее и встречается в 2 раза чаще, чем у некурящих. Поэтому инфаркт миокарда и другие осложнения атеросклероза у курильщиков развиваются значительно чаще, чем у некурящих.

**Гормональные факторы.** Большинство гормонов в той или иной степени влияет на нарушения жиробелкового обмена. Особенно отчётливыми факторами риска являются СД и гипотиреоз. Атеросклероз (макроангиопатия) при этих заболеваниях связан с выраженной гиперлипидемией и значительным увеличением в крови ЛПНП. Этот фактор риска способствует развитию атеросклеротической окклюзии сосудов.

**Пероральные контрацептивы** близки к гормональным факторам риска, приём таких контрацептивов свыше 5 лет увеличивает риск более раннего развития атеросклероза и его интенсивность у женщин.

**Стрессовые ситуации** являются ярким фактором риска, так как приводят к психоэмоциональному перенапряжению, являющемуся причиной нарушений нейроэндокринной регуляции жиробелкового обмена и вазомоторных расстройств.

**Ожирение и гиподинамия** способствуют нарушению жиробелкового обмена и накоплению в крови ЛПНП и ЛПОНП.

**Вирусы** также, вероятно, могут быть факторами риска, особенно *Herpes simplex*. Вирусы, инфицирующие эндотелиоциты, могут усиливать их прокоагулянтную активность, адгезию тромбоцитов, а также деструкцию эндотелия.

## ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Все указанные факторы риска прежде всего способствуют нарушению жиробелкового обмена в виде гиперлипидемии (МКБ: E78 Нарушения обмена липопротеинов и другие липидемии), гиперхолестеринемии, значительного и прогрессирующего увеличения ЛПНП и ЛПОНП, появлению модифицированных апо-β-ЛП. Механизмы этих обменных изменений различны, хотя могут и дополнять друг друга в патогенезе атеросклероза.

Гиперлипидемия обязательно сочетается с гиперхолестеринемией. Более того, начало нарушений жиробелкового обмена, очевидно, связано именно с изменениями обмена холестерина. Нарушение его баланса может происходить либо за счёт избыточного поступления холестерина с пищей, либо в результате избыточного синтеза его в организме, либо как следствие нарушения выведения холестерина из организма. В любом случае возникает *дислипидемия*, т.е. нарушение содержания ЛП в плазме крови и изменение соотношений между их фракциями.

Выделяют 3 типа гиперлипидемий: *генетические* (первичные), *вторичные* (при СД, гипоти-

реозе, нефротическом синдроме и некоторых других заболеваниях), алиментарные.

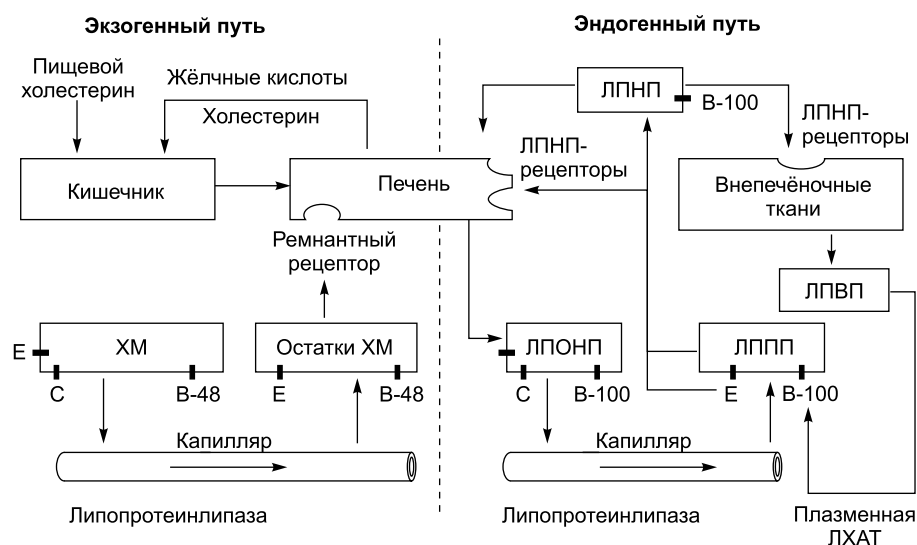
**Генетические** (первичные) гиперлипидемии и гиперхолестеринемии (МКБ: E78.9 Нарушения обмена липопротеинов неуточнённые) обусловлены наследственными нарушениями липидного обмена. Они связаны с мутациями определённых генов или группы генов, кодирующих главным образом синтез и функцию ЛПНП-рецепторов клеточных мембран (теория атеросклероза Гольдштейна–Брауна), а также некоторые другие реакции метаболизма ЛП. Генетические гиперлипидемии проявляются выраженным ранним атеросклерозом, в первую очередь коронарных артерий. Генетические нарушения липидного обмена встречаются в популяции с частотой от 1:500 до 1:1 000 000. Известны 5 генетических гиперлипидемий:

1. Семейная гиперхолестеринемия (МКБ: E78.0 Чистая гиперхолестеринемия), при которой возникают генетические изменения, приводящие к дефициту клеточных рецепторов ЛПНП.
2. Семейная гипо- $\alpha$ -липопротеинемия (МКБ: E78.6 Недостаточность липопротеидов) обусловлена генетическим дефектом апо-А-1 и апо-А-II, что приводит к снижению уровня ЛПВП, блокаде обратного транспорта холестерина и, как следствие, к дислипидемии и гиперхолестеринемии.
3. Болезнь накопления эфиров холестерина у молодых людей (МКБ: E78.8 Другие нарушения обмена липопротеидов). Она связана с генетическим дефектом лизосомальной липазы и соответственно с нарушением катаболизма холестерина.
- 4 и 5. Семейная комбинированная гиперлипидемия (МКБ: E78.4 Другие гиперлипидемии) и семейная триглицеридемия (МКБ: E78.1 Чистая гипертриглицеридемия). Генетический дефект, вызывающий две последние болезни, неизвестен, но обе они характеризуются наследственными гиперлипидемией и дислипидемией.

## ПАТОГЕНЕЗ

По-видимому, роль ЛПНП-рецепторов клеточных мембран в развитии атеросклероза универсальна, но при наследственных нарушениях липидного обмена дефицит ЛПНП-рецепторов цитомембран первичен, а при вторичных или алиментарных гиперлипидемиях и гиперхолестеринемиях он вторичен и является важнейшим звеном патогенеза атеросклероза (рис. 9-1).

Так, гиперлипидемия может быть связана с инфильтрацией интимы артерий экзогенным (теория атеросклероза Н.Н. Аничкова) или эндогенным холестерином. Механизм этой инфильтрации объясняется блокадой ЛПНП-рецепторов мембран клеток печени, надпочечников, фибробластов, лимфоцитов, эндотелиоцитов и др. избыточным количеством ЛПНП, ЛПОНП, модифицированными апо- $\beta$ -ЛП и угнетением так называемого *регулируемого обмена ЛП*. В этих условиях клетки макрофагальной системы — моноциты и макрофаги, а также эндотелиоциты и др., обладающие рецепторами не только к ЛПНП, но и к модифицированным ЛП (скевэнджер-рецепторы, от англ. *scavenger* — мусорщик), а также рецепторами к Fc-фрагментам иммунных комплексов, осуществляют *нерегулируемый (ненасыщаемый) обмен ЛП*. Холестерин различных типов ЛП поступает в лизосомы макрофагов, а излишки холестерина должны удаляться с помощью ЛПВП и ЛПОНП. При гиперлипидемии система выведения холестерина оказывается недостаточной, так как он скапливается в макрофагах, ГМК сосудистых сте-



**Рис. 9-1. Метаболизм липопротеинов.** ХМ — хиломикроны, ЛХАТ — лецитинхолестеринацилтрансфераза, ЛППП — липопротеины промежуточной плотности; буквенные и буквенно-цифровые символы (например, С, Е, В-48, В-100) относятся к разным формам аполипопротеинов (см. статью «Дефекты аполипопротеинов»).

нок, в результате чего образуются *пенистые* или *ксантомные клетки*. Таким образом, при атеросклерозе ЛПНП-рецепторный нерегулируемый обмен ЛП преобладает над ЛПНП-рецепторным регулируемым обменом ЛПНП и ЛПОНП.

В патогенезе атеросклероза гиперлипидемия и дислипидотеинемия сочетаются с повреждением эндотелия интимы артерий, и это обуславливает начало образования атеросклеротической бляшки. Повреждающими факторами могут быть: сама гиперлипидемия, катехоламинемия, иммунные комплексы и другие компоненты иммунной системы, токсины, вирусы, гемодинамические воздействия (гипертензия, спазмы и парезы сосудов, реологические нарушения крови и др.). Обычно имеет место сочетание нескольких повреждающих факторов.

### Теории атеросклероза

Механизмы сочетания изменений различных параметров крови с повреждением интимы артерий лежат в основе большинства теорий атеросклероза, которые находят подтверждение в клинике.

**Инфильтрационная** теория атеросклероза Н.Н. Аничкова указывает на значение гиперхолестеринемии и гиперлипидемии как на ключевые моменты в развитии этого заболевания.

**Нервно-метаболическая** теория А.Л. Мясникова основную роль в развитии заболевания отводит повторяющимся стрессовым ситуациям, вызывающим психоэмоциональное перенапряжение, которое приводит к расстройству нейроэндокринной регуляции жиробелкового обмена и вазомоторным нарушениям. Возникающая гиперлипидемия в сочетании с гиперкатехоламинемией и вазомоторными реакциями обуславливают повреждение эндотелия интимы сосудов.

**Иммунологическая** теория атеросклероза [148] рассматривает это заболевание как иммунное воспаление, доказательством чего являются характерные изменения иммунной системы, наличие в сосудистой стенке аутоиммунных комплексов и иммунокомпетентных клеток, прогрессирование заболевания при использовании иммунодепрессантов в случаях трансплантации органов и др.

**Рецепторная** теория хорошо объясняет причины развития наследственно обусловленных форм атеросклероза и, вероятно, применима для понимания определённых особенностей вторичных и алиментарной гиперлипидемий.

**Тромбогенная** теория в какой-то степени выявляет причины образования плоских пристеночных тромбов с последующей их организацией в аорте и других артериях, что нередко наблюдается при атеросклерозе.

**Вирусная** теория заболевания находит подтверждение преимущественно в эксперименте.

Очевидно, все эти механизмы, приводящие к повреждению эндотелия, его суживанию и повышению проницаемости интимы артерий, а также к нарушениям жиробелкового обмена в том или ином сочетании, имеют место в многофакторном патогенезе атеросклероза.

### Основные этапы патогенеза атеросклероза

В обобщённом виде патогенез заболевания складывается из ряда последовательных этапов.

- До появления морфологических изменений в интима артерий в крови развиваются атерогенная дислипидотеинемия, гиперхолестеринемия с содержанием холестерина свыше 250–300 мг%, появляются модифицированные ЛП, интенсивно захватываемые ЛПОНП-рецепторами и сквенджер-рецепторами эндотелиоцитов.
- Началом образования атеросклеротической бляшки и атеросклероза как болезни являются повреждение эндотелия и повышение его проницаемости. В результате резко возрастает инсудация ЛП и других компонентов плазмы крови в интиму артерий. Развивается субэндотелиальный мукоидный отёк. Часть повреждённых эндотелиоцитов суживается, и при этом появляется возможность контакта тромбоцитов с базальной мембраной интимы, часть эндотелиальных клеток теряет антикоагулянтные свойства.
- Повреждённые эндотелиоциты экспрессируют молекулы адгезии, что приводит к прилипанию к интима артерий тромбоцитов, моноцитов, лимфоцитов. Тромбоциты выделяют ТФР. Моноциты проникают в субэндотелиальное пространство и превращаются в макрофаги, продуцирующие цитокины, которые обуславливают хемотаксис и клеточную пролиферацию (ИЛ1, ФНО, ТФР и др.). Цитокины лимфоцитов также обеспечивают таксис клеток иммунокомпетентной системы, участвующих в иммунном воспалении.
- Макрофаги, тромбоциты, повреждённый эндотелий выделяют ТФР, стимулирующий ГМК стенки артерий и способствующий трансформации их сократительного фенотипа в синтетический. ГМК мигрируют и накапливаются в интима, где начинают синтезировать протеогликаны, коллаген, эластин, необходимые для построения коллагеновых и эластических волокон. При этом синтезируемые типы коллагена обеспечивают тропность ЛП к скоплениям ГМК, и это также способствует аккумуляции здесь липидов.
- ЛП, накопившиеся в интима, под влиянием макрофагальных цитокинов подвергаются пероксидации, образуют комплексы с протеогликанами, которые захватываются макрофагами и ГМК. При этом в ГМК происходит нерегулируемое поглощение модифицированных ЛПОНП. В макрофагах и ГМК истощается система утилизации, прежде всего система лизосом, цитоплазма клеток загружается липидами, а макрофаги и ГМК превращаются в ксантомные клетки. В дальнейшем макрофаги, ГМК, ксантомные клетки разрушаются, что способствует накоплению межклеточных липидов.
- По мере прогрессирования заболевания в атеросклеротической бляшке образуются сосуды, нарастают

процессы склероза и гиалиноза, происходит некроз центра бляшки и её обызвествление.

### МОРФОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СТЕНКИ АРТЕРИИ

В пато- и морфогенезе атеросклероза выделяют несколько стадий. Существуют макроскопическая и микроскопическая классификации этих стадий, разница между которыми лишь в том, что микроскопическая классификация включает на одну стадию больше. Это так называемая долипидная стадия атеросклероза, когда в организме развиваются описанные выше изменения, предшествующие такому накоплению липидов в интима артерий, которые уже видны невооружённым глазом. Названия отдельных стадий, хотя несколько и отличаются друг от друга, но, по сути, отражают динамику одних и тех же процессов, происходящих в стенке артерии и в атеросклеротической бляшке.

#### Долипидная стадия

Долипидная стадия не имеет клинической симптоматики. Она характеризуется прогрессирующей гиперлипидемией, гиперхолестеринемией, дислипидпротеинемией, гипофосфатемией и другими изменениями, отражающими нарушения метаболизма при атеросклерозе. Вследствие того, что интима и внутренняя треть средней оболочки крупных и средних артерий получают питание в результате диффузии из кровотока, все изменения, возникающие в крови, довольно быстро приводят к морфологическим изменениям интимы. Они выявляются в основном на молекулярном и субклеточном уровнях и заключаются в повышении проницаемости эндотелия. Это проявляется в выраженном пиноцитозе эндотелиоцитов, накоплении в них липидных капель, исчезновении гликокаликса и раскрытии межэндотелиальных стыков. Начинается пролиферация ГМК, продуцирующих протеогликаны, что способствует образованию подэндотелиального мукоидного отёка интимы, дистрофии и слушиванию эндотелиоцитов. Накопление в интима белков плазмы и гликозаминогликанов создаёт благоприятные условия для фиксации в ней ЛПНП, ЛПОНП, холестерина, апо-β-ЛП, фибриногена и др.

Уже на этой стадии в интима появляются моноциты, трансформирующиеся в мононуклеарные фагоциты. Они захватывают ЛПНП, транспортируют их в интима, секретируют большое количество цитокинов, среди которых

и ТФР, способствующий пролиферации ГМК. Макрофаги выделяют также коллагеназу и эластазу, которые расщепляют коллагеновые и эластические волокна, а также липопротеинлипазу, обеспечивающую распад ЛП и их фагоцитоз. Макрофаги выделяют также свободнорадикальный кислород, участвующий в окислении липидов, утилизации ЛП, образовании иммуногенных продуктов. Цитокины моноцитов обеспечивают и миграцию в интима артерий Т- и В-лимфоцитов, которые взаимодействуют с поверхностными Ag макрофагов, ГМК и эндотелиоцитов.

Таким образом, ещё до появления макроскопических изменений в сосудах в их интима начинаются иммунные реакции. Очевидно, долипидная стадия продолжается до тех пор, пока сохраняются функции систем, обеспечивающих выведение из интимы артерий ЛП и других метаболитов. Когда наступает истощение этих систем, процесс переходит в следующую стадию, и прогрессирующие морфологические изменения становятся видны невооружённым глазом.

#### Стадия липоидоза или жировых пятен и полосок

В эту стадию происходит очаговая инфильтрация интимы холестерином, ЛП, белками плазмы, моноцитами, макрофагами, ГМК и ксантомными клетками. Выражены набухание и деструкция эластических мембран. Очаги атеросклероза имеют жёлтый или серо-жёлтый цвет, не возвышаются над поверхностью интимы артерий, но хорошо видны (рис. 9-2 на вклейке, рис. 9-4,а). Они получили название жировых пятен и полосок, которые появляются в первую очередь на задней стенке аорты и в местах отхождения её ветвей, затем в крупных артериях.

Образования, схожие с жировыми пятнами и полосками, но расположенные в поперечном направлении относительно продольной оси аорты и крупных артерий, получили название *поперечные полоски*. Они обнаруживаются даже у новорождённых, содержат скопления ГМК, соединительную ткань, но не содержат липидов. В детском и юношеском возрасте поперечные полоски исчезают, но в последующем атеросклеротические бляшки часто образуются в тех участках, где локализовались поперечные полоски. Поэтому предполагают, что часть поперечных полосок может со временем трансформироваться в атеросклеротические бляшки или они вызывают такие измене-

ния в интима артерий, которые предрасполагают к образованию здесь атеросклеротических бляшек.

### Стадия липосклероза

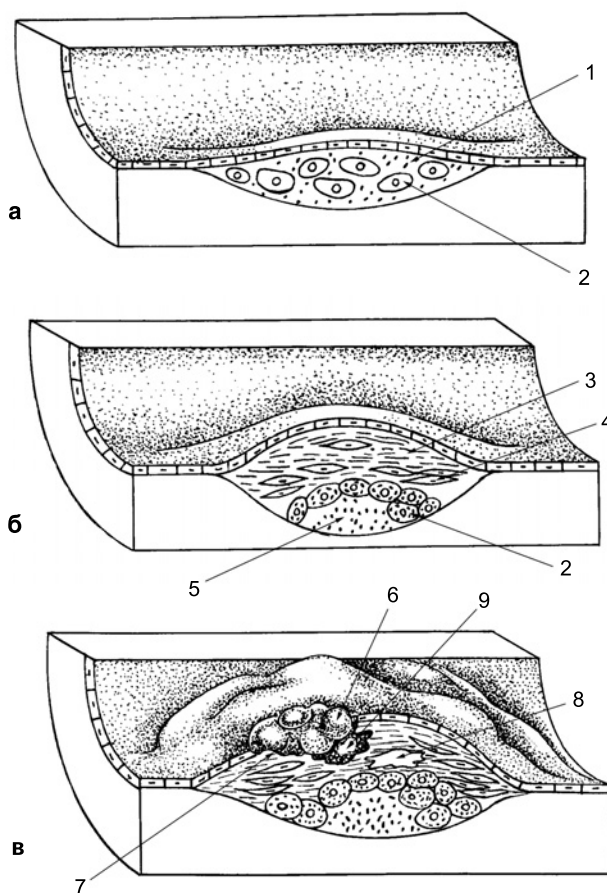
Стадия липосклероза, или фиброзных бляшек, начинается, когда вокруг очага отложения липидов, ЛП, холестерина в интима происходит разрастание соединительной ткани, продолжается пролиферация ГМК и макрофагов, имеются Т- и В-лимфоциты, плазматические и ксантомные клетки. Бляшки становятся плотными, белого или бело-жёлтого цвета, овальной или округлой формы, выступают в просвет сосуда (рис. 9-3 на вклейке, рис. 9-4, б). В аорте и крупных артериях они часто сливаются друг с другом, что придаёт внутренней поверхности этих сосудов бугристый вид. Верхний фиброзный слой бляшки, обращённый в просвет сосуда и покрытый дистрофически изменённым эндотелием, носит название *покрышка бляшки*. В краях бляшки происходит формирование новых сосудов (*vasa plaquorum*), через которые также поступают ЛП и плазменные белки, что способствует росту фиброзных бляшек. Увеличиваясь в размерах, они стенозируют просвет артерии.

Фиброзные бляшки являются основной формой атеросклеротического поражения сосудов. Их локализация соответствует тем участкам артерий, которые испытывают повышенное гемодинамическое воздействие — места ветвления и изгибов сосудов, та сторона артерий, которая прилежит к плотным образованиям (например, задняя стенка аорты, прилежащая к позвоночнику). Распределение бляшек также достаточно характерно — в области дуги и в брюшном отделе аорты, в коронарных артериях, артериях мозга, почек, нижних конечностей, сонных артериях и др.

### Стадия осложнённых поражений

Стадия осложнённых поражений (комплексных изменений) включает в себя три процесса: атероматоз, изъязвление и кальциноз фиброзной бляшки (рис. 9-4, в).

**Атероматоз** характеризуется омылением и распадом липидов с образованием кристаллов холестерина в центре бляшки, а также разрушением прилежащих коллагеновых и эластических волокон. В результате появляется атероматозный кашицеобразный детрит. Вокруг него в бляшке располагаются ксантомные клетки, активные Т-лимфоциты, фрагменты ЦИК, плазматические клетки. Покрышка бляшки нередко гиалинизируется. Средняя оболочка артерий под бляшкой атрофируется, что способствует образованию аневризм. В самой бляшке много *vasa plaquorum*.



**Рис. 9-4. Атеросклеротические изменения в артерии:** а — жировая полоска, б — фиброзная бляшка, в — комплексные нарушения; 1 — межклеточные липиды, 2 — пенистые клетки, 3 — фиброзная капсула, 4 — ГМК, 5 — липидное ядро, 6 — тромб, 7 — изъязвление, 8 — кальцификация, 9 — кровоизлияние [103].

**Изъязвления.** Им обычно предшествует кровоизлияние в атероматозные массы атеросклеротической бляшки с образованием интрамуральной гематомы. При этом покрышка бляшки разрывается, тромботические и атероматозные массы выпадают в просвет сосуда и могут стать источником тромбоза. Сама бляшка представляет собой атероматозную язву с подрывными, неровными краями и дном, образованным мышечной тканью или адвентицией. Дефект интимы в области атероматозной язвы часто прикрывается тромботическими массами.

**Кальциноз** завершает морфогенез атеросклеротической бляшки и характеризуется выпадением в неё солей кальция. Происходит обызвествление или петрификация бляшки, которая приобретает каменную плотность и состоит из плотных, ломких пластинок.

Морфогенез атеросклеротического поражения стенки артерии представлен на рис. 9-4, а патогенез атеросклероза в общем виде на рис. 9-5.

Различные стадии атеросклероза нередко сочетаются в одном и том же сосуде, что указывает на волнообразное и прогрессирующее течение заболевания.



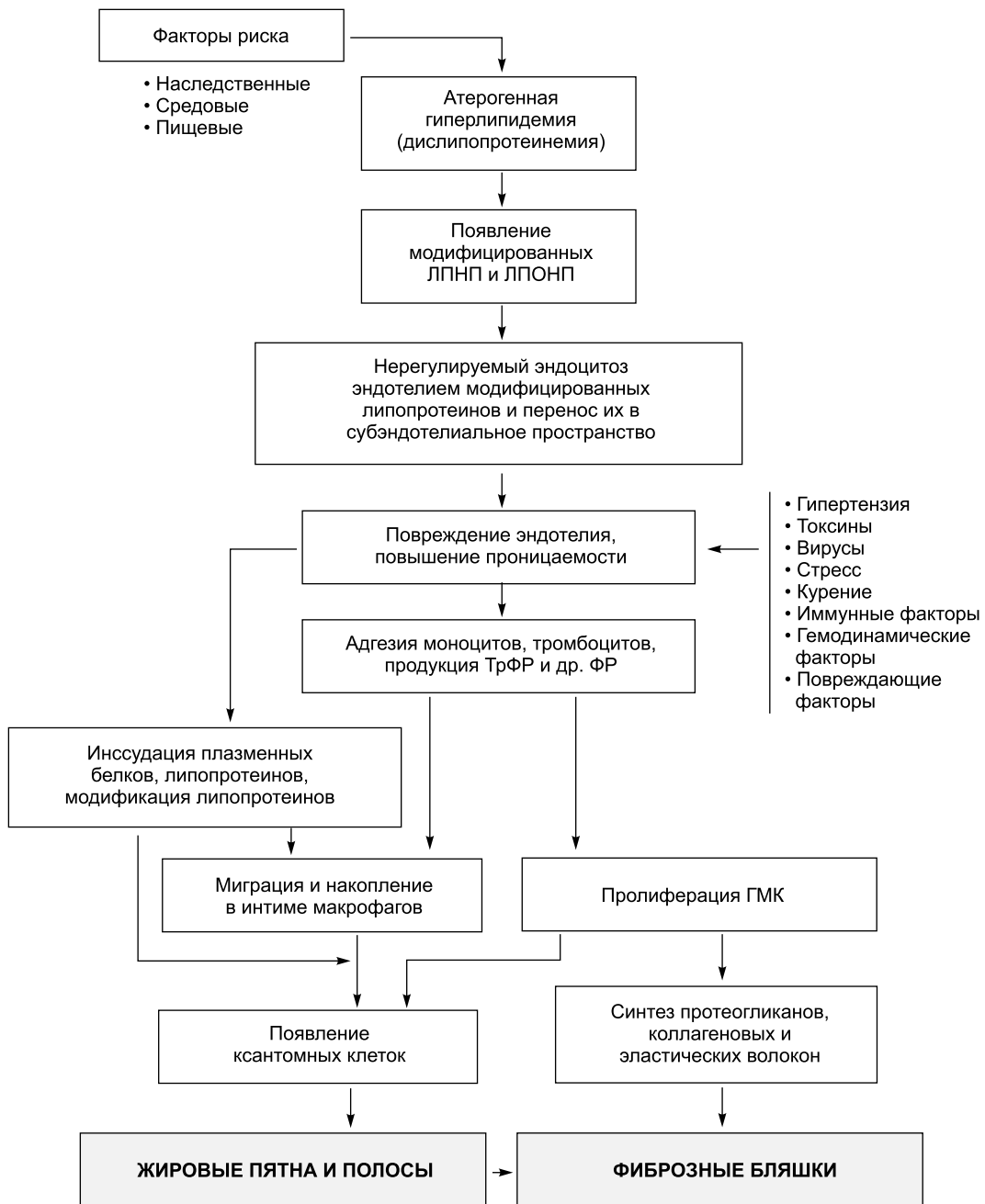


Рис. 9-5. Патогенез атеросклероза. ФР — фактор роста, ТрФР — фактор роста из тромбоцитов, ГМК — гладкомышечная клетка.

Все описанные изменения фиброзных бляшек приводят к стенозированию, тромбозу и окклюзии артерий, с этим связаны клиничко-анатомические формы атеросклероза, так как в их основе лежат ишемия ткани или органа и её последствия. Клинические проявления зависят от локализации и распространённости процесса. При этом медленное стенозирование сосуда атеросклеротической бляшкой сопровождается постепенно нарастающей ишемией ткани, её атрофией, склерозом и хронической сосудистой недостаточностью. Развивающееся коллатеральное кровообращение может привести к пере-

распределению крови в смежных сосудистых бассейнах и появлению *синдромов обкрадывания*, когда для компенсации кровоснабжения тканей в районе стенозированной артерии ухудшается кровоснабжение близлежащих органов. Быстрая окклюзия питающей артерии обычно связана с осложнёнными поражениями атеросклеротической бляшки, приводит к острой недостаточности кровоснабжения и развитию инфаркта или гангрены органа. Кроме того, образовавшаяся атеросклеротическая аневризма может сопровождаться расслаива-

нием и разрывом стенки артерии с последующим массивным кровотоком.

## ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

**Атеросклероз аорты** (МКБ: I70.0 Атеросклероз аорты) — наиболее частая форма заболевания. В зависимости от преимущественного поражения того или иного отдела аорты развивается один из двух вариантов этой формы: синдром дуги аорты и синдром Лериша.

- Синдром дуги аорты развивается в результате выраженного атеросклеротического поражения дуги и грудного отдела этого сосуда. Обычно имеют место сливающиеся атероматозные и петрифицированные бляшки, нередко организованные пристеночные тромбы. Из-за стенозирования устьев ветвей аорты у больных наблюдаются отсутствие пульса на лучевой артерии, ишемия головного мозга с соответствующей симптоматикой, нарушение зрения (вплоть до слепоты); вследствие сдавления пищевода затруднено глотание, а из-за сдавления возвратного нерва появляется охриплость голоса.
- Синдром Лериша (МКБ: I74.0 Эмболия и тромбоз брюшной аорты) развивается при тяжёлом поражении брюшного отдела и бифуркации аорты, где наблюдаются образование сливающихся атеросклеротических бляшек с осложнённым поражением, пристеночными организованными и свежими тромбами, значительно стенозирующими просвет аорты, подвздошных и бедренных артерий. В результате прогрессирующей ишемии нижних конечностей у больных появляются перемежающаяся хромота, нарушения чувствительности и побледнение кожи нижних конечностей, возможно возникновение гангрены одной из них.

**Атеросклероз коронарных артерий сердца** (МКБ: I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца), являясь по существу кардиальной формой атеросклероза, служит причиной ИБС, рассматриваемой как самостоятельная нозология.

**Атеросклероз артерий головного мозга** (МКБ: I67.2 Церебральный атеросклероз) лежит в основе церебральной формы этого страдания и является причиной группы цереброваскулярных заболеваний.

**Атеросклероз почечных артерий** (МКБ: I70.1 Атеросклероз почечной артерии) характеризует почечную форму заболевания. Обычно процесс наиболее резко выражен в одной из почечных артерий, стенозированной на 50–75% и более. Атеросклеротические бляшки, как правило, множественные, петрифицированные, нередко подвергаются изъязвлению, что способствует пристеночному тромбозу и тромбоэмболии. При нарастающей ишемии возникают клиновидные участки атрофии и склероза паренхимы почки, а при острой окклюзии почечной артерии или тромбоэмболии развиваются инфарк-

ты почки с последующим образованием втянутых рубцов. В результате образуется крупнобугристая, атеросклеротически сморщенная почка — *атеросклеротический нефросклероз*. При стенозирующем атеросклерозе почечной артерии появляется симптоматическая почечная гипертензия. Иногда к этому может привести атеросклеротическая бляшка аорты, стенозирующая устье почечной артерии.

**Атеросклероз артерий кишечника** (МКБ: K55.1 Хронические сосудистые болезни кишечника) лежит в основе кишечной формы заболевания. Наблюдается у людей пожилого и старческого возраста при атеросклеротическом поражении артерий брыжейки. На фоне выраженного стенозирования атеросклеротическими бляшками просвета сосуда часто образуется обтурирующий тромб и развивается гангрена кишки. Клинически наблюдается острая кишечная непроходимость, быстро нарастает интоксикация, приводящая больных к смерти, если своевременно не произведена резекция некротизированного участка кишки.

**Атеросклероз артерий нижних конечностей** (МКБ: I70.2 Атеросклероз артерий конечностей). Чаще поражаются бедренные артерии: прогрессируют стенозирование их просвета, развивается атеросклероз тканей нижних конечностей. При этом коллатеральное кровообращение оказывается недостаточным, часто развивается синдром Лериша. Если атеросклероз артерий осложняется их тромбозом, возникает атеросклеротическая гангрена нижней конечности.

**Осложнения и исход атеросклероза.** Исходом атеросклероза, как правило, является смерть, наступающая через осложнения заболевания — хроническую ИБС, инфаркт миокарда, инсульт, гангрену кишечника или нижней конечности, разрыв аневризмы аорты, кровоизлияния и кровотечения. Исход зависит также от локализации поражения, калибра поражённой артерии и остроты процесса.

## Гипертоническая болезнь

**Гипертоническая болезнь** (эссенциальная гипертония, первичная артериальная гипертензия; МКБ: I10 Эссенциальная [первичная] гипертензия) — повышение АД, составляющее сущность страдания.

**Артериальная гипертензия**, или гипертония, — симптом повышения АД при другом заболевании, исчезающий после излечения основного

страдания (симптоматические гипертонии или симптоматические гипертензии).

За верхнюю границу нормы, по рекомендации ВОЗ, принято считать АД 140/90 мм рт.ст. Значения АД, превышающие 160/95 мм рт.ст. и выше, расцениваются как артериальная гипертензия.

**Распространённость.** Гипертонической болезнью (ГБ) страдает 20% населения мира. Мужчины болеют несколько чаще женщин, сельские жители страдают ГБ в 4–5 раз реже жителей крупных городов. Заболевание обычно развивается после 35–45 лет и прогрессирует до 55–58 лет, после чего часто стабилизируется на повышенных значениях АД. В некоторых случаях стойкое и быстро нарастающее АД развивается у молодых людей.

**Смертность** от ГБ (наряду с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями) является основной причиной смерти населения развитых стран. В России смертность больных ГБ в возрасте 35–65 лет в 2 раза выше, чем в странах Западной Европы.

#### ФАКТОРЫ РИСКА

Выделяют ряд факторов, участвующих в развитии ГБ (рис. 9-6). Основные факторы, определяющие уровень АД, — сердечный выброс и общее периферическое сосудистое сопротивление.

**Генетические факторы** не вызывают сомнения, так как ГБ очень часто носит семейный характер, и наследование имеет полигенную форму.

**Эмоциональный стресс**, особенно длительное нервно-психическое расстройство.

**Диета с большим потреблением поваренной соли.** Этот фактор обычно сочетается с генетической предрасположенностью к ГБ. Кроме того, повышенное

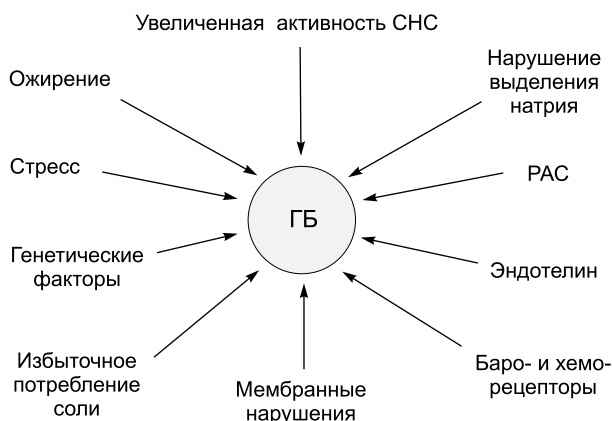


Рис. 9-6. Факторы, участвующие в развитии гипертонической болезни. РАС — ренин-ангиотензиновая система, СНС — симпатическая нервная система [103].

содержание в пище натрия сопровождается снижением в ней  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$ , что играет роль в патогенезе ГБ.

**Гормональные факторы** — усиление прессорных влияний гипоталамо-гипофизарной системы, избыточное выделение катехоламинов и активация ренин-ангиотензиновой системы.

**Почечный фактор** имеет большое значение. При высокой активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы развивается вазоконстрикторная гипертензия, при низкой активности — гиперволемическая гипертензия.

**Расовые факторы** — афроамериканцы умирают от ГБ в 6 раз чаще, чем белые американцы.

**Тучность.**

**Курение** и злоупотребление алкоголем.

**Профессиональные вредности** — чрезмерное длительное напряжение внимания, сдерживание отрицательных эмоций (например, учителями, преподавателями, врачами и др.), вибрация, электромагнитное поле, постоянный шум и т.п.

**Гиподинамия**, малоподвижный образ жизни.

#### Этиология

ГБ — многофакторное заболевание, в развитии которого основное значение имеет сочетание генетической предрасположенности и воздействия внешней среды. Выделяют 3 наиболее существенные причины ГБ:

*хроническое психоэмоциональное перенапряжение* — повторяющиеся стрессы, конфликтные ситуации, длительное чрезмерное напряжение внимания и т.п. (теория Г.Ф. Ланга–А.Л. Мясникова);

*генетически обусловленный дефект почечно-объемного механизма регуляции АД* [36];

*наследственный дефект ионных насосов клеточных мембран*, приводящий к нарушению обмена  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$  [165].

#### ПАТОГЕНЕЗ

Условно выделяют 2 основные группы механизмов, ведущих к повышению АД, — нейрогуморальные и гемодинамические.

#### Нейрогуморальные механизмы

Нейрогуморальные механизмы включают ряд факторов, влияние которых обеспечивает повышение АД:

- симпатико-адреналовая система, регулирующая содержание и активность катехоламинов — адреналина, норадреналина, дофамина, а также эндорфинов и других опиатов;
- ренин-ангиотензин-альдостероновая система;

- гормоны (АКТГ, кортизол, СТГ, АДГ, половые гормоны и др.);
- прессорно-депрессорные системы (простагландиновая и калликреин-кининовая);
- изменение кальциевого механизма и натрий-литиевого тока в связи с дефектом клеточных мембран;
- дофаминовая система почек;
- серотониновый механизм.

Эти нейрогуморальные факторы действуют на уровне сердца и сосудов, повышая тонус периферических артериол, и обеспечивают включение в патогенез ГБ второй группы механизмов.

### ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Повышение тонуса периферических артериол возникает под влиянием следующих факторов:

- задержка воды и  $\text{Na}^+$  в стенке сосудов;
- прямое вазоконстрикторное действие ангиотензина 2, кортизола,  $\text{Pgf}_{2\alpha}$ , цГМФ;
- повышение уровня кальция в клетках, особенно в ГМК стенок артериол;

- снижение депрессорных влияний, в результате чего уменьшается синтез  $\text{PGE}$ ,  $\text{PGA}$ ,  $\text{PGD}$ , простаглицлина, брадикинина.

Эти факторы (рис. 9-7) обеспечивают гемодинамический базис ГБ — неадекватное повышение периферического сопротивления, обусловленного повышением сосудистого давления, увеличением ОЦК и интерстициальной жидкости. У больных ГБ повышение сосудистого тонуса всегда неадекватно изменению сердечного индекса.

Для возникновения артериальной гипертензии необходимы повышение сердечного выброса и увеличение общего периферического сопротивления или сочетание обоих этих факторов. Разнообразные механизмы, участвующие в регуляции АД, включаются в патогенез артериальной гипертензии не одновременно. На начальных этапах болезни механизмы, ведущие к повышению АД, нейтрализуются механизмами, нормализующими АД. Это в значительной степени определяет динамику процесса.

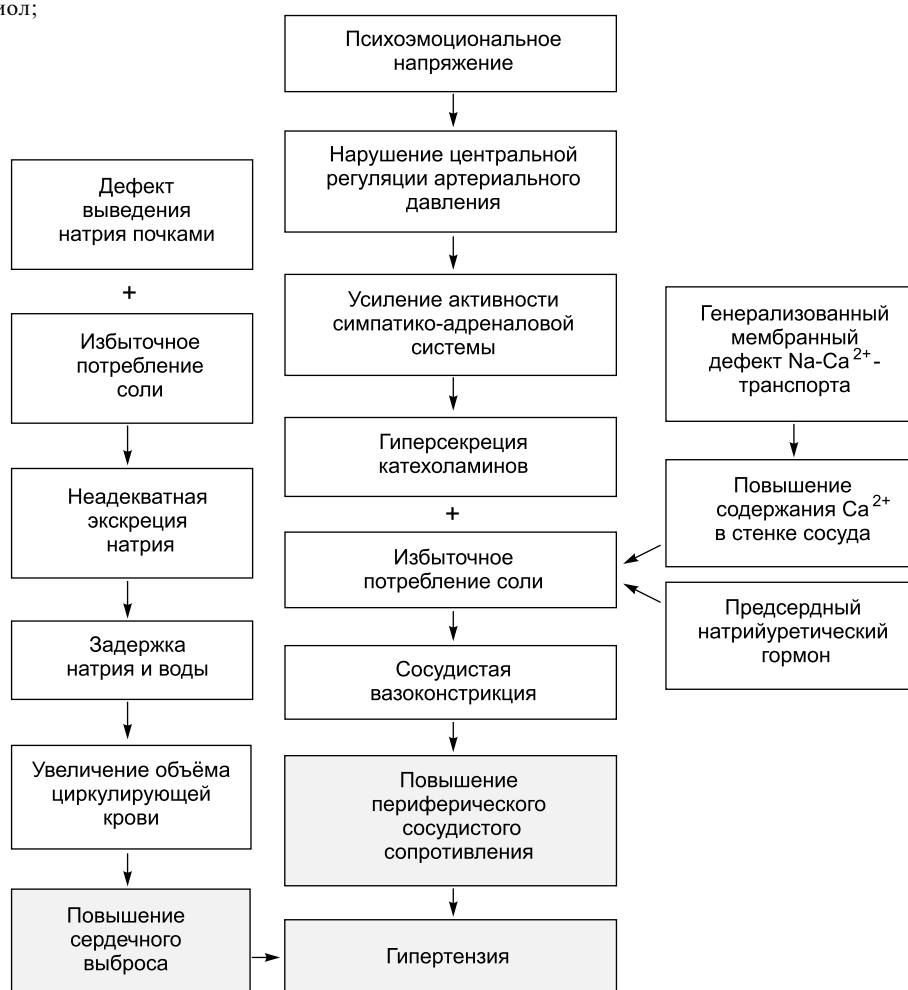


Рис. 9-7. Патогенез артериальной гипертензии.

**Психоэмоциональное перенапряжение.** Началом ГБ является длительное психоэмоциональное перенапряжение, которое приводит к снижению тормозного влияния коры головного мозга на подкорковые центры и к появлению застойного очага возбуждения в гипоталамогипофизарной системе или невроза (П.К. Анохин). При этом нарушается регуляция подкорковых вегетативных центров и нейроэндокринная регуляция жиробелкового обмена. Возникают стойкое перевозбуждение прессорных центров и, как следствие, спазм артериол и повышение АД. Это вызывает стимуляцию барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты, которые на начальных этапах заболевания способны через стимуляцию кардиовасомоторного центра продолговатого мозга нормализовать АД. При сохранении психоэмоционального перенапряжения нарастает нагрузка на барорецепторы синокаротидной зоны. К нарушению центральной регуляции вазомоторных влияний присоединяется активация симпатико-адреналовой системы с увеличением в крови содержания катехоламинов, также способствующих подъёму АД. Спазм артериол почки в сочетании с симпатическими влияниями приводит к включению почечного фактора, прежде всего в виде почечно-объёмного механизма регуляции АД и через юкстагломерулярный аппарат — к включению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиливающей спазм артериол.

На включение в патогенез болезни почечного фактора влияет избыточное потребление соли. Длительному спазму артериол способствует генетически обусловленный дефект клеточных мембран, в том числе и мембран ГМК, приводящий к накоплению в клетках  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+$ . Это делает их особо чувствительными к прессорным влияниям нейромедиаторов и других гуморальных факторов.

**Реакция почечно-объёмного механизма** (вероятно, в силу генетического дефекта) в ответ на повышение АД характеризуется снижением экскреции  $\text{Na}^+$ , что ведёт к задержке в организме воды и натрия, в том числе и в ГМК стенок артериол, к поступлению воды в плазму крови и межклеточную жидкость. Возникает и прогрессирует гиперволемия, увеличиваются венозный возврат и сердечный выброс. Задержка натрия и воды усиливает и тонус сосудов, их сенсibilизацию к прессорным факторам, что также способствует повышению АД. Вместе с тем увеличение объёма плазмы крови, в свою очередь, усиливает секрецию натрийуретического гормона, который при определённой концентрации ингибирует активность  $\text{Na,K-ATPase}$  не только в почках, но и во всём организме. Это увеличивает экскрецию натрия и воды почками. Однако при этом не снижается гиперволемия. Кроме того, натрийуретический гормон задерживает натрий и воду в эритроцитах и в стенках артериол, что усиливает сосудистое сопротивление и прогрессирование гипертензии (см. рис. 9-6 и 9-7).

При увеличении АД до определённого уровня устанавливается новое равновесие между поступающей и экскретируемой солью и прекращается задержка воды. Также происходит «перенастройка» (по П.К. Анохину) барорецепторов на новый, повышенный уровень АД. Возникает замкнутый круг, в результате которого рост АД прогрессирует в течение длительного времени.

**Нарушение регуляции жиробелкового обмена** проявляется накоплением в крови ЛПНП и ЛПОНП и снижением содержания ЛПВП и ЛПОВП, а также всех тех изменений, которые характеризуют атеросклероз. Од-

нако нарушение жиробелкового обмена оказывает влияние на механизмы регуляции АД, а постоянно повышенное АД накладывает особенности на динамику атеросклеротического процесса. Изменение липидного состава плазмы крови может влиять на ЛП мембран клеток. Вместе с тем доказана зависимость между артериальной гипертензией и патологией липидов клеточных мембран, в результате чего нарушается функция катионных помп, транспорт  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  и других катионов, а на значение мембранного фактора в патогенезе ГБ было указано выше. Кроме того, артериальная гипертензия оказывает постоянное давление на стенки аорты, крупных и средних артерий. В ответ на длительную нагрузку в стенках сосудов развивается гиперэластоз, сменяющийся впоследствии эластофиброзом и повреждением эндотелия. Таким образом, развиваются характерный для ГБ атеросклероз и необходимые условия для атеросклеротического процесса. Постоянно прогрессирующие повреждающие факторы приводят к тому, что гипертоническая макроангиопатия, как правило, выражена резче, чем при атеро-склерозе. На определённом этапе (в связи с ригидностью стенок артерий, атеросклеротическим разрушением барорецепторов и другими причинами) атеросклероз артерий как патологический процесс включается в патогенез ГБ (рис. 9-8 на вклейке).

В целом, очевидно, что возникновение и патогенез ГБ зависят от сочетания 3 факторов: хронического психоэмоционального перенапряжения, которое реализуется как ГБ в том случае, если имеются соответствующие предпосылки в виде генетического дефекта клеточных мембран, ведущего к нарушению обмена  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+$ , и возможными генетическими нарушениями функции почечно-объёмного механизма.

## МОРФОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

ГБ может протекать как доброкачественная и злокачественная.

### Доброкачественная ГБ

**Стадии болезни.** Начало заболевания сопровождается появлением неспецифических симптомов — головной боли, усталости, головокружения и т.п. В пато- и морфогенезе ГБ выделяют доклиническую (транзиторную, функциональную), сосудистую (распространённых изменений сосудов) и органную (изменений органов в связи с изменениями сосудов) стадии.

**Доклиническая стадия** характеризуется эпизодическими повышениями АД. При этом появляются морфологические признаки спазма артериол, плазморагия, связанная с гипоксией стенок сосудов, постепенно развиваются гиперплазия и гипертрофия ГМК, гипертрофия и гиперэластоз стенок артериол. В связи с периодическим подъёмом периферического сопротивления начинает развиваться компенсаторная гипертрофия стенки левого желудочка сердца.

Изредка уже в эту стадию ГБ у больных может развиваться *гипертонический криз*, т.е. резкий и длительный спазм артериол. В этом случае, помимо выраженной плазморрагии, в стенках артериол появляются очаги фибриноидного некроза и диапедезные периваскулярные кровоизлияния.

**Сосудистая стадия** характеризуется стойким повышением АД и типичными изменениями сосудов, прежде всего артериол, крупных и средних артерий, а также сердца. В связи с постоянными спазмами и гипоксией стенок артериол развивается их плазматическое пропитывание, которое заканчивается гиалинозом или артериосклерозом. Это наиболее характерный признак ГБ. Артериосклероз развивается во всех органах, но наиболее выражен он в артериолах почек, головного мозга, сетчатки глаз и поджелудочной железы.

Изменения крупных и средних артерий (макроангиопатия) характеризуются появлением в их стенках сначала гиперэластоза, который постепенно сменяется эластофиброзом с расщеплением эластических мембран, замещением эластина коллагеном и развитием артериосклероза. В интима этих сосудов прогрессирует атеросклероз, который имеет некоторые особенности, связанные с гемодинамическим фактором: атеросклеротическое поражение сосудов выражено интенсивнее, оно распространяется на большинство сосудов мышечного типа; фиброзные бляшки располагаются циркулярно, что резко стенозирует просветы сосудов. Эти изменения наиболее выражены в аорте, коронарных артериях сердца, сосудах головного мозга, почек, поджелудочной железы, в сонных и позвоночных артериях. В этой стадии нарастает гипертрофия миокарда, масса сердца достигает 900–1000 г («бычья сердце»), толщина стенки левого желудочка — 2–3 см. Гиперфункция гипертрофированных кардиомиоцитов в условиях прогрессирующей гипоксии, обусловленной поражением сосудов миокарда, приводит к дистрофии и гибели мышечных клеток, изменениям интрамуральной нервной системы, развитию диффузного мелкоочагового кардиосклероза и миогенному расширению полостей сердца — *эксцентрической гипертрофии миокарда*.

**Органная стадия** развивается в результате нарушения внутриорганного кровообращения в связи с гиалинозом и атеросклерозом сосудов. Вторичные изменения органов могут развиваться быстро в результате острого спазма и/или тромбоза артерии, а также в результате фибриноидного некроза её стенки при гипертоническом кризе. В этих случаях возникает инфаркт или кровоизлияние. Изменения в органах могут нарастать медленно, по мере прогрессирования нарушений внутриорганного кровотока. В этой ситуации развиваются атрофические и склеротические процессы.

### Формы гипертонической болезни

**Мозговая форма** (МКБ: I60–I69 Цереброваскулярные болезни). Гиалиноз и очаговый фибриноидный некроз с развитием микроаневризм наиболее часто наблюдаются в сосудах головного мозга и приводят к внутримозговому кровоизлиянию. Эта форма, наряду с атеросклерозом, составляет группу цереброваскулярных заболеваний.

**Кардиальная форма** (МКБ: I11 Гипертензивная болезнь сердца [гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца]). ГБ имеет клинику и морфологию

ИБС и рассматривается как самостоятельная нозология.

**Ренальная форма** (МКБ: I12 Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением почек) характеризуется весьма интенсивным артериосклерозом приносящих сосудов клубочков почек, что вызывает склерозирование и гиалиноз части клубочков — *гломерулосклероз*. В результате часть нефронов перестаёт функционировать, атрофируется и замещается соединительной тканью. В этих участках ткань почки западает, а её поверхность приобретает мелкозернистый вид, который характеризует артериосклеротический нефросклероз (рис. 9-9 на вклейке). Постепенно потеря массы нефронов, замещение паренхимы и стромы почек соединительной тканью приводят к их уменьшению и деформации, что определяется как артериосклеротический нефроцирроз, или *первично сморщенная почка*. Эти процессы развиваются одновременно в обеих почках, поэтому исходом первично сморщенной почки является ХПН, завершающаяся азотемической уреимией.

**Гипертоническая ретинопатия** (МКБ: H35.0 Фоновая ретинопатия и ретинальные сосудистые изменения). Для ГБ характерен также гиалиноз сосудов сетчатки глаз с развитием гипертонической ретинопатии. Её постоянным признаком является отёк соска зрительного нерва («застойный сосок») и окружающих его отделов сетчатки, иногда с очагами её отслойки, а также с кровоизлияниями в сетчатку глаза.

### Злокачественная ГБ

Злокачественная ГБ — не самостоятельное заболевание, а вариант или фаза течения ГБ. От доброкачественной формы ГБ она отличается более высоким уровнем АД — 220/140 мм рт.ст., причём рост АД быстро прогрессирует. Характерно течение болезни по типу повторяющихся гипертонических кризов, сопровождающихся фибриноидным некрозом артериол и образованием аневризм их стенок. Злокачественной формой ГБ чаще страдают мужчины в возрасте 30–50 лет, но иногда и лица моложе 30 лет. Нередко эта форма заболевания появляется в динамике доброкачественной ГБ, но может возникать и изначально.

**Клинические проявления** заключаются в резкой головной боли, зрительных нарушениях, наблюдаются кровоизлияния в сетчатку глаз, часто развиваются признаки сердечной и почечной недостаточности, а также гематурия как результат фибриноидного некроза приносящих артериол и петель почечных клубочков. Изредка встречается «гипертензивная энцефалопатия» в виде отёка мозга, сопровождающегося потерей сознания.

**Морфологические изменения** в виде гиалиноза и сегментарного фибриноидного некроза возникают в артериолах всех органов, но органом-мишенью являются почки. Патологию их интерлобулярных артерий при злокачественной артериальной гипертензии иногда называют «пролиферативным эндартериитом». Однако здесь нет воспаления, а происходит утолщение стенки артерий за счёт пролиферации ГМК и склероза инти-

мы. При этом коллагеновые волокна располагаются концентрически вокруг резко стенозированного просвета сосуда — «луковичный эндартериит». Стойкая ишемия почечной ткани стимулирует активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с появлением высоких концентраций вазоконстрикторов, в том числе ангиотензина 2, норадреналина, АДГ, а также альдостерона, в связи с чем у больных развиваются вторичный альдостеронизм и гипокалиемия.

В ответ на фибриноидный некроз стенок приносящих артериол и капиллярных петель клубочков появляются мелкие кровоизлияния, клеточная реакция и склероз клубочков и стромы. Возникает *злокачественный нефросклероз* Фара, который быстро прогрессирует и заканчивается почечной недостаточностью. В настоящее время злокачественная артериальная гипертензия встречается относительно редко.

### Осложнения и исходы

Доброкачественная форма ГБ может протекать в течение десятков лет и заканчиваться развитием либо хронической сердечной недостаточности, либо ХПН. В динамике заболевания прогрессируют микро- и макроангиопатии, которые в сочетании с повышенным АД обуславливают основные осложнения ГБ — острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт, иногда ОПН, расслаивающую аневризму аорты, кровоизлияния в различных органах. Эти осложнения нередко возникают при гипертоническом кризе и являются наиболее частой причиной смерти при ГБ.

Уровень смертности мужчин старше 40 лет, страдающих ГБ при значениях АД 150/100 мм рт.ст., превышает средний уровень смертности на 125%, женщин того же возраста — на 85%. Примерно 5% больных страдают злокачественной формой ГБ и погибают от острой или хронической почечной недостаточности.

### СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

Симптоматические (вторичные) артериальные гипертензии (МКБ: I15 Вторичная гипертензия) наблюдаются у 5–6% больных различными заболеваниями. Однако, по данным специализированных центров, эта цифра, вероятно, значительно выше. Выделяют несколько групп симптоматических артериальных гипертензий.

**Ренальные гипертензии** (МКБ: I15.0 Реноваскулярная гипертензия, I15.1 Гипертензия вторичная по отношению к другим поражениям почек) составляют 12–15% всех гипертензий. Они связаны с заболеваниями паренхимы почек, либо их сосудов, либо сопровождают аномалии развития почек. В связи с этим их подразделяют на 3 группы.

- Ренопаренхиматозные гипертензии возникают при хроническом гломерулонефрите, пиелонефрите, ди-

абетическом гломерулосклерозе, поражении почек при амилоидозе, туберкулёзе, ревматических заболеваниях, интерстициальном нефрите, нефропатии беременных, гипернефроидном раке, нефробластоме (опухоль Вильмса) и др.

- Реноваскулярные гипертензии связаны с нарушением кровотока по почечным артериям — при атеросклеротическом стенозе почечных артерий, их фиброзно-мышечной дисплазии, тромбозе или эмболии магистральных сосудов почек, патологических процессах, сдавливающих почечные артерии извне и др.
- Аномалии развития почек — апластическая и гипопластическая почка, поликистоз и дистопия почек, гидронефроз, мегауретер и др.

**Эндокринные гипертензии** (МКБ: I15.2 Гипертензия вторичная по отношению к эндокринным нарушениям) составляют 2–3% вторичных артериальных гипертензий.

- Надпочечниковые — при аденоме коры надпочечника, первичном альдостеронизме, болезни и синдроме Иценко–Кушинга, феохромоцитоме, фео-хромобластоме и др.
- Гипофизарные — при акромегалии, АКТГ-зависимые.
- Тиреоидные и паратиреоидные — при гипертиреозе и гиперпаратиреозе.
- Климактерическая.
- Карциноидный синдром.

**Кардиоваскулярные (гемодинамические) гипертензии** (МКБ: I15.8 Другая вторичная гипертензия) встречаются примерно в 2% заболеваний.

- Патология аорты — коарктация, атеросклероз, недостаточность клапанов аорты.
- Нарушения гемодинамики — застойная недостаточность кровообращения, полная АВ-блокада, эссенциальный гиперкинетический синдром, некоторые пороки сердца.
- Эритремия.
- Нейрогенные, связанные с различными воспалительными, гемодинамическими и опухолевыми заболеваниями головного мозга, некоторые полиневриты.
- Медикаментозные — вследствие приёма некоторых ЛС (глюкокортикостероидов, минералокортикоидов, некоторых контрацептивов и др.).
- Гестозы.
- Гипертензии разных органов: лёгочная гипертензия; портальная гипертензия.

Каждая из указанных вторичных артериальных гипертензий имеет свои морфологические особенности, описанные в специальных руководствах и справочниках.

## Ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС, коронарная болезнь сердца; МКБ: I20–I25 Ишемическая болезнь сердца) — группа заболеваний, обусловленных абсолютной или относительной недостаточностью коронарного кровообращения, что проявляется несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой к мышце сердца.

В 95% случаев ИБС обусловлена атеросклерозом коронарных артерий и по существу является кардиальной формой атеросклероза и ГБ. Именно ИБС выступает как основная причина смертности. Поэтому в связи с большой социальной значимостью и с целью сосредоточения усилий мировой медицинской науки и практики на профилактике и лечении инфаркта миокарда и его осложнений по решению ВОЗ в 1965 г. ИБС была выделена в качестве самостоятельного заболевания.

Нарушения кровоснабжения миокарда могут быть связаны не только с атеросклерозом, но и с другими процессами в коронарных артериях, такими как тромбоз или эмболия этих сосудов при эндокардитах, аритмиях, эритремии, при врождённых аномалиях коронарных сосудов, их сифилитическом поражении, а также при ревматических болезнях или при лучевой терапии и др.

**Распространённость.** Скрытая (доклиническая) ИБС обнаруживается у 4–6% людей старше 35 лет. Каждый год в мире регистрируется более 5 млн. людей, страдающих ИБС, и более 500 тыс. из них умирает. Мужчины заболевают чаще женщин, болезнь более характерна для людей старше 40 лет. После 70 лет мужчины и женщины болеют ИБС с одинаковой частотой.

**Формы ИБС.** Выделяют 4 формы заболевания.

**Внезапная коронарная смерть** (МКБ: I46.1 Внезапная сердечная смерть, так описанная). Внезапной смертью считают смерть, наступающую вследствие остановки сердца у человека, за 6 ч до этого находившегося в удовлетворительном состоянии и не предъявлявшего жалоб на сердце. Морфологическим субстратом её является ишемическая дистрофия миокарда.

**Стенокардия** (МКБ: I20 Стенокардия [грудная жаба]) — форма ИБС, характеризующаяся приступами ангинозной боли с соответствующими изменениями ЭКГ при отсутствии ферментемии. Её морфологическим выражением является ишемическая дистрофия миокарда, приводящая к диффузному мелкоочаговому кардиосклерозу.

**Инфаркт миокарда** (МКБ: I21 Острый инфаркт миокарда, I22 Повторный инфаркт миокарда) — остро возникший вследствие недостаточности коронарного кровотока очаговый ишемический некроз сердечной мышцы.

**Кардиосклероз** (МКБ: I25 Хроническая ишемическая болезнь сердца, I24.1 Постинфарктный миокардиальный синдром) — исход стенокардии или инфарк-

та миокарда, на основе которого может формироваться хроническая аневризма сердца.

**Течение ИБС** может быть острым и хроническим волнообразным, когда эпизоды острой коронарной недостаточности возникают на фоне хронической ишемии миокарда. Поэтому выделены *острая ИБС* (стенокардия, внезапная коронарная смерть и инфаркт миокарда) и *хроническая ИБС* (кардиосклероз во всех его проявлениях).

**Факторы риска ИБС** в значительной степени те же, что при атеросклерозе и ГБ: гиперлипидемия (в том числе и экзогенная гиперхолестеринемия), артериальная гипертензия, курение (ИБС у курящих развивается в 2,2 раза чаще, чем у некурящих), гиподинамия, мужской пол, средний и пожилой возраст, тучность, стресс, нарушения обмена веществ (СД, подагра и т.п.), дефицит магния и селена, гиперкальциемия и гиперфибриногенемия.

При ИБС выделяют факторы риска 1-го и 2-го порядков. Первые пять из перечисленных выше — факторы риска 1-го порядка (вероятность развития инфаркта миокарда при их сочетании составляет 40–60%). Остальные факторы риска составляют группу факторов 2-го порядка — риск развития инфаркта миокарда при их сочетании ниже.

### Этиология

Этиология ИБС в принципе та же, что и этиология атеросклероза или ГБ. Более 90% больных ИБС страдают стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий со степенью стеноза хотя бы одной из них 75% и выше. При этом не может быть обеспечен кровоток, адекватный даже относительно небольшой физической нагрузке. Такое нарушение перфузии миокарда кровью создаёт основу для развития стенокардии и внезапной коронарной смерти.

- **Стенокардия.** Непосредственные причины стенокардии: спазмы коронарных артерий с выраженными атеросклеротическими изменениями, стеноз устья аорты, недостаточность аортального клапана, гипертрофическая КМП.
- **Внезапная коронарная смерть.** Причиной внезапной коронарной смерти могут быть стеноз коронарной артерии (особенно правой, снабжающей кровью синусный узел), острый инфаркт миокарда (7–27% случаев), хроническая ИБС (20–68% случаев), КМП (как идиопатические, так и вторичные).
- **Инфаркт миокарда.** Непосредственной причиной острого инфаркта миокарда могут быть тромбоз склерозированной венечной артерии, длительный спазм коронарных артерий, тромбоз эмболия венечной артерии, источником которой являются тромботические наложения на эндокарде либо в полости аневризмы сердца; функциональное перенапряжение миокарда при стенозирующем коронаросклерозе и недостаточном кол-



латеральном кровообращении. Значительно реже инфаркт миокарда может быть вызван васкулитами различной этиологии, поражающими артерии среднего калибра, включая венечные, анемией, тяжёлой гипоксией, в том числе при отравлении угарным газом.

## ПАТОГЕНЕЗ И ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ ИБС

Развитие различных видов острой ИБС связано с острым нарушением коронарного кровообращения, что ведёт к ишемическим повреждениям мышцы сердца. Степень этих повреждений зависит от длительности ишемии, а в ряде случаев от реперфузии миокарда после восстановления кровотока по стенозированным коронарным артериям.

Наиболее короткий период ишемии претерпевает мышца сердца при стенокардии, приступ которой длится 3–5 мин и лишь при её особой форме (стенокардия Принцметала) — около 30 мин. При внезапной коронарной смерти ишемия миокарда продолжается до 6 ч, и при этом возникают выраженные повреждения миокарда, которые можно обозначить как ишемическую дистрофию мышцы сердца, приводящую к его электрической нестабильности. Наконец, если ишемия продолжается до суток, то она заканчивается некрозом мышечной ткани. Поэтому ожидать глубоких морфологических изменений в миокарде при каждом отдельном приступе стенокардии не приходится. Если же больной умирает во время приступа стенокардии или вскоре после него, то речь идёт о внезапной коронарной смерти; в том случае, если больной погиб через 8–12 ч после начала приступа ишемии, очевидно, можно говорить об инфаркте миокарда — болезни, которая в своём патогенезе проходит через длительную стадию ишемии мышцы сердца. Таким образом, при общем определяющем признаке острой ИБС — ишемии миокарда — каждая из её форм имеет свои клинико-морфологические особенности и своеобразие патогенеза.

### Стенокардия

Стенокардия (МКБ: I20 Стенокардия [грудная жаба]), в основе которой лежит обратимая ишемия миокарда, связанная со стенозирующим коронаросклерозом, является прежде всего *клинической* формой всех видов ИБС.

**Патогенез.** Для стенокардии характерны сдавливающие боли и чувство жжения в левой половине грудной клетки с иррадиацией в левую руку или обе руки, область лопатки, шею, нижнюю челюсть. Приступы возникают при физической нагрузке, эмоциональном возбуждении, на холодном воздухе и т.п. и купируются приёмом сосудорасширяющих ЛС. Клинически выделяют несколько форм стенокардии.

**Морфогенез.** Если смерть наступает во время приступа болезни, длившегося 3–5 и даже 30 мин, морфологические изменения в миокарде можно обнаружить только с помощью специальных методов, так как макроскопически сердце не изменено. PAS-реакция выявляет уменьшение или исчезновение гликогена из саркоплазмы кардиомиоцитов, происходит релаксация миофибрилл, выявляемая в поляризационном

микроскопе. Отмечается также отёк стромы миокарда. В силу гетерогенности сердечной мышцы часть возникших изменений обратима, часть повреждений может привести к гибели небольших групп кардиомиоцитов (на их месте в последующем образуется мелкий рубец). Повторяющиеся приступы стенокардии приводят к развитию диффузного мелкоочагового кардиосклероза, являющегося морфологической основой хронической ИБС.

### Внезапная коронарная смерть

Внезапная коронарная смерть — наиболее частая разновидность внезапной сердечной смерти (МКБ: I46.1 Внезапная сердечная смерть, так описанная). Последняя включает, помимо коронарной смерти, внезапную смерть при миокардитах, КМП, пороках развития венечных артерий, врождённых пороках сердца, коарктации аорты, ряде генных дефектов и др. Внезапная коронарная смерть составляет 85–90% внезапной сердечной смерти [121], она имеет те же факторы риска, что и другие формы ИБС, но особенно — принадлежность к мужскому полу. В связи с тяжёлым стенозирующим коронаросклерозом наиболее частой причиной внезапной коронарной смерти является коронарный спазм, в то время как тромбоз коронарной артерии выявляется редко.

### Патогенез

При острой ишемии миокарда в его ткани образуются *аритмогенные субстанции*, такие как лизофосфолипиды и жирные кислоты — продукты дегградации мембран кардиомиоцитов. Они появляются уже через 5–10 мин после начала приступа ишемии.

Лизофосфолипиды способствуют избыточному образованию цАМФ, концентрация которого резко возрастает. При этом значительно увеличивается поступление  $Ca^{2+}$  в кардиомиоциты, усиливаются гликолиз и липолиз, что ведёт к электрической нестабильности миокарда. При спазме венечных артерий активизируется симпатико-адреналовая система и возникает гиперкатехоламинемия. Растёт концентрация адреналина, способного вызывать фибрилляцию желудочков сердца. И наконец, аритмогенным эффектом обладают свободнорадикальные перекисные соединения липидов, которые, накапливаясь в зоне ишемии, активизируют Пг. В результате падает содержание простаглицлинов, которые обладают выраженным аритмогенным действием.

Аритмогенные субстанции вызывают электрическую нестабильность сердца и создают предпосылки для развития фибрилляции его желудочков. Однако основным пусковым механизмом этого является *реперфузия (рециркуляция)*, т.е. возобновление циркуляции крови в ишемизированном участке миокарда, особенно если она появляется через 40–60 мин после ишемии. Эффект реперфузии связан с вымыванием кровью аритмогенных субстанций из зоны ишемии. Последние повреждают мембраны кардиомиоцитов функционирующего миокарда, вызывая в нём электрическую нестабильность и фиб-

риллиацию желудочков сердца. Тем же эффектом обладает и остаточный кровоток в зоне ишемии.

Если кровоток в ишемизированном участке не восстанавливается (так происходит при инфаркте миокарда), аритмогенные субстанции как бы замуровываются в зоне коагуляционного некроза и не поступают в кровь [121]. Поэтому при инфаркте миокарда фибрилляция желудочков сердца возникает относительно редко и связана она не с некрозом, а с перинфарктной зоной.

**Морфогенез.** Сердце больного ИБС, умершего внезапно вследствие фибрилляции миокарда, обычно дряблое, с расширенной полостью левого желудочка. Наиболее характерным микроскопическим признаком является фрагментация мышечных волокон. Её причины — пересокращение мышечных волокон и разрывы миофибрилл на уровне Z-дисков, что также обычно выявляется под СМ, а на ультраструктурном уровне видны повреждения сарколеммы кардиомиоцитов, деструкция митохондрий, набухание саркоплазматического ретикулула, отёк саркоплазмы и расхождение вставочных дисков. Этот комплекс изменений характеризует гипоксический вариант кальциевого повреждения кардиомиоцитов.

### Инфаркт миокарда

Инфаркт миокарда (МКБ: I21 Острый инфаркт миокарда, I22 Повторный инфаркт миокарда) — циркуляторный некроз сердечной мышцы вследствие остро возникающей абсолютной или относительной недостаточности коронарного кровотока. Смертность при инфаркте миокарда составляет 25–30%.

**Классификация.** Инфаркт миокарда классифицируют по ряду признаков.

- В зависимости от времени возникновения выделяют:
  - первичный** (острый, МКБ: I21 Острый инфаркт миокарда) инфаркт миокарда, протекающий в течение 4 нед от момента приступа ишемии до формирования рубца;
  - повторный** инфаркт миокарда (МКБ: I22 Повторный инфаркт миокарда), развивающийся спустя 4 нед и больше после первичного инфаркта миокарда;
  - рецидивирующий** инфаркт миокарда (МКБ: I22 Повторный инфаркт миокарда), возникающий на протяжении 4 нед существования первичного или повторного инфаркта миокарда.
- В зависимости от локализации в различных отделах сердца выделяют:
  - передний** инфаркт миокарда, развивается при нарушении кровотока в бассейне левой коронарной артерии, особенно её нисходящей ветви, и локализуется в области верхушки сердца, в передней и боковой стенках левого желудочка и в передней части межжелудочковой перегородки;

**задний** инфаркт миокарда, развивается при окклюзии огибающей ветви левой венечной артерии и локализуется в задней стенке левого желудочка и в задней части межжелудочковой перегородки;

**обширный** инфаркт миокарда, возникает при окклюзии основного ствола левой венечной артерии. Очень редко развивается инфаркт миокарда правого желудочка сердца.

- В зависимости от слоя поражённой сердечной мышцы выделяют инфаркт миокарда субэндокардиальный (локализуется в субэндокардиальном слое), интрамуральный (развивается в средних слоях мышцы сердца), субэпикардиальный (определяется под эпикардом), трансмуральный (захватывает все слои мышцы сердца).
- По распространённости выделяют инфаркт миокарда мелкоочаговый (микроинфаркт), крупноочаговый и обширный (обычно трансмуральный).

### Патогенез

Ишемия миокарда имеет место при всех формах ИБС. Однако принципиальная разница между ними заключается в том, что при стенокардии имеется краткая повторяющаяся острая ишемия миокарда, не заканчивающаяся его некрозом. При внезапной коронарной смерти наблюдается ишемическое повреждение миокарда, сопровождающееся морфологией фибрилляции желудочков сердца.

При инфаркте миокарда острая очаговая ишемия является стадией этого заболевания, предшествующей развитию некроза мышцы сердца, который, в свою очередь, является стадией, предшествующей организации инфаркта миокарда. Необходимо подчеркнуть, что клетка или ткань не может сразу из состояния жизни впасть в состояние некроза, т.е. смерти. Этому всегда предшествуют переходные состояния в виде дистрофии и некробиоза. Поэтому нельзя, основываясь лишь на названии процесса — «инфаркт миокарда», вырывать из пато- и морфогенеза всей болезни одно её звено — некроз и только его рассматривать как болезнь, а предшествующую некрозу ишемическую стадию болезни относить к другой форме ИБС. Это тем более неверно, что клиническое понимание и подходы к лечению стенокардии как самостоятельной формы ИБС и ишемической стадии инфаркта миокарда не одинаковы.

В патогенезе инфаркта миокарда особенно важным является тот факт, что в подавляющем большинстве случаев сохранившиеся просветы трёх коронарных артерий в сумме составляют лишь  $34 \pm 2,7\%$  от средней нормы, в то время как так называемая «критическая сумма» этих просветов должна быть не менее 34–35%, ибо при этом общий кровоток в системе венечных артерий падает до 2% от исходного уровня. Спазм резко стенозированной коронарной артерии может привести к повреждению атеросклеротической бляшки. При этом в кровь поступает тканевый тромбопластин, стимулирующий агрегацию тромбоцитов. Последние секретируют тромбоксан  $A_2$ , серотонин, гистамин и другие биологически активные вещества, усиливающие спазм сосуда и способствующие образованию в нём

тромба (рис. 9-10 на вклейке). И всё же примерно в трети случаев тромб в венечной артерии на секции не обнаруживается. Тем не менее и при тромбозе, и при длительном спазме коронарной артерии в миокарде возникают морфологические изменения, обусловленные острой ишемией. При этом важную роль играют длительность остановки кровотока, а также выраженность коллатерального кровообращения. Последнее определяет размеры так называемой периинфарктной зоны, которая возникает в результате спазма мелких сосудов вокруг региона полного отсутствия кровотока. В последующем, если коллатеральное кровообращение окажется достаточным для кровоснабжения периинфарктной зоны, возникшие в ней ишемические повреждения миокарда могут быть обратимы. Если же кровоснабжение этой зоны недостаточно, то дистрофические изменения сердечной мышцы в ней закончатся некрозом, увеличив тем самым размеры инфаркта миокарда.

Ещё более важное значение в патогенезе инфаркта миокарда играет так называемый «интактный миокард», на который падает повышенная нагрузка, так как ишемизированный участок сердца асистолирует при сохраняющемся внутрижелудочковом давлении. Поэтому «интактный» миокард вынужден гиперфункционировать, что требует повышенного образования энергии, но в кардиомиоцитах имеется лишь то количество митохондрий, которое обеспечивало энергетику миокарда в пределах гомеостаза. Поэтому при внезапно и резко возросшей нагрузке на мышцу сердца возникает энергетический дефицит, который является сигналом для включения компенсаторных процессов, направленных на развитие гиперплазии внутриклеточных структур, и в первую очередь — митохондрий.

Вследствие гиперфункции митохондрий происходит и усиленный распад их крист, в связи с чем даже поступающий кислород не может быть полностью использован митохондриями для образования АТФ. Возникает тканевая гипоксия «интактного» миокарда, степень которой тем выше, чем больше гиперфункция и, следовательно, деструкция митохондрий. Появляется угроза развития замкнутого круга, образованию которого препятствуют рекомбинационные изменения митохондрий [158] (см. рис. 5-2 на вклейке). От способности организма быстро включить комплекс компенсаторных реакций и ликвидировать энергетический дефицит миокарда в значительной степени зависит жизнь или смерть больного (см. также главу 5). Если уровень образования энергии в период ишемии адекватен резко возросшему уровню метаболизма, обеспечивающего гиперфункцию сократительного миокарда, то больной переживёт стадию ишемии, а затем, вероятно, и стадию некроза, при которой нагрузка на сохранившийся миокард снижается в связи с падением внутрижелудочкового давления и включением комплекса других компенсаторных и приспособительных реакций. В таком случае острая ИБС закончится организацией участка инфаркта миокарда и развитием гипертрофии мышцы сердца.

Из изложенного очевидно, что выделение ишемической стадии в патогенезе инфаркта миокарда необходимо, так как в эту стадию погибает большинство больных, в миокарде нарастают тяжёлые обменные нарушения, делающие ишемические изменения необратимыми, возникает энергетический дефицит, включающий комплекс компенсаторных механизмов, а также решается судьба периинфарктной зоны. Таким образом, патогенез инфаркта миокарда складывается из ишемической (донекротической) и некротической стадий и стадии рубцевания (организации).

Морфогенез

**Ишемическая стадия** инфаркта миокарда длится 18–24 ч и характеризуется развитием ишемической дистрофии сердечной мышцы в области нарушения кровообращения. 60% больных умирает в эту стадию инфаркта миокарда.

**Макроскопически** признаков ишемии мало — умеренно дряблый миокард с неравномерным кровенаполнением. Поэтому для макроскопической диагностики ишемической стадии инфаркта миокарда используют несколько проб и реакций.

Проба с теллуридом калия основана на том, что при помещении кусочков миокарда в раствор с теллуридом калия в мышечной ткани, содержащей кислород, теллурид восстанавливается до теллура, имеющего тёмный цвет, а участки ишемии, не содержащие кислорода, остаются бледными.

Аналогичный принцип используется в реакции на окислительно-восстановительные ферменты (реакция с нитросиним тетразолием), при которой жизнеспособный миокард окрашивается в тёмно-фиолетовый цвет.

Люминесцентная микроскопия неокрашенных срезов миокарда выявляет их зеленоватое свечение в участках ишемии.

Поляризационная микроскопия определяет в очагах ишемии пересокращение мышечных волокон, которые ярко светятся на тёмном фоне.

**Микроскопически** и особенно с помощью ЭМ уже через 5–15 мин в зоне ишемии определяются расстройства микроциркуляции, отёк стромы, появляются очаги контрактурных изменений волокон, а также участки гиперрелаксации миофибрилл. Через 4–6 ч контрактурно изменённые миофибриллы сохраняются преимущественно по периферии зоны ишемии, а в очагах ишемии количество релаксированных волокон достигает 60%, что служит показателем необратимости повреждений. Через 30 мин ишемии из миокарда исчезает гликоген, через 2–4 ч падает активность ферментов цикла Кребса, происходит разобщение окисления и фосфорилирования, нарастает анаэробный гликолиз. Через 12 ч активность окислительно-восстановительных ферментов в зоне ишемии гистохимически не определяется. Их слабая активность сохраняется по периферии ишемизированных участков, а в «интактном» гиперфункционирующем миокарде активность этих ферментов возрастает.

Уже через 5–15 мин после прекращения кровотока по коронарной артерии в кардиомиоцитах очага ишемии начинаются деструкция митохондрий и отложение кальция на фрагментах их крист. Появляется и быстро прогрессирует дефицит АТФ, ведущий к угнетению мембранных помп. Нарушается электролитный обмен —

увеличиваются поступление в кардиомиоциты  $\text{Na}^+$ , воды, и потеря ими  $\text{K}^+$ , растёт внутриклеточная концентрация  $\text{Ca}^{2+}$ , соотношение  $\text{K}^+/\text{Na}^+$  падает до 1,2 и ниже, что указывает на необратимость изменений кардиомиоцитов. Уже через 5 мин после нарушения кровоснабжения в зоне ишемии возникает ацидоз, который быстро нарастает, активируя лизосомы, и их гидролазы лизируют распадающиеся внутриклеточные структуры. Этому способствует и активация  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых протеаз, вызывающих разрушение миофиламентов, а также активизирующих фосфолипазы, разрушающие мембраны внутриклеточных структур. В условиях дефицита кислорода происходит перекисное окисление липидов, усиливающее деструкцию клеточных мембран. К 18–20 ч ткани в зоне ишемии начинают распадаться, а в крови повышается концентрация креатининкиназы, глутаминноксалацетаттрансаминазы и некоторых других трансаминаз, которые (наряду с характерными изменениями ЭКГ и появлением признаков асептического воспаления) указывают на развитие некроза миокарда и начало некротической стадии заболевания.

**Некротическая стадия.** Морфологически: ишемический (белый) некроз с геморрагическим венчиком.

Макроскопически инфаркт миокарда имеет неправильную форму, представлен сливающимися очагами серо-жёлтого цвета, по периферии которых располагается зона полнокровия и кровоизлияний.

Микроскопически к концу 1-х суток очаги фуксинофильной дегенерации в миокарде, сливаясь, образуют крупные поля. По периферии очага инфаркта развивается асептическое воспаление: резко гиперемизированные сосуды микроциркуляторного русла с краевым стоянием лейкоцитов, периваскулярные кровоизлияния и выраженная лейкоцитарная инфильтрация. При этом лейкоциты проникают в очаг некроза (рис. 9-11 на вклейке). Через 48 ч некротизированная ткань инфильтрирована лейкоцитами, в инфильтрате появляются макрофаги, начинается глыбчатый распад миофибрилл. В это время гистохимически полностью отсутствуют ферменты цикла Кребса в зоне некроза и резко повышается их активность в функционирующем миокарде. На 4–5-е сут отчётливо увеличивается количество макрофагов в инфильтрате, начинается резорбция некротизированной ткани и появляются фибробласты.

В течение 2 нед происходят миомаляция и резорбция мышечной ткани. Этот период особенно опасен в плане развития острой аневризмы сердца. Вместе с тем уже к началу 2-й нед в области инфаркта начинает формироваться грануляционная ткань. В кардиомиоцитах функционирующего миокарда в этот период уже отчётливо выражена гиперплазия митохондрий и миофиламентов, что приводит к гипертрофии миофибрилл, увеличено количество рибосом в саркоплазме и на мембранах саркоплазматического ретикулаума, увеличивается площадь ядер мышечных клеток и развивается гипертрофия миокарда.

**Стадия организации** (рубцевания). Образование грануляционной ткани начинается на 2-й нед инфаркта миокарда. На 3-й нед практически вся зона замещена созревающими грануляциями, к

4–6-й нед они превращаются в зрелую соединительную ткань. Появляется крупноочаговый кардиосклероз, характеризующий хроническую ИБС. Однако полностью организация инфаркта миокарда и адаптация сердца к новым условиям заканчивается через 2–2,5 мес от начала заболевания. В сохранившемся миокарде прогрессирует гипертрофия мышечной ткани до тех пор, пока масса миокарда не обеспечит его сократительную функцию, адекватную нагрузке.

**Осложнения инфаркта миокарда** (МКБ: I23 Некоторые текущие осложнения острого инфаркта миокарда) подразделяют на осложнения раннего (до 3 нед) и позднего (1–3 мес) периодов болезни.

К осложнениям *раннего* периода относят сердечную астму и отёк лёгких, кардиогенный шок, нарушения сердечного ритма и проводимости, разрыв миокарда, который может произойти в период от 3 до 10 дней (до 15% умерших от инфаркта миокарда), острую аневризму миокарда, формирующуюся в те же сроки, но чаще в период 4–14 дней (20–30% больных), тромбоэмболический синдром, источником которого являются свежие тромботические массы, образующиеся на эндокарде в области инфаркта или в полости аневризмы, отрыв некротизированной сосочковой мышцы и перфорацию межжелудочковой перегородки (1–1,5% наблюдений).

К осложнениям *позднего* периода относят главным образом хроническую аневризму сердца, а также постинфарктный синдром (синдром Дресслера), который связывают с аутоаллергией вследствие приобретения изменёнными белками в области инфаркта миокарда и периинфарктной зоны аутоантигенных свойств. Синдром проявляется развитием перикардита, плеврита, лихорадки и эозинофилии крови и наблюдается у 1–4% больных, перенёсших инфаркт миокарда.

**Исходы.** Острый инфаркт миокарда может закончиться острой сердечной недостаточностью, возможно, с развитием отёка лёгких или отёка и набухания головного мозга. Исходом являются также крупноочаговый кардиосклероз и хроническая ИБС.

**Атипичные формы** инфаркта миокарда встречаются в 2–10% наблюдений этого страдания. Они сложны для диагностики, так как их клиническая симптоматика маскирует истинное заболевание.

**Астматическая** форма встречается у 5–10% больных инфарктом миокарда. Уже в первые часы заболевания развиваются сердечная астма и острый отёк лёгких, связанные либо с резким падением сократительной функции сердца, либо с острым повышением АД. Наиболее ярким симптомом при этом является *удушье*, причём в 50% случаев оно не сопровождается загрудинной болью, особенно у пожилых людей.

**Абдоминальная** (гастралгическая) форма наблюдается в 2–3% инфаркта миокарда при поражении задней стенки левого желудочка или верхушки сердца. У больного развиваются приступы боли в верхней половине живота, рвота, иногда икота, тенезмы, жидкий стул, холодный пот. Нередко больной связывает своё состояние с отравлением пищей, но при абдоминальной симптоматике ЭКГ достаточно типична для инфаркта миокарда.

**Церебральная** форма возникает у 3–5% больных и характеризуется неврологической симптоматикой — переходящими нарушениями мозгового кровообращения и ишемического инсульта, гемипарезом, афазией, потерей сознания и др. Эта симптоматика связана с резким снижением сердечного выброса при остром инфаркте миокарда, нарушениями сердечного ритма (вплоть до фибрилляции желудочков и блокады сердца).

**Безболевая** форма инфаркта миокарда иногда наблюдается у старых или физически очень сильных людей, обычно злоупотребляющих алкоголем. Такие больные испытывают лишь дискомфорт в области груди, однако клинически заболевание проявляется экстрасистолией, тахикардией, реже брадикардией, артериальной гипотензией, тоны сердца глухие, в лёгких — застойные хрипы. Характерен ритм галопа.

**Отёчная** форма наблюдается редко, в основном при инфаркте миокарда задних поверхностей стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, иногда миокарда правого желудочка сердца [104]. Характерно быстрое развитие недостаточности правого желудочка, отёка лёгких и асцита.

## Хроническая ИБС

Хроническая ИБС (МКБ: I25 Хроническая ишемическая болезнь сердца) — хроническая недостаточность коронарного кровообращения. Морфологическими проявлениями хронической ИБС могут быть диффузный мелкоочаговый кардиосклероз, возникающий в результате многократных приступов стенокардии, крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз, хроническая аневризма сердца, формирующаяся обычно на основе постинфарктного кардиосклероза.

## Пато- и морфогенез

Мелкоочаговый диффузный кардиосклероз формируется в результате повторяющихся ишемических повреждений небольших групп кардиомиоцитов, что приводит к их атрофии и замещению соединительной тканью в виде мелких белесоватых рубчиков.

Размеры крупноочагового кардиосклероза зависят от количества и величины некротизированных слоёв миокарда. Особенно выражена рубцовая ткань на месте трансмурального инфаркта миокарда, когда она замещает всю толщину стенки камеры сердца. Крупноочаговый кардиосклероз сопровождается регенерационной гипертрофией миокарда.

Хроническая аневризма сердца чаще формируется под давлением крови при трансмуральном инфаркте миокарда. Она представляет собой мешковидную по-

лость, заполненную тромботическими массами. Иногда может быть исходом острой аневризмы миокарда.

**Осложнения.** Хроническая аневризма сердца может осложниться тромбоэмболическим синдромом, а также тампонадой сердца в результате разрыва её стенки на границе с сохранившимся миокардом. На фоне хронической ИБС возможно развитие повторного инфаркта миокарда.

**Исход хронической ИБС** — хроническая сердечная недостаточность.

## Кардиомиопатии

Кардиомиопатии (КМП; МКБ: I42 Кардиомиопатия) — группа заболеваний сердца некоронарогенной природы, морфологической основой которых является дистрофия миокарда. Клинически для КМП характерны одышка при физической нагрузке, аритмии, тахикардия, головокружение, иногда обмороки; в терминальной стадии — проявления хронической сердечной недостаточности.

## Классификация [122].

- Первичные (идиопатические) КМП: гипертрофическая (обструктивная), дилатационная (конгестивная, застойная), рестриктивная (эндомиокардиальный фиброз), аритмогенная дисплазия правого желудочка (правожелудочковая КМП, болезнь Фонтана).

**Коды МКБ:** I42.1 Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, I42.0 Дилатационная кардиомиопатия, I42.4 Эндокардиальный фиброэластоз, I42.5 Другая рестриктивная кардиомиопатия, I42.8 Другие кардиомиопатии.

- Вторичные КМП: токсические (этанол, кобальт, кокаин, катехоламины, уремия и др.), инфекционные, метаболические (алиментарные, тетауризмозы, амилоидоз, подагра, эндокринопатии и др.), при системных заболеваниях (гранулематозный или гигантоклеточный миокардит, гранулематоз Вегенера, саркоидоз), наследственные нервно-мышечные и др.

**Коды МКБ:** I43.8\* Кардиомиопатия при других болезнях, классифицированных в других рубриках; I43.0\* Кардиомиопатия при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках; I43.1\* Кардиомиопатия при метаболических нарушениях.

**Распространённость.** Первичные КМП встречаются у 7–10 человек на 100 000 населения. Распространённость вторичных КМП соответствует распространённости тех заболеваний, патогенетическим звеном которых они являются.

## ПЕРВИЧНЫЕ КМП

Этиология первичных (идиопатических) КМП полностью не выяснена, хотя известно, что она неодинакова для разных первичных КМП. Зарегистри-

ровано множество мутаций сократительных белков и белков цитоскелета.

### Гипертрофическая КМП

Гипертрофическая (обструктивная) КМП (МКБ: I42.1 Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия) характеризуется выраженной гипертрофией миокарда, преимущественно левого желудочка сердца, что приводит к уменьшению полостей желудочков и нарушению диастолы при нормальной или усиленной систоле.

**Этиология.** Значительную роль отводят наследственному фактору. На это указывают семейный характер заболевания и обнаруженные мутации генов тяжёлой β-цепи сердечного миозина, тропонина Т и тропонина I. Страдают преимущественно мужчины, клинические признаки появляются с 10–20-летнего возраста, чаще около 40 лет.

**Формы.** Выделяют 2 формы заболевания: обструктивную (гипертрофический субаортальный стеноз; МКБ: I42.1 Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия) и необструктивную (диффузная гипертрофическая КМП; МКБ: I42.2 Другая гипертрофическая кардиомиопатия).

**Патогенез.** Предполагают, что при гипертрофической КМП имеется повышенная чувствительность к катехоламинам и это обуславливает его повышенную сократительную функцию. Однако в связи с тем, что у этих больных (помимо дефекта миозина и тропонина) имеется врождённая патология образования коллагена, что нарушает формирование стромы миокарда и приводит к дезорганизации миофибрилл, усиленная сократительная функция кардиомиоцитов приводит к их гибели, замещению соединительной тканью и прогрессированию диффузного фиброза мышцы сердца.

**Морфогенез.** Гипертрофическая КМП характеризуется увеличением массы сердца до 500–700 г, иногда даже больше. Толщина стенки левого желудочка составляет 2,5–3 см, верхушка сердца заострена. Размер полостей сердца уменьшен, клапанный аппарат и венечные артерии не изменены. Характерна асимметричность гипертрофии стенки левого желудочка. При этом толщина межжелудочковой перегородки в 1,5–2 раза превышает толщину стенки левого желудочка, в результате чего просвет его выносящего тракта суживается. Возникает *обструктивная форма* гипертрофической КМП. Кроме этого варианта асимметрии, встречается среднежелудочковая гипертрофия — ниже выносящего тракта левого или правого желудочков, а также асимметричная гипертрофия верхушки сердца. Вместе с тем может иметь место *симметричная, или диффузная, форма* гипертрофической КМП, при которой гипертрофия стенок левого желудочка выражена равномерно, почему и нет обструкции выносящего тракта.

**Микроскопия.** Специфическими признаками заболевания являются хаотичное расположение миофибрилл, особенно в межжелудочковой перегородке, зазубренность контуров ядер кардиомиоцитов, вокруг которых имеется светлый ободок («гало»). Среди неспецифических признаков — резко выраженная гипертрофия кардиомиоцитов в сочетании с диффузным склерозом стромы, очаги контрактурных изменений миофибрилл и миоцитолита.

### Дилатационная КМП

Дилатационная КМП (МКБ: I42.0 Дилатационная кардиомиопатия) — диффузное поражение миокарда с расширением полостей сердца и резким снижением его сократительной функции. Эта КМП составляет 60% всех идиопатических КМП и чаще наблюдается у мужчин в возрасте 10–30 лет.

**Клинические проявления** заключаются в жалобах на одышку и утомляемость при физической нагрузке, кашель, кровохарканье, аритмию и боли в области сердца. Характерны также бледность кожных покровов, акроцианоз, симптомы нарастающей сердечной недостаточности. Большинство операций трансплантации сердца производится в связи с дилатационной КМП.

**Этиология и патогенез.** Среди причин: множественные делеции митохондриальной ДНК, мутации гена тафацина (синдром Барта), а также латентно протекающий вирусный миокардит. Предполагается, что в динамике заболевания происходят атрофия и гибель кардиомиоцитов, в ответ на которую развиваются интерстициальный фиброз и гипертрофия сохранившихся мышечных волокон.

**Морфогенез.** Характерна резкая дилатация всех полостей сердца, масса его достигает 600–800 г, а иногда даже 1200 г. Сердце приобретает шаровидную форму за счёт расширения в поперечном размере, который соответствует или превышает продольный размер, верхушка сердца сглаживается. При этом толщина стенки левого желудочка хотя и составляет 2–2,5 см, однако она не соответствует массе сердца. Клапанный аппарат и венечные артерии не изменены.

**Микроскопические изменения** не специфичны и заключаются в чередовании атрофированных и гипертрофированных мышечных волокон, очагов контрактурных изменений миофибрилл и участков миоцитолита, иногда с небольшой клеточной реакцией. Имеются мелкоочаговый кардиосклероз и увеличение межмышечной жировой ткани. На ультраструктурном уровне отмечается расхождение вставочных дисков кардиомиоцитов, что является основной электрической нестабильности миокарда.

Таким образом, диагноз дилатационной КМП устанавливается только на основании комплекса клинико-морфологических изменений.

### Рестриктивная кардиомиопатия

Рестриктивная КМП (МКБ: I42.4 Эндокардиальный фиброэластоз, I42.5 Другая рестриктивная кардиомиопатия) — заболевание миокарда, характеризующееся ригидностью стенок желудочков сердца (чаще левого) и выраженным фиброзом эндокарда, что препятствует

диастолическому наполнению и приводит к нарушению функции АВ-клапанов.

**Клинически** характерны одышка при физической нагрузке, утомляемость, боли в сердце, аритмии, иногда обмороки. Прогрессируют признаки сердечной недостаточности, гипертензии малого круга с развитием лёгочно-сердечной недостаточности.

**Этиология** неизвестна. Наиболее вероятной причиной рестриктивной КМП считают изолированный пристеночный эндокардит Лёффлера. Предполагают, что эндокардиальный фиброз может быть обусловлен избытком в организме церия при дефиците магния, что отмечается у жителей некоторых африканских стран, где чаще и наблюдается рестриктивная КМП. В России она встречается очень редко.

**Морфогенез.** Заболевание характеризуется грубым фиброзом эндокарда левого, реже правого желудочков сердца с очагами гиалиноза, обызвествления и уменьшением полости желудочка. Часто склероз распространяется на заднюю створку митрального клапана и на субэндокардиальные слои сердца, сократительная функция которого существенно снижается. Нередко в полостях сердца образуются пристеночные тромбы. Распространение процесса на проводящую систему ведёт к появлению аритмий.

**Микроскопически** (помимо выраженного фиброза и гиалиноза эндокарда и миокарда) наблюдаются гибель кардиомиоцитов, а также незначительная очаговая круглоклеточная инфильтрация и гипертрофия сохранившихся мышечных волокон.

**Осложнения:** тромбоз эмболический синдром, аритмии сердца, внезапная сердечная смерть.

**Исход** неблагоприятный. 70% больных погибают в первые 5 лет после начала заболевания.

### Правожелудочковая кардиомиопатия

Правожелудочковая КМП (МКБ: I42.8 Другие кардиомиопатии) — редкая форма КМП и вместе с тем частая причина синдрома внезапной смерти младенцев, детей, подростков и спортсменов. Типичны желудочковая тахикардия, экстрасистолии, синоатриальная блокада, изредка возможны разрывы правого желудочка и тампонада сердца.

**Этиология** окончательно не установлена, но доказано наличие генетического дефекта (Ж).

**Морфогенез** аритмогенной дисплазии правого желудочка характеризуется истончением стенки желудочка и замещением его миокарда фиброзной и жировой тканью («пергаментное сердце»). Предполагают, что истончение миокарда связано с вялотекущими сливающимися очагами некроза в мышце сердца.

### ВТОРИЧНЫЕ КАРДИОМИОПАТИИ

Вторичные КМП (МКБ: I43.8\* Кардиомиопатия при других болезнях, классифицированных в других рубриках) — группа заболеваний серд-

ца некоронарогенной природы, в основе которых лежит дистрофия миокарда, являющаяся следствием заболеваний различной этиологии. Наибольшее распространение и (в силу этого) значение имеет алкогольная КМП. Она составляет одно из основных проявлений хронической интоксикации этанолом и его токсическим метаболитом — ацетальдегидом.

### Алкогольная кардиомиопатия

Алкогольная КМП (МКБ: I42.6 Алкогольная кардиомиопатия) является важнейшим звеном патогенеза алкогольной болезни и причиной внезапной сердечной смерти, особенно молодых мужчин, занимая в этом отношении второе место после коронарной болезни сердца.

**Патогенез** алкогольной КМП связан с прямым повреждающим действием алкоголя на цитомембраны и на мембраны внутриклеточных структур кардиомиоцитов. Деструкция крист митохондрий приводит к появлению тканевой гипоксии, энергетического дефицита и атрофии части мышечных клеток. Кроме того, накопление в них ацетальдегида способствует разобщению окисления и фосфорилирования. Гипоксия усиливается в результате атеросклероза венечных и внутримышечных сосудов, а также периваскулярного склероза, характерного для хронической алкогольной интоксикации. Прямое действие этанола, гипоксия, активация лизосомальных гидролаз, перекисное окисление липидов приводят к повышению проницаемости клеточных мембран и нарушениям электролитного обмена. По мере атрофии части мио-фибрилл и склероза стромы миокарда развиваются гипертрофия сохранившихся кардиомиоцитов и липоматоз стромы миокарда. Не исключено, что в результате всех указанных изменений в мышце сердца при алкогольной КМП накапливаются аритмогенные вещества, создающие электрическую нестабильность миокарда. С этим можно связать характерные для этой патологии экстрасистолии и приступы аритмии, нередко заканчивающиеся фибрилляцией желудочков.

**Морфогенез.** Сердце при алкогольной КМП умеренно гипертрофировано, но иногда может иметь нормальную массу. Под эпикардом выражен слой жировой клетчатки. Полости сердца (особенно левого желудочка) расширены, миокард дряблый, на разрезе желтоватого цвета за счёт жировой дистрофии видны мелкие рубчики и соединительнотканнные прослойки. Венечные артерии либо вообще не поражены атеросклерозом, либо он представлен начальными стадиями без стенозирования просветов сосудов. Микроскопически для алкогольной КМП характерны чередование атрофичных и гипертрофированных мышечных волокон, жировая дистрофия кардиомиоцитов. Встречаются очаги пересокращения миофибрилл, иногда вокруг таких повреждений отмечается незначительная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Характерно разрастание жировой клетчатки в межмышечной строме и вокруг интрамуральных сосудов.

Если после эксцесса пьянства алкогольная КМП заканчивается внезапной сердечной смертью, отмечаются множественные очаги миоцитолитизиса, исчезновение поперечной исчерченности миофибрилл в результате расплавления дисков Z, что связано с прямым действием на кардиомиоциты ацетальдегида, накапливающегося в крови при массивном поступлении в организм алкоголя и снижении базального метаболизма печени. Отмечаются также отчётливые изменения реологии крови и нарушения её микроциркуляции.

**Осложнения.** Алкогольная КМП может способствовать развитию хронической сердечной недостаточности, которая уменьшается после прекращения употребления алкоголя. Частым осложнением является электрическая нестабильность сердца, заканчивающаяся фибрилляцией его желудочков.

### Другие кардиомиопатии

Морфология других вторичных КМП имеет некоторые особенности, обусловленные причиной и патогенезом основного заболевания (инфекции, амилоидоз, различные эндокринопатии и др.). Поэтому для вторичных КМП в МКБ нет специальной рубрики, но в рубрику идиопатических КМП I42 включены алкогольная КМП — I42.6, а также КМП, обусловленная действием внешних факторов, — I42.7, куда следует отнести кобальтовую КМП. Остальные вторичные КМП включены в рубрику I43, куда входят КМП, встречающиеся при болезнях, классифицированных в других рубриках.

## Воспалительные заболевания сердца

Стенка сердца состоит из 3 разнородных оболочек, этим объясняется нередкое развитие изолированного воспаления одной из них — эндокардита, миокардита или перикардита, хотя при определённых условиях в воспалительный процесс могут вовлекаться все оболочки сердца, и возникает панкардит.

### ЭНДОКАРДИТЫ

Эндокардит (МКБ: I33 Острый и подострый эндокардит) — воспаление внутренней оболочки сердца различной этиологии — занимает 4-е место среди болезней сердца после ишемических поражений миокарда, его изменений, возникающих при гипертрофии и лёгочном сердце. Мужчины болеют примерно в 3 раза чаще женщин.

**Классификация.** На основании этиологических и клинико-морфологических признаков выделяют следующие виды эндокардитов:

- инфекционный септический (бактериальный) эндокардит, которому с морфологических позиций соответствует язвенный или полипозно-язвенный эндокардит и который может протекать в форме острого, подострого и затяжного септического эндокардита;
- неинфекционный тромбэндокардит, текущий как полипозный или бородавчатый эндокардит;
- ревматический эндокардит, морфологическим проявлением которого является бородавчатый или фибропластический эндокардит;
- париетальный фибропластический эозинофильный эндокардит Лёффлера.

Наиболее часто поражается эндокард клапанов сердца, значительно реже возникает воспаление на париетальном эндокарде и на эндокарде сухожильных хорд. Нередко встречается сочетание воспаления этих отделов эндокарда.

### ИНФЕКЦИОННЫЙ СЕПТИЧЕСКИЙ ЭНДОКАРДИТ

Инфекционный септический, или бактериальный, эндокардит (МКБ: I33.0 Острый и под-острый инфекционный эндокардит) представляет собой в основном форму сепсиса и протекает с выраженной гиперергической реакцией.

Предпосылкой для этого эндокардита почти всегда является бактериемия, особенно при септикопиемии. В 60–80% заболевание вызывают стрептококки и энтерококк, в 30% — стафилококки, а также грамотрицательные микробы и другие редкие возбудители — патогенные грибки, риккетсии. Примерно у 10–30% больных инфекционным эндокардитом не находят в крови возбудителей инфекции.

Воспаление локализуется на клапанах сердца, значительно реже — в париетальном эндокарде. В 70% наблюдений инфекционному эндокардиту предшествуют другие заболевания (скарлатина, дифтерия, пневмония, ангина, брюшной и сыпной тиф, туберкулёз, сифилис и др.), а также болезни, вызывающие тяжёлые изменения клапанов сердца. Так, в 6,5% эндокардит развивается при врождённых пороках сердца, примерно в 10% случаев инфекционный эндокардит возникает на клапанах, склерозированных в результате ревматизма; при синдроме пролапсуса створок митрального клапана инфекционный эндокардит развивается примерно в 6%, а при гипертрофической обструктивной КМП — в 5–9% наблюдений. После операций на сердце он встречается примерно в 2% случаев. Нередко этот эндокардит возникает у алкоголиков и токсикоманов, у пациентов, которым проводится гемодиализ или иммуносупрессивная терапия.

В развитии острого инфекционного эндокардита, очевидно, ведущую роль играют иммунокомплексные механизмы. В зависимости от количества и особенностей инфекта могут образовываться разные виды ЦИК, определяющих особенности течения, клинику и морфологию заболевания.

По характеру течения выделяют: острый бактериальный эндокардит, протекающий около 2 нед; подострый инфекционный эндокардит (протекает в течение 6 нед, из-



редка до 3 мес), затяжной септический эндокардит, протекающий в течение многих месяцев и даже лет.

**Острый бактериальный эндокардит** возникает обычно на интактных клапанах сердца при тяжёлых общих инфекциях и при септикопиемии. В 80% случаев он бывает вызван золотистым стафилококком, в 20% — другими возбудителями (пневмококки, гонококки, патогенные грибы, риккетсии). На эндокарде клапанов возникают язвенные или язвенно-полипозные изменения, быстро формирующие порок сердца.

**Макроскопически** в начале процесса по краям створок митрального, иногда аортального клапанов появляются мелкие гранулярные образования величиной от нескольких миллиметров до сантиметра и более, жёлтого или тёмно-коричневого цвета. Под ними обнаруживаются язвенные дефекты клапанов, которые увеличиваются и распространяются вглубь, могут переходить на сухожильные хорды и пристеночный эндокард. Часто изъязвление створок клапанов приводит к появлению их аневризмы, а в 50% смертельных случаев происходит перфорация створок клапана. По краям язвенных дефектов образуются тромбы, и эндокардит становится язвенно-полипозным. При острых эндокардитах, вызванных бактериями или риккетсиями (например, при Q-лихорадке), объём тромботических масс относительно невелик, а при эндокардитах, вызванных патогенными грибами, полипозные разрастания могут быть большими и крошащимися.

**Микроскопически** на некротизированной поверхности клапана часто видны колонии микробов и тромботические массы. Ткани клапана набухшие, пронизаны фибрином, нередко инфильтрированы ПЯЛ, которые иногда могут отсутствовать. Изредка в инфильтрате имеются гистиоциты и фибробласты. При затихании процесса тромботические массы подвергаются организации, колонии микробов обычно петрифицируются, створки клапана сморщиваются и деформируются.

**Осложнения** — отрыв части клапанов, сухожильных хорд, кусочков тромбов с развитием тромбоэмболического синдрома, в том числе инфаркта миокарда. При эмболии инфицированными тромботическими массами в миокарде могут возникать мелкие абсцессы. Возможно развитие диффузного пролиферативного гломерулонефрита и узелков Ослера в коже (как проявление гиперчувствительности).

**Подострый инфекционный эндокардит** встречается в 50% наблюдений септического эндокардита, хотя в последние годы он наблюдается реже. Процесс развивается как на склерозированных, так и на неизменённых клапанах сердца. Воспаление чаще возникает изолированно в аортальном, реже в митральном клапане и приводит к развитию соответствующего порока сердца. Морфологически это обычно полипозно-язвенный эндокардит. Очаги некроза, вокруг которых возникают моноуклеарные

инфильтраты, могут обнаруживаться и в пристеночном эндокарде, и в трабекулах.

**Затяжной септический эндокардит** (*sepsis lenta*) составляет 45% всех инфекционных эндокардитов.

В 50% наблюдений он связан с зеленым стрептококком, другие возбудители встречаются реже. Как правило, затяжной септический эндокардит развивается на клапанах, склерозированных и деформированных в результате атеросклероза или сифилиса, иногда при врождённых пороках клапанов сердца и называется *вторичным*. Вместе с тем в 18–25% затяжной септический эндокардит возникает на неизменённых клапанах и называется *первичным* (болезнь Черногубова). В последние годы отмечаются снижение количества вторичных затяжных септических эндокардитов и рост первичных, причём у людей более молодого возраста, в то время как вторичный затяжной септический эндокардит чаще наблюдается у людей после 50 лет. Вместе с тем характер поражения клапанов остаётся стабильным: изолированное поражение клапанов встречается в 73% случаев, из них в 53% поражается аортальный клапан, в 3 раза реже (16%) — митральный (обычно при сепсисе у наркоманов или как осложнение, связанное с внутрисердечным катетером); сочетанное поражение митрального и аортального клапанов отмечается в 27%, трикуспидального — в 19%.

**Морфологически** динамика затяжного септического эндокардита как бы повторяет морфогенез острого и подострого инфекционного эндокардита, приобретая некоторые морфологические особенности. Для затяжного септического эндокардита характерны язвенные дефекты створок клапанов, сухожильных хорд, иногда пристеночного эндокарда с массивными суховатыми крошащимися тромботическими наложениями. Вокруг очагов некроза лимфогистиоцитарные инфильтраты, иногда видны гигантские клетки и колонии микробов. Затем под тромботическими наложениями появляется грануляционная ткань, которая, созревая, сморщивает клапан. Деформация клапана усиливается и в результате организации тромботических масс. В связи с тем, что для заболевания свойственно хроническое рецидивирующее течение, в клапане одновременно можно видеть организованные и свежие тромбы, рубцующиеся и свежие участки некроза и изъязвлений (рис. 9-12 на вклейке). В клапанах, сухожильных хордах и в париетальном эндокарде имеются изменения, отражающие иммунное воспаление, — очаги набухания и дезорганизации соединительной ткани, лимфомакрофагальная инфильтрация, иногда небольшие тромботические наложения на неизменённом эндокарде.

**Осложнения и причины смерти** больных затяжным септическим эндокардитом те же, что и при подостром инфекционном эндокардите. Нередко чётко дифференцировать подострый септический эндокардит от затяжного септического трудно, в связи с чем в клинике обычно эти две формы эндокардита рассматриваются как одно заболевание.

### Неинфекционный тромбоэндокардит

Неинфекционный тромбоэндокардит [абактериальный тромбоэндокардит, минимальный эндокардит, дегенеративный бородавчатый эндо-

кардит, марантический (терминальный) эндокардит, небактериальные тромботические вегетации и др.] развивается у резко ослабленных больных, а также при эндогенных и экзогенных интоксикациях. Характерно образование на эндокарде клапанов (в основном левого желудочка) стерильных тромботических наложений, но воспаления, как такового, нет. Поэтому название «эндокардит», т.е. воспаление эндокарда, имеет лишь историческое значение. Под тромботическими бородавчатыми наложениями по краю створок митрального или аортального клапанов (значительно реже — трикуспидального) находят небольшие скопления фибробластов, моноцитов и макрофагов. Неинфекционный тромбоэндокардит — скорее проблема реологии крови в русле геронтологии или аллергологии, чем проблема воспаления.

### Ревматический эндокардит

Ревматический эндокардит (МКБ: I01.1 Острый ревматический эндокардит), так же как «атипический» небактериальный бородавчатый эндокардит Либмана—Сакса и эндокардит при ревматоидном артрите, является частью патогенеза ревматизма, СКВ и ревматоидного артрита (см. главу 16) и приводит к развитию клапанных пороков сердца.

### Эндокардит Лёффлера

Париетальный фибропластический эозинофильный эндокардит Лёффлера [фибропластический париеальный эндокардит с эозинофилией, эндокардит Лёффлера; МКБ: I42.3 Эндомиокардиальная (эозинофильная) болезнь].

**Этиология** неизвестна. Заболевание было описано Лёффлером (1936 г.) как сочетание эндомиокардита, эозинофилии крови и эозинофильных васкулитов кожи и внутренних органов.

**Патогенез** эндокардита Лёффлера связывают с иммунными нарушениями. Характерным является сочетание абсолютной эозинофилии крови и поражения париеального эндокарда с последующим развитием его выраженного фиброза, утолщения, сужения камер сердца. Заболевание заканчивается сердечной недостаточностью. По существу, правильнее говорить об эндомиокардите, так как практически всегда в процесс вовлекается миокард, особенно его субэндокардиальные отделы.

**Морфогенез** эндокардита Лёффлера складывается из 3 стадий.

**Острая, или некротическая, стадия** продолжается 5–6 нед и характеризуется воспалением париеального эндокарда с тромботическими наложениями обычно в обоих желудочках сердца, но больше левого, особен-

но в области верхушки. Воспаление распространяется на субэндокардиальные отделы миокарда, где появляются очаги некроза. В инфильтрате много эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток, встречаются нейтрофильные лейкоциты. Кроме того, развивается эндартериит или панартериит ветвей коронарных артерий, а также сосудов кожи и внутренних органов.

**Тромботическая стадия.** Обе полости сердца обычно несколько сужены, может быть небольшая эксцентрическая гипертрофия миокарда. На париеальном эндокарде левого желудочка, особенно в области верхушки, а также в правом желудочке по ходу приносящего тракта располагаются организуемые тромбы. Микроскопически обнаруживаются фибрирование и утолщение эндокарда обоих желудочков. Между утолщённым эндокардом и миокардом имеется зона грануляций. Часть мышечных волокон гипертрофируется, часть — атрофируется. На месте некрозов развивается сетчатый или очаговый фиброз, особенно в субэндокардиальном и среднем слоях миокарда, а также периваскулярный склероз.

**Стадия фиброза.** Камеры сердца сужены, париеальный эндокард обоих желудочков белесоватый, плотный, особенно по ходу приносящих трактов и в области верхушки сердца. Нередко отмечается выраженный фиброз папиллярных мышц и сухожильных хорд, особенно задней створки митрального клапана, в результате чего может возникнуть порок сердца. Иногда развивается порок аортального клапана.

**Микроскопически** отмечается выраженное утолщение эндокарда за счёт склероза, который в виде пальцевидных рубцов распространяется на субэндокардиальный и средний слои миокарда. Вокруг склерозированных участков умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация с наличием отдельных эозинофилов. Наблюдается также склероз сосудов. Эта стадия эндокардита гистологически не отличается от эндомиокардиального фиброза жителей Южной Африки. Не исключено, что речь идёт об одном и том же заболевании.

### МИОКАРДИТЫ

Миокардиты (МКБ: I40 Острый миокардит) различного происхождения встречаются в 5% всех вскрытий.

**Классификация.** Не существует общепринятой классификации миокардитов. Предлагается делить миокардиты на неспецифические, гранулематозные и гигантоклеточные, а также идиопатические и сопутствующие другим заболеваниям и т.п. Мы полагаем, что в основе классификации миокардитов должен лежать прежде всего нозологический принцип. Поэтому следует выделять **первичный** (идиопатический миокардит Абрамова—Фидлера) и **вторичный** миокардиты. Среди последних целесообразно выделить несколько этиологических групп миокардитов: *инфекционные миокардиты* (вирусный, бактериальный, паразитарный, грибковый); *инфекционно-аллергические миокардиты* (воспаление миокарда при ревматических болезнях, гигантоклеточном артериите, гранулематозе Вегенера, генерализованном саркоидозе и др.); *токсические миокардиты*, среди которых целесообразно выделять инфекционно-токсические типа дифте-

рийного миокардита, метаболические, связанные как с воздействием на миокард токсических продуктов метаболизма, образовавшихся под влиянием различных ядов (фосфора, мышьяка и др.), так и в результате действия эндотоксинов (уремический миокардит), а также лекарственные миокардиты.

### Идиопатический миокардит Абрамова—Фидлера

Идиопатический миокардит Абрамова—Фидлера (МКБ: I51.4 Миокардит неуточнённый) диагностируется в тех случаях, когда неизвестна этиология основного заболевания, сопровождающегося развитием миокардита.

Обсуждается возможная этиологическая роль вирусной инфекции и медикаментов, а также аллергических механизмов, тем более, что больные миокардитом Абрамова—Фидлера страдают также миоцитом, миастенией, некоторыми формами тимом. Встречаются диффузные и гранулематозные формы этого миокардита. Он может протекать остро, с быстро наступающим смертельным исходом, но имеются и латентные формы течения болезни.

**Микроскопически** воспалительный инфильтрат состоит из лимфоцитов, плазмоцитов, отдельных гранулоцитов, а также гигантских клеток, которые, по мнению многих авторов, имеют миогенное происхождение. В центре инфильтратов образуются очаги некроза с последующим рубцеванием этих участков, что приводит к выраженному кардиосклерозу.

### Инфекционные миокардиты (МКБ: I40.0 Инфекционный миокардит)

#### Вирусный миокардит

Чаще всего встречается вирусный миокардит (МКБ: I41.1\* Миокардит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках), обусловленный кардиотропностью определённых вирусов, особенно пикорнавирусов. В процесс нередко вовлекается перикард. Такой миоперикардит обычно является следствием вирусного поражения верхних дыхательных путей. Спектр вирусов, вызывающих миокардит, довольно широк, наиболее часто обнаруживаются вирусы Коксаки и ЕСНО-вирусы, а также вирусы гриппа и краснухи. Иногда вирусный миокардит возникает при вирусном гепатите, инфекционном мононуклеозе, кори, полиомиелите, пситтакозе и др.

**Патогенез** вирусного миокардита рассматривается в рамках иммунологических реакций. Кардиотропные вирусы вызывают лизис кардиомиоцитов. При этом появляются антивирусные и активирующие компонент АТ (IgM, IgG). В капсиде вируса содержится глико-протеин, имеющий молекулярное сходство с глико-протеинами сарколеммы кардиомиоцитов. CD4<sup>+</sup> Т-клетки сенсибилизируют CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, которые разрушают инфицированные вирусом кардиомиоциты. При этом стимулируются естественные

клетки-киллеры. В ответ на разрушение кардиомиоцитов, индуцируемое вирусом, развивается аутоиммунная реакция, приводящая к деструкции мышечных клеток сердца, причём уже после того, как организм очистится от вирусов. Переход же вирусного миокардита в рестриктивную КМП связывают с уменьшением активности Т-лимфоцитов-супрессоров.

**Морфогенез.** Вирусный миокардит имеет некоторые особенности в зависимости от пола больных или плодов. Так, в первый триместр беременности он наиболее часто связан с заболеванием краснухой и сопровождается образованием в эндокарде и субэндокардиальных слоях миокарда ареактивных некрозов. В последнем триместре беременности миокардит у плодов чаще связан с Коксаки-инфекцией и именно с этим миокардитом связан фиброэластоз эндокарда у новорождённых. При вирусном миокардите у новорождённых наблюдаются очаги некроза миофибрилл, вокруг которых формируется вначале гранулематозная реакция, быстро сменяющаяся очаговым гистиолимфоцитарным инфильтратом. Затем в этих участках развивается грануляционная ткань, а в некротизированные кардиомиоциты может откладываться известь.

У взрослых вирусный миокардит обычно поражает заднюю стенку предсердий, перегородку сердца и его верхушку. Иногда воспаление поражает лишь миокард в области АВ-узла, и миокардит протекает с нарушениями ритма сердца. В ранних стадиях заболевания развивается гиперэозинофилия отдельных групп миофибрилл, в интерстиции появляется серозный экссудат. Затем происходит глыбчатый распад мышечных волокон, образуются очаги некроза, вокруг которых нарастает лимфоплазмощитарная и моноцитарная инфильтрация. Нередко присоединяется серозно-фибринозный перикардит. В дальнейшем очаги некроза склерозируются, развивается компенсаторная гипертрофия миокарда.

#### Бактериальные миокардиты

Бактериальные миокардиты (МКБ: I41.0\* Миокардит при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках) встречаются несколько реже, чем вирусные. Они возникают при воздействии на миокард токсинов бактерий или как проявление аллергических реакций, связанных с инфекционным заболеванием. Обычно миокардит развивается через 2–3 нед после начала тонзиллита, туберкулёза лёгких, скарлатины, сальмонеллёзной или менингококковой инфекции и др. Различные типы миокардитов имеют достаточно характерную топографию поражений миокарда.

**Гнойный миокардит**, который возникает при септикопиемии или *остром язвенном эндокардите*, имеет наиболее яркую морфологическую картину. В миокарде выявляются множественные абсцессы величиной с булавочную головку, в которых обнаруживаются стафилококки или стрептококки, изредка — патогенные грибы. Если абсцессы расположены субэндокардиально, может возникнуть абсцесс на внутренней

поверхности сердца, а если он расположен субэпикардially, то развивается гнойный перикардит.

**Туберкулёзный миокардит** встречается редко. В миокарде появляются мелкие многочисленные туберкулёзные гранулёмы. Крупные туберкулёзные бугорки встречаются чрезвычайно редко.

**Паразитарный миокардит** (МКБ: I41.2\* Миокардит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках). При протозойных заболеваниях миокард также может вовлекаться в процесс, особенно при токсоплазмозе. Паразитарный миокардит могут также вызвать некоторые трипаносомы (миокардит Шагаса), трихины (интерстициальный эозинофильный миокардит), эхинококк и другие паразиты. Патогенез этих миокардитов принципиально сходен: паразит проникает в кардиомиоциты, размножается в них, в результате чего они разрушаются. Вокруг очагов некроза миофибрилл возникают инфильтраты из лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов и других гранулоцитов. В дальнейшем процесс может протекать латентно, очаги некроза склерозируются, но жизнедеятельность паразитов продолжается. Поэтому при некоторых паразитарных миокардитах могут развиваться аневризмы сердца, аритмии, а токсоплазменный миокардит в 50% случаев приводит к остановке сердца.

#### **Инфекционно-аллергический миокардит**

Ведущим звеном патогенеза этого миокардита (МКБ: I51.4 Миокардит неуточнённый) является длительный контакт с возбудителями, в результате чего в организме развивается реакция клеточной гиперчувствительности. Изменения возникают преимущественно в правых отделах сердца, его верхушке и в межжелудочковой перегородке. Здесь в строме миокарда, преимущественно периваскулярно, образуются серозный экссудат, а также очаговые некробиотические и некротические изменения миофибрилл, диффузные и очаговые лимфоплазмочитарные и моноцитарно-макрофагальные инфильтраты, которые иногда могут принимать гранулематозный характер — при некоторых ревматических заболеваниях, туберкулёзе, саркоидозе и др.

**Ревматический миокардит.** Среди инфекционно-аллергических миокардитов наиболее часто встречается ревматический миокардит, составляющий обязательный компонент ревматизма (см. главу 16).

#### **Гигантоклеточный миокардит**

Гигантоклеточный миокардит встречается при генерализованном саркоидозе, гигантоклеточном артериите, гранулематозе Вегенера, при некоторых видах тимом. Это относительно редкое заболевание, при котором в миокарде преимущественно левой половины сердца и в межжелудочковой перегородке находят гранулёмы из гигантских клеток саркоидного типа.

**Морфогенез.** При вскрытии умерших от генерализованного саркоидоза с наличием саркоидного миокардита отмечаются увеличение сердца, расширение его полостей, особенно левого желудочка; нередко фиброз эндокарда по ходу приносящего тракта.

**При микроскопическом исследовании** наблюдаются гипертрофированные и атрофированные мышечные волокна. В кардиомиоцитах — перинуклеарные вакуоли, просветление саркоплазмы. Имеются сетчатый кардиосклероз и крупные рубцы. В рубцах и в несклерозированном миокарде находят отдельные гранулёмы из лимфоцитов, гистиоцитов и гигантских клеток типа Пирогова—Лангханса. Вокруг гранулём глыбчатый распад миофибрилл и незначительная лимфогистиоцитарная инфильтрация.

#### **Токсический миокардит**

Токсический миокардит — широкая группа воспалительных заболеваний миокарда. Наибольшее значение имеют дифтерийный и лекарственный миокардиты.

**Дифтерийный (инфекционно-токсический) миокардит** возникает при дифтерии и при противодифтерийных вакцинациях.

**Патогенез.** Дифтерийный токсин, имея сходную молекулярную структуру с цитохромом С, замещает его в цикле Кребса. Это нарушает в митохондриях кардиомиоцитов окислительное фосфорилирование, транспорт жирных кислот, а также рибосомальный синтез протеинов. Вследствие этих метаболических нарушений развиваются выраженная жировая дистрофия и распад кардиомиоцитов.

**Морфологически** наблюдаются очаговая эозинофилия и некроз мышечных волокон («восковидная дегенерация»), а в интерстиции, преимущественно периваскулярно, появляются серозный экссудат и небольшие очаговые лимфоплазмочитарные инфильтраты. Некроз миофибрилл приводит к коллапсу стромы, миокард частично теряет свойства функционального синцития, что приводит к фибрилляции желудочков и может составлять один из компонентов острой сердечной недостаточности, развивающейся на 2-й неделе заболевания. Сердце увеличивается за счёт расширения всех полостей, дряблое. Если больной выживает, очаги некроза подвергаются организации, и развивается сетчатый кардиосклероз.

**Лекарственный (эозинофильный, «гиперчувствительный») миокардит** возникает при пере-

дозировке или индивидуальной непереносимости к некоторым ЛС. В основе воспаления миокарда лежит реакция ГЗТ. Миокардит развивается в субэндокардиальном слое преимущественно левых отделов сердца и в межжелудочковой перегородке, где возникают множественные очаги миоцитолита и некроза мышечных волокон. В интерстиции диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, особенно много эозинофильных гранулоцитов. В мелких сосудах признаки васкулита. Иногда в воспалительный процесс вовлекаются перикард и париетальный эндокард, и в таких случаях бывает трудно дифференцировать эозинофильный миокардит с париетально-фибропластическим эозинофильным эндокардитом Лёффлера.

*Исход* лекарственного миокардита: сетчатый кардиосклероз, возможны париетальный фиброз эндокарда и фиброз перикарда или констриктивный перикардит. Существует предположение, что такие изменения миокарда могут трансформироваться в рестриктивную КМП.

## ПЕРИКАРДИТЫ

Перикардит (МКБ: I30 Острый перикардит) может быть самостоятельным заболеванием, но чаще он является осложнением других болезней, особенно органов средостения, сердца, лёгких. В связи с этим выделяют первичный изолированный перикардит и группу вторичных перикардитов.

### Первичный перикардит

**Первичный изолированный перикардит** (идиопатический перикардит; МКБ: I30.0 Острый неспецифический идиопатический перикардит) составляет 7–33% всех перикардитов, протекает остро или имеет хроническое рецидивирующее течение. Этиология неизвестна.

*Морфологически* перикардит носит серозный, серознофибринозный или геморрагический характер. В начале заболевания отмечаются отёк и гиперемия обоих листков перикарда, в полости перикарда фибринозный экссудат, который постепенно организуется. Затем в листках перикарда появляется лимфоплазмоцитарная и макрофагальная инфильтрация. При выздоровлении экссудат обычно рассасывается, облитерация полости перикарда возникает крайне редко.

### Вторичные перикардиты

Вторичные перикардиты (МКБ: I30.1 Инфекционный перикардит) — группа перикардитов инфекционной природы, имеющих важное значение в патогенезе ряда заболеваний.

**Неспецифический бактериальный перикардит** наиболее часто развивается при септикопиемии. Стафилококки, пневмококки, стрептококки, кишечная палочка, грамотрицательные бактерии проникают в полость перикарда гематогенным, лимфогенным или контактным путём. Возникает гнойное или гнойно-фибринозное воспаление перикарда. По мере стихания воспаления в экссудате появляются лимфоциты, начинаются склерозирование листков перикарда и организация экссудата. Гнойный перикардит почти всегда заканчивается облитерацией полости перикарда.

**Туберкулёзный перикардит** составляет 7–10% от других перикардитов и обычно наблюдается у пожилых больных. Микобактерия туберкулёза может попасть в перикард гематогенным или лимфогенным путём из лёгких, но чаще — при туберкулёзе медиастинальных лимфатических узлов.

В патогенезе страдания выделяют 3 стадии: вначале развивается фибринозный перикардит (сухая стадия), затем в полости перикарда скапливается до 3 л серозно-фибринозного экссудата с большим количеством лимфоцитов (влажная стадия). Листки перикарда утолщаются, на них появляются туберкулёзные бугорки. В абсорбиционно-констриктивной стадии выпот резорбируется, полость перикарда обычно облитерируется, листки перикарда склерозируются, сохраняя туберкулёзные бугорки.

**Другие перикардиты.** Среди других перикардитов следует упомянуть *вирусный* перикардит, вызываемый вирусами Коксаки, полиомиелита, ЕСНО, гриппа, инфекционного мононуклеоза и др., который характеризуется серозно-фибринозным воспалением. При *ревматизме* также развивается серозный или серозно-фибринозный перикардит. При этом в листках перикарда можно обнаружить гранулёмы Ашоффа–Талалаева. *Уремический* перикардит носит фибринозный или фибринозно-геморрагический характер.

## Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность (МКБ: I50 Сердечная недостаточность) — неспособность сердца обеспечить кровообращение, адекватное функциональной активности и уровню метаболизма в органах и тканях. Такая сердечная недостаточность — *некомпенсированная*. При *компенсированной* сердечной недостаточности соответствие перфузии органа его потребностям достигается за счёт чрезмерного увеличения конечного диастолического объёма желудочков. Сердечная недостаточность может быть также *острой* и *хронической*.

**Этиология.** Выделяют 2 группы факторов, обуславливающих сердечную недостаточность:

- миокардиальные, непосредственно повреждающие миокард (гипоксия, инфекционные агенты, токсические вещества, ЛС, метаболические расстройства типа СД, амилоидоза, гликогеноза, дефицит витаминов, механическая или электрическая травма);
- немиокардиальные — вызывающие функциональную перегрузку сердца (пороки клапанов сердца, гипертонический криз, пароксизмальная тахикардия, анемии) и нарушающие заполнение кровью желудочков сердца (стеноз митрального или трикуспидального клапанов, констриктивный перикардит, фиброз эндокарда, гипертрофическая КМП).

### ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая сердечная недостаточность характеризуется резким уменьшением сократительной способности миокарда, снижением ударного объема и системного давления.

**Этиология.** Причиной острой сердечной недостаточности могут быть острый инфаркт миокарда, тампонада сердца, внезапная сердечная смерть, ряд КМП, фибрилляция желудочков, травма мышцы сердца, отрыв створки клапана и др. Если причина острой сердечной недостаточности ликвидирована и кровообращение восстанавливается, нормализация функций миокарда наступает лишь через несколько дней или недель («оглушённый миокард»).

**Морфогенез.** При левожелудочковой острой сердечной недостаточности (МКБ: I50.1 Левожелудочковая недостаточность) появляются застойные явления в малом круге кровообращения с развитием отёка лёгких. Нередко возникают отёк и набухание головного мозга. При правожелудочковой острой сердечной недостаточности (МКБ: I50.0 Застойная сердечная недостаточность) застойные явления развиваются в большом круге кровообращения — венозное полнокровие внутренних органов и расстройство в них микроциркуляции с явлениями стаза, сладжа, диapedезными кровоизлияниями, признаками белковой и мелкокапельной жировой дистрофии клеток паренхиматозных органов. Изменения в миокарде трудно отличить от морфологии фибрилляции желудочков сердца с развитием контрактурных пересокращений и фрагментации миофибрилл, а также очагов миолиза.

### ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Хроническая сердечная недостаточность развивается в основном у больных хронической ИБС, медленно прогрессирующей дилатационной КМП, а также у страдающих приобретёнными или врождёнными пороками сердца.

**Патогенез.** При хронической сердечной недостаточности системное АД остаётся в пределах нормы (за исключением поздних стадий заболевания) благодаря включению ряда компенсаторных механизмов. В организме больных задерживаются вода и натрий за счёт

активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышенной секреции АДГ и усиления реабсорбции натрия в проксимальных и дистальных канальцах почек. В результате нарастает объём циркулирующей плазмы и усиливается приток крови к желудочкам сердца. Рост конечного диастолического объёма желудочков и их прогрессирующая дилатация приводят к декомпенсации миокарда, когда эффективность механизма Франка–Старлинга снижается. Декомпенсации сердца способствуют отставание роста артериол, капилляров и нервных окончаний от увеличения массы мышечных клеток при компенсаторной гипертрофии миокарда, развивающейся при указанных заболеваниях, а также повышенная потребность миокарда в кислороде во время приступов аритмии и хроническая активация адренергической системы (токсический и гиперметаболический эффект катехоламинов). Задержка воды в организме сопровождается нарастанием периферических отёков. При левожелудочковой и тотальной декомпенсации сердца могут развиваться отёк лёгких и пневмосклероз. Длительная хроническая сердечная недостаточность осложняется кахексией, причиной которой является компенсаторное перераспределение кровотока в центральное русло в ущерб периферическим органам, в частности скелетной мускулатуре, что обуславливает атрофию мышечной и жировой ткани.

**Морфогенез** на начальных этапах хронической сердечной недостаточности имеет некоторые особенности (в зависимости от страдания левого или правого отделов сердца), при выраженной декомпенсации эти различия менее заметны. При левожелудочковой хронической сердечной недостаточности застой крови в полостях левого желудочка и левого предсердия распространяется на вены и капилляры малого круга кровообращения. Развивается бурая индурация лёгких, сопровождающаяся прогрессирующей гипертензией малого круга с характерной перестройкой сосудов лёгких и нарастанием гипертрофии правых отделов сердца. Декомпенсация последних приводит к застою крови в большом круге кровообращения, хроническому венозному полнокровию внутренних органов, плазморрагии, развитию отёков, асцита, гидроторакса, гидрорикарда и анасарки. Прогрессирующая гипоксия активирует фибробласты, что обуславливает фиброзирование стромы паренхиматозных органов и их застойную индурацию.

В сердце развивается миогенная дилатация его полостей, миокард становится дряблым, на разрезе имеет глинистый вид, выражен диффузный мелкоочаговый кардиосклероз. Под эндокардом, особенно папиллярных мышц, можно видеть желтоватые полоски — так называемое «тигровое сердце», отражающее выраженную жировую дистрофию миокарда. При микроскопическом исследовании отмечаются жировая и вакуольная дистрофия кардиомиоцитов, а также проявления основного заболевания, закончившегося декомпенсацией сердца.

Печень увеличена, плотная, с тёмно-красной крапчатостью, с закруглённым краем, серо-жёлтого цвета, на разрезе имеет вид мускатного ореха («мускатная печень»). Микроскопически — полнокровие центральных вен с кровоизлияниями в центрах долек и жировая дистрофия гепатоцитов на их периферии. При длительной хронической сердечной недостаточности появляется капилляризация синусоидов.

В почках явления застойной индурации с выраженным полнокровием мозгового вещества и интермедиарной зоны. Микроскопически — гиалиново-капельная дистрофия эпителия канальцев и склероз стромы.

Явления цианотической индурации развиваются и в селезёнке, что сопровождается спленомегалией (до 300 г). Селезёнка на разрезе тёмно-вишнёвого цвета, даёт большой соскоб пульпы. Микроскопически отмечают атрофия фолликулов и склероз красной пульпы.

В поджелудочной железе на фоне её индурации могут развиваться очаги жирового некроза, некробиотические и некротические изменения клеток экскреторного аппарата.

В надпочечниках застойное полнокровие коркового слоя, мелкие кровоизлияния.

В желудке на фоне венозного застоя в слизистой оболочке могут образовываться острые эрозии и даже язвы.

Головной мозг при хронической сердечной недостаточности набухший, на разрезе выражены полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, периваскулярный отёк.

Кожа при хронической декомпенсации сердца цианотична, уплотнена, на разрезе видны застойное полно-кровие вен дермы и разрастание в ней соединительной ткани.

## Опухоли сердца

Опухоли сердца (МКБ: D15.1 Доброкачественное новообразование сердца, C38.0 Злокачественное новообразование сердца) наблюдаются относительно редко, они могут быть доброкачественными, злокачественными и метастатическими.

**Доброкачественные опухоли** представлены в основном миксомой сердца, встречающейся в 50% всех опухолей сердца, в том числе в 75–80% его доброкачественных новообразований.

**Миксома** наиболее часто обнаруживается в возрасте 40–60 лет, у женщин чаще, чем у мужчин. Основное клиническое проявление — быстро прогрессирующая одышка при физической нагрузке, падение массы тела, слабость, иногда субфебрильная температура, обмороки.

**Морфогенез.** Опухоль растёт экзофитно, поражая в основном левое предсердие. В 3–5% наблюдений опухоль развивается в желудочках сердца, иногда распространяется на клапанный аппарат. Без лечения продолжительность жизни не превышает 1,5–2 лет.

Среди других доброкачественных опухолей в сердце встречаются рабдомиома, мезотелиома, фибромы и липомы. Они имеют типичную морфологию, прогноз без лечения неблагоприятный.

**Злокачественные опухоли** составляют 20–25% всех первичных опухолей сердца, преобладают различные варианты сарком.

**Метастазы** опухолей в сердце наблюдаются у 10% больных раком, меланомой, лейкозами, лимфомой.

Клиническими проявлениями как первичных, так и метастатических опухолей являются сердечная недостаточность, аритмии сердца. Осложнениями могут быть экссудативный перикардит, тампонада сердца, иногда тромбоэмболический синдром.

## Пороки сердца\*

### ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Врождённые пороки сердца проявляются дефектами межжелудочковой или межпредсердной перегородки, клапанного аппарата, стенок сердца, отходящих от него магистральных сосудов, нарушением расположения сердца. Разные пороки сердца, как правило, сочетаются друг с другом, в 10–15% они сопровождаются пороками развития других органов. Частота врождённых пороков сердца в среднем составляет 5–8 на 1000 живорождённых. Начало формирования пороков происходит на 5–8-й нед эмбрионального развития. В этиологии играют роль как наследственные факторы, так и факторы окружающей среды, причём для разных форм пороков значение тех и других неодинаково. Так, в развитии дефектов межпредсердной перегородки доказана первичная роль генетических нарушений, а в отношении дефектов межжелудочковой перегородки такой ясности нет. Частыми внешними причинами могут служить инфекции, развивающиеся в период беременности, среди них особо выделяют роль краснухи в первом триместре. Указывают на этиологическую роль гриппа, сифилиса, туберкулёза, токсоплазмоза (*Toxoplasma gondii*), цитомегаловирусной инфекции. Отрицательное влияние оказывают злоупотребление алкоголем, курение, а также приём во время беременности ряда ЛС.

### Классификация

В зависимости от вовлечённых в патологический процесс анатомических образований врождённые пороки сердца классифицируют по следующим группам.

- I. Нарушение деления полостей сердца: дефекты межпредсердной перегородки, дефекты межжелудочковой перегородки.
- II. Нарушение развития АВ-подушечек: нарушение соединений межжелудочковой и межпредсердной перегородок, атрезия правого АВ-отверстия.

\* Автор раздела «Пороки сердца» — Л.В. Кактурский.

- III. Нарушение деления артериального ствола: общий артериальный ствол, стеноз аорты, стеноз и атрезия лёгочной артерии, транспозиция лёгочной артерии и аорты.
- IV. Пороки магистральных сосудов: коарктация аорты, незаращение артериального (боталлова) протока, аномальный дренаж лёгочных вен.
- V. Пороки коронарных артерий.
- VI. Комбинированные пороки: триада Фалло, тетрада Фалло, пентада Фалло, болезнь Лютамбаше, болезнь Айзенменгера, болезнь Аэрза, синдром Бланда–Уайта–Гарленда.
- VII. Эктопия сердца: декстрокардия, расположение сердца вне грудной клетки.

В зависимости от характера тока крови по камерам сердца и магистральным сосудам врождённые пороки сердца подразделяют следующим образом (рис. 9-13).

- I. Пороки с сохранением нормального направления тока крови: стеноз устья аорты, коарктация аорты, стеноз лёгочной артерии.
- II. Пороки со сбросом крови слева направо (из левых отделов сердца в малый круг кровообращения): незаращение артериального (боталлова) протока, дефекты межпредсердной перегородки, дефекты межжелудочковой перегородки.
- III. Пороки со сбросом крови справа налево (из венозной в артериальную систему):
  - пороки синего типа: тетрада Фалло, транспозиция лёгочной артерии и аорты, общий артериальный ствол, единый желудочек;
  - пороки бледного типа: предсердно-желудочковая коммуникация, общее предсердие, полный аномальный дренаж лёгочных вен.

Наиболее тяжёлыми считаются комбинированные пороки синего типа, которые сопровождаются сбросом крови из венозной в артериальную систему (справа налево) и сопровождаются выраженным цианозом.

Среди врождённых пороков сердца наиболее распространены дефекты межжелудочковой перегородки, доля которых составляет 20–30%. Примерно по 10% приходится на такие пороки, как незаращение артериального протока, дефекты межпредсердной перегородки, коарктация аорты, стеноз лёгочной артерии, тетрада Фалло и транспозиция магистральных сосудов. Перечисленные пороки составляют около 80% от всех врождённых пороков сердца.

#### ДЕФЕКТЫ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Дефект межжелудочковой перегородки (рис. 9-13,А; болезнь Роже МКБ: Q21.0 Дефект меж-

желудочковой перегородки) сопровождается выраженными клиническими проявлениями (характерный систолический шум и дрожание) и поэтому относительно легко диагностируется. Тяжесть заболевания зависит от размера дефекта. Мелкие дефекты могут не иметь клинико-морфологических проявлений, крупные же сопровождаются выраженным нарушением кровообращения со сбросом крови слева направо и с гипертрофией левого и правого желудочков. Такие больные умирают, как правило, в раннем детском возрасте.

Образование дефекта происходит на 5–8-й нед внутриутробного развития вследствие нарушения слияния мышечной (растущей снизу вверх) и мембранозной (растущей сверху вниз) порций формирующейся межжелудочковой перегородки, разделяющей общий желудочек на левый и правый. Локализуется дефект обычно в верхней (мембранозной) части перегородки. Поскольку мембранозная часть имеет общую связь с перегородкой, которая делит артериальную луковичку на лёгочную артерию и аорту, то нарушение развития межжелудочковой перегородки часто сопровождается нарушением развития этих двух главных сосудов и их полулунных клапанов.

По мере прогрессирования заболевания (из-за сброса крови слева направо) увеличивается нагрузка на правые отделы сердца, вследствие чего развиваются лёгочная гипертензия и склероз лёгочных сосудов. В результате может происходить шунтирование крови в обратном направлении — справа налево — с возникновением цианоза (отсроченный порок синего типа — *tardive cyanosis*). Причиной смерти больных с дефектом межжелудочковой перегородки, как правило, является правожелудочковая недостаточность. Иногда порок осложняется развитием септического бордавчатого эндокардита, развивающегося в краях дефекта перегородки или в местах утолщения эндокарда правого желудочка, подверженных гемодинамической нагрузке. Эндокардит может осложниться эмболическим абсцессом головного мозга. Редким осложнением порока является парадоксальная эмболия.

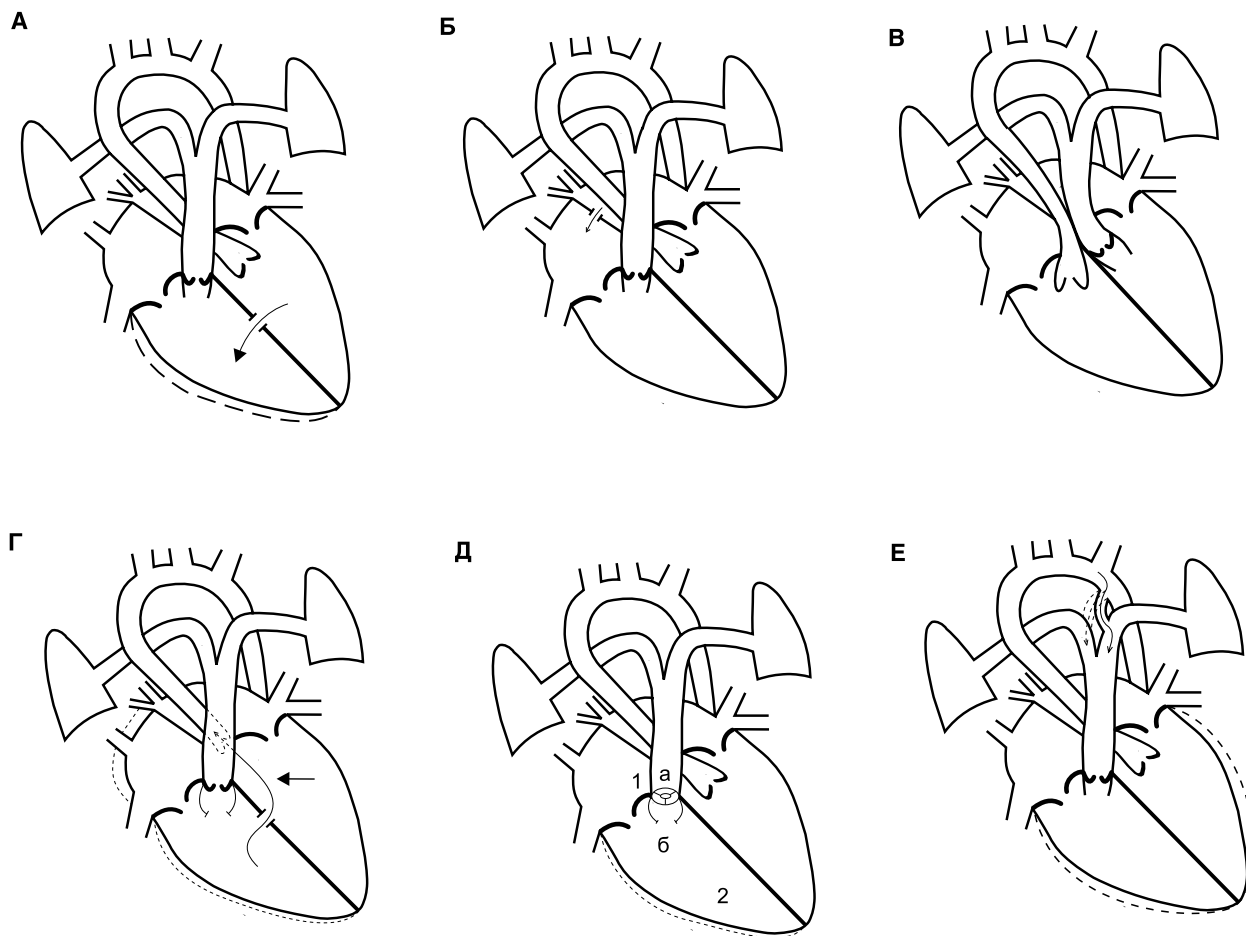
Очень редкой разновидностью дефекта межжелудочковой перегородки является её полное отсутствие с наличием одного общего желудочка — трёхкамерное сердце (*cor triloculare biatriatum*).



**ДЕФЕКТЫ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ**

Этот порок (МКБ: Q21.1 Дефект предсердной перегородки) характеризуется наличием сообщения между левым и правым предсердиями со сбросом крови через него (рис. 9-13,Б). Чаше выявляется у лиц женского пола. В изолированном виде встречается редко, чаще сопутствует другим порокам сердца. Образуется на 5-й нед эмбрионального развития или несколько позже при формировании вторичной перегородки или овального отверстия, связан с задержкой роста вторичной перегородки или избыточной резорбцией первичной перегородки, а также с персистенцией первичного межпредсердного отверстия. Может локализоваться в различных участках перегородки. Дефекты первичной перегородки локализуются в нижней части (непосредственно над клапанами) и могут переходить на межжелудочковую перегородку. Дефекты вторичной перегородки наиболее распространены, расположены в средней и верхней части межпредсердной перегородки.

Наиболее известной разновидностью дефектов межпредсердной перегородки является так называемое овальное окно (*foramen ovale*), которое не все относят к порокам. Овальное окно — отверстие, расположенное в верхней части перегородки, которое во внутриутробном периоде, когда лёгочное кровообращение редуцировано, служит путём кровотока из правого в левый отдел сердца. Будучи прикрыто складкой перегородки, оно функционирует наподобие клапана, пропускающая кровь только справа налево. После рождения при становлении путей кровотока, когда давление крови в левых отделах сердца превышает таковое в правых в 6–8 раз, складка в норме не пропускает кровь слева направо через овальное окно, и оно полностью зарастает на протяжении первых 3 месяцев жизни, реже в течение 1–2 лет. Незарощённое овальное окно при функционирующей в качестве клапана складке, предотвращающей шунтирование крови, не имеет клинического значения и представляет лишь анатомический интерес. В случае же неадекватно



**Рис. 9-13. Врождённые пороки сердца.** А — дефект межжелудочковой перегородки; Б — дефект межпредсердной перегородки; В — транспозиция магистральных сосудов; Г — тетрада Фалло; Д — стеноз лёгочной артерии: 1. Сужение устья лёгочной артерии; а — сужение клапанов лёгочной артерии, б — сужение артериального конуса, 2. Гипертрофия мышцы правого желудочка; Е — открытый артериальный проток [137].

большого отверстия, не защищённого складкой, происходит шунтирование крови слева направо с увеличением размеров правого предсердия, правого желудочка и лёгочной артерии. Левый желудочек при этом не увеличивается.

Редкой разновидностью дефекта межпредсердной перегородки является персистенция так называемого первичного отверстия (*ostium primum*) в нижней её части. В редких случаях возможно полное отсутствие межпредсердной перегородки с образованием трёхкамерного сердца — *cor triloculare biventriculare*. Сочетание дефекта межпредсердной перегородки со стенозом митрального клапана известно под названием болезни Лютамбаше.

Лютамбаше болезнь — комбинация дефекта межпредсердной перегородки со стенозом митрального клапана. Составляет 5–10% от всех дефектов межпредсердной перегородки. Митральный стеноз может быть врождённым, но чаще приобретённым (ревматическим). Болезнь чаще встречается у женщин в разных возрастных группах. При резкой степени стеноза происходит шунтирование крови из левого в правое предсердие с развитием гипертрофии и дилатации правых камер сердца, лёгочной гипертензией и пневмосклерозом.

Клиническое значение дефектов межпредсердной перегородки зависит от объёма шунтируемой крови. Хроническая перегрузка правых отделов сердца ведёт к их гипертрофии, к лёгочной гипертензии и дилатации лёгочной артерии. До тех пор, пока давление в левом сердце превышает таковое в правом, цианоз не развивается (порок белого типа). Однако в поздних стадиях болезни, когда лёгочная гипертензия резко возрастает, может происходить сброс крови из правого в левое предсердие, и тогда возникает отсроченный порок синего типа (*tardive cyanosis*). Причинами смерти больных чаще всего являются сердечная недостаточность, парадоксальная эмболия, септический эндокардит в краях дефекта, эмболические абсцессы головного мозга.

### Транспозиция магистральных сосудов

МКБ: Q20.3 Дискордантное желудочково-артериальное соединение. Выделяют две формы транспозиции магистральных сосудов (рис. 9-13, В) — корригированную и некорригированную. При корригированной транспозиции аорта занимает переднее расположение относительно лёгочной артерии и берёт начало из праворасположенного артериального желудочка, а лёгочная артерия — из леворасположенного венозного желудочка. Таким образом, несмотря на аномальную локализацию желудочков и магистральных артерий, циркуляция крови осуществляется физиологично.

Нередко при этом в артериальном желудочке бывает зеркально воспроизведён трёхстворчатый клапан, а в венозном — митральный. Корригированная транспозиция сосудов часто сочетается с дефектом межжелудочковой перегородки или незаращением артериального протока. При некорригированной транспозиции (помимо того, что магистральные артерии смещены относительно друг друга) аорта берёт начало из венозного желудочка, а лёгочная артерия из артериального. Порок не совместим с жизнью, если нет дополнительного шунтирования крови между кругами кровообращения через дефекты в межжелудочковой или межпредсердной перегородке или через артериальный проток.

### Тетрада Фалло

Тетрада Фалло (рис. 9-13, Г; МКБ: Q21.3 Тетрада Фалло) характеризуется следующими четырьмя признаками:

- 1) высокорасположенный дефект межжелудочковой перегородки;
- 2) декстрапозиция аорты с локализацией её над септальным дефектом и получением крови как из правого, так и из левого желудочка;
- 3) стеноз устья лёгочной артерии;
- 4) гипертрофия правого желудочка.

Возможны варианты перечисленных признаков, известные под названиями триады и пентады Фалло, болезни Айзенменгера.

- Фалло триада — врождённый порок сердца, характеризующийся тремя признаками: 1) высокий дефект межжелудочковой перегородки; 2) стеноз устья лёгочной артерии; 3) гипертрофия правого желудочка.
- Фалло пентада — врождённый порок сердца, характеризующийся сочетанием 5 признаков: 1) высокий дефект межжелудочковой перегородки; 2) дефект межпредсердной перегородки; 3) декстрапозиция аорты с локализацией её над септальным дефектом и получением крови как из правого, так и из левого желудочка; 4) стеноз устья лёгочной артерии; 5) гипертрофия правого желудочка.
- Айзенменгера болезнь — редкий вариант тетрады Фалло, при котором стеноз или атрезия лёгочной артерии отсутствуют. Течение болезни более благоприятное, чем при классическом варианте тетрады Фалло, так как гемоциркуляция в малом круге кровообращения состоятельна. Тяжесть заболевания определяет сброс части неоксигенированной крови из правого желудочка в аорту. Средний срок жизни больных составляет 25 лет (при тетраде Фалло — 12 лет).

Формирование порока тесно связано с нарушением эмбрионального развития межжелудочковой перегородки. Нередко тетрада Фалло сочетается с персистирующим артериальным протоком. В зависимости от тяжести стеноза устья лёгочной

артерии тетрада Фалло может либо сопровождаться, либо не сопровождаться цианозом. При тяжёлых степенях стеноза порок совместим с жизнью лишь при обеспечении лёгочного кровотока через персистирующий артериальный проток, а также через коллатеральную систему бронхиальных артерий. Возможен вариант порока с полной атрезией лёгочной артерии. Прогноз заболевания, как правило, неблагоприятен. Большинство больных умирает в раннем детском и детском возрасте; средний срок жизни больных составляет 12 лет. Причинами смерти являются правожелудочковая недостаточность, септический эндокардит, эмболические абсцессы головного мозга, интеркуррентные лёгочные инфекции.

### СТЕНОЗ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Стеноз лёгочной артерии (рис. 9-13,Д; МКБ: Q22.1 Врождённый стеноз клапана лёгочной артерии) может быть компонентом тетрады Фалло, изолированный стеноз встречается редко, локализуется обычно на уровне клапанов, реже — подклапанного отдела. Правый желудочек гипертрофирован. Часто наблюдается постстенотическое расширение лёгочного ствола. Если функционирует овальное окно, происходит шунтирование крови справа налево с развитием цианоза. Стеноз лёгочной артерии может иногда сочетаться с дефектом межжелудочковой перегородки или с персистенцией артериального протока. Стеноз ствола лёгочной артерии и её ветвей встречается редко.

### НЕЗАРАЩЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА

Артериальный (боталлов) проток (рис. 9-13,Е; МКБ: Q25.0 Открытый артериальный проток) — соустье между аортой (ниже устья подключичной артерии) и основным стволом или левой ветвью лёгочной артерии. Во внутриутробном периоде он выполняет нормальную функцию обходного пути для сброса крови из лёгочной артерии в аорту, минуя лёгкие. После рождения в течение нескольких недель он подвергается в норме облитерации. Если же он остаётся открытым, то чаще всего это сочетается с другими пороками — дефектами перегородок, коарктацией аорты, стенозом лёгочной артерии, тетрадой Фалло. Персистенция артериального протока встречается в три раза чаще у лиц женского пола, чем мужского, и имеет характерные клиничко-морфологические проявления, что позволяет относительно легко диагностировать этот порок. Клинически характерен своеобразный систоло-диастолический шум, опре-

деляемый в проекции лёгочной артерии. Морфологически проток имеет вид сосуда длиной 1–2 см, диаметром до 1 см или же представляет собой отверстие между прилежащими стволами лёгочной артерии и аорты. Второй вариант более труден для хирургической коррекции. Аномальное шунтирование крови слева направо через артериальный проток сопровождается гипертрофией левого желудочка и расширением лёгочной артерии и её ветвей. При последующем присоединении лёгочной гипертензии, склероза лёгочных сосудов развивается гипертрофия правого желудочка с обратным шунтированием крови (справа налево) и возникновением цианоза (*tardive cyanosis*). Прогноз зависит от величины просвета протока. При крупных размерах протока смерть наступает от сердечной недостаточности. Возможно осложнение бактериальным эндартериитом протока. Средняя продолжительность жизни больных составляет 40 лет. При небольших размерах протока он может протекать бессимптомно и не влиять на качество жизни. Порок относительно легко устраняется хирургическим вмешательством. При некоторых формах пороков сердца (стенозе лёгочной артерии, тетраде Фалло) персистирующий артериальный проток сохраняет жизнь больных, так как является единственным путём кровоснабжения лёгких, а облитерация протока может привести к летальному исходу.

### РЕДКИЕ ФОРМЫ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Среди редких форм врождённых пороков сердца следует упомянуть следующие:

- стеноз аорты (МКБ: Q25.3 Стеноз аорты) как следствие смещения перегородки артериального ствола влево, сопровождается гипоплазией левого желудочка, гипертрофией правого желудочка (порок синего типа);
- аномальный дренаж лёгочных вен (впадение части лёгочных вен в верхнюю полую вену; МКБ: Q26.2 Тотальная аномалия соединения лёгочных вен);
- декстрокардия (МКБ: Q24.0 Декстрокардия) — зеркальное расположение сердца в брюшной полости, которое может сочетаться с полной транспозицией внутренних органов — *situs viscerum inversus*;
- врождённые клапанные дефекты (фенестрации, дополнительные створки, стенозы, атрезии);
- атрезия правого АВ-отверстия (сочетается с дефектом межпредсердной перегородки);
- пороки развития венечных артерий сердца (дополнительные устья артерий, дислокация артерий, отхождение левой венечной артерии от лёгочного ствола — синдром Бланда–Уайта–Гарленда; МКБ: Q24.5 Аномалия развития коронарных сосудов);

- дополнительные мышечно-эластические тяжи в полостях сердца;
- общая плевроперикардальная полость.

## ПРИБРЕТЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Приобретённые пороки сердца характеризуются поражением клапанного аппарата и магистральных сосудов и возникают в исходе дистрофических и воспалительных изменений как следствие чаще всего ревматизма, реже септического эндокардита, атеросклероза, сифилиса, бруцеллёза. Возможно травматическое происхождение пороков. Приобретённые пороки, как правило, — хронические заболевания, в редких случаях они могут развиваться остро, например как следствие острого язвенного эндокардита.

В основе формирования клапанных пороков лежат процессы рубцевания, организации тромботических масс, обызвествления с деформацией створок (заслонок) клапанов, хорд, фиброзных колец. Прогрессированию пороков способствуют возникающие при них гемодинамические нарушения. В исходе деформации клапанов возникают два принципиальных вида изменений: 1) сужение просвета клапанного отверстия — стеноз; 2) недостаточное смыкание створок (заслонок) с неспособностью клапана предотвратить обратный сброс (регургитацию) крови — недостаточность клапана. Стеноз и недостаточность часто развиваются содружественно; в этом случае говорят о **комбинированном пороке** клапана с преобладанием либо стеноза, либо недостаточности. Приобретённые клапанные пороки поражают обычно левые отделы сердца, т.е. аортальный и митральный клапаны. Приобретённые пороки трёхстворчатого клапана и клапана лёгочной артерии, как правило, не встречаются. При поражении двух (или более) клапанов говорят о **сочетанном пороке сердца**.

В начальных стадиях развития приобретённые пороки сердца носят компенсированный характер и протекают без выраженных расстройств кровообращения за счёт концентрической гипертрофии миокарда желудочков (и в какой-то мере предсердий). Но по мере прогрессирования пороков нагрузка на миокард возрастает, компенсаторные возможности истощаются, концентрическая гипертрофия сменяется эксцентрической с дилатацией полостей сердца. В итоге развивается декомпенсация сердечной деятельности с застоем крови в малом и большом кругах кровообращения, водянкой полостей, анасаркой. Миокард при декомпенсации дряблый, полости сердца дилатированы, в ушках определяются

тромбы. Микроскопически характерны жировая и белковая дистрофия кардиомиоцитов, их очаговые повреждения (контрактуры, миоцитолитизис, глыбчатый распад), в строме — разрастание соединительной ткани, скопления круглоклеточных инфильтратов. Более благоприятно протекают недостаточность митрального и аортального клапанов, при которых период компенсации наиболее продолжителен. Хуже прогноз при митральном стенозе и особенно при стенозе аортального клапана. Декомпенсации способствуют обострение ревматического процесса, чрезмерные физические и эмоциональные нагрузки, инфекции, стрессовые ситуации. Наиболее частой причиной смерти больных пороками сердца служит сердечно-сосудистая недостаточность. Реже смерть наступает от других причин: тромбоэмболий, пневмоний, инфекционных осложнений.

Приобретённые пороки трёхстворчатого клапана и клапана лёгочной артерии (МКБ: I07 Ревматические болезни трёхстворчатого клапана, I08 Поражения нескольких клапанов) встречаются крайне редко и возникают на почве ревматизма, сифилиса, сепсиса, атеросклероза. В последние годы появились материалы о возможности развития приобретённых пороков клапанов правого сердца у хронических наркоманов вследствие септических эндокардитов, поражающих трёхстворчатый клапан и клапан лёгочной артерии.

### Порок митрального клапана

Порок митрального клапана (митральный порок; МКБ: I05 Ревматические болезни митрального клапана) встречается наиболее часто. Возникает обычно при ревматизме и очень редко при атеросклерозе.

При **стенозе митрального клапана** (митральном стенозе) левое АВ-отверстие сужено за счёт утолщения, уплотнения и деформации створок и фиброзного кольца вследствие склероза и петрификации. При этом оно приобретает вид узкой щели, напоминающей «пуговичную петлю», реже отверстие клапана имеет вид «рыбьей пасти». Из-за препятствия кровотоку расширяется левое предсердие, возникает застой крови в малом круге кровообращения, повышается нагрузка на правый желудочек, стенка которого гипертрофируется, а полость дилатируется («лёгочное сердце»). Пристеночный эндокард дилатированных полостей утолщается, приобретает внешне белёсый вид (фиброэластоз). При чистом стенозе левый желудочек не увеличен.

**Недостаточность митрального клапана** (митральная недостаточность) возникает в результате деформации и укорочения створок и хорд клапана, а также расширения левого АВ-отверстия, что ведёт к не-

полному смыканию створок и регургитации крови. Это вызывает повышенную нагрузку на левый желудочек, приводит к застою крови в малом круге кровообращения. В результате происходят растяжение левого предсердия, умеренная гипертрофия левого желудочка, а затем выраженная гипертрофия правого желудочка.

### Порок аортального клапана

Порок аортального клапана (МКБ: I06 Ревматические болезни аортального клапана) занимает второе по частоте место после митрального порока и развивается обычно при ревматизме, реже при атеросклерозе, сифилисе, бруцеллёзе, затяжном септическом эндокардите. В тканях клапана возникают процессы, аналогичные вышеописанным в митральном клапане. Полулунные заслонки клапана утолщаются, склерозируются, срастаются между собой, петрифицируются. При атеросклерозе, кроме того, наблюдаются липоидоз и липосклероз на стороне заслонок, обращённых к синусу Вальсальвы. При затяжном септическом эндокардите и бруцеллёзе деформация за-слонок сопровождается выраженными деструктивными изменениями — изъязвлением, узурацией, перфорацией, аневризмами. При сифилисе деформация заслонок сопровождается мезаортитом, а формирование аневризмы аорты приводит к недостаточности клапана. Стеноз аортального клапана в чистом виде встречается редко, обычно он сочетается с недостаточностью. Повышенная нагрузка на левый желудочек приводит к его выраженной гипертрофии. Масса сердца достигает 700–1000 г («бычье сердце»). Клинически при выраженной регургитации крови (помимо характерных шумов) отмечают резкий перепад систолического и диастолического давления и повышение пульсового давления. Из-за нарушения гемодинамики выражен фиброз эндокарда левого желудочка. Ниже клапанного отверстия иногда возникают утолщения эндокарда, напоминающие полулунные заслонки.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ СОСУДОВ\*

### РЕГУЛЯЦИЯ ТОНУСА СОСУДОВ

Тонус сосудов — постоянное напряжение стенок кровеносных сосудов, противодействующее их растяжению под действием давления крови. Тонус сосудов обусловлен сокращением ГМК и натяжением эластических соединительнотканых структур их стенок.

\* Автор раздела «Заболевания сосудов» — Л.В. Кактурский, подраздела «Регуляция тонуса сосудов» — С.В. Пирожков.

### Тонус артериальных сосудов

Тонус артериальных сосудов на органном уровне регулирует локальное распределение потока крови, на системном уровне — вносит вклад в общее периферическое сопротивление, которое определяет системный уровень АД. Артериальный тонус имеет 3 компонента: базальный, нейрогенный и гуморальный.

**Базальный тонус** определяется анатомическим строением сосуда: толщиной стенки, величиной слоя ГМК и эластических элементов.

**Нейрогенный тонус** обусловлен влиянием симпатической и парасимпатической нервных систем. Окончания симпатических нервных волокон выделяют норадреналин, который возбуждает  $\alpha_1$ -адренорецепторы и этим усиливает сокращение ГМК. Окончания парасимпатических нервных волокон выделяют ацетилхолин, активирующий  $M_3$ -холинорецепторы и понижающий возбудимость ГМК. Баланс между симпатическими и парасимпатическими влияниями на стенку сосуда регулируется вазомоторным центром в продолговатом мозге — *центральный механизм регуляции сосудистого тонуса*.

Пример такого механизма — **барорецепторный рефлекс**, который запускается с рецепторных зон дуги аорты и каротидного синуса (небольшого расширения общей сонной артерии в области её бифуркации). При значительном растяжении стенки сосудов притекающей кровью барорецепторы указанных зон генерируют усиленный поток импульсов, который проводится по афферентным волокнам IX и X пары черепных нервов в ядро одиночного пути (*n. tractus solitarius*), где находится первый центральный синапс барорецепторных нервов (медиатором служит L-глутамат). Аксоны нейронов этого ядра выделяют ГАМК ( $\gamma$ -аминомасляную кислоту) и тормозят прессорные нейроны вентролатерального продолговатого мозга. Последние образуют синапсы (предположительный медиатор — адреналин) с холинергическими преганглионарными нейронами промежуточных рогов спинного мозга. В результате снижаются активирующие влияния со стороны преганглионарных нейронов на нейроны симпатических ганглиев, аксоны которых непосредственно связаны со стенкой сосудов. Уменьшение симпатических тонических влияний вызывает расширение периферических сосудов, снижение общего периферического сопротивления и системного АД. Обратные явления наблюдаются при недостаточном раздражении барорецепторов.

**Гуморальный тонус** обеспечивается гормонами и биологически активными веществами, которые возбуждают рецепторы наружной мембраны ГМК. К гормонам с вазоконстрикторным действием относятся адреналин, норадреналин, АДГ, ангиотензин II. Вазодилаторным действием обладают ацетилхолин, аденозин, брадикинин, дофамин (при действии на пресинаптические дофаминовые рецепторы симпатических нервов). Выделение адреналина и норадреналина из надпочечников при их нейрогенной стимуляции относят к центральным механизмам регуляции сосудистого тонуса.

**Локальные механизмы регуляции сосудистого тонуса:** миогенный ответ; метаболическая регуляция; секреция вазоактивных веществ эндотелиальными клетками.

**Миогенный ответ:** при повышении трансмурального давления тонус сосудов возрастает за счёт растяжения ГМК. Таким образом ограничивается приток крови к клеткам. Снижение трансмурального давления вызывает обратный эффект — уменьшение тонуса и увеличение притока крови. Миогенный ответ является важным механизмом *ауторегуляции локального кровотока* в тканях организма.

**Метаболическая регуляция.** При повышении метаболической нагрузки на орган в просвет сосуда выделяются вазодилататоры, которые уменьшают тонус артерий и усиливают приток крови. Наиболее важные вазодилататоры — аденозин и  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGI}_2$ . При гипоксии тонус сосудов снижается за счёт усиленной секреции  $\text{Pg}$  с вазодилаторным эффектом.

**Эндотелиальные клетки** синтезируют и выделяют вазодилататоры ( $\text{NO}$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGI}_2$ , аденозин) и вазоконстрикторы (тромбоксан  $\text{A}_2$ , лейкотриены, эндотелин-1).

### Тонус венозных сосудов

Тонус венозных сосудов регулируется симпатической нервной системой, активирующей  $\alpha$ -адренорецепторы ГМК; холинергические влияния не установлены. Вены отличаются от артериол незначительным базальным тонусом и слабым влиянием метаболитов, которые могут накапливаться в тканях. Толщина стенки венозных сосудов существенно меньше, чем артериальных, поэтому просвет вен зависит не только от активности симпатической нервной системы (нейрогенного тонуса), но и от внутрисосудистого давления крови и внешних сдавливающих сил.

### Пороки развития сосудов

Строение сосудистого русла в норме характеризуется значительной вариабельностью, определяющей существование большого числа анатомических вариантов; это касается, в частности, топографии и характера ветвления сосудов, что имеет немаловажное значение в хирургической практике. Грань между вариантом нормы и пороком развития нередко бывает различима с трудом. Среди врождённых пороков развития сосудов наибольшее клиническое значение имеют врождённые аневризмы, артериовенозные мальформации, коарктация аорты, гипоплазии артерий, телеангиэктазии, атрезии вен.

### Врожденные аневризмы

Врождённые аневризмы (МКБ: Q27.8 Другие уточнённые врождённые аномалии системы периферических сосудов) — локальные выпячива-

ния сосудистой стенки, вызванные дефектом её строения и гемодинамической нагрузкой.

Среди врождённых аневризм наибольшее значение для клинической практики имеют **аневризмы интракраниальных артерий** (МКБ: I67.1 Аневризма мозга без разрыва), особенно артерий виллизиева круга, так как разрыв таких аневризм служит причиной субарахно-идальных кровоизлияний. Хотя врождённые аневризмы возникают с момента рождения, течение их может быть бессимптомным многие годы, разрывы происходят преимущественно в возрасте от 20 до 50 лет. Чаще страдают женщины. На валовом секционном материале интракраниальные аневризмы обычно являются случайной находкой, при вскрытии взрослых умерших они обнаруживаются в среднем в 1–2%, преимущественно в старших возрастных группах.

Образование аневризм связано с врождённым отсутствием ГМК средней оболочки и с вторичной деструкцией внутренней эластической мембраны вследствие длительной гемодинамической нагрузки. Формированию их способствует артериальная гипертензия. Локализируются врождённые аневризмы, как правило, в местах ветвления артерий, так как именно там гемодинамическая нагрузка максимальна. Чаще они бывают множественными. Внешне интракраниальные аневризмы имеют вид мелких (иногда просовидных) мешотчатых образований, напоминающих ягоды на ветке, за что в англоязычной литературе получили обозначение *berry aneurisms* (ягодные аневризмы). Их максимальный размер может достигать 1,5 см в диаметре, реже ещё больше. Стенка аневризмы может быть обызвествлена, а просвет иногда заполнен тромбом. Врождённые аневризмы чаще поражают артерии передней половины виллизиева круга, переднюю и среднюю мозговые артерии, внутреннюю сонную артерию.

Редкой формой врождённых аневризм артерий является аневризма синуса Вальсальвы аорты. Врождённые венозные аневризмы встречаются редко; среди них клинически значима аневризма большой вены мозга (вены Галена), сообщающаяся с задней мозговой артерией. Эта аневризма может сдавливать ликворные пути и служить причиной гидроцефалии.

### Артериовенозные мальформации

Артериовенозные мальформации (МКБ: Q27.3 Периферический артериовенозный порок разви-

тия) возникают вследствие нарушения развития капилляров и характеризуются образованием между артерией и веной клубка извитых сосудов (анастомозов), нередко образующих крупные кавернозные полости. Локализуются чаще в коже, слизистых оболочках, внутренних органах. При локализации в головном мозге они могут быть источником внутримозговых или субарахноидальных кровоизлияний, что наблюдается в детском и младенческом возрасте. Артериовенозные мальформации толстой кишки могут служить причиной изъязвлений слизистой оболочки и кишечных кровотечений. Мальформации в лёгких чаще встречаются в нижних долях, сильно варьируют в размерах, могут занимать всю долю. Крупные мальформации могут быть причиной выраженной гипоксии вследствие шунтирования крови в обход капиллярного русла. Микроразрывы мальформаций приводят к кровоизлияниям и отложению гемосидерина в лёгочной ткани.

### Коарктация аорты

Коарктация аорты (МКБ: Q25.1 Коарктация аорты) — врождённое сужение аорты на ограниченном участке, расположенном обычно в месте перехода дуги в нисходящую часть (рис. 9-14). Коарктация аорты сопровождается резким повышением АД на верхних конечностях и снижением АД на нижних с ослаблением там пульсации. Характерно развитие компенсаторного коллатерального кровообращения через систему внутренней грудной и межрёберных артерий, а также выраженной гипертрофии левого желудочка. Выделяют 2 варианта коарктации — «младенческий» и «взрослый».

- При «младенческом» варианте сужение локализуется между устьем левой подключичной артерии и местом соединения аорты с открытым (функционирующим) артериальным протоком проксимальнее последнего. Этот вариант коарктации обычно сочетается с другими врождёнными пороками сердца и сосудов, и смерть ребёнка наступает вскоре после рождения или в течение первого года жизни.
- При «взрослом» варианте сужение располагается дистальнее артериального протока, который, как правило, облитерирован. По сравнению с «младенческим» при «взрослом» варианте зона сужения короче, а степень сужения менее резкая. Этот вариант совместим с жизнью.

### Гипоплазии артерий

Гипоплазии артерий (МКБ: Q27 Другие врождённые аномалии [пороки развития] системы

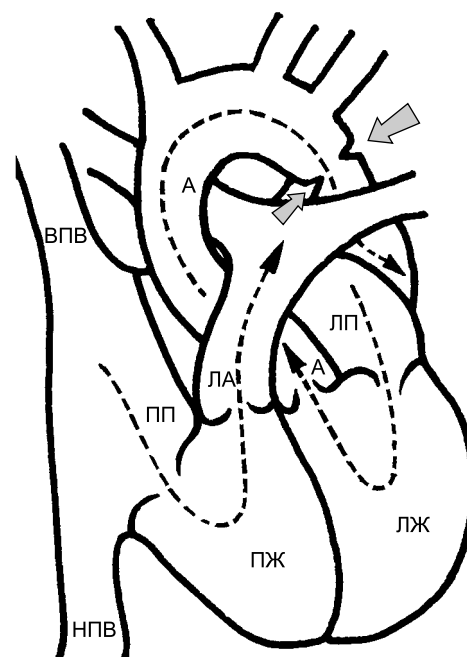


Рис. 9-14. Анатомия и гемодинамика при коарктации аорты. А — аорта, ЛА — лёгочная артерия, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, НПВ — нижняя полая вена, ВПВ — верхняя полая вена. Сплошные стрелки указывают на участок сужения нисходящей аорты [103].

периферических сосудов) проявляются их врождённым недоразвитием. Гипоплазия аорты (МКБ: Q25.4 Другие врождённые аномалии аорты) может ограничиваться областью грудного отдела, в этом случае её образование связано с аномальным смещением перегородки, разделяющей артериальный ствол на широкую лёгочную артерию и суженную аорту. Гипоплазия всей аорты обычно сочетается с тимико-лимфатическим статусом. Гипоплазия венечных артерий сердца может проявляться внезапной сердечной смертью.

### Врожденные телеангиэктазии

Телеангиэктазии — очаговые расширения сосудов микроциркуляции (капилляров, венул, артериол) в виде мелких очаговых опухолевидных образований красного цвета в коже, слизистых оболочках, внутренних органах. Как правило, это врождённая патология (МКБ: I78 Болезни капилляров, I78.0 Наследственная геморрагическая телеангиэктазия), но могут быть приобретённые телеангиэктазии (при недостаточности кровообращения, после воздействия ионизирующего излучения, при синдроме Луи-Бар). Редкой формой (частота 1:16000) наследственных телеангиэктазий является болезнь Рандю—Ослера—Вебера.

Рандю–Ослера–Вебера болезнь — наследственное заболевание (ОМIM #187300, ген *ENG* связанного с ТФРβ белка — эндоглина, 9q33-q34.1, 9), характеризующееся множественными врождёнными телеангиэктазиями кожи и слизистых оболочек. Клинически проявляется кровотечениями (носовыми, кишечными, кровохарканьем, гематурией), обусловленными разрывами телеангиэктазий. Кровотечения могут быть профузными со смертельным исходом. Гистологически поражения состоят из капиллярных и веноулярных полостей, заполненных кровью, разделённых тонкостенными соединительнотканными перегородками, выстланными слоем эндотелиальных клеток. Телеангиэктазии чётко отграничены от окружающих тканей и не имеют капсулы.

### ВРОЖДЕННАЯ ВЕНОЗНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Среди врождённой венозной патологии редким пороком развития является атрезия печёночных вен, проявляющаяся синдромом Бадда–Киари.

## Болезни артерий

Среди заболеваний артерий наиболее распространённым и клинически значимым является атеросклероз; существенные изменения претерпевают артерии при ГБ. Клинический интерес представляют болезнь (синдром) Рейно, облитерирующий эндартериит, приобретённые аневризмы.

### БОЛЕЗНЬ РЕЙНО

Болезнь (синдром) Рейно (МКБ: I73.0 Синдром Рейно) проявляется приступами ишемии пальцев кистей, реже стоп, ещё реже тканей ушей или носа, чаще встречается у женщин молодого возраста. Приступы провоцируются воздействием холодного или эмоционального факторов. Поражения носят симметричный характер. Участки ишемии характеризуются побледнением, затем цианозом кожи, парестезиями, болями. В далеко зашедших стадиях ишемия сменяется некрозом вплоть до формирования гангрены и изъязвлений. Феномен Рейно может представлять собой самостоятельное заболевание или же быть синдромом, сопровождающим течение других заболеваний — разных форм системных васкулитов (наиболее часто облитерирующего тромбангиита), системных болезней соединительной ткани, вибрационной болезни, последствием отморожений, травм.

Этиология точно не установлена. Предполагают, что при болезни Рейно причинную роль может играть повышенная чувствительность сосудистых α<sub>2</sub>-адренорецепторов, при синдроме Рейно — ре-

цепторов серотонина типа 2. В основе патогенеза лежит спазм мелких артерий и артериол.

Морфологически заболевание и синдром Рейно проявляются в начальных стадиях признаками ангиоспазма: набухание эндотелия с перпендикулярной его ориентацией относительно базальной мембраны (картина «частокола»), гофрированный вид внутренней эластической мембраны, фрагментация эластических волокон, плазматическое пропитывание стенки сосуда, периваскулярный отёк, диапедезные кровоизлияния. В последующем развивается картина хронического продуктивного васкулита и периваскулита. При длительности заболевания в течение ряда лет формируются гиперплазия интимы и фиброз средней оболочки с сужением просвета сосуда.

Осложнениями являются атрофия жировых подушечек пальцев, ишемические язвы кончиков пальцев, гангрена дистальных фаланг пальцев вплоть до развития самоампутации. Прогноз менее благоприятный при синдроме Рейно, чем при первичном заболевании.

### ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ ЭНДАРТЕРИИТ

Облитерирующий эндартериит (МКБ: I70 Атеросклероз, I77.6 Артериит неуточнённый) — заболевание артерий нижних конечностей, реже других артерий (таза, почечных, брыжеечных, верхних конечностей), характеризующееся утолщением интимы за счёт её гиперплазии с сужением сосудистого просвета вплоть до полной облитерации, сопровождающееся ангиоспазмами, циркуляторной гипоксией тканей с развитием тяжёлых ишемических расстройств и с исходом в гангрену или инфаркт. Термин «облитерирующий эндартериит» не вполне корректно отражает сущность заболевания, так как воспалительная его природа не доказана, что не даёт основания относить его к категории васкулитов.

Этиология не установлена. В патогенезе придают значение повышению активности симпатико-адреналовой системы, а также роли аутоиммунных процессов. Среди факторов риска большое значение придают курению и артериальной гипертензии. Заболевание встречается чаще у мужчин в возрасте 20–40 лет, протекает медленно, годами, с чередованием ремиссий и обострений, неуклонно прогрессирует. После одностороннего поражения одной конечности в процесс обычно вовлекается и вторая. Обращают внимание на сходство патоморфологической



картины облитерирующего эндартериита с изменениями артерий при инволютивных процессах, например при редукции артериального потока после рождения, при инволюции маточных и яичниковых артерий.

Начальные стадии заболевания характеризуются спазмом артериол и прекапилляров, дегенеративными изменениями нервных структур, наиболее сильно выраженными в дистальных отделах конечности. Начальные клинические проявления во многом напоминают синдром Рейно. Морфологической основой заболевания является гиперплазия интимы, ведущая к сужению и облитерации просвета артерий. Характерно тяжёлое повреждение эластических мембран — истончение, разрывы, фрагментация и полное исчезновение. В участках гиперплазии интимы и деструкции эластики отмечается накопление гликозаминогликанов. Нередко присоединение тромбоза с организацией тромботических масс. Некоторыми авторами описаны промежуточные стадии заболевания, характеризующиеся разрастанием в интиме молодой грануляционной ткани с обильной капилляризацией и с последующей трансформацией в зрелую соединительную ткань. Многие авторы причисляют к облитерирующему эндартерииту атеросклеротическую окклюзию артерий конечностей — облитерирующий атеросклероз, что может быть предметом дискуссии.

### ПРИБРЕТЕННЫЕ АНЕВРИЗМЫ

Аневризма — аномальное локальное расширение просвета кровеносного сосуда, чаще артерии, вследствие патологических изменений сосудистой стенки. Расширение может иметь мешковидную, веретенообразную или цилиндрическую форму. При типичной аневризме в её образовании обязательно участвуют все слои сосудистой стенки.

Причинами приобретённых аневризм (МКБ: I72 Другие формы аневризм, I77.0 Артериовенозный свищ приобретённый) могут служить атеросклероз, сифилис, кистозный медионекроз, острые бактериальные инфекции, травмы. Чаще аневризмы встречаются в аорте, реже в артериях разного калибра. В мелких артериях причиной аневризм может быть узелковый полиартериит.

### АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ АНЕВРИЗМЫ

Атеросклеротические аневризмы (МКБ: I71 Аневризма и расслоение аорты) — наиболее рас-

пространённая разновидность аневризм аорты. Чаще они встречаются у мужчин, чем у женщин (в соотношении 5:1), обычно на 6–7-м десятке жизни. Причиной служит разрушение мышечно-эластического каркаса средней оболочки при прогрессировании атероматозной бляшки. Форма аневризм чаще веретеновидная, реже мешотчатая. Просвет часто заполнен слоистыми тромботическими массами. Излюбленная локализация — нижний отдел брюшного отдела аорты между устьями почечных артерий и бифуркацией. Могут поражаться грудной отдел и дуга аорты. Встречаются атеросклеротические аневризмы артерий, например подвздошной, подколенной. Осложнениями являются: разрыв аневризмы со смертельным кровотечением, сдавление прилежащих органов и сосудистых стволов, тромботическая окклюзия просвета сосуда, а также устьев отходящих артериальных ветвей, тромбоэмболия. Разрыву чаще подвергаются крупные аневризмы аорты диаметром более 6 см. По этой причине они подлежат после их выявления хирургическому удалению.

### СИФИЛИТИЧЕСКИЕ АНЕВРИЗМЫ

Сифилитическая аневризма (МКБ: A52.0+ Сифилис сердечно-сосудистой системы) возникает как осложнение одного из проявлений позднего сифилиса — сифилитического мез-аортита, который встречается в настоящее время крайне редко. Чаще наблюдается у мужчин (3:1). Поражается, как правило, грудная аорта, в основном в области восходящего отдела и дуги; брюшной отдел и периферические артерии вовлекаются редко. Форма аневризмы чаще мешотчатая, может быть веретенообразная или цилиндрическая. Размер может достигать 15–20 см в диаметре. В грудной аорте аневризма имеет склонность прогрессировать проксимально (в сторону корня) или дистально (в сторону диафрагмы). Механизм образования связан с разрушением эластических волокон средней оболочки специфическим клеточным инфильтратом, замещающимся фиброзной тканью. При длительном существовании пульсирующая аневризма может вызывать атрофию костной ткани прилежащих рёбер и тел позвонков. Клинические проявления связаны со сдавлением прилежащих органов и могут выражаться дыхательными расстройствами, дисфагией из-за сдавления пищевода, постоянным кашлем из-за раздражения возвратного нерва, болевым синдромом, декомпенсацией сердечной деятельности. Разрыв аневризмы приводит к внезапной смерти.

### РАССЛАИВАЮЩИЕ АНЕВРИЗМЫ

Расслаивающие аневризмы (МКБ: I72 Другие формы аневризмы) характеризуются излитием крови в стенку сосуда через надрыв в её внутренней оболочке с расслоением средней оболочки на границе наружной и двух внутренних её третей. Встречаются, как правило, в аорте.

Причиной расслаивающих аневризм в преобладающем большинстве случаев является идиопатический кистозный некроз средней оболочки (медионекроз аорты), который характеризуется очаговым накоплением гликозаминогликанов в мелких кистозных или щелевидных дефектах меди в сочетании с деструкцией эластических волокон. Это состояние называют также мукоидной дегенерацией средней оболочки. Накопление мукоидной субстанции связано с высвобождением гликозаминогликанов из распадающихся эластических волокон. К истинным кистам дефекты меди отношения не имеют и названы так лишь по внешнему сходству. Этиология медионекроза неизвестна. Предрасполагающим фактором для развития расслоения сосудистой стенки служит артериальная гипертензия.

Расслаивающие аневризмы (в отличие от атеросклеротических и сифилитических) не обязательно сопровождаются расширением просвета аорты и в этом отношении не могут быть причислены к истинным аневризмам. Грозным осложнением является ситуация, при которой по внешнему краю зоны расслоения происходит наружный разрыв расслаивающей аневризмы из-за повреждения наружной оболочки сосуда, в результате чего происходит излитие крови в окружающую ткань или же в полость сердечной сорочки с развитием гемоперикарда сердца. Наружный разрыв приводит, как правило, к внезапной смерти больных. В редких случаях второй разрыв может произойти вновь во внутренней оболочке. Повторный внутренний разрыв может завершиться самоизлечением за счёт эндотелизации краёв разрыва или же приводить к тромбированию сосуда с последующей организацией тромба.

Около 70% расслаивающих аневризм берут начало в восходящем отделе грудной аорты. Первичный разрыв интимы при этом располагается поперечно, края его неровные, длина 1–2 см. Дистальнее первичного разрыва зона расслоения всегда длиннее, чем проксимальнее. Значительная часть первичных разрывов локализуется на расстоянии 1–2 см выше аортальных клапанов и осложняется гемоперикардом. Расслоение в дистальном направлении может достигать бифуркации аорты и даже захватывать подвздошные артерии. Распространение расслоения на устья отходящих от аорты артериальных ветвей может вызвать обструкцию этих сосудов с соответствующими расстройствами кровообращения органов.

### МИКОТИЧЕСКИЕ АНЕВРИЗМЫ

Микотическими или септическими (МКБ: I72 Другие формы аневризмы) называют аневризмы воспалительного происхождения, вызванные инфицированием сосудистой стенки бактерияль-

ным эмболом или распространением септического воспаления через систему *vasa vasorum*. Возникают при септических состояниях, осложнённых тромбартериитом или тромбофлебитом. Возможно развитие микотических аневризм синуса Вальсальвы или прилежащих участков аорты за счёт распространения инфекционного агента с поражённых аортальных клапанов.

### ТРАВМАТИЧЕСКИЕ АНЕВРИЗМЫ

Травматические аневризмы развиваются вследствие механического повреждения сосудистой стенки. Форма обычно мешковидная. Характерная локализация — грудная аорта; частая причина — компрессия грудной клетки при автокатастрофах. При одновременном повреждении артерии и вены может развиваться травматическая **артериовенозная аневризма** (аномальное соустье, или фистула между артерией и веной). Разновидностью травматической аневризмы является **ложная аневризма**, которая представляет собой организованную гематому, связанную с просветом сосуда. Так как в её формировании не участвуют компоненты сосудистой стенки, считать её истинной аневризмой нельзя.

## Болезни вен

Наиболее распространёнными заболеваниями вен являются флебиты и тромбофлебиты, флеботромбозы, варикозные расширения вен. Они составляют 90% всей венозной патологии.

### ФЛЕБИТЫ, ТРОМБОФЛЕБИТЫ, ФЛЕБОТРОМБОЗЫ

Флебит — воспаление вен.

Флебит, осложнённый тромбозом, — тромбофлебит. При тромбофлебите воспалительный процесс в венозной стенке является инициальным и предшествует тромбозу.

Флеботромбоз — тромбоз вен без их предшествующего воспаления.

Флебит (МКБ: I80 Флебит и тромбофлебит) чаще всего является следствием инфицирования венозной стенки. Воспаление может распространяться как по протяжению вены, так и за счёт переноса инфицированных тромбоэмболов. Флебит может осложнять острые системные инфекционные заболевания. Острый неинфекционный флебит может возникать при гиперсенситивном васкулите, в результате травмы или химического повреждения. Существуют хронические неспецифические и гранулематозные формы флебита.

Флеботромбоз развивается в условиях венозного застоя (например, при декомпенсации сердечной деятельности, при иммобилизации конечностей, у тяжёлых «лежачих» больных), повышения свёртываемости крови (например, у больных атеросклерозом, в послеоперационном периоде, у онкологических больных), местных нарушений кровотока (например, при варикозном расширении вен). Флеботромбоз, возникающий у больных раком, клинически обозначается как синдром Труссо.

Граница между тромбофлебитом и флеботромбозом достаточно условна. При флеботромбозе сплошь и рядом наблюдают вторичную воспалительную реакцию в тромботических массах, в то время как при тромбофлебите тромб, прогрессируя, распространяется на невоспалённые участки венозной стенки. В этих ситуациях различия между тромбофлебитом и флеботромбозом трудно уловимы.

В 90% случаев воспалительным процессом поражаются вены нижних конечностей, особенно глубокие вены голени. Часто поражение илеофemorальных вен. Важное клиническое значение имеет поражение крупных вен полости черепа и венозных синусов, осложняющее течение бактериального менингита, гнойного среднего отита, мастоидита, воспаления придаточных пазух носа и тканей глазницы. Инфекционные процессы в брюшной полости и в области малого таза (перитонит, острый аппендицит, острый сальпингит, послеродовый эндометрит, абсцесс дугласова кармана и др.) могут осложняться пилефлебитом (воспалением воротной вены).

Клинико-морфологические проявления тромбофлебита в острой стадии характеризуются отёком тканей дистальнее места окклюзии, цианозом, расширением поверхностных вен, признаками воспалительного процесса. Флеботромбоз может протекать скрыто или сопровождаться умеренным отёком и цианозом. Тромбоз воротной вены (как осложнение пилефлебита) может вести к инфаркту печени или её сегментарной атрофии, к инфаркту кишечника за счёт тромбоза брыжеечных вен, при переходе в хроническую фазу — к портальной гипертензии. Редкими формами изолированного венозного тромбоза являются синдром Бадда—Киари, а также веноокклюзионная болезнь печени. При длительном хроническом течении тромбофлебит и флеботромбоз магистральных вен служат причиной хронической венозной недостаточности. В нижних конечностях это приводит к развитию трофических язв. Тромбофлебит может носить рецидивирующий и множественный характер, такая форма носит название мигрирующего

тромбофлебита (например, при облитерирующем тромбангите).

Бадда—Киари синдром (МКБ: I82.0 Синдром Бадда—Киари) — нарушение оттока крови по крупным печёночным венам вследствие их тромбоза или врождённой атрезии. Причинами тромбоза являются нарушения свёртываемости крови (например, при полицитемии, миелопролиферативных заболеваниях, серповидно-клеточной анемии, приёме пероральных контрацептивов), травмы живота, гнойные поражения печени, злокачественные опухоли в области печёночных вен. Встречаются случаи с неясной причиной тромбоза. Клинически он проявляется признаками тяжёлой портальной гипертензии. Может протекать в острой и хронической формах.

Веноокклюзионная болезнь печени — облитерирующий эндофлебит мелких вен и венул печени, сопровождающийся развитием цирроза. Встречается как эндемичное заболевание на Ямайке, где употребляют в пищу травяной чай из листьев крестовника (*Senecio*), содержащего алкалоиды пирролизидина. Может развиваться как следствие применения гепатотоксических агентов (диметилнитрозамина, афлатоксинов, азатиоприна, противоопухолевых ЛС), воздействия радиации и как часть реакции «трансплантат против хозяина».

Последствиями тромбофлебита могут быть септические осложнения, обусловленные распространением септических эмболов (пилефлебитические абсцессы печени, абсцессы головного мозга).

Грозным осложнением тромбофлебита и флеботромбоза является тромбоэмболия лёгочной артерии. Источником тромбоэмболии чаще служат илеофemorальные вены, вены таза, голени. Эмболии чаще развиваются при флеботромбозе, чем при тромбофлебите, так как при флеботромбозе тромб слабее связан с сосудистой стенкой, тогда как при тромбофлебите тромботические массы прочнее фиксированы к интиме за счёт воспалительного процесса.

## ВАРИКОЗНОЕ РАСШИРЕНИЕ ВЕН

Варикозное расширение вен (варикоз вен; МКБ: I83 Варикозное расширение вен нижних конечностей) — аномальное расширение, извилистость и удлинение вен, возникающие в условиях повышенного внутривенозного давления. Предрасполагающим фактором является врождённая или приобретённая неполноценность тканей венозной стенки. Чаще поражаются вены нижних конечностей, геморроидальные и нижнего отдела пищевода, кроме того — перивариальные, периметральные и перипростатические венозные сплетения. Варикоз может развиваться прак-

тически в любой вене в случае блокады в ней венозного оттока. Участки расширения могут иметь узловую, веретеновидную, аневризмоподобную форму. В местах максимального расширения венозная стенка истончена. Наряду с этим в других участках отмечается утолщение стенки за счёт компенсаторной гипертрофии ГМК и склероза. Нередко наблюдается обызвествление. Венозные клапаны деформированы за счёт склероза, что усугубляет венозный стаз и способствует прогрессированию варикоза. Первичная роль клапанной патологии не доказана. Нередко варикоз сочетается с внутрисосудистым тромбозом.

**Варикозное расширение вен нижних конечностей** (МКБ: I83 Варикозное расширение вен нижних конечностей) — наиболее распространённая форма венозной патологии, частота которой в популяции лиц взрослого возраста составляет 10–20%. Встречается преимущественно у лиц старше 50 лет. Женщины страдают в 4 раза чаще, чем мужчины, что объясняют ролью венозного стаза при беременности. Варикоз может быть первичным, обусловленным врождённой наследственно-конституциональной слабостью сосудистой стенки, или вторичным, вызванным обструкцией венозных путей вследствие тромбоза или опухоли. Развитию варикоза способствует ослабление прочности перивенозных тканей, возникающее в результате истощения или ожирения, а также в преклонном возрасте. Повышение внутривенозного давления (как важное условие для формирования варикоза) может быть связано с профессиональной деятельностью и образом жизни (продолжительная статическая нагрузка при работе стоя, длительная езда верхом, перенос тяжестей), с беременностью, с механическим сдавлением тканей конечности элементами одежды, хирургическими повязками и т.п. Поражаются преимущественно поверхностные вены, так как, в отличие от глубоких, они лишены внешней фиксации окружающими тканями. Клинически варикозное расширение вен проявляется отёком конечностей, трофическими нарушениями кожи с развитием дерматита, язв. Хотя варикозные вены часто тромбируются, лёгочная эмболия не характерна.

**Варикозное расширение геморроидальных вен** (МКБ: I84 Геморрой) — распространённая форма патологии, встречающаяся примерно в 5% всей популяции. Предрасполагающими факторами венозного застоя в геморроидаль-

ных венозных сплетениях являются частые запоры, беременность, реже — портальная гипертензия, поскольку геморроидальные сплетения служат местом шунтирования крови из портальной системы в систему нижней полой вены. Варикоз может развиваться в нижнем геморроидальном сплетении с формированием наружных узлов (ниже аноректальной линии) или в верхнем сплетении с формированием внутренних узлов. Чаще поражаются оба сплетения. Узлы выбухают в просвет кишки через слизистую оболочку и обычно тромбируются с последующей канализацией тромбов. Травматизация узлов приводит к их воспалению с изъязвлением слизистой оболочки и развитием геморроидальных кровотечений. При проникновении внутренних узлов наружу через анальный сфинктер происходит их ущемление.

**Варикозное расширение вен нижнего отдела пищевода** (МКБ: I85 Варикозное расширение вен пищевода) развивается при портальной гипертензии, чаще всего связанной с циррозом печени, реже — с тромбозом воротной вены, пилефлебитом или опухолевой обструкцией портального тракта. Анатомической основой для развития венозной гипертензии и варикоза в венах нижнего отдела пищевода служит то, что эти вены шунтируют кровь из портальной системы в кавальную, связывая коронарные вены желудка и непарные вены. Разрыв стенки варикозных вен служит причиной тяжёлых, часто смертельных кровотечений, которые наблюдаются у 7–20% больных циррозом печени. Разрыву способствуют истончение стенки варикозных узлов, их воспаление и эрозия прилежащей слизистой оболочки в сочетании с травматизацией узлов пищевыми массами.

## Болезни лимфатических сосудов

В силу широкой распространённости лимфатических сосудов в органах и тканях и их дренирующей роли они практически всегда вовлекаются в патологические процессы при разных состояниях, чаще всего при воспалении и метастазировании опухолей. В ряде случаев их патология приобретает самостоятельное значение (лимфангит, лимфостаз, лимфедема).

**Лимфангит** (МКБ: I89.1 Лимфангит) — воспаление лимфатического сосуда, вызываемое чаще всего распространением инфекционного агента из дренируемой зоны воспаления в сторону регионарного лимфатического узла. Наиболее частым этиологическим фактором явля-

ется β-гемолитический стрептококк группы А. Поражённый лимфатический сосуд расширен, заполнен экссудатом, состоящим преимущественно из нейтрофилов и макрофагов с примесью продуктов распада клеток и бактерий. Воспаление может распространяться через стенку сосуда на окружающую ткань и осложняться панникулитом или абсцессами. Как правило, лимфангит сочетается с регионарным лимфаденитом. Если лимфатические узлы не справляются с барьерной функцией, инфицированный материал попадает в венозную систему с развитием бактериемии и септицемии. Острый лимфангит может переходить в хроническую форму с исходом в фиброзную облитерацию поражённого сосуда.

**Обструкция лимфатических сосудов** (МКБ: I89 Другие неинфекционные болезни лимфатических сосудов и лимфатических узлов) сопровождается нарушением оттока лимфы от дренируемых тканей и органов. Результатом обструкции лимфатических дренажей являются лимфостаз, лимфангиэктазии, активация коллатерального лимфообращения с развитием в исходе лимфатического отёка тканей — лимфедемы. Лимфедема может быть острой и хронической, общей и местной. Общая острая лимфедема встречается редко (например, при двухстороннем тромбозе подключичных вен). Хроническая общая лимфедема сопровождает развитие общего венозного застоя при декомпенсации кровообращения. Острая местная лимфедема возникает при закупорке отводящих лимфатических сосудов (например, раковыми эмболами, в результате хирургической перевязки сосудов, при остром лимфадените), она может исчезать при активизации коллатерального лимфообращения. Хроническая местная лимфедема возникает в связи со сдавлением или облитерацией лимфатических сосудов (опухоль, хроническое воспаление, фибриотоз, склероз), хирургическим удалением больших групп лимфатических узлов (например, после радикальной мастэктомии). Следствием её является хронический застой лимфы со склерозом ткани, что приводит в результате к слоновости, или элевантиазу. Лимфедема может иметь следствием разрыв лимфатических капилляров и сосудов с истечением лимфы в ткани или полости тела. В результате могут развиваться хилёзный асцит (скопление в брюшной полости белой, напоминающей молоко жидкости), хилоторакс (накопление хилёзной жидкости в плевральной полости вследствие обструкции грудного протока).

## Васкулиты

Васкулиты — большая и неоднородная группа заболеваний сосудов воспалительного характера с поражением сосудов разного анатомического строения и калибра и с вторичными патологическими изменениями различных органов и тканей. Наряду с термином «васкулит» реже используют эквивалентный ему термин «ангиит».

Васкулиты подразделяют на первичные, или системные, и вторичные. Первичные васкулиты — самостоятельные нозологические формы или синдромы. Вторичные васкулиты возникают при вовлечении сосудов в воспалительный процесс по ходу развития других заболеваний — инфекций, паразитарных инвазий, опухолей, интоксикаций и прочих.

### СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Клинико-морфологические проявления системных (первичных) васкулитов (М30—М31 Системные васкулиты) многообразны, что находит отражение в большом количестве существующих классификаций, основанных на разных критериях — этиологии, патогенезе, нозологической принадлежности, клинической картине, характере воспалительной реакции, морфологическом типе и калибре поражённых сосудов, локализации процесса.

### Классификация

В клинической практике распространена классификация системных васкулитов, предложенная в 1997 г. Институтом ревматологии РАМН, которая адаптирована к отечественным классификациям и соотнесена с кодами Международной классификации болезней десятого пересмотра — МКБ-Х.

### МКБ

#### Системные васкулиты (М30—М31)

- М30 Узелковый полиартериит и родственные состояния.
  - М30.0 Узелковый полиартериит.
    - М30.1 Полиартериит с поражением лёгких (синдром Черджа—Стросс).
    - М30.2 Ювенильный полиартериит.
    - М30.3 Слизисто-кожно-лимфонодулярный синдром (Кавасаки).
    - М30.8 Другие состояния, связанные с узелковым полиартериитом: микроскопический полиангиит (полиартериит).
  - М31 Другие некротизирующие васкулиты.

М31.3 Гранулематоз Вегенера, некротизирующий респираторный гранулематоз.

М31.4 Артериит Такаюсу (неспецифический аортоартериит, синдром дуги аорты).

М31.4 Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией.

М31.6 Другие гигантоклеточные артерииты.

М31.8 Другие уточнённые некротизирующие васкулиты:

геморрагический васкулит (пурпура Шёнляйна–Геноха);

эссенциальная криоглобулинемическая пурпура;

облитерирующий тромбангиит;

болезнь Бехчета.

М31.9 Некротизирующие васкулиты неуточнённые:

полиангиитный перекрёстный (*overlap*) синдром;

кожный лейкоцитокластический васкулит.

### Клинико-морфологическая классификация

Клинико-морфологическая классификация подразделяет системные васкулиты по следующим четырём градациям.

- I. С преимущественным поражением аорты и её крупных ветвей и гигантоклеточной гранулематозной реакцией: неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу) и височный артериит (болезнь Хортона).
- II. С преимущественным поражением артерий мелкого и среднего калибра и деструктивно-продуктивной реакцией: узелковый периартериит, аллергический гранулематоз, системный некротизирующий васкулит, гранулематоз Вегенера, слизисто-кожно-лимфонодулярный синдром.
- III. С преимущественным поражением артерий мелкого калибра: сосудов микроциркуляторного русла и вен: облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера).
- IV. С поражением артерий различного калибра — смешанная (неклассифицируемая) форма.

### Морфологическая классификация

Морфологическая классификация системных васкулитов основана на следующих критериях: тип воспалительной реакции, глубина поражения сосудистой стенки, анатомическая принадлежность и калибр сосуда.

В зависимости от типа воспалительной реакции различают некротические (деструктивные), деструктивно-продуктивные, продуктивные (в том числе гранулематозные) васкулиты.

В зависимости от глубины поражения сосудистой стенки выделяют эндovasкулиты, мезоваскулиты, периваскулиты, панваскулиты.

В зависимости от анатомической принадлежности и калибра поражённых сосудов выделяют: аортиты (аорта и отходящие от неё крупные ветви), артерииты (артерии мышечно-эластического и мышечного типа), артериолиты и капилляриты (мелкие артерии и сосуды микроциркуляторного русла), флебиты (вены).

### Пато- и морфогенез

Пато- и морфогенез преобладающего большинства форм системных васкулитов связан с иммунными механизмами и в значительной мере определяется структурными особенностями сосудистой стенки. Эндотелиальная выстилка представляет собой огромное рецепторное поле для фиксации циркулирующих в крови Ig, комплексов. Эндотелиоциты могут выступать в роли антигенной мишени для цитотоксических АТ и цитотоксических Т-лимфоцитов. Повреждение эндотелия сопровождается выбросом в кровь коагулирующих факторов, «запускающих» систему свёртывания крови, в результате чего развивается тромбоз, проявляющийся картиной тромбоэндovasкулита. Нарушение целостности базального слоя и эластического барьера способствует проникновению внутрь стенки из просвета сосудов иммунных комплексов, компонентов плазмы, фибрина, форменных элементов крови. В исходе развиваются отёк сосудистой стенки, плазморрагия вплоть до фибриноида, лейкоцитарная реакция — формируется картина экссудативного воспаления. Деструкция клеточных и неклеточных элементов сосудистой стенки вследствие цитотоксического воздействия комплексов, цитокинов, лизосомных ферментов, свободнорадикальных перекисных соединений сопровождается альтеративными процессами и некротическими изменениями, в том числе фибриноидным некрозом, что проявляется деструктивными формами васкулита. Пролиферация эндотелиальных клеток, перицитов, клеток адвентициального слоя, инфильтрация сосудистой стенки мононуклеарными клетками являются выражением пролиферативного воспаления и, соответственно, продуктивных форм васкулита. Инициальным звеном в развитии некоторых форм васкулитов могут быть *vasa vasorum*, откуда воспалительный процесс переходит на другие слои стенки.

Иммунопатологические процессы, лежащие в основе развития васкулитов, подразделяются на 2 основные группы — связанные с реакциями гуморального иммунитета, т.е. с гиперчувствительностью немедленного типа (ГНТ), и с реакциями клеточного иммунитета, т.е. с гиперчувствительностью замедленного типа (ГЗТ). Васкулиты, в основе которых лежат реакции ГНТ, можно разделить по механизмам раз-

вития на антительные и иммунокомплексные. При антительных васкулитах цитотоксические АТ взаимодействуют с компонентами сосудистой стенки, оказывая повреждающий эффект. Это могут быть аутоантитела, АТ к внешним агентам или же перекрёстно реагирующие АТ. Примерами антительных васкулитов могут служить болезнь Бюргера (облитерирующий тромбангит) с образованием АТ к эластическим мембранам, болезнь Кавасаки с образованием АТ к эндотелиальным клеткам, точнее к Аг АВН и МНС, экспрессируемым эндотелиоцитами. К антительным васкулитам с антиэндотелиальной направленностью относится трансплантационный васкулит, развивающийся при реакции отторжения трансплантата.

С эндотелием могут перекрёстно реагировать АТ к разным Аг, среди них большое значение придается АТ к фосфолипидам (АФЛ), реагирующим с отрицательно заряженным фосфолипидом — кардиолипином. Установлено, что давно известная ложноположительная реакция фон Вассерманна связана именно с АФЛ. АФЛ, вступая в реакцию с Аг фосфолипидов свёртывающей системы крови, в частности с факторами свёртывания тромбоцитов, а также с мембранами эндотелиальных клеток, способствуют процессу тромбообразования. АФЛ играют большую роль в патогенезе ряда системных васкулитов, сопровождающихся тромбозами, — кожной формы узелкового периартериита, артериита Такаюсу, пурпуры Шёнляйна—Геноха, болезни Бехчета, лейкоцитокластического васкулита и др. Невоспалительная тромботическая васкулопатия, связанная с АФЛ, получила название антифосфолипидного или антикардиолипинового синдрома.

Антифосфолипидный (антикардиолипиновый) синдром (синдром Хьюза, OMIM 107320) описан в 1983 г. английским ревматологом G. Hughes. Это невоспалительная тромботическая васкулопатия, сопровождающаяся венозными и/или артериальными тромбозами. Встречается в акушерской, сердечно-сосудистой, гематологической, неврологической, дерматологической практике. Характеризуется появлением в крови АТ к фосфолипидам (конкретно — к кардиолипину), перекрёстно реагирующих с эндотелиальными клетками при посредничестве аполипопротеина Н (апоЛП Н). Патогенетический эффект АТ к фосфолипидам осуществляется за счёт подавления активности антикоагулянтных белков (белок С, антитромбин III, апоЛП Н), нарушения процесса фибринолиза, повреждения и активации эндотелия, активации тромбоцитов, нейтрофилов, нарушения клиренса иммунных комплексов. Клинические проявления: тромбозы глубоких вен и тромбозы лёгочной артерии, синдром Бадда—Киари, синдром верхней и нижней полой вены, инсульт, синдром Снеддона (церебро-

васкулярные нарушения, обусловленные тромбозом мозговых сосудов), инфаркт миокарда, синдром дуги аорты, мезентериальный тромбоз, асептический некроз головки бедренной кости, хронические язвы голени, тромбоцитопения, инфаркты плаценты с невынашиванием беременности, Кумбс-положительная гемолитическая анемия и др.

Другой разновидностью АТ, перекрёстно реагирующих с эндотелием и играющих важную роль в развитии васкулитов, являются АНЦА. Появление АНЦА у больных системными васкулитами нередко сочетается с развитием некротизирующего или экстракапиллярного пролиферативного гломерулонефрита.

Имунокомплексные васкулиты связаны с фиксацией в стенке сосуда комплексов «Аг-АТ-комplement», которые можно идентифицировать иммуногистохимическими методами. Примером таких васкулитов может служить васкулит при СКВ, ревматоидном артрите, гломерулонефрите, криоглобулинемической пурпуре и др. В стенке сосуда могут фиксироваться как ЦИК, так и комплексы, формирующиеся непосредственно в сосудистой ткани. Условиями осаждения иммунных комплексов в стенке сосуда являются повышенная сосудистая проницаемость, вызванная вазоактивными аминами и иницируемая IgE, избыток Аг в составе комплекса, что наблюдается при низких титрах АТ. Фиксации комплексов способствует фенестрированный тип строения эндотелия, который встречается, например, в почечных клубочках. Повреждающий эффект иммунных комплексов связывают с активацией системы комплемента, сопровождающейся высвобождением хемотаксических факторов, ведущих к аттракции ПЯЛ. Последние выделяют медиаторы воспаления — лизосомные катионные белки, гидролитические ферменты, свободнорадикальные перекисные соединения, что и приводит к деструкции ткани.

Что касается антигенного компонента иммунных комплексов, то здесь большое значение придается вирусным Аг, в частности поверхностному Аг вируса гепатита В (НВsAg). Последний выявлен, например, у трети больных узелковым периартериитом. При системных васкулитах в составе иммунных комплексов выявляют также белки вируса гепатита А, Т-клеточной лимфомы, парвовируса, цитомегаловируса, вируса герпеса.

Васкулиты, связанные с реакциями ГЗТ, обусловлены специфическим взаимодействием Т-лимфоцитов с Аг сосудистой стенки, в первую очередь, с эндотелиальными Аг. Ведущую роль при этом играют Т-лимфоциты субпопуляции CD4, с которыми связан эффект пролиферации Т-клеток, накопления цитотоксических лимфоцитов, стимуляции размножения В-клеток, тучных клеток, повышение продукции ИЛ3, IgE, IgG<sub>1</sub>, усиление экспрессии Аг класса II МНС на В-клетках. Среди многочисленных Аг, экспрессируемых эндотелиоцитами (МНС, HLA, АВН, H4/H18, фактор VIII и др.), в индукции реакций ГЗТ особое значение придается Аг класса I HLA (DR, DP, DQ), экспрессия которых индуцируется медиаторами Т-лимфоцитов. Эти Аг стимулируют пролиферацию Т-клеток и реагируют с Т-хел-

перами, что ведёт к высвобождению медиаторов ГЗТ — ИЛ, ИФН, ФНО, повреждению эндотелия с выделением из него тромбопластина, протастаклина, фактора активации тромбоцитов. В сыворотке крови больных системными васкулитами определяют повышенное содержание медиаторов ГЗТ, отражающих тяжесть заболевания. Диагностическое значение при системных васкулитах имеет определение в крови фактора VIII (фактора фон Виллебранда).

Реакции ГЗТ и ГНТ в патогенезе системных васкулитов не развиваются изолированно; обычно они сочетаются и трансформируются одна в другую. На разных стадиях заболевания речь идёт о преобладании той или иной реакции.

### Морфологические проявления

Морфологические проявления васкулита в основном соответствуют известным фазам воспалительного процесса, и — в зависимости от преобладания той или иной его фазы — выделяют деструктивную, экссудативную и пролиферативную формы васкулита, а также их смешанные варианты. Деструктивные формы характеризуются фибриноидным некрозом сосудистой стенки с распадом клеточных элементов и лейкоцитарной реакцией. Экссудативный васкулит выражается признаками повышенной сосудистой проницаемости, отёком сосудистой стенки, плазморрагией, накоплением в стенке ШИК-положительного материала, выходом форменных элементов крови в стенку сосуда и за её пределы. Морфологическая верификация экссудативного капиллярита при отсутствии альтеративного и пролиферативного компонентов воспаления затруднительна, так как в этом случае микроскопическая картина имеет те же характеристики, что и обычная плазморрагия. В какой-то мере здесь могут помочь ультраструктурные критерии (которые тоже не абсолютны): отёк и набухание эндотелиоцитов, усиление пиноцитоза, утолщение базального слоя (рис. 9-15 на вклейке).

При пролиферативном васкулите преобладают пролиферация клеточных элементов сосудистой стенки (эндотелиоцитов, перицитов, адвентициальных макрофагов) и её лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация. Сосуды микроциркуляторного русла выглядят при этом как клеточные тяжи без видимого сосудистого просвета (рис. 9-16 на вклейке). Особо выделяют гранулематозный васкулит — вариант пролиферативного васкулита. Следует оговориться, что при каждой морфологической форме васкулита встречаются, как правило, все типы воспалительных реакций, и — в зависимости от преобладания того или иного типа — выделяют ту или

иную форму васкулита. Часто встречаются смешанные формы васкулита (деструктивно-пролиферативный, экссудативно-пролиферативный). В зависимости от распространённости воспаления в стенке сосуда выделяют эндо-, мезо-, пери- и панваскулит. При вовлечении в воспалительный процесс интимы с деструкцией эндотелия и присоединением тромбоза говорят о тромбозоваскулите. Морфологические варианты васкулита отражают в значительной мере иммунопатологические механизмы, лежащие в основе их развития. Деструктивные и экссудативные формы васкулита с фибриноидным некрозом сосудистой стенки и лейкоцитарной реакцией являются выражением реакций ГНТ, а преимущественно продуктивные формы — выражением реакций ГЗТ. Иммуногистохимически это подтверждается идентификацией в стенке сосудов соответствующих медиаторов и компонентов иммунных реакций.

### Узелковый полиартериит

Узелковый полиартериит (узелковый периартериит, узелковый панартериит, болезнь Кусс-мауля—Майера; МКБ: М30.0 Узелковый полиартериит) — деструктивный васкулит с распространённым многоочаговым поражением артерий среднего и мелкого калибра и артериол, характеризующийся некрозом сосудистой стенки. В литературе первоначально закрепился термин «узелковый периартериит», но он неточно отражает сущность процесса, так как заболевание сопровождается поражением всех оболочек (панартериит) многих артерий (полиартериит), так что термины «узелковый панартериит» и «узелковый полиартериит» более правильные. Последний используется чаще. Некоторые авторы оспаривают нозологическую целостность узелкового полиартериита, полагая, что это групповое понятие, включающее в себя ряд форм аллергических, или гиперсенситивных, васкулитов, и что правильнее говорить о синдроме узелкового полиартериита. Встречается преимущественно в возрасте от 20 до 60 лет и в 2—3 раза чаще среди мужчин. Этиология точно не установлена. Заболевание рассматривают как гиперергическую реакцию на различные внешние бактериальные или вирусные Аг, химические аллергены. Обсуждают роль аутоиммунных процессов в патогенезе.

Поражаются чаще сосуды почек (80%), сердца (70%), печени (65%) и ЖКТ (50%). Далее следуют по частоте поджелудочная железа, поперечнополосатая мускулатура, периферические нервы и ЦНС. Сосуды лёгких поражаются у одной



трети больных. Характер поражений очаговый: поражённые участки сосудов чередуются с непо-  
ражёнными. Даже в очагах поражения может быть  
патологически изменена лишь часть окружност-  
ти сосуда. Макроскопически изменения могут  
быть не видны или проявляться серо-красными  
узелками по ходу поражённого сосуда в виде чё-  
ток или бусин. Изредка встречаются аневризма-  
тические расширения сосудов или периваскуляр-  
ные кровоизлияния. Частым следствием острого  
васкулита является тромбоз сосуда. В зоне кро-  
воснабжения поражённого сосуда развиваются  
инфаркты, кровоизлияния, изъязвления, ише-  
мическая атрофия. Гистологические изменения  
претерпевают 5 последовательных стадий.

Первая стадия характеризуется мукоидным набухани-  
ем и острым фибриноидным некрозом средней обо-  
лочки с распространением процесса на интиму и де-  
струкцией эндотелия. В этой стадии может отмечаться  
слабо выраженная лейкоцитарная реакция.

Во второй стадии развивается интенсивная лейкоци-  
тарная инфильтрация средней оболочки, преимуще-  
ственно нейтрофильная, но с прогрессивным увели-  
чением доли эозинофилов. Лейкоцитарный  
инфильтрат распространяется на все оболочки сосуда,  
разрушает эластические мембраны и выходит за  
пределы сосуда в периваскулярную ткань. В этой ста-  
дии нередки тромбозы сосудов.

В третьей стадии лейкоцитарный инфильтрат замеща-  
ется грануляционной тканью с наличием большого  
количества лимфоцитов и плазматических клеток, с  
выраженной фибробластической реакцией и с обра-  
зованием узелков, которые иногда видны макроско-  
пически. Тромботические массы организуются, и со-  
суд превращается в фиброзный тяж.

4-я и 5-я стадии характеризуются исчезновением вос-  
паления и процессами созревания соединительной  
ткани. Патологический процесс в разных участках со-  
судистого русла развивается асинхронно, поэтому все  
стадии могут наблюдаться одновременно как в раз-  
ных участках одного сосуда, так и в разных сосудах.

Клиническая картина заболевания многообраз-  
на и зависит от локализации и стадии процесса.  
Заболевание может протекать в острой, подо-  
строй и хронической формах. Поражение почек  
манifestирует гематурией, протеинурией, в слу-  
чае инфаркта — болевым синдромом. Пораже-  
ние кишечного тракта может сопровождаться  
кровотечениями, иногда профузными вслед-  
ствие изъязвлений слизистой оболочки. Выра-  
жена мышечная и неврологическая симптомати-  
ка. Причины смерти могут быть  
разнообразными, среди них чаще встречаются  
почечная или сердечная недостаточность, желу-  
дочно-кишечное кровотечение.

## Синдром Черджа—Стросс и болезнь Кавасаки

Близкими к узелковому полиартерииту заболе-  
ваниями являются синдром Черджа—Стросс и  
болезнь Кавасаки.

Кавасаки болезнь (МКБ: М30.3 Слизисто-кожный  
лимфонулярный синдром [Кавасаки]) — системный  
васкулит с преимущественным поражением артерий  
среднего калибра (коронарных артерий сердца, почеч-  
ных), с частым образованием их аневризм, с генерали-  
зованной лимфаденопатией и с поражением кожи и сли-  
зистых оболочек. Болеют дети в возрасте от 2 мес до 5  
лет, чаще мужского пола (в 1,8 раза).

Синдром Черджа—Стросс (МКБ: М30.1 Полиартериит  
с поражением лёгких [Черджа—Стросс]) — некротизи-  
рующий васкулит с воспалением сосудов мелкого и сред-  
него калибра и образованием некротизирующих эози-  
нофильных гранулём. Первично поражаются  
респираторный тракт и ткань лёгких, затем вовлека-  
ются другие органы (ЖКТ, сердце, кожа, нервная систе-  
ма, почки). Характерны клинические признаки брон-  
хиальной астмы, аллергии, системного васкулита.

Синдром Черджа—Стросс сопровождается  
эозинофилией крови и образованием эозино-  
фильных гранулём в тканях. Типично сочетание  
с бронхиальной астмой. Поражение почек не со-  
провождается прогрессирующим ухудшением  
функций почек. АНЦА не обнаруживают.

**Гранулематоз Вегенера** (МКБ: М31.3 Гранулема-  
тоз Вегенера, см. в главах 4 и 23).

## Неспецифический аортоартериит

Неспецифический аортоартериит (болезнь Та-  
каюсу, болезнь отсутствия пульса; МКБ: М31.4  
Синдром дуги аорты [Такаюсу]) — воспалитель-  
но-аллергическое заболевание дуги аорты и её  
ветвей. Более чем в 90% болеют женщины. Эти-  
ология неизвестна. В основе заболевания лежит  
фиброзное утолщение дуги аорты с сужением  
(вплоть до полной облитерации) устьев отходя-  
щих от неё артериальных ветвей. Больше пора-  
жён поперечный отрезок дуги. Гистологически  
обнаруживают хроническое фиброзирующее вос-  
паление, начинающееся с адвентиции. *Vasa  
vasorum* сужены или полностью облитерирова-  
ны, окружены мононуклеарным клеточным ин-  
фильтратом. Мышечно-эластический слой ме-  
дии замещается фиброзной тканью. Могут  
наблюдаться гигантские клетки как реакция на  
разрушающиеся эластические волокна. Клини-  
чески характерны резкое ослабление пульса и  
снижение АД на верхних конечностях, расстрой-  
ства зрения, неврологическая симптоматика.

**ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ**

Гигантоклеточный артериит (височный артериит, болезнь Хортона; МКБ: М31.5 Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией, М31.6 Другие гигантоклеточные артерииты; ОМIM 187360) — гранулематозный воспалительный процесс в височных, реже других краниальных артериях. Наблюдается в пожилом и старческом возрасте. При распространённой форме болезни могут поражаться другие артерии (брыжеечные, коронарные, конечностей) или дуга аорты (гигантоклеточный аортит). Заболевают лица обоего пола, в основном старше 50 лет. Этиология неизвестна. Ранние изменения характеризуются разрушением внутренней эластической мембраны с последующей гранулематозной клеточной реакцией. В грануляционной ткани преобладают лимфоциты, макрофаги и гигантские клетки инородных тел, содержащие фагоцитированные фрагменты эластических волокон. В исходе развивается фиброзное утолщение интимы с резким сужением просвета сосуда. Могут возникать тромбозы. Клинические проявления могут быть острыми или хроническими, одно- или двухсторонними. Они выражаются мигреноподобными болями, воспалением кожи головы по ходу поражённого сосуда, иногда потерей зрения из-за вовлечения сосудов сетчатки.

**ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ ТРОМБАНГИИТ**

Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера, болезнь Винивартера—Бюргера; МКБ: I73.1 Облитерирующий тромбангиит [болезнь Бюргера]) — сегментарное острое и хроническое воспаление артерий и вен конечностей, сопровождающееся их тромбозом и последующим склерозом с облитерацией просвета. Наблюдается почти исключительно у мужчин, злоупотребляющих курением. Начинается в возрасте 35 лет и ранее. Ремиссии и обострения заболевания связаны с прекращением или возобновлением курения соответственно. У многих больных облитерирующий тромбангиит сочетается с мигрирующим тромбофлебитом. Этиология неизвестна, обсуждается причинная роль инфекции. Поражаются артерии мелкого и среднего калибра, редко крупного калибра. Характер поражений сегментарный. Верхние и нижние конечности вовлекаются одинаково часто. Вслед за поражением артерий вторично вовлекаются вены и нервные стволы с развитием в них фиброза. В артериях и венах часты тромбы, особенностью которых является присутствие в них микроабсцессов, ограниченных слоем эпителиоидных клеток и фибробластов с гигантскими клетками

Лангханса. При организации и реканализации тромба микроабсцессы замещаются фиброзирующей грануляционной тканью. Полагают, что воспалительный процесс первично начинается в тромбе, а затем переходит на сосудистую стенку. Из-за ремиттирующего течения заболевания в различных участках сосудов одновременно наблюдаются разные стадии изменений. Некроз сосудистой стенки не характерен. Внутренняя эластическая мембрана не повреждается. Клинически отмечаются признаки расстройств кровообращения с болями в конечностях, перемежающейся хромотой. Тяжёлым осложнением является гангрена.

**ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ**

Геморрагический васкулит (пурпура Шёнляйна—Геноха, геморрагическая пурпура, аллергическая пурпура, капилляротоксикоз; МКБ: D69.0 Аллергическая пурпура) — васкулит с поражением сосудов микроциркуляции (капилляров, венул, артериол) кожи, суставов, ЖКТ, почек. Болеют преимущественно дети младшего возраста. Заболеванию часто предшествуют инфекции верхних дыхательных путей. Указывают на этиологическую роль ряда микроорганизмов (стрептококки, микоплазма, иерсинии, легионеллы, вирусы Эпштейна—Барр, гепатита В, аденовирусы, цитомегаловирус, парвовирус В 19). Провоцирующими факторами являются ЛС, пищевая аллергия, укусы насекомых, переохлаждение. В патогенезе ведущую роль играет осаждение в стенке сосудов иммунных комплексов, содержащих IgA и комплемент, что подтверждается иммунофлюоресцентной микроскопией. Гистологически выявляют фибриноидный некроз стенок сосудов микроциркуляторного русла с периваскулярной лейкоцитарной инфильтрацией. В почках развивается гломерулонефрит, чаще очаговый сегментарный пролиферативный или экстракапиллярный пролиферативный. Течение может быть острым и хроническим с рецидивами. Клинически характерны мелкоочечная геморрагическая сыпь, полиартралгии, лихорадка, гематурия и протеинурия. Смертельным осложнением может быть почечная недостаточность.

**ВТОРИЧНЫЕ ВАСКУЛИТЫ**

Вторичные васкулиты не являются самостоятельными нозологическими формами, а развиваются по ходу других заболеваний — инфекционных, инфекционно-аллергических, ревматических, паразитарных, опухолевых, а

также при воздействии химических агентов и ЛС. Среди инфекционных заболеваний, сопровождающихся васкулитами, следует назвать сифилис, туберкулёз, риккетсиозы (в первую очередь, сыпной тиф), скарлатину, сепсис, затяжной септический эндокардит и другие. Как правило, сопровождаются васкулитами ревматические болезни: ревматизм, ревматоидный артрит, СКВ, дерматомиозит, прогрессирующий системный склероз. Васкулиты нередко сопровождают развитие опухолей, что проявляется так называемым паранеопластическим синдромом. Этот синдром чаще встречается при гемобластозах, чем при солидных опухолях. Лекарственная терапия может иметь последствием развитие васкулитов.

Клинико-морфологические проявления вторичных васкулитов очень многообразны. Они могут развиваться в сосудах разной анатомической принадлежности и разного калибра, начиная от аорты и кончая капиллярами, поражать различные органы и ткани, проявляться многообразной симптоматикой и разной морфологической картиной.

## Опухоли и опухолеподобные образования сосудов

Опухоли, происходящие из сосудов, называются ангиомами. Опухоли из кровеносных сосудов обозначаются как гемангиомы, из лимфатических — лимфангиомы. 70% доброкачественных ангиом существуют с рождения, растут медленно в соответствии с ростом организма. Остаётся дискуссионным вопрос, относятся ли они к истинным опухолям или же представляют собой пороки развития. Другой спорный вопрос касается чётких критериев разграничения сосудистых опухолей и пролиферативных сосудистых реакций, развивающихся в ходе воспаления или при сочетании с другими типами опухолей.

### Телеангиэктазии

Телеангиэктазии (МКБ: D21 Другие доброкачественные новообразования соединительной и других мягких тканей) — сосудистые опухоли, локализующиеся, как правило, в коже и слизистых оболочках, состоящие из клубка капилляров, венул и артериол, могут иметь врождённый характер. Приобретённые телеангиэктазии могут развиваться при недостаточности кровообращения, радиационных поражениях. Частой разновидностью телеангиэктазий являются так называемые сосудистые звёздочки, или паукооб-

разные телеангиэктазии (*spider teleangiectasia*), встречающиеся обычно на коже верхней половины туловища у больных циррозом печени, иногда у беременных женщин, имеющие вид очагов красного цвета размером 2–5 мм, состоящих из тонких радиальных ответвлений, сходящихся в центре. Гистологически телеангиэктазии представлены расширенными сосудистыми полостями, выстланными эндотелием.

### Гемангиомы

Выделяют несколько типов гемангиом (МКБ: D18.0 Гемангиома любой локализации).

**Капиллярная гемангиома** состоит из дифференцированных капилляров. Встречается в основном в коже, подкожной ткани и слизистых оболочках полости рта и губ, может встречаться во внутренних органах. Размеры варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Внешне имеет вид красного пятна с синюшным оттенком, слегка возвышается над кожей. Покровный эпителий обычно интактен, но может изъязвляться. Иногда может проявляться крупными пятнами на коже, называемыми пятнами портвейна (*port-wine stains*). Граница опухоли с окружающими тканями чёткая, но без капсулы. Гистологически опухоль представлена плотно расположенными тонкостенными капиллярами, разделёнными слабо развитой соединительнотканной стромой. Полости выстланы нормальными эндотелиоцитами и обычно заполнены элементами крови, иногда организующимися тромботическими массами. Осложнения: могут встречаться изъязвления покровного эпителия, инфицирование ткани или её кровоточивость.

**Кавернозная гемангиома** состоит из крупных кавернозных сосудистых полостей, иногда в сочетании с капиллярными структурами. В этих случаях трудно провести различие между капиллярной и кавернозной гемангиомой; диагноз ставят по преобладанию того или иного сосудистого компонента. Встречается в коже, слизистых оболочках и внутренних органах, чаще в печени. Редкая форма — синдром Хиппеля–Линдау. Внешне кавернозная гемангиома имеет вид мягкой губчатой синюшно-красной ткани диаметром 1–2 см. Гистологически — крупные сосудистые полости, выстланные эндотелием, разделённые тонкими прослойками соединительной ткани. При локализации в головном мозге кавернозные гемангиомы могут быть источником кровоизлияний.

Хиппеля–Линдау синдром — врождённые и наследственные (Ж) кавернозные гемангиомы мозжечка или ствола мозга в сочетании с кавернозными гемангиомами сетчатки глаза (факоматоз), печени, поджелудочной железы (см. подробнее «Болезнь Линдау»).

**Гемангиоэндотелиома** — разновидность капиллярной гемангиомы, состоящей из солидных масс пролиферирующих эндотелиальных клеток, среди которых лишь небольшое число функционирующих сосудов. Встречается в молодом возрасте. Проявляет признаки инвазивного роста.

**Склерозирующая гемангиома** (дерматофиброма, гистиоцитома, ксантофиброма) — сосудистая опухоль с избыточным содержанием фиброзной стромы и с выраженной пролиферацией эндотелиоцитов. Поражает кожу, слизистые оболочки и внутренние органы. Макроскопически может иметь желтоватый и коричневатый оттенок. Гистологически сосуды в составе опухоли плохо различимы, так как большинство их облитерировано. Встречаются скопления гемосидерина как результат старых кровоизлияний. Могут встречаться гигантские клетки инородных тел. Характерно присутствие единичных липофагов или их скоплений. Края опухоли чёткие. Ткань опухоли может формировать выросты в окружающие ткани. Вторично опухоль может изъязвляться, инфицироваться и кровоточить.

**Геммагемангиома** — разновидность капиллярной гемангиомы, состоящая из незрелых капилляров типа сосудистых почек, что придаёт ей сходство с грануляционной тканью.

### Лимфангиомы

Лимфангиомы (МКБ: D18.1 Лимфангиома любой локализации) — опухоли, происходящие из лимфатических сосудов. Выделяют 3 их разновидности — простые, или капиллярные, кавернозные и кистозные (гигромы). Капиллярный и кавернозный типы соответствуют одноимённым гемангиомам, отличаясь от них отсутствием эритроцитов и наличием лимфоидных фолликулов и лимфоцитов. Кистозный тип встречается в области шеи и подмышечной впадины, происходит из эмбриональных закладок, представляет собой многоочаговую кистозную опухоль, размеры которой могут достигать 15 см. На разрезе — мягкая губчатая розовая ткань, пропитанная светлой жидкостью. Кистозные полости выстланы эндотелием, заполнены лимфой, стенки состоят из соединительной ткани с лимфоидными скоплениями, иногда с включениями жировой ткани и ГМК. Опухоль может давать выросты в окружающую ткань.

### Гломус-ангиома

Гломус-ангиома (гломусная опухоль, ангиомионеврома, опухоль Барре—Массона; МКБ: D18 Гемангиома и лимфангиома любой локализации, МКБ: D18.0 Гемангиома любой локализации) — опухоль, исходящая из артериовенозных анастомозов гломусного типа, которые локализируются в коже, представляют собой нейромииоартериальные рецепторы, участвующие в терморегуляции. Поражаются конечности, преимущественно дистальные фаланги пальцев кистей и стоп, в частности подногтевое пространство. Размеры 0,3—1 см. Цвет синюшно-красный. Клинически характерны болевая симптоматика,

иногда вазомоторные нарушения. Гистологически определяются 2 компонента: ветвящиеся сосудистые каналы, разделённые соединительнотканной стромой, и скопления в строме специализированных гломусных клеток. Последние округлой или полигональной формы, напоминают эпителиальные клетки, иногда имеют вытянутую форму, напоминая ГМК.

### Гемангиоперицитома

Гемангиоперицитома (МКБ: D21 Другие доброкачественные новообразования соединительной и других мягких тканей) — опухоль, состоящая из капилляров, выстланных эндотелием и окружённых скоплениями округлых и удлинённых клеток, производных перицитов. Гистологически опухоль напоминает гемангиоэндотелиому, но при импрегнации серебром видно, что клетки, окружающие сосуды, расположены кнаружи от базальной мембраны. Опухоль способна к инвазивному росту и метастазированию, хотя и считается доброкачественной.

### Ангиосаркома

Ангиосаркома (МКБ: C49 Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей) — редкая злокачественная сосудистая опухоль, состоящая из анаплазированных атипичных эндотелиоцитов. Поражает разные органы, кожу, мягкие ткани. Течёт агрессивно, быстро, с инвазивным ростом и гематогенными метастазами. Макроскопически имеет вид серо-белой мясистой ткани, иногда с участками распада и кровоизлияний. Может достигать размера 15—20 см. Границы нечёткие. Гистологически может быть разная степень дифференцировки — от наличия сосудов с анаплазированными эндотелиоцитами до недифференцированной ткани без различимых сосудов и с резким атипизмом клеток. Для дифференциальной диагностики с фибросаркомами и лейомиосаркомами используют иммуногистохимическое определение десмина как маркера сосудистой опухоли. Полезна также окраска фосфорновольфрамвокислым гематоксилином, при которой в ангиосаркоме отсутствуют фибриллы, характерные для фибро- и лейомиосаркомы.

### Пиогенная гранулема

Пиогенная гранулёма (ботриомикома, телеангиэктатическая гранулёма; МКБ: L98.0 Пиогенная гранулёма) — доброкачественное опухолеподобное образование, состоящее из богатой сосудами грануляционной ткани. Чаше встречается в коже.

Имеет вид выбухающего, часто на ножке красноватого узла размером от 0,5 см до 1–2 см. Формированию гранулёмы обычно предшествует травма. Характеризуется быстрым ростом (в течение недели), из-за чего клинически возникает подозрение на саркому или меланому. Удаление новообразования

приводит к излечению. Гистологически определяют множество новообразованных капилляров с пролиферацией эндотелия и с воспалительным инфильтратом, часто содержащим нейтрофильные лейкоциты. Покровный эпителий часто изъязвлен, а в области перешейка опухоли утолщён в виде воротника.

Болезни органов дыхания относятся к распространённым заболеваниям человека, для них характерны высокие показатели летальности. Патологический процесс, развивающийся на территории лёгких, оказывает системное действие на организм, поскольку нарушается как респираторная, так и метаболическая функция лёгких. В результате развивается дыхательная гипоксия, что вызывает дистрофические, атрофические и склеротические процессы во многих внутренних органах. Лёгкие выполняют и нереспираторные (метаболические, фармакологические) функции, связанные с инактивацией ангиотензинпревращающего фермента, адреналина, норадреналина, серотонина, гистамина, брадикинина, Пг, утилизацией липидов, генерацией и инактивацией активных форм кислорода.

Нарушения функций лёгких, когда изменяется газовый состав артериальной крови или его сохранение в пределах физиологической нормы требует максимального напряжения компенсаторных механизмов, определяются как дыхательная недостаточность.

### **НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ\***

Нарушения функций системы внешнего дыхания включают нарушение альвеолярной вентиляции, уменьшение объёма перфузии лёгких, нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, снижение диффузионной способности лёгких.

#### **НАРУШЕНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ**

Эти нарушения проявляются гиповентиляцией обструктивного и рестриктивного типов. Причинами обструктивной гиповентиляции могут быть закрытие просвета воздухоносных путей (инородным телом, кровью, слизью и экссудатом при воспалении), их спазм (бронхиальная астма), сдавление (опухолью, рубцом, окружающей тканью при отёке). Для обструктивной гиповентиляции характерно уменьшение скорости выдоха, что выражается уменьшением отношения объёма форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной ёмкости лёгких (индекс Тиффно), а также форсированного экспираторного потока (ФЭП) между 25% и 75% форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЭП<sub>25%-75%</sub>). Общая ёмкость лёгких остаётся в пределах нормы или возрастает за счёт остаточного объёма. Последнее у пациента с обструктивной патологией объясняется избыточным напряжением мускулатуры, обеспечивающей выдох. При этом во время выполнения форсированного выдоха в грудной полости создаётся повышенное

\* Автор раздела «Нарушения функции внешнего дыхания» — С.В. Пирожков.

давление, передающееся на стенки воздухоносных путей. В результате воздух в лёгких задерживается из-за сдавливания мелких бронхиол в более ранние фазы выдоха.

При рестриктивной гиповентиляции нарушено расправление лёгких. В зависимости от локализации патологического процесса рестриктивная гиповентиляция бывает лёгочной и внелёгочной. Первый тип обусловлен уменьшением растяжимости ткани лёгких. Он встречается при пневмониях, пневмофиброзе, ателектазе и других заболеваниях, сопровождающихся диффузным отложением коллагена в межальвеолярном и перибронхиальном пространствах. Внелёгочная рестриктивная гиповентиляция связана с нарушением вдоха из-за слабости дыхательной мускулатуры, ригидности суставно-связочного аппарата грудной стенки или сдавливания грудной клетки.

Для всех типов рестриктивной гиповентиляции характерно уменьшение общего объёма и жизненной ёмкости лёгких. Глубина вдохов ограничена, а частота дыхания возрастает за счёт преимущественного укорочения выдоха (поверхностное дыхание). Остаточный объём лёгких обычно уменьшен при лёгочном типе и мало изменяется при внелёгочной рестриктивной гиповентиляции.

Гиповентиляционные состояния и апноэ возникают также при нарушении регуляции дыхания со стороны дыхательного центра в продолговатом мозге в связи с его повреждением, дефицитом афферентной импульсации от хеморецепторов для  $\text{CO}_2$  и  $\text{O}_2$ , избыточной тормозной афферентацией от рецепторов слизистой оболочки носоглотки (тригемино-вагусный рефлекс), повреждением эфферентных путей проведения импульсов к дыхательным мышцам.

#### **Уменьшение объема перфузии легких**

Сосуды лёгких обладают сравнительно тонкой стенкой и оказывают слабое сопротивление току крови. Давление крови в лёгочной артерии составляет всего 15 мм рт.ст. В условиях патологии сосудистое сопротивление в малом круге может возрастать. Лёгочная гипертензия возникает при тромбозе и пролиферации ГМК резистивных сосудов, уменьшении  $\text{pO}_2$  в альвеолярном воздухе из-за спазма артериол малого круга (рефлекс Эйлера—Лильестранда), недостаточности левого сердца, вызывающего венозный застой в лёгких.

Нарушение газообменной функции лёгких из-за гипотензии малого круга кровообращения бывают при гиповолемических состояниях, шоке, коллапсе.

#### **Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений**

Отношение объёма вентиляции к объёму перфузии в функциональной лёгочной единице (ФЛЕ) может варьировать от 0 (вентиляция полностью отсутствует и ФЛЕ функционирует как шунт) до бесконечности (ФЛЕ не перфузируется, создавая «мёртвое пространство»). В идеале вентиляционно-перфузионное отношение ( $V/Q$ ) в ФЛЕ должно приближаться к 1, но в норме оно несколько ниже (0,8—1,0), особенно в базальных отделах лёгких. Неравномерность  $V/Q$  может внести существенный вклад в патогенез гипоксемии при лёгочных заболеваниях. В лёгких больных с хронической формой бронхиальной астмы существенная часть кровотока идёт к плохо вентилируемым участкам со значениями  $V/Q$ , близкими 0,1. При центрилобулярной эмфиземе деструкции и расширению подвергаются проксимальные части ацинуса, в основном респираторные бронхиолы. В них практически отсутствуют капилляры, но они вентилируются, обуславливая значительное увеличение показателя  $V/Q$ . В дистальной части ацинуса группируются мелкие альвеолы, содержащие нормально функционирующие капилляры. Вследствие слабой вентиляции отношение  $V/Q$  в этом участке может приближаться к нулю.

#### **Снижение диффузионной способности легких**

Кислород и углекислый газ диффундируют через аэрогематический барьер, образуемый эпителием альвеол, эндотелием капилляров, их базальными мембранами и находящимся между ними интерстицием. Диффузия  $\text{O}_2$  и  $\text{CO}_2$  идёт в разных направлениях по градиенту концентрации газов, причём диффузионная способность лёгких для  $\text{CO}_2$  примерно в 20 раз выше, чем для  $\text{O}_2$ . В норме обмен газов между альвеолами и кровью завершается быстро, когда эритроцит проходит одну треть своего пути в капиллярном русле лёгких. В связи с этим изменения в структуре и проницаемости аэрогематического барьера редко приводят к нарушению диффузии газов, сопровождающемуся гипоксемией в покое. При сокращении транзитного времени эритроцитов в лёгочных капиллярах (например, при

физической нагрузке) ограничения диффузии могут способствовать развитию гипоксемии.

Снижение диффузионной способности лёгких наблюдается при пневмокониозах (силикоз, асбестоз, антракоз), вызываемых осаждением промышленной пыли на поверхности альвеол, и других заболеваниях, характеризующихся фиброзом интерстициального пространства (диффузный фиброзирующий альвеолит, саркоидоз). При отёке лёгких диффузионный путь кислорода удлиняется вследствие появления жидкости на поверхности альвеол и увеличения толщины интерстициального слоя. При бронхообструктивных заболеваниях уменьшается общая поверхность газообмена.

### ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ

**Врождённые кисты лёгкого** (МКБ: Q33.0 Врождённая киста лёгкого) развиваются вследствие отделения фрагментов от первичной кишки в ходе эмбриогенеза. Наиболее частым вариантом являются бронхогенные кисты, выстланные бронхиальным эпителием. Кисты осложняются развитием гнойного воспаления с формированием абсцессов, а в случае деструктивных изменений тканей — пиотораксом, пневмотораксом, а также лёгочным кровотечением.

**Бронхолёгочная секвестрация** (МКБ: Q33.2 Секвестрация лёгкого) — порок развития с формированием лёгочного сегмента, не связанного с бронхиальным деревом и лёгочной артерией и получающего артериальную кровь из аорты или её ветвей. Выделяют экстралобарную и интралобарную секвестрацию. При экстралобарной секвестрации аномальный лёгочный сегмент локализуется в средостении. Данная патология обнаруживается, как правило, у новорождённых и сочетается с другими пороками развития. Интралобарная секвестрация характерна для взрослых, выявляется как очаг внутри лёгочной паренхимы, манифестирует себя повторными инфекционными осложнениями.

### АТЕЛЕКТАЗЫ

**Ателектаз** (МКБ: J98.1 Лёгочный коллапс) — патологический процесс, характеризующийся обратимым неполным расправлением или коллапсом части или целого лёгкого. Выделяют резорбционный, компрессионный и очаговый ателектазы.

Резорбционный ателектаз возникает при полной обструкции бронхиального дерева при обструктивных заболеваниях лёгких, аспирации инородного тела, опухолевом росте.

Компрессионный ателектаз возникает при коллапсе лёгочной ткани за счёт скопления жидкости (экссудата, крови), воздуха (при пневмотораксе) в плевральной полости или сдавлении лёгкого растущей извне опухолью.

Очаговый ателектаз развивается при дефиците сурфактанта, как это бывает при респираторном дистресс-синдроме новорождённых.

## Сосудистая патология лёгких

Сосудистая патология лёгких встречается при различных заболеваниях и описывается разнообразными синдромами, такими как отёк лёгких, РДСВ, синдром тромбоэмболии лёгочной артерии, синдромы первичной и вторичной лёгочной гипертензии.

### Отек лёгких

**Отёк лёгких** (МКБ: J81 Лёгочный отёк) — синдромное понятие — осложняет многие заболевания лёгких, сердца и других органов. В ткани отёчного лёгкого аккумулируется более 4–5 мл жидкости на один грамм сухого вещества.

**Этиология.** Отёк лёгких чаще всего развивается вследствие двух групп причин: повышения гидростатического давления в венозной части малого круга кровообращения (при острой левожелудочковой недостаточности, митральном стенозе, гиперволемии малого круга кровообращения, обструкции лёгочных вен) или местного повышения проницаемости капилляров межальвеолярной перегородки (при РДСВ). Кроме того, отёк лёгких может развиваться при снижении онкотического давления крови при нефротическом синдроме, болезнях печени, энтеропатиях, сопровождающихся гипоальбуминемией, а также при отёке, вызванном обструкцией лимфатического дренажа.

**Патогенез.** Механизм развития отёка лёгких связан с дисбалансом между четырьмя составляющими: гидростатическим внутрикапиллярным давлением, онкотическим давлением, сосудисто-тканевой проницаемостью и работой лимфатического дренажа. При этом при развитии отёка лёгких отмечается повышение показателей одного или нескольких из первых трёх составляющих и, напротив, снижение работы лимфатического дренажа.



**Клиническая картина** отёка лёгких характеризуется развитием одышки, ортопноэ, кашля, иногда с розовой, пенистого вида мокротой. При аускультации обнаруживается крепитация в базальных отделах лёгкого. Функциональные пробы демонстрируют снижение жизненной ёмкости лёгких, гипоксемию, гиперкапнию. Радиологически выявляется усиление сосудистого рисунка с расширением сосудов и уровни жидкости в лёгких (линии Керли типа Б). Отёк лёгких может разрешиться без каких-либо последствий. Нередко в исходе развивается интерстициальный фиброз, а при хронизации процесса — склероз и гемосидероз лёгких.

**Морфология** отёка лёгких складывается из микро- и макроскопических проявлений. Макроскопически лёгкие красного цвета, тяжёлые и влажные. При надавливании с поверхности разреза стекает пенистая красная жидкость. Микроскопически отёк лёгких имеет иные проявления (в зависимости от стадии). В первую стадию отёчная жидкость накапливается в интерстициальной ткани лёгкого, во вторую — в просвете альвеол, что становится возможным только при разрушении плотных контактов между пневмоцитами при резком повышении давления интерстициальной отёчной жидкости. При прогрессировании отёка в просвет альвеол выходят эритроциты и другие клеточные элементы крови.

#### **РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ВЗРОСЛЫХ**

Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ; МКБ: J80 Синдром респираторного расстройства [дистресса] у взрослого) известен под разными названиями: шоковое лёгкое, диффузное повреждение альвеол, острое повреждение альвеол, травматическое мокрое лёгкое. Клиническая картина и морфологические изменения при РДСВ аналогичны таковым при респираторном дистресс-синдроме новорождённых, что и дало название данному страданию.

РДСВ может осложнять аспирирование желудочного содержимого, синдром ДВС, инфекционные заболевания лёгких (прежде всего, пневмонии), различные виды шока — септического, травматического, постгеморрагического, ожогового, а также вдыхание токсических веществ, в том числе избыточных количеств кислорода, передозировку наркотических средств, операции на сердце с экстракорпоральным кровообращением, радиационные воздействия. Более 60–65% больных с РДСВ погибают. Особенно высока летальность в исходе РДСВ при аспирации желу-

дочного содержимого (93,8%), сепсисе (77,8%) и при пневмониях (60%).

**Патогенез и морфогенез** РДСВ связан с повреждением эндотелия капилляров и нередко пневмоцитов 1-го порядка в зоне аэрогематического барьера и с развитием дыхательной недостаточности. В патогенезе ранних изменений при РДСВ важную роль играют ПЯЛ (так, в экспериментах удаётся уменьшить повреждение лёгочной ткани в условиях нейтропении). Патогенетическая роль активированных нейтрофилов обусловлена генерацией ими многообразных факторов: протеолитических лизосомальных ферментов, свободных кислородных радикалов, оксида азота, производных арахидоновой кислоты (лейкотриенов и Pg), активирующих фосфолипазу А; PAF, приводящего к агрегации и секвестрации тромбоцитов и продукции PDGF, стимулирующего процессы склерозирования. Поэтому не случайно у больных с РДСВ нередко развивается тромбоцитопения, а в исходе — интерстициальный фиброз лёгких.

При ряде состояний в патогенезе РДСВ на первое место выходит генерация протеолитических ферментов, свободных кислородных радикалов и оксида азота не только нейтрофилами, но и альвеолярными макрофагами и эндотелием альвеолярных капилляров (радиация, эндотоксиновый шок, интоксикации и др.).

**Стадии.** РДСВ протекает в 3 стадии: доклиническую, острую и организации.

- Доклиническая стадия характеризуется морфологическими признаками повреждения капилляров межальвеолярных перегородок.
- Острая стадия развивается в течение первой недели после действия повреждающего фактора. При этом наблюдаются явления внутриальвеолярного и интерстициального отёка, воспалительные изменения с большим количеством ПЯЛ и фибрина как во внутриальвеолярном экссудате, так и в тканевых инфильтратах. Характерны также гиалиновые мембраны, ателектазы.
- Процессы, происходящие на стадии организации экссудата и пролиферации пневмоцитов 2-го порядка, приводят к интерстициальному фиброзу. Процессы организации начинаются со 2–3-го дня заболевания.

Клинически РДСВ характеризуется рефрактерной гипоксемией, не поддающейся коррекции путём увеличения оксигенации дыхательной смеси; уменьшением жизненной ёмкости лёгких; неизменённым внутрикапиллярным и онкотическим давлением; радиологическими симптомами отёка лёгких. При прогрессировании РДСВ развивается интерстициальный фиброз лёгких.

Смерть наступает от лёгочно-сердечной недостаточности.

### Легочная гипертензия

Синдром лёгочной гипертензии характеризуется повышением давления в малом круге кровообращения с развитием гипертрофии правого желудочка, а впоследствии и лёгочного сердца. Синдром лёгочной гипертензии может быть первичным и вторичным.

- Синдром первичной лёгочной гипертензии (МКБ: I27.0 Первичная лёгочная гипертензия, OMIM 178600, ген *BMPR2*, кодирующий рецептор типа II морфогенетического белка кости, 2q33) встречается крайне редко, как правило, у детей и женщин в возрасте 20–40 лет и имеет морфологию плексогенной лёгочной артериопатии. Возможна и полигенная патология, не исключается и роль факторов внешней среды.

**Патогенез** синдрома первичной лёгочной гипертензии, вероятно, является аутоиммунным, что доказывается частым развитием плексогенной лёгочной артериопатии у больных с доказанными аутоиммунными заболеваниями (склеродермия, ревматоидный полиартериит, зоб Хашимото, первичный билиарный цирроз печени и др.), а также характерным развитием фибриноидного некроза в стенках лёгочных артерий. Не исключается и роль гормонов в патогенезе плексогенной лёгочной артериопатии, что подтверждается развитием данного заболевания у женщин репродуктивного возраста, а также во время беременности и при длительном приёме пероральных контрацептивов. В 1970-х гг. в Западной Европе были зарегистрированы случаи плексогенной лёгочной артериопатии у женщин, применявших в целях снижения массы тела аминорекс, по химической формуле напоминающий адреналин. Нередко диагноз синдрома первичной лёгочной гипертензии ставят у пациентов с врождёнными пороками развития лёгочной артерии и сердца.

**Морфологические изменения** при синдроме первичной лёгочной гипертензии характеризуются развитием атеросклероза крупных ветвей лёгочной артерии, фиброзом и мышечной гипертрофией ветвей лёгочной артерии среднего и малого калибра. При микроскопическом исследовании обнаруживается спектр изменений, соответствующий разным стадиям прогрессирования плексогенной лёгочной артериопатии в виде мускуляризации лёгочной артерии, миграции тёмных мышечных клеток в интиму, пролиферации клеток интимы и их трансформации в миофибробласты, формирования плексогенных структур, дилатации (микроаневризмы) и разрывов микроаневризм, развития фибриноидного некроза.

- Синдром вторичной лёгочной гипертензии развивается в ходе хронических заболеваний лёгких, а также при хронической левожелудочковой сердечной недостаточности и повторных тромбоэмболиях лёгочной артерии. В лёгких

при этом развивается пневмосклероз, а при застое венозной крови и лёгочных васкулитах и эмболиях присоединяется и гемосидероз. Представляет интерес развитие синдрома лёгочной гипертензии при хронических заболеваниях печени, а также при хронических вирусных инфекциях.

## ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Условиями развития инфекционных заболеваний лёгких являются факторы, повреждающие работу защитных механизмов лёгкого.

- Лёгкие являются самой большой по площади (80 м<sup>2</sup> при выдохе и 120 м<sup>2</sup> при вдохе) мембраной, отделяющей организм от внешней среды, через которую происходят поступление в организм O<sub>2</sub> и вывод CO<sub>2</sub>. Именно поэтому лёгкие снабжены сложными защитными системами, препятствующими проникновению инфекционных и других повреждающих агентов в лёгочную ткань, которая в норме остаётся стерильной ниже уровня гортани.

- Механизмы защиты бронхолёгочной системы действуют на уровне проводящих и респираторных отделов лёгкого и осуществляются путём кондиционирования воздуха, механической очистки, эндоцитоза бронхиальным эпителием, гуморальной неспецифической защиты, клеточной неспецифической защиты, иммунной специфической защиты.

† Кондиционирование воздуха связано с его обогреванием или охлаждением, увлажнением в верхних дыхательных путях и в крупных бронхах.

† Механическая очистка воздуха начинается с его фильтрации при прохождении полости носа. При этом происходит осаждение ингалированных частиц на слизистых оболочках носа, трахеи и бронхов с последующим удалением их при чиханьи и кашле. Осаждение частиц зависит от их диаметра. Так, в носовой полости задерживаются частицы диаметром более 50 мкм, трахее — 30–50 мкм, в бронхах — 10–30 мкм, в бронхиолах — 3–10 мкм, в альвеолах — 1–3 мкм. Частицы, диаметр которых меньше 0,5 мкм, в лёгких практически не задерживаются.

† Наиболее важную часть механической очистки воздуха от микроорганизмов и других повреждающих агентов составляет мукоцилиарный клиренс, действующий на уровне трахеи, бронхов и бронхиол. Последний обеспечивается выработкой слизистого секрета железами бронхов, бокаловидными клетками и клетками Клара поверхностного эпителия, а также биением ресничек мерцательных клеток. В состав слизистого секрета, помимо слизи, входят различные гликопротеины, протеазы, сурфактант, IgA. Слизистый покров имеет толщину 5–7 мкм и разделён на два слоя: на уровне ресничек он представлен жидкой фазой (золем), что обеспечивает благоприятные условия для их движения, на поверхности эпителия — плотной фазой (гелем). Функционирование мукоцилиарной системы связано с

задержкой вдыхаемых частиц слизи с последующим перемещением слизи за счёт биения ресничек по направлению к гортани и удалением её при кашлевом рефлексом.

Известно множество состояний, при которых происходит повреждение мукоцилиарного клиренса, способствующее развитию острых пневмоний: первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера), холодный или горячий воздух, наркотические препараты, табачный дым, аллергены, медленно реагирующий фактор анафилаксии SRS-A, ПгE<sub>1</sub>, ПгE<sub>2</sub> и лейкотриены (ускоряют биение ресничек).

- Неспецифические защитные факторы секрета продуцируются преимущественно ПЯЛ и макрофагами, постоянно присутствующими в дыхательных путях, а также серозными клетками желёз (ИФН, лизоцим, лактоферрин, протеазы, антипротеазы, секреторный Ig и др.).
- Клеточные механизмы неспецифической защиты наибольшее значение имеют в респираторных отделах лёгочной ткани, где нет мукоцилиарной системы и секрета, содержащего гуморальные факторы неспецифической защиты. Важнейшими клетками этой системы являются альвеолярный макрофаг, ПЯЛ, лаброцит (тучная клетка) и эозинофил.
- Имунные механизмы специфической защиты бронхов и лёгочной паренхимы осуществляются лимфоидными и макрофагальными клетками бронхоассоциированной лимфоидной ткани и лимфатических узлов. Особое значение имеет секреция IgA и IgG. IgA в большом количестве содержится в секрете и защищает лёгкие от вирусной инфекции, обеспечивает агглютинацию бактерий и нейтрализацию их токсинов. IgG сыворотки и нижних отделов дыхательных путей агглютинирует и опсонизирует бактерии, активирует комплемент, ускоряя хемотаксис гранулоцитов и макрофагов, нейтрализует бактериальные токсины и вирусы, лизирует грамотрицательные бактерии.

Все перечисленные механизмы защиты обеспечивают дренажную функцию бронхов, при нарушении которой возникают благоприятные условия для развития острых пневмоний.

## Острые пневмонии

Острые пневмонии — групповое понятие, включающее в себя острые воспалительные заболевания лёгких инфекционной природы с различным патогенезом и клинико-морфологическими проявлениями. Эти заболевания характеризуются развитием острого воспаления преимущественно в респираторных отделах лёгких. В тех случаях, когда острое воспаление распространяется преимущественно на альвеолярную стенку с вторичным накоплением экссудата в просветах альвеол, говорят об интерстициальном воспалении лёгких и обозначают его термином «острый пневмонит».

## Эпидемиология

Острые пневмонии — одни из самых распространённых заболеваний с относительно высокой смертностью среди новорождённых и стариков. В России заболеваемость острыми пневмониями за последние 25 лет мало изменилась, несмотря на применение антибактериальной терапии, и составляет для крупозной пневмонии 0,9%, для других пневмоний — 14,5%. При пневмониях отмечается относительно высокая летальность. В США острые пневмонии вместе с гриппом занимают 3-е место среди причин смерти и обнаруживаются у 3% умерших.

Все острые пневмонии подразделяют на контагиозные и внутрибольничные. Наиболее высокая заболеваемость регистрируется среди пациентов больниц (8,5% госпитализированных), особенно в отделениях интенсивной терапии (13%) и химиотерапии опухолей (30%). Внутрибольничные, или нозокомиальные, острые пневмонии определяются как пневмонии, развившиеся не ранее чем через 48 ч после госпитализации пациента. Они подразделяются на 2 группы: возникшие в первые 4 сут пребывания в больнице, а также более чем через 4 сут. Развитие внутрибольничных пневмоний связано с двумя факторами — проблемами в вентиляционной системе больницы, а также с особой этиологией и изменённой реактивностью людей, страдающих другими заболеваниями и нередко получающими иммуносупрессивную и цитостатическую терапию. При внутрибольничных острых пневмониях, как правило, речь идёт об активации аутофлоры или о грамотрицательных аэробных бактериях, полученных пациентом через медицинский персонал. Нередко при этом обнаруживается смешанная флора.

## Этиология

Основной этиологический фактор пневмоний — *Streptococcus pneumoniae*, обнаруживаемый более чем в 90% случаев заболеваний. Все 82 серологических типа пневмококка могут вызывать острые пневмонии. Среди взрослых 70% случаев заболеваний связаны с типами 1, 3–5, 7, 8, 12, 14 и 19. У детей чаще обнаруживаются пневмококки типов 1, 6, 14, 16. Пневмококки типов 1, 2, 5, 7, 12, 14 весьма вирулентны и могут поражать совершенно здоровых людей. Типы 4, 6, 10, 18, 19, 22, 23 менее вирулентны, проникают, как правило, в ранее изменённые ткани, поэтому чаще выявляются при острых пневмониях у ослабленных пациентов и могут считаться оппортунистическими инфекциями. Пневмонии, вызванные пневмококком типа 3, обладают плохим прогнозом. Следует также отметить, что пневмококки могут стать причиной как крупозной, так и бронхопневмонии.

Пневмонии могут вызывать и другие микроорганизмы: клебсиеллы, синегнойная палочка, па-

лочка Пфайффера, стрептококк, стафилококк, кишечная палочка, протей, гемофильная палочка, а также смешанная флора.

### ПАТОГЕНЕЗ

Механизмы развития пневмоний различны. Известны 4 основных пути попадания микроорганизмов в лёгкие: воздушно-капельный, с вдыхаемым воздухом, аспирация из носо- и ротоглотки, гематогенный путь из отдалённых очагов инфекции, контактный путь из соседнего инфицированного участка. При развитии острых пневмоний наибольшее значение имеют воздушно-капельный и аспирационный пути проникновения инфекта, что сочетается с повреждением барьерных систем лёгочной защиты.

Вирусные частицы, как правило, способны проникать в респираторные отделы лёгкого, повреждать пневмоциты 1-го порядка и альвеолярную стенку, приводя к развитию интерстициального воспаления с характерным мононуклеарным инфильтратом и реакциями клеточного иммунитета. Напротив, гноеродные бактерии, повреждая лёгочную паренхиму и обладая хемотаксическим действием на лейкоциты, приводят к экссудативному воспалению со скоплением экссудата в полостях альвеол, альвеолярных ходов, бронхиол.

**Факторы риска.** Среди факторов риска острых пневмоний выделяют инфекции верхних дыхательных путей (прежде всего, вирусные), обструкцию бронхиального дерева, иммунодефициты, алкоголь, курение, вдыхание токсических веществ и пыли, травму, ранения, нарушения лёгочной гемодинамики, послеоперационный период, массивную инфузионную терапию, старость, злокачественные опухоли, переохлаждение, стресс.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРЫХ ПНЕВМОНИЙ

В отечественной пульмонологии применяют классификацию [104а], базирующуюся на 7 основных критериях: этиологическом, патогенетическом, клинико-морфологическом, нозологическом, распространённости процесса, степени тяжести и характере течения. По патогенезу пневмонии подразделяют на первичные и вторичные.

Острая пневмония считается первичной при отсутствии у человека какой-либо лёгочной патологии и заболеваний других органов и систем, могущих осложниться пневмонией и способствующих её возникновению. Яркими примерами первичных пневмоний являются

крупозная пневмония, микоплазменная пневмония, болезнь легионеров.

Вторичные пневмонии развиваются у людей, страдающих хроническими заболеваниями бронхолёгочной системы, а также соматическими или другими инфекционными заболеваниями с локализацией первичного аффекта вне лёгких. Вторичные пневмонии встречаются значительно чаще первичных, имеют разнообразную этиологию. Среди вторичных пневмоний большой удельный вес занимают аспирационная, гипостатическая и послеоперационная пневмонии. Все они развиваются за счёт активации аутоинфекции. При аспирационной пневмонии на первом этапе развития имеет значение повреждение лёгочной паренхимы кислотой желудочного содержимого. Гипостатическая и послеоперационные пневмонии развиваются на фоне нарушения мукоцилиарного клиренса в бронхиальной системе и расстройств кровообращения. В соответствии с нозологическим принципом острые пневмонии подразделяют на самостоятельные заболевания — первичные острые пневмонии, а также острые пневмонии, являющиеся осложнениями других заболеваний — вторичные.

Согласно *клинико-морфологическим особенностям*, острые пневмонии подразделяют на лobarную (крупозную), бронхопневмонию (очаговую) и острую интерстициальную (острый альвеолит). Лobarная пневмония относится к контактным инфекционно-аллергическим заболеваниям. Бронхопневмония в подавляющем большинстве случаев развивается как осложнение другой болезни, но существуют особые этиологические варианты бронхопневмонии, которые могут рассматриваться как самостоятельные болезни (например, болезнь легионеров), а также бронхопневмонии новорождённых и стариков.

Острые интерстициальные пневмонии, или пневмониты, встречаются при действии определённых возбудителей — вирусов, микоплазм, риккетсий, хламидий и пневмоцист. В литературе такие заболевания лёгких обозначают также термином «атипические пневмонии», подчёркивающим, что данные острые инфекционные заболевания лёгких отличаются от пневмоний не только клиникой, но и требуют других методов лечения. Они могут иметь вторичный характер (пневмоцисты) или быть самостоятельной нозологической формой (болезнь Хаммена—Рича, или идиопатический фиброзирующий альвеолит).

*По распространённости* острые пневмонии могут быть: одно- и двусторонние; ацинарные, милиарные, очагово-сливные, сегментарные, полисегментарные долевого, тотальные.

*По характеру течения:* тяжёлые, средней тяжести, лёгкие; острые и затяжные. В клинической литературе прошлых лет выделяли по клиническому течению так называемые атипичные пневмонии, которые фактически представлены острыми межочечными пневмониями.

**Коды МКБ**

**J10.0** Грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован.

**J11.0** Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован.

**J12** Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках, в том числе: J12.0 Аденовирусная пневмония; J12.1 Пневмония, вызванная респираторным синцитиальным вирусом; J12.2 Пневмония, вызванная вирусом парагриппа; J12.8 Другая вирусная пневмония; J12.9 Вирусная пневмония неуточнённая.

**J13** Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*.

**J14** Пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae* (палочкой Афанасьева—Пфайффера).

**J15** Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках, в том числе бронхопневмония, вызванная другими, отличными от *S. pneumoniae* и *H. influenzae* бактериями: J15.0 Пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*; J15.1 Пневмония, вызванная *Pseudomonas* — синегнойной палочкой; J15.2 Пневмония, вызванная стафилококком; J15.3 Пневмония, вызванная стрептококком группы В; J15.4 Пневмония, вызванная другими стрептококками; J15.5 Пневмония, вызванная *Escherichia coli*; J15.6 Пневмония, вызванная другими аэробными грамотрицательными бактериями; J15.7 Пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*; J15.8 Другие бактериальные пневмонии; J15.9 Бактериальная пневмония неуточнённая.

**J16** Пневмония, вызванная другими инфекционными возбудителями, не классифицированная в других рубриках: J16.0 Пневмония, вызванная хламидиями; J16.8 Пневмония, вызванная другими уточнёнными инфекционными возбудителями.

**J17\*** Пневмония при болезнях, классифицированных в других рубриках, в том числе: J17.0\* Пневмония при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках; J17.1\* Пневмония при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках; J17.2\* Пневмония при микозах; J17.3\* Пневмония при паразитарных болезнях; J17.8\* Пневмония при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

**J18** Пневмония без уточнения возбудителя, в том числе: J18.0 Бронхопневмония неуточнённая; J18.1 Долевая пневмония неуточнённая; J18.2 Гипостатическая пневмония неуточнённая; J18.8 Другая пневмония, возбудитель не уточнён; J18.9 Пневмония неуточнённая.

**ЛОБАРНАЯ ПНЕВМОНИЯ**

Лобарная пневмония — острое инфекционно-аллергическое воспалительное заболевание лёгких. Имеет несколько синонимов: долевая (лобарная), поскольку поражается одна или несколько долей лёгкого; плевропневмония (в связи с вовлечением висцеральной плевры поражённой доли и развитием плеврита); фибринозная, крупозная, что отражает характер экссудативного воспаления в лёгких. Эту пневмонию

вызывают пневмококки типов 1, 2, 3, реже клебсиеллы. Заражение происходит, как правило, от больного или носителя. Заболевают люди в возрасте около 30 лет и старше 50, не имеющие иммунитета к названным вирулентным штаммам пневмококка. Путь заражения — воздушно-капельный. Распространению бактерий благоприятствуют опьянение, охлаждение, наркоз, вдыхание токсичных ядов и пыли. Даже несмотря на антибиотикотерапию, летальность составляет около 3%.

**Патогенез крупозной пневмонии** объясняют развитием реакции ГНТ на территории респираторных отделов лёгкого, включающих альвеолы и альвеолярные ходы. Существуют две точки зрения о ранних этапах патогенеза крупозной пневмонии.

- Согласно первой, пневмококки попадают в верхние дыхательные пути и вызывают сенсibilизацию макроорганизма. При действии разрешающих факторов (переохлаждение и др.) происходит аспирация возбудителя в альвеолы и завязывается гиперергическая реакция с развитием крупозной пневмонии.
- Согласно второй точке зрения, возбудитель из носоглотки проникает в лёгочную паренхиму, где вызываются иммунные реакции, а затем в кровотоки. Наступает стадия бактериемии. При повторном попадании пневмококков с кровью в лёгких происходит их взаимодействие с АТ, компонентами комплемента. Происходит иммунокомплексное повреждение микроциркуляторного русла альвеол с характерной экссудативной тканевой реакцией. В начальной стадии заболевания развивается выраженная экссудация. Немаловажную роль в этом играют гемолизины, гиалуронидаза и лейкоцидин, выделяемые пневмококками и усиливающие сосудистую проницаемость.

**Морфогенез крупозной пневмонии** в классическом варианте состоит из 4 стадий: прилива (воспалительного отёка), красного опеченения, серого опеченения и разрешения.

**Стадия прилива** продолжается 1-е сутки заболевания и характеризуется резким полнокровием альвеолярных капилляров, отёком интерстиция и накоплением жидкого экссудата, напоминающего отёчную жидкость, в просветах альвеол. Экссудат образуется чрезвычайно быстро и по альвеолярным ходам и порам Кона распространяется по территории целой доли. В экссудате содержится большое количество микробов, которые здесь активно размножаются, а также единичные альвеолярные макрофаги и ПЯЛ. Морфологически картина напоминает таковую при отёке лёгких. Поэтому большую помощь в диагностике этой стадии пневмонии могут оказать методы, позволяющие выявить пневмококк (посевы, окраска мазков). Одновременно происходит отёк и воспалительные изменения в плевре, что в клинике проявляется острейшими болями в боку на стороне поражённой доли лёгкого. Характерным явля-

ется поражение альвеол всей доли одновременно при сохранении бронхов интактными. Этот микроскопический признак сохраняется и при других стадиях заболевания. Макроскопически: изменения во время стадии прилива характеризуются полнокровием и уплотнением поражённой доли лёгкого.

**Стадия красного опеченения** возникает на второй день болезни, когда в экссудате появляются большое количество эритроцитов, единичные ПЯЛ, макрофаги, выпадает фибрин. Макроскопически поражённая доля безвоздушная, плотная, красная, напоминает ткань печени (отсюда и произошло название этой стадии болезни). На утолщённой плевре отчётливо видны фибриновые наложения.

**Стадия серого опеченения** занимает 4–6-й дни болезни. В это время отмечаются спадение лёгочных капилляров, концентрация в экссудате живых и погибших ПЯЛ, макрофагов и фибрина. Гранулоциты в основном осуществляют фагоцитоз опсонизированных пневмококков и лизис фибрина, а макрофаги — некротического детрита (рис. 10-1 на вклейке). Макроскопически поражённая доля увеличена в размерах, тяжёлая, плотная, безвоздушная, на разрезе с зернистой поверхностью. Плевра утолщена, мутная, с фибриновыми наложениями.

**Стадия разрешения** наступает на 9–11-й дни болезни. Фибриновый экссудат подвергается расплавлению и фагоцитозу под влиянием протеолитических ферментов гранулоцитов и макрофагов. Экссудат элиминируется по лимфатическим дренажам лёгкого и отделяется с мокротой. Фибриновые наложения на плевре рассасываются. Морфологические изменения обычно несколько запаздывают по сравнению с клиническими проявлениями заболевания и могут быть обнаружены в течение нескольких недель после клинического выздоровления.

**Осложнения крупозной пневмонии** подразделяют на лёгочные и внелёгочные.

**Лёгочные осложнения:**

- карнизация лёгкого (от лат. *carno* — мясо) — организация экссудата — развивается обычно вследствие недостаточности функции ПЯЛ и /или макрофагов (рис. 10-2 на вклейке);
- образование острого абсцесса или гангрены лёгкого при чрезмерной активности ПЯЛ;
- эмпиема плевры.

**Внелёгочные осложнения**

Внелёгочные осложнения связаны с возможностью распространения инфекции по лимфогенным и кровеносным путям. Следует отметить, что бактериемия при крупозной пневмонии регистрируется в 30% случаев. При лимфогенной генерализации возникают гнойный медиастинит и перикардит, при гематогенной — метастатические абсцессы в головном мозге, гнойный менингит, острый язвенный и полипозно-язвенный эндокардит (чаще трёхстворчатого клапана), гнойный артрит, перитонит и др.

Патоморфоз крупозной пневмонии проявляется снижением смертности, abortивными формами

заболевания и снижением частоты лёгочных и внелёгочных осложнений. Смерть при крупозной пневмонии наступает от острой лёгочно-сердечной недостаточности или гнойных осложнений.

**Лобарная фридлендеровская пневмония** встречается относительно редко (0,4–0,5% случаев пневмоний). Может быть отнесена к внутрибольничным инфекциям, так как в стационарах составляет 8–9,8% острых пневмоний. Заражение происходит путём аспирации палочки Фридлендера (*Klebsiella pneumoniae*) в верхние дыхательные пути. Нередко распространена среди алкоголиков и новорождённых. Мужчины заболевают в 5–7 раз чаще женщин, пожилые — чаще молодых. Локализуется, как правило, в правой верхней доле, но может быть и полилобарной. В отличие от крупозной пневмонии, вызванной пневмококком, характерен некроз альвеолярных перегородок с частым формированием абсцессов, очагов карнизации и выраженного интерстициального фиброза в исходе.

## БРОНХОПНЕВМОНИЯ

Бронхопневмония, или очаговая пневмония, характеризуется развитием в лёгочной паренхиме очагов острого воспаления размерами от ацинуса до сегмента, связанных с поражённой бронхиолой. Развитию заболевания предшествуют воспалительные процессы в бронхах, которые можно обнаружить одновременно с очагами бронхопневмонии. Диагностируется у 2/3 больных, госпитализированных по поводу острой пневмонии. Этиология разнообразна. По патогенезу пневмонии чаще бывают вторичными.

**Патогенез бронхопневмонии** связан с воздушно-капельным распространением возбудителя, его аспирацией из верхних дыхательных путей, а также гематогенным и реже контактным путями.

Обязательным условием развития бронхопневмонии является нарушение дренажной функции бронхов, чему могут способствовать переохлаждение, опьянение, наркоз и др. Нарушение дренажной функции бронхов способствует проникновению микроорганизмов в респираторные отделы лёгкого — альвеолярные ходы, альвеолы. При этом происходят первоначально поражение бронхов, а затем воспалительный процесс, вызванный микроорганизмами, с мелких бронхов и бронхиол распространяется на прилежащие альвеолы. Обычно воспаление переходит на лёгочную ткань нисходящим путём, интрабронхиально, но при развитии деструктивного бронхита и бронхиолита возможен и перибронхиальный путь. При генерализованной инфекции (септикопиемии) наблюдается гематогенный путь проникновения возбудителя в лёгкие.

**Особая группа бронхопневмоний:** аспирационная, гипостатическая и послеоперационная пневмонии, связанные с активацией аутоинфекции.

Не меньший интерес привлекают **внутрибольничные острые пневмонии**, в том числе и пневмонии у иммуносупрессивных больных, относящиеся в большинстве случаев к оппортунистическим инфекциям.

### ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Патологоанатомическая картина в значительной степени определяется видом возбудителя. В то же время существуют стереотипные изменения, характерные для всех видов бронхопневмоний. К ним можно отнести формирование очага воспаления вокруг мелкого бронха, бронхиолы с явлениями бронхита и/или бронхиолита, который представлен различными формами катара (серозного, слизистого, гнойного, смешанного). Нарушение дренажной функции бронхов способствует проникновению возбудителей в респираторные отделы лёгких. При этом воспаление распространяется на респираторные бронхиолы и альвеолы. Стенки бронхиол содержат клетки воспалительного инфильтрата. В просветах альвеол и бронхиол, а также бронхов накапливается экссудат. Экссудат может иметь серозный, гнойный, геморрагический, смешанный характер, что в значительной степени определяется этиологией заболевания и тяжестью процесса. По периферии очагов располагается сохранённая лёгочная ткань с явлениями перифокальной эмфиземы (рис. 10-3 на вклейке).

Макроскопически обнаруживаются плотные, безвоздушные очаги различных размеров, формирующиеся обычно вокруг бронхов, просвет которых заполнен жидким мутным содержимым серо-красного цвета, и локализованные, как правило, в задних и задне-нижних сегментах лёгких (2, 6, 8, 9, 10). В зависимости от размеров очагов различают милиарную, ацинозную, дольковую, сливную дольковую, сегментарную и полисегментарную бронхопневмонии.

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ БРОНХОПНЕВМОНИЙ

*Бронхопневмония, вызываемая пневмококком.* Самая часто встречающаяся этиологическая форма пневмонии. Характеризуется образованием очагов, связанных с бронхиолами, содержащих фибринозный экссудат. По периферии таких очагов выражен микробный отёк, где обнаруживается большое количество возбудителей.

*Бронхопневмония, вызываемая стафилококком.* Встречается крайне редко, в 5–10% острых пневмоний. Может развиваться вслед за фарингитом, а также как осложнение после вирусной инфекции (чаще грип-

па). Имеет морфологию типичной бронхопневмонии с геморрагическим и деструктивным бронхитом и явной склонностью к нагноениям и некрозу альвеолярных перегородок. В связи с последним нередко развиваются острые абсцессы, гнойный плеврит, пневматоцеле, кисты, а также выраженный фиброз в исходе заболевания.

*Бронхопневмония, вызываемая стрептококком.* Составляет 11–13% острых пневмоний. Вызывается обычно гемолитическим стрептококком групп А и В, нередко в сочетании с вирусами, а также у больных СД. Характерно поражение нижних долей. При микроскопическом исследовании обнаруживаются очаги бронхопневмонии с серозно-лейкоцитарным экссудатом с выраженным интерстициальным компонентом. В ряде случаев возникают острые абсцессы и бронхоэктазы. Нередко осложняется плевритом.

*Бронхопневмония, вызываемая синегнойной палочкой.* Одна из самых частых внутрибольничных острых пневмоний. Описано два варианта проникновения возбудителя в лёгкие: путём аспирации и через кровь. В первом случае развивается бронхопневмония с абсцедированием и плевритом. Во втором случае речь идёт о больных со злокачественными опухолями или обширными нагноившимися ранами, когда бронхопневмония протекает с выраженным коагуляционным некрозом и геморрагическим компонентом. Прогноз плохой. Смертность составляет 50%.

*Бронхопневмония, вызываемая кишечной палочкой.* Обычно возбудитель попадает в лёгкие гематогенным путём при инфекциях мочевых путей, ЖКТ, после хирургических вмешательств. Пневмония часто двухсторонняя с геморрагическим характером экссудата, очагами некроза и абсцедирования.

*Бронхопневмония, вызываемая грибами.* Чаще вызывается грибами рода *Candida*. Очаги пневмонии различных размеров со скоплениями ПЯЛ и эозинофилов, склонностью к образованию полостей распада, где можно обнаружить нити гриба. При гиперергических реакциях развивается интерстициальное воспаление с последующим фиброзом.

### ОСТРАЯ МЕЖУТОЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Острая межуточная пневмония (пневмонит; МКБ: J18 Пневмония без уточнения возбудителя, J84.8 Другие уточнённые интерстициальные лёгочные болезни) характеризуется первичным развитием острого воспаления в альвеолярной стенке, лёгочном интерстиции с возможным вторичным образованием экссудата в просвете альвеол и бронхиол. Встречается крайне редко. Этиология связана с вирусами, микоплазмой, грибами, пневмоцистой. Хаммен и Рич описали острую межуточную пневмонию неустановленной этиологии с летальным исходом в течение 2–4 мес от острой лёгочно-сердечной недостаточности (болезнь Хаммена–Рича; МКБ: J84.1 Другие интерстициальные лёгочные болезни с упоминанием о фиброзе). Синоним термина

«острая межочечная пневмония» — «острый пневмонит». Последний термин предпочтительнее, он важен для практического врача, поскольку подчёркивает отличие данной группы болезней от острых пневмоний, что определяет использование и других методов терапии. Применение антибиотиков при межочечных пневмониях не рекомендуется и может способствовать усугублению иммунопатологических процессов и прогрессированию заболевания.

**Патогенез** острых межочечных пневмоний связан с первичным поражением возбудителями элементов альвеолярной стенки — пневмоцитов 1-го порядка, пневмоцитов 2-го порядка, эндотелия капилляров, что сопровождается развитием на этой территории острого воспаления. Нередко в процессе участвуют иммунопатологические механизмы по типу реакций как ГНТ, так и ГЗТ.

**Морфологические проявления** в значительной степени стереотипны и характеризуются повреждением и регенерацией альвеолярного эпителия, полнокровием альвеолярных капилляров, воспалительной инфильтрацией альвеолярной стенки, скоплением белковой жидкости в просветах альвеол (нередко с формированием гиалиновых мембран), часто с примесью ПЯЛ и макрофагов, иногда с характерными включениями. В исходе нередко развивается интерстициальный фиброз.

*Острые межочечные пневмонии, вызываемые вирусами* (МКБ: J12 Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках). Разнообразные вирусные заболевания (грипп, парагрипп, аденовирусные инфекции и др.) сопровождаются развитием как пневмоний вирусной, так и вирусно-бактериальной природы (гриппозная пневмония). Нередко вирусные пневмонии возникают и при детских вирусных инфекциях. Особенностью вирусных межочечных пневмоний является преобладание лимфоцитарных элементов в воспалительном инфильтрате интерстиция, что обусловлено реакциями клеточного иммунитета, а также обнаружением в ряде случаев характерных внутриклеточных включений (аденовирусы, цитомегаловирусы) и многоядерных клеток (вирус кори). Верификация этиологического фактора проводится при иммунолюминесцентном исследовании с АТ к Аг вирусов.

*Микоплазменная межочечная пневмония* (МКБ: B96.0 *Mycoplasma pneumoniae* [M. pneumoniae] как причина болезней, классифицированных в других рубриках). *Mycoplasma pneumoniae* является частым возбудителем инфекционных поражений верхних дыхательных путей. В городах 15–25% пневмоний вызывает этот микроорганизм. Болеют в основном дети и подростки, а также взрослые старше 45 лет. Поражение, как правило, одностороннее, распространено на определённой территории. Возможна генерализация инфекции с поражением других орга-

нов и систем. При микроскопическом исследовании выявляется картина острой интерстициальной пневмонии с бронхиолитом и характерным мононуклеарным инфильтратом. При ШИК-реакции и при окраске по Романовскому–Гимзе в макрофагах можно увидеть характерные ШИК-положительные включения, являющиеся косвенным подтверждением присутствия микоплазмы. Методом верификации возбудителя является иммуногистохимическое исследование с АТ к Аг микоплазмы.

*Пневмоцистная межочечная пневмония* (МКБ: B59 Пневмоцистоз). Выявляется у иммуносупрессивных больных с лекарственной и вирусной иммунодепрессией. При ВИЧ-инфекции развивается примерно в 75% случаев. Возбудитель — *Pneumocystis carinii*. Характерно развитие диффузного, двухстороннего интерстициального процесса с выраженной дыхательной недостаточностью. При микроскопическом исследовании — диффузная инфильтрация альвеолярных перегородок со скоплением в просвете альвеол пенистого ШИК-положительного эозинофильного материала с тяжами неокрашенных цист (в некоторых видах базофильные спорозонты). Специфической является окраска по Грокотту.

*Острая межочечная пневмония, вызываемая Legionella pneumophila* (болезнь легионеров, МКБ: A48.1 Болезнь легионеров). Заболевание описано впервые в 1970 г., когда была зарегистрирована эпидемия своеобразной пневмонии у американских легионеров в Филадельфии. Из 182 заболевших погибли 29 человек. Заболевание начинается с головной боли, более в мышцах, сухого кашля. Возбудитель не окрашивается по Граму, АТ усиливают фагоцитоз бактерий макрофагами, но в связи с их способностью к эндоцитозу в фагоцитах инфект может персистировать в организме длительное время. В лёгких развивается бронхопневмония с вовлечением нескольких долей. В ряде случаев макроскопически поражение может напоминать крупозную пневмонию в стадии серого опеченения с развитием фибринозного плеврита. При микроскопическом исследовании характерны геморрагический отёк, инфильтрация альвеолярных перегородок макрофагами и ПЯЛ.

## ХРОНИЧЕСКИЕ ДИФFUЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Хронические диффузные заболевания лёгких (в соответствии с функциональными и морфологическими особенностями поражения воздухопроводящих или респираторных отделов лёгких) подразделены на 3 группы: обструктивные, рестриктивные, смешанные — обструктивные с рестриктивными нарушениями или рестриктивные с обструктивными нарушениями. Сочетание рестрикции с обструкцией наблюдается на поздних стадиях практически всех хронических диффузных заболеваний лёгких.



**Хронические обструктивные заболевания лёгких** — болезни воздухопроводящих путей, характеризующиеся увеличением сопротивления прохождению воздуха за счёт частичной или полной обструкции их на любом уровне (от трахеи до респираторных бронхиол), отличные от бронхиальной астмы. К обструктивным заболеваниям относят следующие заболевания: хроническую обструктивную эмфизему лёгких, хронический обструктивный бронхит, бронхоэктатическую болезнь, хронические бронхолиты. В основе обструктивных болезней лёгких лежит нарушение дренажной функции бронхов, что является основной причиной их обструкции. В последние годы применительно к группе хронических обструктивных болезней широко используется групповое понятие «обструктивная болезнь лёгких».

**Рестриктивные болезни лёгких** характеризуются уменьшением объёма лёгочной паренхимы с уменьшением жизненной ёмкости лёгких. В эту группу входят интерстициальные болезни лёгких. В основе рестриктивных лёгочных заболеваний лежит развитие воспаления и фиброза в интерстиции респираторных отделов лёгких (нередко на иммунной основе), ведущее к интерстициальному фиброзу и блоку аэрогемаического барьера, что сопровождается клиническими симптомами прогрессирующей дыхательной недостаточности. Большинство лёгочных заболеваний на поздних стадиях развития имеют, как правило, одновременно обструктивный и рестриктивный компоненты.

В литературе по отношению к хроническим диффузным заболеваниям лёгких до сих пор используется также термин «хронические неспецифические заболевания лёгких» (ХНЗЛ), предложенный на симпозиуме, организованном фармакологической фирмой СІВА в 1962 г. Тогда было окончательно сформировано групповое понятие ХНЗЛ как группы болезней лёгких различной этиологии, патогенеза и морфологии, для которых характерно развитие хронического кашля с выделением мокроты и пароксизмальным или постоянным затруднением дыхания, что не связано со специфическими инфекционными заболеваниями, прежде всего туберкулёзом лёгких.

До 1980-х годов выделяли такую нозологическую единицу как хроническая пневмония, подчёркивая, что данный вид хронического заболевания лёгких характеризуется сочетанием многих патологических процессов в лёгких — карнификации, хронических абсцессов, бронхоэктазов, хронического бронхита, пневмофиброза с явным преобладанием поражений респираторных отделов лёгких. В подобных случаях вопрос решается путём выяснения преобладающей патологии, истории заболевания, с тем чтобы установить первопричину патологического процесса в лёгких — хронический абсцесс, бронхоэктатическую болезнь или хронический

бронхит. Хроническая пневмония как нозологическая форма признаётся не всеми.

**Этиология и эпидемиология.** Отмечается высокая зависимость развития хронических диффузных заболеваний лёгких от неблагоприятных факторов внешней среды (выброса в атмосферу поллютантов), курения, профессиональных факторов (контакта с органической и минеральной пылью, токсическими газами, изоцианатами и др.), острых инфекций дыхательных путей (прежде всего, вирусных), состояния иммунной системы, наличия генетической предрасположенности (фенотипы PiZZ, PiSS).

Взаимосвязь между хроническими диффузными заболеваниями лёгких и неблагоприятными экологическими факторами может быть объяснена морфо-функциональными особенностями лёгких. Лёгкие образуют самую большую по площади мембрану между внутренней средой организма и внешним миром. Поэтому подавляющее большинство хронических диффузных заболеваний лёгких можно назвать «экологическими заболеваниями», а их профилактика должна включать обязательные мероприятия по оздоровлению окружающей среды.

В странах бывшего Советского Союза рост заболеваемости ХНЗЛ составляет в среднем 6–7% в год для городского и 2–3% для сельского населения. Число больных ХНЗЛ каждые 10–12 лет практически удваивается: если в 1959 г. в Ленинграде число больных ХНЗЛ составляло 181 на 10 000 жителей, то в 1970 г. оно возросло до 334, при этом фактор постарения населения составляет в этом росте не более 10%. Наибольший удельный вес в структуре ХНЗЛ приходится на хронический бронхит — 65–90% больных. Особую тревогу вызывает рост заболеваемости бронхиальной астмой, эпидемические вспышки которой были описаны в городах России (Кириши, Ангарск).

**Морфогенез хронических диффузных заболеваний лёгких** развивается по одному из трёх морфогенетических путей: бронхитогенному, пневмониогенному и пневмонитогенному. Развитие хронических диффузных заболеваний лёгких по бронхитогенному механизму обусловлено нарушением дренажной функции лёгких и бронхиальной проходимости и приводит к развитию таких обструктивных заболеваний лёгких, как хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная эмфизема лёгких. Пневмониогенный механизм связан с бронхопневмониями, крупозной пневмонией и их осложнениями — острым абсцессом и карнификацией. Развивающиеся в исходе данных осложнений хронический абсцесс и хроническая пневмония имеют выраженный рестриктивный компонент. Пневмонитогенный механизм определяет развитие хронического воспаления и фиб-

роза на территории интерстиция респираторных отделов лёгких и встречается при интерстициальных заболеваниях лёгких. В финале все три механизма хронических диффузных заболеваний лёгких ведут к развитию пневмосклероза (пнеумоцирроза), вторичной лёгочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка сердца и лёгочно-сердечной недостаточности. Хронические диффузные заболевания лёгких являются фоновыми заболеваниями для развития рака лёгкого.

## Хронические обструктивные заболевания легких

К обструктивным заболеваниям (МКБ: J44 Другая хроническая обструктивная лёгочная болезнь) относят хроническую обструктивную эмфизему лёгких, хронический обструктивный бронхит, бронхоэктатическую болезнь, хронические бронхолиты.

### Хронический бронхит

Хронический бронхит (МКБ: J41 Простой и слизисто-гнойный хронический бронхит, J42 Хронический бронхит неуточнённый) может быть простым и обструктивным. Простой хронический бронхит — заболевание, характеризующееся гиперплазией и избыточной продукцией слизи бронхиальными железами, приводящей к появлению продуктивного кашля по меньшей мере в течение 3 мес ежегодно на протяжении 2 лет. Обструктивный хронический бронхит отличается от простого обструкцией периферических отделов бронхиального дерева в результате воспаления бронхиол (бронхиолита). Морфологический субстрат хронического бронхита — хроническое воспаление бронхиальной стенки с гиперплазией продуцирующих слизь бокаловидных клеток и слизистых желёз, что в клинике выражается симптомом выделения мокроты.

**Эпидемиология.** Хронический бронхит — самое распространённое из хронических заболеваний лёгких. Примерно 20% мужского населения страдают хроническим бронхитом. Однако всё большее пристрастие женщин к табакокурению отражается и на росте показателей заболеваемости хроническим бронхитом среди женщин. В России отмечается рост смертности от хронического бронхита, которая равна показателям смертности от рака лёгкого.

**Этиология и факторы риска.** Курение — наиболее важный этиологический фактор хронического бронхита. В эксперименте установлено влияние табачного дыма на активность движения ресничек бронхиального эпителия, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, повреждению бронхиального покровного эпителия с его плоскоклеточной метаплазией, а затем дисплазией и развитием рака. Кроме того, табакокурение оказывает ингибирующее действие на активность альвеолярных макрофагов, повреждая тем самым механизмы местной лёгочной защиты. Вторично гиперплазируются клетки, продуцирующие слизь, принимая на себя основные защитные функции. При этом в одинаковой мере страдают как сами курильщики, так и некурящие люди, их окружающие (пассивное курение).

**Атмосферные поллютанты** имеют наибольшее значение в развитии хронического бронхита в индустриально развитых, урбанизированных регионах. Обострения хронического бронхита отчётливо связаны с выбросами в атмосферу  $\text{SO}_2$  и  $\text{NO}_2$ . Высокая частота хронического бронхита у рабочих, имеющих по роду своей профессиональной деятельности контакты с органической, минеральной пылью и токсическими газами, доказывает этиологическую роль этих факторов. Обсуждается также этиологическая роль респираторных вирусных инфекций и генетических факторов. Развитие хронического бронхита при наследственных заболеваниях может быть проиллюстрировано синдромом «неподвижных ресничек», а также хроническим бронхитом у людей, страдающих муковисцидозом.

**Пато- и морфогенез хронического бронхита** (рис. 10-4) основывается на нарушении дренажной функции (прежде всего, мелких бронхов) в результате длительного воздействия различных этиологических факторов. При этом в стенке бронхов развиваются следующие патологические процессы в ответ на повреждение покровного бронхиального эпителия: хроническое воспаление, патологическая регенерация (метаплазия), адаптивная гиперпродукция слизи бокаловидными клетками и слизистыми железами. В бронхах развивается хроническое катаральное воспаление — слизистый или гнойный катар. Описанные изменения могут ассоциироваться с бронхообструктивными изменениями и астматическим компонентом.



Рис. 10-4. Патогенез и морфогенез хронического бронхита. АЦХ — ацетилхолин, МЦЦ — характерные для эпителия воздухоносных путей гены-регуляторы.

**Классификация хронического бронхита** основывается на 3 критериях: наличии бронхиальной обструкции, виде катарального воспаления и распространённости процесса. По распространённости хронический бронхит может быть локальным и диффузным. Локальный хронический бронхит чаще развивается в бронхах сегментов 2, 4, 8, 9, 10, особенно правого лёгкого.

#### Патологическая анатомия хронического бронхита

Макроскопически стенки бронхов становятся утолщёнными, окружаются прослойками соединительной ткани, иногда отмечается деформация бронхов. При длительном течении хронического бронхита могут возникать мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы — расширения просветов бронхов. Микроскопические изменения связаны с развитием в бронхах хронического слизистого или гнойного катарального воспаления с метаплазией покровного эпителия и гиперплазией слизистых желёз и бокаловидных клеток. При этом в стенке бронха выражены клеточная воспалительная инфильтрация, разрастание грануляционной ткани, которая может при-

водить к формированию воспалительных полипов слизистой оболочки бронха, склероз и атрофия мышечного слоя.

Гиперплазия слизистых желёз является одним из основных морфологических признаков хронического бронхита и оценивается обычно с помощью индекса Рейда, равного отношению толщины желёз подслизистой оболочки к толщине всей стенки бронха. В норме этот индекс равен  $0,44 \pm 0,09$ , при хроническом бронхите —  $0,52 \pm 0,08$ . На уровне мелких бронхов имеет значение оценка гиперплазии бокаловидных клеток бронхиальной выстилки. Следует подчеркнуть, что при хроническом бронхите наиболее выраженные изменения наблюдаются именно в этих отделах.

**Осложнения:** бронхопневмонии, формирование очагов ателектаза, обструктивной эмфиземы лёгких, пневмофиброза.

#### Бронхоэктатическая болезнь

Бронхоэктатическая болезнь (МКБ: J47 Бронхоэктатическая болезнь) — заболевание, характеризующееся определённым комплексом лёгочных и внелёгочных изменений при наличии в бронхах эктазий. Термин «бронхоэктаз» принят для обозначения стойкой патологической дилатации одного или нескольких бронхов, содержа-

ших хрящевые пластинки и слизистые железы, с разрушением эластического и мышечного слоёв бронхиальной стенки.

**Классификация бронхоэктазов.** Бронхоэктазии могут быть врождёнными (2–3% всех диффузных заболеваний лёгких) и приобретёнными. Приобретённые бронхоэктазы развиваются при бронхоэктатической болезни и хроническом бронхите. Различия между этими двумя лёгочными заболеваниями определяются по характерному для бронхоэктатической болезни внелёгочному симптомокомплексу и степени выраженности дилатации бронхов. На основании макроскопических особенностей выделяют мешотчатые, цилиндрические и варикозные бронхоэктазы. Мешотчатые (кистовидные) бронхоэктазы локализируются преимущественно на уровне проксимальных бронхов, включая бронхи 4-го порядка, и имеют форму мешка. Цилиндрические бронхоэктазы (фузиформные) локализируются на уровне бронхов 6–10-го порядка, имеют вид последовательно соединённых между собой полых бусинок цилиндрической формы, образованных бронхиальной стенкой. Варикозные бронхоэктазы напоминают варикозно расширенные вены.

**Патогенез бронхоэктазов.** Пато- и морфогенез врождённых и приобретённых бронхоэктазов имеет некоторые особенности. Врождённые бронхоэктазы формируются у детей с различными пре- и постнатальными дефектами развития трахеобронхиального дерева, что приводит к застою бронхиального секрета и инфицированию. Нарушения качества секрета при муковисцидозе и функциональной активности ресничек при синдроме Картагенера являются благоприятным фоном для повторных эпизодов бронхолёгочного воспаления. Присоединение бактериальной инфекции приводит к деструкции эластического каркаса и мышечной оболочки стенки бронхов, последующему склерозу и дилатации их просветов. В развитии приобретённых бронхоэктазов большое значение имеет механизм обструкции бронхов в сочетании с вторичной бактериальной инфекцией. Поскольку бронхиальная обструкция обычно ограничена одним или несколькими бронхами, то приобретённые бронхоэктазы, как правило, имеют локальный характер (в отличие от врождённых бронхоэктазов, имеющих диффузный характер). Исключения составляют больные с диффузной бронхиальной обструкцией и распространёнными приобретёнными бронхоэктазами. Особое место занимают бронхоэктазы, патогенез которых

связан с предшествующими им бронхопневмониями с выраженной деструкцией лёгочной ткани, что наблюдается при осложнённой кори, дифтерии, аденовирусной инфекции, гриппе. Иногда бронхоэктазы могут развиваться вследствие попадания в бронхи какого-либо инородного тела, казеозных масс при туберкулёзе, сдавления бронхов опухолью.

**Патологическая анатомия бронхоэктатической болезни** складывается из сочетания выраженных бронхоэктазов и внелёгочного симптомокомплекса. Бронхоэктазы имеют, как правило, приобретённый характер, связаны с бронхообструктивным синдромом, предшествующей бронхопневмонией, попаданием инородного тела. Поэтому они носят локальный характер. Наиболее часто поражаются бронхи нижней доли правого лёгкого.

При микроскопическом исследовании в полости бронхоэктаза обнаруживается гнойный экссудат, содержащий микробные тела и слущенный эпителий. Покровный эпителий представлен оголёнными базальными клетками, очагами полипоза и плоскоклеточной метаплазии. Базальная мембрана гиалинизирована, имеет гофрированный вид. Обнаруживаются дистрофия и разрушение хрящевой пластинки бронха, атрофия и разрушения мышечного и эластического слоёв, склероз и диффузная гистиолимфоцитарная воспалительная инфильтрация всех слоёв стенки бронхоэктаза с примесью ПЯЛ. В прилежащей лёгочной паренхиме — поля фиброза, очаги обструктивной эмфиземы лёгких (рис. 10-5 на вклейке).

Внелёгочный симптомокомплекс при бронхоэктатической болезни обусловлен выраженной дыхательной гипоксией и развитием гипертензии малого круга кровообращения. У больных обнаруживаются симптомы «барабанных палочек», «часовых стёкол», «тёплый» цианоз. Гипертензия в малом круге кровообращения ведёт к гипертрофии правого желудочка и развитию лёгочного сердца.

**Осложнения** бронхоэктатической болезни связаны с возможностью развития лёгочного кровотечения, абсцессов лёгкого, эмпиемы плевры, хронической лёгочно-сердечной недостаточности. Амилоидоз (вторичный — АА-амилоид) и абсцессы головного мозга — частые осложнения в прошлые годы — в настоящее время встречаются значительно реже. Каждое из названных осложнений может стать причиной смерти больного бронхоэктатической болезнью.

#### **ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ**

Хроническая обструктивная эмфизема лёгких (МКБ: J43 Эмфизема, J44 Другая хроническая обструктивная лёгочная болезнь) — заболевание,

характеризующееся формированием хронической обструкции воздухоносных путей вследствие хронического бронхита и/или эмфиземы лёгких. Эмфизема лёгких — синдромное понятие, связанное со стойким расширением воздухоносных пространств дистальнее терминальных бронхиол (от греч. *emphysio* — вздуваю), как правило, сопровождающееся нарушением целостности альвеолярных перегородок. Помимо хронической обструктивной эмфиземы лёгких, встречаются и другие виды эмфиземы лёгких: хроническая очаговая (перифокальная, рубцовая), викарная, старческая, идиопатическая, межочечная. По данным вскрытий, примерно у 2/3 мужчин и 1/4 женщин выявляются различные виды эмфиземы лёгких.

**Этиология** приобретённой хронической обструктивной эмфиземы лёгких та же, что и хронического бронхита, который в большинстве случаев ей и предшествует. Имеется определённая генетическая предрасположенность к развитию данной патологии. У больных хронической

обструктивной эмфиземой лёгких описаны два патологических фенотипа — PiZZ и PiSS, что обуславливает низкий уровень сывороточного  $\alpha_1$ -антитрипсина — ингибитора протеаз, разрушающих соединительнотканый каркас альвеолярных перегородок. Основным источником  $\alpha_1$ -антитрипсина — гепатоциты и клетки Клара терминальных бронхиол.

**Пато- и морфогенез** хронической обструктивной эмфиземы лёгких связан с относительной или абсолютной недостаточностью  $\alpha_1$ -антитрипсина (рис. 10-6). Абсолютная недостаточность может носить врождённый или приобретённый характер. При врождённой недостаточности ингибитора протеаз даже незначительная воспалительная инфильтрация лёгочной ткани гистиоцитами, ПЯЛ, плазмочитами и другими клетками, выделяющими эластазу и другие протеазы, локализованными на уровне респираторных отделов лёгкого, заканчивается лизисом эластических волокон альвеолярной перегородки и развитием эмфиземы. Приобретённая недоста-



Рис. 10-6. Патогенез и морфогенез обструктивной эмфиземы лёгких.

точность ингибитора может быть обусловлена как заболеваниями печени, так и хроническим бронхитом, при котором в результате метаплазии и бокаловидноклеточной трансформации бронхиального эпителия резко снижается количество клеток Клара, синтезирующих  $\alpha_1$ -антитрипсин и осуществляющих местную защиту альвеолярной перегородки от действия протеаз воспалительного инфильтрата. Относительная недостаточность ингибитора протеаз может возникать при чрезмерно высокой несбалансированной активности клеток воспалительного инфильтрата. Вентильный (клапанный) механизм патогенеза имеет место при выраженной бронхиальной обструкции.

**Патологическая анатомия.** Лёгкие увеличены в размерах, прикрывают своими краями переднее средостение, вздутые, бледные, мягкие, не спадаются, режутся с хрустом. Из просветов бронхов выдавливается слизисто-гнойный экссудат.

При микроскопическом исследовании характерно сочетание признаков хронического обструктивного бронхита/бронхиолита и эмфиземы лёгких. При этом можно выделить два основных морфологических варианта эмфиземы — центроацинарную и панацинарную.

Центроацинарная эмфизема обусловлена преобладанием расширения респираторных бронхиол и альвеолярных ходов, тогда как периферические отделы долек остаются относительно сохранными. Поскольку лёгкие обладают большими компенсаторными возможностями, то лишь вовлечение в патологический процесс абсолютного большинства долек лёгочной паренхимы сопровождается развитием вентиляционной недостаточности.

При панацинарной эмфиземе в процесс вовлекаются как центральные, так и периферические отделы ацинусов. При этом развивается блок аэрогематического барьера за счёт спадения альвеолярных капилляров и склероза альвеолярных перегородок с

быстрым развитием тяжёлой вентиляционной недостаточности.

При микроскопическом исследовании отмечаются расширение и уплощение альвеол, истончение альвеолярных перегородок с лизисом и фрагментацией эластики, гипертрофия и гиперэластоз замыкательных пластинок, редукция альвеолярно-капиллярного кровотока с развитием его блока и склероз (рис. 10-7 на вклейке). Нарушения микроциркуляции в малом круге кровообращения являются причиной лёгочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка и развития лёгочного сердца.

**Осложнения:** прогрессирующая лёгочно-сердечная недостаточность, быстро приводящая больного к смерти при отсутствии оксигенотерапии и других методов лечения.

## БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Бронхиальная астма (МКБ: J45 Астма) — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание, характеризующееся повышенной возбудимостью трахеобронхиального дерева в ответ на различные стимулы и приводящее к пароксизмальной констрикции воздухопроводящих путей.

Бронхиальная астма не относится к обструктивным заболеваниям лёгких и имеет чёткие клинико-морфологические отличия, но в 10% случаев имеются сочетания признаков обеих нозологий (рис. 10-8).

Выделяют 2 основных вида заболевания:

экзогенная, атопическая (аллергическая, реактин-обусловленная) бронхиальная астма;

эндогенная нереагиновая (идиопатическая) или индуцированная различными факторами.

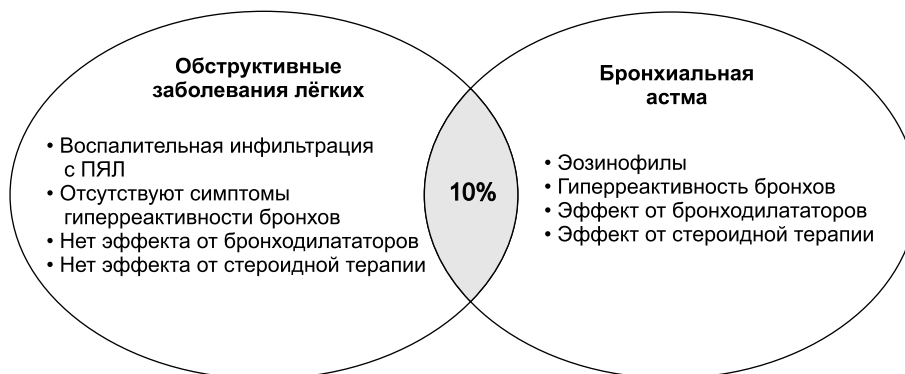


Рис. 10-8. Взаимоотношения между обструктивными заболеваниями лёгких и бронхиальной астмой.

**Этиология** экзогенной, атопической бронхиальной астмы связана с аллергенами окружающей среды: пылевыми частицами, пылью растений, пищевыми факторами и др. Нередко имеется семейная предрасположенность.

**Патогенез** обусловлен IgE-опосредованной реакцией гиперчувствительности типа I. Ранние изменения в бронхиальном дереве инициируются связыванием Ag тучными клетками, покрытыми IgE, что приводит к высвобождению из них первичных медиаторов (лейкотриенов и др.), а затем и вторичных (цитокинов, нейропептидов и др.). Эти медиаторы, выбрасываемые в острую фазу, индуцируют бронхоспазм, отёк слизистой оболочки, секрецию слизи и инфильтрацию лейкоцитами.

Поздние изменения инициируются лейкоцитами инфильтрата (эозинофилами, нейтрофилами, моноцитами). Морфологически при этом наблюдаются бронхоспазм, отёк, лейкоцитарная инфильтрация и слущивание бронхиального эпителия.

Нереагиновая бронхиальная астма может вызываться самыми разными факторами, и прежде всего инфекционными, химическими агентами, ЛС. Семейный анамнез отсутствует в большинстве случаев. Редко в патогенезе принимает участие IgE-опосредованная гиперчувствительность. Причина гиперреактивности бронхов остаётся неизвестной.

## ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Интерстициальные болезни лёгких (МКБ: J80—J84 Другие респираторные болезни, поражающие главным образом интерстициальную ткань) — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся преобладанием диффузного и обычно хронического поражения лёгочного интерстиция респираторных отделов лёгких, прежде всего альвеол и бронхиол.

История изучения интерстициальных болезней лёгких связана с именами американских врачей Хаммена и Рича, впервые описавших в 1935 г., а затем в 1944 г. в «Бюллетене» Госпиталя Джона Хопкинса особый вариант тяжёлого, быстропрогрессирующего поражения лёгких с интерстициальным фиброзом и тяжёлой дыхательной недостаточностью, который они наблюдали у 6 больных и назвали острым диффузным интерстициальным фиброзом. В последние годы достигнут определённый успех в изучении интерстициальных болезней лёгких, но вопросы этиологии, патогенеза и классификации многих из них остаются дискуссионными.

### ПРОБЛЕМА ФИБРОЗИРУЮЩЕГО АЛЬВЕОЛИТА

Сложность проблемы фиброзирующего альвеолита связана с отсутствием чёткого определения данного понятия и употреблением множества синонимов для его обозначения: склерозирующий альвеолит, идиопатический фиброзирующий альвеолит, диффузный интерстициальный фиброз, интерстициальный пневмонит, болезнь Хаммена—Рича (острый и первичный варианты), синдром Скеддинга, болезнь Ослера—Шарко, фиброзная дисплазия лёгких. Ситуация усугубляется ещё и тем, что часто перечисленными терминами одновременно называют патологический процесс, синдром и заболевание — идиопатический фиброзирующий альвеолит.

На самом деле термином «фиброзирующий альвеолит» (МКБ: J84.1 Другие интерстициальные лёгочные болезни с упоминанием о фиброзе) следует обозначать патологический процесс, характеризующийся диффузным или очаговым, острым или хроническим негнойным воспалением с исходом в фиброз, развивающимся на территории интерстиция респираторных отделов лёгких: альвеол, альвеолярных ходов и респираторных бронхиол. Фиброзирующий альвеолит является характерным морфологическим проявлением большинства интерстициальных болезней лёгких, в первую очередь таких, как идиопатический фиброзирующий альвеолит, вторичных фиброзирующих альвеолитов при ревматических заболеваниях, аллергических экзогенных альвеолитов и пневмокониозов. Фиброзирующий альвеолит формируется не только при интерстициальных болезнях лёгких с диффузным поражением интерстиция, но и при гранулематозном воспалении. В последней группе заболеваний фиброзирующий альвеолит обнаруживается в предгранулематозную стадию (пневмокониозы, саркоидоз), а также в лёгочной ткани, прилежащей к гранулёме.

Стереотипным для всех интерстициальных болезней лёгких является развитие в начале заболевания альвеолита и интерстициального фиброза в финале. Крайним выражением интерстициального фиброза является формирование «сотового лёгкого», характеризующегося сочетанием интерстициального фиброза и кистозной трансформацией терминальных и респираторных бронхиол, что сопровождается блоком аэрогематического барьера, развитием вторичной лёгочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка и лёгочного сердца.

Клинические особенности интерстициальных болезней лёгких связаны с рестриктивным характером изменений, резким прогрессирующим снижением жизненной ёмкости лёгких, диффузионной способности кислорода, развитием одышки, тахипноэ, цианоза.

Фиброзирующие альвеолиты могут быть вызваны разными причинами, к ним относятся вирусы, бактерии, грибы, органическая и неорганическая пыль, радионуклиды, гипероксия в условиях гипербарической оксигенации, токсические факторы, ЛС и др. Однако для большинства интерстициальных болезней лёгких этиология остаётся невыясненной, среди них — идиопатический фиброзирующий альвеолит и синдром Гудпасчера, развитие которых может быть связано и с вирусной инфекцией (МКБ: J60–J70 Болезни лёгкого, вызванные внешними агентами, J80–J84 Другие респираторные болезни, поражающие главным образом интерстициальную ткань).

Среди ЛС наибольшую опасность представляют цитостатики (блеомицин, бусульфид, кармустин, циклофосфамид, метотрексат, прокарбозид, митомицин) и некоторые другие ЛС (амиодарон, амитриптилин, нитрофурантоин).

#### **Классификация интерстициальных болезней лёгких**

Существует несколько принципов классификации интерстициальных болезней лёгких, основными из них являются этиология и характер продуктивного воспаления. По этиологии интерстициальные болезни лёгких подразделяют на заболевания с установленной и неустановленной этиологией.

Среди основных интерстициальных болезней лёгких с установленной этиологией следует назвать: пневмокониозы, вызванные органической и неорганической пылью, острые межочечные пневмонии (вирусные, грибковые, пневмоцистная, экзогенный аллергический альвеолит).

Подавляющее большинство интерстициальных болезней лёгких относятся к болезням с неустановленной этиологией. Важнейшими из них являются идиопатический фиброзирующий альвеолит (болезнь Хаммена–Рича), вторичный фиброзирующий альвеолит при ревматических болезнях, вторичный фиброзирующий альвеолит при вирусной инфекции, лёгочные васкулиты, саркоидоз, фиброзирующий альвеолит при синдроме Гудпасчера и других лёгочно-почечных синдромах, идиопатический гемосидероз лёгких, эозинофильная пневмония, гистицитоз Х, альвеолярный протеиноз, десквамативная интерстициальная пневмония и др.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит также не является единой нозологией. Как полагают в настоящее время, идиопатический фиброзирующий альвеолит — группа заболеваний,

включающая классическую интерстициальную пневмонию, «неспецифическую» интерстициальную пневмонию, десквамативную пневмонию, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией и гигантоклеточную интерстициальную пневмонию. Патогенез идиопатического фиброзирующего альвеолита сложен и складывается из процессов повреждения, воспаления и склероза интерстиция респираторных отделов лёгкого (рис. 10-9).

#### **Пато- и морфогенез интерстициальных болезней лёгких**

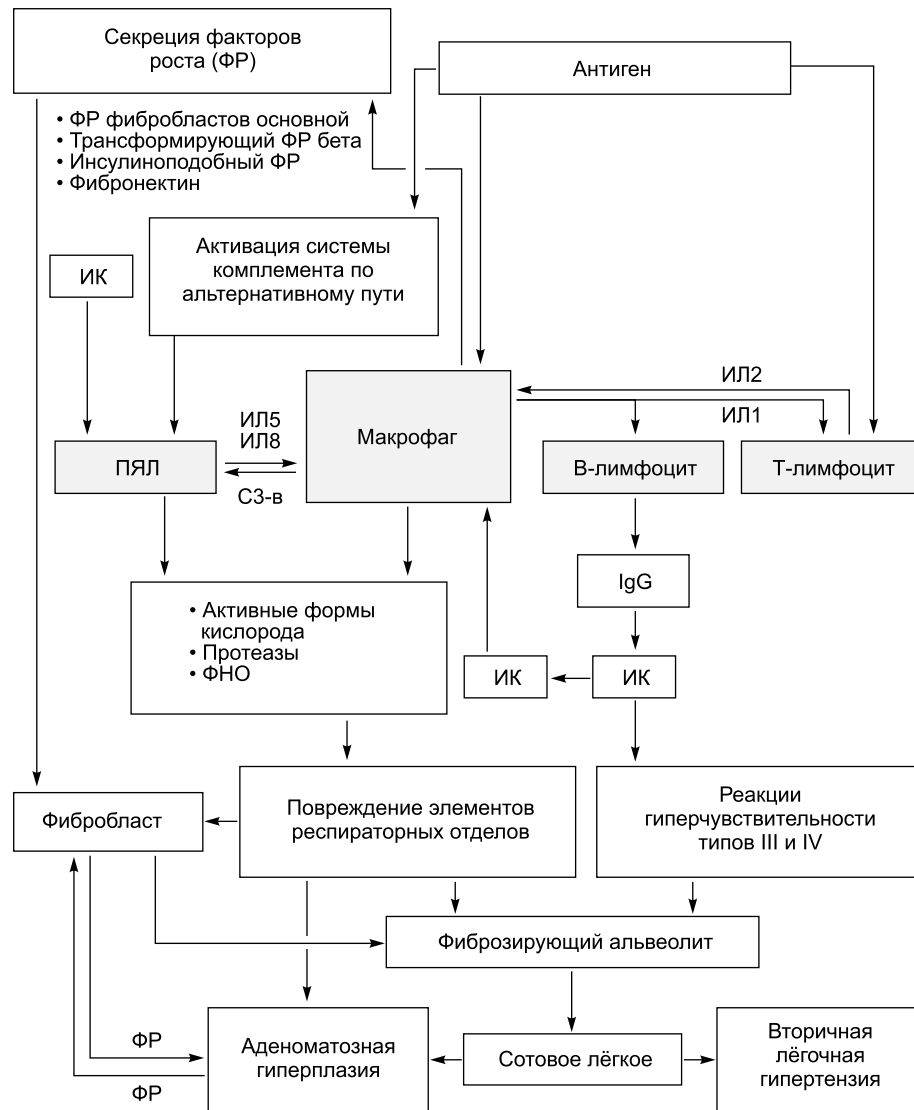
Пато- и морфогенез интерстициальных болезней лёгких различен в зависимости от характера инициального воспаления на территории респираторных отделов лёгкого. Воспаление может быть иммунным (например, при идиопатическом фиброзирующем альвеолите или саркоидозе) или неиммунным (при большинстве пневмокониозов). Однако вне зависимости от природы воспалительной реакции и вида этиологического фактора происходит повреждение альвеолярной перегородки. Морфогенез инициального повреждения может быть связан с попаданием этиологического фактора с воздухом и первоначальным повреждением альвеолоцитов I-го порядка, в других случаях — с кровью, тогда речь может идти об иммунных комплексах. Возможно также сочетание описанных путей попадания в лёгкие повреждающего агента.

Важная роль в морфогенезе альвеолита отводится альвеолярным макрофагам и ПЯЛ, появляющимся первыми в альвеолах и призванные оказывать защитное действие. Однако в активированном состоянии эти клетки генерируют большие количества активных форм кислорода, протеаз, а также цитокинов, вызывающих повреждение и склероз лёгочной паренхимы (рис. 10-9).

Как показали результаты проведённого нами комплексного клиничко-морфологического исследования большой группы больных различными интерстициальными болезнями лёгких, а также данные литературы, имеются как стереотипные морфологические признаки, повторяющиеся при разных заболеваниях, так и нозологические особенности, отличающие их между собой. К стереотипным изменениям относится развитие фиброзирующего альвеолита и интерстициального фиброза с формированием «сотового лёгкого», развивающиеся в поздние стадии заболеваний. Нозологические же особенности проявляются преимущественно на ранних стадиях интерстициальных болезней лёгких.

В лаважной жидкости иммуногистохимическим, иммуноферментным и хемилюминесцентным методами определяли содержание фибронектина, ФНО $\alpha$  и генерацию активных форм кислорода альвеолярными макрофагами. Ранняя стадия фиброзирующего альвеолита выявлена у больных с длительностью заболевания до одного года. В лаважной жидкости отмечался





**Рис. 10-9. Патогенез и морфогенез идиопатического фиброзирующего альвеолита (классический вариант).** ФР — фактор роста, ПЯЛ — полиморфноядерный лейкоцит, ИК — иммунные комплексы, ФНО — фактор некроза опухолей.

выраженный цитоз. Клеточный состав лаважной жидкости варьирует в зависимости от типа альвеолита и нозологии: при идиопатическом фиброзирующем альвеолите чаще, чем при других интерстициальных болезнях лёгких, встречается нейтрофильный и нейтрофильно-лимфоцитарный инфильтрат, при саркоидозе — лимфоцитарный, при экзогенных аллергических альвеолитах — лимфоцитарный и смешанный с примесью эозинофилов. Макроскопические изменения лёгких в начальную стадию фиброзирующего альвеолита описывают, как правило, основываясь на данных открытых и торакоскопических биопсий. Лёгкие могут быть изменены незначительно, быть неравномерно воздушными, полнокровными, с увеличенной плотностью.

**Микроскопические проявления начальных изменений** при фиброзирующем альвеолите укладываются в картину экссудативного и экссуда-

тивно-продуктивного воспаления. В альвеолярных перегородках — явления отёка, воспалительная инфильтрация и начальные проявления склероза (рис. 10-10 на вклейке). Нарушение проницаемости сосудов приводит к скоплению экссудата в просветах альвеол, протеинозу, десквамации эпителия, выпадению фибрина, вплоть до образования гиалиновых мембран. Нередко обнаруживаются деструктивные, продуктивные и деструктивно-продуктивные капилляриты.

Наличие склеротических процессов в раннюю стадию фиброзирующего альвеолита сопровождается усиленной секрецией различных цитокинов разными клетками, но прежде всего — альвеолярными макрофагами: факторов роста (ТФРβ, bFGF), фибронектина, онкопротеинов, стимулирующих пролиферацию фибробластов и

склероз. Одновременно усиливаются синтез фибробластами и отложение коллагенов типов III, IV и V (рис. 10-9 в тексте и [10-10](#) на вклейке).

Нозологические особенности вариантов идиопатического фиброзирующего альвеолита связаны как с морфологическими, так и с клиническими проявлениями. Морфологически они отличаются выраженностью альвеолита и склероза, клеточным составом воспалительного инфильтрата, а также локализацией воспалительных и склеротических изменений в различных структурах респираторного отдела лёгкого.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит отличается от других интерстициальных болезней лёгких большей выраженностью повреждения и склероза интерстиция респираторных отделов лёгких. При этом обнаруживаются распространённые, мозаично расположенные фокусы поражения, имеющие морфологию классической интерстициальной пневмонии, «неспецифической» интерстициальной пневмонии, реже — десквамативной пневмонии и облитерирующего бронхиолита. Воспалительный инфильтрат представлен в основном лимфогистиоцитарными элементами, нередко с примесью нейтрофилов, которые по большей части локализуются не в интерстиции, а в просвете альвеол. При ЭМ обращают на себя внимание выраженность повреждения эпителиальной выстилки при относительной сохранности альвеолярных капилляров, а также наличие большого количества особого фенотипического варианта альвеолярных макрофагов моноцитоидного типа с наличием первичных лизосом и отсутствием вторичных, а также с развитой шероховатой эндоплазматической сетью и большим количеством полирибосом. Это может свидетельствовать об отсутствии в них фагоцитарной активности и, напротив, усиленном белковом синтезе. Последнее предположение подкрепляется данными иммуноморфологии по увеличению содержания в таких макрофагах белковых факторов, стимулирующих пролиферацию клеток — фибронектина, онкопротеинов *c-fos* и *c-sis* [126, 129].

Особого интереса заслуживает тот факт, что в стадию начальных изменений при идиопатическом фиброзирующем альвеолите альвеолярные макрофаги интенсивно генерируют активные формы кислорода, а также ФНО $\alpha$ . Поступая в лёгочную ткань, эти факторы могут оказывать сами по себе повреждающее действие, в первую очередь, на альвеолярный и бронхиолярный эпителий.

Фиброзирующий альвеолит у больных пневмокониозами может отличаться гранулематозным характером

воспаления, большим количеством кониофагов, а также выраженным повреждением альвеолярной выстилки и альвеолярных макрофагов с появлением при ряде нозологий многоядерных клеток.

Своеобразие ранних изменений при воздействии цитотоксических агентов и радиации заключается в появлении атипизма регенерирующего альвеолярного эпителия с развитием плоскоклеточной метаплазии и дисплазии, а также ранним интерстициальным фиброзом с липофибробластами.

Фиброзирующий альвеолит при ревматических болезнях в раннюю стадию отличается преобладанием повреждений на территории сосудистого русла, в первую очередь эндотелия сосудов, и развитием васкулитов. В то же время при системной склеродермии изменения в лёгких очень схожи с изменениями при идиопатическом фиброзирующем альвеолите.

**Саркоидоз легких** (МКБ: D86 Саркоидоз) характеризуется минимально выраженным фиброзирующим альвеолитом со слабой лимфогистиоцитарной инфильтрацией и характерными гранулёмами ([рис. 10-11](#) на вклейке), которые в ряде случаев могут отсутствовать (догранулематозная стадия заболевания). Альвеолярные макрофаги содержат как первичные, так и вторичные лизосомы, генерируют большие количества активных форм кислорода (но меньше, чем при идиопатическом фиброзирующем альвеолите) и значительные количества ФНО $\alpha$ .

**Поздняя стадия фиброзирующего альвеолита** характеризуется типичными макроскопическими изменениями в виде уплотнения лёгочной ткани, которая при этом приобретает резиновую плотность, понижения воздушности и эластичности с формированием ячеистых структур, напоминающих пчелиные соты, — «сотовое лёгкое» ([рис. 10-12](#) на вклейке).

При микроскопическом исследовании выявляются выраженный склероз интерстиция респираторных отделов лёгких и кистозная перестройка лёгочной ткани с плоскоклеточной метаплазией, дисплазией эпителия и формированием в отдельных случаях очагов аденоматоза. Иммуногистохимические и ЭМ-методы позволяют выявить тяжёлую патологию, развивающуюся в области аэрогематического барьера, которая и проявляется в клинике в виде прогрессирующей дыхательной недостаточности. Аэрогематический барьер блокируется и перестаёт функционировать как за счёт выраженного фиброза интерстиция альвеолярных перегородок, так и за счёт дисрегенераторных изменений в эпителиальной выстилке.

Лёгочный интерстиций расширяется за счёт утолщения и редупликации эпителиальных и эндотелиальных базальных мембран, в нём происходит накопление всех типов коллагенов при резко увеличенном удельном весе труднодеградируемых коллагенов типов IV и V. В зону аэрогематического барьера внедряется большое количество коллагеновых волокон, активированных фибробластов, фиброцитов, клеток воспалительного инфильтрата, среди которых в эту стадию, особенно при предшествующем лечении кортикостероидами, преобладают лимфоидные элементы и гистиоциты. Фибробласты лёгочного интерстиция с признаками высокой синтетической активности выявляются не только в зоне аэрогематического барьера, между утолщёнными базальными мембранами («интерпозиция»), но и в просветах альвеол и капилляров, что ведёт к запустеванию микрососудов и развитию не только блока аэрогематического барьера, но и гипертензии в малом круге кровообращения. У больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом и саркоидозом лёгких появляются особые клоны быстро пролиферирующих фибробластов. Организация же экссудата и белковой жидкости в просвете альвеол с последующей эпителизацией приводит к формированию телец Массона и карнификации.

В случаях пневмокониозов и аллергического экзогенного фиброзирующего альвеолита нередко обнаруживаются гранулёмы. Выраженность же воспалительного инфильтрата обычно коррелирует с признаками обострения процесса, может опережать клинические симптомы и выявляться на фоне относительного клинического благополучия.

Лёгочный эпителий на поздних стадиях фиброзирующего альвеолита подвергается перестройке. Альвеолоциты типа I на больших участках замещаются альвеолоцитами типа II с незрелыми осмиофильными мультиламеллярными тельцами, нередко с признаками незрелости и клеточного атипизма. В связи с нарушенной продукцией сурфактанта и облитерацией бронхиол развиваются очаги ателектаза лёгочной ткани.

Дисрегенераторные изменения лёгочного эпителия при фиброзирующем альвеолите могут стать предопухолевыми процессами и приводить к развитию рака лёгкого. Рак лёгкого развивается у 12,5% больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом [26]. В нашем материале рак лёгкого выявлен у 7 больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом и системной склеродермией. Опухоли, как правило, имеют строение

бронхиоло-альвеолярного рака, что может быть объяснено локализацией предопухолевых изменений при фиброзирующем альвеолите в респираторных отделах лёгких и развитием злокачественной трансформации клеток Клара и пневмоцитов типа II.

Обобщая данные литературы и собственных исследований, можно выдвинуть гипотетическую схему морфогенеза фиброзирующего альвеолита (см. рис. 10-9), где ведущее значение играют клеточные кооперации, в центре которых стоят альвеолярные макрофаги, Т-лимфоциты, различные типы фибробластов, в ряде случаев нейтрофилы, эозинофилы.

Альвеолярный макрофаг выполняет важнейшую роль в развитии повреждения альвеолярной перегородки посредством генерации активных форм кислорода, протеаз, ФНО $\alpha$ , а также в прогрессировании склеротических изменений путём секреции им факторов роста и онкобелков. Интерстициальный фибробласт является основной эффекторной клеткой в развитии склероза при фиброзирующем альвеолите различной этиологии. Интерстициальный склероз приводит к нарушениям регенерации эпителия в респираторных отделах лёгкого и может способствовать развитию рака лёгкого.

## ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ

В лёгком развиваются разнообразные опухоли. Однако 90—95% всех опухолей составляют рак лёгкого, около 5% — карциноиды и 2—5% — опухоли мезенхимального происхождения.

### Рак лёгкого

Рак лёгкого (МКБ: С34 Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого) в литературе именуется также бронхогенной карциномой или бронхогенным раком, что подчёркивает наиболее распространённое мнение о гистогенезе данной опухоли из эпителия бронхов и бронхиол. Бронхогенная карцинома считается убийцей №1 в индустриально развитых странах по двум причинам.

Во-первых, она является самой распространённой злокачественной опухолью, на её долю приходится примерно 30% смертей от всех видов злокачественных новообразований среди мужского населения. Хотя среди женщин уровни заболеваемости и смертности от рака лёгкого значительно ниже, однако за последние 20 лет отмечается их значительный рост. Поэтому в настоящее время показатели смертности от рака лёгкого опережают таковые при раке МЖ среди женского населения.

Во-вторых, бронхогенная карцинома относится к наиболее фатальным злокачественным опухолям человека, так как в подавляющем большинстве (75%) диагностируется на поздних стадиях, когда хирургическое лечение уже не проводится. Но даже после полномасштабной комплексной терапии показатели выживаемости пациентов с диагнозом бронхогенной карциномы чрезвычайно низки.

## ЭТИОЛОГИЯ

Этиология рака лёгкого в 98% случаев связана с воздействием экзогенных канцерогенных агентов (курение, профессиональные вредности, радиация) и только в единичных случаях с генетическими факторами.

В литературе дискутируется вопрос о возможной взаимосвязи пневмосклероза с развитием рака лёгкого [38, 127]. Предположение о взаимосвязи пневмосклероза и рака лёгкого впервые было высказано ещё в 1939 г. [30], когда было описано развитие рака лёгкого на фоне туберкулёзного пневмосклероза. Нами получены убедительные доказательства о существовании возможной причинно-следственной связи между этими патологическими процессами, что особенно чётко прослеживается при периферическом раке лёгкого [129, 130].

Динамическое клинико-рентгенологическое наблюдение за больными показывает, что периферический рак может развиваться на фоне предсуществующего пневмосклероза различной природы (как очагового, так и диффузного в исходе интерстициальных болезней лёгких). При этом временной интервал между развитием пневмосклероза и возникновением рака может быть различным. Однако, судя по разнице между средним возрастом обследованных нами пациентов, больных периферическим раком лёгкого, развившегося на фоне туберкулёза, и возрастом больных туберкулёзом и другими формами пневмосклероза, этот интервал составляет примерно 11–15 лет [166].

О взаимосвязи периферического рака лёгкого с пневмосклерозом свидетельствуют данные о частоте обнаружения рубцов в периферическом раке, а также развитие рака лёгкого на фоне пневмосклероза туберкулёзной этиологии и при идиопатическом фиброзирующем альвеолите. Нами было изучено 346 операционных наблюдений периферического рака лёгкого, из которых «рак в рубце» выявлен в 83% случаев. Среди опухолей стадии T1 «рак в рубце» встречается значительно чаще — 94%, что совпадает с данными других авторов [162]. Различия в частоте «рака в рубце» среди опухолей на стадии T1 и T2–3, вероятнее всего, связаны с разрушением предсуществующего рубца в ходе роста опухоли.

Состав коллагенов в метатуберкулёзных очагах у больных туберкулёзом лёгких и в рубцах на территории пневмосклероза идентичен и характеризуется преобладанием коллагенов типов III, IV и V. Коллаген типа III является доминирующим типом коллагена эмбрионального лёг-

кого и, вероятно, наиболее благоприятным стромальным компонентом для роста и формирования лёгочной ткани. Коллагены же типов IV и V относятся к группе труднодеградируемых белков и могут расщепляться только коллагеназой типа IV, не обнаруживаемой в лёгочной ткани и в клетках воспалительного инфильтрата. Описан синтез данного фермента клетками трансформированного бронхиального эпителия. Полученные данные показывают, что при туберкулёзе в лёгочной ткани, с одной стороны, формируются рубцовые изменения, вероятно, не подвергающиеся обратному развитию, а с другой — они являются удобной подложкой для пролиферирующих клеток. Кроме того, метатуберкулёзные рубцы содержат массу пылевых частиц, продуктов перекисного окисления липидов, активные формы кислорода и другие канцерогенные агенты.

На территории очагов пневмосклероза и на поздних стадиях фиброзирующего альвеолита, характеризующихся выраженным интерстициальным фиброзом, с большим постоянством обнаруживаются различные варианты предраковых изменений эпителия с нарушенным содержанием ядерной ДНК, экспрессирующие различные онкогены и ростовые факторы.

Таким образом, хроническое воспаление и пневмосклероз различной этиологии могут служить благоприятным фоном для развития рака лёгкого. Роль хронического воспаления в канцерогенезе обусловлена генерацией клетками гранулём, клеточных пролифератов и инфильтратов, а также самими фибробластами различных факторов роста и онкобелков, способствующих пролиферации эпителия.

Роль рубцов в морфогенезе периферического рака лёгкого заключается в том, что в рубце может происходить депонирование экзо- и эндогенных канцерогенов, вызывающих активацию протоонкогенов, а также возникают местная гипоксия и иммунодепрессия, разобщение межклеточных взаимодействий, изменения состава коллагенов межклеточного матрикса. Так, в рубцах происходит накопление коллагена типа III, составляющего основную массу коллагенов интерстиция эмбриональной лёгочной ткани и регенерирующего лёгкого в фазу пролиферации. При этом в рубцах резко снижается удельный вес коллагена типа I, характерного для интерстиция зрелого лёгкого. Изменения соотношения коллагенов типа III и I при пневмосклерозе может способствовать нарушению равновесия между процессами пролиферации и дифференцировки эпителия. Увеличение концентрации коллагена типа V при пневмосклерозе, вероятно, связано с повреждением коллагеновых волокон, поскольку известно, что этот тип коллагена располагается во внутренних зонах коллагеновых фибрилл.

Таким образом, пневмосклероз, независимо от его происхождения, может выполнять роль пробластоматозного, фонового процесса для развития рака.

## ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОГЕНЕЗ РАКА ЛЕГКОГО

Патогенез и морфогенез рака лёгкого подчиняются общим закономерностям и связаны с нарушением процессов пролиферации, дифферен-

цировки и апоптоза в эпителиальных клетках под действием канцерогенных факторов, появлением очагов гиперплазии, метаплазии и дисплазии бронхиального, бронхиолярного и альвеолярного эпителия. Ключевым моментом патогенеза рака лёгкого является повреждение генома эпителиальной клетки. При этом регистрируются хромосомные aberrации и мутации генов, большинство из которых не являются строго специфическими и постоянно встречающимися только при раке лёгкого. Наиболее типичной для определённого типа рака лёгкого — мелкоклеточного рака — является делеция в коротком плече 3-й хромосомы небольшой области — 3p14–23.

Автономный рост рака лёгкого характеризуется отсутствием контроля за пролиферацией и дифференцировкой клеток со стороны организма-опухоленосителя. Это вовсе не означает, что опухолевые клетки находятся в каком-то пролиферативном хаосе. В действительности клетки опухолей переходят на аутокринный или паракринный механизм регулирования своего роста. При аутокринной стимуляции роста опухолевая клетка сама продуцирует факторы роста или онкобелки — аналоги факторов роста, а также рецепторы или онкобелки — аналоги рецепторов факторов роста. Так происходит, например, в мелкоклеточном раке лёгкого, клетки которого продуцируют бомбезин и одновременно рецепторы к нему. При этом происходит и паракринная стимуляция, поскольку бомбезин может взаимодействовать и с соседними клетками. Ярким примером паракринной стимуляции опухоли может быть продукция соматомедина фибробластами стромы рака лёгкого. При этом фактор роста взаимодействует с рецепторами на раковых клетках и стимулирует их пролиферацию. Автономный рост опухоли выражается в утрате контактного торможения и иммортализации (приобретение бессмертия) опухолевых клеток, что может быть объяснено переходом клеток на аутокринный и паракринный пути регулирования своего роста.

В настоящее время расшифрованы и уточнены стадии морфогенеза рака лёгкого, среди них выделяют:

- 1) стадию предопухоли — гиперплазии и предопухолевой дисплазии;
- 2) стадию неинвазивной опухоли («рак на месте»);
- 3) стадию инвазивного роста опухоли;
- 4) стадию метастазирования.

Предопухолевая дисплазия характеризуется развитием изменений как в паренхиматозных, так и стромальных элементах. Основными морфологическими критериями диспластических процессов считают появление признаков клеточного атипизма в паренхиме органа при сохранной структуре ткани. В строме же очагов дисплазии регистрируются изменения состава межклеточного матрикса, появление клеточного инфильтрата, фибробластическая реакция и др. При этом генетические перестройки могут значительно опережать морфологические изменения и служить ранними методами диагностики предопухолевых изменений.

В крупных бронхах названные процессы развиваются при попадании канцерогенов с вдыхаемым воздухом, что приводит к повреждению мукоцилиарного барьера, оголению клеток базального слоя, которые не снабжены ресничками, как реснитчатые клетки, не могут продуцировать слизь, как это происходит в бокаловидных клетках в ответ на повреждение. Единственные возможные способы реакции базальных клеток на повреждение — их гибель или размножение. Последнее происходит в условиях инкорпорации канцерогенного агента, что приводит к плоскоклеточной метаплазии, дисплазии и злокачественной трансформации. Описанные механизмы имеют большое значение для возникновения рака лёгкого крупных бронхов.

В мелкие бронхи, бронхиолы и альвеолы канцерогенные агенты могут попадать не только с вдыхаемым воздухом, но и приноситься с кровью и лимфой. Однако, вероятно, концентрации поступаемых таким образом в лёгкие канцерогенных агентов бывают недостаточными для индукции процессов малигнизации. Это подтверждается данными эксперимента и клиническими наблюдениями. Необходимы дополнительные условия, способствующие концентрации канцерогенов. Такими условиями являются хроническое воспаление и пневмосклероз, благоприятствующие также и нарушению иммунологического контроля за появлением мутированных клеток и нарушениям межклеточных регуляторных взаимодействий. Наибольшее значение для развития рака лёгкого имеют «декомпенсированное» хроническое воспаление и пневмосклероз при туберкулёзе, идиопатическом фиброзирующем альвеолите, в рубцах после перенесённого инфаркта лёгкого, вокруг инородных тел («рак в рубце»). В очагах хронического воспаления и пневмосклероза возникают фокусы пролиферации эпителия бронхов, бронхиол

и альвеол, состоящие из базальных, реснитчатых, слизистых клеток, клеток Клара, альвеолоцитов типа II. При прогрессировании процесса развиваются метаплазия и дисплазия бронхиального и бронхиолярного эпителия, очаги аденоматоза с атипией эпителиальных клеток и атипическая гиперплазия эпителия в овальных и шелевидных структурах в очагах пневмосклероза. Описанные изменения имеют большое значение для развития рака лёгкого, мелких бронхов и бронхиол. Дискуссионным остаётся вопрос о возможности возникновения рака лёгкого из трансформированных альвеолоцитов типа II. Следует, однако, помнить о возможности развития рака лёгкого без предшествующих предраковых изменений.

### КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЛЕГКОГО

Классификация рака лёгкого учитывает локализацию опухоли, характер роста, макроскопический вид, стадию процесса, гистогенез [40, 178].

По локализации выделяют: 1) прикорневой (центральный), исходящий из стволового, долевого и проксимальной части сегментарного бронха; 2) периферический, исходящий из бронхов меньшего калибра, бронхиол и, вероятно, альвеол; 3) смешанный (массивный).

По характеру роста: 1) экзофитный (эндобронхиальный); 2) эндобронхиальный (экзобронхиальный и перибронхиальный).

По макроскопической форме: 1) бляшковидный; 2) полипозный; 3) эндобронхиальный диффузный; 4) узловатый; 5) разветвлённый; 6) узловато-разветвлённый; 7) полостной; 8) пневмониоподобный.

По микроскопическому виду (гистогенезу) (см. [рис. 10-13](#) на вклейке): 1) плоскоклеточный (варианты по гистологическому строению и уровню дифференцировки); 2) мелкоклеточный: классический (овсяноклеточный, лимфоцитоподобный, промежуточноклеточный, комбинированный); 3) аденокарцинома: ацинарная, сосочковая, бронхиоло-альвеолярная карцинома, солидная с продукцией слизи; 4) крупноклеточный рак: как варианты — гигантоклеточный рак, светлоклеточный рак; 5) железистоплоскоклеточный рак; 6) карциноидная опухоль; 7) рак бронхиальных желёз: аденоидно-кистозный рак, мукоэпидермоидный рак и др.

Наихудшим прогнозом обладают крупноклеточный рак и мелкоклеточный рак. Крупноклеточ-

ный рак лёгкого при СМ содержит крупные раковые клетки, которые при гистохимическом и ЭМ-исследованиях обнаруживают признаки плоского или железистого эпителия.

Мелкоклеточный рак лёгкого — группа опухолей, состоящих из мелких недифференцированных раковых клеток. Однако при гистохимическом и ЭМ-исследованиях в этой группе обнаруживаются опухоли различной дифференцировки [116]: плоскоклеточной, железистой, нейроэндокринной (преобладает), а также неклассифицируемые опухоли.

Среди множества гистологических типов рака лёгкого в настоящее время выделяют нейроэндокринные карциномы, представленные тремя типами опухолей: высоко дифференцированной нейроэндокринной карциномой (синоним — типичный, «доброкачественный» карциноид), умеренно дифференцированной нейроэндокринной карциномой (атипичный, злокачественный карциноид), низко дифференцированной нейроэндокринной карциномой (мелкоклеточный рак с нейроэндокринной дифференцировкой).

Патологическая анатомия прикорневого и периферического рака различна. Массивный рак фактически является поздней стадией развития центрального или периферического рака.

*Прикорневой рак* развивается в крупных бронхах. Предраковые процессы — плоскоклеточная метаплазия и дисплазия бронхиального эпителия, как правило, на фоне хронического воспаления. Преобладающие макроскопические формы — полипозный, узловатый, разветвлённый, узловато-разветвлённый. Гистогенетически прикорневой рак связан с клетками бронхиального эпителия — базальной, бокаловидной и реснитчатой. Наиболее часто встречающиеся гистологические типы прикорневого рака — плоскоклеточный и мелкоклеточный нередко осложняются ретростенотическими абсцессами лёгких, ателектазами. Опухоль может прорасти в средостение, сердечную сорочку, пищевод, сосудистые стволы, что может стать причиной лёгочного кровотечения. Основные методы диагностики — бронхоскопия с биопсией, цитологическое исследование мокроты и радиологическое исследование.

*Периферический рак* лёгкого в нередких случаях развивается на фоне предшествующих склеротических изменений — очаговых или диффузных. Предраковые процессы — плоскоклеточ-

ная метаплазия, дисплазия эпителия мелких бронхов и бронхиол, аденоматоз с атипией клеток и атипическая гиперплазия эпителия в овальных и щелевидных структурах в рубце. Преобладающие макроскопические формы — узловатая, узловато-разветвлённая, полостная и пневмониоподобная. Гистогенез периферического рака связан не только с базальной, бокаловидной и реснитчатой клетками бронхов и бронхиол, но и с клетками Клара и альвеолоцитами типа II. Это определяет существование большего разнообразия гистологических типов периферического рака лёгкого. Так, в периферических отделах лёгкого преобладают железистые карциномы, встречается бронхиолоальвеолярная карцинома. Плоскоклеточный рак и мелкоклеточный рак выявляются значительно реже. Основными методами ранней диагностики периферического рака лёгкого являются рентгенологический и трансторакальная чрескожная биопсия лёгкого. Осложнения опухоли связаны с прорастанием её в плевральную полость с развитием серозно-геморрагического или геморрагического плеврита, распространением на крупные бронхи, распадом и нагноением самой опухоли.

*Метастазирование* рака лёгкого на начальных стадиях происходит преимущественно лимфо-

генным путём. Первые метастазы обнаруживаются в регионарных лимфатических узлах. На поздних стадиях лимфогенные метастазы распространяются в бифуркационные, паратрахеальные, медиастинальные и шейные лимфоузлы, может развиваться канцероматоз лёгких, плевры и брюшины, появляются гематогенные метастазы в печени, костях, надпочечниках, головном мозге.

## БИОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ РАКА ЛЕГКОГО

Биомолекулярные маркеры рака лёгкого разнообразны и представлены различными генами, белками, гормонами и другими молекулами.

### Клеточные онкогены при раке лёгкого

В патогенезе рака лёгкого наибольшее значение имеют клеточные онкогены четырёх семейств (*myc*, *ras*, *bcl*, *erbB*, см. табл.10-1).

- Семейство *myc* клеточных онкогенов — *c-myc*, *L-myc*, *N-myc* являются немедленно реагирующими генами и кодируют клеточные регуляторные белки, индуцирующие пролиферацию и подавляющие дифференцировку. При отсутствии факторов роста повышение экспрессии *c-myc* приводит не к делению клеток а к апоп-

Таблица 10-1. Клеточные онкогены при раке лёгкого [13, 14, 25, 50, 116]

Онкогены	Механизм	Тип опухоли
<b>Ядерные факторы транскрипции</b>		
<i>c-myc</i>	Амплификация/высокая экспрессия	МРЛ, НМРЛ
<i>N-myc</i>	Амплификация/высокая экспрессия	МРЛ
<i>L-myc</i>	Высокая экспрессия	МРЛ
<i>c-jun</i>	Нарушенная экспрессия	МРЛ, НМРЛ
<i>c-myb</i>	Нарушенная экспрессия	МРЛ
<i>c-erb A</i>	Потеря гетерозиготности	МРЛ
<b>Мембраносвязанные с G протеином</b>		
<i>K-ras</i>	Точковая мутация	НМРЛ
<b>Тирозинкиназы рецепторов</b>		
<i>c-erbB2</i> (HER2/neu)	Высокая экспрессия	НМРЛ
<i>c-fms</i>	Нарушенная экспрессия	НМРЛ
<i>c-kit</i>	Нарушенная экспрессия	МРЛ, НМРЛ
<i>c-met</i>	Высокая экспрессия	МРЛ, НМРЛ
<b>Тирозинкиназа нерецепторная</b>		
<i>c-src</i>	Нарушенная экспрессия	МРЛ, НМРЛ
<b>Серинкиназа цитоплазматическая</b>		
<i>c-raf1</i>	Потеря гетерозиготности	МРЛ
<b>Ингибитор апоптоза</b>		
<i>bcl2</i>	Высокая экспрессия	МРЛ, НМРЛ

Примечание: МРЛ — мелкоклеточный рак лёгкого, НМРЛ — немелкоклеточный рак лёгкого.

тозу, который может ингибироваться *bcl2*. Амплификация *c-myc* обнаруживается в 10–25% случаев рака лёгкого, в то время как *L-myc* и *N-myc* — только в нейроэндокринных опухолях лёгких (10–30%). Определение повышенной экспрессии онкопротееинов *myc* регистрируется значительно чаще. Определение же повышенной экспрессии иммуногистохимически затруднено, поскольку белковые продукты обладают коротким периодом жизни. Полупериод распада составляет 10 мин.

Экспрессия *L-myc* обнаруживалась только в группе нейроэндокринных опухолей лёгких, а экспрессия *c-myc* как в группе мелкоклочечного, так и немелкоклеточного рака лёгкого. В группе мелкоклочечного рака лёгкого установлена достоверная корреляция экспрессии *L-myc* и *c-myc* с наличием метастазов и размерами опухоли.

- Семейство *ras* клеточных онкогенов нередко подвергается изменениям при опухолевом росте. Гены кодируют синтез белков *p21*, обладающих ГТФ-азной активностью и связывающихся с ГТФ и тем самым воздействующих на передачу внутриклеточного сигнала. Описаны мутации, активирующие гены *ras* и локализующиеся в кодонах 12, 13 и 61 [12, 116]. Наиболее часто в раке лёгкого обнаруживаются мутации *K-ras*, присущие только немелкоклеточному раку лёгкого. Частота мутаций *K-ras* в аденокарциномах лёгкого составляет до 30%, а в плоскоклеточном раке лёгкого только 3%. В двух больших исследованиях 30% случаев аденокарцином имели мутации в кодоне 12 и только 3% в других кодонах [45, 67]. Показана связь мутаций *K-ras* с табакокурением. О влиянии на выживаемость больных раком лёгкого данные противоречивы: ранее была показана взаимосвязь мутации *K-ras*, не подтверждённая в более поздних работах [41].
- Семейство *bcl*, состоящее из *bcl2*, *bax*, *bak*, *bcl-XL*, *bcl-XS*, белковые продукты которых способны образовывать гомо- и гетеродимеры, оказывающие порой диаметрально противоположное действие на пролиферацию и апоптоз опухолевых клеток. Наиболее изученный из данного семейства *bcl2* локализуется на внутренней мембране митохондрий, а также в ядре, стимулирует пролиферацию клеток и ингибирует апоптоз, вероятно, за счёт антиоксидантной активности. Напротив *bax*-протеины, транскрипцию и синтез которых регулирует *p53*, блокируют пролиферацию и стимулируют апоптоз опухолевых клеток. *bcl-*

*XL* ингибирует апоптоз и стимулирует пролиферацию, а *bcl-XS* — напротив, индуцирует апоптоз. Таким образом баланс между белковыми продуктами *bcl2*, *bax*, *bcl-XL*, *bcl-XS* и будут определять сдвиг равновесия в сторону пролиферации или апоптоза в опухоли.

Особое внимание следует обратить на ядерную локализацию онкопротееина, так как она может соответствовать его неактивной, фосфорилированной форме, не способной блокировать апоптоз. Обнаружена также достоверная корреляция между экспрессией *bcl2* и стадией опухоли. В то же время при исследовании корреляции между экспрессией *bcl2* и выживаемостью больных мелкоклочечным раком лёгкого нами была получена положительная корреляция между экспрессией *bcl2* и лучшими показателями выживаемости больных. Полученные противоречия являются, по всей видимости, не случайными и могут быть связаны с несколькими факторами. Во-первых, не исключено, что *bcl2*-положительные мелкоклочечные карциномы более чувствительны к проводимой химиотерапии; во-вторых, выживаемость больных определяется множеством других показателей (например, уровнем активности систем, обеспечивающих антибластомную резистентность, общую резистентность организма и др.) и, наконец, известно, что дисбаланс *bcl2* с другими членами семейства *bcl*, прежде всего *bax*, определяет прогноз при мелкоклочечном раке лёгкого [25].

При немелкоклеточном раке лёгкого остаются сомнительными корреляции экспрессии *bcl2* с выживаемостью больных, данные противоречивы [3, 28, 63]. В целом можно сделать вывод, что иммуногистохимия *bcl2* и *bax* имеет колоссальное значение в определении прогноза при раке лёгкого.

### Гены-супрессоры при раке лёгкого

Роль генов-супрессоров при развитии опухолей сводится к блокированию апоптоза и снятию их супрессивного влияния на клеточные онкогены, что в итоге заканчивается активацией пролиферации. Для реализации эффекта от повреждений генов-супрессоров изменения должны затрагивать оба аллеля гена, так как мутированный ген-супрессор всегда относится к сохранному, как рецессивный к доминантному. Например, мутация или делеция одного из аллелей гена-супрессора должна сопровождаться потерей или изменениями другого аллеля. Гены-супрессоры в раке лёгкого изучены относительно хорошо (табл. 10-2).

При раке лёгкого известны наиболее часто встречающиеся делеции хромосом, затрагивающие 3p21–24, 17p13, 13q14, 9p21–22 и 5q21. 3p21–24-делеция наиболее часто встречается при раке лёгкого — при мелкоклочечном в 100% и при немелкоклеточном в 85% случаев [49, 75,



82]. Но в этой зоне не локализуется ни один ген-супрессор. Другие же сайты соответствуют известным генам-супрессорам. Так, например, *p53* локализуется в 17p13, ген *Rb* ретинобластомы — 13q14, *p16 INK4B(MTS1)* и *p15 INK4B(MTS2)* — 9p21–22, *MCC* (мутированный ген в раке толстой кишки) и *APC* (ген аденоматозных полипов толстой кишки) — 5q21 (табл. 10-2). Функции большинства из перечисленных генов хорошо известны и связаны с контролем фазы G1 митотического цикла и/или апоптоза. Их инактивация вызывает ускользание из остановки в G1-фазе и развитие апоптоза. Потеря гетерозиготности была изучена в очагах метаплазии и дисплазии рака на месте. При плоскоклеточной метаплазии была выявлена потеря гетерозиготности в сайтах 17p13, 5q21 и 9p21 [75, 76, 82]. При этом в разных очагах в пределах одного и того же лёгкого можно было обнаружить разные мутации. Выявление повреждения генома в области локализации генов-супрессоров на стадии предраковых изменений свидетельствует об участии этих генов на ранних стадиях опухолевого роста. В настоящее время описан ряд новых генов-супрессоров, имеющих, видимо, значение для развития рака лёгкого и локализованных в хромосомах 1 и 16.

- Ген *p53* подвергается наиболее частым изменениям при опухолевом росте. «Дикий» тип *p53* (природный) является фактором транскрипции с множественными функциями, включающими регуляцию перехода клеток из G1- в S-фазу, репарацию ДНК, апоптоз вслед за повреждением генома [37, рис. 10-14 на вклейке]. Делеция одного из аллелей (17p13) в сочетании с точковой мутацией в другом аллеле — генетические перестройки, наблюдаемые в большинстве злокачественных опухолей. Мутированный *p53* фактически действует как клеточный онкоген, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток и вызывает образование АТ,

которые выявляются в крови больных. Последнее послужило основанием для разработки иммунодиагностики и иммунотерапии рака лёгкого.

Мутация вызывает конформационные изменения в протеине *p53*, и тот накапливается в ядрах клеток, что позволяет определять его иммуногистохимическими методами. Считается, что «дикий» тип *p53* обладает очень коротким полупериодом жизни (20 мин) и поэтому его невозможно определить иммуногистохимически. Накопление мутантного *p53* обнаруживается в 70–100% случаев культуры клеток мелкоклеточного рака лёгкого, в 50–70% — мелкоклеточного рака лёгкого операционного и секционного материала [21, 78, 79] и 45–75% — немелкоклеточного рака лёгкого [13, 18]. Аккумуляция *p53* в ядрах клеток может достоверно свидетельствовать о появлении мутации в гене, при условии, что имеется не менее 20% позитивных клеток, выявленных не менее чем 2 методами. *p53*-негативные случаи — не только случаи с «диким» типом *p53*, но и случаи с отсутствием синтеза какого-либо белка *p53*. Эти случаи могут иметь также и не определяемые, и сплайсинговые мутации, которые невозможно выявить иммуногистохимически, составляющие примерно 20% негативных по *p53* случаев [32]. В целом инактивация *p53* при раке лёгкого имеется примерно в 70% случаев. Исследования по корреляции экспрессии *p53* с выживаемостью противоречивы. Если такое действие и имеется, то оно очень незначительно. Не понятна и связь *p53* со злокачественной трансформацией. В то же время экспериментальные данные показывают, что при активации «дикого» типа *p53* происходит замедление роста и развивается апоптоз, что может привести к реверсии злокачественного фенотипа [16, 78].

Имеются доказательства о значении мутации *p53* на ранних стадиях канцерогенеза лёгкого. Мутантные формы *p53* никогда не выявляются при базальноклеточной гиперплазии или плоскоклеточной метаплазии без признаков дисплазии. При дисплазии мутации *p53* выявляются в 12–53% случаев, а при раке на месте — в 60–90% случаев в исследованиях ткани, окружающей раковый очаг. В соответствии с результатами последних исследований [11] ожидаемая частота экспрессии *p53* при дисплазиях эпителия лёгкого составляет до 91%. Взаимосвязь накопления *p53* при предраке с последующим развитием опухоли достоверна. Обнаружение *p53* более чем в 20% клеток в очагах дисплазии является маркёром необратимых предраковых изменений. Сле-

Таблица 10-2. Изменения генов-супрессоров при раке лёгкого [13, 14, 50, 116, 128, 135]

Гены-супрессоры	Механизм	Гистологический тип опухоли
<i>p53</i>	Инактивация/мутации	МРЛ, НМРЛ
<i>Rb</i>	Инактивация	МРЛ
3p	?	МРЛ, НМРЛ
<i>APC</i>	Потеря гетерозиготности	МРЛ, НМРЛ
<i>MCC</i>	Потеря гетерозиготности	МРЛ, НМРЛ
<i>nm23</i>	Потеря гетерозиготности/низкая экспрессия	НМРЛ

Примечание: МРЛ — мелкоклеточный рак лёгкого, НМРЛ — немелкоклеточный рак лёгкого. *MCC* — Mutated in Colorectal Cancers (OMIM \*159350), *APC* — Adenomatous Polyposis of the Colon (OMIM \*175100), *nm23* — ген предрасположенности к развитию нейробластомы (OMIM 156490).

дует, однако, помнить, что примерно 50% случаев рака лёгкого развивается без мутаций *p53*.

В последние годы показано, что нарушение работы *p53* происходит при его взаимодействии с другими белками-регуляторами митотического цикла — *p21*, *Mdm2*, *bax*.

- Ген *Rb* локализуется в сайте 13q14, который подвергается делеции в 80% мелкоклеточного рака лёгкого (так же часто, как и при ретинобластоме). Кодировать ядерный фосфопротеин с молекулярной массой 110 кД и контролирует выход клетки из G1-фазы. Гипофосфорилирование *Rb* приводит к блокаде клетки на стадии G1 и к апоптозу. Инактивация *Rb* в опухолях достигается потерей одного из аллелей и мутацией второго аллеля. Экспрессия *Rb* отсутствует в 90% мелкоклеточного рака лёгкого и имеет плохое прогностическое значение. В немелкоклеточном раке лёгкого экспрессия отсутствует в 30% случаев и не имеет прогностического значения [34, 65, 91, 129].

Таким образом, инактивация генов *p53* и *Rb* имеет значительно больший эффект для развития и прогрессии мелкоклеточного рака лёгкого, чем немелкоклеточного, что подтверждает разные пути онкогенеза этих опухолей.

#### ФАКТОРЫ РОСТА И РЕЦЕПТОРЫ К ФАКТОРАМ РОСТА ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

В прогрессии рака лёгкого факторы роста играют важную роль, обеспечивая с помощью аутокринной и паракринной стимуляции рост опухоли (табл. 10-3). Экспрессия рецептора фактора

роста эпидермиса обнаруживается в плоскоклеточном раке лёгкого и реже в других гистологических типах опухоли [129].

Интересные данные были получены по экспрессии одного из соматомединов — инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF-2) и связывающих его белков (IGFBP1–6) при раке лёгкого [44, 129]. Исследование выполнено на операционном материале и в культурах рака лёгкого с использованием иммуногистохимических методов. IGF-2 выявлен в 45% наблюдений рака лёгкого, несколько чаще в плоскоклеточном раке. IGFBP обнаруживались в различных гистологических типах опухоли; IGFBP2,5 — значительно в большем проценте случаев плоскоклеточного рака лёгкого.

#### МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ И МЕЖКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС СТРОМЫ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

Молекулы адгезии и межклеточный матрикс стромы рака лёгкого оказывают модулирующее действие на опухолевые клетки и обеспечивают рост, инвазию и метастазирование опухоли.

Изучена экспрессия CD44 (варианты 5, 6 и 7) в 98 случаях рака лёгкого [129]. Исследование проведено на операционном материале с использованием иммуногистохимического определения продуктов в парафиновых срезах. Установлена специфическая экспрессия CD44-6 в плоскоклеточном раке лёгкого, преимущественно в высокодифференцированных формах и у больных без лимфогенных метастазов. Можно предполо-

Таблица 10-3. Экспрессия факторов роста и их рецепторов при раке лёгкого [44, 50, 129]

ФР/рецептор ФР	Гистологический тип опухоли
Бомбезин/гастрин-релизинг полипептида рецептор	МРЛ
Инсулиноподобный ФР/рецептор к нему	МРЛ, НМРЛ
Эпидермальный ФР/рецептор эпидермального ФР ( <i>c-erbB1</i> )	МРЛ, НМРЛ
ТФР $\alpha$ /рецептор эпидермального ФР( <i>c-erbB1</i> )	НМРЛ
ТФР $\beta$ /рецептор ТФР $\beta$	МРЛ, НМРЛ
ФР тромбоцитов ( <i>c-sis</i> )	МРЛ, НМРЛ
ФР стволовых клеток ( <i>c-kit</i> )	МРЛ, НМРЛ
Нейромедин В/рецептор к нейромедину	МРЛ
Нейротензин/рецептор к нейротензину	МРЛ
АДГ/рецептор к АДГ	МРЛ
VIP/рецептор VIP	МРЛ
Трансферрин/рецептор к трансферрину	МРЛ, НМРЛ
ФР гепатоцитов/рецептор к ФР гепатоцитов ( <i>c-men</i> )	МРЛ, НМРЛ
Колонистимулирующий ФР-1/рецептор ФР-1( <i>c-fms</i> )	НМРЛ
Относящийся к ПТГ пептид	НМРЛ

Примечание: МРЛ — мелкоклеточный рак лёгкого; НМРЛ — немелкоклеточный рак лёгкого; ФР — фактор роста.

жить, что различные варианты CD44 и их комбинации могут модулировать поведение опухолевых клеток при раке лёгкого: CD44-6 обеспечивает, вероятно, сильные межклеточные контакты между опухолевыми клетками и может служить маркёром высокодифференцированного плоскоклеточного рака В то же время другой вариант CD44, который экспрессируется также на поверхности подвижных клеток воспалительного инфильтрата и выявлялся нами с помощью АТ ко всем типам CD44, обеспечивает инвазивные свойства опухолевых клеток.

### Патология апоптоза при раке лёгкого

В литературе описаны 2 разновидности патологии апоптоза: во-первых, чрезмерный апоптоз по сравнению с пролиферацией, что приводит к чрезмерной клеточной гибели (например, фульминантные формы гепатитов В и С) или к атрофии; во-вторых, недостаточный апоптоз по отношению к уровню пролиферативных процессов, что наблюдается при гиперпластических процессах и опухолевом росте. Мы полагаем, что в раке лёгкого существует и третий вариант патологии апоптоза, который, видимо, может быть свойственен и другим опухолям, заключающийся в его незавершённости в связи с отсутствием фагоцитоза апоптозных телец.

Среди многочисленных генетических перестроек при раке лёгкого, с которыми увязывается как онкогенез, так и апоптоз, следует особо отметить активацию доминантных протоонкогенов семейства *c-myc* и *bcl1*, и инактивацию парных аллелей рецессивных генов-супрессоров опухолевого роста (*Rb*, *p53*, *p21* и некоторых других, располагающихся на хромосомах 9p и 3p). Особый интерес среди доминантных протоонкогенов представляют члены семейства *bcl* (*bcl2*, *bax*, *bak*), при различных взаимодействиях которых клетка может вступать как в пролиферацию, так и в апоптоз. Ген *p53*, являясь основным регулятором апоптоза, контролирует балансы *bcl2/bax*, *bcl2/bak*, от которых зависит дальнейшая судьба клетки. Однако при наличии мутаций гена *p53*, которые обнаружены в 90% случаев мелкоклеточного рака лёгкого, имеется нарушение баланса *bax/bcl2*, *bak/bcl2*, что приводит к неконтролируемой пролиферации.

Обнаружена специфическая локализация апоптозных телец: по границам опухоли с прилегающей тканью, в зонах опухоли вокруг фокусов некроза и вокруг стенок опухолевых сосудов с отсутствием фагоцитоза апоптозных телец. Такой незавершённый характер апоптоза, без последующего фагоцитоза апоптозных телец, можно считать проявлением его патологии при опухолевом росте. Керр и другие авторы, изучавшие апоптоз при различных патологических процессах [46], показали, что, как правило, апоптоз завершается немедленным

фагоцитозом апоптозных телец, чем, возможно, и объясняется отсутствие воспалительной реакции вокруг апоптозных телец. Эти же авторы считают, что в ряде случаев апоптозные тельца могут подвергаться вторичному аутолизу за счёт собственных лизосомальных ферментов с образованием постаптозного детрита, не отличимого от некротического. В связи с этим интересен и тот факт, что вокруг фокусов детрита в мелкоклеточном раке лёгкого часто обнаруживались апоптозные тельца и при этом отсутствовала воспалительная реакция, что даёт возможность предположить, что фокусы детрита, обнаруженные в мелкоклеточном раке лёгкого, являются результатом не только некроза, но и аутолиза апоптозных телец в результате незавершённых процессов апоптоза.

Незавершённый апоптоз с последующим аутолизом апоптозных телец, приводящим к выходу клеточных онкогенов, факторов роста и цитокинов, может являться мощным источником митогенных факторов, стимулирующих пролиферацию сохранных живых опухолевых клеток. Таким образом, можно предположить, что незавершённый апоптоз в раке лёгкого с последующим аутолизом апоптозных телец может ещё в большей степени стимулировать рост опухоли.

### ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ РАКА ЛЁГКОГО

Рак лёгкого представлен опухолями различного гистогенеза. В последние годы все гистологические типы рака лёгкого подразделяют на мелкоклеточный и немелкоклеточный, которые отличаются не только морфологическими проявлениями, но также и клинически, ответом на химиотерапию и прогнозом жизни больных. Мелкоклеточный рак лёгкого характеризуется и особыми маркёрами из группы клеточных онкогенов, генов-супрессоров и факторов роста. Кроме того, мелкоклеточный рак отличается и признаками нейроэндокринной дифференцировки, выявляемыми более чем в 90% случаев (табл. 10-4). Паренхиматозные клетки таких опухолей экспрессируют и хромогранин (рис. 10-16 и 10-17 на вклейке), и панцитокератины. Хромогранин выявлялся в виде гранул в цитоплазме опухолевых клеток. Количество хромогранин-положительных клеток и уровень экспрессии колебались в зависимости от степени зрелости опухоли.

Иммуногистохимическая реакция на панцитокератины положительна во всех типах эпителиальных опухолей (см. рис. 10-15 на вклейке), а также и в карциноидных опухолях (как и в под-

**Таблица 10-4. Маркёры нейроэндокринных опухолей лёгких [130]**

Маркёры нейроэндокринной дифференцировки
Нейроэндокринные гранулы
Хромогранин
L-ДОФА декарбоксилаза
Нейроноспецифическая енолаза
Нейрональные молекулы адгезии
Синаптофизин и др. специфические синаптические полипептиды
Полипептиды (инсулин, глюкагон, АКТГ, кальцитонин и др.)
Амины (серотонин и катехоламины)

группе мелкоклеточного рака лёгкого). Панцитокератины выявляются в виде филаментозных и гранулярных структур в цитоплазме опухолевых клеток. Экспрессия панцитокератинов в

клетках нейроэндокринных опухолей лёгкого подтверждает их эпителиальный цитогенез и может быть простым и надёжным методом в дифференциальной диагностике мелкоклеточного рака лёгкого с другими опухолями мелкоклеточного характера.

Немелкоклеточный рак лёгкого — гетерогенная группа опухолей, относящихся к разным гистогенетическим группам: плоскоклеточный рак (маркёрами являются цитокератины, кератогиалин), аденокарцинома (цитокератины, слизи, сурфактант), а также крупноклеточный рак, который может быть представлен как низкодифференцированной аденокарциномой, так и низкодифференцированным плоскоклеточным раком.

А.А. Чумаков

В главе 11 рассмотрены аномалии (пороки развития) орофациальной области, заболевания зубов, дёсен и периодонта, слизистой оболочки и мягких тканей рта, губ, языка, челюстей (челюстных костей) и слюнных желёз.

## ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

По этиологическому принципу аномалии (пороки развития) орофациальной области подразделяют на наследственные, экзогенные и многофакторные.

- Наследственные пороки развития: генные и хромосомные.

**Хромосомные.** Аномалии орофациальной области чаще наблюдаются при трисомиях (13 — синдром Патау, 18 — синдром Эдвардса, 21 — синдром Дауна) и синдроме делеции 4p— (синдром Вольфа—Хиршхорна). Хромосомные болезни рассмотрены в главе 22.

**Генные.** Известно огромное количество генных дефектов, приводящих к аномалиям орофациальной области. Для большинства рассматриваемых в этом разделе аномалий в приложении «Наследственные заболевания» в алфавитном порядке приведены формальные признаки (название аномалии, код ОМIM, имя и локализация затронутого локуса).

- Экзогенные пороки развития возникают под влиянием причин средового характера: радиации, механических факторов, некоторых ЛС, неполноценного питания и биологических факторов.
- К порокам многофакторной природы относят аномалии развития, возникающие в результате совместного влияния наследственных и экзогенных факторов.

## Аномалии лица, челюстей, губ

К порокам развития лица, челюстей, губ относятся лицевые расщелины, прогнатизм (экзогнатия, прогнатия), гипогнатизм (гипогнатия), экзостозы (торусы), врождённые свищи нижней губы (парамедианные ямки губы), гранулы Фордаиса.

### Лицевые расщелины

Лицевые расщелины (МКБ: Q37 Расщелина нёба и губы [волчья пасть с заячьей губой]) — наиболее частые врождённые аномалии лица. Они возникают на 7-й нед внутриутробного развития вследствие того, что в процессе эмбриогенеза нарушается срастание зародышевых отростков лицевой части черепа, происходящее с участием эктомезенхимы. Это приводит к образованию щелей в тканях лица. Различают нижеописываемые основные лицевые расщелины.

- **Боковая расщелина верхней губы** (хейлосхизис; МКБ: Q36 Расщелина губы [заячья губа]) — наиболее распространённая лицевая расщелина — является

следствием отсутствия сращения между боковым отделом верхней губы, возникающим из верхнечелюстного зародышевого отростка, и средним её отделом, который происходит из опустившегося участка лобного отростка. Она представляет собой щель, распространяющуюся от красной каймы верхней губы к носу. Может быть односторонней или двусторонней, причём первая встречается примерно в 8 раз чаще, чем вторая. Боковая расщелина верхней губы обычно соответствует верхнему боковому резцу. В некоторых случаях данный порок развития бывает скрытым (подкожным или подслизистым). Чаще наблюдается у мальчиков (около 60%) и преимущественно располагается слева.

- **Расщелина нёба** (палатосхизис; МКБ: Q35 Расщелина нёба [волчья пасть]) в одних случаях бывает полной, когда имеет место щель как в твёрдом, так и в мягком нёбе, в других — частичной, характеризующаяся наличием щели только в мягком или только в твёрдом нёбе. По локализации может быть срединной, одно- или двусторонней. Она бывает сквозной или скрытой (подслизистой). При сквозных расщелинах имеется связь полости рта с полостью носа (рис. 11-1 на вклейке).

**Синдром Робена** (МКБ: Q87.0 Синдромы врождённых аномалий, влияющие преимущественно на внешний вид лица; OMIM 261800,  $\mathfrak{R}$  и  $\mathfrak{R}$ ) — сочетание расщелины нёба с малыми размерами нижней челюсти (нижняя микрогнатия) и языка (микроглоссия), а также с западением последнего (глоссоптоз), что ведёт к затруднению дыхания. Синдром Пьера Робена может встречаться изолированно и в составе некоторых синдромов, включая трисомию 18.

- **Сквозная расщелина верхней губы и нёба** (хейлопалатосхизис) — сочетание расщелины верхней губы с расщелиной нёба, наблюдается примерно в 50% случаев. Щель проходит через губу, альвеолярный отросток и нёбо, при этом она может быть одно- и двусторонней. Если расщелина проходит через линию сращения между первичным и вторичным нёбом, зона, которая впоследствии должна была бы быть занятой развивающимся боковым резцом, часто оказывается повреждённой. Поэтому нередко отмечаются такие дефекты, как ретенированный или отсутствующий верхнечелюстной боковой резец (наиболее распространённый дефект). Осложнения: при сквозных расщелинах нёба, особенно при сквозной расщелине верхней губы и нёба (в силу возникающего сообщения между полостями рта и носа), у новорождённых нарушается акт дыхания, возникают расстройства сосания и глотания, что приводит к попаданию пищевых масс из полости рта в носоглотку с последующей их аспирацией в дыхательные пути с возможным развитием аспирационной пневмонии. С возрастом у таких детей развиваются расстройства речи: гнусавость и дизартрия.

Расщелина губы и расщелина нёба нередко наблюдаются при некоторых хромосомных заболеваниях (синдромах), которые характеризуются множественными аномалиями развития. Так, расщелина губы и расщелина нёба по отдельности или вместе обнаруживаются примерно у 65% младенцев при трисомии 13 и при синдроме 4p—, примерно у 15% младенцев при три-

сомии 18 и при некоторых других хромосомных аномалиях, в частности при трисомии 21.

## ДРУГИЕ АНОМАЛИИ

- **Прогнатизм и гипогнатизм** приводят к неправильному прикусу.

**Прогнатизм** (термин «прогнатизм» применяется в английской литературе, в отечественной литературе данная патология носит название «нижняя прогнатия»; МКБ: K07.1 Аномалии челюстно-черепных соотношений) — аномалия развития нижней челюсти, характеризующаяся её увеличением, что приводит к выступанию её вперёд по сравнению с верхней челюстью. Прогнатизм может быть и приобретённого характера (например, при акромегалии).

**Гипогнатизм** (МКБ: K07.0 Основные аномалии размеров челюстей) — недоразвитие нижней челюсти относительно верхней. Гипогнатизм может быть приобретённого характера вследствие резорбции костной ткани у лиц с отсутствующими зубами.

- **Экзостозы** (торусы; МКБ: K10.0 Нарушения развития челюстей) — наросты (выступы) на кости, образованные костной тканью. Наиболее распространён *нёбный торус*, который обнаруживается в области срединной линии твёрдого нёба примерно у 25% женщин и у 15% мужчин. *Нижнечелюстной торус* менее распространён (примерно у 7% населения) и локализуется на лингвальной поверхности нижней челюсти, обычно в области расположения премоляров. *Множественные экзостозы* распространены в ещё меньшей степени и встречаются на щёчной поверхности верхней и нижней челюстей в области расположения моляров и премоляров.
- **Врождённые свищи нижней губы** (МКБ: Q38.0 Врождённые аномалии губ, не классифицированные в других рубриках) — формирование на красной кайме нижней губы различных размеров ямок, симметричных по отношению к средней линии. В этих ямках располагаются отверстия свищей. Свищевые ходы выстланы многослойным плоским эпителием и у своего основания сообщаются с протоками губных слюнных желёз. Через отверстия свищей может просачиваться слюна.
- **Синдром ван дер Вуда** (OMIM \*119300, 1q32, ген *VWS, LPS, PIT, \mathfrak{R}) — сочетание врождённых свищей и слизистых кист нижней губы и расщелины губы и/или нёба.*
- **Гранулы Фордайса** характеризуются наличием на губах и слизистой оболочке щёк множественных узелков величиной с булавочную головку, желтоватого или желтовато-белого цвета, представляющих собой скопления сальных желёз, у которых отсутствуют выводные протоки.

## Аномалии языка, слизистой оболочки рта

- **Аглоссия** (МКБ: Q38.3 Другие врождённые аномалии языка) — врождённое отсутствие языка, встречается крайне редко, обычно в сочетании с другими пороками развития лица и челюстей.

- **Микроглоссия** (гипоглоссия; МКБ: Q38.3 Другие врождённые аномалии языка) — недоразвитие языка — редко наблюдающаяся врождённая аномалия. Она часто сочетается с другими аномалиями (например, с расщелиной нёба). Микроглоссия является составной частью синдрома Робена и синдрома аглоссии—адактилии (ОМIM 103300, р). При последнем синдроме, наряду с недоразвитием языка, имеет место врождённое уменьшение количества пальцев на стопе или кисти. Уменьшение размеров языка может быть и приобретённым. Это наблюдается при односторонней или двусторонней атрофии языка у взрослых после повреждения подъязычного нерва вследствие воспаления или травмы.
  - **Макроглоссия** (МКБ: Q38.2 Макроглоссия) — собирательный термин, который указывает только на увеличение языка в размерах. Укрупнённый язык, часто высовывающийся изо рта, наблюдается при ряде врождённых и наследственных заболеваний: врождённые лимфангиомы и гемангиомы языка, врождённый нейрофиброматоз с поражением языка, врождённый гипотиреоз (незобный кретинизм), синдром Бекуитта—Видеманна, трисомия 21, гликогеноз типа II (болезнь Помпе), мукополисахаридозы. Макроглоссия наблюдается также при акромегалии, микседеме, амилоидозе, новообразованиях.
  - **Струма корня языка** (язычная щитовидная железа; МКБ: Q89.2 Врождённые аномалии других эндокринных желёз) — гетеротопированная щитовидная железа, которая располагается в области слепого отверстия языка в виде узла округлой формы диаметром от 1 см до 3 см. Возникает вследствие нарушения формирования щитовидной железы в эмбриогенезе из щитовидного протока. На валовом секционном материале этот порок развития обнаруживают в 10%. Осложнение: примерно у 25% пациентов наблюдается гипотиреоз.
  - **Складчатый язык** (МКБ: K14.5 Складчатый язык) характеризуется тем, что по его поверхности проходят глубокие складки или борозды (рис. 11-2 на вклейке). Встречается примерно у 5% населения. Эта аномалия в большей степени распространена при трисомии 21 (примерно в 30%), а также является составной частью синдрома Россоломо—Мелькерссона—Розенталя.
- Синдром Россоломо—Мелькерссона—Розенталя** [МКБ: G51.2 Синдром Россоломо—Мелькерссона; ОМIM \*155900, 9p11, ген *MROS*, транслокация t(9;21)(p11;p11) ♀]. Клинически: паралич лицевого нерва, гранулематозный хейлит, складчатость слизистой оболочки щеки, отёк и уплотнение лица и губ, реже — парестезии пальцев и эпизоды расстройства глотания, начало в детстве или юности; течение рецидивирующее. Встречается при псориазе.
- **Расщеплённый язык** — редкая врождённая аномалия, дефект первой жаберной дуги, при которой боковые части языка не срастаются.
  - **Анкилоглоссия** (МКБ: Q38.1 Анкилоглоссия) — укорочение уздечки языка.
  - **Лейкодема** — симметричные серо-белые зоны на слизистой оболочке щёк, которые обнаруживаются у 50% детей и 90% взрослых негроидной расы и иногда у взрослых европеоидной расы.

## Аномалии слюнных желёз

Пороки развития слюнных желёз по МКБ относят к Q38.4 Врождённые аномалии слюнных желёз и протоков.

- Аплазия и гипоплазия могут касаться любой из слюнных желёз.
- Атрезия и удвоение протоков больших слюнных желёз встречается редко.
- Эктопия слюнных желёз — редкая врождённая аномалия. Её наблюдают в лимфатических узлах головы и шеи, челюстных костях, миндалинах, мягких тканях шеи. В эктопированной слюнной железе могут развиваться воспалительные и опухолевые процессы.

## Аномалии зубов

В этом разделе рассмотрены собственно аномалии зубов (наследственные и приобретённые), аномалии эмали и дентина (наследственные и ненаследственные).

### АНОМАЛИИ ЗУБОВ

- **Аномалии расположения зубов** (МКБ: K01 Ретенированные и импактные зубы). Зубы в зубных рядах могут располагаться косо под разным углом, выступать из зубных рядов, располагаясь кзади или кпереди от них, и т.д., что приводит к аномалиям прикуса.
- **Аномалии числа зубов**. Полное отсутствие зубов — полная *адентия* (анодонтия; МКБ: K00.0 Адентия) — встречается редко и обычно бывает связано с врождённой дисплазией эктодермы. Чаше наблюдается уменьшение числа зубов — *гиподонтия* (олигодонтия), которое нередко является семейной аномалией. Обычно обнаруживается отсутствие зубов мудрости, боковых резцов верхней челюсти и вторых премоляров. Нарушение формирования зубов может быть связано также с облучением челюстей, вызывающим повреждение зубных зачатков. В некоторых случаях отсутствие зубов может сочетаться с другими пороками развития (например, с клейдокраниальным дизостозом). Иногда наблюдается избыточное количество зубов — *гипердонтия* (МКБ: K00.1 Сверхкомплектные зубы). Чаше имеют место сверхкомплектный мелкий зуб между верхними центральными резцами и сверхкомплектный моляр позади зуба мудрости).
- **Аномалии размеров зубов** (МКБ: K00.2 Аномалии размеров и формы зубов). Иногда встречаются слишком крупные зубы (*макродонтия*) или слишком мелкие зубы (*микродонтия*). В редких случаях все зубы бывают слишком крупными или слишком мелкими.
- **Аномалии формы зубов** (МКБ: K00.2 Аномалии размеров и формы зубов) могут быть обусловлены уменьшением или увеличением числа бугров на коронках моляров, числа корней у многокорневых зубов, их длины, формы; сращением соседних зубов и т.д.
- **Аномалии прорезывания зубов** (МКБ: K00.6 Нарушения прорезывания зубов). В редких случаях (у 1 из 2000 младенцев европеоидной расы) зубы имеются при

рождении (натальные зубы). Они могут ранить язык ребёнка, выпасть и попасть в дыхательные пути или причинить неудобство матери при кормлении грудью. Преждевременное прорезывание зубов возможно также в неонатальном периоде, иногда в сочетании с другими аномалиями (хондрэктодермальная дисплазия, врождённая пахионихия). Задержка в прорезывании зубов может наблюдаться при врождённом гипотиреозе (незобный кретинизм), клейдокраниальном дизостозе, фиброматозе дёсен и некоторых других заболеваниях. Иногда она возникает из-за препятствий со стороны соседнего зуба.

- **Аномалии пигментации зубов** (МКБ: K00.4 Нарушения формирования зубов). Сюда относятся эндогенные пигментации (как правило, это некоторые гемоглобиногенные пигменты, образовавшиеся при эритробластозе плода, эритропоэтической форме врождённой порфирии, тяжёлом врождённом заболевании печени). Окрашивание зубов, обусловленное эндогенными пигментами, происходит во время их развития и связано с отложением веществ из крови. Эти вещества внедряются в эмаль.
- При эритробластозе плода (вследствие развивающейся гипербилирубинемии) молочные зубы приобретают буроватую или зелёную окраску.
- Для эритропоэтической формы врождённой порфирии характерно прокрашивание зубов порфирином в коричневый или красный цвет.
- Тяжёлое врождённое заболевание печени может вызвать зелёное или желтовато-коричневое окрашивание зубов, обусловленное отложением билирубина.
- Эндогенная пигментация зубов может быть также обусловлена тетрациклином (при его введении или в организм матери в течение последнего триместра беременности, или в организм младенца). Антибиотик попадает в развивающиеся зубы, вызывая их окрашивание в жёлтый цвет. Со временем тетрациклин окисляется, что приводит к изменению окраски эмали, которая становится серой или коричневой.
- **Преждевременная потеря зубов** может быть связана с гистиоцитозом клеток Лангерханса (гистиоцитоз X) или с некоторыми генетическими нарушениями (гипофосфатазия, наследственные нейтропении).

## АНОМАЛИИ ЭМАЛИ

Здесь рассмотрены наследственный несовершенный амелогенез и нарушения эмали при некоторых заболеваниях.

### Несовершенный амелогенез

К наследственным дефектам эмали (МКБ: K00.5 Наследственные нарушения структуры зуба, не классифицированные в других рубриках) относится *amelogenesis imperfecta* — наследственное заболевание (Ж, р, Ж), характеризующееся нарушением процесса образования зубной эмали. Различают 4 клинические формы несовершенного амелогенеза.

- Гипопластическая форма характеризуется образованием истончённой эмали или полным её отсутствием.
- Гипокальцифицированная форма характеризуется недостаточной минерализацией эмали (рис. 11-3 на вклейке).
- Форма, характеризующаяся нарушением образования зрелой эмали.
- Комбинированная (смешанная) форма, при которой наблюдается сочетание признаков гипопластической формы и формы с нарушением образования зрелой эмали. Для комбинированной формы одним из специфических признаков является тауродонтизм — наличие зубов с расширенной пульпарной полостью (их называют тауродонтами).

В каждой из этих форм имеются отдельные типы поражений (до 15).

Страдают молочные и постоянные зубы, при этом дефекты эмали в зубах могут быть очаговыми или поражается весь зуб. Эмаль может полностью отсутствовать или быть сильно истончённой, характеризуясь различной твёрдостью. Важным признаком является тауродонтизм — наличие зубов с расширенной пульпарной полостью (их называют тауродонтами). Интенсивность окрашивания эмали обычно усиливается от резцов к молярам.

### Прочие дефекты эмали

**Гипоплазия эмали** (МКБ: K00.4 Нарушения формирования зубов) является результатом повреждения энамелобластов эмалевого органа, что может наблюдаться при недостатке в пище кальция, фосфора, витаминов А, В, С; при гипопаратиреозе, рахите; при применении некоторых ЛС (тетрациклин, талидомид) и при отдельных пренатальных инфекционных заболеваниях (внутриутробная краснуха, внутриутробный сифилис).

- **Сифилис.** Гипоплазия эмали, наблюдаемая при позднем врождённом сифилисе, характеризуется формированием зубов Хатчинсона (суженные и слегка закруглённые оба верхних постоянных медиальных резца, имеющие отвёрткообразную форму коронки с узким режущим краем, часто с полулунной выемкой) и шелковичных моляров (деформированные первые постоянные моляры, жевательная поверхность которых напоминает поверхность тутовой ягоды из-за наличия множественных мелких бугорков).
- **Инфекция.** Возникновение гипоплазии эмали возможно также при повреждении эмалевого органа постоянного зуба периапикальным воспалительным процессом молочного зуба. Это чаще наблюдается в области моляров. В таких случаях формируется зуб Тёрнера (гипоплазия эмали постоянного зуба различной степени выраженности, от распространённой до очаговой с формированием участков белого, жёлтого, коричневого цвета).
- **Флюороз.** Кроме того, гипоплазия эмали наблюдается при флюорозе зубов. Флюороз зубов развивается при повышенном содержании фтора в питьевой воде и пищевых



продуктах (свыше 1,5 ppm [ppm, от *part per million*]), что обычно наблюдается в отдельных районах земного шара (эндемические очаги заболевания). Возникающая гипоплазия эмали связана с повреждением фтором эмалиобластов. Степень поражения эмали может быть различной. При слабо выраженных формах в области эмали обнаруживаются белые непрозрачные пятна, занимающие до 50% её поверхности. При тяжёлых формах отмечается диффузное поражение всей поверхности зуба с крупными участками коричневого цвета.

- Гипоплазия эмали ненаследственного происхождения может затронуть любой из зубных рядов, при этом в каждом из них изменения возможны во многих зубах или только в одном зубе. Дефекты эмали могут быть выразительными, приводя к образованию бороздок, ямок или бывают настолько слабо выраженными, что их можно обнаружить только по маленькому белому, как мел, пятну.

## АНОМАЛИИ ДЕНТИНА

Здесь рассмотрены наследственный несовершенный дентиногенез и нарушения формирования дентина при некоторых заболеваниях.

### Наследственные дефекты дентина

Несовершенный дентиногенез (*dentinogenesis imperfecta*; МКБ: K00.5 Наследственные нарушения структуры зуба, не классифицированные в других рубриках) обычно встречается как изолированное заболевание (Ж), но может наблюдаться как компонент несовершенного остеогенеза (Ж, р).

Поражаются молочные и постоянные зубы. Характерен опалесцирующий, слабо минерализованный дентин, что приводит к изменению цвета зубов — от коричневого до голубого. Эмаль формируется нормально, но скреплённость её с дентином слабая. Из-за нарушенного соединения между дентином и эмалью происходит убыль последней. Корни часто тонкие и короткие, отмечается облитерация каналов.

Для корневой дентиновой дисплазии характерно отсутствие корня зуба, при этом обычно обнаруживается также отсутствие полости в коронке последнего, но внешний вид коронок остаётся нормальным.

### Прочие дефекты дентина

Сюда относится нарушение формирования дентина при некоторых заболеваниях, прежде всего при рахите (наблюдается гипокальциноз развивающегося дентина с наличием широкой зоны преддентина).

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ЗУБОВ, ДЕСЕН И ПЕРИОДОНТА

В этом разделе рассмотрены болезни твёрдых тканей зубов, заболевания пульпы и пери-

апикальных тканей и болезни дёсен и периодонта\*.

## Болезни твердых тканей зуба

Наибольшее практическое значение имеет кариес зубов.

### КАРИЕС ЗУБОВ

Кариес зубов (МКБ: K02 Кариес зубов) — заболевание твёрдых тканей (эмали, дентина, цемента) прорезавшегося зуба, характеризуется прогрессирующей деминерализацией неорганического компонента и протеолизом органического матрикса, что в последующем приводит к образованию полости в зубе.

- Кариес — самое частое заболевание зубов. Он поражает мужское и женское население всех возрастных групп.
- Чаше кариесом поражаются зубы верхней челюсти. Исключение составляют моляры, в которых поражение в верхней и нижней челюстях наблюдается примерно с одинаковой частотой. Значительная частота кариозного процесса в зубах верхней челюсти по сравнению с зубами нижней челюсти объясняется тем, что первые хуже смачиваются слюной, чем последние.
- Кариес чаще наблюдается в молярах и премолярах, значительно реже — в резцах и клыках. Также отмечается различная частота кариозного поражения в отдельных участках зубов. Так, в молярах и премолярах кариес чаще наблюдается на жевательной поверхности (в области фиссур и слепых ямок), реже на поверхности соприкосновения зубов (контактные поверхности), ещё реже на щёчной поверхности и совсем редко — на язычной поверхности зубов. В зависимости от локализации очага поражения различают фиссурный и пришеечный кариес и кариес контактных (апроксимальных) поверхностей.

### Этиология и патогенез

Для возникновения кариеса нужны 3 фактора: восприимчивая поверхность зубов, определённая микрофлора и благоприятная для микроорганизмов среда.

\* Принятые среди стоматологов России обозначения тканей, окружающих зуб, терминами «периодонт» («периодонтальная связка») и «пародонт» («периодонтальная связка», «цемент», «костная ткань зубной альвеолы», «десна») не соответствуют Международной анатомической и гистологической номенклатуре ВОЗ, согласно которой для них имеется только одно обозначение — «периодонт», включающее периодонтальную связку, цемент, костную ткань зубной альвеолы и десну. Отсюда различные названия одних и тех же заболеваний. Если в России их называют периодонтитом и пародонтитом, то — согласно МКБ — заболеванием периапикальных тканей (апикальный периодонтит) и периодонтитом. Равным образом десмонтоз обозначают ювенильным периодонтитом, а термин «пародонтоз» вообще отсутствует.

**Причина** кариеса зубов — микроорганизмы. Выделено свыше 200 видов бактерий и некоторых видов грибов, которые принимают участие в развитии кариеса, но ведущее, главенствующее значение придаётся *Streptococcus mutans*.

**Зубная бляшка.** Основное звено в патогенезе кариеса — образование на поверхности прорезавшегося зуба зубной бляшки (зубного налёта). Она состоит из внеклеточных полисахаридов, гликопротеинов слюны, слущенных клеток слизистой оболочки, остатков пищи и микроорганизмов (в 80–90% *Streptococcus mutans*).

Вирулентность *S. mutans* определяется его способностью синтезировать внеклеточный полисахарид, входящий в состав зубной бляшки. Промежуточным продуктом этого синтеза являются органические кислоты, способствующие деминерализации твёрдых тканей зуба. Моно- и дисахариды — главные субстраты этого процесса. Клейкие внеклеточные полисахариды увеличивают объём зубной бляшки, способствуя размножению микроорганизмов и их фиксации на поверхности зуба.

В результате жизнедеятельности микроорганизмов в зубной бляшке, кроме молочной кислоты, образуются другие органические кислоты, происходит выделение ферментов. Органические кислоты (в первую очередь, молочная кислота) и ферменты, выделяемые микроорганизмами, вызывают деминерализацию неорганического компонента, протеолиз органического матрикса твёрдых тканей зубов, что приводит к развитию кариеса.

**Зубной камень.** Если зубная бляшка остаётся неразрушенной, то она кальцифицируется, в результате чего образуется зубной камень. Последний сам по себе не приводит к развитию кариеса, но остаётся плацдармом для дальнейшего образования зубного налёта.

**Сахар пищи** стимулирует развитие кариеса зубов, так как для кариесогенных бактерий основным субстратом являются углеводы.

**Слюна.** Важный фактор для возникновения кариозного процесса — уменьшение количества слюны, поступающей в полость рта, так как слюна в полости рта оказывает механическое очищающее воздействие и содержит такие бактерицидные вещества, как лизоцим и IgA.

**Пульпит.** Разрушение зубов при кариесе начинается с эмали, затем распространяется на дентин, приводя к реактивным изменениям со стороны пульпарной полости.

## Стадии кариеса

В развитии кариеса различают 4 стадии: пятна (кариозное пятно), кариес поверхностный, средний и глубокий.

**Стадия пятна** характеризуется очаговой деминерализацией эмали, которая может протекать интенсивно (белое пятно) и медленно (коричневое пятно).

**Поверхностный кариес.** Возникает в области белого или пигментированного пятна вследствие деструктивных изменений в эмали. В участке поражения обнаруживают неглубокий дефект (полость).

**Средний кариес** характеризуется нарушением дентино-эмалиевого соединения с распространением деструк-

тивных процессов на дентин. На данной стадии обнаруживают неглубокую кариозную полость, выполненную размягчённым дентином, под которой сохраняется довольно толстый слой неизменённого дентина.

**Глубокий кариес.** Имеется глубокая кариозная полость, выполненная размягчённым 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 её пенетрации (пенетрирующий кариес), или через дентинные каналы.

## КАРИЕС ЭМАЛИ

Кариес эмали (МКБ: K02.0 Кариес эмали) на ранней стадии макроскопически проявляется в виде белых пятен, которые, как правило, удаётся обнаружить только на губной и щёчной поверхностях зубов, ближе к шейке зуба. В некоторых случаях зубная бляшка маскирует белое пятно, которое проявляется только после её удаления. Позднее в области белого пятна развивается плоский дефект эмали. Он является основой для дальнейшего конусообразного прогрессирования кариеса по направлению к дентино-эмалиевому соединению.

Подробное микроскопическое изучение данного конусообразного поражения, вершина которого направлена к дентино-эмалиевому соединению, а основание расположено на поверхности эмали, даёт возможность различить в нём 5 зон. Если рассматривать эти зоны в эмали из глубоких отделов к поверхности, то глубже всего располагается гиперминерализованная зона (зона 1), далее следуют деминерализованная зона (зона 2) и снова гиперминерализованная зона (зона 3). Полагают, что соли, высвобождающиеся из второй зоны, приводят к временной усиленной минерализации в двух соседних регионах (зоны 1 и 3). Далее располагается зона 4, где наблюдаются деструктивные изменения неорганических и органических субстанций эмали, при этом более чётко определяются линии Ретциуса. И, наконец, зона 5, которая состоит из растворяющейся некротизированной субстанции эмали на поверхности зуба. Деминерализация эмали является предпосылкой для бактериальной инвазии. Такой фокус начального кариеса при соответствующих условиях может реминерализоваться, в связи с чем происходит остановка кариозного процесса.

Если не наблюдается остановка кариозного процесса в вышеописанном конусовидном поражении, то в связи с бактериальной инвазией происходит дальнейшее разрушение эмали, которое достигает дентино-эмалиевого соединения. В этой области кариозный процесс начинает распространяться вдоль границы между эмалью и дентином, подрывая эмаль, которая легко обламывается по краям дефекта. Вслед за распространением кариозного процесса вдоль границы между эмалью и дентином деструктивные процессы, особенно при фиссурном кариесе, расширенным фронтом распространяются в дентин.

**КАРИЕС ДЕНТИНА**

Кариес дентина (МКБ: K02.1 Кариес дентина) протекает быстрее, чем разрушение эмали. Проникая в дентинные каналы, бактериальная флора постепенно распространяется по ним вглубь дентина. Поскольку дентин пересекается отростками одонтобластов (тела которых образуют внешние границы пульпы зуба), распространение кариеса в дентин вызывает реакцию в комплексе дентина и пульпы. Реакция одонтобластов, направленная на прекращение бактериальной инвазии, заключается в том, что они не только начинают откладывать дентин в стенках дентинных канальцев, приводя к их сужению, а иногда и к закрытию их просвета, но и формируют вторичный (заместительный) дентин в том месте пульпарной полости, которая соответствует участку кариозного разрушения дентина. Если лечение не проводится, бактериальная инвазия продолжает распространяться по дентинным канальцам. Дальнейшее прогрессирование вызывает разрушение дентинных канальцев, и микроорганизмы проникают в межканальцевый дентин, в связи с чем происходят размягчение и разжижение дентина с образованием поперечных трещин. Полагают, что важную роль в распространении поражения на этой стадии играют бактерии, продуцирующие протеолитические ферменты.

**КАРИЕС ЦЕМЕНТА**

Особой разновидностью кариеса зубов является кариес цемента. Он обычно наблюдается у лиц пожилого возраста и возникает в области обнажённого 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 (рис. 11-4 на вклейке).

## Заболевания пульпы и периапикальных тканей

Эту группу болезней составляют пульпит и апикальный (верхушечный) периодонтит.

**ПУЛЬПИТ**

Пульпит (МКБ: K04.0 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 её 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.

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, Пг и др.). Они вызывают расширение сосудов, увеличение притока крови и повышение сосудистой проницаемости с образованием экссудата. Возникающий в замкнутой пульпарной полости воспалительный отёк приводит к нарушению венозного оттока из пульпы. Этому способствуют узость корневого канала и отёчное состояние корневой части пульпы. Вышеотмеченные расстройства кровообращения могут привести к некрозу пульпы. Они наиболее ярко бывают выражены при остром пульпите.

**Классификация пульпита**

- По течению пульпиты делят на острые и хронические.
- В зависимости от распространённости воспалительного процесса пульпиты подразделяют на очаговые и диффузные.

- Кроме того, пульпиты делят на инфекционные и стерильные.
- Лучшей классификационной системой пульпита является система, способствующая эффективному лечению. Согласно данной классификации, 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. Переходным пунктом от обратимого пульпита к необратимому часто оказывается явная бактериальная инвазия пульпы.

### Острый пульпит

Острый пульпит чаще всего является следствием кариозного процесса. Он может быть серозным и гнойным. Серозный пульпит бывает очаговым и диффузным.

**СМ:** в пульпе — серозное воспаление.

**Исходы.** 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

Гнойный пульпит развивается при бактериальной инвазии пульпы. Он может быть очаговым и диффузным.

**СМ:** при очаговом гнойном пульпите наблюдается образование абсцесса, а при диффузном — флегмоны (рис. 11-5 на вклейке).

**Исход:** под влиянием анаэробной флоры полости рта может развиваться гангрена пульпы.

### Хронический пульпит

Хронический пульпит чаще является следствием кариозного процесса. Он может быть самостоятельной формой или является исходом острого пульпита.

**СМ.** В пульпе обнаруживают воспалительный инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. В последующем происходит формирование грануляционной ткани. Слой одонтобластов полностью погибает.

### Хронический гиперпластический пульпит

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.

**СМ.** 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. Если разрастание достигает уровня десны, то поверхность его может покрываться многослойным плоским эпителием, наползающим из прилежащих отделов десны. Если этого не происходит, то поверхность полипа бывает некротизирована.

Пульпит может привести к развитию апикального (верхушечного) периодонтита.

### АПИКАЛЬНЫЙ ПЕРИОДОНТИТ

Апикальный периодонтит — воспаление периапикальных тканей. Он возникает в результате распространения бактерий (стрептококков, стафилококков и некоторых 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 или микроорганизмов, состояния иммунной системы организма хозяина, местоположения причинного зуба и эффективности лечения.

Различают острый и хронический апикальный периодонтит.

### Острый апикальный периодонтит

Острый апикальный периодонтит (МКБ: K04.4 Острый апикальный периодонтит пульпарного происхождения) 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. Последний может сопровождаться перифокальным отёком прилежащих мягких тканей. В последующем может развиваться субмукозный абсцесс. Возможно дальнейшее прогрессирование нагноительного процесса (см. ниже).

### Хронический апикальный периодонтит

Хронический апикальный периодонтит (МКБ: K04.5 Хронический апикальный периодонтит)

возникает из острого или развивается первично. Он может быть гранулирующим и гранулематозным.

- **Хронический апикальный гранулирующий периодонтит** — заболевание, при котором в области апекса корня зуба наблюдается развитие грануляционной ткани, которая не имеет чётких границ.

**СМ.** Грануляционная ткань находится на различных этапах созревания. В области её разрастания наблюдается резорбция костной ткани зубной альвеолы, а также твёрдых тканей корня зуба (цемента и дентина). Грануляции прорастают в костную ткань. Они могут вызвать разрушение компактного вещества кости и надкостницы, а также распространяться в околочелюстные мягкие ткани.

Иногда в области верхушки корня зуба периодически открывается десневой свищ, через который выделяется гной. Также периодически может возникать свищевой ход, открывающийся на коже (наружный свищ). Через наружные свищи обычно происходит незначительное гнойное или кровянисто-гнойное выделение. Внутренняя поверхность свищей (десневых, наружных) выстлана грануляционной тканью с выбуханием последней в области отверстий на десне и коже.

- **Хронический апикальный гранулематозный периодонтит** характеризуется развитием периапикальной «гранулёмы». Это образование не имеет ничего общего с гранулёмой в современном понимании данного термина. Периапикальная «гранулёма» представляет собой шаровидное или овальное образование, плотно прикрепленное к верхушке корня зуба. Она располагается внутри резорбированной кости зубной альвеолы (рис. 11-6 на вклейке).

**СМ.** Периапикальная «гранулёма» состоит из грануляционной ткани, окружённой плотной фиброзной оболочкой. Грануляционная ткань содержит лимфоциты, нейтрофилы, плазматические клетки, гистиоциты, менее часто — тучные клетки, эозинофилы. В ней можно также обнаружить эпителиальные остатки Малассе — потенциальный источник корневых кист.

**Исходы и осложнения.** Воспалительный процесс в «гранулёме» может стимулировать пролиферацию эпителия в остатках Малассе, в результате чего постепенно образуется киста, выстланная многослойным плоским эпителием, известная под названием радикулярной кисты.

### Осложнения

- **Абсцессы.** При хроническом апикальном периодонтите могут наблюдаться *обострения воспалительного процесса*, и тогда среди грануляционной ткани при гранулирующем и гранулематозном периодонтите обычно образуются абсцессы.
- В благоприятных случаях в исходе апикального периодонтита могут происходить восстановление ранее резорбированной костной ткани зубной альвеолы, а также образование рубца.
- В неблагоприятных случаях при *обострении хронического апикального периодонтита*, редко при остром апикальном периодонтите, возникают абсцессы и флегмоны в щелевидных пространствах мягких

тканей лица и шеи. Расположение абсцессов и флегмон в конкретных щелевидных пространствах зависит от локализации апикального периодонтита в нижней или верхней челюсти.

† При локализации обострившегося (редко острого) апикального периодонтита в нижней челюсти возникают: перимандибулярный, подподбородочный, подъязычный абсцессы; абсцессы щёчной области, крыловидно-нижнечелюстного и жевательно-нижнечелюстного пространств; окологлоточный абсцесс, флегмона дна полости рта. При образовании нагноительных процессов в данных щелевидных пространствах создаётся серьёзная опасность для жизни в случаях распространения воспаления на средостение с возникновением гнойного медиастинита, а также развития отёка гортани, что может привести к смерти в результате асфиксии.

† При локализации обострившегося (редко острого) апикального периодонтита в верхней челюсти возникают: нёбный абсцесс; абсцессы в собачьей ямке, щёчной области, в ложе околоушной железы, позади верхней челюсти, подвисочной области; верхнечелюстной синусит. При образовании нагноительных процессов в данных областях создаётся серьёзная 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 серьёзных, нередко смертельных осложнений обострившегося или острого апикального периодонтита относятся септикопиемия, септицемия, а также ангина Людвиг (гнилостно-некротическая флегмона с поражением клетчатки дна полости рта, окологлоточного и крыловидно-челюстного пространства, шеи. Возбудители — стрептококки группы А).

## Болезни десен и периодонта

В этом разделе рассмотрены гингивит, периодонтит и десневой фиброматоз.

### ГИНГИВИТ

Гингивит (МКБ: K05 Гингивит и болезни пародонта) — воспаление десны, которое характеризуется отёком, эритемой (гиперемией), изменением обычного её контура и кровоточивостью.

Гингивит — распространённое заболевание. Клинические выявляемые воспалительные изменения десны начинают появляться в детстве и с возрастом усиливаются. Пубертатный период характеризуется повышенной склонностью к развитию гингивита, при этом пик заболеваемости приходится на возраст около 11 лет (пубертатный гингивит). Между 11-ю и 17-ю годами жизни заболеваемость снижается. Затем наблюдается её медленное возрастание, и на 6-м десятилетии жизни распространённость гингивита практически достигает 100%.

В большинстве возрастных групп заболеваемость гингивитом у женщин ниже, чем у мужчин. Повышенная склонность к его развитию у женщин отмечается при воздействии увеличенных концентраций прогестерона в период беременности (гингивит беременных).

Гингивит может быть самостоятельным заболеванием или является частным проявлением ряда болезней (скорбут, пеллагра, СД и т.д.).

### Этиология

- 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 наложенные пломбы, травмы, курение, ротовое дыхание.
- Причиной гингивита могут быть пептострептококки, виды *Bacteroides*, фузобактерии и некоторые другие микроорганизмы, содержащиеся в обычных условиях в полости рта. В некоторых случаях гингивит имеет аллергическое происхождение.
- Причиной гингивита могут быть также отравления тяжёлыми металлами (например, висмутом, свинцом), гиповитаминозы, лейкопения.

### Классификация

- Гингивит может быть локализованным или генерализованным. Воспаление десны может носить диффузный характер или ограничивается её свободными краями (маргинальный гингивит) или межзубными сосочками (папиллярный гингивит).
- По течению гингивит может быть острым, хроническим и рецидивирующим. Если хронический воспалительный процесс приводит к значительному увеличению десны (вследствие её отёка или фиброза), то такой гингивит называют хроническим гиперпластическим.
- При тяжёлых формах гингивита может развиться пиогенная гранулёма.
- Специального описания заслуживают особые формы гингивита: плазмоцитарный, острый язвенно-некротический, острый герпетический гингивостоматит и десквамативный гингивит.

### Плазмоцитарный гингивит

Плазмоцитарный гингивит характеризуется наличием в десне хронического воспалительного инфильтрата, состоящего преимущественно из плазмоцитов. Он может быть аллергическим и идиопатическим.

**Этиология и патогенез.** Аллергическая разновидность связана с повышенной чувствительностью к различным аллергенам (некоторым компонентам жевательной резинки, содержащей травы зубной пасте, некоторым мятым конфетам, перцу и др.).

**Макроскопически** происходит диффузное увеличение дёсен, поверхность которых становится эритематозной (гиперемированной). Воспалительный процесс с десны может распространиться на нёбо. На участках,

лишённых зубов, обычно находят менее интенсивные изменения.

**Микроскопически** со стороны покровного эпителия десны наблюдаются спонгиоз, эмиграция из просвета сосудов в его толщу ПЯЛ с образованием в эпителии микроабсцессов. В соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки десны наблюдается хронический воспалительный инфильтрат, представленный преимущественно плазматическими клетками.

### Гранулематозный гингивит

Гранулематозный гингивит — гранулематозное воспаление в десне. Заболевание может наблюдаться в любом возрасте, но чаще его обнаруживают у взрослых.

**Этиология:** попадание в десну частиц материалов, применяемых в стоматологической практике (элементы, содержащиеся в зубной профилактической пасте, частицы золота, никеля и т.д.), а также различных инородных частиц, не имеющих отношения к материалу, используемому в стоматологии.

**Макроскопически.** Поражения десны могут быть одно- или многоочаговыми, обычно их диаметр менее 2 см. Это красные или красно-белые пятна, которые чаще обнаруживают в области межзубных сосочков. Процесс может распространяться вдоль десневого края или захватывать другие отделы десны.

**Микроскопически.** Наблюдаются очаговые скопления гистиоцитов с интенсивным лимфоцитарным инфильтратом. Иногда возникают сформированные гранулёмы, состоящие из гистиоцитов, лимфоцитов и многоядерных гигантских клеток инородных тел. Когда обнаруживают инородный материал, вызвавший гранулематозный процесс, речь идёт о гранулёме инородных тел.

### Десквамативный гингивит

Десквамативный гингивит — *клинический термин*, содержанием которого является усиленное отторжение (десквамация) покровного эпителия десны. Обычно наблюдается у лиц старше 40 лет, чаще у женщин. Характерно хроническое течение. Фациальная поверхность дёсен поражается чаще лингвальной. Поражение может быть многоочаговым или носить генерализованный характер.

**Этиология.** В подавляющем большинстве случаев десквамативный гингивит является частным выражением других заболеваний, которые могут вовлекать в процесс десну: рубцовый пемфигоид и плоский лишай, реже — линейная IgA-болезнь, обыкновенная пузырчатка, приобретённый буллёзный эпидермолиз и СКВ. В части случаев причина остаётся неясной.

**Макроскопически** десквамативный гингивит характеризуется эритемой, отторжением покровного эпителия, болезненностью и кровоточивостью. Десквамации эпителия может предшествовать образование

пузырьков. Пузырьки обычно содержат прозрачную или кровянистую жидкость. Возможно развитие эрозий. Дно эрозий покрыто желтоватыми фибринозными плёнками. Десквамация покровного эпителия приводит к повреждению дёсен во время жевания, в связи с чем они становятся рыхлыми.

## ПЕРИОДОНТИТ

Периодонтит (МКБ: K05.2 Острый перикоронит, K05.3 Хронический пародонтит) — 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.

**Классификация.** Периодонтит объединяет неоднородную группу заболеваний, различающихся по происхождению. Классификация периодонтита представляет определённые трудности. Согласно классификации периодонтита, разработанной Американской Академией периодонтологии, периодонтит подразделяют на периодонтит взрослых, ранний, связанный с системными заболеваниями, язвенно-некротический и резистентный.

### ПЕРИОДОНТИТ ВЗРОСЛЫХ

Периодонтит взрослых — основная причина потери зубов у пациентов старше 35 лет. Течение хроническое. Не случайно это заболевание называют хроническим периодонтитом взрослых. Начало связано с хроническим маргинальным гингивитом. Часто длится годами и десятилетиями, типичны циклические обострения и ремиссии.

**Этиология.** Причиной хронического маргинального гингивита и периодонтита взрослых являются микроорганизмы, содержащиеся в зубной бляшке. Характер микробной флоры по мере прогрессирования заболевания меняется. В зубных бляшках, присутствующих при хроническом маргинальном гингивите, содержатся стрептококки, виды *Actinomyces*, грамотрицательные бациллы (например, виды *Bacteroides* и *Fusobacterium*). В периодонтальных карманах, развивающихся на поздних стадиях периодонтита, микрофлора зубных бляшек состоит в основном из анаэробов; в большом количестве присутствуют грамотрицательные бациллы и спирохеты (например, виды *Treponema*), в то время как число грамположительных бацилл (например, виды *Actinomyces*) соответственно снижается.

**Патогенез.** Микроорганизмы, присутствующие в зубной бляшке, продуцируют различные факторы, которые повреждают периодонт непосредственно или

опосредованно, через вызываемую ими воспалительную реакцию. К таким факторам относятся экзотоксины и эндотоксины, ферменты (например, коллагеназа, гиалуронидаза, протеазы), липотейхоевая кислота и пептидогликаны. Иммунологическими медиаторами скорее всего являются Пг (особенно ПгE<sub>2</sub>), ИЛ1 и ФНО.

**Морфология.** Начальная стадия периодонтита взрослых заключается в развитии хронического маргинального гингивита. Первоначальные изменения начинаются в десневой борозде после образования в ней зубной бляшки. В течение 2–4 дней происходит усиление тока жидкости, сопровождающееся миграцией ПЯЛ через покровный эпителий борозды в десневую борозду. Возникающее опухание десны может углубить десневую борозду и вызвать образование «псевдокармана». Если зубная бляшка устойчива, воспалительная реакция становится хронической. В воспалительном инфильтрате появляются преимущественно плазматические клетки, а также в разном количестве макрофаги и Т-лимфоциты. Интенсивность хронического воспалительного процесса со временем усиливается, при этом происходит реактивная пролиферация покровного эпителия. Может возникнуть эрозия эпителия десны с разрушением подлежащей соединительной ткани. В области развития гингивита в соединительной ткани десны выявляют отложения Ig.

Прогрессирование хронического маргинального гингивита вызывает разрушение эпителиального покрова в области зубодесневого соединения, что приводит к разрушению периодонтальной связки и резорбции костной ткани альвеолярного отростка. На этой и последующих стадиях болезнь обозначают термином «периодонтит».

**Периодонтальная щель.** По мере того, как периодонтальная связка разрушается, а альвеолярный отросток резорбируется, образуется периодонтальная щель, в которую происходит вегетация пластов многослойного плоского эпителия из области разрушенного эпителиального покрова в зоне зубодесневого соединения, т.е. формируется периодонтальный карман.

**Периодонтальный карман** (рис. 11-7 на вклейке) — крипта глубиной более 3 мм, в которую проникает зубная бляшка. Карман содержит гной, что сопровождается гноетечением из него. Наружные стенки и дно периодонтального кармана представлены грануляционной тканью, пронизанной ветвящимися пластинами многослойного плоского эпителия.

**Резорбция костных структур.** В альвеолярных отростках наблюдается выраженная остеокластическая резорбция костных структур. Она начинается в области верхушки альвеолярного отростка и прогрессирует в вертикальном направлении. Это приводит к уменьшению высоты альвеолярных отростков. Резорбция костной ткани альвеолярных отростков является необратимым процессом. Наблюдается также резорбция цемента, что вызывает образование глубоких цементных и цементно-дентинных ниш.

Поражение поддерживающих структур зубов при периодонтите взрослых приводит к тому, что зубы становятся

ся подвижными, часто смещаются, поворачиваются по оси и выпадают.

Иногда при периодонтите взрослых может закрыться вход в периодонтальный карман, что приводит к развитию периодонтального абсцесса (локализованное скопление гноя в кармане). Десна в таких случаях может быть эритематозной и отёчной. Возможно спонтанное дренирование гноя через свищевой ход.

### Ранний периодонтит

Хотя периодонтит в подавляющем большинстве случаев встречается у пожилых людей, он может также стать серьёзной проблемой у детей и молодых взрослых. Такую форму заболевания называют ранним периодонтитом. Клинический его диагноз может быть выставлен только в тех случаях, когда исключён периодонтит, связанный с системными заболеваниями (см. ниже).

**Этиология и патогенез.** Ранний периодонтит (в отличие от периодонтита взрослых) в основном связан с дефектами иммунной реакции, а не с образованием зубных бляшек и зубных камней. Во многих случаях раннего периодонтита выявлена генетическая предрасположенность. Предположительной причиной болезни являются *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* и другие, менее распространённые микроорганизмы.

**Классификация.** Различают 3 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, отсутствует привязанность процесса к какому-либо участку челюстей. Локализованный препубертатный периодонтит может привести к развитию ювенильного периодонтита.

- **Ювенильный периодонтит** может быть локализованным или генерализованным.

† Локализованный ювенильный периодонтит обычно начинается в возрасте 11–13 лет, характерна выраженная семейная предрасположенность. Периодонтит отмечается в области первых моляров и резцов. Зубные бляшки и зубные камни бывают минимальных размеров, а скорость резорбции костной ткани альвеолярных отростков в 3–5 раз выше, чем при периодонтите взрослых. В связи с периодонтитом возникают подвижность, смещение и выпадение зубов. В части случаев прослеживается тенденция к развитию генерализованной формы. При локализованном варианте в зубной бляшке преобладает *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (90% случаев).

† Генерализованный ювенильный периодонтит в одних случаях может быть следствием локализованного, в других — развивается с самого начала как генерализованный. Возраст большинства пациентов от 12 до 32 лет.

- **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. В течение нескольких недель или месяцев разрушается значительная часть альвеолярной кости. Происходит потеря зубов. Заболевание может прерываться латентными периодами. Во время активной фазы десна сильно воспалена, увеличена. Во время бессимптомной фазы десна клинически нормальная и плотно прилегает к зубам.

### Периодонтит при системных заболеваниях

Периодонтит, связанный с системными заболеваниями, — особая форма периодонтита — наблюдается при ряде системных заболеваний: акаталазия, акродиния, СПИД; болезни системы крови: лейкоз, наследственные нейтропении (циклическая и хронические); болезнь Крона, СД, врождённый дискератоз; синдром Элерса–Данло типа VIII, гемохроматоз, гипофосфатазия, гистиоцитоз клеток Лангерханса (гистиоцитоз X), лейкоцитарные дисфункции с сопутствующими экстраоральными инфекциями, оксалоз, синдром Папийона–Лефевра, саркоидоз и трисомия 21.

### Язвенно-некротический периодонтит

Наблюдается при остром язвенно-некротическом гингивите. Эта форма связана с агрессивной инвазией *Prevotella intermedia*.

### Резистентный периодонтит

Устойчивый периодонтит, не поддающийся адекватной всесторонней терапии.

### Десневой фиброматоз

Десневой фиброматоз — медленно прогрессирующее увеличение десны, вызванное разрастанием десневой фиброзной соединительной ткани. 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 или могут быть изолированными. К наследственным синдромам, при кото-



рых развивается десневой фиброматоз, относятся синдромы Лабанда, Мюррея—Пуретика—Дрешера и некоторые другие. Известно не менее 6 форм изолированного наследственного десневого фиброматоза (Ж, р).

**Макроскопически.** Увеличенная десна покрывает часть коронки зубов, поражения наблюдаются как с вестибулярной, так и оральной поверхности. Нормальное прорезывание зубов может быть нарушено. В одних случаях десневые изменения бывают генерализованными, в других — локализованными (ограничиваются одним или большим числом квадрантов). Процесс может наблюдаться как в области верхней, так и нижней челюсти, хотя первая бывает поражена чаще и для неё характерна большая степень выраженности десневого фиброматоза с возможным его переходом на нёбо.

При локализованных формах заболевания процесс может быть стабильным или (в более поздние сроки) начинает распространяться на другие отделы дёсен одной или обеих челюстей. Нередко встречается вариант локализованного десневого фиброматоза, при котором наблюдается двустороннее (билатеральное) симметричное поражение дёсен в задних отделах верхней челюсти, распространяющееся на нёбо. Десна плотная, цвет её не изменён, поверхность гладкая или мелкозернистая. У пожилых больных на поверхности десны могут развиваться многочисленные папиллярные образования.

**Макроскопия.** При десневом фиброматозе происходит разрастание плотной гиповаскулярной соединительной ткани с малым количеством клеток, представленных фибробластами и миофибробластоподобными клетками. Покровный эпителий часто образует длинные, тонкие акантотические тяжи, которые распространяются глубоко в нижележащую плотную соединительную ткань. Воспаление отсутствует, иногда бывает слабо выраженным. В некоторых случаях отмечается дистрофическое обызвествление.

**Прогноз.** После гингивэктомии по поводу десневого фиброматоза сохраняется тенденция к развитию рецидивов.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ РТА, ГУБ, ЯЗЫКА

Болезни слизистой оболочки и мягких тканей рта, губ, языка разнообразны и многочисленны. Заболевания могут быть самостоятельными (например, рецидивирующий афтозный стоматит, плоскоклеточный рак слизистой оболочки рта и красной каймы губ) или являются частным проявлением ряда различных болезней (соматических, кожных, инфекционных и др.). Заболевания и поражения слизистой оболочки рта характеризуются развитием в последней различных морфологических элементов, аналогичных тем, что возникают при кожных болезнях (см. главу 25).

## ТРАВМАТИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Травматические повреждения слизистой оболочки и мягких тканей рта, губ и языка (МКБ: S00.5 Поверхностная травма губы и полости рта) могут быть обусловлены разнообразными физическими и химическими факторами.

- Травматические повреждения, обусловленные физическими (механическими, ионизирующей радиацией, УФ-лучами и т.д.) факторами.

Механические повреждения могут возникать при приёме пищи (например, травма рыбьей костью), чистке зубов, в случаях наличия острых краёв у интактных и кариозных зубов, при зубоорачебных вмешательствах, при ношении зубных протезов и т.д. Следствием механических повреждений являются кровоизлияния, возможно развитие в слизистой оболочке эрозий и язв. К механическим повреждениям относится привычное прикусывание щеки — поражение слизистой оболочки щёк, наиболее выраженное по линии смыкания зубов. Наблюдается диффузное белое утолщение, обусловленное гиперпаракератозом, с шелушащейся поверхностью и развитием поверхностных эрозий, что напоминает ткань, изъеденную с поверхности молью.

Поражение УФ-лучами приводит к развитию актинического хейлоза. Возникает при повышенной чувствительности к солнечной инсоляции и поражает преимущественно нижнюю губу. Вначале происходит гиперемия и опухание губ с последующим образованием пузырей, эрозий и корочек. При многолетнем течении развивается кератоз. В этом периоде заболевание рассматривается как предраковое.

- Травматические повреждения, обусловленные химическими факторами, могут быть связаны с воздействием кислот, щелочей, никотина и т.д. Кислоты вызывают коагуляционный некроз, а щёлочи — колликвационный. При применении цитотоксических препаратов, используемых при химиотерапии рака, могут возникнуть изъязвления в слизистой оболочке рта.

## Инфекции

Инфекционные заболевания (инфекционные процессы), которые наблюдаются в слизистой оболочке и мягких тканях, подразделяют на бактериальные, вирусные, микотические. Большой удельный вес среди инфекций слизистой оболочки рта составляют *оппортунистические инфекции*, обусловленные условно-патогенными возбудителями, которые обнаруживаются в полости рта у здоровых людей (*Borrelia vincenti*, *Bacteroides intermedius*, *Candida* и др.).

### БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

К бактериальным инфекциям слизистой оболочки и мягких тканей рта, губ и языка относятся острый язвенно-некротический гингивит, гангренозный

стоматит, актиномикоз, а также поражения при сифилисе, гонорее и туберкулёзе.

### Острый язвенно-некротический гингивит

Острый язвенно-некротический гингивит (болезнь Венсана, фузоспирохетоз; МКБ: А69.1 Другие инфекции Венсана) — инфекционное неконтагиозное заболевание, которое начинается с поражения межзубных сосочков с последующим возможным распространением процесса по десневому краю. Болезнь обычно наблюдается в возрасте от 15 до 30 лет. Чрезвычайно редко поражает детей (за исключением стран Африки).

**Этиология.** Обычная причина болезни — следствие симбиоза веретенообразной палочки (Плаута–Венсана) *Fusobacterium fusiforme* и спирохеты (Венсана) *Treponema vincentii*.

**Патогенез.** Возникновению данной оппортунистической инфекции способствует ряд предрасполагающих факторов, приводящих к подавлению иммунитета. В частности, эмоциональные стрессы, так как увеличение секреции кортикостероидов при эмоциональном стрессе изменяет соотношение лимфоцитов Т4/Т8 и может вызвать снижение хемотаксиса нейтрофилов и фагоцитарной реакции, что и происходит у больных острым язвенно-некротическим гингивитом. Повышение экскреции адреналина при стрессе может привести к ишемии дёсен и тем самым содействовать становлению заболевания. К другим предрасполагающим факторам, способствующим снижению иммунитета, относят курение, местную травму, плохое питание, несоблюдение правил гигиены полости рта. Наконец, на большое значение подавления иммунитета в развитии острого язвенно-некротического гингивита указывает повышенная склонность к данному заболеванию у больных, страдающих СПИДом.

**Макроскопически** местные изменения начинаются с некроза в области межзубных сосочков, который в последующем может распространяться на десневой край. Затем в областях некроза образуются язвы. Изъязвления, обычно ограниченные межзубными сосочками и десневым краем, имеют характерный внешний вид: сосочки как будто изъедены, покрыты сероватым налётом, легко кровоточат. Вблизи от поражений часто образуются зубные камни. Изредка некротически-язвенные процессы распространяются на слизистую оболочку мягкого нёба и миндалина. В последнем случае развивается язвенно-плёночная ангина Венсана, при которой плёнка, покрывающая миндалины, имеет грязно-зелёный цвет.

**Микроскопия:** дно язв в области межзубных сосочков покрыто фибринозно-гнойной плёнкой, содержащей примесь некротизированных масс и колонии микроорганизмов. В подлежащей соединительной ткани отмечаются воспалительная гиперемия и интенсивный неспецифический воспалительный инфильтрат. В неизъязвленных отделах покровного эпителия часто наблюдается потеря типичной для дёсен поверхностной кератинизации.

**Осложнения.** При резком снижении иммунитета может развиваться нома.

### Гангренозный стоматит

Нома (гангренозный стоматит; МКБ: А69.0 Некротизирующий язвенный стоматит) — влажная гангрена тканей, окружающих полость рта. Встречается редко и является не только осложнением острого язвенно-некротического гингивита. Она может наблюдаться также у детей, ослабленных недоеданием или тяжёлыми болезнями. Причиной являются различные бактерии, в том числе *Treponema vincentii* и *Bacteroides melaninogenicus*.

**Макроскопически** в типичных случаях нома начинается с появления на десне маленького пузырька или язвы. Инфекционный процесс стремительно распространяется на губы, слизистую оболочку щёк, глубокие ткани лица и челюстные кости, вызывая некроз. Инфицированные некротические ткани становятся чёрными, возможны перфорации сквозь щёки.

**Прогноз** неблагоприятный. Смерть может быть обусловлена пневмонией, сепсисом.

### Актиномикоз (шейно-лицевая форма)

**Этиология и патогенез.** Возбудителем шейно-лицевого актиномикоза (МКБ: А42.2 Шейно-лицевой актиномикоз) является обычный сапрофит полости рта *Actinomyces israelii*. Заболевание возникает при снижении иммунитета у лиц с повреждениями слизистой оболочки рта, наличием ран (вслед за удалением зуба, после других операций) и т.п. Наиболее частой локализацией шейно-лицевой формы актиномикоза являются поднижнечелюстная область, область угла и ветви нижней челюсти, шея. При актиномикозе развивается хроническое воспаление, вначале локализованное, а затем распространяющееся на слизистую оболочку рта, мягкие ткани, кожу лица и шеи, а иногда на челюстные кости и слюнные железы.

**Макроскопически** поражённые мягкие ткани приобретают деревянистую плотность, а кожа над инфильтратом — цианотическую окраску.

**Микроскопия.** Очаги поражения состоят из грануляционной ткани, содержащей большое количество ксантомных клеток. В грануляционной ткани располагаются многочисленные абсцессы, содержащие колонии актиномицетов. В связи с развивающимися нагноительными процессами образуются свищевые ходы, которые открываются на коже или в слизистой оболочке и через которые выделяется гной с жёлтыми зёрнышками величиной с булавочную головку, содержащими колонии возбудителя («серные гранулы»).

### Сифилис

Возбудитель сифилиса (МКБ: А50 Врождённый сифилис, А51 Ранний сифилис, А52 Поздний сифилис) *Treponema pallidum* проникает в слизистую

оболочку рта, по-видимому, через мелкие её повреждения.

- В первом периоде сифилиса в слизистой оболочке сначала образуется красная папула, которая затем изъязвляется и приводит к развитию твёрдого шанкра. Твёрдый шанкр чаще возникает в области губ и языка. *Макроскопически* он представляет собой безболезненную язву круглой или овальной формы с приподнятыми ровными краями и гладким дном, плотной консистенции (рис. 11-8 на вклейке). Характерен регионарный лимфаденит.
- Во втором периоде сифилиса поражение слизистой оболочки рта возникает или одновременно с кожными высыпаниями (розеолами, папулами) или бывает изолированным (при рецидивах заболевания). *Макроскопически* в слизистой оболочке рта наблюдают образование пятнистых (макулёзных) и папулёзных сифилидов.

Пятнистые сифилиды — хорошо очерченные сливные эритематозные очаги синюшно-красного цвета. Они наблюдаются чаще в области миндалин, нёбного язычка, мягкого нёба, нёбно-язычных и нёбно-глоточных дужек и обычно возникают одновременно с кожными высыпаниями свежего вторичного сифилиса.

Папулёзные сифилиды — плотные папулы синюшно-красного цвета. Вследствие возникающей мацерации эпителия центральная часть папул быстро приобретает серовато-беловатый (опаловый) оттенок, при этом на периферии сохраняется узкая кайма инфильтрации синюшно-красного цвета. Чаще папулы наблюдаются в области миндалин, твёрдого и мягкого нёба, губ, дёсен и языка. Эрозированные мокнущие папулы часто возникают в углах рта, напоминая ангулярный хейлит. В последующем они могут привести к развитию высококонтагиозных широких кондилом (увеличенные в размерах папулы с широким основанием и мацерированной поверхностью).

- В третьем периоде сифилиса в области языка, твёрдого нёба, реже язычка, миндалин, образуются солитарные гуммы — гладкие эластичные образования с блестящей поверхностью и величиной от фасолины до лесного ореха. Крупные или множественные гуммы могут вызвать перфорацию твёрдого нёба, деформировать язык. В языке может наблюдаться диффузный специфический воспалительный процесс в виде гумозных инфильтратов (сифилитический глоссит), который приводит к атрофии его слизистой оболочки, развитию лейкоплакии и глубоких трещин.
- Для позднего врождённого сифилиса характерны триада Хатчинсона (зубы Хатчинсона, кератит, глухота) и шелковичные моляры. Наблюдаются также образование гумм и развитие сифилитического глоссита.

## ТУБЕРКУЛЕЗ

Вызываемые *Mycobacterium tuberculosis* поражения (МКБ: A15–A19 Туберкулёз) слизистой оболочки и мягких тканей рта, губ и языка встречаются редко. Как правило, поражения слизистой оболочки наблюдают при постпервичном течении туберкулёза. Сюда относят туберкулёзную язву,

поражения при милиарном туберкулёзе и туберкулёзной волчанке.

- Туберкулёзная язва обычно развивается у лиц, страдающих открытой формой туберкулёза лёгких, когда микобактерии попадают в полость рта с мокротой. Язвы бывают одиночными или их возникает несколько. В основном они локализируются на языке, реже на губах и нёбе. *Макроскопически* язвы обычно имеют вытянутую форму, иногда шелевидную, края их неровные, рваные, подрытые. В некоторых случаях язвы бывают бугристыми и напоминают раковую опухоль. *Микроскопически* в области язв наблюдается продуктивная тканевая реакция с формированием туберкулёзных гранулём. Воспалительный процесс в области туберкулёзной язвы может распространяться лимфогенным путём на регионарные лимфатические узлы.
- Реже слизистая оболочка рта поражается при милиарном туберкулёзе в условиях гематогенного распространения инфекта: образуются белые узелки величиной с просыное зерно.
- Изредка поражения губ, слизистой оболочки рта наблюдаются при туберкулёзной волчанке кожи лица.

## ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Вирусные инфекции слизистой оболочки рта чаще бывают связаны с вирусами герпеса, реже с вирусами Коксаки и ЕСНО. К основным вирусным инфекциям относятся нижеследующие заболевания.

### ОСТРЫЙ ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ ГИНГИВОСТОМАТИТ

Острый герпетический гингивостоматит (МКБ: V00.2 Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит), как правило, вызывает вирус простого герпеса (ВПГ) типа I и редко (в результате орогенитального контакта) — ВПГ типа II. Чаще наблюдается у детей в возрасте от 1 года до 3 лет, встречается и у взрослых.

**Макроскопически** заболевание проявляется набуханием дёсен, они становятся красными, необычайно болезненными и легко кровоточат. На слизистой оболочке губ, языка, дёсен и щёк появляются многочисленные болезненные везикулы, которые в последующем вскрываются с образованием язвочек.

**Микроскопия.** Везикулы располагаются в толще кожного многослойного плоского эпителия, в области поражений обнаруживают клетки с характерным герпетическим цитопатическим эффектом (многоядерные гигантские клетки, содержащие от 2 до 15 ядер на одну клетку, с эозинофильными включениями внутри ядер). Поражения обычно заживают через 1–2 нед, но почти у трети больных в последующем возникают рецидивы.

### РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ГЕРПЕС

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, орофациальных травм, лихорадочных заболеваний, менструации, 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. Поражения внутри ротовой полости редки, но на твёрдом нёбе и в области десны могут возникнуть скопления язвочек размером с булавочную головку. Повторное проявление заболевания возможно в тех же местах, где было отмечено предыдущее.

### ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ АНГИНА

Причиной герпетической ангины (МКБ: V08.5 Энтеровирусный везикулярный фарингит) являются вирусы Коксаки группы А (иногда группы В или ЕСНО-вирусы). Болезнь характерна для детей в возрасте от 3 до 10 лет и проявляется в виде быстро возникающей острой боли в горле, сопровождающейся дисфагией, лихорадкой и лимфаденопатией. Болезнь обычно протекает легко в течение 4–6 дней. Макроскопически в области мягкого нёба и прилежащих зон глотки — мелкие пузырьки, эрозии или язвы, окружённые эритемой.

### ПУЗЫРЧАТКА РТА И КОНЕЧНОСТЕЙ

Пузырчатка рта и конечностей (везикулярный стоматит с экзантемой) — обычно легко протекающее заболевание, наблюдается среди маленьких детей. Оно часто возникает летом или в начале осени и может носить как спорадический, так и эпидемический характер. Возбудители болезни — вирусы Коксаки группы А (преимущественно типа 16, реже типов 5 и 10), а также ЕСНО-вирусы (тип 6). Обычно наблюдаются незначительное повышение температуры, анорексия, недомогание и боль в горле. В области слизистой оболочки рта и губ появляются эритематозные пятна, превращающиеся в пузырьки и язвы, что напоминает герпетический стоматит. Кожные высыпания в виде везикулярной сыпи (экзантема) обычно ограничиваются ладонями, подошвами, а также вентральными поверхностями и боковыми сторонами пальцев рук и ног.

## МИКОТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

Из микотических инфекций наибольшее практическое значение имеет **кандидоз** (монилиаз; МКБ: V37.0 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*, иногда *Candida tropicalis*, *Candida pseudotropicalis* и *Candida krusei*. Особенности кандидоза, обусловленного *Candida albicans*, заключаются в том, что данная разновидность грибов является обычным обитателем полости рта, а заболевание, вызванное ими, может сочетаться с другими поражениями слизистой оболочки оральной полости.

**Факторы риска.** К факторам риска относят прежде всего иммунодефицит: первичный (наследственные и врождённые иммунодефицитные синдромы) и вторичный, который может быть обусловлен некоторыми заболеваниями (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, синдром мальабсорбции и др.) или проводимым лечением (химиотерапия и лучевая терапия злокачественных опухолей, 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).

Проявления орального кандидоза многочисленны. Острая кандидозная инфекция может вызвать образование рыхло прилегающей псевдомембраны белого цвета (молочница), которую следует отличать от лейкоплакии. В то же время хроническая кандидозная инфекция может напоминать лейкоплакию. Другие поражения при хронической инфекции бывают эритематозными, папиллярными или изъязвлёнными. Различают нижеследующие основные формы кандидоза слизистой оболочки рта.

**Молочница** характерна для больных с ВИЧ-инфекцией, а также для тех, кого лечили при злокачественных новообразованиях методами химиотерапии и лучевой терапии. 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 (рис. 11-9 на вклейке). Псевдомембрана легко удаляется, обнажая эритематозную, разрушающуюся, болезненную слизистую оболочку, что связано с проникновением в неё мицелия грибов. Поражения часто множественные. Наиболее типичными местами поражений являются слизистая оболочка щёк, ротоглотки, боковых краёв спинки языка.

**Стоматит, индуцированный зубными протезами,** протекает хронически, наблюдается в слизистой оболочке нёба под плотно пригнанным съёмным зубным протезом, а также под зубным протезом, кото-

рый невозможно снять на ночь. Кандидоз развивается вследствие того, что плотно пригнанный протез препятствует нормальному контакту подлежащей слизистой оболочки со слюной. Характеризуется эритемой и отёком слизистой оболочки нёба, при этом площадь поражения соответствует размеру зубного протеза. Заболевание может привести к развитию ангулярного стоматита. Микроскопически обнаруживают грибы в области воспалённого покровного эпителия, в котором наблюдаются явления акантоза.

**Ангулярный стоматит** (МКБ: K13.0 Болезни губ) — воспаление в углах рта, характеризующееся эритемой, развитием трещин и шелушением. Часто бывает связан с интраоральным кандидозом, особенно у больных с глубокими бороздками в углах рта или с привычкой облизывать губы. Поэтому заболевание чаще обнаруживается у пожилых больных с кандидозным стоматитом, индуцированным зубным протезом, т.е. у пациентов с обвисшими тканями лица, губы которых подвергаются воздействию слюны, содержащей грибы. Ангулярный стоматит, вызываемый грибами, следует отличать от стоматита, обусловленного недостаточностью железа (с которым он, впрочем, может находиться в ассоциативной связи), и от стоматита, индуцированного *Staphylococcus aureus*.

**Хронический гиперпластический кандидоз** (МКБ: V37.0 Кандидозный стоматит). Сюда относятся ниже следующие поражения.

- Кандидозная лейкоплакия характеризуется образованием белых пятен и бляшек. Белый цвет поражения обусловлен кератозом. Эти белые поражения (в отличие от псевдомембраны при молочнице) не соскабливаются. Заболевание чаще наблюдается в передних отделах слизистой оболочки щёк.
- Срединный ромбовидный глоссит: в срединной части спинки языка появляется эритематозная ромбовидная зона, лишённая сосочков, где в последующем возникают папилломатозные разрастания, а центральный отдел может подвергаться ороговению.

### Хронический кожно-слизистый кандидоз

Наблюдаются оральный и экстраоральный кандидоз (кожи, слизистых оболочек), а также другие экстраоральные поражения. Известно несколько вариантов кожно-слизистого кандидоза, большая часть которых обнаруживается в раннем возрасте. Поражения слизистой оболочки рта при различных вариантах сходны с описанными выше формами орального кандидоза. Различают 4 ниже следующих варианта хронического кожно-слизистого кандидоза.

- Диффузный вариант — самый тяжёлый и, как правило, спорадический. Наблюдаются тяжёлые случаи кандидоза кожи, ногтей и слизистых оболочек (оральный, вагинальный, конъюнктивальный кандидоз), а также бактериальные инфекции кожи и дыхательных путей. Этот тип кандидоза раньше называли «кандидозной гранулёмой» из-за обезображивающих разрастаний покровного эпителия, особенно на лице и на волосистой части кожи головы.

Он может сочетаться с ЖДА, а у многих больных нарушен клеточный иммунитет, обусловленный воздействием *Candida albicans*.

- Семейный кожно-слизистый кандидоз — наследственно обусловленное заболевание [ОМIM \*114580 и \*606415 (Ж), \*212050 (р)]. Обычно начинается в детстве с молочницы, которая переходит в хронический лейкоплакический кандидоз. Кожная или ногтевая микотическая инфекция может возникнуть позднее, но почти всегда протекает в лёгкой форме. Это заболевание обычно сочетается с сидеропенией. Лечение препаратами железа улучшает реакцию на противогрибковую терапию. Степень иммунодефицита бывает разной, а у многих пациентов он не выявляется.
- Кожно-слизистый кандидоз при эндокринных нарушениях наблюдается при синдромах Диджорджи и полиэндокринопатии типа I.
- Поздний кожно-слизистый кандидоз встречается редко, сочетается с тимомой, тяжёлой псевдопаралитической миастенией, истинной эритроцитарной аплазией. При данном варианте кожно-слизистого кандидоза наблюдается дефицит клеточного иммунитета.

### ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Оральные проявления ВИЧ-инфекции выражены отчётливо и часто являются ранним признаком заболевания. Они характеризуются вторичными инфекциями (микотическими, бактериальными, вирусными) и возникновением опухолей.

- У большинства пациентов обнаруживается стойкий кандидоз (часто как первое проявление иммунодефицита). У таких лиц (обычно на слизистой оболочке щёк и нёба) развивается хроническая молочница. Наблюдается также хронический гиперпластический кандидоз в виде белых поражений, которые находятся в задних отделах слизистой оболочки щёк, иногда на слизистой оболочке нёба. У ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых ещё не развился СПИД, иногда возникают эритематозные кандидозные поражения на слизистой оболочке нёба и языка.
- У больных СПИДом повышена опасность развития бактериальных инфекций, в частности острого язвенно-некротического гингивита.
- С нарастающей частотой при СПИДе выявляются случаи губного герпеса и интраоральные герпетические язвы. Они часто бывают более распространёнными, более глубокими, более болезненными и трудноизлечимыми (по сравнению с герпетическими поражениями у больных, не инфицированных ВИЧ).
- Распространённым, часто ранним и относительно специфическим признаком ВИЧ-инфекции (особенно у ВИЧ-положительных мужчин-гомосексуалистов) является волосатая лейкоплакия.
- У больных СПИДом нередко возникает саркома Капоши, чаще в мягких тканях нёба и дёсен.

**Макроскопически** внешний вид поражений разнообразен. Наиболее характерны двухсторонние мягкие, белые, волосатые пятна на боковых поверхностях языка. Такие поражения выглядят не только волосатыми. Они могут быть морщинистыми или гладкими (рис. 11-10 на вклейке). Волосатая лейкоплакия может возникнуть в других отделах языка или вне последнего.

**Микроскопически** в пятнах лейкоплакии обнаруживаются гиперпаракератоз с ороговевшими волосистыми выростами на поверхности и акантоз. В шиповатом слое обычно выделяются вакуолизованные эпителиальные клетки с прозрачной цитоплазмой и пикнотичным ядром (койлоциты).

## Болезни при иммунных нарушениях

К этой группе заболеваний относятся рецидивирующий афтозный стоматит, медикаментозный стоматит, аллергический контактный стоматит, многоформная эритема, плоский лишай. В основе данных заболеваний, как полагают, лежат иммунологические нарушения.

### РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ АФТОЗНЫЙ СТОМАТИТ

Рецидивирующий афтозный стоматит (рецидивирующие афтозные язвы, афтозный стоматит; МКБ: K12.0 Рецидивирующие афты полости рта) — хроническое заболевание, характеризующееся образованием на подвижной слизистой оболочке рта болезненных язв (афт), которые рецидивируют с различной частотой. Это одно из самых распространённых заболеваний слизистой оболочки рта. Оно обнаруживается примерно у 20% населения. Первое появление афтозных язв обычно происходит в возрасте от 10 до 30 лет. Лица женского пола в большей степени подвержены данной болезни. Продолжительность существования афт в слизистой оболочке рта в большинстве случаев от 1 нед до 3 нед. Последующие рецидивы различаются по своей частоте. Разделяющие их интервалы исчисляются неделями, месяцами или годами, но в конце концов у большинства индивидов болезнь исчезает спонтанно.

### Этиология и патогенез

Этиология неизвестна. К факторам, способствующим развитию афтозного стоматита, относят травму слизистой оболочки рта (в месте введения рентгеновской плёнки, в области инъекции местных анестезирующих средств и т.д.), эмоциональные стрессы, недо-

статок некоторых веществ (витамина В<sub>12</sub>, железа, фолиевой кислоты), гормональные изменения, особенно у женщин (повторные появления афтозных язв в период менструации и уменьшение вероятности их возникновения во время беременности), 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. Лимфоцитарный инфильтрат содержит преимущественно Т-хелперные (CD4<sup>+</sup>) клетки в продромальной стадии заболевания, Т-цитотоксические (CD8<sup>+</sup>) клетки в фазе изъязвления и вновь преимущественно Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>) в стадии заживления. По-видимому, именно Т-цитотоксические (CD8<sup>+</sup>) клетки вызывают изъязвление. Специфический Ag, на который реагируют эти клетки, не идентифицирован.

### Морфология

**Макроскопически** афты представляют собой язвы, которые обычно образуются на слизистой оболочке губ, щёк, языка и дна ротовой полости. Они бывают единичными или множественными, круглой или овальной формы, различных размеров. Дно афт покрыто желтовато-серым налётом. Язвы имеют очерченные края, которые окружены тонким гиперемизированным ободком (эритематозное гало). Различают малые (встречаются примерно у 80% больных), большие (10%) и герпетиформные (10%) афтозные язвы.

- **Малые афтозные язвы** развиваются почти исключительно на слизистой оболочке рта, чаще в передних отделах рта. Для этих язв характерен продромальный период, продолжающийся от 1 до 2 дней, во время которого появляются эритематозные пятна. В последующем они превращаются в изъязвления, размер афтозных язв в классических случаях составляет от 3 мм до 10 мм в диаметре, а их количество во время каждого рецидива колеблется от 1 до 5 язв (рис. 11-11 на вклейке). Язвы заживают в течение 1–3 нед. Язвы чаще возникают в области слизистой оболочки щёк и губ, реже — нижней поверхности языка, дна полости рта и мягкого нёба. Малые афтозные язвы обычно начинают появляться в детстве и юношеском возрасте, частота рецидивов вариабельна.
- **Большие афтозные язвы** (болезнь Саттона). Язвы более глубокие и заметно крупнее, чем малые, их диаметр колеблется от 10 мм до 30 мм. Число язв во время рецидива варьирует от 1 до 10, они заживают в течение 2–6 нед, нередко путём рубцевания. Чаще наблюдаются в задних отделах рта (слизистая оболочка мягкого нёба, перитонзиллярная область). Обычно появляются после полового созревания, а рецидивы могут продолжаться до двадцатилетнего или более старшего возраста.
- **Герпетиформные афтозные язвы.** Характерны образование большого количества афтозных язв и наи-

большая частота их рецидивов. Афтозные язвы мелкие, диаметром от 1 мм до 3 мм, во время одного рецидива может образоваться до 100 язв. Из-за малого размера и их многочисленности язвы имеют поверхностное сходство с дефектами слизистой оболочки рта, вызываемыми ВПГ, в связи с чем они были названы герпетиформными. Характерно слияние отдельных поражений друг с другом, что приводит к формированию более крупных изъязвлений. Чаще всего герпетиформные афтозные язвы наблюдаются в областях подвижной слизистой оболочки. Они, как правило, возникают у взрослых.

**Микроскопическая картина** при разных формах рецидивирующего афтозного стоматита характерна, но не патогномична. Язвенный дефект покрыт фибринозно-гнойными массами. Подлежащая соединительная ткань характеризуется повышенной васкуляризованностью. Здесь же выявляется воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, гистиоцитов и ПЯЛ. Для кровяного эпителия по краям язвенного дефекта характерен спонгиоз, при этом в базальной трети эпителия определяются многочисленные моноядерные клетки. В более глубоких отделах подлежащей соединительной ткани встречаются инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и гистиоцитов. Следует помнить о том, что афтоподобные язвы наблюдаются в слизистой оболочке рта при синдроме Бехчета, болезни Крона, язвенном колите, циклической нейтропении и глютенной энтеропатии (целиакии).

### МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ СТОМАТИТ

Медикаментозный стоматит (МКБ: K12.1 Другие формы стоматита, T78.4 Аллергия неуточнённая) — аллергические реакции слизистой оболочки рта на систематическое применение ЛС. Только около 150 часто назначаемых ЛС вызывает около 50 оральных и периоральных побочных эффектов аллергического характера. К медикаментозному стоматиту, кроме многих случаев многоформной эритемы, относят анафилактический стоматит, интраоральные фиксированные лекарственные сыпи, а также лихеноидные реакции на ЛС (похожие на плоский лишай), поражения типа красной волчанки (волчанкоподобные), а также реакции на ЛС, напоминающие обыкновенную пузырчатку (пемфигусподобные) и неспецифические везикуло-эрозивные поражения.

**Анафилактический стоматит** — местная анафилактическая реакция (реакция гиперчувствительности типа I), возникающая в ответ на введение различных ЛС, в первую очередь антибиотиков (чаще пенициллина). Может сопровождаться уртикарными кожными поражениями (крапивница) и симптомами системной анафилаксии (охриплость, РДСВ, рвота). *Макроско-*

*пически* в слизистой оболочке рта обнаруживаются многочисленные зоны эритемы или многочисленные афтоподобные язвы. Прогноз: системная анафилактическая реакция может закончиться развитием анафилактического шока. Пенициллин вызывает системную анафилактическую реакцию у 1 пациента из 10 000. По этой причине в США умирает около 300 человек в год.

### Интраоральные фиксированные лекарственные сыпи

— поражения слизистой оболочки рта, которые рецидивируют в одном и том же месте после применения ЛС; рецидивы, как правило, оказываются более интенсивно выраженными. Поражения обычно появляются внезапно (после латентного периода, продолжающегося несколько дней) и в последующем постепенно исчезают. К этой форме лекарственной сыпи может привести ряд ЛС (анальгин, барбитураты, тетрациклин и др.). В основе возникновения фиксированной лекарственной сыпи лежит реакция гиперчувствительности типа III, при которой иммунные комплексы откладываются в стенках кровеносных сосудов. Это приводит к развитию васкулита, следствием чего является развитие эритемы и отёка поверхностных слоёв слизистой оболочки. *Макроскопически:* локализованные участки эритемы и отёчности, которые могут трансформироваться в везикуло-эрозивные поражения. Чаще всего поражается слизистая оболочка губ.

### Лихеноидные, волчанкоподобные и пемфигусподобные формы

медикаментозного стоматита в клиническом, гистологическом и иммунологическом отношении напоминают своих «тёзок»: плоский лишай, красную волчанку и обыкновенную пузырчатку. К ЛС, способным вызвать в слизистой оболочке рта лихеноидную реакцию, относятся аллопуринол, пеницилламин, стрептомицин и др.; волчанкоподобную — гидантоин, резерпин, тиоурацил и др.; пемфигусподобную — ампициллин, праколлол, этамбутол и др. Эти формы медикаментозного стоматита протекают хронически и могут затронуть любые зоны слизистой оболочки рта, чаще задних отделов щёк и боковых краёв языка.

**Неспецифические везикуло-эрозивные поражения** в слизистой оболочке рта могут быть обусловлены мепробаматом, напроксеном, толбутамидом и др.

### АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНТАКТНЫЙ СТОМАТИТ

Аллергический контактный стоматит — аллергическое заболевание, возникающее вследствие прямого контакта аллергена (Ag) со слизистой оболочкой рта. В основе болезни лежат иммунноклеточные реакции (реакция гиперчувствительности типа IV). Перечень аллергенов, которые вызывают аллергический контактный стоматит, чрезвычайно разнообразен: многочисленные пищевые продукты, жевательные резинки, средства для чистки зубов, растворы для полоскания рта, местные анестезирующие средства, пломбировочные металлы, акриловые протезные материалы; материалы, применяемые для получения

оттисков зубов, протезные адгезивные материалы и т.д. По течению аллергический контактный стоматит может быть острым и хроническим, предрасположенность женщин к болезни заметно выше, чем у мужчин.

**Острый аллергический контактный стоматит** часто сопровождается ощущением жжения. Стоматит возникает в той области, где аллерген соприкоснулся со слизистой оболочкой. *Макроскопически* слизистая оболочка становится эритематозной и нередко отёчной. В поражённых участках могут появляться мелкие везикулы, которые быстро лопаются, в результате чего образуются эрозии.

**Хронический аллергический контактный стоматит.** В зоне контакта аллергена со слизистой оболочкой последняя может быть или эритематозной, или белой, в связи с развивающимся гиперкератозом. В поражённых зонах периодически могут развиваться эрозии.

## МНОГОФОРМНАЯ ЭРИТЕМА

Многоформная эритема (МКБ: L51 Эритема многоформная) — заболевание кожи и слизистых оболочек, включая слизистую оболочку рта. Болезнь обычно начинается с эритемы, а затем приводит к развитию в коже и слизистой оболочке рта разнообразных морфологических элементов: пузырьков, пузырей и др. Многоформная эритема характеризуется внезапным началом. Различают 3 нижеследующие формы болезни.

- **Малая многоформная эритема** — наиболее часто встречающаяся форма заболевания. *Макроскопически*: оральные проявления могут быть одновременно с кожными поражениями или наблюдаются изолированно при отсутствии поражения кожи. Они характеризуются образованием эритематозных пятен, везикуло-буллёзных поражений, которые в последующем приводят к обширным эрозиям и неглубоким язвам с неровными краями. Эти изменения обычно наблюдаются в слизистой оболочке губ, щёк, языка, дна полости рта и мягкого нёба. Губы обычно кровоточат и покрыты корками. Иногда у больных развивается обезвоживание, обусловленное затруднением приёма жидкости в связи с резкими болями во рту.
- **Большая многоформная эритема** (синдром Стивенса–Джонсона, МКБ: L51.1 Буллёзная эритема многоформная) — более тяжёлая, редко наблюдающаяся форма многоформной эритемы, захватывающая обширные участки кожи и различных слизистых оболочек (конъюнктивит, стоматит, уретрит и т.д.). *Макроскопически*: губы кровоточат, покрыты корками, а поражения слизистой оболочки рта более обширны и болезненны, чем при малой многоформной эритеме. Это вызывает затруднение приёма пищи и воды.
- **Токсический эпидермальный некролиз** (болезнь Лайелла, синдром ошпаренной кожи; МКБ: L51.2 Токсический эпидермальный некролиз [Лайелла]) — самая тяжёлая форма многоформной эритемы. Впер-

вые описал Лайелл в 1956 г. Частота — 0,3% всех случаев лекарственной аллергии. *Макроскопически*: после периода прогрессирующей эритемы наблюдается значительное отслоение покровного эпителия кожи и слизистых оболочек рта, глаза, половых органов, что приводит к развитию обширных эрозированных участков. Поражения выглядят так, как будто больной подвергся сильному ожогу. Если больной выживает, то процесс в области кожи проходит через 2–4 нед. Оральные поражения заживают значительно дольше.

## ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ

Плоский лишай (*lichen planus*; МКБ: L43 Лишай красный плоский) — довольно распространённое хроническое кожное заболевание, часто поражающее слизистую оболочку рта. Большинство исследователей относит *lichen planus* к предраковым заболеваниям. Различают 2 основные формы оральных поражений при *lichen planus*: сетчатый (ретикулярный) плоский лишай и эрозивный плоский лишай.

### Сетчатый плоский лишай

Сетчатый плоский лишай (МКБ: L44.8 Другие уточнённые папулосквамозные изменения) макроскопически характеризуется формированием в слизистой оболочке рта ороговевающих с поверхности мелких папул, которые, сливаясь друг с другом, образуют поражения белого цвета в виде сетчатого кружевоподобного рисунка (рис. 11-12 на вклейке) или причудливого растительного узора, иногда — колец, полос, полудуг (стрии Викхэма). Эти поражения обычно не статичны, а увеличиваются и уменьшаются в течение недель и месяцев. *Ретикулярная форма*, как правило, протекает бессимптомно. При ней обычно наблюдается двухстороннее поражение задних отделов слизистой оболочки щёк. Одновременно могут быть поражены другие участки слизистой оболочки рта (дорсальная и боковая поверхности языка, дёсны и нёбо).

### Эрозивный плоский лишай

**Макроскопически.** Характерно развитие эрозий, режущих язв, которые появляются в центральных отделах эритематозных атрофированных зон слизистой оболочки рта. По периферии эрозивно-язвенных дефектов наблюдаются стрии Викхэма. Если эрозивный компонент бывает сильно выражен, то он может способствовать отслоению многослойного плоского эпителия с образованием субэпителиальных пузырей. Это приводит к развитию буллёзного плоского лишая, что наблюдается редко. Эрозивный плоский лишай (в отличие от сетчатого) обычно сопровождается болью.



**Микроскопия.** В покровном эпителии слизистой оболочки рта при обеих формах плоского лишая (в случаях эрозивной формы в зонах, пограничных с эрозией или пузырьём) наблюдается кератоз: гиперортокератоз при эрозивной форме и паракератоз при сетчатой форме. Шиповатый слой бывает различной толщины. В классических случаях наблюдается акантоз, при этом акантотические тяжи имеют заострённую форму (форма «зубца пилы»). Отмечается *гидропическая дистрофия* клеток базального слоя покровного эпителия. Этому сопутствует интенсивный *полосовидный инфильтрат*, состоящий преимущественно из Т-лимфоцитов. Он располагается непосредственно под покровным эпителием, нижняя граница которого «размыта» клетками инфильтрата (рис. 11-13 на вклейке).

**Осложнением** кортикостероидной терапии при эрозивном плоском лишае может быть ятрогенный кандидоз.

## Аутоиммунные заболевания

К аутоиммунным болезням, поражающим слизистую оболочку рта, относят красную волчанку, системную склеродермию, пузырчатку и буллёзный пемфигоид. Эти заболевания рассмотрены в главах 16 и 25. В этом разделе приведены сведения, относящиеся к проявлениям аутоиммунных заболеваний в орофациальной области.

**Системная красная волчанка** (МКБ: М32 Системная красная волчанка). Характерным кожным поражением в области лица является уплощённая или приподнятая над её поверхностью эритема, располагающаяся в области щёк с двух сторон, будучи соединённой узкой полосой на переносице (фигура в виде бабочки). Эритема в виде фигуры бабочки наблюдается в 50% случаев. Поражение слизистой оболочки рта отмечается в 40% наблюдений. Примерно у 30% больных наблюдается сочетание СКВ с синдромом Шёгрена. *Макроскопически* в слизистой оболочке рта обнаруживаются безболезненные поверхностные язвы, эритематозные пятна и белые поражения, обусловленные кератозом покровного эпителия. Чаще они наблюдаются в области нёба, реже — слизистой оболочки щёк и дёсен. Также можно обнаружить отёк и петехии, а в области губ — чешуйчатую корку.

**Хроническая кожная красная волчанка** (МКБ: L93.2 Другая ограниченная красная волчанка) характеризуется рецидивирующим течением. Типично поражение кожи головы и шеи, нередко красной каймы губ. В области кожи лица может наблюдаться поражение в виде фигуры бабочки. Эти поражения представляют собой чешуйчатые эритематозные бляшки. *Макроскопически* в слизистой оболочке рта наблюдается изъязвлённая или эритематозная атрофированная

зона, окружённая белыми тонкими лучистыми полосами, обусловленными гиперкератозом.

**Подострая кожная красная волчанка** (МКБ: L93.1 Подострая кожная красная волчанка). Её проявления промежуточны между проявлениями СКВ и хронической кожной красной волчанкой. Наиболее показательным признаком являются кожные поражения. *Микроскопически* в многослойном плоском эпителии слизистой оболочки рта при различных типах красной волчанки обнаруживают гиперкератоз, чередующиеся участки атрофии и утолщения шиповатого слоя, гидропическую дистрофию клеток базального слоя. В субэпителиальных отделах наблюдаются воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, которые распространяются в более глубокие отделы слизистой оболочки, где часто характеризуются периваскулярной ориентацией.

**Прогрессирующий системный склероз** (системная склеродермия; МКБ: М34 Системный склероз). *Макроскопически* в оральной области заболевание могут вызвать сужение ротового отверстия (микростомы) и образование радиальных борозд на губах, в результате чего рот становится похожим на кошелек. Поскольку губы становятся неподвижными, а ротовое отверстие сморщивается, приём пищи и жевание вызывают затруднение в связи с развитием тризма. Слизистая оболочка рта бывает бледной и ригидной. Язык может потерять подвижность. По мере прогрессирования болезни может произойти атрофия языка. Более чем у 50% больных наблюдается расширение периодонтальной щели, что в последующем приводит к потере зубов.

**Обыкновенная пузырчатка** (*pemphigus vulgaris*; МКБ: L10.0 Пузырчатка обыкновенная) — кожное заболевание, при котором наблюдается образование интраэпидермальных пузырей. В нелеченных случаях часто заканчивается смертью больного. Примерно в 50% случаев обыкновенная пузырчатка начинается с поражения слизистой оболочки рта, которое характеризуется возникновением пузырей внутри многослойного плоского эпителия. Кожные поражения в случаях первичного вовлечения в процесс слизистой оболочки рта могут возникать спустя месяцы, год и даже больше после начала оральных поражений. Часто кожные изменения возникают первично: вначале отмечается поражение кожного покрова, а затем — слизистой оболочки рта. *Макроскопически*: на визуально неизменённых участках образуются пузыри, которые очень быстро вскрываются с образованием эрозий. Дно их бывает красноватого цвета. Течение эрозий хроническое, при этом они нередко бывают болезненными. Чаще отмеченные изменения обнаруживают в области слизистой оболочки нёба, щёк, губ, нижней поверхности языка и дёсен.

## Предраковые поражения

Предраковые заболевания включают в себя плоский лишай, сидеропеническую дисфагию, актинический хейлоз и некоторые другие болезни. К предраковым поражениям относят лейкоплакию и эритроплакию.

## ЛЕЙКОПЛАКИЯ

Лейкоплакия (МКБ: K13.2 Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта, включая язык) — *клинический термин*, применяемый для описания белых пятен или бляшек, появляющихся на поверхности слизистой оболочки (например, в области слизистых оболочек гортани, пищевода или половых путей). Применительно к слизистой оболочке рта термин «лейкоплакия» применяется в более узком значении и включает только те белые пятна или бляшки, которые не соскабливаются (для исключения молочницы) и которые клинически или гистологически не могут быть отнесены к другим заболеваниям слизистой оболочки рта (хронический кандидоз, лейкодема, белый губчатый невус, плоский лишай, ороговевающий плоскоклеточный рак и др.).

- Лейкоплакия — наиболее распространённое поражение слизистой оболочки рта. Она 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 остаётся неясной.
- Лейкоплакия считается предраковым процессом, поскольку примерно в 6% клинически диагностированных лейкоплакических поражений гистологически выявляется рак, а примерно в 4% лейкоплакия в последующем подвергается малигнизации. Частота малигнизации лейкоплакии у некурящих выше, чем у курящих.
- Лейкоплакия может возникнуть в любой зоне слизистой оболочки рта, но чаще (примерно в 70%) наблюдается в области красной каймы губ, слизистой оболочки щёк и дёсен. Повышенный риск развития дисплазии и рака отмечен при лейкоплакиях, локализующихся в области слизистой оболочки дна ротовой полости, боковой поверхности языка, а также губ.

**Макроскопически** лейкоплакические поражения могут быть одиночными или их бывает несколько. Они могут выглядеть в виде пятен, бляшек с неровной поверхностью, иногда бородавчатых разрастаний. Поверхность поражения обычно белая, но может быть серой, желтовато-белой, а у курильщиков — желтовато-коричневой. Поражения с мелкими красными зернистыми участками и неясными краями указывают на возможное наличие дисплазии или рака. Утолщённые или шелеевидные с поверхности лейкоплакические поражения характеризуются большей вероятностью последующей малигнизации.

**Микроскопически** отмечается повышенное орогование (кератоз), чем объясняется белый, редко — серый цвет данных поражений. Имеются гиперортокератоз, паракератоз, нередко акантоз. Реже выявляют дисплазию или плоскоклеточный рак (*in situ* или инвазивный).

## Дисплазия

Дисплазия в лейкоплакических поражениях слизистой оболочки наблюдается в 16–24% случаев. Изменения не распространяются за пределы базальной мембраны эпителия.

**Микроскопически** для дисплазии характерны следующие признаки:

- 1) нерегулярная эпителиальная стратификация;
- 2) гиперплазия базального слоя;
- 3) акантотические тяжи в форме капель;
- 4) кератинизация единичных клеток или групп клеток в шиповатом слое;
- 5) потеря контактов между соседними клетками;
- 6) повышенная митотическая активность, иногда с наличием атипических митозов;
- 7) изменение ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону увеличения ядра;
- 8) утрата полярности базальных клеток;
- 9) клеточный полиморфизм;
- 10) увеличение ядрышек в размерах или количестве.

**Степени дисплазии.** Дисплазия может быть лёгкой, умеренной и тяжёлой. При *лёгкой дисплазии* изменения наблюдаются в базальном и парабазальном слоях покровного эпителия. При *умеренной дисплазии* изменения распространяются на территорию, занимающую площадь от основания базального слоя до среднего отдела шиповатого слоя. При *тяжёлой дисплазии* изменения охватывают около 2/3 толщины эпителиального пласта при сохранении нормальных слоёв клеток только в поверхностной зоне покровного эпителия. Эти изменения рассматриваются как предраковые и на их основе в последующем обычно развивается «рак на месте» (*carcinoma in situ*), который занимает всю толщу эпителиального пласта.

## ЭРИТРОПЛАКИЯ

Эритроплакия (эритроплазия Кейра; МКБ: K13.2 Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта, включая язык) — *клинический термин*. Распространена в значительно меньшей степени, чем лейкоплакия, но вероятность её перехода в тяжёлую форму дисплазии или в плоскоклеточный рак значительно выше.

**Факторы риска** для эритроплакии те же, что и для плоскоклеточного рака (см. ниже).

Эритроплакия чаще развивается на 6-м и 7-м десятилетиях жизни. Наиболее поражаемыми участками явля-

ются дно ротовой полости, комплекс мягкое нёбо—передняя нёбная дужка — ретромолярная область, а также боковой край задних двух третей языка (эти три участка являются также областями повышенного риска образования инвазивного плоскоклеточного рака).

**Макроскопически** характеризуется образованием ярко-красных бархатистых бляшек. В некоторых случаях поверхность поражений узловатая. Иногда обнаруживаются белые или жёлтые пятна ороговения (кератоза) на красном фоне. Поражения в виде смеси белых зон (напоминающих лейкоплакию) и красных зон называют «крапчатой эритроплакией».

**Микроскопически** примерно в 90% обнаруживается инвазивный плоскоклеточный рак, *carcinoma in situ* и тяжёлая степень дисплазии. В остальных 10% выявляется дисплазия лёгкой или умеренной степени. Инвазивный плоскоклеточный рак в эритроплакических поражениях может варьировать от хорошо до малодифференцированных форм, но обычно он поверхностный и часто мелкоочаговый. Красный цвет эритроплакических поражений объясняется тем, что сосочки субэпителиальной соединительной ткани проникают высоко в эпителий и содержат расширенные капилляры, заполненные кровью, а сам вышележащий эпителий тонкий с незначительно выраженным ороговением.

## Опухоли

Опухоли слизистой оболочки и мягких тканей рта, а также губ, языка (МКБ: C00–C14 Злокачественные новообразования губы, полости рта и глотки, D10 Добракачественное новообразование рта и глотки) встречаются нередко. Их подразделяют на эпителиальные опухоли, опухоли мягких тканей, опухоли меланинообразующей ткани и опухоли экстра nodальной регионарной лимфатической ткани.

### ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

К ним относятся доброкачественная опухоль — папиллома и злокачественная опухоль — плоскоклеточный рак слизистой оболочки рта и красной каймы губ.

#### Папиллома

Папиллома — экзофитно растущее образование на тонкой ножке или широком основании с папиллярной или бородавчатой поверхностью. Полагают, что причиной опухоли является вирус папилломы человека. Обычно бывает одиночной, реже множественной, как правило, менее 1 см в диаметре. Чаще папиллома наблюдается в области нёба, языка, дёсен и губ.

#### Плоскоклеточный рак

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки рта и красной каймы губ (МКБ: C00 Злокачественное новообразование губы) является наиболее

распространённой злокачественной опухолью оральной области. Он составляет свыше 90% всех злокачественных новообразований данной локализации и является причиной смерти от злокачественных опухолей примерно в 5% случаев. Чаще обнаруживается у мужчин старше 50 лет.

**Этиология и факторы риска.** Из всех факторов риска, предположительно вызывающих оральную карциному, основными являются употребление табака и алкоголя — в отдельности или в сочетании. Из табака были выделены многочисленные канцерогены, в том числе разнообразные углеводороды и нитрозамины. Среди других причин: УФ-облучение и недостаточность железа при сидеропенической дисфагии.

**Типы роста опухоли** — экзофитный, эндофитный и смешанный (экзофитно-эндофитный). Клинические проявления мелких, ранних оральных плоскоклеточных карцином могут варьировать от белых утолщённых или бородавчатых образований до красных шершавых бляшек или хронических безболезненных язв.

**Макроскопически** чаще наблюдаются язвенная, реже — папиллярная формы рака. Язвенная форма характеризуется образованием язвы с уплотнением вокруг в виде валика и в области её основания. Папиллярная форма — папилломоподобное или бородавчатое разрастание. На разрезе опухолевая ткань обычно белая с зонами некроза и кровоизлияниями.

#### Микроскопия

Самой ранней формой рака является *carcinoma in situ* — форма рака в пределах многослойного плоского эпителия. Основными участками возникновения «рака на месте» являются дно полости рта, боковая поверхность языка и красная кайма нижней губы. В последующем такой рак становится инвазивным. Плоскоклеточный рак подразделяют на хорошо-, умеренно- и малодифференцированный. В большинстве случаев наблюдается хорошо- или умереннодифференцированный рак.

- Хорошодифференцированный рак (степень I) характеризуется чёткими межклеточными мостиками, многочисленными раковыми жемчужинами, значительным клеточным ороговением, наличием менее 2 митотических фигур в поле зрения при большом увеличении (атипические митозы обнаруживаются редко), минимальным ядерным и клеточным полиморфизмом (рис. 11-14 на вклейке).
- Малодифференцированный рак (степень III) характеризуется отсутствием межклеточных мостиков,

редкими раковыми жемчужинами, ничтожным клеточным ороговением, наличием более 4 митотических фигур в поле зрения при большом увеличении (атипические митозы обнаруживаются часто), отчётливо выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом, присутствием многоядерных гигантских клеток.

- Умереннодифференцированный рак (степень II) занимает промежуточное положение между хорошо- и малодифференцированным раком.

**Пути распространения опухоли:** в результате местной инвазии, лимфогенного и гематогенного метастазирования.

- Местная инвазия наблюдается при эндофитно растущих новообразованиях, когда опухоль проникает в подлежащие ткани (жировую, мышечную, костную). Возможно периневральное распространение. Иногда опухоль прорастает в воздухоносные пути и крупные сосуды шеи, что приводит к их разрушению.
- Лимфогенное метастазирование наблюдается примерно в 50% случаев, что приводит к развитию метастазов в регионарных лимфатических узлах (обычно субмандибулярных, шейных). Лимфогенные метастазы нередко являются первым клиническим признаком оральной карциномы.
- Гематогенные метастазы обычно наблюдаются в лёгких, печени и костях.

**Стадия развития** оральной карциномы при первичной её диагностике устанавливается в соответствии с Международной классификацией злокачественных опухолей по системе символов TNM. В этой классификации учитываются размер и локальное распространение первичной опухоли — Т (*tumor*), распространение опухолевого процесса на регионарные лимфатические узлы — N (*nodulus*) и отдалённые метастазы — М (*metastasis*).

В стадии I наблюдается только первичная опухоль (не более 2 см в наибольшем измерении).

В стадии II — опять-таки только первичная опухоль (от 2 см до 4 см в наибольшем измерении).

В стадии III: или только первичная опухоль (более 4 см в наибольшем измерении), или первичная опухоль, по величине соответствующая стадиям I, II и III, но с поражением опухолевым процессом одного гомолатерального лимфатического узла (диаметром менее 3 см).

В стадии IV наблюдается инвазия карциномы в мышцы, кость, кожу и т.д., отмечается более распространённое поражение опухолевым процессом регионарных лимфатических узлов или выявляются отдалённые метастазы (в лёгкие, печень и т.д.).

**Прогноз:** при оральной карциноме стадии I пятилетняя выживаемость составляет 83%, а в стадии IV падает до 11%.

## ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК РАЗНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

**Плоскоклеточный рак губы** (МКБ: C00 Злокачественное новообразование губы) — почти исключительно болезнь мужчин. Чаще опухоль развивается в области красной каймы нижней губы, примерно в 90% случаев по одну сторону от срединной линии. *Макроскопически:* безболезненное, с характерным уплотнением язвенное или экзофитное поражение.

**Плоскоклеточный рак языка** (МКБ: C01 Злокачественные новообразования основания языка, C02 Злокачественное новообразование других и неуточнённых частей языка) — самая частая из интраоральных карцином. Она составляет около 40% из всех локализаций плоскоклеточного рака оральной области. Примерно в 2/3 случаев карцинома наблюдается в передних 2/3 языка и лишь в 1/3 — в области корня языка. Чаще поражаются боковые края (рис. 11-15 на вклейке).

**Плоскоклеточный рак дна полости рта** (МКБ: C04 Злокачественное новообразование дна полости рта) по частоте стоит на втором месте после рака языка, составляя около 30% всех интраоральных карцином. Чаще наблюдается в передней части дна полости рта вокруг отверстий протоков поднижнечелюстной и подъязычной слюнных желёз. *Макроскопически* на ранних стадиях поражения часто выглядят как пятна лейкоплакии или эритроплакии. На более поздних стадиях — уплотнённые изъязвления. Опухоль обычно находится в зоне срединной линии, может происходить двустороннее лимфогенное метастазирование.

**Плоскоклеточный рак десны** (МКБ: C03 Злокачественное новообразование десны) составляет около 10% всех случаев оральной карциномы. Опухоль, как правило, развивается в области десны нижней челюсти. Характерно прорастание в подлежащую кость.

**Плоскоклеточный рак щеки** (МКБ: C06.0 Злокачественное новообразование слизистой оболочки щеки) — опухолевые поражения, которые нередко сочетаются с обширной лейкоплакией слизистой оболочки щеки.

**Плоскоклеточный рак нёба** (МКБ: C05 Злокачественное новообразование нёба) — наблюдается в слизистой оболочке твёрдого и мягкого нёба, составляя от 9% до 12% общего числа случаев интраорального рака.

## ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

### Доброкачественные опухоли

**Фиброма.** Наиболее распространённой опухолью является фиброма, которая чаще наблюдается в области боковых краёв языка, краевых отделов дёсен, слизистой оболочки щёк и губ. Если фиброма возникает в области десны, то её следует отличать от других полиповидных десневых образований (периферическая оссифицирующаяся фиброма, периферическая одонтогенная фиброма, периферическая гигантоклеточная гранулёма и др.).

**Эпулис.** Для обозначения перечисленных образований в области десны, включая фиброму, в клинике при-

меняется собирательный термин — «эпулис» («наддесневик»), который не вскрывает сущности процесса, и патологоанатомам рекомендуется его избегать, оставляя только для тех случаев, когда нет возможности конкретизировать тип поражения.

**Другие опухоли.** Из других опухолей встречаются *липома* (чаще в области щёк, языка и дна полости рта), *лейомиома* (преимущественно в языке и нижней губе), *рабдомиома* (чаще в области дна полости рта, языке, мягком нёбе), *гемангиома* (наблюдается в слизистой оболочке и мягких тканях рта, а также в области кожи головы и шеи). Также в мягких тканях головы и шеи обнаруживается *лимфангиома*, которая может вызвать увеличение языка (макроглоссия) или губ (макрохейлия). Следует отметить также неврилемому (шваннома), нейрофибромму, зернисто-клеточную опухоль, остеому и хондрому (обычно локализируются в языке).

### Злокачественные опухоли

В орофациальной области наблюдаются различные типы сарком (фибросаркома, липосаркома, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, ангиосаркома, злокачественная шваннома и др.).

### ДРУГИЕ ОПУХОЛИ

**Опухоли меланинообразующей ткани.** Сюда относятся злокачественная опухоль — меланома. Свыше 80% интраоральных меланом развивается в области нёба и дёсен верхней челюсти.

**Опухоли экстранодальной лимфатической ткани.** К ним относят злокачественные новообразования — лимфомы. Преимущественно встречается неходжкенская лимфома, которая чаще наблюдается в области нёба, вестибулярного отдела рта и дёсен.

## Опухолоподобные поражения

К опухолоподобным поражениям орофациальной области относятся в основном кератоакантома, пиогенная и гигантоклеточная гранулёмы и невусы.

- **Пиогенная гранулёма**, по всей вероятности, представляет гиперплазированную грануляционную ткань. Наиболее возможной причиной являются инфекционные агенты и травма. Может возникнуть в любом возрасте. Она чаще наблюдается в краевых отделах дёсен, а также в области языка и губ. *Макроскопически*: полиповидное образование огненно-красного цвета на широком основании или на ножке, величиной от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. С поверхности данное образование часто изъязвлено, легко кровоточит. Иногда характеризуется быстрым ростом. *Макроскопически*: похожа на своеобразно по-

строенную и хорошо васкуляризованную грануляционную ткань. Она имеет дольчатое строение. Каждая долька состоит из центрально расположенного крупного сосуда, окружённого скоплениями капилляров. Между сосудами располагается фибромиксоидная или отёчная ткань, в ряде случаев сочетающая оба эти свойства, в которой наблюдаются воспалительные инфильтраты, особенно ярко выраженные в изъязвленных поражениях ближе к поверхности пиогенной гранулёмы. *Прогноз*: рецидивы могут достигать 16%.

- **Периферическая гигантоклеточная гранулёма** — поражение десны, гистологически идентичное центральной гигантоклеточной гранулёме, которая наблюдается в челюстных костях. Может возникнуть в любом возрасте, женщины заболевают в два раза чаще. *Макроскопически* обычно тёмно-красного цвета или с фиолетовым оттенком, часто изъязвленная, может быть на ножке или на широком основании. Редко бывает больше 2 см в диаметре. *Прогноз*: могут возникать рецидивы.
- **Невусы** — образования, возникающие из меланоцитов. Наиболее распространённым невусом слизистой оболочки рта является интрамукозный невус (соответствует внутридермальному невусу кожи). Следующим по частоте встречаемости является интраоральный голубой невус. Сложный и пограничный невусы наблюдаются редко. Свыше 65% невусов возникает в слизистой оболочке твёрдого нёба, 25% — в области губ.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛЮСТЕЙ

Болезни челюстей (челюстных костей) могут быть самостоятельными (например, одонтогенные опухоли) или являются частным выражением ряда заболеваний костей скелета (например, при костной болезни Педжета).

### Воспалительные заболевания

Из воспалительных заболеваний челюстей (МКБ: K10.2 Воспалительные заболевания челюстей) наибольшее практическое значение имеет **гнойный остеомиелит** — гнойное воспаление костного мозга, обычно с поражением компактного и губчатого вещества кости, а также надкостницы. В большинстве случаев поражает нижнюю челюсть. Поражение верхней челюсти преобладает у детей.

### Этиология и патогенез

Причиной примерно в половине случаев 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 и т.п.; гематогенного — гнойный воспалительный процесс на отдалении от челюстных костей. Чаще наблюдается одонтогенный и травматический остеомиелит. В редких случаях остеомиелит возникает в результате перехода гнойного воспалительного процесса по контакту на челюстную кость с примыкающих мягких тканей. Различают острый гнойный и хронический гнойный остеомиелит.

### Острый гнойный остеомиелит

Острый гнойный остеомиелит — развитие в костной ткани острого гнойного воспаления, длительность которого в типичных случаях не превышает одного месяца. Поскольку кость ригидна, воспаление в костномозговых полостях приводит к местному повышению давления, а оно, в свою очередь, — к снижению кровотока, тромбозу сосудов и развитию ишемии. Следствием ишемии является некроз фрагментов костной ткани, которые в последующем отделяются от жизнеспособных костных структур. Их называют секвестрами. Они обычно располагаются среди гноя в так называемой секвестральной полости.

### Хронический гнойный остеомиелит

Хронический гнойный остеомиелит может возникнуть после острого гнойного остеомиелита

(вторичный остеомиелит) или может развиваться без явной острой фазы (первичный остеомиелит). Хронический гнойный остеомиелит (в отличие от острого) развивается постепенно. Первыми его клиническими признаками являются болезненность челюстей и возникновение свищей.

При хроническом гнойном остеомиелите с внутренней стороны секвестральной полости разрастается грануляционная ткань, кнаружи от которой формируется волокнистая соединительная ткань. В результате образуется капсула, которая ограничивает секвестральную полость от жизнеспособной костной ткани. В последующем может произойти гнойное расплавление секвестральной капсулы, жизнеспособной костной ткани и надкостницы, приводящее к формированию свища, который открывается в слизистой оболочке рта или в области кожного покрова. Через свищевой ход происходит выделение секвестров и гноя. Хронический гнойный остеомиелит может осложниться развитием патологических переломов и вторичного амилоидоза. Острый и хронический гнойный остеомиелит может привести к возникновению сепсиса.

## Кисты

В челюстях наблюдается частое развитие кист (МКБ: K09 Кисты области рта, не классифицированные в других рубриках), основную их массу составляют кисты с эпителиальной выстилкой. Их подразделяют на одонтогенные и неодонтогенные. В челюстях редко развиваются кисты без эпителиальной выстилки. Классификация кист челюстных костей представлена в таблице 11-1.

Таблица 11-1. Классификация кист челюстных костей

Кисты с эпителиальной выстилкой	
<b>Одонтогенные кисты</b>	
• Дизонтогенетические кисты	Одонтогенная кератокиста (примордиальная киста). Зубная (фолликулярная) киста. Киста прорезывающегося зуба. Латеральная периодонтальная киста. Десневая киста взрослых. Десневая киста младенцев. Гландулярная одонтогенная киста.
• Воспалительные кисты	Радикулярная киста ( <i>периапикальная киста, латеральная радикулярная киста, резидуальная радикулярная киста</i> )
<b>Неодонтогенные кисты</b>	
	Киста носонёбного (резцового) канала. Носогубная (носоальвеолярная) киста
Кисты без эпителиальной выстилки	
	Простая (травматическая, геморрагическая) костная киста. Аневризмальная костная киста

К кистам без эпителиальной выстилки относятся простая и аневризмальная костные кисты, которые преимущественно обнаруживаются у молодых людей, в большинстве случаев — в нижней челюсти.

## ОДОНТОГЕННЫЕ КИСТЫ

Одонтогенные кисты могут быть дизонтогенетическими и воспалительными. Дизонтогенетические кисты образуются в результате спонтанной пролиферации одонтогенных эпителиальных остатков, сохранившихся внутри челюстей и дёсен. По существу, такие кисты являются пороками развития. В образовании же воспалительных кист пролиферация эпителиальных остатков происходит в ответ на воспалительный процесс.

## ДИЗОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КИСТЫ

**Одонтогенная кератокиста** составляет 5–10% всех челюстных кист и обычно возникает на 2-м и 3-м десятилетиях жизни, чаще у мужчин. Наиболее часто локализуется в области моляров, угла и ветви нижней челюсти (примерно в 80% случаев). На рентгенограммах она может быть однокамерной или многокамерной. Предполагают, что кератокиста образуется из зубных пластинок. Внутренняя поверхность её бывает выстлана многослойным плоским эпителием с явлениями ороговения. Различают 2 типа одонтогенной кератокисты: паракератозный и ортокератозный.

- **Паракератозная одонтогенная кератокиста** рентгенографически бывает одно- и многокамерной

**Микроскопия.** Характерные особенности: 1) она выстлана тонким слоем многослойного плоского эпителия толщиной в 5–8 клеток, с довольно развитым базальным слоем из палисадно расположенных клеток кубовидной или цилиндрической формы с рассеянными гиперхромными ядрами; 2) клетки многослойного плоского эпителия постепенно уплотняются в направлении к полости кисты; 3) внутренняя поверхность полости кисты сморщена и частично выстлана паракератозными клетками; 4) полость кисты может содержать кератин; 5) эпителиальная выстилка располагается на соединительнотканной капсуле, обычно тонкой и невоспалённой (рис. 11-16 на вклейке).

**Прогноз:** даёт частые рецидивы (в 12–62,5% случаев), не являются редкостью многократные рецидивы.

Возможно сочетание множественных паракератозных одонтогенных кист (начинающихся в раннем возрасте, с частыми рецидивами) с множественным базальноклеточным раком кожи (обычно на лице, начиная с раннего возраста), что носит название синдрома невоидного базальноклеточного рака [синдром Горлина? синдром базальноклеточного невуса (OMIM \*109400, гены *PTCH* и *VCNS*? локусы 9q22.3–q31 и 9q31, R)].

- **Ортокератозная одонтогенная кератокиста** практически всегда бывает однокамерной.

**Микроскопически** для неё характерны следующие особенности: 1) клетки базального слоя эпителия имеют уплощённую или кубовидную форму, располагаются без палисадности, нет рассеянных гиперхромных ядер; 2) поверхность эпителия однородно ортокератинизирована с явно выраженным нижележащим слоем зернистых клеток; 3) поверхность полости кисты не сморщена; 4) полость кисты обычно заполнена значительным количеством фибриллярного ортокератина.

**Прогноз:** частота рецидивов низкая. Иногда в одонтогенных кератокистах наблюдается развитие плоскоклеточного рака и амелобластомы.

**Зубная киста** — наиболее распространённая из дизонтогенетических одонтогенных кист. Возникает в эмалевом органе непрорезавшегося зуба. Киста накрывает коронку непрорезавшегося зуба и прикрепляется к зубу в месте соединения коронки и корня. Обычно наблюдается у мужчин в возрасте до 30 лет. Наиболее часто обнаруживается в области непрорезавшихся 2-го премоляра и 3-го моляра нижней челюсти, а также клыка и третьего моляра верхней челюсти. Рентгенографически обычно бывает однополостной и окружает коронку непрорезавшегося зуба. В некоторых случаях киста может находиться в кости, примыкающей к коронке непрорезавшегося зуба. Такую кисту называют латеральной зубной кистой.

**Микроскопия.** Киста выстлана тонким слоем многослойного плоского эпителия (толщиной в два или три слоя) без ороговения. Иногда присутствуют клетки, секретирующие слизь, или реснитчатые клетки. Эпителиальная выстилка располагается на соединительнотканной тонковолокнистой капсуле. Иногда в стенке кисты присутствуют островки неактивного одонтогенного эпителия.

**Осложнения и прогноз.** Если зубная киста не подвергается лечению, она может стать крупной и вызвать разрушение челюстной кости. Из зубной кисты может развиваться амелобластома. Её называют одноклеточной амелобластомой. Она чаще обнаруживается у подростков и вызывает меньше рецидивов, чем амелобластома, не связанная с зубной кистой. Имеются отдельные сообщения о возникновении в зубных кистах плоскоклеточного и мукоэпидермоидного рака.

**Киста прорезывающегося зуба** располагается поверхностно по отношению к коронке прорезывающегося зуба (обычно молочного). Разновидность зубной кисты.

**Макроскопически** представляет собой синеватое припухание в той области, где должен прорезаться зуб.

**Микроскопически:** киста выстлана многослойным плоским эпителием без ороговения.

**Латеральная периодонтальная киста** образуется латерально по отношению к корню прорезавшегося живого зуба, и её не следует путать с воспалительной кистой, развивающейся у отверстия латеральной ветви корневого канала. Чаще она встречается в ремолярной области нижней челюсти. Полагают, что в основе формирования кисты лежит пролиферация клеток

остатков зубной пластинки или кистозная дегенерация эмалевого органа.

**Микроскопически:** внутренняя поверхность кисты обычно выстлана многослойным плоским эпителием без ороговения.

**Прогноз:** иногда в кисте развивается плоскоклеточный рак.

**Десневая киста взрослых** — мелкая, безболезненная киста в области десны. Встречается нечасто.

**Микроскопически:** обычно выстлана многослойным плоским эпителием без ороговения.

**Генез.** Одни десневые кисты взрослых, по-видимому, развиваются в результате кистозной дегенерации остатков Серреса (эпителиальных остатков зубных пластинок), в то время как другие — из эпителиальных включений травматического происхождения.

**Десневая киста младенцев** — обычно мелкая, белого или жёлтого цвета киста, которую обнаруживают в десне у новорождённых. Встречаются нередко. Кисты могут быть единичными или множественными, протекают бессимптомно.

**Микроскопически:** стенка кисты выстлана многослойным плоским эпителием с явлениями паракератоза и наличием кератина в просвете. Клетки базального слоя эпителия уплощены.

**Генез.** Полагают, что они возникают из остатков Серреса.

**Прогноз:** обычно спонтанно разрушаются к трёхмесячному возрасту.

## Воспалительные кисты

**Радикулярная киста** — наиболее часто встречающаяся киста челюстей. Она развивается из одонтогенных эпителиальных остатков, присутствующих в периодонтальной связке, а также из остатков Малассе. Её развитие бывает связано с хроническим воспалительным процессом, обусловленным периапикальной гранулёмой, содержащей различное количество гнёзд одонтогенного эпителия. Хроническое воспаление стимулирует эти эпителиальные остатки, которые становятся гиперпластическими. В конце концов образуется микрокиста, выстланная многослойным плоским эпителием. Она постепенно трансформируется в радикулярную кисту.

**Подтипы.** Радикулярные кисты подразделяют на несколько подтипов. Наиболее распространённой является *периапикальная киста*, которая образуется в костной ткани вокруг верхушки (апекса) корня. *Латеральная радикулярная киста* возникает в костной ткани соответственно боковой поверхности корня зуба. *Резидуальная радикулярная киста* развивается после удаления зуба из оставшейся в челюсти периапикальной гранулёмы.

**Микроскопия.** Киста выстлана многослойным плоским эпителием без ороговения. Если в ней наблюдается воспалительный процесс, то со стороны параваскулярного эпителия происходит формирование сетевидных эпителиальных тяжей, внедряющихся в глубокие отделы фиброзной основы стенки кисты.

В фиброзной стенке кисты часто находят значительные отложения кристаллов холестерина.

**Прогноз:** 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. На рентгенограммах — резко ограниченная полость в области средней линии верхней челюсти, обычно непосредственно позади центральных резцов. Иногда она располагается рядом со средней линией. Её 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 её 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.

**Носогубная киста** — киста, располагающаяся на альвеолярном отростке вблизи от основания ноздри. Эта киста не возникает в костной ткани, но может вызвать поверхностную резорбцию внешней поверхности верхней челюсти. Преобладает мнение, что она образуется из смещённого эпителия нижней части носослёзного протока. **Микроскопически:** киста выстлана псевдомногослойным цилиндрическим эпителием, в котором часто встречаются бокаловидные клетки и реснички. В эпителиальной выстилке можно наблюдать поля кубовидного эпителия и плоскоклеточной метаплазии.

## Опухоли

Опухоли челюстных костей (МКБ: С41.0 Злокачественное новообразование костей черепа и лица, D16.4 Доброкачественное новообразование костей черепа и лица) подразделяют на одонтогенные и неодонтогенные. Они могут быть доброкачественными и злокачественными. Кроме того, в челюстях наблюдаются метастатические опухоли.

## ОДОНТОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Одонтогенные опухоли встречаются редко, возникают из зубообразующих тканей. Исходя из особенностей гистогенеза, их подразделяют на опухоли эпителиального, мезенхимального и смешанного (эпителиально-мезенхимального) происхождения. Классификация одонтогенных опухолей приведена в таблице 11-2.



Таблица 11-2. Одонтогенные опухоли

Доброкачественные	
Эпителиальные	Амелобластома. Одонтогенная аденоматоидная опухоль. Кальцифицирующаяся эпителиальная одонтогенная опухоль
Мезенхимные	Миксома. Одонтогенная фиброма. «Цементные опухоли»
Смешанные	Амелобластическая фиброма. Амелобластическая фиброодонтома. Одонтома
Злокачественные	
Злокачественная амелобластома, Амелобластическая карцинома, Амелобластическая фибросаркома	

### АМЕЛОБЛАСТОМА

Амелобластома — наиболее распространённая опухоль из клинически значимых одонтогенных новообразований. Амелобластомы, по-видимому, возникают из одонтогенного эпителия остатков эмалевого органа, из эпителиальной выстилки одонтогенных кист (главным образом, зубных кист) или (в некоторых случаях) из базального слоя покровного эпителия слизистой оболочки рта. Чаще наблюдается в возрасте от 30 до 50 лет. Более 80% амелобластом возникает в нижней челюсти (преимущественно в области моляров). Реже опухоль развивается в верхней челюсти. В некоторых случаях обнаруживаются внекостные (периферические) амелобластомы, обычно в дёснах.

Опухоль характеризуется признаками местнодеструктирующего роста. При локализации в верхней челюсти она может прорасти в верхнечелюстную пазуху, иногда распространяется на основание черепа. Амелобластомы могут стать причиной смерти вследствие разрушения жизненно важных анатомических образований. В этом отношении особенно опасны опухоли задних отделов верхней челюсти.

На рентгенограммах амелобластома выглядит как многокамерная или однокамерная зона деструкции в кости. Многокамерные зоны деструкции, разделённые тонкими костными перегородками, имеют сходство с «мыльными пузырями».

**Микроскопически** различают фолликулярный, плексиформный, акантоматозный, базально-клеточный и гранулярно-клеточный варианты строения опухоли. Чаще встречаются первые два варианта. Нередко в одной и той же опухоли находят различные гистологические варианты амелобластомы. Почти во всех амелобластомах обнаруживают микрокистозную дегенерацию (в эпителиальном компоненте или в строме).

- **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 звёздчатую форму, что напоминает сеть звёздчатых клеток эмалевого органа. Между эпителиальными островками располагается бедная клетками рыхлая соединительная ткань — строма опухоли (рис. 11-17 на вклейке).

- **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 звёздчатый ретикулум.
- **Акантоматозный** вариант характеризуется плоскоклеточной метаплазией, иногда с формированием структур, подобных роговым жемчужинам, особенно в островках амелобластомы фолликулярного строения.
- **Базальноклеточный** вариант напоминает базальноклеточный рак. Предполагают, что этот вариант амелобластомы развивается из покровного эпителия слизистой оболочки рта.
- **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.
- **Однокистозная амелобластома.** Особой разновидностью неоплазмы является однокистозная амелобластома, которая развивается в одонтогенной кисте. Опухолевые разрастания выступают в полость кисты или инфильтрируют её стенку. Опухоль не распространяется на окружающую костную ткань.

Наилучший прогноз — при периферических (внекостных) и однокистозных амелобластомах. При других типах амелобластом прогноз хуже; если лечение проводится только посредством кюретажа, частота рецидивов составляет 55–90%.

### ОДОНТОГЕННАЯ АДЕНОМАТОИДНАЯ ОПУХОЛЬ

Одонтогенная аденоматоидная опухоль чаще наблюдается у лиц женского пола, обычно на 2-м

десятилетия 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 кубовидным или высоким цилиндрическим эпителием. По всей опухоли рассеяны массы эозинофильного вещества и мелкие кальцифицированные очаги. Имеется слаболокнистая строма. Опухоль инкапсулирована.

#### **Кальцифицирующаяся эпителиальная одонтогенная опухоль**

Кальцифицирующаяся эпителиальная одонтогенная опухоль относительно редка. Чаще возникает на 4-м и 5-м десятилетиях жизни. Примерно в 65% наблюдается в нижней челюсти, в премолярно-молярной зоне, в сочетании с непрорезавшимся зубом. На рентгенограммах отмечается нечёткое разрежение костной ткани с включениями плотных масс различного размера, часто располагающихся вблизи от коронки непрорезавшегося зуба. *Микроскопически* опухоль состоит из полей довольно крупных эпителиальных клеток полигональной формы с обильной эозинофильной цитоплазмой, для которых 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 местнодеструктурирующего роста. По поведению она похожа на амелобластому. Частота рецидивов составляет 10–15%.

#### **Миксома**

Миксома — одна из наиболее распространённых одонтогенных опухолей. Она предположительно развивается из примитивной одонтогенной мезенхимы и обнаруживает близкое гистологическое сходство с мезодермальной частью развивающегося зуба, т.е. с зубным сосочком. Чаще возникает у молодых взрослых и поражает верхнюю и нижнюю челюсти примерно с равной частотой. Она характеризуется местнодеструктурирующим ростом. В некоторых случаях опухоль растёт довольно быстро. Возможно её прорастание в мягкие ткани. Рентгенографическая картина опу-

холи может варьировать от нечётко выраженной зоны разрежения внутри челюсти до множественных мелких зон разрежения, разделённых тонкими костными перегородками (картина «мыльных пузырей»). Частота рецидивов после кюретажа может составлять 25%.

**Микроскопия:** состоит из рыхлой массы звёздчатых и веретенообразных клеток в обильной мукоидной строме. У опухоли отсутствует капсула, она не имеет чётких границ. Некоторые неоплазмы содержат незначительные остатки одонтогенного эпителия. Как правило, в миксомах содержится мало фиброзной ткани. Если в них обнаруживают повышенное количество коллагеновых волокон, то такие миксомы называют миксофибромами или фибромиксомами.

#### **Одонтогенная фиброма**

Одонтогенная фиброма — нечасто встречающаяся опухоль, которую обнаруживают у лиц самого различного возраста, чаще в нижней челюсти. Различают 2 формы одонтогенной фибромы.

При первой форме опухоль состоит из клеточно-волоконистой соединительной ткани, в которой рассеяны тяжи и гнёзда одонтогенного эпителия. Могут присутствовать структуры, подобные кальцифицированному цементу, а также остеоид или десмопластический дентин. Гистологически идентичную опухоль, встречающуюся в слизистой оболочке десны, называют периферической (внекостной) одонтогенной фибромой.

При второй форме опухоль состоит из крупных звёздчатых фибробластов, тонких коллагеновых волокон, которые располагаются среди обильно представленного основного (межуточного) вещества. Иногда встречаются небольшие остатки одонтогенного эпителия. Гистологически эта форма одонтогенной фибромы может быть очень похожа на миксофибромой.

#### **«Цементные опухоли»**

Под термином «цементные опухоли» понимают группу поражений как опухолевой, так и неопухолевой природы, общим признаком которых является наличие цементаподобной ткани. Эти поражения рассмотрены в разделе «Фиброзно-костноцементные поражения челюстей».

#### **Амелобластическая фиброма**

Амелобластическая фиброма состоит из эпителиальных и мезенхимальных структурных элементов, в ней отсутствуют твёрдые ткани зуба (эмаль или дентин), она обычно обнаруживается в молодой возрастной группе и редко встречается у

лиц старше 21 года. Как правило, поражает молярную область нижней челюсти и часто бывает связана с непрорезавшимся зубом. Рецидивы после кюретажа составляют около 18%.

Опухоль построена из тяжёлых и островков одонтогенного эпителия, которые располагаются в рыхлой клеточно-волокнистой ткани мезенхимального происхождения, напоминающей ткань зубного сосочка. Эпителиальные островки бывают разной величины. Иногда в центре островков наблюдается ретикулирование эпителия. По периферии эпителиальные островки ограничены цилиндрическими или кубовидными клетками. Тяжи из одонтогенного эпителия обычно переплетаются между собой и состоят из двух рядов клеток кубовидной формы.

### Одонтома

Одонтома — наиболее распространённая 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 находиться в той области, где должен быть зуб. Достигнув полного развития, одонтома включает эмаль, дентин и цемент. Макроскопически большинство одонтом — 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. Рентгенографическая картина смешанной одонтомы весьма характерна — видны многочисленные мелкие зубоподобные структуры. Сложная одонтома рентгенографически представлена аморфной тёмной массой. Одонтомы подразделяют на сложные и смешанные.

Сложные одонтомы состоят из беспорядочной массы дентина, эмали и цемента. Более распространены смешанные одонтомы, состоящие из многочисленных мелких, неправильной формы, зубоподобных структур, разделённых фиброзной тканью. В верхней челюсти одонтомы обнаруживаются несколько чаще, чем в нижней.

Смешанные одонтомы чаще локализуются в переднем отделе верхней челюсти, а сложные — преимущественно обнаруживаются в заднем отделе нижней челюсти.

**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.

**Амелобластическая одонтома.** Разновидностью одонтомы является амелобластическая одонтома. Встречается очень редко. Характеризуется признаками амелобластомы и одонтомы. Эти опухоли могут быть локально агрессивными и вести себя подобно амелобластоме.

### ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ АМЕЛОБЛАСТОМА

Термин «злокачественная амелобластома» применяется для обозначения редких случаев амелобластом, которые характеризуются развитием метастазов в регионарных лимфатических узлах, лёгких, плевре, костях, иногда в других внутренних органах. В области первичной локализации в челюсти и в области метастатических узлов опухоль гистологически имеет строение неметастазирующей амелобластомы.

**Амелобластическая карцинома** — амелобластома с признаками морфологической анаплазии эпителиальных структур, свойственных злокачественной опухоли. Она характеризуется агрессивным локальным поведением, частыми рецидивами, а иногда развитием метастазов.

### АМЕЛОБЛАСТИЧЕСКАЯ ФИБРОСАРКОМА

Амелобластическая фибросаркома встречается редко. Является злокачественным аналогом амелобластической фибромы. Некоторые опухоли бывают изначально злокачественными, другие — становятся ими в области рецидива ранее доброкачественной 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 её метастазировании не имеется.

### НЕОДОНТОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

К доброкачественным неодонтогенным опухолям, поражающим челюстные кости, относят гемангиому, остеому, хондрому и десмопластическую фиброму, а к злокачественным — фибросаркому, остеосаркому и хондросаркому. Редко в челюстных костях наблюдается гигантоклеточная опухоль, по-видимому, в основном у больных, страдающих костной болезнью Педжета. Поражение челюстных костей нередко наблюдается при неходженской лимфоме (в 35—

40% среди всех неходженских лимфом оральной области).

### МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

Метастазы злокачественных опухолей в челюстные кости встречаются редко. Чаще они наблюдаются при раках МЖ, почек, лёгких, ободочной кишки, предстательной железы и щитовидной железы. Преимущественно локализируются в теле и углах нижней челюсти. Примерно в 20–30% случаев обнаружение метастатического поражения челюсти является первым признаком наличия у больного злокачественной опухоли.

### Фибрознокостноцементные поражения челюстей

Термин «фибрознокостноцементные (или фибрознокостные) поражения» широко применяется для обозначения группы доброкачественных поражений, затрагивающих кости лицевого черепа, характерной особенностью которых является фиброзная строма, содержащая различные сочетания костной ткани и цементоподобного вещества. Это общее название включает разнообразные дизонтогенетические, диспластические и опухолевые поражения. К важнейшим типам относятся нижеследующие фибрознокостные поражения.

#### Оссифицирующаяся фиброма

Оссифицирующаяся фиброма — доброкачественная опухоль челюстей и некоторых других костей лицевого черепа. Чаще обнаруживается у молодых женщин. Преимущественно локализуется в молярной зоне нижней челюсти и в ряде случаев достигает крупных размеров. На рентгеновских снимках выглядит как хорошо отграниченное поражение, содержащее различное количество тёмного материала.

**Макроскопически** имеет чёткие границы и (в отличие от фиброзной дисплазии) может быть инкапсулированной.

**Микроскопически:** опухоль состоит из фиброзной ткани. Она содержит или комбинацию губчатой кости различной степени зрелости с примесью округлых минерализованных масс, или цементоподобные образования. Если в опухоли преобладает последний компонент (цементоподобные образования), то её называют цементирующейся фибромой. Раньше её относили к одонтогенным новообразованиям. В настоящее время цементирующаяся фиброма рассматривается как вариант оссифицирующейся фибромы.

Костную оссифицирующуюся фиброму следует отличать от периферической (внекостной) оссифицирующейся фибромы, развивающейся в краевых отделах десны кпереди от зоны моляров. Нередко она рецидивирует после удаления.

#### Доброкачественная цементобластома

Доброкачественная цементобластома — редко встречающаяся доброкачественная опухоль, которая обычно возникает у взрослых лиц молодого возраста. Чаще она наблюдается в области корней 1-го моляра нижней челюсти. На рентгенограммах выглядит как чётко отграниченная обызвествлённая масса, тесно связанная с корнями поражённого зуба и вызывающая их резорбцию. *Микроскопия:* опухоль состоит из переплетающихся пластов минерализованного материала, представляющего собой костную ткань и цемент. Эти пласты минерализованного материала имеют многочисленные линии склеивания и окружены крупными бластоподобными клетками.

### Другие заболевания

#### Херувизм

Херувизм (семейная поликистозная болезнь челюстей; МКБ: К10.8 Другие уточнённые болезни челюстей) — наследственное (ОМIM 118400, ген *SH3BP2*, 4p16.3, X) или спорадическое заболевание. Характеризуется развитием в челюстях поражений, состоящих из богатой сосудами фиброзной ткани, содержащей различное количество многоядерных гигантских клеток типа остеокластов, которые располагаются диффузно или очагами.

При херувизме происходит двустороннее увеличение челюстей, которое обычно обнаруживается на 2-м или 3-м году жизни. В нижней челюсти поражения наблюдаются в области её углов и ветвей. При распространении заболевания на верхнюю челюсть происходит оттягивание нижних век вниз. Это приводит к приоткрыванию нижнего отдела склеры, в связи с чем создаётся впечатление, что ребёнок смотрит в небо. Это придаёт заболевшим детям сходство с херувимом, что и послужило основанием для названия болезни. 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.

#### ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ ГРАНУЛЕМА

Центральная гигантоклеточная гранулёма (МКБ: К10.1 Гигантоклеточная гранулёма центральная) — сравнительно редкое поражение, встречающееся чаще в нижней челюсти. Более распространённым и гистологически идентичным поражением является периферическая гигантоклеточная гранулёма, которая наблюдается в дёснах. Гигантоклеточная гранулёма (центральная и периферическая) — реактивный или репаративный процесс, возможно, возникающий в ответ на кровоизлияние, травму или воспаление. Чаще наблюдается у молодых лиц (во втором и третьем десятилетиях жизни). На рентгенограммах обычно выглядит как многокамерное образование.

Опухоль по строению похожа на гигантоклеточную. Она состоит из более или менее богатой веретенообразными фибробластами и интенсивно васкуляризированной фиброзной ткани, содержащей многоядерные гигантские клетки типа остеокластов, чаще в виде скоплений вокруг сосудов (рис. 11-18 на вклейке). В ней наблюдаются кровоизлияния, присутствуют гемосидерин, дистрофические кальцификаты и остеоид. По сравнению с гигантоклеточной опухолью, содержит меньше многоядерных гигантских клеток, при этом они бывают меньших размеров и содержат меньшее количество ядер.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Заболевания слюнных желёз могут быть самостоятельными (например, слюннокаменная болезнь, опухоли) или же частным выражением ряда болезней (например, туберкулёзный сиаладенит, цитомегаловирусная инфекция).

#### ТРАВМАТИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

К механическим повреждениям слюнных желёз относятся различные ранения, которые могут привести к стенозу выводного протока, развитию слюнных свищей и острого гнойного сиаладенита.

При лучевой терапии злокачественных опухолей области головы и шеи возникает хронический склерозирующий сиаладенит, который обычно сопровождается ксеростомией. На фоне склеро-

за обнаруживают воспалительные инфильтраты, состоящие в основном из лимфоцитов и плазматических клеток.

## Обструктивные поражения

Обструктивные поражения возникают в результате блокады (обструкции) выводных протоков слюнной железы слюнными камнями, сдавлением или их изгибом, перерезкой. К ним относятся сиалолитиаз, мукоцеле и ретенционная киста.

#### СИАЛОЛИТИАЗ

Слюннокаменная болезнь (сиалолитиаз; МКБ: К11.5 Сиалолитиаз) — хроническое заболевание слюнной железы, характеризующееся образованием слюнных камней в её протоках. Камни формируются как во внежелезистой, так и внутрижелезистой части выводного протока. Наблюдается главным образом у лиц среднего возраста, у мужчин в два раза чаще. В основном поражается поднижнечелюстная железа, значительно реже — околоушная и подъязычная. Слюннокаменная болезнь может наблюдаться также в малых слюнных железах щёк и верхней губы.

**Камни** бывают единичными или множественными. Центр камня обычно состоит из слущенных эпителиальных клеток, бактерий или слизи, вокруг откладываются соли кальция (преимущественно фосфаты). Слюнные камни бывают самых разных размеров. Они могут быть круглыми или овальными. Поверхность их бывает гладкой или шероховатой, а цвет варьирует от белого до жёлтого. На распиле камни имеют слоистое строение.

**Патогенез.** В камнеобразовании играют большое значение застою секрета, инфицированию выводного протока или самой железы и сдвигу pH слюны в щелочную сторону. Образование слюнных камней не связано с общими нарушениями кальциевого и фосфорного обмена.

**Микроскопия.** 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 сиаладенит и сиалодохит (воспаление протока слюнной железы). Возникает атрофия паренхимы железы с разрастанием соединительной ткани, нередко с плоскоклеточной или онкоцитарной метаплазией эпителия протока, а также с развитием ретенционных кист.

**Клинически** для слюннокаменной болезни характерно болезненное припухание железы. Во время приёма пищи (в связи с нарушением выделения слюны) возникают приступообразные боли в поражённой железе (так называемая слюнная колика). Иногда при

сиалолитиазе (в связи с повреждением протоков) формируются слюнные свищи, из которых выделяется слюна. Более значительное выделение слюны через слюнной свищ наблюдается во время приёма пищи.

**Осложнение:** возможно обострение воспаления в виде острого гнойного сиаладенита. Это часто приводит к абсцедированию в зоне расположения камня, который может выделиться вместе с гноем при самопроизвольном вскрытии абсцесса. Длительное течение сиалолитиаза приводит к снижению и прекращению функционирования поражённой слюнной железы.

### Мукоцеле

Мукоцеле (МКБ: K11.6 Мукоцеле слюнной железы) — содержащая слизь киста — следствие травматического повреждения протоков малых слюнных желёз, что приводит к излиянию и скоплению слизи в полости, располагающейся в тканях, окружающих проток. Преимущественно наблюдается у детей и молодых взрослых. Чаще возникает в области нижней губы. Киста обычно бывает небольших размеров (в среднем около 1 см в диаметре). Если киста расположена поверхностно, покрывающий её эпителий истончается и принимает голубоватый оттенок. Мукоцеле могут разрываться, но в последующем они обычно восстанавливаются. Крупные мукоцеле дна ротовой полости называют ранулами. Если они распространяются через челюстно-подъязычную мышцу в поднижнечелюстное пространство и в мягкие ткани шеи, они называются погружающимися или цервикальными ранулами. **Микроскопия:** киста, выполненная слизью, которая характеризуется эозинофилией. Стенка кисты выстлана грануляционной тканью.

### Ретенционная киста

Ретенционная киста (МКБ: K11.6 Мукоцеле слюнной железы) развивается в результате кистозного расширения протока слюнной железы вследствие его обструкции слюнным камнем, внешним сжатием или изгибом системы протоков. Чаще возникает в больших слюнных железах. Средний возраст в период проявления заболевания составляет около 50 лет. Стенка кисты выстлана эпителием (кубовидным или состоящим из низких цилиндрических клеток или многослойным плоским). Иногда наблюдается инфицирование кисты.

## Инфекции

Инфекции слюнных желёз подразделяют на бактериальные и вирусные. К бактериальным ин-

фекциям относятся острый гнойный и хронический сиалоденит (МКБ: K11.2 Сиалоденит).

### Острый гнойный сиалоденит

Острый гнойный сиалоденит — 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 её выводящему протоку. Этому способствуют пониженное слюноотделение или его прекращение, что может быть обусловлено нарушением водного баланса вследствие высокой температуры тела, приёма мочегонных, голодания и т.д. Может наблюдаться после операций на органах брюшной полости, которые сопровождаются обезвоживанием и гипосаливацией. Развитие заболевания возможно вследствие заноса инфекционного начала в слюнную железу гематогенным или лимфогенным путём.

**Микроскопически:** наблюдается гнойное воспаление с возможным развитием абсцессов. В связи с абсцедированием могут образоваться свищи, открывающиеся наружу или в полость рта. Через свищи выделяется гной.

**Осложнения и исход.** Иногда гнойное воспаление переходит со слюнной железы на окружающие мягкие ткани с развитием флегмоны, абсцесса. Склероз железы, выраженный в различной степени. Может перейти в хронический сиалоденит.

### Хронический сиалоденит

Хронический сиалоденит — хроническое воспаление слюнной железы. Чаще развивается в поднижнечелюстной железе. Нередкими причинами являются обструкция выводящих протоков слюнных желёз камнями при слюннокамменной болезни или стриктура протоков. Это приводит к повышенной чувствительности желёз 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.

### Вирусные инфекции

Причиной вирусного сиаладенита могут быть разнообразные вирусы. Наибольшее практическое значение имеют вирус эпидемического паротита, вызывающий эпидемический паротит, и цитомегаловирус, являющийся причиной цитомегаловирусной инфекции. Эти заболевания рассмотрены в главе 21.

## Синдром Шегрена

Синдром Шёгрена (МКБ: М35.0 Сухой синдром [Шёгрена]) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией слюнных и слёзных желёз с последующей их деструкцией, что приводит к развитию ксеростомии (сухость слизистой оболочки рта) и ксерофтальмии (сухость конъюнктивы и роговицы). Клинические проявления ксеростомии и ксерофтальмии получили название синдрома сухости. Синдром Шёгрена — довольно распространённое заболевание. Болезнь в основном наблюдается у женщин (в 80–90% случаев). Заболевание поражает преимущественно людей среднего возраста, но в редких случаях оно обнаруживается и у детей.

**Формы.** Различают первичный и вторичный синдром Шёгрена. При первичном синдроме Шёгрена отмечается только синдром сухости, при вторичном — наблюдается сочетание синдрома сухости с другим аутоиммунным заболеванием, чаще с ревматоидным артритом, СКВ, прогрессирующим системным склерозом (системной склеродермией), полимиозитом или первичным билиарным циррозом печени.

**Этиология.** Причина неизвестна. Немаловажная роль принадлежит генетическому предрасположению. Так, у родственников больных синдромом Шёгрена отмечается повышенная частота других аутоиммунных заболеваний. Кроме того, у пациентов с синдромом Шёгрена нередко обнаруживают Ag гистосовместимости (HLA). Так, при первичном и вторичном синдроме Шёгрена выявляют HLA–DRw52, а при первичном — обнаруживают ещё HLA–B8 и HLA–DR3.

**Патогенез.** В патогенезе заболевания придают значение экспрессии Ag класса II HLA–DR на эпителиальных клетках слюнных и слёзных желёз, что обуславливает взаимодействие этих эпителиальных клеток с CD4<sup>+</sup> T-лимфоцитами, вследствие чего стимулируются поликлональные B-клетки, образуются плазматические клетки, что приводит к продукции аутоантител. Точный механизм деструкции желёз неизвестен. В его развитии до сих пор остаётся неясной роль аутоантител. CD4<sup>+</sup> T-лимфоциты могут секретировать лимфокины, которые разрушают лимфоциты и эпителиальные клетки. Разнообразные цитокины, в том числе ИЛ2, ИЛ6 и ИЛ10, могут играть важную роль в аутоиммунных проявлениях и в лимфопротиферации. У больных с синдромом Шёгрена отмечается продукция разнообразных аутоантител. В 75% случаев обнаруживается ревматоидный фактор. У большинства пациентов выявляются антиядерные АТ. Часто обнаруживаются два специфических антиядерных АТ — анти-SS-A (анти-Ro) и анти-SS-B (анти-La).

**Макроскопически** у многих пациентов (от одной трети до половины) наблюдается двустороннее увеличение больших слюнных желёз, которые становятся плотными.

**Микроскопия.** Для прижизненной диагностики синдрома Шёгрена широко применяется биопсийное исследование малых слюнных желёз (обычно губных),

реже — заднего отдела околоушной железы. На ранних стадиях болезни в паренхиме долек желёз обнаруживают очаговые скопления лимфоцитов и плазматических клеток (рис. 11-19 на вклейке). Эти очаги соседствуют с относительно интактными ацинусами, протоками или сосудами. Количество очагов, превышающее один очаг на площади 4 мм<sup>2</sup>, считается диагностическим признаком синдрома Шёгрена, при этом очаг должен состоять из 50 или большего числа лимфоцитов и плазматических клеток. По мере прогрессирования заболевания возникает частичная, а затем почти полная утрата железистой паренхимы. Лимфоцитарный инфильтрат становится преобладающим. Могут присутствовать лимфатические фолликулы с зародышевыми центрами. На более поздних стадиях возникает доброкачественное лимфоэпителиальное поражение.

**Течение и исходы.** У пациентов с синдромом Шёгрена отмечается чрезвычайно высокий риск развития неходжкинской лимфомы. Он почти в 45 раз выше, чем у лиц соответствующего возраста в контрольной группе. Обычно развивается низкоклеточная моноцитонидная B-клеточная лимфома. Чаще она возникает в лимфатических узлах и лёгких, реже — в слюнных железах (особенно в околоушной). В некоторых случаях возможен переход низкоклеточной лимфомы в высококлеточную крупноклеточную лимфому. В слюнных железах возможно также развитие из доброкачественного лимфоэпителиального поражения злокачественного лимфоэпителиального поражения (подтип недифференцированного рака). Ксеростомия повышает предрасположенность к развитию пришеечного кариеса зубов, орального кандидоза и бактериального сиаладенита. При ксерофтальмии развивается сухой кератоконъюнктивит. Возможно развитие интерстициального нефрита, интерстициального фиброза лёгких, васкулита и некоторых других поражений. Часто развивается сухость кожи.

## Опухоли

Слюнные железы характеризуются высокой предрасположенностью к развитию опухолей. Их подразделяют на 2 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 желёз. Базальные клетки выводных протоков и клетки вставочных протоков являются клетками-предшественницами для большей части опухолей.
- Опухоли слюнных желёз 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 (соответственно 20–25% и 75–80%).

- МКБ: C07 Злокачественное новообразование околоушной слюнной железы, C08 Злокачественное новообразование других и неуточнённых больших слюнных желёз, D10.3 Доброкачественное новообразование других неуточнённых частей рта, D11 Доброкачественное новообразование больших слюнных желёз.
- Классификация основных эпителиальных опухолей слюнных желёз представлена в таблице 11-3.

### ПЛЕОМОРФНАЯ АДЕНОМА

Плеоморфная аденома (доброкачественная смешанная опухоль) — наиболее распространённая доброкачественная опухоль слюнных желёз. Обычно возникает между 30 и 50 годами жизни, у женщин чаще, чем у мужчин. Плеоморфная аденома составляет 60–70% опухолей околоушных желёз, 40–60% опухолей поднижнечелюстных желёз, 40–70% опухолей малых слюнных желёз и 1% опухолей подъязычных желёз.

**Макроскопически:** плотное образование, нередко дольчатого вида и в большинстве случаев окружённое фиброзной капсулой.

**Микроскопия.** Опухоль состоит из эпителиального и мезенхимоподобного компонентов. Эпителиальный компонент представлен структурами, имеющими вид протоков, солидных пластов, слоёв миоэпителиальных клеток, участков плоскоклеточной метаплазии. Миоэпителиальные клетки, как правило, имеют полигональную форму, в отдельных зонах они могут быть веретенообразными, напоминая ГМК. Мезенхимоподобный компонент представлен миксоидными, хондроидными и гиалиновыми зонами (рис. 11-20 на вклейке), которые обычно связывают с накоплением мукоидного или гиалинового вещества между миоэпителиальными клетками, что изменяет их внешний вид. Накопление базофильного мукоидного вещества разделяет миоэпителиальные клетки. В них возникает вакуольная дистрофия, что приводит к образованию участков, напоминающих хрящ (хондроидные зоны). Границы между мезенхимоподобными и эпителиальными компонентами обычно не различимы.

**Прогноз:** возможны рецидивы, которые иногда бывают многоочаговыми.

### ЛИМФОМАТОЗНАЯ ПАПИЛЛЯРНАЯ ЦИСТАДЕНОМА

Лимфоматозная папиллярная цистаденома образуется почти исключительно в околоушных железах (в 99% случаев), обычно в их нижней части, над углом нижней челюсти. Составляет примерно 5–6% всех опухолей околоушных желёз. Преимущественно её обнаруживают у лиц в возрасте от 40 до 70 лет, причём у мужчин в пять раз чаще. У 7% больных опухоли бывают двусторонними. Полагают, что опухоль развивается из протокового эпителия околоушной железы, присутствующего в лимфатических узлах в непосредственной близости от железы или внутри самой околоушной железы в местах скопления в ней лимфоидной ткани.

**Макроскопически:** диаметр большей части опухолей составляет 2–3 см.

**Микроскопия.** Состоит из лимфоидного матрикса, содержащего выстланные эпителием кистозные полости с многочисленными папиллярными выростами. Эпителиальная выстилка кистозных полостей состоит из двух рядов клеток. Цитоплазма этих клеток зернистая и интенсивно эозинофильная. Внутренний слой представлен высокими цилиндрическими клетками с апикально расположенным небольшим тёмным ядром. Наружный (базальный) слой состоит из клеток кубической формы с более светлыми округлыми ядрами. Просветы кистозных полостей часто заполнены гомогенным или зернистым эозинофильным веществом.

**Прогноз:** возможны рецидивы опухоли.

### БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНАЯ АДЕНОМА

Базальноклеточная аденома встречается преимущественно в околоушной железе (в 80% случаев).

Таблица 11-3. Основные эпителиальные опухоли слюнных желёз

Доброкачественные
Плеоморфная аденома (доброкачественная смешанная опухоль)
Миоэпителиома
Лимфоматозная папиллярная цистаденома (опухоль Уортина)
Базальноклеточная аденома
Злокачественные
Мукоэпидермоидный рак
Ациноклеточный рак
Аденокистозный рак
Злокачественная смешанная опухоль (рак в плеоморфной аденоме, карциносаркома, метастазирующая смешанная опухоль)
Базальноклеточная аденокарцинома
Недифференцированный рак (лимфоэпителиальный рак — злокачественное лимфоэпителиальное поражение, недифференцированный крупноклеточный рак, недифференцированный мелкоклеточный рак)



В 20% она возникает в малых слюнных железах верхней губы и в поднижнечелюстной железе.

**Макроскопически:** имеет чёткие границы, часто инкапсулирована.

**Микроскопия.** Состоит из базалоидных клеток, которые образуют солидные структуры, тяжи, трабекулы, протоки, располагающиеся в слабо развитой волокнистой строме. Опухоль состоит из клеток двух типов. Первый тип — мелкие клетки, кубовидной или цилиндрической формы, которые содержат круглые, интенсивно окрашивающиеся гематоксилином ядра. Эти клетки сконцентрированы на периферии комплексов опухоли и имеют палисадообразное расположение. Клетки 2-го типа более крупные и содержат бледно окрашивающиеся овальные ядра. Эти клетки преобладают, они образуют большую часть центральных участков солидных структур, тяжей, трабекул. Различают 4 нижеперечисленных подтипа базальноклеточной аденомы.

Солидный вариант — наиболее распространённый подтип. Клетки опухоли формируют солидные структуры.

Трабекулярный подтип характеризуется тем, что опухольевые клетки образуют трабекулы и тяжи.

Тубулярный подтип представлен преимущественно протоковыми структурами, имеющими однослойную выстилку.

Мембранозный подтип имеет солидное строение, при этом солидные структуры окружены гиалиновой мембраной. Он часто бывает мультилобулярным и неинкапсулированным.

**Прогноз:** возможны рецидивы, которые чаще наблюдаются при мембранозном подтипе (в 25–37%).

### Мукоэпидермоидный рак

Мукоэпидермоидный рак — наиболее распространённая злокачественная опухоль слюнных желёз. Она составляет от 2% до 10% опухолей больших слюнных желёз и от 10% до 41% опухолей малых слюнных желёз. 90% опухолей, поражающих большие слюнные железы, обнаруживаются в околоушной железе. Из малых слюнных желёз опухоль чаще поражает нёбные железы. Преимущественно наблюдается в возрасте от 35 до 65 лет. Самым распространённым этиологическим фактором является лучевая терапия.

**Макроскопически:** плотный белесоватый узел, обычно размером от 1 см до 4 см в наибольшем измерении, иногда со слизистой поверхностью разреза, часто с наличием мелких и крупных кистозных полостей.

**Микроскопия.** 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. Гистологически опухоли подразделяют на низкоккачественные, умеренно злокачественные и высококачественные.

Для низкоккачественного мукоэпидермоидного рака характерно преобладание слизеобразующих клеток и формирование кистозных полостей, выстланных слизистыми клетками (рис. 11-21 на вклейке).

Для умеренно злокачественного мукоэпидермоидного рака характерна тенденция к образованию солидных структур из эпидермоидных или промежуточных клеток, а также склонность к менее распространённому образованию кист. Выявляется несколько повышенная степень атипизма ядер клеток и митотической активности, а также отмечаются начальные признаки инфильтрирующего роста.

Высококкачественный мукоэпидермоидный рак образует солидные структуры, очень похожие на плоскоклеточный рак. Слизеобразующие клетки сравнительно малочисленны. Характеризуется инфильтрирующим ростом с возможным прорастанием в ткани, окружающие слюнную железу, имеет нечёткие границы. Нередко развивается паралич лицевого нерва, обусловленный периневральным распространением опухоли. Возможно развитие некрозов.

**Прогноз.** Выживаемость больных при низкоккачественной опухоли варьирует в пределах от 90% до 100%: выше у молодых пациентов и у женщин, а ниже у больных старше 60 лет. Возможны рецидивы опухоли, иногда происходит её метастазирование. Для умеренно и высококачественных опухолей рецидивы и метастазирование характерны в большей степени. Выживаемость у таких больных варьирует в пределах от 40% до 60%.

### Ациноклеточный рак

Ациноклеточный рак — относительно редкая низкоккачественная опухоль, при которой наблюдается сходство опухолевых клеток с серозными ацинарными клетками концевых отделов слюнных желёз. Этот рак составляет от 2% до 3% общего числа опухолей слюнных желёз. Чаще образуется в околоушной железе, но иногда в поднижнечелюстной, малых слюнных или серозно-слизистых железах. Редко ациноклеточный рак наблюдается сразу в нескольких железах (от 3% до 4,8%). Обычно возникает на пятом десятилетии жизни.

**Макроскопически:** узел, нередко дольчатого вида, диаметром от 2 см до 4 см, серовато-коричневого или серовато-белого цвета, обычно с чёткими границами, который в редких случаях может быть полностью инкапсулированным. Иногда в опухоли обнаруживаются кистозные полости различных размеров.

**Микроскопия.** Различают 4 нижеперечисленных гистологических типа ациноклеточного рака.

Солидный тип является наиболее типичным, чаще обнаруживается в околоушной железе. Характеризуется образованием солидных структур, состоящих из опухолевых клеток, сходных с серозными ацинарными клетками концевых отделов слюнных желёз.

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 желёз. Возможно их расположение в виде трабекул. Встречаются также опухолевые клетки, напоминающие клетки вставочных протоков.

Кистозно-папиллярный тип характеризуется наличием одной или большего числа кист разных размеров, содержащих папиллярные структуры. Внутренняя поверхность кисты (или кист) выстлана пролиферирующим эпителием кубовидной формы с умеренным количеством цитоплазмы, который напоминает эпителий вставочных протоков. Толщина эпителиальной выстилки кисты (или кист) может варьировать от однослойной до многослойной.

Фолликулярный тип построен из фолликулов различных размеров, выстланных кубовидными или цилиндрическими эпителиальными клетками.

Строма ациноклеточного рака обычно состоит из узких фиброваскулярных прослоек с возможной лимфоцитарной инфильтрацией. В опухоли встречаются очаги некроза, кровоизлияний, обызвествления.

Для гистологической диагностики этой опухоли важно выявление с помощью ШИК-реакции зернистости цитоплазмы опухолевых клеток, сходных с серозными ацинарными клетками концевых отделов слюнных желёз.

**Прогноз:** возможны рецидивы, иногда лимфогенное и гематогенное метастазирование.

### Аденокистозный рак

Аденокистозный рак составляет от 3% до 10% всех опухолей слюнных желёз. В 25–30% он встречается в больших слюнных железах, при этом в поднижнечелюстной и подъязычной железах возникает значительно чаще, чем в околоушной. В поднижнечелюстной железе является самой частой злокачественной опухолью. Примерно в 75% случаев возникает в малых слюнных железах, чаще в нёбных. Преимущественно обнаруживается между 4-м и 6-м десятилетиями жизни. Аденокистозная карцинома, как правило, вызывает боль, что связывают с периневральным распространением опухоли, характерным для данного новообразования.

**Макроскопически** характеризуется как узловатой, так и диффузной формой роста.

**Микроскопия.** Опухоль состоит из довольно однородных тёмноокрашенных базалоидных клеток, содержащих минимальное количество цитоплазмы. Постоянно выявляются признаки опухолевой инфильтрации окружающих тканей. Гистологически выделяют 3 нежеперечисленных типа аденокистозного рака.

Криброзный тип наиболее характерен. Клетки опухоли сгруппированы в тяжи или округлые скопления,

окружающие бесклеточные полости, которые содержат мукоидное или гиалиновое вещество (рис. 11-22 на вклейке). Такая структура придаёт опухоли вид «швейцарского сыра». Образование повышенных масс гиалинового вещества может привести к тому, что опухолевые клетки превращаются в тонкие тяжи на фоне обильного скопления гиалина. Фигуры митоза обнаруживаются редко.

Солидный тип состоит из комплексов базалоидных клеток, иногда содержащих протокоподобные структуры, напоминающие вставочные протоки. В центральной части опухолевых комплексов 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** более благоприятен у больных с криброзным и тубулярным типами опухоли, а наихудший — у пациентов с солидным типом. Нередко отмечаются рецидивы. Рецидивные опухоли могут распространяться в ЦНС по периневральным путям черепных нервов. Примерно у 15% больных обнаруживаются метастазы в шейных лимфатических узлах. От 28% до 58% опухолей метастазируют в лёгкие, кости, печень, головной мозг. Пятилетняя выживаемость больных с аденокистозным раком околоушной железы составляет 70%, снижаясь до 5–15% при 20-летней выживаемости. Наихудший прогноз у пациентов с опухолями малых и поднижнечелюстных слюнных желёз.

### Злокачественная смешанная опухоль

Злокачественная смешанная опухоль объединяет 3 онкопатологические единицы (рак в плеоморфной аденоме, карциносаркому и метастазирующую смешанную опухоль) и составляет приблизительно 12% злокачественных опухолей слюнных желёз и 3,6% всех неоплазм слюнных желёз.

• **Рак в плеоморфной аденоме** представлен структурами типичной плеоморфной аденомы и участками рака любого типа строения (чаще низкодифференцированная аденокарцинома или недифференцированный рак). Это новообразование составляет более 95% злокачественной смешанной опухоли и от 2% до 6% всех опухолей слюнных желёз. Чаще образуется в околоушной железе, реже — в поднижнечелюстной и малых слюнных железах. Встречается у взрослых любого возраста.

**Микроскопия.** В среднем опухоль более чем в два раза крупнее плеоморфной аденомы, её диаметр может достигать 25 см. Она обычно имеет нечёткие границы.

**Прогноз:** чрезвычайно агрессивная злокачественная опухоль. Злокачественный компонент её может прорастать капсулу железы. Опухоль часто рецидивирует (примерно у 40–50% больных), нередко метастазирует. Метастазирует только её злокачественный компонент (лимфогенно, гематогенно). Гематогенные метастазы наблюдаются в лёгких, костях (осо-

бенно в позвоночнике), органах брюшной полости и в ЦНС.

- **Карциносаркома** — редкая опухоль, состоящая из двух компонентов: карциноматозного (чаще недифференцированный рак и умеренно или низкодифференцированный рак слюнных протоков) и саркоматозного (чаще хондросаркома или остеосаркома). Обычно наблюдается в околоушной железе, реже — в поднижнечелюстной и небных слюнных железах. Средний возраст больных составляет 58 лет. Для карциносаркомы характерен инфильтрирующий рост с деструкцией тканей. Почти 60% больных умирают от последствий рецидивов и метастазов опухоли, обычно в течение 30 мес со времени установления диагноза.

- **Метастазирующая смешанная опухоль** чаще наблюдается в околоушной железе, гораздо реже — в поднижнечелюстной и небных слюнных железах.

**Микроскопия.** Имеет такое же строение, как доброкачественная смешанная опухоль (плеоморфная аденома), но (в отличие от последней) характеризуется образованием метастазов, которые имеют строение, аналогичное первичной неоплазме.

**Прогноз:** проходит длительное время между возникновением первичного узла опухоли и появлением метастазов (от 1,5 лет до 51 года). В 50% случаев метастазирует в кости, в 30% — в лёгкие).

### БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА

Базальноклеточная аденокарцинома — злокачественный аналог базальноклеточной аденомы. Составляет приблизительно 1–2% всех злокачественных эпителиальных неоплазм слюнных желёз. В 91% случаев возникает в околоушной железе и лишь в 9% наблюдений — в поднижнечелюстной. Чаще обнаруживается в возрасте свыше 50 лет.

**Микроскопия.** Опухоль похожа на базальноклеточную аденому. В отличие от последней, она характеризуется инфильтрирующим и деструктивным ростом. В клетках новообразования отмечается митотическая активность. Приблизительно в трети всех опухолей обнаруживается перинеуральная инвазия.

**Прогноз.** Базальноклеточная аденокарцинома является низкоккачественным раком. Примерно у 25% больных отмечаются рецидивы, а у 12% — метастазы в шейных лимфатических узлах. Иногда обнаруживают метастазы в лёгких.

### НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК

Недифференцированный рак встречается редко, составляя приблизительно 0,4–1% эпителиальных новообразований слюнных желёз. Чаще возникает в околоушной железе, изредка — в поднижнечелюстной и малых слюнных железах. Наиболее часто встречаются 3 нижеописываемых подтипа недифференцированного рака.

- **Лимфоэпителиальный рак** (злокачественное лимфоэпителиальное поражение) наблюдается преимущественно в околоушной и поднижнечелюстной железах. Он может возникать на основе доброкачественного лимфоэпителиального поражения.

**Микроскопия.** Имеет одинаковое строение с лимфоэпителиальным раком носоглотки. Его подразделяют на низко- и высокозлокачественный.

**Прогноз:** у больных с низкоккачественным раком — более высокие значения выживаемости и низкая летальность, а с высокозлокачественным — высокая частота рецидивов, лимфогенных и гематогенных метастазов, и большая часть таких больных умирает в течение 2 лет со времени установления диагноза.

- **Недифференцированный крупноклеточный рак** чаще возникает у лиц на 6–9-м десятилетиях жизни.

**Макроскопия.** Слабо инкапсулированная опухоль, обладающая инфильтрирующим ростом. Как правило, прорастает в подлежащую кожу и в мягкие ткани.

**Микроскопия.** Состоит из полигональных или веретенообразных клеток, которые образуют пласты, трабекулы и тонкие тяжи, разделённые фиброваскулярной стромой. Обычно наблюдается высокая митотическая активность. Встречаются участки некроза.

**Прогноз:** более чем у половины больных наблюдаются рецидивы, метастазы в регионарных лимфатических узлах и во внутренних органах. Наихудший прогноз — при опухоли диаметром более 4 см.

- **Недифференцированный мелкоклеточный рак** — редкая опухоль, по гистологическому строению идентичная мелкоклеточному раку лёгкого. Чаще встречается в околоушной и малых слюнных железах. Образуется преимущественно на 5–7-м десятилетиях жизни.

**Макроскопически:** опухоль с нечёткими границами, характеризующаяся инфильтрирующим ростом.

**Прогноз:** метастазирует в шейные лимфатические узлы и во внутренние органы. Двухлетняя и пятилетняя выживаемость у больных с мелкоклеточным раком околоушной железы составляет соответственно 70% и 46%.

### НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Из доброкачественных неэпителиальных опухолей чаще наблюдаются гемангиома, лимфангиома и нейрофиброма, которые составляют около 50% опухолей слюнных желёз у детей и менее 5% у взрослых, а из злокачественных — преимущественно встречаются злокачественная гемангиоперицитомы, злокачественная шваннома, фибросаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитомы. Редко в слюнных железах возникают злокачественные лимфомы. Более 90% из них — неходженская лимфома.

**МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ**

Чаще в слюнные железы метастазируют злокачественные опухоли кожи области головы и шеи, а также злокачественные новообразования лёгких, почек и МЖ.

**ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ**

К наиболее важному опухолеподобному поражению слюнных желёз относится доброкачественное лимфоэпителиальное поражение (болезнь Микулича). Характеризуется развитием лимфоцитарного ин-

фильтрата, который замещает железистую паренхиму долек слюнных желёз. Отмечается пролиферация эпителиальных и миоэпителиальных клеток протоков, что приводит к формированию эпимиеоэпителиальных островков, сплошь замещающих внутридольковые протоки (рис. 11-23 на вклейке). Из предсуществующего доброкачественного лимфоэпителиального поражения могут развиваться неходжкенская лимфома и злокачественное лимфоэпителиальное поражение, которое является подтипом недифференцированного рака.

И.А. Морозов и Л.Л. Капуллер

В этой главе рассмотрены заболевания пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. Материалы по патологии печени и болезни жёлчного пузыря вынесены в главу 13.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВОДА\*

**Развитие пищевода.** Начало формирования пищевода происходит на 4-й нед эмбрионального развития, когда на вентральной поверхности пищеварительной трубки, смежной с глоточной кишкой, образуется маленький дивертикул. Он постепенно отделяется до эзофаготрахеальной (трахеопищеводной) перегородки. С ростом эмбриона пищевод быстро удлиняется. В течение 6-й нед беременности образуются круговая мышечная оболочка и относящиеся к ней клетки вегетативного ганглия. На 7-й нед кровеносные сосуды входят в подслизистую основу. Эпителий пищевода почти полностью заполняет просвет, на 7–8-й неделе пищевод имеет вид тяжа, заполненного призматическим эпителием. На 10-й нед за счёт апоптоза эпителия снова появляется просвет, который сохраняется в виде одного слоя призматических клеток, выстилающих поверхность трубки. На 4-м месяце беременности цилиндрические эпителиоциты полностью замещаются многослойным плоским эпителием. Остатки цилиндрического эпителия остаются в проксимальном и дистальном концах пищевода и дают начало пищеводным железам.

**Анатомия.** Пищевод — полый трубчатый орган. У взрослого человека он начинается от глоточно-пищеводного перехода на уровне 5–6-го шейного позвонка, проходит через заднее средостение и заканчивается в желудочно-пищеводном переходе. Просвет пищевода может расширяться до 2 см в переднезаднем направлении и до 3 см в поперечном. Длина варьирует от 18 см до 26 см в зависимости от конституциональных особенностей человека. Шейный отдел пищевода спереди граничит с трахеей, сзади с позвоночным столбом, а сбоку с долями щитовидной железы. На уровне 10-го грудного позвонка пищевод проходит через отверстие в диафрагме и входит в брюшную полость. Брюшной отдел пищевода короткий — от 0,5 см до 2,5 см, переходящий в кардиальный отдел желудка. Пищевод в норме имеет три сужения: входное («рот» пищевода), выходное (кардия) и сужение средней части, вызываемое дугой аорты.

**Гистология.** Стенка пищевода состоит из 4 оболочек: слизистой, подслизистой, мышечной и адвентициальной.

**Слизистая оболочка** представлена неороговевающим, многослойным плоским эпителием, поддерживаемым соединительной тканью собственной пластинки, пронизанной слоем гладких мышц (*muscularis mucosae*). Плоский эпителий состоит из базального, среднего и поверхностного слоёв. Базальный слой представлен базофильными клетками, способными к делению и пополнению клеточной популяции более поверхностных слоёв. Граница эпителиального пласта с собственной пластинкой неровная из-за выпячиваний сосочков последней в эпителий. В базальном слое эпителия можно найти интраэпителиальные меланоциты и аргирофильные клетки. Слизистая оболочка пищевода содержит также клетки лимфоидной ткани, прежде всего интерэпителиальные лимфоциты, представленные цитотоксическими Т-клетками, а также клетки Лангерханса (макрофаги). В соб-

\* Автор раздела «Заболевания пищевода» — И.А. Морозов.

ственной пластинке слизистой оболочки обнаруживаются Т-хелперы и В-лимфоциты.

*Muscularis mucosae* состоит из ГМК, которые отделяют собственную пластинку слизистой оболочки от подслизистой основы. Подслизистая основа состоит из волокнистых элементов соединительной ткани. В ней располагаются вырабатывающие муцин пищеводные железы, лимфоидные фолликулы, сосудистая сеть и майсснеровское нервное сплетение.

Поперечнополосатые волокна мышцы глоточного жома и крикофарингеальной мышцы накладываются и переплетаются с мышечной оболочкой шейного отдела пищевода на уровне 5–6-го шейных позвонков. Это соответствует уровню физиологического верхнего пищеводного сфинктера.

**Мышечная оболочка** пищевода состоит из 2 слоёв: внутреннего кольцевого и наружного продольного. Первый сантиметр проксимального пищевода состоит только из поперечнополосатых мышечных волокон. Следующие 6–8 см содержат поперечнополосатые и гладкие мышцы. Вся остальная часть мышечной оболочки образована только гладкими мышцами. Ниже диафрагмы внутренний круговой слой становится полукруглым. В нём обнаруживаются косо расположенные волокна желудочного типа, переходящие сюда с большой кривизны желудка. Между внутренним и наружным слоями мышечной оболочки располагается ауэрбаховское нервное сплетение.

**Адвентициальная оболочка** состоит из соединительной ткани с сетями нервного сплетения, сосудистых структур и эластических волокон. В области грудной клетки пищевод покрыт средостенной плеврой, а ниже — серозной оболочкой.

В стенке пищевода могут быть обнаружены островки желудочной слизистой оболочки, сальные железы и мелкие островки гиперпластических эпителиоцитов с внутриядерным гликогеном (гликогеногенный акантоз). Последние часто обнаруживаются при эзофагокопии в виде округлых белесоватых возвышенностей диаметром несколько миллиметров.

#### Иннервация

- Иннервация пищевода осуществляется главным образом волокнами вагосимпатических нервных стволов: шейная часть органа иннервируется возвратными нервами, грудная часть — главными стволами блуждающих нервов. Оба сплетения имеют многочисленные анастомозы друг с другом и с симпатическими волокнами. Симпатические волокна пищевода происходят из шейных и звёздчатого ганглиев, грудных узлов пограничного ствола и от большого чревного нерва. Интрамуральный нервный аппарат пищевода состоит из адвентициального, межмышечного и подслизистого нервных сплетений. Пищевод является рефлексогенной зоной. Чувствительные нервные образования располагаются на всём его протяжении и во всех слоях.

**Функция пищевода.** В момент сложнорефлекторного акта глотания проксимальная часть пищевода подтягивается к зеву и воронкообразно расширяется, принимая пищевой комок. Продвижение пищевого комка вдоль пищевода осуществляется благодаря возникновению

перистальтической волны, распространяющейся от глоточного до желудочного (кардиального) отверстий. Её скорость зависит от характера и свойств пищи, функционального состояния нервно-мышечных образований пищевода и центров, которым подконтрольна его моторика. При наличии в пищеводе раздражителя (остатков пищи или инородных тел) возникают вторичные волны перистальтических сокращений, которым акт глотания не предшествовал. Чаще всего они появляются в конечной трети пищевода и угасают в области кардии. Верхние отделы пищевода менее чувствительны к действию раздражителей.

#### Врождённые аномалии

- **Трахеоезофагеальные фистулы (свищи) и атрезии** возникают вследствие нарушения процессов удлинения и разделения первичной кишечной трубки на трахею и пищевод. Неполное слияние трахеоезофагеальной перегородки приводит к образованию фистулы. При этом пищевод и трахея имеют общую стенку. Если удлинение пищевода опережает клеточную пролиферацию, вентральные и дорсальные клетки могут формировать ткань трахеи, что ведёт к развитию атрезии пищевода (МКБ: Q39.0 Атрезия пищевода без свища, Q39.1 Атрезия пищевода с трахеально-пищеводным свищом, Q39.2 Врожденный трахеально-пищеводный свищ без атрезии). Существует несколько видов атрезии: полное отсутствие пищевода, два изолированных слепых или открытых мешка, а также различные варианты сочетания с одной или несколькими фистулами (свищами). *Клиническая картина* зависит от вида патологии, и диагноз можно установить вскоре после рождения ребёнка. У детей с атрезией и дистальной фистулой находят чрезмерное слюноотечение, приступы кашля, цианоз, вторичную регургитацию желудочного содержимого, а также пневмонию.
- **Врожденный стеноз пищевода** (МКБ: Q39.3 Врожденный стеноз и стриктура пищевода) встречается у одного из 25000 новорождённых. Эта аномалия развивается чаще всего в результате нарушения процесса разделения трахеи и пищевода. Врожденный стеноз (в отличие от атрезии), если он неполный, часто не диагностируется при рождении. Диагноз ставят гораздо позже, хотя *клинические признаки* в виде регургитации, удлинения пищевого времени, дисфагии и ущемления твёрдого пищевого комка у этих больных наблюдаются с рождения.
- **Врожденные дубликатуры, или удвоение пищевода** (МКБ: Q39.8 Другие врожденные аномалии пищевода) составляют около 15% всех дубликатур пищеварительного тракта. Они могут быть трубчатыми или кистозными. Возникают при нарушениях реканализации пищевода. В результате может сформироваться изолированная киста или, что гораздо реже, параллельный трубчатый канал. Дубликатура может быть связана с другими врожденными аномалиями. Как правило, эти аномалии протекают бессимптомно или с дисфагией.
- **Врожденная ахалазия пищевода** (МКБ: K22.0 Ахалазия кардиальной части) характеризуется недостаточностью перистальтики и отсутствием одновременного с актом глотания расслабления нижнего сфинктера пищевода, находящегося в состоянии гипертонуса. Наличие семейных случаев данной патологии предполагает генетические механизмы её развития. При-

чиной ахалазии является уменьшение или полное отсутствие нервных клеток, имеющих отношение к межмышечному сплетению, либо недоразвитие блуждающего нерва или его моторного ядра в мозге. У большинства детей клинические симптомы проявляются в возрасте старше 5 лет. *Ведущий симптом* — *дисфагия* при приёме пищи. Часто наблюдаются: регургитация, медленный приём пищи, рвота непереваренной пищей, приносящая быстрое облегчение, недостаточная прибавка массы тела, боли за грудиной, ночной кашель и рецидивирующая пневмония из-за аспирации содержимого пищевода.

- **Врождённая недостаточность кардии** (халазия пищевода; МКБ: Q39.8 Другие врождённые аномалии пищевода), как и предыдущее заболевание, возникает вследствие недоразвития нервно-мышечного аппарата эзофагокардиального сфинктера, реже из-за выпрямления эзофагофундального угла (Хиса). *Клиническая симптоматика* обусловлена недостаточностью кардии, приводящей к желудочно-пищеводному рефлюксу. После кормления часто возникает рвота.

### Дивертикул пищевода

Дивертикул пищевода (МКБ: Q39.6 Дивертикул пищевода) — слепое ограниченное мешковидное выпячивание его стенки, заполненное, как правило, остатками пищи.

#### Классификация

- Эта патология может быть врождённой или приобретённой. *Врождённые* дивертикулы развиваются вследствие неполноценности мышечной оболочки и соединительной ткани и формируются после рождения (с началом приёма пищи). *Приобретённые* дивертикулы формируются либо после воспалительного процесса с развитием стриктуры или рубца, либо после начала старения организма (из-за нарушения моторной функции или слабости соединительнотканного каркаса стенки органа).
- Различают *истинные* дивертикулы, у которых стенка состоит из всех слоёв пищевода, и *ложные*, в стенке которых отсутствует мышечная оболочка.

#### Локализация

Шейный отдел пищевода — наиболее частая локализация дивертикулов (до 70%). Это грыжевое выпячивание слизистой оболочки выше перстневидно-глоточной мышцы (в наиболее слабом участке задней стенки пищевода) называется фаринго-эзофагеальным дивертикулом Ценкера. Его возникновению способствует повышение внутрипросветного давления во время глотания, вследствие чего дивертикулы могут значительно увеличиваться в размерах и накапливать большое количество пищи. В стенке таких дивертикулов всегда имеются признаки хронического воспаления. *Клинически* фаринго-эзофагеальный дивертикул проявляется регургитацией пищи при отсутствии дисфагии. Отмечаются изжога, кашель, неловкость при глотании, повышенное слюноотделение, боли и неприятный запах изо рта. Из осложнений можно назвать повторяющиеся аспирационные пневмонии.

Дивертикулы в средней части пищевода (бифуркационные) или в наддиафрагмальной области (эпифренальные) встречаются гораздо реже (20%).

**Прогноз** благоприятный. Лишь при дивертикулах большого размера возникают осложнения в виде дивертикулита и перидивертикулита, вызываемых длительным застоем пищевых масс. Воспаление в стенке дивертикула всегда носит признаки хронического с гиперемией, отёком, нейтрофильной, лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрацией, фиброзом.

### Острый эзофагит

Острый эзофагит (МКБ: K20 Эзофагит) может возникнуть непосредственно при действии патологического агента (*первичный*) или быть осложнением других заболеваний (*вторичный*). Чаще всего вторичными бывают эзофагиты при инфекционных болезнях (дифтерии, скарлатине и др.). Различают *химические*, *термические*, *механические*, *инфекционные* (бактериальные, микозные и вирусные) и *аллергические* эзофагиты.

**Химические поражения пищевода**, вызванные приёмом жидких щелочных и кислотных веществ, — наиболее часто встречающаяся в клинике форма. Щёлочи, обычно не имеющие запаха и вкуса, не вызывают немедленных болей и рвотного рефлекса и потому приводят к более глубоким поражениям стенки пищевода в виде влажного некроза и тромбоза сосудов. Кислоты вызывают сильные боли и рвоту, приводя к немедленному некрозу слизистой оболочки и подслизистой основы пищевода. При этом образуется защитный струп, предотвращающий проникновение кислоты в более глубокие слои. В зависимости от концентрации выпитого химического агента различают 3 степени химического ожога: I — с отёком и эритемой слизистой и подслизистой оболочки; II — с вовлечением в патологический процесс внутренних слоёв мышечной оболочки; III — с повреждением всех оболочек стенки пищевода (вплоть до перфорации и проникновения химического агента в околопищеводную клетчатку и соседние органы).

**Микозы**. Среди инфекционных форм эзофагита наиболее часто встречаются микозы пищевода. Наиболее распространённой формой грибковых поражений является **кандидамикоз**. Причиной возникновения кандидозного эзофагита чаще всего служит применение современных антибиотиков широкого спектра действия, возникает он у ослабленных больных с ВИЧ-инфекцией, после пересадки органов, а также у получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований. Диагноз ставится легко при эзофагоскопии: по наличию множественных беловато-жёлтых налётов с периферической гиперемией слизистой оболочки, а также по обнаружению множественных спор и нитей грибов при микроскопии слизи или биоптата.

**Патоморфология**. Различают катаральный, фибринозный, эрозивный, язвенный, флегмонозный, геморрагический и гангренозный эзофагиты. При этом процесс (при отсутствии активного лечения) носит стадийный характер. Чаще наблюдаются сочетания признаков нескольких видов воспалительного процесса.

**Катаральный эзофагит** — наиболее распространённая форма воспаления пищевода. Эндоскопически отчётливо видны гиперемия, отёк и гиперпродукция слизи. При микроскопии: нарушения микроциркуляции в виде межклеточного отёка и диapedеза в

слизистой оболочке и подслизистой основе, незначительные повреждения эпителия и усиление его слушивания.

**Фибринозный** эзофагит (чаще встречается в виде осложнения при дифтерии и скарлатине) характеризуется наличием мощного слоя фибрина на поверхности слизистой оболочки. Тяжёлая форма фибринозного эзофагита может привести к стриктуре пищевода.

**Эрозивный** эзофагит, как правило, является осложнением катарального и развивается обычно при инфекционных заболеваниях.

**Язвенный** эзофагит возникает при значительной глубине некротического процесса и характеризуется единичными или множественными дефектами всех слоёв слизистой оболочки и подслизистой основы. Присутствуют макроскопические и микроскопические очаги кровоизлияний.

**Флегмонозный** эзофагит развивается при инфицировании механических повреждений задней стенки пищевода и быстро распространяется по слизистой оболочке. Характеризуется появлением гноя в крае дефекта слизистой оболочки, резким утолщением стенки пищевода и сглаживанием складок. Микроскопически: мощная нейтрофильная инфильтрация всех слоёв стенки пищевода и множественные диапедзные кровоизлияния.

**Геморрагический** эзофагит обычно сопровождает инфекционные заболевания и характеризуется множественными кровоизлияниями во всех оболочках пищевода.

**Гангренозный** (некротический) эзофагит встречается при тяжёлом течении ряда инфекционных заболеваний (корь, скарлатина, сыпной тиф). Макроскопически обнаруживаются гнойно-кровянистые наложения на слизистой оболочке, множество покрытых некротическими массами очагов и язвенные дефекты с неровными краями. В запущенных случаях осложняется кровотечением, перфорацией и развитием медиастинита.

**Исходы** острого эзофагита зависят от формы воспаления. За исключением катарального, все остальные виды воспаления приводят к образованию рубцов и стриктур.

## ХРОНИЧЕСКИЙ ЭЗОФАГИТ

Хронический эзофагит (МКБ: K20 Эзофагит) — длительно текущее поражение пищевода, которое возникает при длительном раздражении его слизистой оболочки алкоголем, курением, очень горячей пищей, токсинами, желудочным содержимым при его регургитации, а также при нарушении кровообращения или при хроническом воспалении, сопутствующем некоторым инфекционным заболеваниям (туберкулёз, сифилис).

### РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТ

Особая форма хронического эзофагита — рефлюкс-эзофагит (МКБ: K21.0 Гастроэзофагеаль-

ный рефлюкс с эзофагитом), который связан с нарушением замыкательной функции нижнего пищеводного сфинктера. Возникновению рефлюкс-эзофагита способствует ослабление механических факторов, формирующих антирефлюксный барьер — дистрофия мышечного аппарата ножек диафрагмы и увеличение кардиально-пищеводного угла Хиса. При недостаточности нижнего пищеводного сфинктера происходит заброс желудочного содержимого в пищевод. Рефлюкс-эзофагит может возникнуть при склеродермии из-за атрофии мышц кардии, при язвенной болезни вследствие функциональной недостаточности кардии, при длительном нахождении в пищеводе назогастрального зонда, после операций на дистальном отрезке пищевода, на диафрагме, желудке и после ваготомии.

**Клиническая картина.** Характерны боли за грудиной, изжога, иногда рвота, ночной кашель, а при тяжёлом течении болезни — эрозии, язвы, рубцовые стриктуры и укорочение пищевода. При эзофагоскопии в начальном периоде заметны гиперемия и отёк слизистой оболочки. При развитии болезни отмечаются эрозии и язвы, большое количество вязкой слизи. Часто видны признаки акантоза в виде участков (бляшек) уплотнённого эпителия серовато-белого цвета, выступающих над поверхностью слизистой оболочки.

**Микроскопия.** При микроскопическом исследовании биоптата: дистрофические изменения эпителия с атрофией железистого аппарата, уплотнение и гиперплазия базального слоя эпителиоцитов. В слизистой оболочке заметно удлинение сосочков. Лимфоцитарная инфильтрация не превышает средней степени выраженности. Более заметна эозинофильная и нейтрофильная инфильтрация. В подслизистой и мышечной оболочках часто отмечается фиброз.

Рефлюкс-эзофагит всегда сопровождается эрозиями и язвами. Их наличие и размеры, наблюдаемые эндоскопически, легли в основу международной Лос-Анджелесской классификации. В соответствии с ней выделяют 4 степени поражения:

- A** — дефекты слизистой оболочки пищевода в пределах её складок, и каждый не более 5 мм;
- B** — по крайней мере один дефект размером больше 5 мм, но в пределах одной складки слизистой оболочки и не захватывает пространство между двумя складками;
- C** — дефекты поверхности, которые захватывают слизистую оболочку между вершинами складок, но не по всей окружности пищевода.
- D** — выраженные дефекты слизистой оболочки, занимающие почти 75% окружности пищевода.

**Исходы.** Наиболее частый исход рефлюкс-эзофагита — возникновение стриктуры пищевода разной степени выраженности. Язвенные кровотечения сопровождаются постгеморрагической анемией, а впоследствии образованием рубцов. Реже наблюдаются аспирация и аспирационная пневмония, ларингос-



пазм. Малигнизация при рефлюкс-эзофагите происходит в 7–11% случаев, но она наблюдается, как правило, при пищеводе Берретта, который относят к исходам хронического эзофагита и считают предраковым состоянием.

### Пищевод Берретта

Пищеводом Берретта (МКБ: K22 Другие болезни пищевода) называют циркулярное замещение многослойного плоского эпителия дистальной части пищевода однослойным цилиндрическим эпителием желудочного или/и кишечного типа. Частота аденокарцином при наличии пищевода Берретта в 30 раз (по некоторым данным, в 125 раз) выше, чем в общей популяции. Вследствие этого пищевод Берретта считают предраковым состоянием.

**Этиология.** Причиной возникновения пищевода Берретта служит рефлюкс желудочного содержимого. Длина пищевода Берретта должна составлять не менее 3 см (1% взрослой популяции). Однако он чаще наблюдается в более коротком сегменте пищевода (от 8 до 20% взрослых).

**Морфология.** При гистологическом исследовании биопсийного материала на месте многослойного плоского эпителия находят элементы трёх видов желёз: одни сходны с фундальными, другие с кардиальными, третьи с кишечными. Эти железы расположены мозаично, и преобладание того или иного вида связывают с химическим составом рефлюксата. В последние годы кишечный эпителий в пищеводе Берретта получил название «специализированного призматического эпителия», и именно его связывают с возможностью злокачественной трансформации и относят к предраковым изменениям. Наличие бокаловидных клеток является несомненным признаком кишечной метаплазии. Но при дифференциально-диагностическом анализе следует обращать внимание преимущественно на «небокаловидные» клетки, наличие которых свидетельствует о неполной (толстокишечной) метаплазии. Такая метаплазия относится к предраковым изменениям.

### ГРЫЖА ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (МКБ: Q40.1 Врождённая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы) — выход желудка через расширенное пищеводное отверстие диафрагмы в грудную полость. Такие грыжи часто не распознаются в течение жизни и случайно обнаруживаются при рентгенологическом или эндоскопическом обследовании. Распространённость их очень велика. **Механизмы** возникновения грыж — *тракционный* (укорочение пищевода по каким-либо причинам) и *пульсионный* (слабость соединительной ткани, возрастная инволюция). Чаще гастроэнтеролог встречается с пульсионной грыжей у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и синдромом запора.

**Типы грыж.** Выделяют 2 типа грыж: скользящую (аксиальную) и параэзофагеальную.

Скользкая грыжа — расширенное пищеводное отверстие диафрагмы и слабость циркулярной соединительной ткани, позволяющие даже при незначительном колебании внутрибрюшного давления подниматься и опускаться кардиальному отделу желудка относительно диафрагмы. Течение, как правило, бессимптомное, и только в некоторых случаях скользящая грыжа приводит к рефлюкс-эзофагиту.

Параэзофагеальная грыжа характеризуется выпячиванием дна желудка выше диафрагмы (рядом с пищеводом) через дефект соединительнотканной мембраны, которая ограничивает пищеводное отверстие. Грыжа прогрессивно увеличивается, отверстие становится шире. В запущенных случаях значительная часть желудка может оказаться в грудной клетке. Параэзофагеальные грыжи опасны возможностью ущемления желудка в грыжевых воротах.

**Клинические симптомы:** боль, изжога, отрыжка, дисфагия, редко кровотечение. В случае больших параэзофагеальных грыж — затруднение дыхания.

### ОПУХОЛИ ПИЩЕВОДА

Опухоли пищевода подразделяют на *доброкачественные* и *злокачественные*, *эпителиальные* и *мезенхимальные*.

#### Доброкачественные опухоли

Доброкачественные опухоли пищевода (МКБ: D13.0 Доброкачественное новообразование пищевода) представлены, как правило, мезенхимальными опухолями; эпителиальные встречаются реже.

**Лейомиома пищевода** — наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль пищевода. Лейомиомы составляют 2/3 доброкачественных опухолей пищевода. Они развиваются в мышечной оболочке пищевода и не вовлекают в процесс слизистую оболочку. Страдают в основном мужчины средних лет и пожилые. Лейомиомы часто протекают бессимптомно и обнаруживаются случайно на вскрытии или при проведении рентгенографии или эзофагоскопии по другому поводу. Если лейомиомы достигают размеров 5 см и более, у пациентов возникает дисфагия. Биопсия противопоказана из-за возможного повреждения слизистой оболочки, что в дальнейшем осложняет оперативное лечение. Локализуются в нижних отделах пищевода. Развиваются внутривенно, покрыты слизистой оболочкой, имеют один узел, редко два или три. На разрезе опухоль серо-белая, часто с участками кальциноза. Слизистая оболочка над опухолью не изменена. **Микроскопия.** При гистологическом исследовании гладкомышечная опухоль состоит из переплетенных веретенообразных клеток с миофибриллами. Дифференциация между доброкачественной и злокачественной опухолями трудна и основывается на размере опухоли, числе митозов, степени ядерного полиморфизма и местной инфильтрации.

**Липомы, фибролипомы и миксофибромы** — доброкачественные опухоли, растущие в просвет пищевода. По

строению они не отличаются от аналогичных опухолей другой локализации. Клиническая симптоматика аналогична другим интраэзофагеальным поражениям: наблюдаются дисфагия, изредка отрыжка и похудание.

**Доброкачественные эпителиальные опухоли пищевода** представлены преимущественно плоскоклеточными папилломами. Это редкое заболевание. Папилломы могут быть единичными и множественными. Возникновение их связывают с инфицированием вирусом папилломы. Течение бессимптомное, опухоль не малигнизируется.

### Злокачественные опухоли пищевода

Среди злокачественных опухолей пищевода (МКБ: C15 Злокачественное новообразование пищевода, D00.1 Карцинома *in situ* пищевода) наибольшее значение имеет рак пищевода.

**Рак пищевода** составляет до 5% всех злокачественных опухолей. У мужчин рак пищевода встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. Около половины случаев рака находят в средней трети пищевода, остальные поровну в нижней и верхней третях. Происходит из эпителия слизистой оболочки, выводных и секреторных отделов слизистых желёз пищевода или эктопированных в пищевод желёз желудка, а также при неполной (кишечной) метаплазии при пищеводе Берретта.

**Предрасполагающие факторы** развития рака пищевода: хроническое раздражение слизистой оболочки горячей грубой пищей, алкоголем, курением, хроническое воспаление и язвы, анатомические изменения (эктопия цилиндрического эпителия и желудочных желёз, дивертикулы, грыжи диафрагмы), а также алиментарные факторы (большое количество нитрозаминов, плесневых грибов, дефицит витаминов А, С и группы В). С морфологической точки зрения в качестве предраковых изменений наибольшее значение имеют *метаплазия* и *дисплазия* эпителия слизистой оболочки.

**Клиническая симптоматика** при раке пищевода имеет неспецифический характер. Раньше других симптомов появляется дисфагия, которая при уменьшении диаметра пищевода на 30–50% вызывает болезненность при глотании, дисфонию. К этому моменту большинство опухолей уже неоперабельны.

**Макроскопически** опухоли подразделяют на *экзофитные* (полипообразные и язвенные) и *эндофитные*. Большие экзофитные раки обтурируют просвет пищевода. Эндофитный рак постепенно суживает пищевод. Различают *кольцевидный плотный* рак с циркулярной формой роста, *сосочковый* (узловой, ворсинчатый, бородавчатый) с экзофитной формой роста и *изъязвлённый* (чаще эндофитный) рак. Кольцевидный плотный рак имеет вид плотного опухолевидного образования, циркулярно охватывающего стенку пищевода и вызывающего сужение его просвета (клинически проявляется дисфагией). При распаде опухоли проходимость пищевода может восстанавливаться. Сосочковый рак имеет вид гриба на толстой ножке с неровной поверхностью, легко распадается и изъязвляется. Изъязвлённый рак — овальной формы язва с неровными утолщёнными краями.

**Микроскопически** раки пищевода подразделяют на *карциному *in situ*, плоскоклеточный рак, аденокарциному, железисто-плоскоклеточный, железисто-кистозный, мукоэпидермальный и недифференцированный*. Наиболее часто встречается плоскоклеточный рак. Большинство представляет *хорошо дифференцированный плоскоклеточный рак* разной степени кератинизации. Встречается *малодифференцированный рак* из веретенообразных клеток.

За пределами пищевода рак прорастает в корни лёгких, аорту, позвоночник, трахею, бронхи, образуя пищеводно-трахеальные и пищеводно-бронхиальные свищи, вызывая медиастинит, плеврит, перикардит, кровотечения из крупных сосудов.

**Метастазы.** Метастазирует рак пищевода преимущественно лимфогенно. Характерно раннее метастазирование в средостение, клеточные пространства шеи, надключичные области и лимфатические узлы верхнего отдела малого сальника. Кроме того, наблюдаются «перескакивающие» метастазы в отдалённые лимфатические узлы. Гематогенные метастазы чаще всего бывают в печень, лёгкие, костную систему и головной мозг.

**Аденокарцинома.** На втором месте по частоте находится аденокарцинома, чаще всего развивающаяся у пациентов с пищеводом Берретта. Редкие опухоли пищевода — мукоэпидермоидная карцинома и аденокистозная карцинома. Аденокарцинома составляет приблизительно 1/3 злокачественных новообразований пищевода. В последние годы отмечено резкое увеличение частоты аденокарцином пищевода. Как правило, эта опухоль развивается из эпителиоцитов при неполной метаплазии эпителия пищевода. Реже аденокарциномы переходят из кардиального отдела желудка в пищевод. Признаки заболевания такие же, как и при плоскоклеточном раке пищевода. Пятилетняя выживаемость около 20%.

**Злокачественные неэпителиальные опухоли пищевода** — редкая группа новообразований, она составляет 1–1,5% всех злокачественных опухолей. К ней относятся лейомиосаркомы, карциносаркомы, рабдосаркомы, меланомы. Наиболее часто встречается лейомиосаркома.

**Осложнения** вызывают прорастание в соседние органы (трахея, плевра, средостение, желудок), в результате чего образуются свищи и развиваются перикардит, аспирационная пневмония, абсцесс и гангрена лёгкого, эмпиема плевры и медиастинит. Кроме того, рано появляется кахексия.

**Исход** при злокачественных новообразованиях пищевода неблагоприятный.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА\*

**Анатомия.** Длина желудка взрослого мужчины составляет 15–18 см; в поперечнике 12–14 см; толщина стенки около 2–3 мм; объём до 3 л. Размер и форма желудка изменчивы, зависят от возраста, конституции, положения в брюшной полости и степени наполнения.

\* Автор раздела «Заболевания желудка» — И.А. Морозов.

Относительно номенклатуры отделов желудка единого мнения нет. Рентгенологи, хирурги, анатомы, гистологи и физиологи руководствуются своими классификациями. По функциональным признакам желудок разделён на две части: меньшую дистальную (щелочная реакция секрета, продуцирует незначительное количество изомеров пепсина и слизи) и большую проксимальную (резко кислая реакция секрета, содержащего соляную кислоту, пепсин и слизь). Анатомы желудок подразделяют на кардиальную и пилорическую части. Кардиальная складывается из собственно кардиальной области, дна (свода) и тела, а пилорическая — из привратника и пилорического канала. Гистологи выделяют три зоны: кардиальный отдел; тело и дно; пилорический отдел.

## ГИСТОЛОГИЯ

В стенке желудка различают слизистую (*tunica mucosa*), подслизистую (*t. submucosa*), наружную мышечную (*t. muscularis externa*) и серозную (*t. serosa*) оболочки. В составе слизистой оболочки выделяют эпителий, собственную пластинку (*lamina propria*) и мышечную пластинку (*l. muscularis mucosae*). Три внешние оболочки разных отделов желудка схожи между собой, и только слизистая оболочка имеет структурные и функциональные отличия.

**Кровоснабжение** желудка обеспечивают артерии, отходящие от чревного ствола. Они образуют сплетение в подслизистой основе, откуда артериальные микрососуды проникают в слизистую оболочку. От них перпендикулярно поверхности отходят капилляры, поднимаются до эпителиальной выстилки и образуют сеть, окружающую железы.

**Иннервация** желудка осуществляется экстрамуральными (блуждающие, чревные, диафрагмальные) нервами и интрамуральной нервной системой. Парасимпатическая иннервация обеспечивается посредством блуждающих нервов, содержащих преганглионарные волокна. Симпатическая иннервация осуществляется волокнами, идущими в составе вагосимпатических стволов блуждающих нервов и волокнами чревных нервов, достигающих желудка в составе брыжеечных нервов. Интрамуральная система представлена 3 сплетениями: подслизистым (майсснерово), межмышечным (ауэрбахово) и подсерозным (воробьёвское).

**Функции желудка** состоят в продолжении механической переработки пищи, начатой в ротовой полости, начального гидролиза пищевых полимеров, перемешивании нутриентов с компонентами желудочного сока и эвакуации образовавшегося полужидкого химуса в двенадцатиперстную кишку. Все эти функции реализуются за счёт сокращений мышечной оболочки и секреции желудочного сока. Последний имеет сложный и необычный состав органических и неорганических компонентов. Он чётко соответствует количеству и качеству пищи. При этом секреторная активность координирована с моторикой. В сутки у человека при обычном пищевом режиме выделяется 2–2,5 л сока. Основным неорганическим компонентом желудочного сока является *соляная кислота*. Кислотность содержимого желудка натощак низкая (рН 6,0 и выше). Она резко возрастает после приёма пищи и при стиму-

ляции секреции (рН 1,5). Для оценки секреции НСЛ важно знать не только рН, но и количество и интенсивность её секреции. Основным энзиматическим компонентом сока является *пепсин*, который образуется при активации в кислой среде пепсиногена. Две его изоформы имеют различный оптимум действия при рН 1,5–2 и при 3,2–3,5. Помимо пепсина, в соке имеются небольшие количества других протеолитических ферментов. Желудок выполняет и ряд непитаеварительных функций. Этот орган обладает выраженной экскреторной способностью и является участником водно-солевого обмена. Кроме того, в желудке синтезируется и секретируется антианемический *фактор Касла*.

## ЖЕЛЕЗЫ ЖЕЛУДКА

- **Кардиальные железы** относятся к простым трубчатым, с разветвлёнными концевыми отделами. Протяжённость этого отдела у человека от 0,5 см до 4 см. Железы короткие, расположены редко. В них выделяют вставочные и концевые отделы. Эпителий вставочных отделов состоит из промежуточных и обкладочных клеток, а концевых — из мукоидных, обкладочных и эндокринных.

На границе кардиального отдела с фундальным расположена *первая интермедиарная зона* (0,5–1,5 см). Здесь железы приобретают трубчатую форму, количество их увеличивается. В эпителии концевых отделов появляются вначале единичные главные клетки, а затем их группы. Возрастает число париетальных клеток.

- **Главные железы** (фундальные, собственно желудочные) занимают в желудке наибольшее пространство, но в области малой кривизны располагаются на узком участке, имеющем вид дорожки. Они относятся к простым неразветвлённым или слабо разветвлённым трубчатым железам. Просветы желёз узкие (30–50 мкм), длина различна и зависит от топографических и возрастных особенностей. В среднем у здорового человека длина колеблется в пределах 0,6–0,8 мм. В узкие и глубокие желудочные ямки открываются, как правило, две железы, в которых различают шейку, тело и концевой отдел (дно). Шейка желёз, являющаяся герминативной зоной, помимо промежуточных и единичных париетальных клеток, содержит стволовые клетки, дающие начало всем другим клеточным элементам железы. Тело состоит из немногочисленных слизистых клеток, главных, эндокринных и большого числа париетальных клеток. Основную массу концевых отделов составляют главные клетки. Здесь же расположены и другие клетки на разной стадии инволюции и распада, поскольку именно в дне желёз происходит завершение жизненного цикла железистого эпителия, его дегенерация с развитием признаков жировой дистрофии и гибель по апоптозному механизму.

*Вторая интермедиарная зона* (1,5–2 см) соответствует преддверию привратника. Количество и размер желёз в этой зоне уменьшаются. В нижних отделах желёз много мукоидных и мало главных клеток.

- **Пилорические железы** занимают область привратника шириной 4,5–5,5 см, но на малой кривизне они простираются дальше, чем на большой. В направлении к двенадцатиперстной кишке количество желёз нарастает. Желудочные ямки крупные и глубокие, в

них открывается несколько желёз. Вставочные отделы выстланы мукоидными элементами, секреция которых незначительна, а митотическая активность велика. Концевые отделы пилорических желёз образованы мукоидными, редкими обкладочными и эндокринными клетками.

### Типы клеток желудка

- **Слизистые клетки.** Внутренняя поверхность желудка покрыта однослойным высокопризматическим поверхностным эпителием, непрерывно выделяющим слизистый (мукоидный) секрет. Секрет даёт ШИК-положительную реакцию вследствие содержания в нём нейтральных гликопротеинов с 1,2-гликолевыми группами, имеющими «пассивную» защитную функцию. Кислые гликопротеины в секрете желудка не обнаруживаются. В состав желудочного сока и поверхностной слизи входят сиало- и сульфогликопротеиды, имеющие «активные» защитные свойства. Они могут непосредственно инактивировать пепсин, снижая его протеолитическую активность в отношении эпителия, а также образовывать резистентные к пепсину комплексы. Слизистый секрет поверхностного и шеечного эпителия образует на поверхности защитный гидрофобный слой слизи толщиной 0,5–1,5 мм, обладающий свойствами геля. Гидрофобность слизи обеспечивают поверхностно-активные фосфолипиды, синтез которых регулируют Пг.

Слизистые клетки шейки желёз (добавочные, или шеечные, мукоциты) так же, как и поверхностные, располагаются во всех отделах слизистой оболочки. В их названии отражена локализация клеток. Апикальная часть цитоплазмы заполнена секретом, содержащим нейтральные гликопротеины, а при гиперсекреции соляной кислоты — и сиаломуцины. Обнаружен в них и пепсиноген, основным источником которого являются главные клетки.

- **Главные клетки** расположены в средней и базальной части фундальных желёз и занимают около 25% клеточной массы слизистой оболочки. Основные функции — синтез и секреция пепсиногена. Клетки имеют трапециевидную форму с базально расположенным ядром. Отличительной особенностью главных клеток является хорошо развитая шероховатая эндоплазматическая сеть, ответственная за синтез белка «на экспорт». Надъядерная зона занята большим количеством зимогенных секреторных гранул. В них содержатся фракции пепсиногена, небольшое количество липазы и прохимозина. В отличие от панкреатической, желудочная липаза стабильна и активна в кислой среде. Химозин обладает специфической протеолитической активностью в отношении пептидов казеина.
- **Парietальные клетки** занимают значительную часть перешейка и средней части главных желёз. На их долю приходится 40% клеточной массы желёз. Форма клеток трапециевидная с широким основанием и расположенным базально ядром. Выполнение основной функции париетальных клеток (секреция соляной кислоты) требует огромных затрат энергии. Для этого у париетальной клетки имеется хорошо развитый митохондриальный аппарат, который занимает 35–45% площади среза цитоплазмы. В париетальных клетках существует комплекс секреторных мембран, распределённый по компартаментам: тубуловезикулам, сек-

реторным каналам с микроворсинками, двухконтурным складкам латеральной и базальной плазмолеммы. В процессе секреторного цикла секреторные мембраны циклически перемещаются из одного компартамента в другой, обеспечивая их многократное использование и объясняя необыкновенно длительную жизнь (более 1 года) париетальных клеток. Тубуловезикулы образуются при отпочковывании от складок базальной плазмолеммы, захватывая сорбированные на ней ионы хлора. В процессе подготовки к секреции тубуловезикулы продвигаются к внутриклеточным секреторным каналам и (проходя через митохондриальное сито) принимают внутрь себя при помощи  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы ионы водорода. После поступления стимула к секреции тубуловезикулы сливаются с мембраной внутриклеточных канальцев и изливают в их просвет соляную кислоту. После этого образовавшийся на микроворсинках канальцев избыток секреторных мембран начинает перемещаться через латеральную плазмолемму на базальной складки, и цикл возобновляется. Наряду с соляной кислотой париетальные клетки секретируют и внутренний фактор Касла, с отсутствием которого связано развитие пернициозной анемии.

- **Эндокринные клетки.** Функцию слизистой оболочки желудка регулируют многие нервные и гуморальные механизмы. Важную роль при этом играет местная (автономная) эндокринная система, в которую входит большая группа клеток, вырабатывающих пептиды и биогенные амины. Эти клетки могут быть открытого и закрытого типов. Апикальная часть клеток открытого типа достигает поверхности слизистой оболочки и покрыта длинными немногочисленными микроворсинками, играющими функцию рецептора, воспринимающего химические воздействия и изменения рН желудочного содержимого. Характерный признак всех эндокринных клеток — наличие в базальной части секреторных гранул, по форме, размерам и содержанию которых эти клетки удаётся классифицировать. Гормоны и амины, содержащиеся в гранулах, секретируются в собственную пластинку и в кровь, а также доставляются к соседним клеткам (паракринная секреция). Большинство эндокринных клеток расположено в эпителии желёз, но могут обнаруживаться и в собственной пластинке.

В желудке идентифицировано 10 видов эндокринных клеток. В фундальном отделе наиболее частый вид эндокриноцитов — энтерохромоафиноподобные (ECL) клетки. Они составляют 35% всех эндокриноцитов. D-клетки и EC-клетки — по 25%; остальные 15% приходятся на клетки A, AL, P и X. В антральном отделе к ним прибавляются гастринпродуцирующие G-клетки и PP-клетки.

Наибольшее значение в регуляции функций желудка имеют эндокриноциты ECL, G и D. ECL-клетки вырабатывают гистамин, G — гастрин и D — соматостатин. Наличие клеток, вырабатывающих разнонаправленного эффекта гормоны, требует обязательной комплексной оценки эндокриноцитов при морфологическом исследовании. Так, гиперплазия и гиперфункция G-клеток может никак не отразиться на секреции HCl, если она сопровождается аналогичными изменениями D-клеток. В то же время нарушение соотношения между этими клетками может сказаться на секреции HCl.

- **Клетки, инфильтрирующие слизистую оболочку.** Среди инфильтративных элементов слизистой оболочки наибольшее значение имеют клетки лимфоидной ткани, являющиеся морфологическим субстратом иммунной системы. В лимфоидной ткани желудка различают: межэпителиальные лимфоциты, инфильтрирующие эпителиальный пласт; лимфоциты и плазматические клетки, инфильтрирующие собственную пластинку. В норме количество межэпителиальных лимфоцитов составляет 5–6 на 100 поверхностных эпителиоцитов. Большинство межэпителиальных лимфоцитов относится к Т-клеткам, они являются преимущественно Т-супрессорами/цитолитическими клетками. Т-хелперов/индуцеров среди них очень мало. В инфильтрате собственной пластинки преобладают плазматические клетки; их втрое больше чем лимфоцитов. Среди лимфоцитов Т-клетки (преимущественно Т-хелперы) встречаются чаще, чем В-клетки. В плазматических клетках иммуноморфологически можно обнаружить все классы Ig, но почти 80% из них синтезируют IgA. Помимо упомянутых клеточных элементов, в слизистой оболочке всегда присутствуют тучные клетки и макрофаги. Последние принимают участие в обеспечении неспецифической резистентности, а также в процессинге Ag.

### ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ

К врождённым аномалиям желудка относятся изменения формы (желудок в виде рога, песочных часов), дивертикулы, стеноз привратника.

- **Врождённый стеноз привратника** (пилоростеноз; МКБ: Q40.0 Врождённый гипертрофический пилоростеноз) — утолщение и уплотнение привратника за счёт гипертрофии циркулярной мышечной оболочки, что приводит к затруднению эвакуации химуса из желудка. Встречается примерно в 3–4 случаях на 1000 родов (у мальчиков в 4 раза чаще, чем у девочек). *Клинически:* рвота «фонтаном», дегидратация, запоры и плохая прибавка массы тела, приводящая к гемодинамическим расстройствам. Препграда в привратнике ведёт к расширению проксимальных отделов желудка и истончению их стенки. *Патоморфологически* выявляется циркулярная гипертрофия мышечной оболочки. В мышечной оболочке наблюдаются фиброз, гипертрофия. Расположение ГМК беспорядочное.
- **Дивертикул желудка** (МКБ: K31.4 Дивертикул желудка, Q40.2 Другие уточнённые пороки развития желудка) в 75% случаев встречаются на задней стенке желудка (обычно в 2 см от пищеводно-желудочного соединения). Если нет воспаления, кровотечения или перфорации, подобные врождённые поражения бессимптомны. Встречаются редко и обычно обнаруживаются случайно при рентгенологическом исследовании желудка. При воспалении дивертикула — дивертикулите — клиническая картина напоминает симптомы язвы желудка.

## Гастрит

Гастрит — поражение слизистой оболочки желудка преимущественно воспалительного характера. Гастриты принято разделять на острые и хронические.

«Гастрит» — понятие морфологическое, и о наличии острого или хронического воспаления в желудке можно говорить лишь тогда, когда оно обнаружено при гистологическом исследовании биоптата. Поэтому клиницист до морфологической верификации воспаления вправе оперировать только синдромологическим термином «неязвенная диспепсия».

### ОСТРЫЙ ГАСТРИТ

**МКБ:** K29.0 Острый геморрагический гастрит, K29.1 Другие острые гастриты.

**Этиология и патогенез.** Причинами острого гастрита могут быть *алиментарные* факторы (недоброкачественная пища), *химические* раздражители (алкоголь; прижигающие вещества — кислоты и щёлочи; денатурирующие — формальдегид и тринитрофенол; ЛС (в первую очередь, НПВС), *инфекционные* агенты (*Helicobacter pylori*, стрептококки, стафилококки, сальмонеллы), а также *расстройства кровообращения* (при шоке, стрессовых реакциях, тяжёлых заболеваниях).

**Клиническая симптоматика** отсутствует у 30% пациентов. У остальных наблюдаются диспептические расстройства.

**Классификация острого гастрита.** По локализации различают *диффузный* и *очаговый* гастрит (*фундальный, антральный, пилороантральный, пилородуоденальный*). По характеру воспаления — *катаральный, фибринозный, гнойный, некротический*.

*Катаральный* гастрит макроскопически характеризуется утолщением слизистой оболочки, гиперемией, гиперсекрецией слизи, иногда эрозиями. При гистологическом исследовании: дистрофия, некроз и слущивание поверхностного эпителия, пропитывание серозным или серозно-слизистым экссудатом, диapedезные кровоизлияния, отёк и гиперемия, инфильтрация нейтрофилами.

*Фибринозный* гастрит отличается тем, что на поверхности утолщённой слизистой оболочки образуется *фибринозная плёнка* серого или жёлто-коричневого цвета. В зависимости от глубины некроза различают *крупозный* (поверхностный) и *дифтеритический* (глубокий) фибринозный гастрит.

*Гнойный* (флегмонозный) гастрит — редкая форма, осложняет травмы желудка, язвы и изъязвлённый рак. Макроскопически характеризуется утолщением стенки, сглаживанием и огрублением складок, фибринозно-гнойными наложениями. Микроскопически: гиперемия сосудов слизистой и серозной оболочек, диффузная нейтрофильная инфильтрация всех слоёв, кровоизлияния в слизистую оболочку и её деструкция.

*Некротический* (коррозивный) гастрит — редкая форма, возникает при отравлениях химическими веществами, прижигающими слизистую. Некроз может быть различной глубины (поверхностный или глубокий), при отторжении некротических масс образуются эрозии и язвы.

**Исходы и осложнения** острого гастрита зависят от формы и глубины поражения слизистой оболочки. Катаральный гастрит обычно заканчивается полным выздоровлением и восстановлением слизистой оболочки. При инфекции *Helicobacter pylori* возможен переход в хронический гастрит. Эрозивный и некротический гастрит может дать *профузное кровотечение, перфорацию стенки желудка*. При флегмонозном гастрите возникают *перигастрит, медиастинит, гнойный плеврит, поддиафрагмальный абсцесс, тромбоз вен, абсцесс печени*.

## ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

**МКБ:** K29.3 Хронический поверхностный гастрит, K29.4 Хронический атрофический гастрит, K29.5 Хронический гастрит неуточнённый.

Заболевание характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки желудка, нарушением регенерации эпителия с морфо-функциональной его перестройкой, склонностью к прогрессированию, развитием атрофии и секреторной недостаточности, лежащими в основе расстройств пищеварения. Ведущим признаком гастрита (наряду с воспалительными и дистрофическими процессами) является дисрегенерация — нарушение клеточного обновления эпителия желудка. Актуальность проблемы хронического гастрита состоит в том, что рак желудка не развивается из нормальной слизистой оболочки желудка, а ему предшествует выраженный хронический (чаще хеликобактер-ассоциированный) гастрит. Хронический гастрит составляет 80–85% всех болезней желудка.

**Этиология и патогенез.** Хронический гастрит вызывают длительно действующие экзо- и эндогенные факторы: *инфекции (Helicobacter pylori), химические* (НПВС, алкоголь, аутоинтоксикация), *радиационные и термические поражения, иммунологические факторы, нейроэндокринные расстройства*, регургитация дуоденального содержимого (*рефлюкс*). Наиболее важным этиологическим агентом бактериального гастрита является *Helicobacter pylori*, на долю которого приходится 70–90%. Многочисленные исследования подтвердили этиологическую роль *H. pylori* в развитии гастрита. При этом поражается пре-

имущественно антральный отдел. Возбудитель располагается под слоем слизи, защищающей его от бактерицидного действия соляной кислоты. В желудок *H. pylori* попадает орально-оральным или фекально-оральным путём; возможно также заражение при инструментальных исследованиях (фиброгастроскопия, желудочное и дуоденальное зондирование и др.). Течение всех видов хронического гастрита прогрессирующее, приводящее к развитию атрофии эпителия и желёз. При этом атрофический процесс при аутоиммунном гастрите идёт с тела (дна) желудка, при бактериальном гастрите — начинается в антральном отделе и постепенно распространяется на другие отделы.

**Классификация.** С 1996 г. гастроэнтерологи пользуются классификацией, которая опубликована как «Модифицированная Сиднейская система»: выделено 3 основные категории гастрита: острый, хронический и особые формы. Хронические гастриты подразделены на неатрофические, атрофические и особые формы (табл. 12-1). В категорию «особые формы» попали как морфологические термины (лимфоцитарный, гранулематозный, эозинофильный), так и этиологические (химический, радиационный, инфекционный). Атрофические гастриты подразделяют на аутоиммунные и мультифокальные.

- **Аутоиммунный гастрит** клинически характеризуется ахилией и макроцитарной гиперхромной анемией, а морфологически — резко выраженной атрофией фундальных желёз в сочетании с кишечной метаплазией. Его частота 5–10%. Антральная слизистая оболочка, как правило, не страдает; в ней наблюдаются лишь картины поверхностного гастрита. *Морфология:* характерным морфологическим признаком пилорических желёз при аутоиммунном гастрите является гиперплазия G-клеток, проявляющаяся гипергастринемией, а также других видов эндокриноцитов (ECL, P, D). Аутоиммунный механизм возникновения подтверждается наличием в крови больных АТ к париетальным клеткам, внутреннему фактору и к  $H^+, K^+$ -АТФазе. В фундальном отделе отмечается выраженная лимфоцитарная инфильтрация В-клетками и Т-хелперами. В то же время резко снижается количество IgA-плазматических клеток, но возрастает число IgG-плазматических клеток.

В развитии первичных изменений при данном виде гастрита определённую роль играет инфекция *H. pylori* с особым антигенным профилем. Аутоиммунный гастрит отличает ускоренное прогрессирование, особенно в стадиях тяжёлого поражения и у больных старше 50 лет.

- **Хронический хеликобактерный гастрит** — наиболее часто встречающаяся форма гастрита (не менее 90% случаев). *Этиологическая роль H. pylori* для хронического гастрита доказана [96a]. Развивается при инфицировании в детском и юношеском возрасте. Час-

Таблица 12–1. Модифицированная Сиднейская система

Тип гастрита	Синонимы	Этиологические факторы
Неатрофический	Поверхностный, диффузный антральный, хронический антральный, интерстициальный, гиперсекреторный, тип В	<i>H. pylori</i> , другие факторы
Атрофический		
Аутоиммунный	Тип А, диффузный	Аутоиммунный
	Тела желудка, ассоциированный с пернициозной анемией	
Мультифокальный		<i>H. pylori</i> , особенности питания, факторы среды
<b>Особые формы</b>		
Химический	Реактивный рефлюкс-гастрит, тип С	Химические раздражители, жёлчь, НПВС
Радиационный		Лучевые поражения
Лимфоцитарный	Вариоломорфный, ассоциированный с целиакией	Идиопатический, иммунные механизмы, глютен, <i>H. pylori</i>
Неинфекционный гранулематозный	Изолированный гранулематоз	Болезнь Крона, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, инородные тела, идиопатический
Эозинофильный	Пищевая аллергия, другие аллергены	Аллергический
Другие инфекционные		Бактерии (кроме <i>H. pylori</i> ), вирусы, грибы, паразиты

тота инфицирования взрослых не превышает 0,5% в год. Инфицированность населения снижается при улучшении социально-экономических и гигиенических условий. Хронический хеликобактерный гастрит считается обратимым процессом. При успешной эрадикации (уничтожении) *H. pylori* начинается восстановление нормальной структуры эпителиоцитов, через 4–6 нед исчезает нейтрофильная инфильтрация эпителия и собственной пластинки, хотя лимфо- и плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки и число лимфоидных фолликулов уменьшаются вдвое только через полгода.

*H. pylori* — S-образная и жгутиковая грамтрицательная бактерия (рис. 12-1 на вклейке) неинвазивного характера и с низкими иммуногенными свойствами. При попадании в желудок бактерия всегда вызывает воспалительную реакцию, но степень активности воспаления зависит не только от штамма инфекта, степени обсеменённости и его способности к адгезии на поверхностном эпителии, но и от фазы воспалительного процесса. При постановке морфологического диагноза пользуются визуально-аналоговой шкалой [21а], в соответствии с которой оценивают степень обсеменённости слизистой оболочки *H. pylori*, степень нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации, а также стадии развития заболевания (по наличию атрофии в фундальном и антральном отделах, а также по наличию и выраженности кишечной метаплазии).

Среди многочисленных свойств *H. pylori* основным следует признать способность бактерии к синтезу уреазы — фермента, расщепляющего мочевины с образованием аммиака. Именно уреазы обеспечивает способность к существованию *H. pylori* в кислой среде желудка. Аммиак, окружающей бактерии, локально (в пристеночной слизи) сдвигает рН в щелочную сторону и, вызывая «ложную» гипохлоридрию, нарушает паракринную регуляцию секреции соляной кислоты G-, ECL- и D-клетками. Несмотря на гипергастринемию, продолжается стимуляция секреции HCl, приводящая в дальнейшем к появлению высо-

кой базальной секреции и гиперацидному синдрому и создающая условия для возникновения язвенной болезни.

- **Химический (реактивный) гастрит.** Наиболее частыми причинами химического гастрита являются рефлюкс желчи в желудок и применение НПВС.

**Рефлюкс-гастрит** является следствием моторных нарушений желудка и двенадцатиперстной кишки. Он обусловлен забросом содержимого тонкой кишки в желудок и характеризуется (кроме синдрома желудочной диспепсии) явлениями рефлюкс-эзофагита, а также отрыжкой горечью, кислотой, постоянным горьким или неприятным вкусом во рту, чувством полноты в желудке. При этом происходит повреждение слизистой оболочки желудка щелочными компонентами кишечного содержимого. Особенно это касается желчных кислот, так как они растворяют липидные мембраны клеток. Истинный рефлюкс-гастрит развивается у больных с резецированным желудком, после всех органосохраняющих операций с ваготомией и наложением гастроэнтероанастомоза. *Морфологическая картина* при этом стереотипна и выражается фовеолярной гиперплазией, отёком и пролиферацией ГМК в слизистой оболочке на фоне весьма умеренного воспаления. Желудочные валики высокие папилломатозные, иногда деформированные или имеющие вид ворсинок. Ямки могут быть извитыми, штопоробразными. Поверхностный эпителий резко уплощён, базофилен и почти не содержит слизи.

- **Гастрит, вызванный приёмом НПВС,** по клинической и морфологической картине аналогичен рефлюкс-гастриту, но он развивается не у всех лиц, принимающих НПВС. Отсутствие признаков НПВС-гастрита (гиперплазии) у лиц, принимавших эти ЛС, наблюдается при инфицировании их желудка *H. pylori*. И бактерии, и НПВС потенциально усиливают пролиферацию. Однако НПВС резко активизирует явления апоптоза и задерживает развитие гиперплазии.

- **Лимфоцитарный («вариолоформный», «хронический эрозивный») гастрит** — недавно признанный вариант хронического гастрита, для которого характерны избирательная инфильтрация эпителия поверхности и ямок слизистой оболочки зрелыми Т-лимфоцитами (не менее 30 на 100 эпителиоцитов). В собственной пластинке лимфоцитов сравнительно мало. Этиология неизвестна, но лимфоцитарный инфильтрат подобен таковому в тонкой кишке при целиакии и обнаруживается у 45% больных глютеновой энтеропатией.
- **Эозинофильный гастрит** (МКБ: K52.8 Другие уточнённые неинфекционные гастроэнтериты и колиты) является редкой болезнью, при которой эозинофильное воспаление охватывает все слои стенки желудка или ограничено в одном слое. Возникают сливные или отдельные эозинофильные инфильтраты в антральной части желудка и тонкого кишечника, вызывающие утолщение стенки с последующей обструкцией антрального отдела. Встречаются ПЯЛ, лимфоциты, макрофаги. В крови наблюдают эозинофилию, высокий уровень IgE, часто регистрируется у больных бронхиальной астмой. Эозинофильный гастрит, развивающийся у больных склеродермией, полимиозитом и дерматомиозитом, отличается отсутствием у этих больных эозинофилии. В отличие от других гастритов, поверхностный и ямочный эпителий не повреждается, а все патологические процессы (обильная инфильтрация эозинофилами и тучными клетками, дистрофия, фиброз) развиваются в глубоких слоях и мышечной пластинке.
- **Гранулематозный гастрит** (МКБ: K29.6 Другие гастриты) — инфильтративное поражение с характерными эпителиоидно-клеточными гранулёмами, иногда с гигантскими многоядерными клетками. Гранулематозный гастрит и последующая обструкция выходного отдела желудка могут развиваться при болезни Крона, саркоидозе, отравлении бериллием или в силу идиопатических причин.
- **Коллагенозный гастрит** (МКБ: K29.6 Другие гастриты) был описан в 1989 г. Наиболее характерный признак — отложения коллагена под поверхностным эпителием. Фиброзные тяжи образованы сетью волокон толщиной 20–30 мкм. В поверхностном эпителии находят очаговые повреждения мукоцитов, многоядерность ядер, повышенную лимфоцитарную инфильтрацию эпителиального пласта. Этиология и патогенез неизвестны. Предполагается участие иммунных механизмов, нарушающих функцию фибробластов в собственной пластинке слизистой оболочки.
- **«Гипертрофический гастрит»** (гипертрофическая гастропатия; МКБ: K29.6 Другие гастриты) бывает мукозным, glandулярным или смешанным. Гипертрофическая гастропатия проявляется 4 клиническими синдромами: «классической» болезнью Менетрие, синдромом Золлингера–Эллисона, гипертрофической гиперсекреторной гастропатией (как с потерей белка, так и без неё). Диагностировать с помощью прицельной гастробиопсии трудно, поскольку биопсийные щипцы не позволяют отсечь слизистую оболочку на всю толщину, которая превышает 1,5 мм.

**Болезнь Менетрие** (гигантский гипертрофический гастрит) характеризуют снижение секреции соляной кислоты, экссудация и потеря белка, периферические отёки, похудание и боль в животе. Основной

морфологический признак — гигантские складки, напоминающие извилины головного мозга. При гистологическом исследовании: резко утолщённая за счёт удлинения ямок слизистая оболочка. Толщина её в среднем 5,5 мм. Ямки выглядят извитыми, часто с расширенными просветами, заполненными слизью. Ямки могут достигать основания слизистой оболочки. Эпителий может быть уплощён, имеются признаки трансформации в кишечные эпителиоциты. Встречаются участки полной кишечной метаплазии. У части больных полностью отсутствуют главные и париетальные клетки. У ряда больных болезнь Менетрие может подвергаться обратному развитию, в том числе и под влиянием антисекреторных ЛС. При этом у детей восстанавливается нормальная слизистая оболочка, а у взрослых происходит трансформация в атрофический гастрит.

**Синдром Золлингера–Эллисона** характеризуется выраженной гиперсекрецией HCl и хронической «пептической» язвой. Утолщение слизистой оболочки происходит вследствие гиперплазии париетальных клеток. Желудочные ямки сохраняют обычный вид или несколько укорочены. Париетальные клетки обнаруживаются не только в главных, но и в кардиальных и пилорических железах. Гиперплазия париетальных клеток связана с гипергастринемией и усилением трофического действия гастринина. Причиной гипергастринемии служит G-клеточная опухоль (*гастронома*), располагающаяся обычно в поджелудочной железе. Гиперсекреция служит причиной развития у большинства таких больных хронических, длительно незаживающих и рецидивирующих язв желудка и начального отдела двенадцатиперстной кишки.

**Гипертрофическая гиперсекреторная гастропатия.** Отмечают железистую гиперплазию и язвенную болезнь, но без гипергастринемии. Ямки и валики имеют обычный вид. Морфологическая картина напоминает синдром Золлингера–Эллисона, но без выраженной гиперплазии париетальных клеток. Гипертрофическая гиперсекреторная гастропатия с потерей белка встречается крайне редко. При этом находят фовеолярную гиперплазию, глубокие кисты. Это заболевание занимает как бы промежуточное положение между болезнью Менетрие и синдромом Золлингера–Эллисона.

**Клинические проявления** при всех типах гастритов немногочисленны. Они связаны с характером патологического процесса и выражаются в основном диспепсическими явлениями. У большинства больных диагноз хронического гастрита ставят случайно или после появления осложнений и проведения гастроскопического обследования.

**Исходы и осложнения.** Хронический поверхностный гастрит протекает более благоприятно. Атрофический и гипертрофический гастриты в качестве осложнения дают полипы, язвы и злокачественные новообразования. Развитие рака желудка более характерно для хеликобактерного гастрита, а хронический атрофический гастрит считают предраковым заболеванием.



## Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (МКБ: K25 Язва желудка, K26 Язва двенадцатиперстной кишки) — гетерогенное хроническое заболевание со сложным патогенезом, хроническим рецидивирующим течением, с морфологическим эквивалентом в виде участков деструкции слизистой и подслизистой оболочек (длительно незаживающая, рецидивирующая язва желудка или двенадцатиперстной кишки) с исходом в соединительнотканый рубец.

### Эпидемиология, этиология и патогенез

Язвенной болезнью страдает до 5% взрослого населения (при массовых профилактических осмотрах язвы и рубцовые изменения стенки желудка и двенадцатиперстной кишки обнаруживают у 10–20% обследованных). У мужчин язвенная болезнь развивается чаще, преимущественно в возрасте до 50 лет. Дуоденальные язвы преобладают над желудочными в пропорции 3:1 (в молодом возрасте 10:1). В течение года около 80% страдающих дуоденальными язвами отмечают обострение заболевания, а у трети больных с язвой желудка позднее развиваются язвы двенадцатиперстной кишки. Наиболее частыми этиологическими факторами язвенной болезни являются *Helicobacter pylori* и НПВС.

- Открытие *H. pylori* впервые в истории изучения язвенной болезни позволило говорить не только о её патогенезе, но и об этиологии [966]. Помимо основного свойства *H. pylori* вызывать и обеспечивать персистенцию особого типа хронического гастрита, который сейчас называется хеликобактерным, эти бактерии обладают свойством непосредственно повреждать эпителий слизистой оболочки желудка. Речь идёт прежде всего о штаммах *H. pylori* 1-го типа, обладающих фенотипами CagA+ и VacA+ и, вследствие этого, наибольшей цитолитической активностью. Оказалось, что именно штаммы 1-го типа (особенно VacA sl) чаще всего обнаруживают при язвенной болезни. Такие штаммы выявляются у 91% больных язвенной болезнью и лишь у 48% больных с клинически выраженным гастритом. Важно, что только у 10% больных язвенная болезнь выявляется с другими штаммами *H. pylori*. Штаммы 1-го типа обладают наибольшими вирулентностью, адгезией к клеткам поверхностного эпителия и, следовательно, инициируют большую инфильтрацию нейтрофилами слизистой оболочки и вызывают большее повреждение. По всем этим показателям они в четыре раза превосходят остальные штаммы. Вакуолизация покровного эпителия, видимая иногда на полутонких срезах у больных язвенной болезнью, является результатом инфицирования штаммом *H. pylori* 1-го типа.
- Иммуногенными свойствами обладает уреaza, продуцируемая *H. pylori* в большом количестве. Привлечён-

ные ею моноциты и лейкоциты, для которых одна из SE фермента (Ure B) является сильным фактором хемотаксиса, выделяют цитокины и продуцируют свободные радикалы, повреждающие эпителий. Помимо этого, продукты гидролиза мочевины желудочного сока, происходящего под действием уреазы, — ион аммония, а также образующиеся из него монохлорамин являются высокотоксичными для эпителиоцитов. В самом эпителии реактивный кислород и миелопероксидаза активированных лейкоцитов вызывают тяжёлые деструктивные изменения. Таким образом, защитная реакция завершается суицидом.

- *H. pylori* — микроорганизм не инвазивный и в собственную пластинку слизистой оболочки проникает редко. Однако Ag его всасываются, что влечёт за собой иммунную реакцию с инфильтрацией слизистой оболочки иммунокомпетентными клетками, в том числе макрофагами, одна из функций которых — секреция цитокинов, которые привлекают и стимулируют нейтрофилы. Это также защитная реакция против микроба, но разрушает она не *H. pylori*, а ткань. Активированные *H. pylori* лейкоциты повреждают эндотелий мелких сосудов и тем самым вызывают нарушения микроциркуляции и трофики слизистой оболочки. В микрососудах слизистой оболочки желудка образуются агрегаты кровяных пластинок, а затем и обтурирующие пристеночные тромбы и даже эмболы. Связанная с этим окклюзия микрососудов может способствовать развитию повреждений слизистой оболочки. Таким путём можно представить себе связь между *H. pylori* и язвой желудка.
- Развитие язвы двенадцатиперстной кишки происходит сложнее по двум причинам. Первая — язва возникает на слизистой оболочке кишки, которую *H. pylori*, в силу своих особенностей, колонизировать не могут. Вторая — при дуоденальной язве ведущее значение в патогенезе имеет гиперсекреция HCl. Давно известно, что под влиянием закисления слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки подвергается желудочной метаплазии. *H. pylori* с током слизи из антрального отдела желудка перемещаются в двенадцатиперстную кишку, колонизируют метаплазированный эпителий, а затем, как и в желудке, его повреждают.
- Важнейшим достижением изучения роли *H. pylori* в патогенезе язвенной болезни следует признать обнаружение влияния бактерии на желудочную секрецию. Если вначале *H. pylori* представлялся как фактор, снижающий защитные свойства слизистой оболочки и за счёт этого участвующий в язвобразовании, то сейчас ясно, что бактерия является ключевым элементом в сложном каскаде нарушений секреторной функции желудка. Можно считать доказанным, что после уничтожения *H. pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки содержание гастрина в крови и максимальная кислотная продукция достоверно снижаются. Следует отметить, что, несмотря на выраженное снижение базальной и стимулированной кислотной продукции после эрадикации, ни в одном из исследований не приведены значения, аналогичные нормальным. Это можно объяснить тем, что влияние *H. pylori* на регуляцию секреторного процесса не только прямое (за счёт избыточного ошелачивания антрального отдела вследствие гидролиза мочевины уреазой, что приводит к гипергастринемии), но и опосредованное через хронический гастрит. Его обратное развитие требует значительного времени. Кроме того,

известно, что у больных язвенной болезнью увеличена масса париетальных клеток и чувствительность их рецепторов к гастрину резко повышена, и эти эффекты не исчезают после эрадикации *H. pylori*.

- Для развития язвенной болезни имеет значение и ряд других факторов, которые могут иметь самостоятельное значение в язвообразовании или оказывать модифицирующее влияние, особенно при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Из этих факторов можно упомянуть приём ЛС (аспирин и другие НПВС), стрессы, табакокурение, приём алкоголя, генетические факторы, т.е. те, которые могут не только сами непосредственно воздействовать на слизистую оболочку, но и влиять на секрецию соляной кислоты и гастрина, на микроциркуляцию и трофику тканей желудка.

**Клинически** при язвенной болезни преобладающим симптомом у 75% больных является *боль*, иногда вместе с тошнотой. При локализации язвенной болезни в двенадцатиперстной кишке характерны *ночные боли*, прерывающие сон, или *голодные боли*. Приём пищи улучшает состояние, в то время как при язвах желудка после еды боль усиливается.

#### Локализация и морфогенез

Наиболее частая локализация язвы — малая кривизна в антральном или пилорическом отделе, что объясняется анатомо-функциональными особенностями этих отделов, поскольку малая кривизна («пищевая дорожка») легко травмируется грубыми комками пищи; её слизистая оболочка выделяет наиболее активный сок, имеет множество рецепторов, но складки её ригидны и не могут прикрыть дефекты. Поэтому острые язвы плохо эпителизируются и переходят в хронические. Большинство язв возникает в теле желудка, в области перехода тела желудка в антральный отдел.

**Макроскопически** хронические язвы желудка бывают одиночными и множественными, округлыми или овальными, размером от нескольких миллиметров до 6 см, различных глубины и характера дна, с наличием или отсутствием радиально сходящихся складок. Важное значение имеет характер краёв язвы. Они могут быть плотными, валикообразно приподнятыми, омозоленными (*каллёзная язва*). Вследствие перистальтики кардиальный край язвы подрыт, слизистая обычно нависает над язвенным дефектом, пилорический край имеет вид пологой террасы.

**Микроскопически** в период ремиссии слизистая оболочка краёв язвы утолщена, гиперплазирована, содержит рубцовую ткань. Дно и края язвы содержат фиброзную ткань, сосуды которой склерозированы или гиалинизированы, нервные элементы в состоянии дегенерации и распада (изредка наблюдается разрастание нервных волокон, напоминающее ампутационные невromы). Иногда дно язвы эпителизируется. В период обострения слизистая оболочка краёв язвы некротизирована (широкая зона фибриноидного некро-

за). Дно и края покрыты фибринозным экссудатом, зону некроза отграничивает грануляционная ткань, глубже располагается рубцовая ткань. Характерно фибриноидное набухание стенок сосудов и соединительной ткани. При наступлении ремиссии некротические и воспалительные процессы сменяются разрастанием грануляционной ткани и созреванием её в рубцовую ткань. Может наступить эпителизация.

Сходные процессы наблюдаются при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В 90% случаев она локализуется в луковице (*бульбарная*), часто на передней или задней стенке; в 10% — располагается ниже луковицы (*постбульбарная*). Встречаются множественные язвы, располагающиеся напротив друг друга («целующиеся»).

Синдром Золлингера—Эллисона (МКБ: E16.8 Другие уточнённые нарушения внутренней секреции поджелудочной железы) приводит к развитию тяжёлых язв двенадцатиперстной кишки. Причина — опухоль из клеток, вырабатывающих гастрин, что сопровождается гиперсекрецией соляной кислоты и развитием пептических язв. В 60% случаев опухоли злокачественные, чаще поражают поджелудочную железу, реже — желудок, двенадцатиперстную кишку. Размеры опухоли варьируют от 2 мм до 20 см. Примерно в 75% случаев язвы расположены в луковице двенадцатиперстной кишки, в остальных случаях — в дистальной части двенадцатиперстной кишки или в тощей кишке, либо находят множественную локализацию.

**Исход** при своевременном и адекватном лечении *благоприятный*. На месте зарубцевавшихся язв находят звёздчатые или линейные рубцы с эпителизацией (свежие имеют красный цвет, старые — серый или белый).

**Осложнения.** Частые рецидивы дают осложнения, нередко летальные. *Кровотечение* — наиболее частое и серьёзное осложнение (летальность достигает 10%) — происходит у 20% больных за счёт аррозии сосудов в периоде обострения. *Перфорация* развивается в 4–10% всех случаев гастродуоденальных язв, чаще при язвах передней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки. При перфорации язвы развивается *перитонит*. Он может быть ограниченным (при наличии спаек, прикрытом прободении) или разлитым. Обструкция выходящего отдела желудка (*стеноз привратника* или двенадцатиперстной кишки) является достаточно частым осложнением. В фазе обострения нарушения эвакуации могут быть преходящими. Они обусловлены выраженной воспалительной инфильтрацией луковицы двенадцатиперстной кишки или пилорического канала. Органическое поражение (*рубцовый стеноз привратника*) развивается примерно у 5–10% больных с язвой. При неукротимой рвоте — *обезвоживание, хлоргидропеническая уремия* (желудочная тетания). Рубцовое перерождение привратника приводит к его

ригидности, несмыканию, что создаёт условия для дуоденогастрального рефлюкса. Проникающая в желудок жёлчь ощелачивает антрум, стимулирует выброс гастрина и этим усиливает выработку соляной кислоты и пепсина. *Пенетрация* — проникновение язвы за пределы желудка или кишки в смежный орган — осложнение, как правило, дуоденальных язв задней стенки, пенетрирующих в поджелудочную железу (с развитием панкреатита), печень, сальник, печёочно-дуоденальную связку. *Анемия* развивается вследствие кровотечения, воспаления или удаления желудка.

## Опухоли желудка

Опухоли желудка делятся на доброкачественные и злокачественные, эпителиальные и неэпителиальные. Доброкачественные опухоли желудка (МКБ: D13.1 Доброкачественное новообразование желудка) встречаются редко.

### РАК ЖЕЛУДКА

Наибольшее значение в онкопатологии желудка (МКБ: C16 Злокачественное новообразование желудка, D00.2 Карцинома *in situ* желудка) имеет рак (карцинома) — злокачественная эпителиальная опухоль. Ранее карциному считали наиболее частой формой среди всех опухолей. В настоящее время заболеваемость снизилась. У мужчин рак желудка выявляют в два раза чаще, обычно в возрасте 50–75 лет. Клинически рак желудка проявляет себя только в поздние стадии (потеря веса, боль в эпигастрии и анорексия у 70–80% больных). Чувство быстрого насыщения, рвота, дисфагия (при локализации в кардиальном отделе).

### Этиология и предопухольевые процессы

Установлена вполне определённая зависимость между развитием рака желудка и инфицированием *H. pylori*. Отмечают повышение частоты карциномы (диффузного типа) среди членов одной семьи (на 20%), а также среди лиц с группой крови А (*генетический компонент*). Определённое этиологическое значение имеют дефицит витамина С, консерванты и нитрозамины в пище.

Большое внимание придаётся связи хронического гастрита и рака желудка. Различают «предраковые состояния» и «предраковые изменения» желудка.

К предраковым состояниям относятся: хеликобактерный хронический гастрит, пернициозная анемия, атрофический гастрит, процессы в культе желудка после гастрэктомии, особенно через 10–20 лет после резекции по Бильрот II, полипы желудка (при аденоматозных полипах более 2 см в диаметре частота ма-

лигнизации составляет 40%), аденомы, иммунодефициты, особенно переменный неклассифицируемый иммунодефицит (у трети больных может возникнуть рак желудка), хроническая язва желудка и инфицирование *H. pylori*, болезнь Менетрие.

К предраковым изменениям относятся неполная кишечная *метаплазия*, *дисплазия*.

### Классификация, патоморфология

В классификациях рака желудка отражаются локализация, характер роста, макро- и микроскопическое строение.

- По локализации различают: наиболее часто встречающийся — *пилорический* рак (50%) и рак *малой кривизны и стенок* (27%), значительно реже встречается *кардиальный* рак (15%) и крайне редко — рак *большой кривизны, фундальный и тотальный* (2–3%). В последние годы отмечены значительное снижение частоты так называемого дистального рака и резкий рост кардиального.
- Характер роста может быть *экзофитный экспансивный* (бляшковидный, полипозный, грибовидный, изъязвлённый, блюдцеобразный, язва-рак), *эндофитный инфильтрирующий* (инфильтративно-язвенный, диффузный), *смешанный*. Различают также особые формы роста: рак *кишечного* и *диффузного* типов.
- По микроскопическому строению выделяют следующие типы: *аденокарцинома* (*папиллярная, тубулярная, муцинозная*), *недифференцированный* (*солидный, скirrosный, перстневидно-клеточный*), *плоскоклеточный, железисто-плоскоклеточный* и *неклассифицируемый*.

Несмотря на современные методы диагностики, рак обычно оперируют в выраженной форме, поэтому пятилетняя послеоперационная выживаемость не превышает 20%. Поэтому так важна диагностика раннего рака, при котором пятилетняя выживаемость составляет почти 90%. *Понятие о раннем раке не хронологическое, а топографическое — опухоль не прорастает в подслизистую основу.*

Часто рак желудка прорастает в соседние органы: рак пилорического отдела — в поджелудочную железу, печень, жёлчные протоки и жёлчный пузырь, малый сальник и сосуды (воротную и полую вены); рак кардиального отдела — в пищевод, диафрагму, плевру; фундальный рак — в селезёнку и диафрагму; тотальный или большой кривизны — в поперечную ободочную кишку и большой сальник.

**Метастазы** рака желудка: *лимфогенные, гематогенные, имплантационные* (контактные).

- Раньше всего появляются метастазы в регионарные лимфоузлы (на малой и большой кривизне).

- В отдалённые лимфоузлы рак желудка метастазирует ортроградно (по току лимфы) — в лёгкие, брюшину и ретроградно (против тока) — например, в левые надключичные лимфоузлы (*вирховские метастазы*), в лимфоузлы параректальной клетчатки (*шницлеровские метастазы*) и *крукенбергский рак яичников* (встречается у молодых женщин).
- Гематогенные метастазы чаще всего поражают печень, лёгкие, поджелудочную железу, кости, почки, надпочечники.

**Исходы и осложнения.** Наиболее частые осложнения при распаде опухоли — *кровотечение, перфорация, воспаление* (флегмона); при прорастании в соседние органы — *желтуха, портальная гипертензия, асцит, кишечная непроходимость, обсеменение плевры, геморрагический плеврит, эмпиема плевры*; при экзофитном росте — *стеноз* (привратника или кардии), «*желудочная тетания*», *кахексия*, развитие которой связано также с интоксикацией и пептическими нарушениями.

#### Другие опухоли желудка

**Лейомиома** обычно протекает бессимптомно, хотя иногда в брюшной полости может пальпироваться опухолевидное образование. Редко лейомиомы могут осложняться кровотечением. Они растут в подслизистую основу и имеют хорошо выраженную капсулу. К эпителиальным доброкачественным опухолям относятся также аденомы, которые могут быть папиллярными, тубулярными и папиллотубулярными.

**Редкие злокачественные новообразования** желудка — злокачественная лейомиома, фибросаркомы и метастатические карциномы (из карцином МЖ, лёгкого, меланомы) — составляют не более 1–2% всех злокачественных опухолей данной локализации. Их необходимо морфологически дифференцировать от первичной карциномы.

**Мальтомы.** Подавляющее большинство лимфом желудка происходит из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (*mucosa-associated lymphoid tissue — MALT*). В связи с этим для обозначения неходжкинской лимфомы стали использовать термины «MALT-лимфома» или «мальтома». *Этиологическим* фактором возникновения и развития является инфекция *H. pylori*. Её этиологическая роль доказана не только экспериментальным подтверждением, но и регрессией опухоли у человека, происходящей после успешной эрадикации инфекта. Непосредственной причиной этих опухолей являются хромосомные мутации, нарушающие структуру генов, регулирующих пролиферацию и апоптоз MALT. В подавляющем большинстве случаев эти мутации инициированы *H. pylori*.

Согласно современной классификации, выделяют «мальтому низкой степени злокачественности» и «мальтому высокой степени злокачественности». Последняя является дальнейшим этапом развития менее злокачественной.

Мальтома низкой степени злокачественности представляет собой диффузную инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки желудка centroцитоподоб-

ными клетками или малыми лимфоцитами с примесью иммунобластов и плазматических клеток, дифференцированных из опухолевых клеток того же клона, и наличием лимфоэпителиальных повреждений и реактивных внутриопухолевых лимфоидных фолликулов. При этом инфильтрат редко распространяется за мышечную пластинку слизистой оболочки. Упомянутые лимфоэпителиальные повреждения (комплексы) являются патогномичным признаком низкой степени злокачественности и представляют собой картины разрушения желудочных желёз опухолевыми лимфоцитами. В препарате такой лимфомы можно видеть все стадии этого процесса.

При мальтоме высокой степени злокачественности опухолевый инфильтрат очень плотный, распространяющийся за мышечную пластинку, состоит преимущественно из крупных бластов разной степени дифференцированности. Желудочные железы практически отсутствуют; лимфоэпителиальные клетки встречаются реже, поскольку все железы уже уничтожены опухолью, и их можно найти только по краю опухолевого поля или в участках компонента низкой степени злокачественности. Характерно, что в обоих случаях покровный эпителий повреждается крайне редко.

**Прогноз** для мальтом низкой степени злокачественности в случае своевременной диагностики и использования адекватного антихеликобактерного лечения благоприятный. Вместе с тем описаны случаи реинфекции *H. pylori* и развитие в очень короткие сроки рецидива мальтомы.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ\*

Основной функцией тонкой кишки является переваривание и всасывание пищевых субстратов. Помимо этого, она выполняет метаболическую, секреторную, транспортно-эвакуаторную, депонирующую, гормональную и защитную функции.

**Анатомия.** Тонкая кишка — длинная трубка (у человека превышает длину тела в 4–5 раз). В начальном отделе её поперечник около 48 мм, в месте впадения в толстую кишку — 27 мм. Анатомически тонкая кишка подразделяется на двенадцатиперстную (*duodenum*, 25–30 см), тощую (*jejunum*, 40% длины всей тонкой кишки) и подвздошную (*ileum*, остальные 60% длины).

**Слизь.** Вся внутренняя поверхность слизистой оболочки тонкой кишки покрыта слоем слизи. Её основным структурным компонентом являются гликопротеины (муцины), секретируемые бокаловидными клетками. Помимо этого, слой слизи содержит десквамированные энтероциты, солюбилизованные ферменты щёточной каёмки, все классы секреторных Ig, адсорбированные панкреатические ферменты, бактерии резидентной микрофлоры. Помимо защитной (механической, химической, иммунологической) функции, слой слизи играет важную роль в пищеварительных процессах.

\* Автор раздела «Заболевания тонкой кишки» — И.А. Морозов.

**Складки.** Слизистая оболочка образует спиральные или циркулярные складки. Они наиболее высокие (до 1–1,5 см) в двенадцатиперстной и в начальном отделе тощей кишки; в аборальном направлении высота их постепенно уменьшается и в средней и дистальной третях подвздошной кишки они исчезают. За счёт складок поверхность слизистой оболочки возрастает в 2–3 раза. В образовании складок принимает участие и подслизистая основа. Кроме того, циркулярное расположение складок может способствовать перемешиванию химуса и задержке его в образующихся нишах.

## Гистология

Стенки всех отделов состоят из одних и тех же оболочек (изнутри кнаружи): слизистой с мышечной пластинкой, подслизистой основы, мышечной и серозной. Каждый отдел отличается своими гистологическими особенностями, отражающими их функциональное своеобразие. На поверхности слизистой оболочки расположено множество ворсинок.

**Ворсинки.** Форма ворсинок может быть пальцевидной, листовидной или гребневидной. Эти формы отражают варианты нормы. При гистологическом исследовании видно, что ворсинки представлены выпячиваниями собственной пластинки, покрытыми столбчатым эпителием и бокаловидными клетками. Высота ворсинок составляет в среднем 650–750 мкм. Эти показатели колеблются от 120 мкм до 1500 мкм в зависимости от отдела: в двенадцатиперстной кишке они самые высокие, в подвздошной — короткие. Ширина ворсинок составляет 110–300 мкм.

**Каёмчатые клетки.** Ворсинки покрыты однослойным эпителием, 90% его клеток — *энтероциты* с исчерченной (щёточной) каёмкой, образованной микроворсинками. На поверхности каждого энтероцита расположено 1500–3000 микроворсинок длиной до 1–1,5 мкм и шириной около 0,1–0,15 мкм, которые увеличивают поверхность тонкой кишки в 30–40 раз (до 200 м<sup>2</sup>). На микроворсинках имеется слой, образованный гликокаликсом. Его гликопротеиновые нити представляют собой большие СЕ ферментов мембранного пищеварения (карбогидразы, пептидазы и др.). Структура энтероцитов и строма отличаются в разных отделах ворсинок. Длина микроворсинок и их количество достигают наибольших значений в средней трети. Ядра у основания более крупные, и строма здесь лучше развита, чем на вершинах. В то же время капилляров больше на вершинах, шире здесь и лимфатические сосуды.

**Бокаловидные клетки.** Среди каёмчатых эпителиальных клеток располагаются бокаловидные клетки с тонким основанием и широким апикальным отделом, который почти весь занимает круглая или овальная вакуоль с секретом. Бокаловидные клетки в норме никогда не лежат группами, их всегда разделяет каёмчатый эпителий. Секрет бокаловидных клеток содержит сиаломуцины и небольшое количество сульфатированных гликозаминогликанов.

**Крипты.** Глубина крипт составляет 130–170 мкм, отношение их к высоте ворсинок 1:3,5. В эпителии крипт не видна щётчатая каёмка, поскольку редкие микроворсинки имеют высоту всего 0,3–0,5 мкм. В клетках крипт значительно больше РНК, чем в энтероцитах ворсинок. Секреторные гранулы в бокаловидных клетках крипт меньше, чем в бокаловидных клетках ворсинок.

**Клетки Панета.** В основании крипт расположены единичные клетки Панета с крупными эозинофильными гранулами в апикальной части. По своему виду и ультраструктуре они напоминают ацинарные клетки поджелудочной железы. В клетках Панета обнаружены цинк, селен, а также лизоцим, дефензины, IgA, IgG, что свидетельствует об их бактерицидной функции. Иммуногистохимически в них были найдены анионный и катионный трипсин, фосфолипаза А<sub>2</sub>, а также ингибитор панкреатического трипсина. При этом панкреатические эндопротеазы панетовских клеток реагируют на различные воздействия, так же как и в поджелудочной железе.

**М-клетки.** Эпителиальные клетки, покрывающие участки кишки, занятые лимфоидными узелками (пейеровыми бляшками), отличаются по строению и функции от других видов энтероцитов, хотя и сохраняют общие принципы структурной организации. На апикальной поверхности их расположены микроворсинки, но они значительно короче и шире, чем микроворсинки абсорбтивных энтероцитов и выглядят они как «микрополя», что и определило их название — М-клетки. М-клетки находятся в тесном контакте с инвагинирующими в их цитоплазму лимфоцитами, реже макрофагами и плазматическими клетками. Эти клетки захватывают и транспортируют Ag из просвета кишки к лимфоидной ткани и осуществляют антигенную стимуляцию местной иммунной системы.

**Эндокринные клетки.** Больше всего эндокринных клеток содержится в двенадцатиперстной кишке, в аборальном направлении количество их уменьшается. Во всех отделах кишечника почти с одинаковой частотой находят ЕС-клетки. Это самая крупная популяция эндокринных клеток кишки. Также распределены и клетки, содержащие вещество Р, но их значительно меньше, чем ЕС-клеток. Второе место занимают глицентиновые клетки. Их сравнительно мало в начальных отделах и много в дистальных. Здесь же много и нейротензиновых клеток. Большинство этих клеток сосредоточено в криптах, секретинные и нейротензиновые клетки — на ворсинках, мотилиновые и холецистокининные — равномерно распределены по ворсинкам и криптам.

**Собственная пластинка** слизистой оболочки тонкой кишки — типичная ретикулярная ткань, образованная сетью ретикулиновых волокон, в которой расположены клеточные элементы. Здесь же лежат кровеносные и лимфатические сосуды. В ворсинках ретикулярная ткань почти такая же, как в лимфатических узлах и селезёнке. Между криптами несколько больше коллагеновых волокон. Под эпителием располагаются фибробластоподобные клетки.

**Лимфоидные клетки** собственной пластинки тонкой кишки выполняют важные иммунные функции, и прежде всего функции защиты. Представляется важным, что в состав системы, обеспечивающей иммунную защиту, помимо лимфоцитов и макрофагов, входит и эпите-

лий. При этом не только лимфоциты могут воздействовать на эпителий, но и эпителий может влиять на функцию лимфоцитов. Энтероциты способны стимулировать пролиферацию лимфоцитов, синтез АТ и выработку лимфокинов.

**Двенадцатиперстная кишка.** Основной и характерной особенностью двенадцатиперстной кишки является наличие *дуоденальных (бруннеровых) желёз*, основная масса которых расположена между привратником и большим дуоденальным сосочком в подслизистой основе. Они представлены ветвящимися трубочками, открывающимися в крипты. Железы имеют ацинарное строение. Клетки их содержат нейтральные гликопротеины, пепсиногены, энтеропептидазу (энтерокиназу), пептидазу и амилазу, а также урогастрон, ингибирующий секрецию соляной кислоты. Слизь, вырабатываемая бруннеровыми железами, участвует в формировании слоя, защищающего поверхность двенадцатиперстной кишки от повреждения кислым содержимым желудка и в запуске протеолитического каскада тонкой кишки.

Большой дуоденальный (фатеров) сосок расположен примерно в 7 см от привратника. Поверхностный эпителий соска резко отличается от энтероцитов отсутствием щёточной каёмки. Этот эпителий сходен с поверхностным эпителием желудка, в том числе и с клетками в участках желудочной метаплазии двенадцатиперстной кишки. Однако в эпителии дуоденального соска имеются сиаломуцины, которые не выявляются в желудке человека. В слизистой оболочке дуоденального соска встречаются и бокаловидные клетки.

### Функции тонкой кишки

Тонкая кишка выполняет метаболическую, секреторную, транспортно-эвакуаторную, депонирующую, гормональную, иммунную и защитную функции. Все эти функции являются второстепенными по отношению к её основным функциям *пищеварения и всасывания* продуктов гидролиза во внутреннюю среду организма.

**Пищеварение в тонкой кишке.** В полость двенадцатиперстной кишки изливается сок поджелудочной железы и жёлчь, резко меняющие рН желудочного химуса и обеспечивающие вместе с кишечным секретом дальнейший и полный гидролиз питательных веществ (нутриентов) при участии всего спектра протеолитических, амилитических и липолитических ферментов. При этом наиболее активно гидролиз осуществляется в начальном отрезке тощей кишки. До 90% белка пищи расщепляются до аминокислот и всасываются на 1-м метре тонкой кишки. Гидролиз осуществляется в 3 топографических зонах [179а]: в полости (гетерофазное пищеварение), в пристеночном слое слизи (пристеночное) и в слое гликокаликса апикальной мембраны абсорбтивных энтероцитов (мембранное). Завершаются гидролитические процессы всасыванием мономерных компонентов во внутреннюю среду организма.

**Всасывание в тонкой кишке.** Основная масса нутриентов и ионов всасывается с помощью универсального везикулярного механизма — эндоцитоза [147а]. Этому механизму свойственны энергозависимость, конкурен-

тность и закрытость канала всасывания (эндоцитозных везикул) от цитоплазмы абсорбтивных энтероцитов. Этим объясняется неизменность гомеостатических показателей цитоплазмы при активных транспортных процессах. Эндоцитоз инициируется адсорбцией на гликокаликсе нутриентов, подлежащих всасыванию и осуществляется с помощью сложного апикального сократительного комплекса (рис. 12-2), а также сил полостного давления и капиллярных сил в пространстве между микроворсинками. Образовавшиеся эндоцитозные везикулы с помощью микротрубочек переносятся к базолатеральной поверхности, и их содержимое изливается экзоцитозом в межклеточное пространство. В реализации всасывания участвуют зрелые энтероциты верхней и средней третей ворсинки, имеющие доступ к гидролизованым нутриентам.

### АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ

В тонкой кишке аномалии развития (МКБ: Q41 Врождённые отсутствие, атрезия и стеноз тонкого кишечника) бывают редко. В двенадцатиперстной кишке в области фатерова соска, а также в тощей и подвздошной встречаются врождённые *дивертикулы* (единичные и множественные). Протекают бессимптомно. *Стенозы и атрезии* бывают ещё реже. Возникают из-за нарушения реканализации или ишемии сегмента кишечника на ранних этапах эмбриогенеза. Чаще наблюдаются в нисходящей части дуоденума и в тощей кишке. *Клинически* для них характерны рвота жёлчью сразу после рождения, вздутие живота. При ранней диагностике и оперативном лечении *прогноз* благоприятный.

### ОСТРЫЙ ЭНТЕРИТ

Изолированный острый энтерит (МКБ: A00—A09 Кишечные инфекции, A09 Диарея и гастроэнтерит предположительно инфекционного происхождения, K50—K52 Неинфекционный энтерит и колит) наблюдается сравнительно редко. В клинической практике обычно встречается *гастроэнтерит* или *энтероколит* (гастроэнтероколит) — острое воспалительное поражение желудка, тонкой и толстой кишки одновременно. В России в течение последних лет заболеваемость острыми кишечными инфекциями остаётся на стабильно высоком уровне, уступая лишь вирусным поражениям респираторного тракта.

### Этиология и патогенез

Острый гастроэнтерит или энтероколит чаще имеет инфекционную природу. К возбудителям относятся *бактерии* (шигеллы, сальмонеллы, иерсинии, кампилобактер, различные штаммы кишечной палочки, стафилококки, стрептококки, протей, клебсиеллы, холерный вибрион,

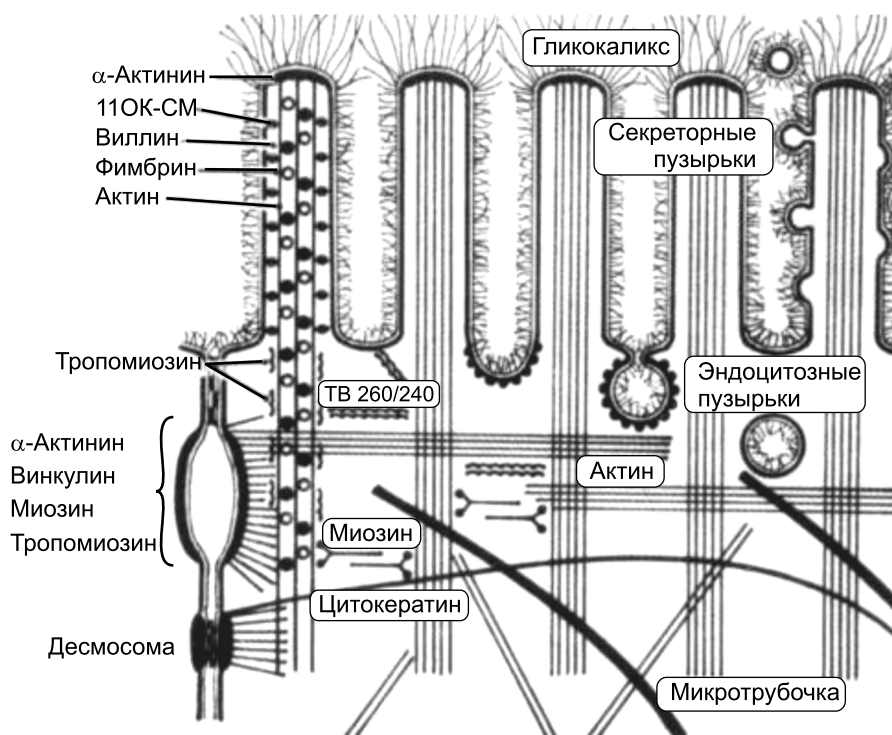


Рис. 12-2. Строение апикального сократительного комплекса и инициация образования эндоцитозных и секреторных пузырьков. ТВ 260/240 —  $\beta$ -фодрин, 110К-СМ — кальмодулин.

клостридии, цианобактерии), *вирусы* (ротавирусы человека, вирусы типа норволк, аденовирусы и др.), *простейшие* (лямблии, амёбы, криптоспоридии, изоспоры), *грибы*.

- Около 15% острых кишечных инфекций связано с бактериями. В 60–70% случаев острый энтерит (гастроэнтероколит) вызывают вирусы, в первую очередь — ротавирусы. Спектр возбудителей постоянно меняется. Так, среди бактериальных инфекций заметно возрос удельный вес *кампилобактериоза*. Наряду с по-прежнему распространёнными и легко протекающими *эшерихиозами*, вызываемыми известными серотипами (энтеротоксигенный, энтеропатогенный и энтероинвазивный) кишечной палочки, появился очень тяжёлый вариант — эшерихиоз с клинической картиной геморрагического энтероколита. Одним из главных возбудителей у детей стал *криптоспоридиоз* — протозойная инфекция с преимущественным поражением терминального отдела подвздошной кишки. В течение последних двух десятилетий в несколько раз увеличилась частота кишечного кандидоза у новорождённых, инфицированных интранатально. Действие микроорганизмов различно: одни повреждают кишечник благодаря способности продуцировать энтеротоксины и цитотоксины, другие — путём инвазии, т.е. проникновения в эпителиальные клетки.
- Кроме инфекционной, острый энтерит может иметь *аллергическую* природу, а также возникать в результате отравления (грибами, зерном с примесью семян хлебных сорняков, проросшим картофелем, содержащим соланин, ядрами косточковых плодов, содержащих синильную кислоту, солями тяжёлых металлов, инсектицидами, ЛС и др.). Помимо повреждающих факторов, в развитии острого энтерита (особенно у детей) большую

роль играют нарушения защитных механизмов макроорганизма, каковыми являются рН желудочного сока, достаточная двигательная и секреторная активность тонкой кишки, нормальная микрофлора, секреторный IgA и лизоцим, продукция местных IgA и IgM.

- Основными звеньями *патогенеза* острого гастроэнтероколита, возникшего в результате действия возбудителей или токсических веществ, являются: усиление кишечной секреции через активацию аденилатциклазной системы; повышение проницаемости кишечной стенки и микроциркуляторные расстройства в ней; синтез медиаторов воспаления; усиление моторики; нарушения всасывания; разрушение и слушивание эпителиоцитов. При проникновении в кровь экзо- и эндотоксинов из пищеварительного тракта они, в первую очередь, действуют на нервную систему и сосуды.

**Морфологически** острый энтерит (энтероколит) может проявляться катаральным, фибринозным, крупозным (дифтеритическим) или гнойным воспалением. Наблюдаются также гиперплазия и ретикуло-макрофагальная трансформация лимфатического аппарата кишки.

### ХРОНИЧЕСКИЙ ДУОДЕНИТ

Хронический дуоденит (МКБ: K29.8 Дуоденит), как и хронический гастрит, — термин морфологический, и поэтому диагностика дуоденита возможна только после морфологического исследования. Хронический дуоденит характеризуется воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки и дисрегенераторными изменениями в виде уплощения

энтероцитов, укорочения ворсинок и углубления крипт. Наиболее часто хронический дуоденит локализуется в начальной части двенадцатиперстной кишки. Эту форму дуоденита можно обозначить термином «бульбит». Обычно такой «бульбит» — изолированный, но даже при диффузном дуодените отмечается выраженный орально-аборальный градиент воспалительных и дисрегенераторных изменений.

### Морфология

- Различают слабый (1-я степень), умеренный (2-я степень) и тяжёлый (3-я степень) дуоденит. Оценка степени выраженности дуоденита основывается на состоянии ворсинок, поверхностного эпителия, крипт и собственной пластинки. Как и хронический гастрит, хронический дуоденит может быть *активным* и *неактивным*. Признаки активности те же, что и при гастрите — инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки и эпителия нейтрофилами.
- Рельеф слизистой оболочки заметно меняется: появляется много укороченных ворсинок, листовидные и гребневидные ворсинки резко преобладают над пальцевидными, складчатость их при этом меньше, чем в норме. При атрофическом дуодените вместо ворсинок на поверхности слизистой оболочки располагаются валикообразные утолщения с гладкой поверхностью, между которыми видны широкие устья крипт.
- Поверхностный эпителий обычно уплощается, становится более базофильным, с гиперхромными ядрами, за счёт этого сглаживается имеющийся в норме градиент между поверхностными и глубокими энтероцитами. Щёточная каёмка становится менее чёткой. Содержание межэпителиальных лимфоцитов обычно увеличено. Крипты удлинены, митотическая активность их эпителия усилена. Ускоряется и время миграции эпителиоцитов, что ведёт к появлению их незрелых форм на ворсинках.
- Собственная пластинка слизистой оболочки инфильтрирована плазматическими клетками, лимфоцитами, встречаются также эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты. В инфильтрате преобладают IgA-плазматические клетки. Установлена корреляция между количеством IgG- и IgA-клеток и отёком слизистой оболочки, а также между IgG-клетками и наличием ПЯЛ в эпителии крипт. Не исключено, что лейкоциты могут повреждать эпителий, что со временем может привести к атрофии ворсинок. Это позволяет считать, что в развитии дуоденита участвуют иммунные механизмы. Последующее повреждение эпителия ведёт к желудочной метаплазии и атрофии ворсинок.
- **Желудочная метаплазия.** Одним из проявлений хронического дуоденита является желудочная метаплазия. Она проявляется замещением абсорбтивных и бокаловидных энтероцитов эпителием, идентичным поверхностному эпителию желудка, и этим отличается от гетеротопии слизистой оболочки, при которой имеются париетальные и главные клетки. Гетеротопия встречается значительно реже, чем метаплазия, причём так же, как и желудочная метаплазия, встречается на фоне гиперсекреции HCl. Желудочная гетеротопия часто сочетается с дуоденальной язвой. Желу-

дочную метаплазию обычно находят в начальном отделе двенадцатиперстной кишки при выраженном дуодените. Встречается она и в тощей кишке, вблизи гастроэнтероанастомоза у больных с пострезекционной пептической язвой. Находят желудочную метаплазию и у практически здоровых людей.

Желудочную метаплазию подразделяют на *неполную*, касающуюся только поверхностного эпителия, и *полную*, при которой образуются свойственные желудку эндокринные клетки.

Возникновение желудочной метаплазии связывают с действием гиперацидного желудочного сока. Её можно рассматривать как проявление адаптации к кислоте желудочному содержимому, поступающему в тонкую кишку, так как эпителий желудка эволюционно более приспособлен к выполнению протективной функции, чем эпителий тонкой кишки. Поэтому участки желудочной метаплазии, окружающие дуоденальную язву, ограничивают её, препятствуя центробежному прогрессированию. В то же время она представляет собой почву для колонизации *H. pylori*, которые могут повреждать эпителий, ослаблять действие защитного барьера и тем самым делать метаплазированные участки уязвимыми для переваривания агрессивным желудочным соком.

- При хроническом дуодените, особенно ассоциированном с язвой двенадцатиперстной кишки, нередко наблюдается *гиперплазия бруннеровых желёз*, которая может быть диффузной или очаговой.

### ЛЯМБЛИОЗ

Лямблиоз (гиардиоз; МКБ: A07.1 Жиардиаз [лямблиоз]) — наиболее частое протозойное заболевание тонкой кишки. Возбудитель — *Giardia lamblia* описан ещё Левенгуком в 1681 г. Лямблии рассматриваются в настоящее время как комменсалы, хотя при массивном заражении они нарушают функции тонкой кишки, особенно при иммунодефицитах, гипогаммаглобулинемии и нодулярной лимфоидной гиперплазии.

Оптимальный метод выявления лямблий — изучение мазков-отпечатков из раздавленных биоптатов. Лямблии в дуоденальных аспиратах и в каловых массах находят чаще, чем в срезах. В гистологических срезах наиболее часто трофозоиты обнаруживаются в двенадцатиперстной кишке (82,5%), в подвздошной их находят в 12%, в тощей в 2%, в ободочной в 0,4%, и в антральном отделе желудка в 8,7%. Длина лямблий в гистологических препаратах 10–18 мкм, в них видны два ядра, а при ЭМ — жгутики и присасывающие диски. В таких участках возможны повреждения микроворсинок.

Ещё недавно описывалась инвазия лямблиями слизистой оболочки тонкой кишки, чем и объясняли их патогенный эффект. Даже при выраженном обсеменении слизистой оболочки находят лишь минимальную атрофию ворсинок и незначительную лимфоплазматитарную инфильтрацию с небольшой примесью эозинофилов. Не исключено, что прямой контакт лямблий с энтероцитами может оказывать определённый токсический эффект,



который усугубляется захватом и деконъюгацией лямблями жёлчных кислот.

### КИШЕЧНАЯ ЛИМФАНГИЭКТАЗИЯ

Кишечная лимфангиэктазия (МКБ: I89.0 Лимфоотёк, не классифицированный в других рубриках) является одной из наиболее частых причин энтеропатии с потерей белка. При этом происходит значительное расширение интрамуральных отделов лимфатических сосудов кишечника и выраженное выпотевание белка в просвет кишки. Различают вторичную (симптоматическую) и первичную формы лимфангиэктазии.

Вторичная форма встречается значительно чаще, чем первичная. Её находят при болезни Уиппла, ретроперитонеальном фиброзе, опухолях стенки кишки и брыжейки, лучевых поражениях, констриктивном перикардите, тромбозе верхней полой вены и др. Причиной служит нарушение свободного оттока лимфы.

Первичная лимфангиэктазия — одно из проявлений порока развития лимфатической системы (гипоплазия лимфатических сосудов, аплазия грудного протока). Известны и наследуемые формы (OMIM \*152800, 207731, Ж и р). Эндоскопически лимфангиэктазы легко различимы. Они имеют вид мелких белых гранул, напоминающих манную крупу.

**Микроскопия.** При гистологическом исследовании выявляются крупные полости, деформирующие ворсинки и содержащие иногда эозинофильные массы. При ЭМ в них находят огромное количество хиломикрон и преципитированных белков лимфы. В периендотелиальной области лимфатических сосудов встречаются многочисленные фибриллы. Хиломикроны находят и в пиноцитозных пузырьках эндотелиальных клеток. Между энтероцитами (особенно на вершинах ворсинок) встречаются мелкие электроплотные хиломикроноподобные включения. Потери белка при лимфангиэктазии могут происходить в результате разрыва расширенных лимфатических сосудов. Допускаются также ускоренное отторжение поверхностного эпителия и усиление экссудации плазмы из капилляров, что связывают с низким коллоидно-осмотическим и высоким венозным давлением.

### НЕГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ

**МКБ:** K51.0 Язвенный (хронический) энтероколит.

Наиболее частая причина изъязвлений тонкой кишки — болезнь Крона. Сравнительно редко встречаются язвы при целиакии и при так называемой неклассифицируемой спру, рефрактерной к аглутеновой диете. Недавно выделили своеобразную форму энтеропатии, не имеющей признаков ни болезни Крона, ни целиакии, которая была названа «негранулематозный хронический иди-

опатический энтероколит». У таких больных при эндоскопическом исследовании находят воспаление и поверхностные изъязвления в двенадцатиперстной и в ободочной кишках. Характерными особенностями этого заболевания были быстрое клиническое улучшение и восстановление нормального строения слизистой оболочки кишечника при лечении кортикостероидами. Этиология неизвестна, поэтому этот синдром и назван идиопатическим. Что до термина «хронический», то следует отметить, что у большинства больных продолжительность заболевания колеблется от 1 нед до 2 мес.

**Микроскопия.** Исследование дуоденобиоптатов выявило диффузную лимфоплазмочитарную инфильтрацию собственной пластинки со значительной примесью нейтрофилов, местами образующих крипт-абсцессы. Несмотря на тотальную и субтотальную атрофию ворсинок, вид энтероцитов не характерен для целиакии, сохраняются и призматическая форма клеток, и их полярность. Не наблюдается свойственной целиакии усиленной инфильтрации меж-эпителиальными лимфоцитами. Обращает внимание полное отсутствие бокаловидных клеток. Кроме того, резко выражена базофилия цито-плазмы энтероцитов, расположенных на всех уровнях ворсинок. Аналогичные изменения были найдены и в ободочной кишке.

### ОПУХОЛИ ТОНКОЙ КИШКИ

Опухоли тонкой кишки (МКБ: D12 Доброкачественное новообразование ободочной кишки, прямой кишки, заднего прохода [ануса] и анального канала; МКБ: C17 Злокачественное новообразование тонкого кишечника) — доброкачественные и злокачественные, эпителиальные и мезенхимальные — сравнительно редкое явление в клинической практике. Доброкачественные новообразования тонкой кишки (аденомы, лейомиомы, липомы, гемангиомы, фибромы и нейрофибромы) встречаются примерно в 10 раз чаще, чем злокачественные, обычно протекают бессимптомно, но способны вызывать обструкцию или кровотечение.

**Аденомы** — эпителиальные доброкачественные опухоли в виде различных полипов — возникают редко. Как правило, они встречаются у больных с семейным диффузным полипозом; их расценивают как предракое состояние.

**Гамартомные полипы** тонкой кишки находят у пациентов при синдроме Пейтца—Егерса. Эти полипы практически не малигнизируются. Особая разновидность: *ювенильные (ретенционные) полипы* — редкие и доброкачественные гамартомы. Они чаще встречаются в

прямой кишке; возможна их самоампутация. Полипы могут стать причиной кровотечения или непроходимости кишечника.

**Мезенхимальные доброкачественные опухоли** тонкой кишки — лейомиомы, липомы, аденомы, гемангиомы, фибромы и нейрофибромы. Не имеют особенностей, отличающих их от аналогичных опухолей другой локализации.

**Злокачественные новообразования** (аденокарциномы, карциноидные опухоли, лимфомы, лейомиосаркомы) тонкой кишки — редкая патология. Некоторые злокачественные заболевания тонкой кишки возникают самостоятельно, большинство осложняет предшествующую патологию (например, болезнь Крона и целиакию). В редких случаях злокачественные новообразования возникают из полипов при синдроме Пейтца–Егерса, при семейном полипозе. Особый тип лимфомы — средиземноморская лимфома — эндемичен для Среднего Востока.

**Патоморфология.** В проксимальной части тонкой кишки особенно часто встречаются аденокарциномы, лимфомы и карциноидные опухоли. Локализация — преимущественно в подвздошной кишке. Карциноид — наиболее частая первичная опухоль тонкой кишки (обычно обнаруживают в червеобразном отростке).

**Исходы и осложнения.** Осложнения — кровотечения, обструкции, диарея, перфорация стенки кишки и перитонит, непроходимость кишечника при инвагинации.

**Прогноз** при карциноиде зависит от размера опухоли и наличия метастазов.

**Первичная лимфома** обычно локализуется в подвздошной кишке. Наиболее частое проявление — перфорация стенки сосудов. Другая симптоматика: лихорадка, нарушения всасывания в тонкой кишке.

**Лейомиосаркома** — наиболее часто встречающаяся саркома тонкой кишки.

**Метастазы** в тонкую кишку обнаруживают у 50% пациентов с меланомой. Возможно развитие метастазов из опухолей яичников, МЖ, почки, яичек.

## СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ

Термин «мальабсорбция» (МКБ: К90 Нарушения всасывания в кишечнике) характеризует наличие нарушений транспорта через эпителий пищевых веществ, подвергшихся нормальному перевариванию, а также электролитов и витаминов в лимфатические и кровеносные сосуды ворсинок тонкой кишки.

**Этиология.** Нарушения всасывания могут быть обусловлены поражением каждого из слоёв стенки тонкой кишки: главным образом слизистой оболочки и подслизистой основы, а также дренирующей лимфатической системы как самой кишки, так и расположенной за её пределами. При большинстве заболеваний поражения бывают комбинированными и не ограничиваются каким-либо одним слоем. Нарушения всасывания могут быть частичными, изолированными и

касаться лишь отдельных веществ и общими, при которых затруднена абсорбция всех продуктов переваривания пищи. Мальабсорбция может быть обусловлена также нарушениями двигательной функции разного происхождения. Они редко вызваны поражениями мышечной оболочки самой кишки, как, например, при склеродермии. Чаще причиной служат нарушения нервной и эндокринной регуляции моторики.

**Типы.** Различают врождённую, первичную и вторичную мальабсорбцию. К врождённой относят ферментопатии, к первичной — патологию абсорбтивного эпителия (целиакия, соевая энтеропатия, коллагеновая и тропическая спру), к вторичной — большую группу заболеваний, при которых (вторично) повреждаются отдельные слои или вся стенка кишки, а также другие органы. Такое разделение несколько условно. При врождённых ферментопатиях, как и при первичной мальабсорбции, выявляются изменения абсорбтивного эпителия, правда, не структурные, а гистохимические. В то же время при первичной энтеропатии, классическим примером которой служит целиакия, находят врождённые дефекты протеолитической активности эпителия. Кроме того, в патогенезе многих заболеваний, ведущих как к первичной, так и к вторичной мальабсорбции, имеются нарушения иммунной системы.

## Целиакия

Среди многих заболеваний, проявляющихся синдромом нарушенного всасывания (мальабсорбции), наибольшее значение имеет целиакия (глютенная энтеропатия, спру-целиакия, нетропическая спру, глютенная энтеропатия, глютенная болезнь; МКБ: К90.0 Целиакия).

**Клиническая картина.** Для клинической картины целиакии характерны нарушения всасывания в тонкой кишке, проявляющиеся стеатореей, диареей, полифекацией, а также похудение (в тяжёлых случаях вплоть до кахексии), гипопропротеинемия. У части больных целиакия может протекать и без таких ярких клинических проявлений, у них отсутствуют и диарея, и стеаторея, встречаются даже запоры. Заболевание обычно начинается в раннем детском возрасте — при начале кормления продуктами, содержащими глютен (клейковину). Первый возрастной пик заболеваемости приходится на период от 9 мес до 3 лет, второй — на 2–3-е десятилетия жизни.

**Этиология и патогенез.** Ведущую роль в этиологии целиакии играет глиадин — фракция глютена (клейковины) — белка, содержащегося в злаковых растениях (пшеница, рожь, ячмень, овёс). Известно, что нормальная слизистая оболочка не повреждается глютенном, так как содержит ферменты, расщепляющие его на нетоксические фракции. Возможно, что у больных целиакией имеется генетически обусловленный дефект этих ферментов, и продукт неполного протеолиза — глиадин — оказывает цитотоксическое действие на энтероциты.

• Поражение слизистой оболочки больных целиакией — процесс многоступенчатый, в нём принимают участие реакции гиперчувствительности и опосредованный лизосомальными ферментами аутолиз. О том, что в патогенезе целиакии принимают участие кле-

точно-опосредованные реакции иммунитета свидетельствует обильная инфильтрация собственной пластинки и эпителия Т-лимфоцитами. Важно, что если в норме 90–95% межэпителиальных лимфоцитов (Т-клетки с  $\alpha/\beta$ -рецепторами и только 5–6% с  $\gamma/\delta$ ), то у больных целиакией содержание  $\gamma/\delta$ -клеток возрастает в 6 раз и достигает 35%. Это может рассматриваться как свидетельство того, что многие Т-клетки активно вырабатывают цитокины, что, в свою очередь, может вести к усиленной продукции энтероцитами Ag класса II HLA и к повреждению эпителиальных клеток.

- Возможно, что целиакия возникает в результате местной иммунной реакции на глютен, и слизистая оболочка тощей кишки является своеобразной мишенью такой реакции. В слизистой оболочке больных увеличена инфильтрация IgG-плазматическими клетками, но неясно, свидетельствует ли это о прямой локальной иммунизации или о вторичном поступлении клеток из других источников. Главная роль в индукции повреждений тонкой кишки принадлежит Т-клеткам, которые специфически индуцируются глютеном. Содержание CD4-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки при целиакии возрастает почти в 50 раз, а CD8 Т-клеток в эпителии — почти в 10 раз. Наиболее ранней реакцией на глютен, с которой начинается повреждение слизистой оболочки, считается резкое усиление лимфоцитарной инфильтрации эпителия.

**Патоморфология.** Основными морфологическими признаками целиакии являются атрофия слизистой оболочки с резким укорочением ворсинок и удлинением крипт, обильная лимфо-плазматическая инфильтрация собственной пластинки и лимфоидно-клеточная инфильтрация эпителия (рис. 12-3 на вклейке). Гистологическое исследование биоптатов выявляет умеренное истончение слизистой оболочки тонкой кишки до 500–550 мкм (в норме 650–800 мкм), снижение высоты ворсинок почти в 5 раз (100 мкм вместо 500–550 мкм). В результате этого резко уменьшается всасывательная поверхность кишки. Наряду с укорочением ворсинок для целиакии характерно углубление крипт до 300–475 мкм (в норме 150 мкм). За счёт этого соотношение длины ворсинок к глубине крипт резко снижено (с 3–3,5 в норме до 0,2–0,5).

**Энтероциты,** выстилающие ворсинки, значительно уплощены, с истончённой щётчатой каёмкой. Цитоплазма их насыщена РНК, благодаря чему сглаживается характерный для тонкой кишки градиент распределения РНК между ворсинкой и криптой. Базальная поляриность ядер утрачена. Такое строение энтероцитов свидетельствует об уменьшении их абсорбционной функции. В энтероцитах снижена активность ферментов гликолитического и пентозного циклов, а также цикла Кребса, что приводит к снижению энергетической способности клеток и нарушению активного транспорта. Таким образом, мальабсорбция при целиакии обусловлена не только уменьшением абсорбтивной поверхности, но и нарушением функции самих энтероцитов. Их восстановление после лечения аглютеновой диетой объясняет улучшение состояния больных, несмотря на сохранившуюся атрофию ворсинок.

**Атрофия ворсинок.** Главное, что характеризует слизистую оболочку тонкой кишки при целиакии — частичная, а у ряда больных даже субтотальная атрофия ворсинок. Наличие глубоких крипт даёт основание считать атрофию гиперрегенераторной. Результатом этого служит появление на ворсинках незрелых энтероцитов, неспособных к выполнению своих специфических функций всасывания и мембранного пищеварения. Нарушение абсорбции при целиакии обусловлено не только уменьшением всасывающей поверхности тонкой кишки из-за резко выраженной атрофии ворсинок, но и замещением зрелых энтероцитов малодифференцированными. Лечение аглютеновой диетой приводит к быстрому и значительному улучшению общего состояния и к нормализации процессов всасывания.

**Собственная пластинка** слизистой оболочки обильно инфильтрирована лимфоидными и плазматическими клетками с непостоянной примесью эозинофилов. Изменения инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки больных целиакией носят только количественный характер. Фенотип различных клеточных компонентов остаётся таким же, как в норме. Сохраняются и особенности распределения разных типов клеток, несмотря на выраженные нарушения структуры. Это позволяет считать, что целиакия сопровождается усилением нормальных иммунных реакций слизистой оболочки.

**Осложнения.** У 10–14% больных развиваются злокачественные опухоли. Риск озлокачествления особенно велик у больных, не соблюдающих строгую аглютеновую диету. Важно, что аглютеновая диета, продолжающаяся свыше 5 лет, снижает риск развития лимфомы до популяционного. Неходженские лимфомы развиваются в 50–100 раз, рак пищевода — в 20–300 раз и рак тонкой кишки — в 80–250 раз чаще, чем в контроле. Наиболее частая опухоль, развивающаяся на фоне целиакии, — злокачественная лимфома, имеющая вид злокачественного гистиоцитоза. Ещё одно осложнение целиакии — множественные изъязвления тонкой кишки, получившие название «хронический язвенный дуоденоюноилит». У ряда больных изъязвления сочетаются, а иногда и предшествуют развитию лимфомы, хотя сами язвы имеют вид доброкачественных.

### Коллагенозная спру

Ряд больных целиакией оказываются рефрактерными к лечению аглютеновой диетой. В таких случаях принято говорить о «неклассифицируемой целиакии» (МКБ: K90.9 Нарушение всасывания в кишечнике неуточнённое). В биоптатах слизистой оболочки у части этих больных находят (наряду с признаками, характерными для целиакии) отложения коллагена под эпителием. Заболевание у таких больных протекает тяжело, неуклонно прогрессирует и в течение 2–4 лет приводит к смертельному исходу. Коллагенозная спру встречается очень редко. *Этиология и патогенез* неизвестны. Не ясно даже, является ли коллагенозная спру самостоятельным заболеванием или особой формой целиакии. Локализация кол-

лагена в суб-эпителиальной зоне позволяет предположить участие нарушенного обновления перикрипталных фибробластов. В норме эти клетки мигрируют и дифференцируются параллельно с энтероцитами крипт и ворсинок. Преждевременное созревание их ведёт к избыточной продукции и к отложению коллагена. Допускают также участие в патогенезе генетических и иммунных механизмов. Предположение об участии иммунных механизмов основано на выраженной инфильтрации собственной пластинки лимфоцитами и плазматическими клетками, часть которых замурована в отложениях коллагена. В отличие от целиакии, *прогноз* при коллагенозной спру плохой.

### Болезнь Уиппла

Интестинальная липодистрофия (МКБ: K90.8 Другие нарушения всасывания в кишечнике) — хроническая многосистемная инфекция бактериального происхождения. Заболевают в основном мужчины среднего возраста. Чрезвычайно редко болезнь Уиппла встречается в Японии, Китае и Индии, а также у лиц негритянской расы.

**Этиология.** В литературе последних лет болезнь Уиппла определяют как инфекцию. В пользу этого свидетельствуют и постоянное наличие бактерий у нелеченых больных и паразитный эффект антибиотиков. Под их влиянием не только наступает резкое улучшение состояния больных, но и исчезают микроорганизмы. «Бациллу Уиппла» относят к группе *Actinomyces*. Возможный инфекционный агент — *Tropheryma whippelii*.

**Патогенез.** В патогенезе болезни Уиппла ведущим является взаимодействие микроорганизма с клетками иммунной системы, в первую очередь с макрофагами. При болезни Уиппла возникает состояние иммунной толерантности. Об этом свидетельствует наличие бактерий в ткани задолго до появления клинической симптоматики, а также отсутствие выраженной лимфоцитарной инфильтрации слизистой оболочки и специфических сывороточных АТ к бактериям. Таким образом, создаётся впечатление о первичном нарушении клеточного иммунитета. При этом ни В-клеточная, ни Т-клеточная системы иммунитета не включаются в защиту организма от инфекции, и бактерии могут жить и даже размножаться не только в межклеточном пространстве, но и в фагоцитах. Поверхностные Аг бацилл идентичны тканевым Аг человека, поэтому иммунная реакция на них не развивается. Панмальабсорбцию при болезни Уиппла объясняют сдавлением макрофагальным инфильтратом лимфатических сосудов, ворсинок, что нарушает транспорт абсорбированных нутриентов.

**Морфологическая картина** болезни Уиппла достаточно характерна и диагностировать её при исследовании биопсий и секционного материала нетрудно.

- Наиболее характерным признаком является *инфильтрация собственной пластинки крупными полигональными макрофагами с пенистой цитоплазмой*. Они ШИК-положительны, окрашиваются толуидиновым синим. В них наблюдается высокая активность кислой фосфатазы. Такие же макрофаги находят в лимфатических узлах и во многих органах (в печени, головном мозге, суставах, лёгких, селезёнке). В то же время воспалительная инфильтрация весьма незначительная. Не увеличено и содержание межэпителиальных лимфоцитов, хотя они крупных размеров и с большим, чем обычно, числом органелл, что рассматривается как признак их активации.
- В собственной пластинке видны многочисленные ШИК-положительные гранулы (бактерии). На полутонких срезах, окрашенных толуидиновым синим, они имеют вид палочек. Такие же бактерии находят в исчерченных и гладких мышцах, эндотелии, плазматических и тучных клетках. Это даёт основание считать, что они являются внутриклеточными патогенами. В последние годы стало известно, что сходные с болезнью Уиппла изменения развиваются у больных с ВИЧ-инфекцией. При этом находят обильную инфильтрацию ШИК-положительными макрофагами, в цитоплазме которых содержатся *Mycobacterium avium-intracellulare* или *Corynebacterium equi*. В связи с этим ШИК-положительные макрофаги в собственной пластинке слизистой оболочки сейчас нельзя уже считать патогномичным признаком болезни Уиппла.
- Лишь в редких случаях при несомненной болезни Уиппла в слизистой оболочке не удаётся обнаружить ШИК-положительные макрофаги. В печени и лимфатических узлах при болезни Уиппла встречаются макрофагальные гранулёмы, но макрофаги при этом могут не окрашиваться при ШИК-реакции.
- Второй диагностический признак — наличие полостей, содержащих нейтральные липиды. Считается, что это отражает нарушение всасывания липидов из-за блокады лимфатических путей, обусловленной макрофагальной инфильтрацией. Однако доказательств лимфатической обструкции при болезни Уиппла нет.

### Мальабсорбция при патологии иммунной системы

Мальабсорбция может развиваться при различных поражениях местной иммунной системы кишечника (МКБ: K90.4 Нарушения всасывания, обусловленные непереносимостью, не классифицированные в других рубриках). Нарушения всасывания возникают при иммунодефицитных состояниях, при пролиферации или злокачественном росте иммунокомпетентных клеток и, наконец, при реакциях гиперчувствительности.

**Иммунодефицитные состояния.** Слизистая оболочка тонкой кишки обычно не имеет выраженных изменений. Можно лишь отметить незначительное укорочение ворсинок и некоторую неравномерность их расположения. У части больных встречается выраженная атрофия ворсинок в начальных отделах тонкой кишки. В отличие от целиакии, атрофия носит очаговый

характер, и диагностировать её удаётся лишь при использовании множественных биопсий. Глубина крипт не отличается от нормальной. Эпителий высокий призматический. Собственная пластинка во всех случаях умеренно инфильтрирована лимфоидными клетками, иногда с небольшой примесью эозинофилов.

Главный *морфологический признак* — значительное уменьшение количества плазматических клеток, у ряда больных они вообще не выявляются. Это свидетельствует о резком снижении или полном отсутствии Ig в ткани. В результате дефицита IgA и IgM, ингибирующих прилипание бактерий, их токсинов и других Ag к поверхностному эпителию, у больных возникает выраженный дисбактериоз, обнаруживаются в повышенном количестве как аэробные, так и анаэробные бактерии, часто выявляются лямблии. С этим, вероятно, связаны диарея и стеаторея у таких больных.

Второй важный *диагностический признак* — скопления лимфоцитов в виде лимфоидных фолликулов в собственной пластинке слизистой оболочки. Фолликулы могут быть крупными с выраженными светлыми центрами и широкой краевой зоной или иметь вид агрегатов лимфоидных клеток, без выраженных герминативных центров. Общая варибельная иммунная недостаточность не имеет ничего общего с синдромом приобретённого иммунодефицита (ВИЧ-инфекция, СПИД), при котором также может быть нарушение всасывание. Однако причиной здесь служат оппортунистические инфекции (цитомегаловирусная, микобактериоз, криптоспоридиоз, лямблиоз).

**Иммунопролиферативный синдром** характеризуется патологической пролиферацией и/или дифференциацией лимфоидных клеток. Болезнь  $\alpha$ -цепей наиболее часто встречается в развивающихся странах. У больных, как правило, находят лямблии, аскариды, шистозомы. Допускается, что наличие их в кишечнике ведёт к длительной антигенной стимуляции системы секреторных IgA и к «парапротеинемической» секреции  $\alpha$ -цепей протеинов. В начальной стадии находят обильную инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки зрелыми плазматическими клетками. Инfiltrат раздвигает крипты, приводит к утолщению ворсинок. Подобные изменения трактуют как псевдоопухольные. В этой стадии они ещё обратимы при лечении антибиотиками и стероидными гормонами. Однако, как правило, постоянная антигенная стимуляция на фоне извращённого иммунного ответа приводит к развитию лимфомы иммунобластного типа.

**Пищевая аллергия.** Повреждения слизистой оболочки тонкой кишки наблюдаются у ряда больных с пищевой аллергией. Они могут быть настолько тяжёлыми, что напоминают изменения кишки при целиакии. Среди этиологических факторов наибольшее значение придают непереносимости молока и сои. Усиленную абсорбцию Ag объясняют нарушениями барьерной функции слизистой оболочки или местными иммунными реакциями. У большинства больных в еюнобиоптатах находят сравнительно небольшие изменения. К ним относят выраженное углубление крипт, за счёт чего уменьшается соотношение крипта/ворсинка. Сами же ворсинки почти не повреждаются. В собственной пластинке наблюдается разной степени выраженности эозинофильная инфильтрация и отёк.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ\*

**Анатомия.** Толстая кишка состоит из ободочной и прямой кишок. В ободочной различают слепую (длина 6 см), восходящую (протяжённостью 12–24 см), поперечную ободочную (50 см), нисходящую (25 см) и сигмовидную (40 см) кишки. В области слияния теней слепой кишки располагается червеобразный отросток длиной около 9 см. Кроме того, выделяют правый и левый изгибы ободочной кишки. Средняя длина толстой кишки составляет 150–180 см; отклонения обусловлены варибельностью длины по преимуществу поперечной ободочной и сигмовидной кишок. Диаметр толстой кишки равен 6–8 см и уменьшается в каудальном направлении. Прямая кишка длиной 12–15 см условно подразделяется на верхний, средний и нижний отделы. Заканчивается прямая кишка анальным каналом длиной 3–4,5 см. По ходу толстой кишки располагается несколько анатомо-физиологических сфинктеров.

### Гистология

**Слизистая оболочка.** Внутренняя поверхность толстой кишки покрыта гладкой блестящей слизистой оболочкой с большим количеством полулунных складок. На этом фоне иногда обнаруживаются небольшие полиповидные выбухания диаметром от 0,5 мм до 2 мм — места расположения лимфатических узелков. В прямой кишке они встречаются чаще и имеют большие размеры, особенно у лиц молодого возраста. Слизистая оболочка на всём протяжении имеет одинаковое микроскопическое строение.

**Эпителий.** Вся поверхность слизистой оболочки и крипт покрыта однослойным цилиндрическим эпителием, который представлен 5 типами клеток. В донных отделах крипт расположены *стволовые клетки*. По стенкам крипт определяются преимущественно *бокаловидные клетки* разной степени зрелости. Количество продуцирующих слизь клеток относится к всасывающим клеткам как 4:1. Период полного клеточного обновления в крипте толстой кишки равняется 4–6 сут. В зоне лимфатических фолликулов располагаются *M-клетки*, участвующие в транспорте Ag из просвета кишки к клеткам фолликула. *Эндокринные клетки* располагаются преимущественно в нижней трети крипт, имеют пирамидальную форму с узкой верхушкой, содержащей небольшое количество микроворсинок, гранулы располагаются под ядром. Некоторые из этих клеток продуцируют серотонин, другие реагируют с антителами, выявляющими различные полипептидные гормоны, включая вещество P, панкреатический полипептид, глюкагон и соматостатин. Панетовские клетки, по мнению некоторых авторов, в нормальной слизистой оболочке толстой

\* Автор раздела «Заболевания толстой кишки» — Л.Л. Капуллер.

кишки отсутствуют или выявляются в отдельных криптах слепой и восходящей кишок. Клетки Панета (в отличие от эндокринных) имеют надъядерную эозинофильную зернистость и хорошо окрашиваются эозином.

**Собственная пластинка.** Всё пространство между криптами и собственно мышечной пластинкой, заполненное рыхлой соединительной тканью, называется собственной пластинкой слизистой оболочки. Среди элементов её соединительной ткани — ретикулиновые и коллагеновые волокна, формирующие базальную мембрану эпителия. Между криптами иногда обнаруживаются тонкие пучки гладких мышц, кровеносные и лимфатические капилляры, фибробласты, лимфоциты, плазматические клетки и единичные эозинофильные клетки. Нижней границей слизистой оболочки является её мышечная пластинка, состоящая из двух тонких слоёв — циркулярного и продольного.

**Подслизистая основа** представлена соединительной тканью, в которой определяются коллагеновые и эластические волокна, большое количество артерий и вен мелкого и среднего диаметра и лимфатические сосуды. Здесь располагается подслизистое нервное сплетение, представленное тонкими пучками нервных волокон и единичными нейронами.

**Мышечная оболочка** толстой кишки состоит из двух разнонаправленных слоёв: один образован циркулярно расположенными ГМК, другой — продольными. Продольный слой, располагающийся снаружи, более тонкий. Его особенностью является наличие трёх лент — теней, в которых этот слой заметно утолщён. Тени собирают стенку кишки, образуя мешковидные выпячивания, — гаустры. Между циркулярным и продольным мышечными слоями расположено мышечное нервное сплетение (ауэрбаховское).

**Серозная оболочка,** покрывающая на большем протяжении толстую кишку, представлена тонким слоем рыхлой соединительной ткани с большим количеством сосудов. Наружная её поверхность выстлана мезотелием. В области сигмовидной кишки хорошо развита жировая ткань, образующая своеобразные выпячивания разного размера, называемые жировыми подвесками.

## Колиты

Колиты [МКБ: K51 Язвенный колит, K51.1 Язвенный (хронический) илеоколит] — воспалительные заболевания толстой кишки с преимущественным поражением слизистой оболочки. Этиология большей части колитов известна: к ним относятся инфекционные, паразитарные колиты и группа интоксикационных колитов. Этиология меньшей части колитов не выяснена. К ним относятся неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, коллагеновый колит и др.

### НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

**Этиология и патогенез.** До настоящего времени не существует единого мнения о причинах возникновения

и развития неспецифического язвенного колита. Часть авторов связывает возникновение заболевания с бактериальным или вирусным началом, другие видят причину в генетической предрасположенности, изменении иммунологической реактивности, нарушениях бактериального ценоза, различных стрессовых воздействиях и др. Большое значение имеет теория, объясняющая возникновение язвенного колита с позиций развития аутоиммунных реакций на Ag, содержащиеся в слизистой оболочке. Семейные случаи язвенного колита наблюдаются с частотой от 6% до 30%. Важную роль в развитии заболевания играет пищевая аллергия (например, некоторые виды белков молока, продукты, содержащие белки сои, и др.).

**Распространённость.** Наиболее часто неспецифический язвенный колит встречается в северных странах Западной Европы, в США и Канаде, где частота его составляет 10–15 больных на 100 000 населения. Неспецифический колит чаще встречается в возрасте от 20 до 40 лет, женщины заболевают в 1,5 раза чаще мужчин. Описаны случаи заболевания среди новорождённых и стариков. При этом заболевании отмечается высокая смертность.

### Морфогенез

Наиболее характерным признаком неспецифического язвенного колита является обязательное поражение прямой кишки, но процесс редко ограничивается её пределами, часто распространяясь на проксимальные отделы сигмовидной и нисходящей кишки (левостороннее поражение) или на всю длину толстой кишки (тотальное поражение). Одной из отличительных особенностей язвенного колита является избирательное поражение слизистой оболочки, проявляющееся резким её полнокровием с многочисленными язвами различных размеров и формы.

Дно язв, как правило, чистое, без гнойных наложений, покрыто тонким блестящим слоем фибрина. По мере формирования мелких и крупных язв сохранившиеся между ними островки слизистой оболочки приобретают вид полипов. Чаще всего они бывают небольших размеров (от 0,2 см до 0,5 см), многочисленными, без чёткого деления на ножку и тело, с гладкой поверхностью. Во многих случаях они сохраняются и в период ремиссии, выступая над поверхностью восстановившейся слизистой оболочки. Изредка они достигают больших размеров. Воспалительный процесс при тотальном язвенном колите ограничивается пределами толстой кишки. Лишь в отдельных наблюдениях он распространяется на прилежащие отделы подвздошной кишки (ретроградный илеит). В 60% случаев при тотальном язвенном колите в процесс вовлекается червеобразный отросток.

- В отдельных случаях возникает токсическая дилатация толстой кишки, характеризующаяся значительным расширением просвета, чаще в области поперечной ободочной кишки. Стенка кишки в зоне расширения резко истончена, что нередко приводит к перфорации.
- Характерной чертой язвенного колита является ограничение воспалительного инфильтрата пределами слизистой оболочки без распространения его на подслизистую основу.
- В криптах формируются крипт-абсцессы (рис. 12-4,а на вклейке). Просвет крипт расширяется, эпителий атрофируется и в донных отделах часто разрушается, а инфильтрат распространяется на глубокие отделы слизистой оболочки и в подслизистую основу, что приводит к формированию язвы (рис. 12-4,б на вклейке).
- Собственная пластинка слизистой оболочки диффузно и интенсивно инфильтрирована лимфоцитами и плазмочитами с примесью эозинофилов и единичных ПЯЛ. Одновременно с развитием инфильтрата в слизистой оболочке и подслизистой основе отмечается значительное полнокровие сосудов.
- Неспецифический язвенный колит может протекать непрерывно, но чаще происходит чередование периодов обострения и ремиссии заболевания. По мере снижения активности заболевания уменьшается число крипт-абсцессов, иногда они полностью исчезают. Размеры язв постепенно уменьшаются, и они эпителизируются.
- В зоне эпителизации язв на отдельных участках отсутствует мышечная пластинка слизистой оболочки, она замещается склерозированной соединительной тканью. Часто обнаруживаются воспалительные полипы. Они могут иметь различные размеры и форму, но построены по одному принципу: соединительно-тканная основа с умеренной лимфоидной инфильтрацией, покрытая слизистой оболочкой с деформированными или неизменёнными криптами. Подслизистая основа утолщается, в ней появляются разрастания жировой и склерозированной соединительной ткани без распространения на мышечный слой (рис. 12-4,в на вклейке).

### **Хронический неспецифический язвенный колит и рак**

Рак на фоне язвенного колита встречается от 0,8% до 10% всех случаев. Риск возникновения рака при этом заболевании в 5–10 раз выше, чем в общей популяции. В подавляющем большинстве случаев рак возникает при тотальных формах. После 10 лет заболевания рак наблюдается у 3% больных, а у болеющих более 30 лет его частота достигает 35%.

- Внешний вид и размеры раковых опухолей при неспецифическом язвенном колите отличаются от обычных преобладанием эндофитного роста и крупными размерами. В 30% случаев диагностируется перстневидно-клеточный или недифференцированный рак, тогда как в группе спорадических раковых опухолей на долю последних приходится всего 6–10%.

- Связь рака с язвенным колитом объяснена [586] возникновением на фоне хронического воспаления дисплазии эпителия слизистой оболочки. Обнаружение значительной дисплазии является маркёром, указывающим на опасность возникновения рака (рис. 12-4,г на вклейке).

### **Внекишечные осложнения**

К внекишечным осложнениям неспецифического язвенного колита относятся поражения кожи (узловатая эритема, массивные язвы голеней, гангренозная пиодермия и др.), артриты, поражения глаз (эписклерит, увеит, иридоциклит). Изредка язвенный колит осложняется сепсисом, ещё реже амилоидозом. Одним из осложнений является перихолангит, изредка с развитием фиброзных изменений с исходом в цирроз билиарного типа.

### **БОЛЕЗНЬ КРОНА**

Болезнь Крона (МКБ: К50.1 Болезнь Крона толстой кишки) относится к группе неспецифических колитов. После работы В. Crohn и соавторов (1932 г.), детально описавших клиническую картину 14 случаев терминального илеита, заболевание постепенно приобретает чёткие нозологические признаки. Болезнь Крона может локализоваться в любом отделе ЖКТ. Опубликованы единичные случаи болезни Крона с поражением пищевода и желудка. Характерные для болезни Крона изменения обнаружены в червеобразном отростке, а также в коже колостомы и промежности. Известны гранулематозный конъюнктивит, поражение стенки влагалища, слизистой оболочки полости рта, печени. Для обозначения болезни Крона до настоящего времени применяют различные синонимы: регионарный энтерит, регионарный илеит, терминальный илеит, гранулематозный колит, трансмуральный колит.

**Распространённость.** Трудность изучения эпидемиологии болезни Крона обусловлена сложностью её дифференциальной диагностики. Так, в Норвегии выявлено 27 первичных больных на 100 000 населения, в Англии — 25. По данным разных авторов, только в 17–25% случаев болезнь выявляется изолированно в толстой кишке, от 10% до 40% приходится на сочетанное поражение тонкой и толстой кишок, но изолированный процесс чаще всего встречается в тонкой кишке (в 50–66%). Болезнь Крона наблюдается во всех возрастных группах, пик заболевания приходится на возраст 20–30 лет.

## Морфогенез

В типичных случаях болезни Крона макроскопические признаки настолько характерны, что могут служить основой для диагноза до микроскопического исследования. При осмотре слизистой оболочки обращает на себя внимание отсутствие её значительного полнокровия в части случаев. Даже вблизи язв слизистая оболочка может сохранять бледно-розовый цвет. Язвы обычно ориентированы вдоль и поперёк оси кишки, имеют ровные и не подрытые края, сохранившиеся между ними участки отёчной слизистой оболочки придают поверхности кишки сходство с булыжной мостовой ([рис. 12-5,а](#) на вклейке).

- Встречается сегментарное поражение толстой кишки с сужением просвета протяжённостью от 5 см до 15 см и более. Наблюдаются чередования поражённых участков с неизменённой слизистой ([рис. 12-5,б](#) на вклейке).
- Наличие глубоких шелевидных язв, проникающих иногда сквозь мышечный слой, может явиться источником развития свищей. Свищи могут соединять различные отделы толстой кишки, толстую и тонкую, проникать в желудок, мочевой пузырь и кожу. Наличие серозита способствует образованию обширных спаек, приводящих иногда к формированию конгломератов из петель кишок.
- Одним из существенных микроскопических отличий болезни Крона от язвенного колита является распространение воспалительного инфильтрата на все оболочки кишечной стенки (трансмуральный характер воспаления, [рис. 12-6,а](#) на вклейке). При этом характерно то, что в большинстве наблюдений сохраняются архитектура крипт и наличие в них обычного числа бокаловидных клеток.
- При болезни Крона можно обнаружить саркоидные гранулёмы. Они состоят из эпителиоидных и гигантских клеток типа Пирогова–Лангханса, окружённых поясом из лимфоцитов, не имеют чётких границ, вокруг них не образуется фиброзный ободок, что характерно для саркоидоза. В отличие от туберкулёзных гранулём, в них отсутствует творожистый некроз ([рис. 12-6,в,г](#) на вклейке).
- В регионарных лимфатических узлах в 25% всех исследований также могут обнаруживаться саркоидные гранулёмы, но реже, чем в стенке кишки. Саркоидные гранулёмы в стенке кишки обнаруживаются в 50% случаев болезни Крона (исследование операционного материала).
- Характерный признак болезни Крона — узкая глубокая язва, проникающая иногда в мышечную оболочку или даже в клетчатку брыжейки. Такие язвы являются причиной развития свищевых ходов, наблюдаемых в 10% всех случаев ([рис. 12-6,б](#) на вклейке).
- При исследовании биоптатов диагноз болезни Крона возможен лишь в 23–30% случаев, а гранулёмы при этом обнаруживаются только в 14–19%. В 5% всех случаев даже при исследовании операционных препа-

ратов и использовании всех клинических данных не удаётся сформулировать диагноз. Эти наблюдения приходится относить к недифференцируемым колитам.

## Осложнения

Особенности течения воспалительных процессов при болезни Крона обуславливают своеобразную картину осложнений. Так, очень редко развиваются перфорации в свободную брюшную полость. Обычно они бывают прикрытыми. Чаще всего это илеоилеальные свищи, несколько реже встречаются тонкотолстокишечные свищи, ещё реже возникают наружные свищи с выходным отверстием на коже брюшной стенки. Редко встречаются свищи, соединяющие просвет кишки с мочевым пузырём, мочеточником, уретрой, влагалищем, маткой, маточной трубой, жёлчным пузырём и желудком. Болезнь Крона нередко сопровождается прямокишечными свищами, иногда множественными. Стриктуры тонкой, ободочной и прямой кишки наблюдаются у 1/4 больных. Рак на фоне болезни Крона возникает гораздо реже, чем при неспецифическом язвенном колите.

## ИШЕМИЧЕСКИЙ КОЛИТ

**Патогенез.** Эта форма колита (МКБ: K55.0 Острые сосудистые болезни кишечника, K55.1 Хронические сосудистые болезни кишечника) обусловлена нарушениями кровообращения в слизистой оболочке, возникающими от различных причин. Наиболее уязвимым местом толстой кишки является селезёночный изгиб, расположенный в зоне смежного кровоснабжения бассейнов двух брыжеечных артерий. Эта часть кишки вовлекается в процесс при ишемических нарушениях в 80% случаев. Нерезко выраженные нарушения кровообращения в стенке кишки чаще обнаруживаются у людей в возрасте 60–70 лет, страдающих хроническими заболеваниями сердца, аневризмой брюшной аорты, атеросклерозом с сужением устьев брыжеечных артерий. У этих больных снижение АД, связанное с инфарктом миокарда, кровотечением, шоком или приёмом ЛС, может вызвать ухудшение кровоснабжения стенки кишки с развитием в ней органических изменений.

- Описаны примеры нарушения брыжеечного кровообращения под действием вазопрессорных средств — эфедрина, адреналина, ангиотензина, контрацептивов. При лёгких транзиторных формах ишемического колита возникают внезапные схваткообразные боли в животе, сочетающиеся с тенезмами. Через сутки появляется диарея с примесью крови. Чаще всего эти симптомы проходят через несколько дней, и больные полностью выздоравливают. Реже воспалительные



изменения из зоны слизистой оболочки распространяются на подслизистую основу и мышечную оболочку. Процесс течёт медленно, с развитием грануляционной ткани и постепенным рубцеванием, которое приводит к образованию сегментарных стриктур, напоминающих изменения при болезни Крона или при эндофитном раке.

- Менее изучены случаи неокклюзивных ишемических колитов, которые чаще всего развиваются при шоке любой этиологии.
- Другая группа ишемических колитов возникает при повышении давления в просвете кишки, что приводит к её расширению с нарушением кровообращения в мелких сосудах. Чаще такая ситуация возникает при различного рода непроходимости.
- Патогенез ишемического колита не во всех случаях бывает ясен. В большинстве случаев играют роль сразу несколько факторов: снижение АД, плохо выраженное коллатеральное кровообращение, нарушения реологических свойств крови и др.

**Микроскопическая диагностика** инфаркта стенки толстой кишки обычно не вызывает затруднений. В случаях преходящих сосудистых нарушений изменения захватывают лишь поверхностные отделы слизистой оболочки: частичный некроз поверхностного эпителия и эпителия верхних отделов крипт (рис. 12-7 на вклейке). В сохранившемся эпителии отмечаются признаки регенерации, проявляющиеся увеличением количества и размеров ядер, исчезновением бокаловидных клеток и появлением митозов. Постепенно эпителий крипт восстанавливается, и слизистая оболочка принимает обычный вид. В тяжёлых случаях в слизистой оболочке сохраняются участки изъязвления, в мышечном слое определяются участки грануляционной и соединительной ткани с возможным образованием стриктуры.

### ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ

**Этиология и патогенез.** Заболевание (МКБ: A04.7 Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*) характеризуется повреждением слизистой оболочки с очаговыми или диффузными фибринозными наложениями в толстой или тонкой кишке, изредка в желудке и пищеводе. В прошлые годы псевдомембранозный колит описывали как редкое заболевание, но в эру антибиотикотерапии он стал рассматриваться как осложнение этого лечения.

- Новый этап в изучении псевдомембранозного колита начался с 1977 г. в связи с выделением из кала больных *Clostridium difficile* — строго анаэробной грамположительной палочки. Заражение хомячков этой культурой в сочетании с введением антибиотика вызывало у них развитие псевдомембранозного колита со смертельным исходом. Таким образом, было уста-

новлено инфекционное происхождение псевдомембранозного колита, а роль антибиотиков сводилась к подавлению основной микрофлоры и созданию условий для развития *C. difficile*, обладающей устойчивостью к некоторым антибиотикам.

- Инфекционная природа заболевания подтверждается выявлением отдельных случаев внутрибольничной инфекции или заражением при эндоскопическом исследовании.
- При тяжёлом течении заболевания на 4–6-е сутки от начала применения антибиотиков может развиваться профузный понос. Стул водянистый, без запаха, до 20 раз в сутки, температура достигает 39–40 °С. Нередко заболевание протекает как шок, но сопровождающийся диареей. Встречаются случаи с лёгким течением заболевания. У пожилых и ослабленных больных заболевание протекает тяжело, нередко со смертельным исходом.

**Морфогенез.** При этом заболевании на слизистой оболочке кишки обнаруживают желтовато-зеленоватые бляшки фибрина, плотно связанные с подлежащими тканями. Их диаметр может колебаться от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, слизистая оболочка между ними сохраняет обычный вид (рис. 12-8,а на вклейке). В отдельных случаях вся слизистая оболочка может быть покрыта толстым слоем наложений, плотно с ней связанных. Иногда (вследствие гнойного расплавления) плёнки могут отторгаться, обнажая изъязвленную поверхность. При микроскопическом исследовании обнаруживаются множественные участки с некрозом эпителия верхних отделов крипт, покрытые толстым слоем фибрина со слизью и содержащими слущенные эпителиальные клетки и ПЯЛ. На этих участках эпителий нижних отделов крипт сохранён, а их просвет расширен вследствие закупорки их фибриновой плёнкой (рис. 12-8,б на вклейке). В прилежащих отделах слизистой оболочки и в подслизистой основе — очаговые скопления лейкоцитов, отёк и расширение капилляров. Изредка среди некротизированной ткани можно обнаружить сохранившиеся небольшие участки донных отделов крипт. Бляшки образованы наложениями фибрина, густо инфильтрованными ПЯЛ.

### ДРУГИЕ КОЛИТЫ

- **Коллагенозный колит** (МКБ: K52.8 Другие уточнённые неинфекционные гастроэнтериты и колиты) характеризуется хронической водянистой диареей, болями в животе и значительным утолщением коллагеновой базальной мембраны поверхностного эпителия. В собственной пластинке слизистой оболочки наблюдаются явления хронического воспаления и увеличение числа интраэпителиальных

лимфоцитов. Частота коллагенового колита среди больных хронической диареей варьирует от 0,3% до 5%. По данным большинства авторов, среди больных преобладают женщины в возрасте от 60 до 70 лет. Стул у этих больных наблюдается от 5 до 10 раз в сутки при сравнительно хорошем общем самочувствии. Заболевание длится от нескольких месяцев до нескольких лет.

При эндоскопическом осмотре отмечают умеренное полнокровие и дрябловатость слизистой оболочки, в части наблюдений она не изменена. Диагноз устанавливается главным образом по результатам морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки прямой или ободочной кишки при обнаружении утолщения базальной мембраны поверхностного эпителия (в области крипт мембрана не изменена). В норме эта пластинка имеет толщину 3–7 мкм, а при коллагеновом колите от 7 мкм до 60 мкм, даже до 90 мкм. В собственной пластинке слизистой оболочки при коллагеновом колите часто определяется плазмоклеточная и лимфоцитарная инфильтрация.

- **Лимфоцитарный колит** (МКБ: K52.9 Неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточнённый) имеет сходные клинические проявления с коллагеновым колитом. Заболевание протекает в среднем около 3 лет. Больные отмечают нерезкую боль по всему животу. Не установлено связи с вирусными заболеваниями, диетой или приёмом пищи. Обычно заболевают лица среднего возраста. Одинаково часто болеют мужчины и женщины. При эндоскопическом и рентгенологическом исследовании слизистая оболочка не изменена. При микроскопическом исследовании биоптатов слизистой оболочки наблюдается увеличение числа интра-эпителиальных лимфоцитов, повреждение поверхностного эпителия и усиление лимфоцитарной инфильтрации собственной пластинки. Изредка отмечается переход этого колита в коллагеновый.
- **Микроскопический колит.** Этот термин ввёл Рид (1980 г.) на основании исследования больных с хронической диареей неясного генеза, у которых при неизменённой слизистой оболочке в биоптате находили признаки хронического воспаления [79a]. Выделение этого колита вызывает большие сомнения, поскольку для него нет характерных гистологических или клинических проявлений, а обнаруживаемые изменения могут носить вторичный характер.
- **Радиационный колит** (МКБ: K52.0 Радиационный гастроэнтерит и колит). Широкое распространение лучевой терапии для лечения различных опухолей в малом тазу или брюшной полости иногда сопровождается интенсив-

ным облучением рядом расположенных органов (в частности, толстой кишки). Это осложнение может проявиться сразу после облучения или спустя некоторое время. После облучения возникают некротические язвы, кровотечения, воспаление слизистой оболочки.

- **Колиты, обусловленные приёмом алкоголя и ЛС** (МКБ: K52.1 Токсический гастроэнтерит и колит). Колит алкоголиков характеризуется уменьшением в криптах числа бокаловидных клеток и наличием интенсивной диффузной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки лимфоцитами и плазматическими клетками. При исследовании биоптатов толстой кишки следует принимать во внимание тот факт, что некоторые ЛС могут вызывать активный колит. Даже очистительные клизмы и слабительные становятся причиной слабовыраженного воспаления, нередко сопровождающегося десквамацией эпителия. При применении цитостатиков эффект воздействия на слизистую оболочку приближается к лучевому повреждению. Препараты солей золота могут привести к развитию молниеносного колита. У больных, лечившихся НПВС по поводу ревматоидного артрита, иногда возникало поражение терминального отдела подвздошной кишки с изъязвлением и стриктурой, очень сходное с болезнью Крона.

## Мегаколон

Мегаколон (МКБ: Q43.1 Болезнь Гиршпрунга, K59.3 Мегаколон, не классифицированный в других рубриках) — патологическое расширение толстой кишки, обусловленное многочисленными причинами. Различные типы заболевания имеют много сходных клинических проявлений. Ведущими из них являются запор и увеличение размеров кишки, боли в животе. Успех консервативного или хирургического лечения во многом зависит от выявления причин, вызвавших заболевание.

### Классификация

Наиболее рациональной представляется классификация Фёдорова и Воробьёва [181a]. Согласно этой классификации, выделено 7 форм заболевания: **1)** болезнь Хиршпрунга (*аганглионарный* мегаколон) — врождённое недоразвитие интрамурального нервного аппарата толстой кишки; **2)** *обструктивный* (обусловлен механическими причинами); **3)** *психогенный* (развивается в результате расстройств психики

или неправильных привычек); 4) **эндокринный** (обусловлен заболеванием или недостаточной функцией желёз внутренней секреции); 5) **токсический** (возникает в результате воздействия отдельных ЛС, инфекции и др.); 6) **нейрогенный** (обусловлен некоторыми заболеваниями нервной системы); 7) **идиопатический** (включает случаи, когда не удаётся установить причину заболевания).

### Болезнь Хиршспрунга

Название болезни связано с именем датского врача, дожившего на заседании Берлинского общества педиатров в 1886 г. два случая запора у новорождённых с резким расширением и утолщением стенки толстой кишки.

Только через 50 лет было установлено, что в основе болезни Хиршспрунга лежит врождённое отсутствие ганглиев межмышечного нервного (преимущественно парасимпатического) сплетения в суженной части толстой кишки (рис. 12-9,а на вклейке). Такой аганглиоз приводит (из-за преобладания симпатической иннервации) к стойкому тоническому сокращению мышечной оболочки кишки с нарушением перистальтики в этой зоне (рис. 12-9,б на вклейке). Таким образом, расширение проксимальных отделов кишки вторично. Дальнейшее изучение нервного сплетения толстой кишки позволило выявить ещё 2 разновидности изменений, протекающих клинически как болезнь Хиршспрунга. Одна из них характеризуется уменьшением количества и размеров ганглиев межмышечного сплетения с уменьшением в них числа нейронов — гипоганглиоз. Значительно реже встречаются изменения, заключающиеся в увеличении размеров ганглиев — гиперганглиоз. Подробнее об этиологии (генетические аспекты) см. в статье «Мегаколон врождённый».

При типичном варианте болезни Хиршспрунга толстая кишка значительно расширена и может занимать значительную часть брюшной полости. В 70—80% случаев суженный участок бывает коротким, вовлечены различные отделы прямой кишки, реже сужение распространяется и на сигмовидную кишку. В редких случаях аганглиоз может захватывать всю толстую кишку и даже распространяться на тонкую.

Прижизненная диагностика болезни Хиршспрунга с помощью рентгенологического, физиологического и эндоскопических методов обследования достоверна лишь в 60—70% случаев. Вот почему Swensen ещё в 1955 г. [65а] предложил в сомнительных случаях проводить небольшое оперативное вмешательство с трансанальным иссечением фрагмента задней стенки прямой кишки на 2—3 см выше зубчатой линии. Фрагмент должен содержать все оболочки кишечной стенки с расположенным между ними нервным сплетением.

При гистохимическом выявлении ацетилхолинэстеразы в слизистой оболочке из зоны сужения обнаруживается значительное увеличение окраски по ходу парасимпа-

тических нервных волокон (рис. 12-9,в на вклейке). В норме эти структуры окрашиваются значительно слабее или не выявляются совсем. Выявление при этом заболевания активности ацетилхолинэстеразы в собственной пластинке слизистой оболочки позволило рекомендовать простой метод исследования биоптатов слизистой оболочки из области сужения, переходной и расширенной зоны. В части случаев этот метод позволяет обойтись без диагностической биопсии по Свенсону.

### Идиопатический мегаколон

Группа больных с этой формой заболевания составляет более 30% от всех больных с синдромом мегаколона у взрослых. Несмотря на всестороннее обследование, выявить причину возникновения запоров и увеличения размеров кишки в этих случаях не удаётся. При микроскопическом исследовании каких-либо изменений в ганглиях и нервах толстой кишки не обнаруживают или отмечают дистрофические изменения разной степени выраженности.

### Приобретённый мегаколон

В эту группу можно включить все те виды мегаколона, которые возникают в течение жизни больного. К ним относятся обструктивный мегаколон, связанный с различными видами хронической кишечной непроходимости, психогенный и эндокринный (микседема, СД, гипопаратиреоз), сюда же следует отнести мегаколон, вызванный ЛС, применяющимися при болезни Паркинсона, некоторыми ганглиоблокаторами и антидепрессантами, которые протекают без повреждения нейронов.

### Дивертикулез толстой кишки

Приобретённый дивертикул толстой кишки — грыжевидное выпячивание слизистой оболочки, выходящее сквозь циркулярный мышечный слой в толщу или за пределы кишечной стенки. В противоположность врождённому дивертикулу, он образован не всеми оболочками кишечной стенки и называется поэтому ложным или псевдодивертикулом. Термином «дивертикулёз» (МКБ: K57 Дивертикулярная болезнь кишечника) обозначают множественные дивертикулы (вне зависимости от их локализации в ЖКТ). При воспалении одного или нескольких дивертикулов развивается дивертикулит.

**Патогенез.** Долгое время считали, что основная клиническая симптоматика заболевания (спастические боли в животе, частичная толстокишечная непроходимость) обусловлена дивертикулитом. Эта точка зрения была опровергнута [58а], так как обнаружилось, что в 1/3 операционных препаратов толстой кишки, удалённых

по поводу дивертикулита, нет морфологических признаков воспаления. В настоящее время большое значение в патогенезе заболевания придают нарушению кишечной моторики. В кишке формируются короткие замкнутые сегменты с повышенным внутриполостным давлением, вызывающим образование пульсирующих дивертикулов.

**Классификация дивертикулёза.** В 45–65% дивертикулы локализуются только в сигмовидной кишке, реже в процесс вовлекаются проксимальные отделы толстой кишки. Тотальный дивертикулёз встречается редко и по своим клинико-морфологическим проявлениям он отличается от дивертикулёза дистальных отделов толстой кишки. Некоторые авторы выделяют 2 клинико-морфологические формы дивертикулёза: спастическую и атоническую. Спастический дивертикулёз клинически характеризуется нарушениями кишечной моторики, частым развитием воспалительных осложнений и встречается у больных в возрасте 35–60 лет.

### МОРФОГЕНЕЗ

- Макроскопически в стенке кишки отмечаются выраженная сегментация и гипергаустрация с формированием высоких (1,2–2,3 см) серповидных межаустральных складок, перекрывающих просвет кишки. Параллельно тениям располагаются 2 ряда дивертикулов: более крупные в сигмовидной кишке и мелкие в нисходящей.
- Ещё в 1960-х гг. было показано, что утолщение мышечной оболочки толстой кишки с разволокнением на отдельные пучки циркулярных мышц характерно для особой формы дивертикулёза и предшествует формированию дивертикулов. При прогрессировании процесса пучки циркулярного мышечного слоя атрофируются и разволокняются, а периваскулярные пространства расширяются. Такие участки представляют собой «слабые места» кишечной стенки, через которые пролабирует слизистая оболочка. Одной из причин атрофии циркулярных мышц являются выраженные расстройства регионарного кровообращения.
- Атонический дивертикулёз обнаруживается обычно на секции у лиц пожилого и старческого возраста и в большинстве случаев протекает бессимптомно. Кишечная стенка дряблая, иногда истончена, серповидные складки небольшие и редкие, гаустры мелкие и широкие. Дивертикулы формируют 2 параллельных тениям ряда, но они крупнее, содержат каловые камни и чаще обнаруживаются на всём протяжении левых отделов ободочной кишки.

**Осложнения.** Наиболее частыми осложнениями дивертикулярной болезни являются дивертикулит, перидивертикулит, периколитические абсцессы, перфорация дивертикулов и — как следствие — перитонит и формирование свищей. Частота дивертикулита составляет около 20% среди всех осложнений. Воспаление обычно развивается в одном дивертикуле. Перфорацию дивертикулов наблюдают у 3,3% больных. Прикрытые перфорации сопровождаются перидивертикулитом и служат источником формирования свищей и абсцессов. Дивертикулы — наиболее частый источник кровотечений из нижних отделов ЖКТ.

**Сочетания с другими заболеваниями.** Дивертикулёз и рак толстой кишки встречаются у одного больного не часто. У отдельных больных наблюдается сочетание грыжи пищевода отверстия диафрагмы, холелитиаза и дивертикулёза толстой кишки — триада Сейнта.

## Опухоли

**МКБ:** D12 Доброкачественное новообразование ободочной кишки, прямой кишки, заднего прохода [ануса] и анального канала, C18 Злокачественное новообразование ободочной кишки, C19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения, C20 Злокачественное новообразование прямой кишки, C21 Злокачественное новообразование заднего прохода [ануса] и анального канала.

В настоящее время во многих странах Европы и Северной Америки рак прямой и ободочной кишки выходит на первое место среди опухолей других локализаций. Ведущую роль в возникновении толстокишечного рака, по мнению большинства авторов, играют аденомы. Это подтверждается тем, что нередко на фоне железистых полипов обнаруживают участки рака, а в раковых опухолях выявляют зоны сохранившихся аденом.

### АДЕНОМЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Изучение частоты возникновения аденом и раков в различных странах показало чёткую корреляцию между ними у лиц старше 50 лет. Другим аргументом в пользу связи аденом и рака может служить преимущественная их локализация в сигмовидной и прямой кишках.

За последние годы веские аргументы против теории возникновения рака из аденом привели японские исследователи, установившие, что ранние раки (менее 1,0 см в диаметре) носят эндофитный характер и не имеют признаков железистых полипов. Эти наблюдения как бы свидетельствуют о возникновении рака *de novo*.

Впрочем, отсутствие типичных признаков аденом в этих наблюдениях не даёт оснований исключить наличие предшествующей развитию рака перестройки эпителия в отдельных криптах. Так, при изучении поверхности неизменённой слизистой оболочки операционных препаратов, удалённых по поводу рака, в ней при стереомикроскопическом исследовании (с предварительной окраской метиленовым синим) можно обнаружить единичные крипты или их группы с признаками дисплазии эпителия (рис. 12-10,а на вклейке). Эти очаговые изменения получили название микроаденом. По мере увеличения числа крипт с дисплазированным эпителием слизистая оболочка утолщается, в ней появляется полиповидное

образование. Особенно хорошо ранние стадии развития аденом можно проследить при некоторых формах аденоматоза, когда в одном поле зрения видны микроаденомы, занимающие одну или группу крипт без формирования полипа, а рядом располагаются мелкие полипы на широком основании или тонкой ножке (рис. 12-10,б на вклейке). В большинстве таких аденом дисплазия эпителия выражена умеренно, но встречаются микроаденомы со значительной дисплазией эпителия. Это косвенно свидетельствует о различных темпах роста микроаденом и возможном переходе их в рак, минуя стадию обычного железистого полипа. В настоящее время их стали называть аберрантными (отклоняющимися от стандарта) криптами. На основании многочисленных экспериментальных исследований и изучения операционных препаратов установлено, что такие крипты имеют определённое значение в канцерогенезе, и их можно рассматривать как предраковые изменения.

Рак, возникающий в аденомах, диагностируют в тех случаях, когда обнаруживают прорастание железистых комплексов или отдельных клеток за базальную мембрану крипт или мышечную мембрану слизистой оболочки. Следует, однако, иметь в виду, что изредка сходные изменения могут быть обусловлены псевдокарциноматозной инвазией, вызванной травматическим перемещением эпителия в подслизистую основу (например, при перекруте ножки полипа).

#### Аденомы различного гистологического строения

В соответствии с международной гистологической классификацией опухолей кишечника выделяют 3 типа аденом: тубулярная, тубулярно-ворсинчатая и ворсинчатая. Дифференциальная диагностика аденом строится на соотношении железистых и ворсинчатых структур. К тубулярным аденомам относят такие опухоли, в которых железистая ткань составляет более 75–80%. Если такой же процент составляют ворсинки, то новообразование квалифицируют как ворсинчатую аденому. Опухоль без заметного преобладания желёз или ворсин относят к тубулярно-ворсинчатым аденомам.

**Тубулярная аденома** (железистый полип) — наиболее распространённая доброкачественная опухоль толстой кишки, составляющая около 60% всех удалённых аденом. Тубулярная аденома имеет тело с гладкой или крупнодольчатой поверхностью и ножку или широкое основание (рис. 12-11,а на вклейке). В 80% их диаметр не превышает 1 см. При микроскопическом исследовании

они состоят из большого числа округлых или извитых желёз, тесно примыкающих друг к другу; строма развита слабо, содержит большое количество тонкостенных сосудов. Дисплазия эпителия желёз обычно выражена умеренно. Малигнизацию обнаруживают редко (0,2–2%).

**Тубулярно-ворсинчатые аденомы** занимают второе место по распространённости после тубулярных аденом. Поверхность их с более выраженной дольчатостью и наличием участков ворсинчатого вида (рис. 12-11,б на вклейке). Обычно размеры этих аденом больше, чем тубулярных. При микроскопическом исследовании видны более извитые и деформированные желёзы. Увеличивается количество ворсинок, выступающих над поверхностью или в просвет желёз. Малигнизация в этой группе аденом составляет более 10%.

**Ворсинчатые аденомы** обычно имеют размеры более 1 см. Наряду с полиповидными формами на ножках или широком основании наблюдают своеобразные стелющиеся ворсинчатые аденомы, занимающие значительные участки слизистой оболочки (рис. 12-11,в,г на вклейке). Микроскопически: многочисленные тонкие ворсинки, прослеживающиеся от верхушек до основания, но небольшое число желёз встречается почти во всех ворсинчатых аденомах. Частота малигнизации колеблется от 24 до 60% (рис. 12-12,а на вклейке). Учитывая, что существует чёткая зависимость между нарастанием степени дисплазии эпителия аденом и частотой их малигнизации, при описании гистологического строения необходимо отмечать и выраженность дисплазии. Выделяют 3 степени дисплазии: I — слабая, II — умеренная и III — значительная. В зависимости от степени дисплазии нарастают полиморфизм и гиперхромия ядер, увеличивается ядерно-цитоплазматическое соотношение и число митозов, уменьшается количество бокаловидных клеток, нарушаются полярность и гистоархитектоника эпителия. Наиболее важным и трудным для патологоанатома вопросом является определение границы между значительной дисплазией и началом рака. По мнению отдельных исследователей, эта стадия должна квалифицироваться как рак *in situ* (рис. 12-12,б на вклейке).

#### Семейный аденоматозный полипоз

Семейный аденоматоз толстой кишки относят к облигатному предраку, поскольку возникновение раковых опухолей при нём отмечают в 80% слу-

чаев (часто встречаются множественные раки). Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки — наследственное заболевание (ОМIM \*114500 и 175100, ген *APC*, 5q21, X), поражающее лиц молодого возраста. Оно характеризуется наличием на слизистой оболочке толстой кишки очень большого количества аденом, располагающихся во всех её отделах. Число полипов колеблется от нескольких сотен до нескольких тысяч, что отличает аденоматозный полипоз от множественных аденом толстой кишки, число которых практически никогда не превышает нескольких десятков. Дефекты гена *APC* — причины семейного аденоматоза толстой кишки — зарегистрированы и при других синдромах полипоза, и в части случаев рака толстой кишки.

- Известны случаи аттенуированного (ослабленного) полипоза (ОМIM 175100), при котором количество полипов может быть небольшим и локализоваться преимущественно в восходящей или нисходящей кишках при наличии семейного характера заболевания.
- В ряде случаев аденоматоз может сочетаться с остеомы костей черепа или мягкотканными опухолями (синдром Гарднера, ОМIM 175100), изредка с опухолями мозга (синдром Тюрко, ОМIM 276300), опухолями надпочечников, щитовидной железы, кистами сальных желёз. Иногда (чаще в послеоперационном периоде) у этих больных обнаруживают десмомы в подкожной клетчатке или в корне брыжейки.
- У 70% больных при осмотре глазного дна находят небольшие овальные дефекты сетчатки, что делает этот признак ценным диагностическим симптомом.

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

**Классификация.** Выделяют (гистологическая классификация ВОЗ) 7 видов раковых опухолей. Самой распространённой является аденокарцинома, на её долю приходится более 80% всех раковых опухолей толстой кишки. В прогностических целях при описании раковых опухолей следует отмечать степень клеточной дифференцировки (высокую, умеренную или низкую), глубину прорастания опухоли, степень лимфоцитарной инфильтрации и фибробластической реакции стромы. Особо тщательно исследованию следует подвергать лимфоузлы для определения количества метастазов и их расположения по отношению к опухоли и сосудам. При углублённом обследовании больных с раком толстой кишки высока вероятность обнаружения мутаций различных генов, приведших к развитию злокачественной опухоли (см. «Рак толстой кишки» в приложении «Генетические заболевания»).

- **Слизистая аденокарцинома** (слизистый рак, коллоидный рак) характеризуется значительной секрецией слизи со скоплением её в виде «озёр» разной величины. Клетки опухоли располагаются по периферии скопленных слизи, реже их обнаруживают среди слизи в виде отдельных комплексов.
- **Перстневидно-клеточный рак** (мукоцеллюлярный рак): клетки опухоли крупные, округлой формы, изолированные. Из-за внутриклеточного скопления слизи ядро клетки оттеснено к периферии, что придаёт ей сходство с перстнем. Чаще (по сравнению с другими формами рака толстой кишки) наблюдают внутристеночный рост без чётких границ, что следует учитывать при выборе метода резекции и определении её границ.
- **Плоскоклеточный рак.** Обычно он локализуется в анальном канале или нижних отделах прямой кишки и очень редко встречается в других отделах толстой кишки. Опухоли, располагающиеся на уровне зубчатой линии, обычно хорошо дифференцированы с выраженным ороговением. В вышерасположенных опухолях ороговение выражено слабее или отсутствует, полиморфизм клеток более выраженный. При крупных размерах опухоли нередко обнаруживаются метастазы.
- **Железисто-плоскоклеточный рак** встречается редко и составляет доли процента от остальных раков толстой кишки. Опухоль диагностируется при наличии крупных участков аденокарциномы и плоскоклеточного рака.
- **Недифференцированный рак.** К этим опухолям относят раки, не образующие железистых структур. Раковые клетки обычно формируют поля и тяжи. Часто наблюдается внутристеночный рост по лимфатическим щелям и сосудам.
- Иногда определение гистологического типа рака затруднено из-за наличия участков различного строения. В таких случаях ведущее диагностическое значение имеет тот компонент, который характеризуется более злокачественным ростом.

**Карциноиды.** Этот тип опухолей, чаще всего локализуемый в дистальном отделе прямой кишки, не бывает гормонально-активным. Карциноид обычно располагается в подслизистой основе, его размеры, как правило, менее 1,0 см. Слизистая оболочка над ним атрофирована, выбухает в просвет кишки в виде полипа. В соответствии с гистологической классификацией карциноиды больше 1,0 см следует относить к злокачественным. Изредка встречаются крупные опухоли с глубоким прорастанием в стенку и окружающие ткани и метастазами в лимфатические узлы. В прямой кишке обнаруживают главным образом, неаргентаффинные карциноиды.

## НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Неэпителиальные доброкачественные опухоли составляют около 3% всех опухолей толстой кишки. Их строение не отличается от аналогичных опухолей других локализаций. Это относится к таким опухолям, как лейомиомы, липомы, нейрофибромы и др. Из сосудистых опухолей в толстой кишке встречаются различные ангиомы.

Из злокачественных неэпителиальных опухолей чаще диагностируется лейосаркома. Обычно она имеет крупные размеры (более 1 см в диаметре). При микроскопическом исследовании: умеренный полиморфизм и сигарообразный вид ядер. Основным критерием злокачественности является увеличение числа митозов (5–10 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении).

### ВТОРИЧНЫЕ ОПУХОЛИ

В отдельных случаях в стенку прямой и ободочной кишок могут прорасти опухоли соседних органов (предстательной железы, матки, яичников, желудка). Кроме того, симулировать первичную опухоль толстой кишки могут метастазы опухолей других органов.

## Опухолоподобные поражения

Группу гамартром формируют разные опухолевидные образования — результат самых различных процессов.

- **Синдром Пейтца–Егерса** [Пейтца–Турена синдром, Пейтца–Турена–Егерса синдром, лентигиноз периорофациальный; OMIM \*175200, мутации гена серин/треонин киназы 11 (OMIM 602216), Ж] характеризуется наличием триады признаков: локализация полипов в любом отделе ЖКТ, меланиновая пигментация слизистой оболочки губ, кожи лица, кистей и стоп и наследственный характер заболевания. Чаще всего полипы расположены в тощей и подвздошной кишках, реже они обнаруживаются в толстой кишке и желудке. Характерным осложнением заболевания является инвагинация кишки в зоне расположения полипа. Микроскопическое исследование позволяет отличить эти полипы от других по наличию в их строме ветвящихся пучков ГМК. Эпителий желёз без признаков дисплазии. Малигнизацию полипов наблюдают очень редко.
- **Ювенильные полипы и полипоз** встречаются преимущественно у детей и юношей, что и получило отражение в их названии, изредка они наблюдаются у взрослых. Характерны частые кровотечения, приводящие нередко к глубокой анемии. Полипы имеют округлую форму с гладкой и багрово-красной поверхностью и длинную ножку. При локализации в прямой кишке полипы могут выпадать из заднего прохода (рис. 12-13 на вклейке). У трети больных установлен семейный характер заболевания. При микроскопическом исследовании в ювениль-

ном полипе обнаруживаются мелкие и крупные кистозно-расширенные железы, эпителий без признаков дисплазии. Строма развита хорошо, содержит участки воспалительной инфильтрации. При ювенильном полипозе полипы могут располагаться во всех отделах толстой кишки, иногда в желудке и двенадцатиперстной кишке. Малигнизацию обнаруживают у 12% больных.

- **Гиперпластический полип.** В слизистой оболочке дистальных отделов прямой и сигмовидной кишок нередко обнаруживают мелкие бляшковидные полипы с гладкой поверхностью и диаметром не более 0,5 см, не отличающиеся по цвету от окружающей слизистой оболочки. При микроскопическом исследовании железы умеренно расширены, эпителий их образует многочисленные складки, которые на поперечных срезах имеют звёздчатый вид. У входа в крипты довольно часты тонкие сосочковые разрастания. Количество бокаловидных клеток небольшое. Изредка в гиперпластическом полипе можно обнаружить очаговую дисплазию эпителия. Имеются единичные наблюдения возникновения рака на фоне этих полипов.
- **Доброкачественный лимфоидный полип.** Единичные или множественные полипы прямой и ободочной кишок могут быть обусловлены гиперплазией лимфатических фолликулов. Чаще они обнаруживаются у лиц молодого возраста. Их диаметр колеблется от 0,1 см до 0,3 см, редко достигает 0,6 см. При большом их количестве картина может напоминать полипоз. При гистологическом исследовании: один или группа лимфатических фолликулов с хорошо выраженными центрами размножения и атрофией слизистой оболочки над ними.
- **Воспалительный полип.** Этот вид полипов возникает вследствие хронического воспалительного процесса, особенно часто при неспецифическом язвенном колите или болезни Крона. В этих случаях их количество и размеры могут значительно варьировать. Иногда при макроскопическом осмотре их можно принять за диффузный полипоз.

## Другие патологические процессы в толстой кишке

### Врождённая ангиодисплазия

Термин «ангиодисплазия» (МКБ: K55.2 Ангиодисплазия ободочной кишки) употребляется для

обозначения порока развития сосудов, часто описываемого как кавернозная ангиома.

- Основным клиническим симптомом являются периодические кровотечения. В толстой кишке преобладают кавернозные ангиомы, занимающие нередко значительные участки кишечной стенки. У большинства больных они расположены в прямой и сигмовидной кишках, значительно реже — только в прямой кишке. Иногда ангиоматоз толстой кишки сочетается с распространённым ангиоматозом кожи туловища или конечностей, реже влагиалища и мочевого пузыря.
- При осмотре слизистой оболочки участков толстой кишки, удалённых во время операции, в зоне локализации изменённых сосудов отмечаются лишь гладкость или полное отсутствие складок и синюшная окраска слизистой оболочки с отдельными небольшими участками утолщения. Очень трудно обнаружить на препарате источник кровотечения, отмечаемого до операции. Нередко в серозной оболочке определяется большое количество неравномерно расширенных извитых вен, в которых изредка выявляются флеболиты.
- При микроскопическом исследовании препаратов наибольшие изменения сосудов наблюдаются в подслизистой основе и субсерозном слое. Вены этих слоёв значительно эктазированы, стенки их истончены, иногда формируют многокамерные конгломераты. В слизистой оболочке могут встречаться группы или отдельные значительно расширенные вены и капилляры. Проводить биопсию у больных с врождённой ангиодисплазией толстой кишки не рекомендуется из-за возможности значительного кровотечения.

### Приобретённая ангиодисплазия

Ангиодисплазия толстой кишки приобретённого характера является причиной кишечных кровотечений в 2—8% всех случаев. Этот вид ангиодисплазии характерен преимущественно для слепой кишки или правой половины ободочной, чаще у пожилых больных. При этом наблюдается эктазия вен и капилляров обычного строения с наличием артериовенозных анастомозов, располагающихся в подслизистой основе на небольшом участке.

### Синдром солитарной язвы прямой кишки

Этот синдром встречается у лиц обоего пола в возрасте 20—40 лет и проявляется кровянистыми и слизистыми выделениями из прямой кишки, расстройствами дефекации и болями в анальной области. Язва обычно располагается на передней стенке прямой кишки сразу за анальным каналом или на расстоянии 4—12 см от его верхнего края. Возникновение солитарной язвы обусловлено внутренним выпадением передней стенки прямой кишки. При натуживании передняя стенка прямой кишки пролабирует в про-

свет, перекрывая его и препятствуя дефекации. По-видимому, часть слизистой оболочки может сдавливаться сокращающимся сфинктером. При микроскопическом исследовании слизистой оболочки из края язвы обнаруживают характерные изменения: замещение собственной пластинки слизистой оболочки фибробластами и ГМК, исходящими из мышечной пластинки и располагающимися между криптами. Крипты в основном сохраняют свою форму, в них уменьшено количество бокаловидных клеток. Язвенный дефект обычно ограничивается верхними отделами слизистой оболочки и почти никогда не сопровождается заметной воспалительной инфильтрацией. Иногда в зоне язвы развивается воспалительный полип. Другим осложнением солитарной язвы является локальный и глубокий кистозный колит, вызванный смещением эпителия слизистой оболочки в подслизистую основу.

### Эндометриоз

Очаги эктопированного эндометрия (МКБ: N80.5 Эндометриоз кишечника) могут обнаруживаться в органах и брюшине малого таза. Сигмовидная и прямая кишки вовлекаются в процесс в 18—25% случаев тазового эндометриоза. При этом могут возникать симптомы, сходные с клиническими проявлениями раковой опухоли: боли в животе, запор или признаки кишечной непроходимости, кровотечения. Последние иногда совпадают с менструацией, но во многих наблюдениях такого совпадения нет. В части случаев показанием к операции служит нарастающая кишечная непроходимость. В зоне поражения отмечаются утолщение и уплотнение стенки. При микроскопическом исследовании: множественные мелкие участки железистого эндометрия, окружённые характерной клеточной стромой со следами старых кровоизлияний.

### Амилоидоз

Различные метаболические нарушения могут сопровождаться воспалительными, пролиферативными или инфильтративными повреждениями слизистой оболочки толстой кишки, что позволяет диагностировать их с помощью биопсии. При системном амилоидозе (МКБ: E85 Амилоидоз) первичного или вторичного типа поражаются мелкие сосуды кишечной стенки. Эти отложения хорошо видны и при обычной окраске в виде гиалиновых утолщений под эндотелием мелких артерий, в базальной мембране крипт или в собственной мышечной пластинке слизистой оболочки. При окраске Конго красным они



красного цвета, но особенно специфична эта окраска в поляризованном свете: амилоид приобретает зеленоватый цвет.

## Заболевания анального канала

Если исходить из функциональных особенностей, то следует признать, что верхняя и нижняя границы анального канала соответствуют верхнему и нижнему краям внутреннего сфинктера. Это определение соответствует «хирургическому» пониманию заднепроходного канала. «Анатомический» анальный канал несколько короче, поскольку его верхняя граница определяется зубчатой линией, где слизистая оболочка прямой кишки переходит в многослойный плоский эпителий анального канала. Расположение этой линии соответствует середине внутреннего сфинктера. Длина анатомического анального канала колеблется от 2,0 см до 5,0 см (рис. 12-14 на вклейке). Сразу над зубчатой линией слизистая оболочка прямой кишки образует несколько продольных складок длиной от 1,5 см до 2 см — анальные колонки. У нижнего их края на уровне зубчатой линии между ними имеются небольшие углубления — синусы, нижний край которых ограничен небольшой складкой — анальным клапаном. В каждый синус открываются анальные железы. Протоки этих желёз имеют извитой ход, а иногда и значительную протяжённость, проникая за пределы сфинктера. Полагают, что инфицирование этих желёз и является причиной возникновения парапроктита и свищей.

Выше зубчатой линии на небольшом протяжении слизистая оболочка представлена переходным или клоакогенным эпителием, напоминающим эпителий простатической части уретры.

Ниже зубчатой линии и до нижней границы анального канала последний выстлан многослойным плоским неороговевающим эпителием, не имеющим придатков кожи. Только дистальнее нижней границы анального канала начинается постепенный переход в кожу, содержащую волосы, потовые и сальные железы. В подслизистой оболочке на уровне анальных колонок выявляются конгломераты мешковидно расширенных вен, образующих кавернозные тельца прямой кишки, располагающиеся на левой боковой, правой заднебоковой и правой переднебоковой стенках анального канала. В 1/3 случаев они разбросаны диффузно и не образуют групп. Каждая кавернозно расширенная вена оплетена тонкими артериями, которые, не распадаясь на капилляры, открываются в её просвет, что обеспечивает приток артериальной крови в кавернозные вены. В условиях нормы они принимают участие в герметизации просвета прямой кишки.

## Геморрой

(МКБ: I84 Геморрой.) Название заболевания определяет его основной симптом — кровотечение. Кровотечение при геморрое носит преимущественно артериальный, а не венозный характер, о чем свидетельствуют алый цвет крови и выделение её у части больных пульсирующей струйкой. Природа артериальных кровотечений из геморроидальных вен хорошо объясняется наличием в геморроидальных узлах кавернозных телец, заполняющихся по многочисленным артериовенозным анастомозам артериальной кровью. Геморроем страдают более 10% взрослого населения, чаще мужчины. Геморроидальные узлы возникают обычно в тех же участках, где в норме располагаются скопления кавернозных вен. Геморроидальные узлы появляются по мере гиперплазии кавернозных телец. Внутренние геморроидальные узлы располагаются выше зубчатой линии и покрыты слизистой оболочкой прямой кишки. Наружные геморроидальные узлы располагаются ниже зубчатой линии и покрыты многослойным плоским эпителием. Внутренние и наружные геморроидальные узлы могут возникать самостоятельно, но часто сливаются, образуя комбинированные узлы.

При микроскопическом исследовании удалённых геморроидальных узлов в них обнаруживаются конгломераты кавернозных телец прямой кишки или изолированные кавернозные вены (рис. 12-15,а на вклейке) с утолщёнными склерозированными стенками. В них определяются многочисленные внутривеночные артерии (рис. 12-15,б на вклейке). На сериях срезов можно проследить их извитой ход и непосредственное соединение с просветом кавернозных вен. При «остром» тромбированном геморрое кавернозные тельца и изолированные кавернозные вены резко расширены, заполнены свежими тромбами.

## Анальная трещина

Анальная трещина (МКБ: K60 Трещина и свищ области заднего прохода и прямой кишки) — поверхностный язвенный дефект многослойного плоского эпителия анального канала. При хроническом течении края язвы утолщаются и уплотняются, у нижнего угла появляется полиповидное утолщение — «сторожевой бугорок», а на уровне зубчатой линии — гипертрофированный анальный сосочек. Протяжённость трещины обычно не превышает 1 см. Чаще всего она расположена по средней линии задней стенки. Причина возникновения трещин неясна. Их воз-

никновение связывают с различными причинами, но важнейшим фактором является травма слизистой оболочки каловыми массами. В большинстве случаев анальные трещины чрезвычайно болезненны. При микроскопическом исследовании определяется дефект многослойного эпителия с утолщением его в области краёв язвы. Дно язвы представлено зрелой грануляционной или склерозированной соединительной тканью.

### Свищи

Свищи этой области (МКБ: К60 Трещина и свищ области заднего прохода и прямой кишки) составляют самую большую группу среди других кишечных свищей и характеризуются некоторыми особенностями. Они заключаются в том, что процесс начинается вследствие проникновения инфекции в анальную железу. Заболевание находят преимущественно у лиц молодого возраста. Соотношение мужчин к женщинам равно 7:3.

Инфицирование анальной железы сопровождается распространением воспалительного процесса на окружающие ткани — острый гнойный парапроктит. Запоздалое обращение к врачу или неадекватное лечение приводят к тому, что у 50—100% больных воспаление принимает хроническое течение, формируются свищи. Без хирургического лечения большинство свищей существует годами, что обусловлено постоянным инфицированием из просвета кишки через внутреннее отверстие. Наружное отверстие открывается обычно на коже промежности, иногда свищи бывают множественными. Среди других причин возникновения свищей следует отметить гематогенное или лимфогенное распространение инфекции, различные заболевания прямой кишки, травмы и др.

Стенка свищевого хода образована склерозированной соединительной тканью с очаговыми скоплениями лимфоцитов или диффузной инфильтрацией, изредка с примесью ПЯЛ. Внутренняя поверхность свища представлена грануляционной тканью разной степени зрелости. Иногда среди воспалительного инфильтрата определяются гигантские клетки инородных тел. При длительном существовании свища в области его внутреннего отверстия может возникнуть рак.

### Фиброзный полип

Фиброзный полип (анальный сосочек; МКБ: К62.0 Полип анального канала, К62.1 Полип

прямой кишки) обычно обнаруживается на уровне зубчатой линии. Эти полипы часто сочетаются с геморроем или анальной трещиной. Изредка они достигают в диаметре 1 см и более. Поверхность полипа покрыта многослойным плоским эпителием. Подлежащая соединительная ткань содержит умеренное количество сосудов, иногда в ней определяются инфильтраты из лимфоцитов.

### Остроконечные и гигантские кондиломы

На уровне нижней границы анального канала в зоне анального отверстия иногда обнаруживаются разрастания в виде цветной капусты, распространяющиеся на кожу промежности. Это остроконечные кондиломы (МКБ: К62.8 Другие уточнённые болезни заднего прохода и прямой кишки), их вызывают вирусы. При микроскопическом исследовании: папилломатоз и разной степени выраженности акантоз, явления паракератоза в поверхностных слоях. Эпителиальные клетки хорошо дифференцированы, определяется чёткая граница между эпидермисом и дермой. В последней — небольшие инфильтраты из плазматических клеток и лимфоцитов. Наблюдается вакуолизация эпителиальных клеток в поверхностных слоях утолщённого эпидермиса, что напоминает изменения в вирусных папилломах шейки матки.

Встречаются (наряду с обычными остроконечными кондиломами) и гигантские кондиломы, занимающие всю кожу промежности и распространяющиеся на ягодичные и паховые области. Эти опухоли часто изъязвляются, осложняются свищами и клинически протекают как злокачественные новообразования при гистологическом доброкачественном их характере. Для гигантских кондилом характерны отсутствие эффекта от лечения подофиллином, поражение перианальной кожи с распространением на анальный канал. В отдельных случаях развивается плоскоклеточный рак.

В области анального отверстия и в перианальной коже могут обнаруживаться различные опухоли и процессы, характерные для кожи и описываемые в главе 25.

## Заболелания червеобразного отростка

Червеобразный отросток отходит от слепой кишки, его расположение во многом зависит от положения последней. В части случаев отросток

располагается забрюшинно. Длина его у взрослого 8–10 см, изредка он имеет размер от 1 см до 2 см. Очень редко встречаются отростки длиной до 25 см. Ещё реже обнаруживаются 2 отростка или его агенезия. Строение стенки червеобразного отростка имеет сходство со строением толстой кишки. Особенностью является обилие лимфатических фолликулов в слизистой оболочке.

### Аппендицит

Все формы воспаления червеобразного отростка можно разделить на *неспецифические*, характерные для обычного аппендицита, и *специфические* (туберкулёз, дизентерия и пр.).

При остром деструктивном аппендиците различают очаговую гнойную, флегмонозную, флегмонозно-язвенную, апостематозную (с мелкими абсцессами), гангренозную. Воспалительный инфильтрат при этих формах состоит преимущественно из ПЯЛ.

Возникновение аппендицита обусловлено энтерогенной аутоинфекцией. Изредка облитерация или закупорка просвета отростка в проксимальных отделах сопровождается расширением просвета и скоплением в нём гноя (эмпиема). При деструктивном аппендиците возможны перфорация стенки или распространение процесса на брыжеечку отростка с развитием тромбо-флебита.

В 25% случаев в отростках, удалённых по поводу предполагавшегося острого аппендицита, при гистологическом исследовании не обнаруживаются признаков воспаления. Часть этих наблюдений можно отнести к простому аппендициту, при котором отмечаются лишь расстройства крово- и лимфообращения, сочетающиеся с дистрофическими изменениями интрамурального нервного сплетения отростка.

На месте воспалительного инфильтрата и грануляционной ткани может возникнуть значительный склероз стенки, нередко с облитерацией просвета отростка. В дистальных отделах отростка изредка скапливается жидкость, развивается водянка отростка. Если расширение просвета обусловлено скоплением слизи из сохранившихся желёз, то развивается мукоцеле. В отдельных случаях из слизи формируются шарики, заполняющие просвет, формируется миксоглобулёз отростка.

### ОПУХОЛИ

Первичные опухоли червеобразного отростка (МКБ: С18.1 Злокачественное новообразование червеобразного отростка, D12.1 Доброкачественное новообразование червеобразного отростка) встречаются чрезвычайно редко. Частота доброкачественных опухолей эпителиального и неэпителиального происхождения среди всех оперативно удалённых отростков оценивается примерно в 1%.

**Доброкачественные эпителиальные опухоли.** В группу доброкачественных эпителиальных опухолей (классификация ВОЗ) аппендикса включена муцинозная кистаденома, хотя, по мнению многих исследователей, она не является истинной опухолью и должна относиться к ретенционным кистам (мукоцеле). Изредка последнее может осложниться псевдомиксомой брюшины. Аденомы аналогичны по строению аденомам толстой кишки со всеми их вариантами. Обнаруживаются они редко.

**Злокачественные эпителиальные опухоли** встречаются в сотых долях процента ко всем удалённым отросткам. Первичный рак отростка чаще располагается в проксимальной его части и нередко переходит на стенку слепой кишки. В таких случаях нельзя достоверно установить локализацию первичной опухоли, опухоль следует квалифицировать как рак аппендикулярной области, возможно, исходящий из червеобразного отростка. Слизистая аденокарцинома в типичных случаях мало отличается от аналогичной опухоли толстой кишки. Иногда рак развивается на фоне слизистой кистаденомы.

**Карциноид** — наиболее частая из обнаруживаемых в удалённых отростках первичных опухолей. Из всех карциноидов ЖКТ 60% локализуется в аппендиксе. Обычно это небольшой узелок размером до 1 см. Редко встречаются крупные карциноиды. На разрезе опухоль сероватого цвета с желтоватым оттенком. Границы карциноида нечёткие, с инфильтрацией стенки вплоть до серозной оболочки и прорастанием в брыжеечку отростка. Аппендэктомию при карциноиде отростка считают вполне радикальным вмешательством. При поражении брыжеечных лимфоузлов и размерах опухоли более 1 см рекомендуют проводить гемиколэктомию.

- Наиболее распространённым для отростка вариантом является аргентаффинный карциноид альвеолярного типа с палисадообразным расположением клеток по периферии опухолевых тяжей. Могут встречаться железистые структуры с небольшим содержанием слизи.
- Злокачественный вариант карциноида с метастазами встречается крайне редко. Гистологически отличить злокачественный вариант от доброкачественного очень трудно. Неаргентаффинные карциноиды встречаются значительно реже. Обычно они имеют небольшие размеры. Опухоль состоит из мелких цилиндрических клеток, складывающихся в тонкие длинные тяжи с прослойками ГМК в строме.
- Карциноид из бокаловидных клеток, выделенный в 1974 г., является спорным вариантом с недостаточно ясным гистогенезом.

- Карциноидный синдром при опухоли, локализуемой в отростке, наблюдается редко.

**Неэпителиальные опухоли.** К ним относятся липомы, лейомиомы, невриномы и другие мягкотканые опухоли. Встречаются крайне редко.

**Вторичные опухоли** локализуются на серозной оболочке отростка при канцероматозе брюшины.

**Опухолеподобные поражения.** В слизистой оболочке отростка иногда можно обнаружить гиперпластические или гамартомные полипы типа ювенильных или Пейтца—Егерса.

**Эндометриоз.** В стенке отростков, удалённых у женщин пубертатного возраста, могут встречаться очаги эндометриоза, иногда сочетающиеся с эндометриозом других органов.

Печень — самая крупная железа организма, выполняющая множество функций, — расположена в правой верхней части брюшной полости. Печень имеет плотноэластическую консистенцию, тёмно-коричневый цвет, массу 1300–1800 г, гладкую блестящую поверхность; нижний край печени острый, гладкий. Снаружи печень покрыта фиброзной оболочкой (капсула Глиссона), которая сращена с висцеральной брюшиной и проникает в глубь органа через ворота печени. Висцеральная брюшина покрывает печень со всех сторон, за исключением ворот и задней поверхности. Капсула Глиссона образована висцеральным листком брюшины, покрывающим печень сверху и снизу (минуя заднюю поверхность).

#### Гистология

Главный клеточный тип — *гепатоцит*, выполняющий многообразные функции печени. Он представляет собой полигональную клетку диаметром 13–30 мкм. Другие функции органа осуществляют холангиоциты, фагоцитирующие и жиронакапливающие клетки. Гепатоциты, составляющие около 70% объёма органа, а по массе более 90%, формируют *дольки*, в которых они располагаются анастомозирующими тяжами, сходящимися к центральной части дольки. Последнюю образует *центральная* (терминальная) *вена*. Пространство между тяжами гепатоцитов занимают *синусоиды* (рис. 13-1). Внутри тяжей гепатоцитов находятся *жёлчные капилляры*. Их просвет ограничен от межклеточного пространства плотными контактами. В области стыков нескольких долек расположены сосуды и жёлчный капилляр портальной зоны (конечный отдел портального тракта). *Холангиоциты* формируют *внутрипечёночные жёлчные протоки*. Сливаясь, эти эпителиальные трубочки увеличиваются в диаметре и в виде печёночного протока покидают орган через его ворота.

*Эндотелий синусоидов* не имеет базальной мембраны и состоит из рыхло расположенных клеток, поверхность которых покрыта гликокаликсом, заполняющим также межклеточные щели и пространство между эндотелием и синусоидальной поверхностью гепатоцитов (*пространство Диссе*). В этом пространстве осуществляется обмен веществ между кровью и гепатоцитами. Таким образом, гепатоциты фактически находятся в контакте с жидкой частью крови синусоидов. *Звёздчатые фагоцитирующие клетки фон Купффера* (органоспецифические макрофаги) располагаются в стенке синусоидов между эндотелиальными клетками. *Жиронакапливающие клетки Ито* способны к синтезу коллагена.

*Ацинусы*. Гистологическое деление ткани печени проводят по функциональному принципу, выделяя ацинусы как самостоятельные структурные единицы. Простой ацинус располагается между двумя центральными венами. Собственно ацинус состоит из печёночных пластинок, расходящихся веерообразно от портальных трактов, которые содержат терминальные ветви воротной вены, печёночную артериолу и жёлчный проток. Периферические, хуже кровоснабжаемые отделы ацинусов, прилежащие к центральным венам, более страдают от воздействия патологических факторов.

**Кровоснабжение печени.** Печень получает кровь из двух источников. Один из них артериальный (*собственная печёночная арте-*

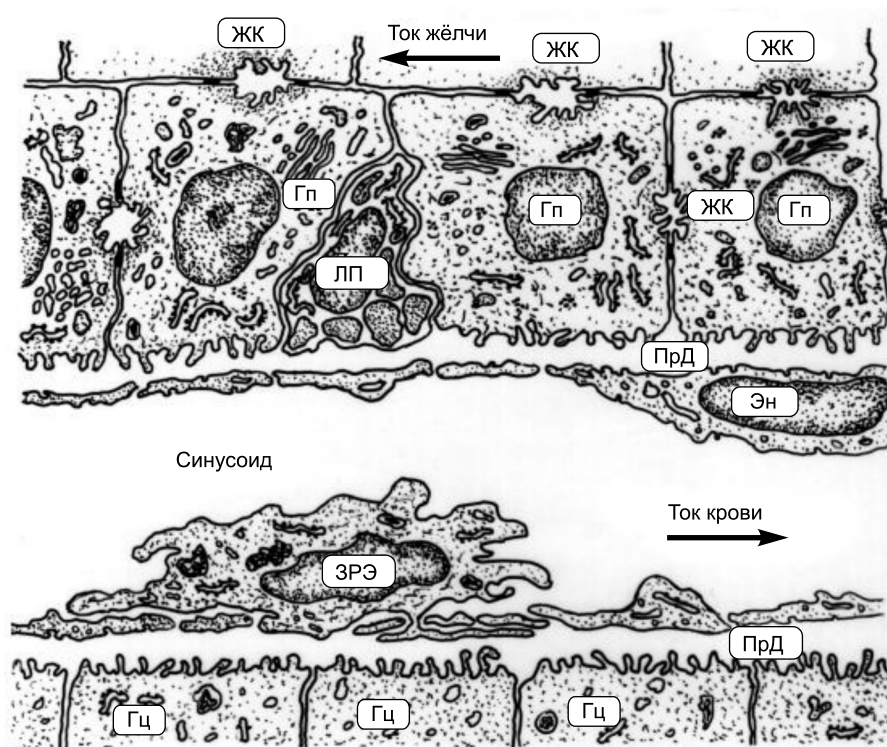


Рис. 13-1. Схема взаимоотношений клеточных элементов печёночной балки и синусоида. Гп — гепатоцит, ЗРЭ — звёздчатый ретикулоэндотелиоцит (клетка фон Купффера), Эн — эндотелиоцит, ПрД — пространство Диссе, ЖК — желчные капилляры.

рия), через который в печень поступает насыщенная кислородом кровь; второй — венозный (*воротная вена*), через который в печень поступает кровь, оттекающая от ЖКТ. Эти кровеносные сосуды вместе с общим печёночным протоком и лимфатическими сосудами проходят через ворота печени, формируя порталный тракт. В конечном отделе порталного тракта ветви печёночной артерии и воротной вены распадаются на капилляры и вливаются в синусоиды, впадающие в центральную вену. Гепатоциты омываются смешанной кровью, находящейся в синусоидах. Из центральных вен формируются *печёночные вены*, по которым осуществляется венозный отток от печени в нижнюю полую вену.

### Функции печени

Печень выполняет множество разнообразных функций [185a]. К основным относятся *обменная (синтетическая), желчеобразующая, детоксикационная, защитная и кроветворная*. Обменная функция состоит прежде всего в синтезе белка. Печень синтезирует многие белки плазмы, в том числе альбумины, ферменты, компоненты свёртывающей и противосвёртывающей систем крови. Гипопротеинемия и диспротеи-

немия могут возникнуть как следствие заболеваний печени. Печень участвует в метаболизме Нб и образовании билирубина (*пигментный обмен*). Она формирует лабильный запас гликогена (*метаболизм углеводов*). В ней происходит *глюконеогенез* — превращение аминокислот и липидов в глюкозу. Помимо этого, печень активно участвует в обмене ЛП, в том числе холестерина, гормонов, витаминов.

**Желчеобразующая.** Жёлчь является сложным водным раствором, состоящим из органических соединений и неорганических веществ. Основными её органическими компонентами являются желчные кислоты, фосфолипиды, протеины, холестерин, желчные пигменты. Из химического состава жёлчи ясно, что в её синтезе участвуют все виды обменных процессов. Жёлчь постоянно секретируется гепатоцитами в желчные капилляры, откуда поступает в междольковые желчные протоки и отводится из печени по системе внутрипечёночных желчных протоков в желчный пузырь. Из желчного пузыря жёлчь порциями выбрасывается в просвет двенадцатиперстной кишки. Жёлчь участвует в гидролизе и всасывании жиров.

**Детоксикационная.** В печени происходит обезвреживание многих токсических веществ, в том числе поступающих из ЖКТ по воротной вене. Печень также участвует в биотрансформации многих ЛС. Именно поэтому больным с поражениями печени ЛС, метаболизирующие в этом органе, часто противопоказаны или назначаются в низких дозировках.

**Защитная.** Клетки фон Купфера осуществляют фагоцитоз. Кроме того, из пространств Диссе в жёлчь и далее в просвет кишки транспортируется секреторный иммуноглобулин (IgA), синтезируемый лимфоцитами.

**Кроветворная.** Печень участвует в эмбриональном гемопоэзе. Кроме того, в печени происходит синтез тромбопоэтина. В условиях патологии (например, при лейкозах) могут возникать очаги экстрамедуллярного гемопоэза в печени, а также в селезёнке и почках.

**Жёлчный пузырь и желчеотводящие пути** служат для накопления и выведения жёлчи. В жёлчном пузыре жёлчь накапливается и концентрируется, а затем выводится порциями в просвет двенадцатиперстной кишки. Стенка жёлчного пузыря и внепечёночных жёлчных протоков имеет сходное строение со стенкой пищеварительной трубки. Слизистая оболочка состоит из цилиндрического эпителия и собственного слоя. Мышечная оболочка построена из ГМК. Наружная оболочка — серозная (кроме тех частей, которые непосредственно граничат с капсулой печени или соединительной тканью ворот органа).

## Синдромы поражения печени

При заболеваниях гепатобилиарной системы наблюдаются различные синдромы и разные их сочетания.

### ЖЕЛТУХА

В результате катаболизма гема (см. также главу 2, раздел «Пигментные дистрофии») образуются жёлчные пигменты. Источник гема — Hb закончивших жизненный цикл эритроцитов, предшественники эритроцитов в костном мозге и содержащие гем белки печени и других тканей. Билирубин — конечный продукт метаболизма гема. Он нерастворим в воде. Для выведения из организма это вещество должно быть переведено в растворимую форму. Метаболизм билирубина представлен такими этапами: *формирование билирубина, транспорт билирубина в плазме, захват билирубина печенью, конъюгация, выведение с жёлчью.*

Нарушение любого из вышеперечисленных этапов может привести к гипербилирубинемии. Гипербилирубинемия за счёт неконъюгированной фракции наблюдается при повышенном образовании билирубина (*надпечёночная желтуха*), нарушении захвата билирубина печенью или снижении конъюгации с глюкуроноидом (*печёночная, или паренхиматозная, желтуха*). Нарушение выведения жёлчи (*подпечёночная, или холестатическая, желтуха*) приводит к гипербилирубинемии в основном за счёт конъюгированной фракции. На практике чаще встречаются смешанные гипербилирубинемии.

Желтуха (МКБ: R17 Неуточнённая желтуха) — окрашивание кожи, склер и внутренних органов, обусловленное избытком циркулирующе-

го билирубина (т.е. гипербилирубинемией). Иначе говоря, желтуха — гипербилирубинемия, достигшая уровня, при котором она проявляется клинически. Желтушность склер определяется, когда уровень общего билирубина сыворотки достигает 35 мкмоль/л (2 мг%) и, как правило, предшествует появлению желтушности кожных покровов. *Гипербилирубинемия за счёт неконъюгированной фракции* возникает при повышенном гемолизе эритроцитов (например, при гемолитических анемиях), синдроме Жильбера и редко наблюдающемся синдроме Криглера–Найара. Повышенное образование билирубина, наблюдающееся при гемолизе эритроцитов, превосходит возможности печени по его метаболизму. Поскольку неконъюгированный билирубин нерастворим в плазме и находится в связи с альбумином, он не появляется в моче (моча нормального цвета).

### Синдром Жильбера

Синдром Жильбера (семейная негемолитическая желтуха; МКБ: E80.4 Синдром Жильбера; OMIM #143500, дефекты гена уридилдифосфат–глюкуронозилтрансферазы *UGT1A1*, 1q21–q23, R) — хроническое заболевание, единственный признак которого — гипербилирубинемия за счёт неконъюгированной фракции; клинически представляет интерес, поскольку его приходится дифференцировать с хроническим гепатитом. Заболевание, как правило, длится на протяжении всей жизни и носит доброкачественный характер. Наиболее часто отмечается у молодых людей с неспецифическими жалобами. Частота — до 3–5% от всего населения. Наблюдается нарушение захвата билирубина печенью. Уровень общего билирубина составляет 35–85 мкмоль/л (2–5 мг%) и повышается при голодании. В отличие от хронического гепатита, при синдроме Жильбера функциональные пробы печени в норме, жёлчные пигменты не проникают в мочу, гипербилирубинемия обусловлена только неконъюгированной фракцией билирубина. Отсутствуют (в отличие от гемолиза) анемия и ретикулоцитоз. При синдроме Жильбера микроскопическая структура печени не нарушена.

### Синдром Криглера–Найара

Синдром Криглера–Найара — редкое наследственное заболевание (МКБ: E80.5 Синдром Криглера–Найара; OMIM \*218800, тип I, p; OMIM \*143500, тип II, R; недостаточность уридилдифосфат–глюкуронозилтрансферазы). Ги-

пербилирубинемия за счёт конъюгированной фракции возникает при холестазах (холестатическая, или подпечёночная, желтуха). Кроме того, нехолестатическая гипербилирубинемия (за счёт прямого билирубина) возникает при наследственных нарушениях — синдромах Дабина—Джонсона и Ротора.

### Синдром Дабина—Джонсона

Синдром Дабина—Джонсона — редкое расстройство [МКБ: E80.6 Другие нарушения обмена билирубина, OMIM \*237500, дефект гена канальцевого транспортёра органических анионов СМОАТ (OMIM \*601107), 10q24, р], характеризующееся слабовыраженной бессимптомной желтухой. Заболевание связано с нарушением выведения билирубина. В отличие от синдрома Жильбера, гипербилирубинемия возникает за счёт конъюгированной фракции, и жёлчные пигменты появляются в моче. Печень пигментирована в результате накопления внутриклеточного пигмента. В остальном микроструктура органа не нарушена. Уровень трансаминаз и щелочной фосфатазы в норме.

### Синдром Ротора

Синдром Ротора (МКБ: E80.6 Другие нарушения обмена билирубина, OMIM \*237450, конъюгированная гипербилирубинемия типа I, р) — редкое заболевание, сходное с синдромом Дабина—Джонсона. В отличие от последнего, печень не пигментирована.

## ХОЛЕСТАЗ

Холестаз может быть результатом поражения печени (*внутрипечёночный холестаз*) или обструкции внепечёночных жёлчных протоков (*внепечёночный холестаз*).

**Внутрипечёночный холестаз** (рис. 13-2 на вклейке) развивается при заболеваниях, повреждающих гепатоциты (гепатиты, токсические повреждения, наследуемые дефекты ферментных систем, ответственных за образование и экскрецию жёлчи) и холангициты (обструктивно-воспалительные процессы портальной зоны; например, склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, гранулематозы). Развёртывание картины внутрипечёночного холестаза по преимуществу определяют нарушения функций клеток печени и транспорта жёлчи.

**Внепечёночный холестаз** обычно обусловлен обструкцией жёлчных путей (чаще всего камнями, реже гелиминтами и простейшими) и сдавлением жёлчных протоков снаружи (рак печени, рак головки поджелудочной железы, рак фатерова сосочка, хронический панкреатит со сдавлением общего жёлчного протока

головкой поджелудочной железы, сдавление ворот печени лимфатическими узлами при болезни Ходжкена, врождённая атрезия жёлчных путей). При обструкции жёлчных путей развивается механическая желтуха, которая характеризуется гистологическими признаками холестаза и гипербилирубинемией. *Клинические признаки* холестаза: желтуха, зуд кожи, боль в правом подреберье, диспепсия, ахоличный стул, потемнение мочи.

**Морфология.** Холестаз проявляется наличием пробок (жёлчных тромбов) в расширенных жёлчных капиллярах и накоплением жёлчных пигментов в гепатоцитах (рис. 13-3 на вклейке). Признак холестаза — наличие жёлчи в расширенных жёлчных капиллярах и в гепатоцитах. Печень увеличивается в размерах. Жёлчь переполняет жёлчные капилляры и междольковые протоки. Расширение жёлчных протоков может привести к их разрывам, в этом случае формируются озёрца жёлчи и жёлчные инфаркты. В результате застоя жёлчь накапливается в печени, вызывая повреждение клеток (баллонная дистрофия). Дезинтеграция и гибель гепатоцитов приводят к пропитыванию некротизированных тканей жёлчью. При длительном течении происходит сморщивание печени, уплотнение и окрашивание жёлчью. *Микроскопически* обнаруживаются фиброз, мононуклеарная инфильтрация и нарушение гистоархитектоники.

**Формы холестаза.** *Доброкачественный рецидивирующий внутрипечёночный холестаз* представляет собой врождённую патологию и протекает благоприятно. Характеризуется периодически возникающим внутрипечёночным холестазом, который сопровождается недомоганием и зудом (симптомы могут продолжаться от нескольких недель до нескольких месяцев, реже лет). Заболевание протекает с обострениями и ремиссиями. *Морфологически* в печени — центрлобулярный холестаз (тромбы из жёлчи в жёлчных капиллярах) и небольшое количество мононуклеарных воспалительных клеток в портальных трактах. Все структурные и функциональные изменения исчезают в период ремиссии, цирроз не развивается. *Внутрипечёночный холестаз беременных* (рецидивирующая желтуха беременных) имеет сходное течение. Это семейное нарушение, характеризующееся генерализованным зудом и механической (подпечёночной) желтухой, обычно встречается в последнем триместре беременности и быстро исчезает через 7–14 дней после родов. Здоровье матери не страдает,



но холестаза оказывает фатальное влияние на плод: возможны мёртворождение, преждевременные роды и внутричерепные кровоизлияния у плода при родах.

**Исходы и осложнения** зависят от формы заболевания. Длительная непроходимость жёлчных путей в исходе ведёт к тяжёлому поражению паренхимы печени (вторичный билиарный цирроз). Часто развиваются холангиты, возможны абсцессы печени.

### ЦИТОЛИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Цитолитический синдром (синдром нарушения целостности гепатоцитов) обусловлен нарушением проницаемости мембран гепатоцитов и их органелл, что приводит к выделению составных частей клеток в межклеточное пространство и кровь. **Причины:** вирусный гепатит, токсические (в том числе и ЛС) поражения печени, хронический активный гепатит, цирроз печени, быстро развивающаяся и длительная подпечёночная желтуха. **Патоморфологически** ткань печени вначале зернистая, затем наступает гидропическая (баллонная) дистрофия гепатоцитов, впоследствии — некроз. При ЭМ видны набухание и нарушение чёткости контуров мембран митохондрий, расширение цистерн ЭПС. Начальный этап изменений гепатоцитов обнаруживается только на ультраструктурном уровне.

### ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Воспалительный (иммуновоспалительный) синдром обусловлен сенсibilизацией иммунокомпетентных клеток и активацией системы мононуклеарных фагоцитов. **Гистологическое проявление:** лимфомacroфагальная инфильтрация портальных трактов и внутридольковой стромы. Наблюдается при гепатитах и характеризуется рядом биохимических изменений в крови: повышение уровня  $\gamma$ -глобулинов (часто с гиперпротеинемией), изменение белково-осадочных проб (тимоловой, сулемовой), повышение уровня IgG, IgM, IgA, появление неспецифических АТ, в том числе к ДНК, митохондриям; изменение реакции бласттрансформации лимфоцитов и изменение количества и соотношения субпопуляций лимфоцитов (хелперов, супрессоров).

### ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Печёночная недостаточность (МКБ: K72 Печёночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках) — выраженная в различ-

ной степени метаболическая недостаточность печени с комплексом нарушений обмена веществ и поражением мозга. Основные клинические признаки печёночных нарушений: желтуха, геморрагический диатез, печёночный запах изо рта, поражение мозга (изменение интеллекта, психики, моторно-вегетативной деятельности). Выделяют острую (фульминантную) и хроническую печёночную недостаточность.

**Острая печёночная недостаточность** — клинический синдром внезапного тяжёлого нарушения функций печени, развивающийся при значительном уменьшении массы гепатоцитов (например, при массивном некрозе) или нарушении их функции.

**Причины:** молниеносные формы вирусного гепатита (чаще В и С), риккетсиозы, микоплазмозы, смешанные грибковые инфекции (при генерализованных формах), септицемия, септикопиемия с абсцессами в печени, ЛС, алкоголь, промышленные токсины, микотоксины, сердечная недостаточность, эндогенные токсические гепатозы (острая жирная печень беременных, состояние после операций на тонкой кишке).

**Прогноз** связан с возрастом больного: чем старше больной, тем прогноз хуже. Печёночная недостаточность очень быстро прогрессирует и в 80% случаев заканчивается смертью через несколько дней или недель от момента появления первых признаков. Лица в возрасте до 25 лет выживают в одном случае из трёх.

**Хроническая печёночная недостаточность** — синдром метаболической недостаточности печени с комплексным нарушением обмена веществ и поражением мозга. Клинически проявляется энцефалопатией, желтухой, печёночным запахом изо рта. Энцефалопатия — обратимый (в начальной стадии) неврологический синдром, для которого характерны перепады настроения, спутанность сознания, сонливость, дезориентация и кома. При циррозе количество клеток не изменяется, но сопутствующее нарушение микроциркуляции и дефицит перфузии вызывают нарушение функции гепатоцитов и развитие печёночной недостаточности.

**Патогенез** обусловлен нарушением обезвреживающей функции печени и токсическим воздействием азотистых метаболитов на мозг. Нарушение метаболической функции печени сопровождается развитием гипогликемии, гипоальбуминурии и другими расстройствами. **Гипогликемия** у лиц, страдающих алкоголизмом, после употребления значительного количества спиртного может вызвать смерть с развитием обширной жировой инфильтрации печени. **Анемия** при хронической печёночной недостаточности — гипохромная микроцитарная (при желудочно-кишечных кровотечениях), макроцитарная (вследствие на-

рушения обмена витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты), гемолитическая (при увеличении селезёнки). *Гипоальбуминемия* — важный фактор в патогенезе отёка мозга при циррозе печени. Нарушение синтеза белка повреждённой печенью — наиболее частая причина гипоальбуминемии.

**Гепаторенальный синдром** — прогрессирующая функциональная почечная недостаточность, возникающая у больных с тяжёлой патологией печени. Почка морфологически нормальны и при пересадке здоровым реципиентам функционируют удовлетворительно. Летальность — 90–100%.

**Геморрагический синдром** — появление кровоизлияний и кровоподтёков на коже, слизистых оболочках и в подкожной клетчатке — указывает на серьёзность поражения печени.

## ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Портальная гипертензия (МКБ: К76.6 Портальная гипертензия) — повышение давления в воротной вене. Венозная кровь, оттекающая от органов брюшной полости, прежде чем попасть в нижнюю полую вену проходит через печень. В нормальной печени препятствия кровотоку практически не возникают. При циррозе пучки волокнистой ткани, нарушающие структуру органа, затрудняют кровоток, и возникает портальная гипертензия. Она может привести к нескольким системным осложнениям: варикозным расширениям вен ЖКТ, асцит, спленомегалии.

**Варикозные расширения вен** чаще отмечаются в пищеводе и геморроидальном сплетении. Варикозные вены пищевода — наиболее важное осложнение портальной гипертензии — развиваются в результате расширения портокавальных анастомозов в качестве адаптивного механизма для снижения давления в системе воротной вены. Кровотечение из варикозных вен желудка и пищевода представляет частую причину летального исхода при циррозе. *Прогноз* в случае кровотечения из варикозных вен пищевода неблагоприятный, смертность составляет 40%. Даже при остановке кровотечения прогноз остаётся серьёзным из-за высокого риска повторного кровотечения.

**Асцит** — скопление свободной жидкости в брюшной полости. Может возникать внезапно или постепенно. Количество жидкости может быть настолько значительным (до нескольких литров), что вызывает увеличение объёма брюшной полости, смещение диафрагмы и сердца вверх с нарушением процессов дыхания, повышение давления в яремной вене и появление грыж. Кроме того, может возникнуть желудочно-пищеводный рефлюкс, который способствует развитию эрозий и кровотечений.

**Патогенез.** Повышение давления в капиллярах и снижение онкотического давления крови, вызванное

уменьшением синтеза альбуминов в печени, приводят к выходу жидкой части плазмы крови из капилляров и скоплению трансудата в брюшной полости. *Прогноз* при асците неблагоприятный.

**Спленомегалия.** Селезёнка при портальной гипертензии прогрессивно увеличивается, что считается важным диагностическим признаком портальной гипертензии. Спленомегалия часто вызывает синдром гиперспленизма, т.е. уменьшение продолжительности жизни всех форменных элементов крови и — вследствие этого — снижение их количества в кровотоке. Гиперспленизм связывают с длительным пребыванием крови в гиперплазированной селезёнке.

**Макроскопически:** селезёнка плотная, масса её увеличена до 1000 г (в норме 150–200 г), на срезе поверхность однородного тёмно-красного цвета, с атрофией белой пульпы.

**Микроскопически:** синусоиды расширены, переполнены кровью, их стенки утолщены за счёт разрастания волокнистой ткани. Наблюдается гиперплазия эндотелиальных клеток синусоидов и фагоцитов, а очаговые кровоизлияния приводят к формированию фиброзных, пропитанных железом сидерозных узелков (тельца Ганди–Гамна).

## Метаболические расстройства и токсические поражения

### ВРОЖДЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Врождённые аномалии гепатобилиарной системы подразделяют на гепатопатии и холангиопатии. Этиология их не ясна. Наиболее часто встречаются фиброз, поликистоз, кисты общего жёлчного протока, болезнь Кароли, атрезия жёлчных протоков и внутрипечёночная билиарная гипоплазия. Могут наблюдаться их комбинации и сочетания с поражением почек.

**Врождённый фиброз печени** (МКБ: P78.8 Другие уточнённые расстройства системы пищеварения в перинатальном периоде) часто сочетается с врождённой патологией почек (синдром детского поликистоза, семейная дисплазия Ивмарка, синдром Меккеля, поликистозная болезнь взрослых и другие). *Клинически:* характерны гепато- и спленомегалии, кровавая рвота и мелена (тёмный стул) за счёт развития портальной гипертензии и кровотечения из варикозных вен пищевода. Выраженный фиброз — характерный признак болезни. Фиброзная ткань чётко отделяется от паренхимы печени и окружает жёлчные протоки. Отмечаются их кистовидное расширение и склероз. *Исходы и осложнения:* развиваются портальная гипертензия и холангиты. Прогноз неблагоприятный. В исходе развивается цирроз.

**Поликистоз печени** (МКБ: Q44.6 Кистозная болезнь печени) — наследственное заболевание, передаваемое по аутосомно-доминантному типу. В 4 раза чаще наблюдается у женщин, сочетается с поликистозом почек и поджелудочной железы. *Клинически* протекает бессимптомно, проявляясь в возрасте 40–50 лет диспептическими расстройствами и болью. *Макроскопически*: печень увеличена, бугристая, содержит множественные полостные образования, размером от 1 см до 6 см в диаметре. *Микроскопически*: стенка кист представлена фиброзной тканью. *Исходы и осложнения*: развиваются холестаза, холангит. *Прогноз* в целом благоприятный. Прогноз неблагоприятный лишь у больных с массивным распространением (паренхима печени замещается фиброзной тканью и развивается хроническая печёночная недостаточность).

**Кисты общего жёлчного протока** (МКБ: Q44.4 Киста жёлчного протока) — заболевание неизвестной этиологии, проявляется в раннем детском возрасте (реже у взрослых) в сочетании с другими нарушениями билиарного тракта. *Клинически*: боль в области правого подреберья, желтуха, симптомы холангита (лихорадка, абдоминальная боль, кожный зуд, утомляемость, слабость, желтуха). *Исходы и осложнения*: наиболее опасны панкреатит и карцинома. Может развиваться холелитиаз, без лечения — вторичный билиарный цирроз. Типичное осложнение при оперативном лечении — восходящий холангит.

**Болезнь Кароли** (фокальная внутрипечёночная билиарная дилатация; МКБ: Q44.7 Другие врождённые аномалии печени; ОМIM \*263200, 600643, R) — заболевание неясной этиологии, для которого характерны необструктивные мешковидные расширения внутрипечёночных жёлчных протоков. В паренхиме печени появляются изменения, аналогичные врождённому фиброзу. Заболевание проявляется в детском или юношеском возрасте. *Клинически*: характерны боль, лихорадка, синдром нарушенного всасывания. *Осложнения*: инфекции (холангит, септицемия) и камни жёлчных протоков.

**Атрезия жёлчных протоков** (МКБ: Q44.2 Атрезия жёлчных протоков) — заболевание неизвестной этиологии. Перинатальная инфекция играет роль пускового механизма при холангиопатии. Часто сочетается с врождёнными аномалиями сосудов, полиспленией и аспленией. Атрезия часто представляет следствие

деструктивного воспалительного процесса, который заканчивается облитерацией. *Клинически*: характерны желтуха, гепато- и спленомегалия в первые недели жизни. *Исходы и осложнения*: при отсутствии лечения — смерть от цирроза печени в течение 2 лет (у 98%). При раннем оперативном лечении и отсутствии внутрипечёночной холангиопатии прогноз более благоприятный

**Внутрипечёночная билиарная гипоплазия** (МКБ: Q44.3 Врождённый стеноз и стриктура жёлчных протоков) — наследственное заболевание (часто сочетается с другими генетическими нарушениями), характеризуется отсутствием или резким уменьшением количества и размеров внутрипечёночных протоков. Внепечёночные протоки сформированы нормально. Основные нарушения формируются к 6–18 мес, а затем могут исчезать или вновь появляться. *Клинически*: желтуха, кожный зуд, изменение функциональных проб печени. *Исходы и осложнения*: при неблагоприятном течении развиваются цирроз печени и характерные для него осложнения.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Наследственные нарушения метаболизма (МКБ: E70–E90 Нарушения обмена веществ) — разнообразная группа метаболических расстройств, возникающих во внутриутробном периоде и проявляющихся сразу после рождения, в грудном, раннем детском и юношеском (реже) возрасте.

**Этиология и патогенез.** Врождённые нарушения метаболизма возникают при генных дефектах, приводящих к недостаточности ферментов (ферментопатии, или энзимопатии; см. статью «Недостаточность ферментов»). Следствия ферментной недостаточности — накопление субстрата фермента и отсутствие продуктов ферментной реакции. Развиваются тетауризмозы (болезни накопления), дефекты обмена билирубина (гипербилирубинемии) и болезни, вызванные недостаточностью ферментов (например  $\alpha_1$ -антитрипсина).

**Клинически:** желтуха разной степени выраженности; часто гепатомегалия, изменения функциональных проб печени; астеновегетативные расстройства. У части больных — инфекции желчеотводящих путей.

**Патоморфология.** При гипербилирубинемиях патоморфологические изменения в печени минимальны и сводятся к накоплению липофусциноподобного бурого пигмента. Другие формы нарушений метаболизма проявляются в виде гепатита с холестаазом, гепатомегалией и циррозом. *Макроскопические* изменения для каждой формы не характерны. *Микроскопия*: накопление метаболитов, повреждение гепатоцитов, фиброз, нарушение гистоархитектоники (более характерны для циррозов). Так, при липидозах

(например, при болезни Вольмана) липиды откладываются в цитоплазме гепатоцитов в виде капель. При гликогенозах гепатоциты увеличены за счёт отложения в их цитоплазме гликогена (например, болезнь Андерсен) и характеризуются развитием фиброза и цирроза органа.

**Исходы и осложнения** зависят от формы поражения печени.

**Гемохроматоз** (МКБ: E83.1 Нарушение обмена железа; OMIM #606069, ген переносчика дивалентных металлов *FPN1*, 2q32, Я; OMIM \*235200, ген *HFE*, 6p21.3, р; OMIM \*602390, тип 2, ген *HFE2*, 1q, р; OMIM #604250, тип 3, ген рецептора трансферрина *TFR2*, 7q22, р) — наследственная болезнь, характеризующаяся нарушением обмена железосодержащих пигментов, повышенным всасыванием в кишечнике железа и накоплением его в тканях и органах. **Клинически:** проявления нарастают постепенно, жалобы на выраженную слабость, утомляемость, похудание. В развёрнутой стадии характеризуется классической триадой: пигментация кожи и слизистых оболочек, цирроз печени и СД. **Морфологически:** в перипортальных гепатоцитах и купфферовских клетках обнаруживаются отложения гемосидерина. При отсутствии лечения присоединяется фиброз. **Исход:** развивается картина преимущественно микронодулярного цирроза. Течение болезни длительное; при своевременно начатом лечении возможно обратное развитие.

**Болезнь Уилсона—Коновалова** [МКБ: E83.0 Нарушения обмена меди; OMIM \*277900, мутация гена(ов), кодирующего транспортный белок меди *ATP7B*, 13q14.3—q21.1, р; сочетается с низким содержанием церулоплазмينا] — редкое наследственное заболевание, обусловленное нарушением обмена меди с накоплением её в печени, а затем и в других органах.

**Клинически** заболевание протекает с преимущественным поражением печени, ЦНС и почек, а также с коричнево-зелёной пигментацией края роговицы. Абсорбция меди в кишечнике увеличена, но снижена её конъюгация с церулоплазмином и экскреция с жёлчью, в результате происходит увеличение содержания меди в крови и тканях, а также выделения её с мочой. Печень подвергается токсическому воздействию меди.

**Морфология.** Степень изменений в печени может быть разной, от перипортального фиброза до субмассивного некроза и крупноузелкового цирроза. Баллонная дистрофия и многоядерные клетки печени, скопления гликогена. Характерны жировая инфильтрация

гепатоцитов, тельца Мэллори, что напоминает картину острого алкогольного гепатита.

**Прогноз.** Без лечения болезнь прогрессирует и приводит к смерти. При острой неврологической форме прогноз неблагоприятный. Смерть больных наступает в результате печёночной недостаточности, кровотечений из вен пищевода и инфекционных осложнений.

## АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Бытовое пьянство и алкоголизм классически демонстрируют приобретённые расстройства обмена веществ в печени. Употребление этанола — наиболее частая причина патологии печени в России и других странах. Алкоголь приводит к развитию 3 форм поражений печени (МКБ: K70 Алкогольная болезнь печени): жирового гепатоза, гепатита и цирроза. Хотя эти повреждения обычно последовательно сменяют друг друга, они могут сосуществовать в любой комбинации или возникать независимо.

**Жировой гепатоз** (МКБ: K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени [жирная печень]) — относительно лёгкая форма поражения печени. Признаки поражения появляются уже через несколько часов после приёма алкоголя (опасной считается доза 80–160 мл алкоголя). При хроническом бытовом пьянстве развиваются выраженный жировой гепатоз и увеличение печени. **Макроскопически** печень приобретает желтовато-глинистый цвет и дряблую консистенцию. **Микроскопически** наблюдаются отложения липидов в гепатоцитах. Считают, что алкогольное ожирение печени серьёзно не сказывается на функции органа. При длительном отказе от алкоголя накопленный в гепатоцитах жир исчезает.

**Алкогольный гепатит** (МКБ: K70.1 Алкогольный гепатит) — форма патологии печени при алкоголизме, развивается у 15% лиц, практикующих бытовое пьянство. Характеризуется воспалительными изменениями паренхимы печени. Может развиваться остро или хронически.

**Клиническая картина** острого алкогольного гепатита: лихорадка, лейкоцитоз, тошнота, рвота, возможна желтуха; изменение функциональных проб печени.

**Патоморфология.** Признаки алкогольного повреждения гепатоцитов — накопление в них жира, появление алкогольного гиалина (тельца *Мэллори*), центролобулярный некроз. Воспалительная инфильтрация ПЯЛ носит очаговый (вокруг некротизированных гепатоцитов) или диффузный характер. Депонирование коллагена, в исходе которого развивается перивенулярный (особенно вокруг центральной вены) фиброз — особенность алкогольного гепатита. Волокна коллагена могут быть также в стенках синусоидов и на периферии портальных трактов. В тяжёлых случаях венула и перивенулярные синусоиды облитерируются и окружаются плотной волокнистой тканью (центральный гиалиновый склероз). Такое повреждение может сохраняться после выздо-

ровления от алкогольного гепатита, что объясняет наличие портальной гипертензии у лиц, не имеющих цирроза.

**Алкогольный цирроз печени** (МКБ: K70.3 Алкогольный цирроз печени) развивается у 15–20% лиц, страдающих алкоголизмом. Главный признак — центролобулярный фиброз. Волокна коллагена могут также формироваться в стенках синусоидов и на периферии портальных трактов. Выраженные прослойки соединительной ткани окружают группы гепатоцитов. Эти узелки обычно менее 5 мм в диаметре (мелкоузловой цирроз). В гепатоцитах обнаруживаются жировые вакуоли, включения железа. Возникает некроз гепатоцитов, появляются тельца Мэллори. Эти находки, однако, не патогномоничны и наблюдаются при циррозах другой этиологии.

**Исходы и осложнения** зависят от формы поражения печени. Наиболее серьёзен алкогольный цирроз, при котором развивается ряд осложнений.

### ТОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Токсические поражения печени (МКБ: K71 Токсическое поражение печени) вызывают химические вещества, применяемые в промышленности, сельском хозяйстве, медицине, быту, и природные гепатотропные яды. При воздействии токсических веществ происходит повреждение паренхимы и нарушаются метаболические процессы в печени. Предшествующие поражения (вирусные гепатиты, алкогольная болезнь и другие) повышают чувствительность печени к ядам. Токсический эффект усиливается при дефиците белков в пище. Изменения в печени зависят от дозы, химической структуры, пути поступления гепатотоксического вещества, а также от состояния организма. Повреждение печени, вызванное ЛС, составляет менее 5% желтух. Однако ЛС вызывают до 25% случаев молниеносного некроза печени. Принято различать предсказуемые, или дозозависимые, и идиосинкразические, или дозозависимые, реакции. Только немногие ЛС обладают прямым гепатотоксическим эффектом. В большинстве случаев повреждения печени связаны с формированием реактивных метаболитов.

**Патологическая анатомия.** Повреждения гепатоцитов могут быть в виде тотального или фокального некроза. ЛС и химические вещества, токсичные для печени и осуществляющие воздействие через свои метаболиты (тетрахлорид углерода, парацетамол, токсины гриба *Amanita phalloides*), обычно вызывают центролобулярный некроз. Другие вещества (жёлтый

фосфор, этанол и сульфат железа) могут вызывать перипортальный некроз. В очагах поражения паренхимы наблюдаются также коагуляционный некроз, гидропический отёк гепатоцитов и жировые включения в различном количестве. Единичные ацидофильные тельца (Каунсилмена) и остатки некротизированных гепатоцитов свободно располагаются в расширенных синусоидах. Воспаление развивается редко. Если пациент остаётся в живых, вторичная воспалительная реакция становится более выраженной. При высокой дозе и токсичности вещества некроз может распространяться на всю дольку, оставляя только тонкую полосу гепатоцитов вокруг портальных трактов. Наблюдается оголение стромы и расширение синусоидов.

**Исходы и осложнения** зависят от формы поражения. В лёгких случаях структура и функция печени полностью восстанавливаются, пациенты выздоравливают без развития осложнений. Острая печёночная недостаточность — причина смерти больных в тяжёлых случаях. Кроме того, в исходе токсического поражения может развиваться постнекротический цирроз.

## Гепатиты

Термин «гепатит» применяют для обозначения воспалительного процесса, развивающегося в долях печени. Этот процесс может быть острым или хроническим. Различают вирусные, аутоиммунные, медикаментозные, алкогольные и смешанные гепатиты. Сюда же можно отнести редко встречающиеся бактериальные и паразитарные гепатиты.

### Вирусные гепатиты

Вирусный гепатит (МКБ: B15–B19 Вирусный гепатит) — инфекционное вирусное заболевание, морфологически проявляющееся воспалительными изменениями в печени. Окончательный диагноз вирусного гепатита ставят на основании серологических исследований.

**Этиология и патогенез.** Вирусный гепатит развивается, когда организм инфицируют гепатотропные вирусы (вирусы гепатитов **A, B, C, D, E, F, G, TT**) или другие вирусы, поражающие печень при виремии (цитомегаловирус, ВПГ, возбудители жёлтой лихорадки). Большинство случаев вирусного гепатита в клинической практике (до 95%) вызвано гепатотропными вирусами. **Формы гепатита:** острый, в том числе фульминантный (молниеносный, некротический) и хронический.

**Вирус гепатита А** вызывает острый гепатит; передаётся энтеральным путём. Считается, что вирус гепатита А, как и прочие пикорнавирусы, оказывает непосредственное цитотоксическое действие. Но в культуре «дикий» штамм вируса не вызывает лизиса клеток, а выделение вируса с испражнениями начинается ещё до начала некротических процессов в печени.

**Вирусы гепатитов В и С** вызывают как острый, так и хронический гепатит, передаются парентеральным путём (например, при гемотрансфузии, многократном использовании шприцев), вертикально (от матери к плоду). Вирус гепатита В не оказывает прямого цитотоксического действия, что доказывается случаями хронического бессимптомного носительства без функциональных и биохимических проявлений поражения функций печени. Считается, что гибель инфицированных гепатоцитов обуславливают иммунные реакции. ЦИК вызывают различные внепечёночные проявления заболевания, такие как изменения кожи (типа крапивницы), артрит, узелковый периартериит, гломерулонефрит.

**Вирус гепатита D** — вирион, вызывающий гепатит только в сочетании с вирусом гепатита В, ухудшая его течение.

**Вирус гепатита Е** передаётся энтеральным путём и вызывает острый гепатит; сходен с вирусом типа А (не вызывает хронического гепатита; нет вирусоносительства).

**Вирусы гепатитов F, G** передаются парентеральным путём, вызывают острый и хронический гепатит в сочетании с вирусами типа В и С; может наблюдаться вирусоносительство. В печени образуются гигантские многоядерные клетки (синцитиальный гигантоклеточный гепатит).

### Острый вирусный гепатит

Острый вирусный гепатит — группа заболеваний, протекающих с диффузным воспалением печени. Может развиваться при инфицировании любым из гепатотропных вирусов, которые вызывают преимущественно иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов. Один из частых признаков гепатита — развитие паренхиматозной желтухи.

**Клинически** гепатит характеризуется желтухой, анорексией, немотивированной слабостью, аномальными печёночными пробами. Увеличение и болезненность печени могут быть выражены по-разному.

**Патоморфология.** Характерны *баллонная дегенерация* в виде набухания гепатоцитов и тельца Каунсилмена — подвергшиеся апоптозу погибшие

клетки, имевшие выраженную ацидофилию цитоплазмы. Гиперплазия и гипертрофия клеток фон Купфера носит диффузный характер. Холестаз разной степени выраженности может развиваться дополнительно.

**Воспалительные инфильтраты** развиваются преимущественно в портальных зонах, а также в дольках органа. Большинство клеток инфильтрата — лимфоциты и макрофаги. Нейтрофильные лейкоциты могут присутствовать в инфильтратах на начальных стадиях заболевания. Плазматические клетки немногочисленны (исключая некоторые случаи гепатита А).

**Исходы и осложнения.** Неосложнённое течение острого гепатита в целом заканчивается относительно благополучно. Поражение гепатоцитов обратимо, citoархитектоника органа сохраняется, фиброз и поражение холангиоцитов не развиваются (исключая гепатит С). Регенераторные процессы выражены преимущественно в перипортальных зонах. К наиболее важным исходам острого гепатита (особенно В и С) относится хронизация.

### Фульминантный гепатит

Фульминантный гепатит — молниеносный, некротический гепатит с печёночной энцефалопатией и печёночной комой. Эта наиболее серьёзная форма гепатита развивается в течение 6–8 нед от начала заболевания.

**Этиология и патогенез.** Редкое осложнение гепатита А или Е; чаще развивается у больных с гепатитом В и С и особенно часто при коинфекции D у больных с хроническим гепатитом В. Патогенез этой формы гепатита неясен. Считают, что он обусловлен наличием у человека вирус-мутантов.

**Клиническая картина.** Характерны нервно-психические нарушения (печёночная энцефалопатия), прогрессирующая желтуха, асцит. Уменьшение размеров печени (синдром пустого подреберья) происходит в результате массивного или субмассивного некроза гепатоцитов. Массивный некроз гепатоцитов обычно заканчивается летально, несмотря на интенсивную терапию и даже трансплантацию печени.

**Группа риска** — беременные женщины, инфицированные вирусом типа Е (молниеносная форма развивается в 20% случаев) и больные, инфицированные вирусом типа D в сочетании с В.

**Патоморфология.** Для молниеносного гепатита характерна тотальная гибель гепатоцитов. Происходит коллапс стромы, состоящей (после гибели гепатоцитов) из ретикулярной основы синусоидов, клеток фон Купффера и отдельных островков сохранившихся гепатоцитов.

**Исходы и осложнения.** У переживших острый период развивается abortивная регенерация гепатоцитов и холангиоцитов; неизбежен исход в постнекротический цирроз. Осложнённые формы чаще развиваются у больных с уже имеющейся к моменту заражения патологией печени. Наибольшую опасность представляют следующие осложнения фульминантного гепатита: острая печёночная недостаточность, гепаторенальный синдром, геморрагический синдром и частое развитие инфекций.

#### Хронический вирусный гепатит

Инфекционное заболевание, вызванное гепатотропными вирусами, характеризуется клинико-морфологической картиной диффузного воспаления печени (продолжительностью более 6 мес).

**Этиология и патогенез.** Хронический гепатит — исход острого гепатита В и комбинированной инфекции вирусами гепатита В и D, а также В и F или В и G. Хронические формы гепатитов не развиваются после гепатитов А и Е. В то же время около половины случаев гепатита С протекает с признаками хронического гепатита и характеризуется длительной персистенцией вируса в гепатоцитах. Хронический вирусный гепатит и гепатиты другой этиологии (например, лекарственные и аутоиммунные) имеют сходную морфологию. Диагноз хронического гепатита ставят, если в течение 6 мес от начала острого гепатита не нормализовались функциональные пробы печени. В то же время нередко случаи хронического гепатита, развившегося на фоне бессимптомно прошедшей острой фазы. Вирусная этиология хронического гепатита может быть установлена иммунологически (в том числе иммуногистохимически). Хронический гепатит по активности разделяют на *неактивный* и *активный* (слабой, умеренной и выраженной степеней).

**Классификация.** В основу международной классификации хронического гепатита положен этиологический принцип. Учитываются *степень* (активность процесса) и *стадия* (выраженность фиброза) заболевания [1756].

Хронический неактивный гепатит — воспаление печени, не выходящее за пределы портальной триады, без фиброза (рис. 13-4 на вклейке). Биопсия печени выявляет портальную лимфоцитарную инфильтрацию. *Клинически* у большинства больных течение бессимптомное, доброкачественное. Возможны утомляемость, анорексия и боль в животе.

Хронический активный гепатит — воспаление печени, выходящее за пределы портальной зоны, с признаками ступенчатого некроза и фиброза. Заболевание часто прогрессирует в цирроз печени. *Клинически:* гепатомегалия, сосудистые «звёздочки», синдром гиперспленизма и гаммапатии, гиповитаминоз, нарушения функции эндокринной системы, внепечёночные проявления и другие признаки хронического заболевания печени.

#### Патоморфология

**Некроз гепатоцитов** может касаться единичных клеток, групп гепатоцитов. Наибольшее значение имеет некроз пограничной пластинки на границе между портальными трактами и паренхимой (ступенчатый); сливающиеся очаги некроза приводят к мостовидным порто-центральному или к порто-портальным некрозам. Следует отметить, что термин «некроз» при хроническом гепатите обычно не отвечает сущности процесса, поскольку гепатоциты погибают не путём некроза, а путём апоптоза. По распространённости и выраженности процесса оценивают его активность. При 1-й (минимальной) степени активности перипортальные ступенчатые некрозы ограничены небольшими сегментами этой зоны с поражением лишь части портальных трактов. При 2-й (умеренной) степени ступенчатые некрозы также ограничены перипортальными зонами, но с повреждением всех портальных трактов. При 3-й (выраженной) степени некрозы проникают в дольки, образуя перисептальные и мостовидные некрозы. Для хронического гепатита С характерны формирование лимфоидных фолликулов (в 90%), поражение внутрипечёночных жёлчных протоков, а также пролиферация дуктулов и жировая дистрофия гепатоцитов.

**Воспалительные инфильтраты** (в области перипортальных зон и внутридольковые) состоят из лимфоцитов, макрофагов и иногда плазматических клеток.

**Фиброз** (рис. 13-5 на вклейке) — важная характеристика хронического гепатита; его выраженность различна: от минимальной до развитого

цирроза. При незначительном фиброзе происходит развитие соединительной ткани вокруг сосудов портальных зон. При выраженных формах фиброзная ткань захватывает периферию долек, гнезда гепатоцитов при этом оказываются в окружении соединительной ткани. При прогрессировании процесса соединительнотканые тяжи простираются до центральной вены. Значительная гибель гепатоцитов и их замещение соединительной тканью с нарушением гистоархитектоники и микроциркуляции, по сути дела, означают цирроз печени — частый исход хронического гепатита. Осложнения: хроническая печёночная недостаточность и портальная гипертензия.

## Иммунологически обусловленные болезни печени

Наиболее важные иммунопатологические процессы, развивающиеся в печени и жёлчном пузыре, — аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит.

### Первичный билиарный цирроз

Первичный билиарный цирроз (МКБ: K74.3 Первичный билиарный цирроз) — хроническое заболевание печени аутоиммунного генеза, характеризующееся разрушением внутрипечёночных жёлчных протоков и развивающееся преимущественно у женщин среднего возраста. Часто сочетается с другими аутоиммунными расстройствами (например, с синдромом Шёгрена, атрофическим гастритом и тиреоидитом). Патология представлена воспалительной деструкцией мелких внутрипечёночных жёлчных протоков.

**Клиническая картина.** Характерны медленно развивающиеся симптомы холестаза, серологические отклонения.

**Патоморфология.** В развитии первичного билиарного цирроза морфологически выявляются 3 последовательные стадии: 1) стадия повреждения протока, 2) фибрирование, 3) цирроз. Инфильтрация жёлчных протоков лимфоцитами вызывает их дистрофию с последующей обструкцией и развитием холестаза. На отдалённых стадиях заболевания жёлчные протоки инфильтрированных лимфоцитами портальных зон исчезают, нарастает фиброз, нарушается ги-

стоархитектоника печени. Вокруг протоков формируются гранулёмы.

**Исходы и осложнения.** Первичный билиарный цирроз — вялотекущее заболевание. Цирроз развивается постепенно, продолжительность жизни пациентов в среднем от 10 до 15 лет; при бессимптомном течении продолжительность жизни может не сокращаться.

### Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит (МКБ: K75 Другие воспалительные болезни печени) чаще встречается у женщин. Попытка его классификации сделана на основе спектра циркулирующих АТ. Некоторые типы аутоиммунного гепатита не имеют чётко установленной причины, другие связаны с известными агентами (диуретик — тиениловая кислота) или заболеваниями (гепатиты С, D).

**Клинически** аутоиммунный гепатит — системное заболевание с поражением не только печени, но и кожи, слизистых оболочек и ряда внутренних органов: с плевритом, миокардитом, язвенным колитом, гломерулонефритом, хотя названные поражения редко преобладают в клинической картине, а чаще развиваются в терминальной стадии.

**Гистологически** обнаруживают различные признаки тяжёлого активного хронического гепатита. Важный признак — выраженная мультиклеточная инфильтрация в портальной и перипортальной зоне с небольшим количеством нейтрофилов. На ранней стадии выявляется большое количество плазматических клеток. Во всех портальных полях присутствуют фибробласты, выявляются фиброз (от незначительного до выраженного) и ступенчатые некрозы. Гепатоциты разнообразны по форме и объёму. Часто обнаруживаются большие баллонообразные клетки, вакуольная дистрофия.

**Прогноз** серьёзней, чем при вирусном гепатите, а частота перехода в цирроз выше.

### Первичный склерозирующий холангит

Первичный склерозирующий холангит (МКБ: K83.0 Холангит) развивается преимущественно у молодых мужчин. Первоначально поражаются внепечёночные желчеотводящие пути с постепенным развитием механической (подпечёночной) желтухи. По мере прогрессирования болезни вовлекаются внутрипечёночные протоки, развивает-



ся фиброз портального тракта и в последующем — вторичный билиарный цирроз. Нередко встречается изолированное поражение внутрипечёночных протоков. Характерный признак — сочетание с хроническими воспалениями толстой кишки.

**Патоморфология.** Воспалительные и фиброзные изменения отмечаются в крупных внутрипечёночных жёлчных протоках и вне- и внутрипечёночных отделах желчеотводящей системы. Закупорка просвета жёлчных протоков приводит к развитию холестаза и механической желтухи. Стенка жёлчного пузыря часто утолщена, что вызвано также воспалительным процессом. Гистологически поражение печени подразделяется на 4 стадии.

- I. Начальное повреждение — воспаление и фиброз вокруг протоков в портальной зоне. Слизистая оболочка жёлчных протоков остаётся нормальной (в отличие от ранних повреждений при первичном билиарном циррозе).
- II. Соединительная ткань простирается в паренхиму перипортальной зоны, хроническое воспаление вокруг протока сохраняется.
- III. Происходит облитерация большинства жёлчных протоков, фиброзные перегородки простираются в паренхиму органа.
- IV. Вторичный билиарный цирроз.

**Исход** неблагоприятный, средняя продолжительность жизни после появления признаков заболевания составляет 6 лет. Может развиваться холангиокарцинома.

## Циррозы

Цирроз печени (МКБ: K74 Фиброз и цирроз печени) — хроническое заболевание, характеризующееся распространённым фиброзом и образованием узелков-регенератов, постепенно замещающих паренхиму печени. Изменение гистоархитектоники и микроциркуляции при циррозе приводит к развитию хронической печёночной недостаточности и портальной гипертензии.

**Классификация.** По морфологическим признакам циррозы подразделяют на *мелкоузелковые* (микронодулярные), *крупноузелковые* (макронодулярные) и *смешанные*. При микронодулярной форме узлы одинакового размера (1–3 мм), при макронодулярной — крупнее 3 мм (некоторые до 5 см). Смешанную форму диагностируют, когда присутствуют и мелкие, и крупные узлы примерно в равных количествах. В зависимости от темпов прогрессирования болезни и выраженности воспалительной реакции циррозы делят на *активные* и *неактивные*.

**Этиология.** Причинами развития цирроза могут быть: вирусные гепатиты В, С, D, алкоголизм, наследственные болезни (недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина, болезнь Уилсона–Коновалова, гемохроматоз), иногда — ЛС и токсины, болезни желчеотводящих путей, паразитарные инвазии (шистосомоз, клонорхоз), идиопатические синдромы (до 20% всех циррозов).

**Патогенез и патоморфология.** Термин «цирроз» обозначает терминальную и необратимую стадию патологических процессов, при которых поражаются паренхима и портальный тракт органа. При этом гибель гепатоцитов сопровождается усиленной регенерацией с образованием узелков (ложных долек) и разрастанием соединительной ткани. Затруднение кровотока приводит к формированию внутрипечёночных портокавальных шунтов, что вызывает нарушение микроциркуляции и гипоксию, приводящие к развитию дистрофии и некроза гепатоцитов в ложных дольках. В результате замыкается порочный круг, и патологические процессы в печени с течением времени усугубляются. При первичном поражении портального тракта или жёлчных протоков соединительная ткань разрастается в портальных зонах и в виде узких септ врастает по направлению к центральной вене, отщипывая мелкие ложные дольки. Происходит капилляризация синусоидов и (вследствие этого) разобщение гепатоцитов и клеток фон Купфера. Всё это приводит к нарушению гистоархитектоники и тканевой гипоксии, усугубляющей фиброз. Таким образом, процесс постоянно прогрессирует.

**Гистологическое исследование** проводят для установления этиологии цирроза. Например, ожирение и тельца Мэллори типичны для алкогольного цирроза. Матово-стекловидный характер гепатоцитов можно наблюдать при постгепатитном циррозе, а шаровидные цитоплазматические глобулы — при недостаточности  $\alpha_1$ -антитрипсина. При гемохроматозе повышено содержание гемосидерина, при болезни Уилсона–Коновалова — меди. На практике требуется сопоставление всех имеющихся данных. У 15–20% пациентов цирроз печени приходится классифицировать как идиопатический (криптогенный). Окраска органа в некоторых случаях патогномонична. Так, жёлтая жирная печень характерна для лиц, страдающих алкоголизмом, а бурая печень встречается при гемохроматозе. Зеленовато-жёлтая окраска наблюдается при билиарном циррозе. На поздних стадиях цирроз морфологически одинаков, независимо от этиологического фактора. Однако на более ранних стадиях имеются характерные особенности, зависящие от этиологического фактора, запустившего патологический процесс. Например, жировые включения и тельца Мэллори типичны для алкогольного повреждения печени, а хроническое воспаление и перипортальный некроз — для хронического активного гепатита.

**Клиническая картина** начальной стадии заболевания почти не зависит от этиологии и характеризуется стёртостью жалоб и объективных симптомов. Отмечаются метеоризм, боль и чувство тяжести в животе, астения, снижение работоспособности. В развёрнутой стадии, при которой страдает функция многих органов и систем, к вышеуказанным жалобам присоединяются разнообразные проявления болезни: увеличение печени и селезёнки, портальная гипертензия,

анемия, варикозное расширение вен пищевода. К этим симптомам могут присоединиться рефлюкс-эзофагит, эрозии и язвы ЖКТ, гепатопанкреатический синдром. Но основным симптомом цирроза является желтуха, обусловленная печёчно-клеточной недостаточностью и неспособностью гепатоцитов осуществлять метаболизм билирубина. Заметим, что цирроз с тяжёлыми некрозами паренхимы печени может протекать и без желтухи.

**Исход** чаще неблагоприятный, заболевание прогрессирует, обратное развитие наблюдается редко. **Осложнения:** портальная гипертензия, варикозные расширения вен (чаще в пищеводе), асцит, спленомегалия, печёночная недостаточность, рак печени.

## Кисты и опухоли печени

### КИСТЫ ПЕЧЕНИ

Кисты непаразитарного происхождения (МКБ: К77\* Поражения печени при болезнях, классифицированных в других рубриках, Q44.6 Кистозная болезнь печени) представлены разнородной группой, объединённой по одному признаку — образованию полостей (кист). Кисты печени подразделяют на истинные и ложные, единичные и множественные. **Поликистоз печени** — наследственное заболевание. **Истинные кисты** возникают при несовершенном обратном развитии излишних зачатков жёлчных протоков или после их окклюзии (**ретенционные кисты**). **Ложные кисты** развиваются после травм печени или хирургических вмешательств по поводу абсцессов и паразитарных поражений. **Патоморфология:** полость, заполненная жидкостью. Стенка истинных кист представлена соединительной тканью, ложных — фиброзно изменённой тканью печени (посттравматические) или грануляционной тканью (воспалительные).

### ОПУХОЛИ

Первичные эпителиальные опухоли развиваются из гепатоцитов, холангиоцитов; мезенхимальные — из капсулы, клеток портального тракта, сосудистых элементов. Значительно чаще в печени наблюдают метастазы. Все опухоли печени делят на доброкачественные и злокачественные. Доброкачественные опухоли (МКБ: D13.4 Доброкачественное новообразование печени) встречаются относительно редко.

#### Доброкачественные опухоли

**Классификация:** **эпителиальные** (гепатоцеллюлярные и холангиоцеллюлярные аденомы, очаговая узловая гиперплазия), **мезенхимальные** (гемангиома

и лимфангиома), **смешанные** (гамартомы) с преобладанием эпителиальных или мезенхимальных компонентов.

**Аденомы** развиваются из гепатоцитов (гепатоаденома), эпителия жёлчных протоков (холангиоаденома), а также могут быть смешанного генеза. Достоверно показано увеличение частоты аденом печени на фоне применения пероральных контрацептивов и анаболических стероидов. Возникновение множественных аденом печени связано с гликогенозом типа I. Аденомы развиваются чаще всего в правой доле печени, практически только у женщин детородного возраста, растут медленно (быстрый рост и тяжёлое течение наблюдаются у детей).

**Клиническая картина.** Мелкие аденомы протекают бессимптомно, их часто выявляют случайно. Большие опухоли вызывают чувство тяжести и боль.

**Макроскопически:** единичная хорошо отграниченная опухоль до 40 см в диаметре и массой до 3 кг; множественные аденомы имеют мелкие размеры.

**Микроскопически:** гепатоциты в опухоли похожи на нормальные, за исключением того, что они не формируют дольковую структуру. Опухоль ограничена волокнистой капсулой различной толщины, близлежащие гепатоциты подвергаются сдавлению. Риск малигнизации составляет 10% и возрастает в соответствии с размером опухоли и количеством аденом в печени.

**Гемангиомы** развиваются из венозных сосудов, встречаются у лиц любого пола и возраста. Это наиболее частые доброкачественные опухоли печени, женщины страдают чаще.

**Клинически:** опухоль, как правило, бессимптомна, зачастую представляет диагностическую находку (например, в виде образования при УЗИ или кальцификата на обзорных рентгенограммах брюшной полости). При большой величине и разрушении паренхимы печени появляются болевые симптомы, реже — желтуха.

**Макроскопически:** опухоль имеет вид узла с гладкой (реже — мелкобугристой) поверхностью, синюшно-красная или бурая. Обычно это единичное образование, достигающее не более 5 см в диаметре, но встречаются и множественные гемангиомы, и опухоли крупных размеров, спускающиеся в малый таз.

**Микроскопически:** опухоль выглядит как обычная cavernозная гемангиома, обнаруживаемая в любой другой части организма (разной формы и размера выстланные эндотелием сосудистые лакуны, содержащие кровь), редко малигнизируется. Возможен разрыв с внутрибрюшинным кровотечением.

**Лимфангиома** имеет вид пещеристого кистозного образования, поражающего чаще правую долю печени. Протекает бессимптомно, обнаруживается случайно. Другие доброкачественные мезенхи-

мальные опухоли (фибромы, миксомы, лейомиомы и липомы) наблюдаются ещё реже.

### Злокачественные опухоли

Злокачественные опухоли (МКБ: С22 Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных жёлчных протоков) развиваются из гепатоцитов, эпителия жёлчных протоков и мезенхимальной ткани. Наиболее часто встречается гепатоцеллюлярная карцинома, составляющая 90% всех первичных злокачественных опухолей.

- **Гепатоцеллюлярная карцинома** (злокачественная гепатома, печёчно-клеточный рак; МКБ: С22.0 Печёчно-клеточный рак) развивается из гепатоцитов и обычно встречается на фоне цирроза. Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины. Опухоль имеет тенденцию прорастать в воротную вену, а также в полую вену. *Клинически:* у больных развиваются прогрессирующая слабость, кахексия, боль в области правого подреберья и гепатомегалия. Желтуха и асцит появляются позже. Возможно бессимптомное развитие (особенно на ранних стадиях).

**Патоморфология.** Характерен местный инвазивный рост; часто опухоль прорастает в диафрагму. Лимфогенное метастазирование происходит часто в портальные лимфатические узлы, и прежде, чем метастазировать, опухоль достигает больших размеров. Отдалённые (гематогенные) метастазы чаще всего обнаруживают в лёгких (до 45% случаев), а также в поджелудочной железе, головном мозге, костях и надпочечниках.

**Макроскопически:** для рака печени характерны увеличение, уплотнение и бугристость органа. Печёчно-клеточный рак при нодулярной (экспансивной) форме роста развивается в виде одного или реже нескольких опухолевидных образований; выглядит как упругая, геморрагическая коричневая масса, занимающая обширную часть печени. При экспансивно-инфильтрирующем или инфильтрирующем росте может прорастать близлежащие ткани. Иногда опухоль окрашена в зелёный цвет жёлчью. При диффузной форме роста возникают многочисленные мелкие и сливающиеся между собой опухолевые узлы, занимающие всю печень, которая нередко приобретает каменистую плотность.

**Микроскопия.** Имеется ряд гистологических разновидностей гепатом: *тубулярная, трабекулярная* (микро- и макро), *ацинарная, солидная, светлоклеточная*. В большинстве случаев опухоль имеет трабекулярное строение: клетки опухоли расположены пластинками, которые отделены синусоидами, выстланными эндотелием, клетки фон Купффера отсутствуют. Второй по частоте гистологический вариант называют *псевдожелезистым* (ацинарным): злокачественные гепатоциты располагаются вокруг просвета и выглядят как железы. В просвете может

быть жёлчь, а между опухолевыми клетками имеются жёлчные капилляры. Между псевдожелезистыми структурами располагаются выстланные эпителием синусоиды. По степени дифференцировки опухоли и её клеток различают несколько форм — от высокодифференцированных до недифференцированных. Характерен выраженный полиморфизм клеток с атипичными, гиперхромными ядрами. Опухоль может секретировать жёлчь, накапливающуюся в межклеточных канальцах. Клетки менее дифференцированных опухолей напоминают незрелые гепатоциты. Гепатоцитоподобные клетки фетального типа характерны для первичной опухоли детского возраста (гепатобластома).

**Прогноз** неблагоприятный. Гепатоцеллюлярная карцинома — высокозлокачественная опухоль. Быстро развивается кахексия, ожидаемая продолжительность жизни составляет около 4 мес. У больных с циррозом прогноз хуже. Часто развиваются кровотечения.

- **Холангиокарцинома** (МКБ: С22.1 Рак внутрипечёчного жёлчного протока) — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия жёлчных протоков. Встречается реже, чем гепатоцеллюлярный рак. Развитию опухоли способствуют паразитарные заболевания и глистные инвазии. При врождённых заболеваниях печени (поликистоз, болезнь Кароли, фиброз печени) также возможна малигнизация. Различают 2 варианта роста опухоли: периферический (по ходу жёлчных протоков) и центральный (в области ворот печени).

**Клинически** при периферическом росте наблюдаются боль, анорексия, похудание. При центральном — желтуха и гепатомегалия.

**Патоморфология.** Микроскопически опухоль имеет характер скirroзной аденокарциномы: мелкие кубические клетки, образующие железистоподобные структуры, находятся в плотной соединительнотканной строме. Опухоли внепечёчных протоков имеют такую же характеристику.

**Прогноз** при холангиокарциноме неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни — 4–6 мес.

- **Ангиосаркома** (МКБ: С22.3 Ангиосаркома печени) встречается чаще других мезенхимальных опухолей. Отмечается определённая связь с длительным применением андрогенов, в этом отношении опасны торотраст и работы на производстве винилхлорида или мышьяка. *Морфологически* не отличается от ангиосарком другой локализации.
- **Метастатические опухоли** печени встречаются значительно чаще и наблюдаются при первичных карциномах ЖКТ и поджелудочной железы. Метастазируют в печень также злокачественная меланома и опухоли яичника, лёгкого и МЖ. Характерно преимущественное поражение лимфоузлов, но не паренхимы органа. До

50% больных, погибающих от злокачественных заболеваний, страдают поражением печени. Не менее часты поражения печени при лимфомах.

## Заболевания жёлчного пузыря

### Желчнокаменная болезнь

Желчнокаменная болезнь (холелитиаз; МКБ: K80 Желчнокаменная болезнь [холелитиаз]) — образование камней в просвете жёлчного пузыря или во внепечёночных жёлчных протоках. Частое заболевание, которое обнаруживают у 15–20% населения. *Этиология и патогенез* точно не установлены. Камнеобразование — стадийный процесс с периодами активного роста и затихания, происходящий в результате осаждения плотных частичек жёлчи. Выделяют общие и местные этиологические факторы.

*Общие факторы:* нарушения обмена веществ (минерального, жирового, белкового) и КЩР, гиповитаминозы (особенно А), эндокринные расстройства.

*Местные факторы:* воспаление в жёлчном пузыре и жёлчных протоках; нарушения оттока жёлчи (холестаза); выработка жёлчи, перенасыщенной холестерином (литогенная жёлчь); избыточная секреция холестерина в жёлчь, сниженная секреция фосфолипидов и жёлчных кислот или комбинация этих факторов.

### Морфология и химический состав камней

*Холестериновые* камни содержат в основном холестерин; одиночные, имеют круглую или овальную форму, слоистую структуру на разрезе. Диаметр их от 4–5 до 12–15 мм.

*Холестерино-пигментно-известковые* камни: множественные, фасетчатые, имеют грани, форма и количество различны.

*Пигментные* камни: мелкие, множественные, жёсткие, хрупкие, гомогенные, чёрного цвета с металлическим оттенком; обнаруживаются у больных с хроническим гемолизом. Инфицирование жёлчи микроорганизмами приводит к увеличению содержания в жёлчи плохо растворимого прямого (несвязанного) билирубина.

*Кальциевые* камни состоят из различных солей кальция (в основном карбонаты), форма причудливая, с шипообразными отростками светло- или тёмно-коричневого цвета.

*Смешанные* камни — большинство жёлчных камней. В их состав входят холестерин, билирубин, жёлчные кислоты, белки, гликопротеины, различные соли, микроэлементы.

**Клиническая картина.** Обычно наличие жёлчных конкрементов протекает бессимптомно или с

явлениями диспепсии и болевым синдромом («жёлчная колика») в результате закупорки пузырного или общего жёлчного протока. Могут развиваться симптомы механической желтухи. Камни раздражают слизистую оболочку органа, приводят к его хроническому воспалению и изъязвлению стенки. При гиперхолестеринемии слизистую оболочку пузыря инфильтрируют макрофаги, нагруженные липидами (холестероз).

**Исходы и осложнения** зависят от варианта течения болезни. Если камни мигрируют по путям оттока жёлчи, то может возникать ряд осложнений. *Закупорка пузырного протока*, вызывая застой содержимого пузыря, провоцирует *острое воспаление*. К воспалению приводит также травма слизистой конкрементом. Позже возникает инфильтрация нейтрофилами, обусловленная небольшим количеством бактерий, изначально содержащихся в жёлчном пузыре. Обструкция общего жёлчного протока вызывает механическую желтуху.

### Острый холецистит

Острый холецистит (МКБ: K81.0 Острый холецистит) — остро возникающее воспаление жёлчного пузыря.

**Этиология и патогенез.** Бактерии, вызывающие острый холецистит, проникают в жёлчный пузырь ретроградно (из кишечника), лимфогенно или гематогенно. В большинстве случаев холецистит сочетается с камнями в жёлчном пузыре и в 90–95% случаев развивается при обструкции пузырного протока камнем. Реже острый холецистит возникает вторично, при инфицировании жёлчного пузыря.

### Патоморфология

*Катаральный* холецистит характеризуется поверхностным воспалением слизистой оболочки с выделением серозного или слизисто-серозного экссудата.

*Флегмонозный* холецистит развивается при гнойном воспалении с инфильтрацией всех слоёв жёлчного пузыря нейтрофилами. Возможно развитие некрозов и изъязвлений слизистой оболочки (разновидности: флегмонозно-язвенный, гнойно-фибринозный).

*Гангренозный* холецистит возникает на фоне тромбоза пузырной артерии, для него характерен некроз стенки жёлчного пузыря (частичный или тотальный), пузырь приобретает грязно-зелёный или чёрный цвет. При перфорации стенки пузыря жёлчь истекает в брюшную полость (гангренозно-перфоративный холецистит).

**Исходы и осложнения** зависят от формы холецистита и развиваются при флегмонозной или

гангренозной формах: перихолецистический абсцесс, разлитой перитонит, эмпиема, водянка жёлчного пузыря.

### Хронический холецистит

Хроническое воспаление жёлчного пузыря (МКБ: K81.1 Хронический холецистит) — наиболее часто встречаемая патология этого органа. Заболевание может развиваться после повторных приступов острого холецистита или без них. У женщин развивается в два раза чаще, чем у мужчин.

**Этиология и патогенез.** Бактерии обычно не служат пусковым механизмом хронического холецистита, но играют важную роль в развитии осложнений. Обычно развивается при длительном персистировании жёлчных конкрементов (в 90–95% случаев), что связано с хроническим раздражением и химическим повреждением эпителия жёлчного пузыря, при инфицировании жёлчного пузыря и при образовании сладжа пузырьной жёлчи (вязкий материал в просвете).

**Клинически** может протекать бессимптомно или с болью в правом подреберье и диспептическими расстройствами.

**Патоморфология.** Характерна инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами различной степени во всех слоях жёлчного пузыря. При продолжительном течении хронического холецистита стенка жёлчного пузыря кальцинируется.

**Исходы и осложнения.** Деструктивный холецистит с угрозой перфорации и перитонита (во время обострения) и рак жёлчного пузыря представляют наибольшую опасность. Холангит, подпечёночный холестаз (при закупорке камнем протоков желчеотводящей системы), вторичный билиарный цирроз печени.

**Прогноз** переменный и зависит от развития осложнений. Во время обострения хронического холецистита может наступить смерть от перитонита.

### Холестероз жёлчного пузыря

Холестероз жёлчного пузыря (МКБ: K.82.4 Холестероз жёлчного пузыря) характеризуется очаговым и/или диффузным отложением холестерина и его метаболитов в стенке жёлчного пузыря. При прогрессировании заболевания возможно отложение липидов в подслизистой и мышечной оболочках, что в последующем приводит к снижению концентрации и сократительной функций жёлчного

пузыря, способствует образованию жёлчных камней.

- Частота обнаружения холестероза (по результатам гистологического исследования удалённых жёлчных пузырей) составляет 20–43%. Клиническая картина не имеет специфической симптоматики. При образовании жёлчных камней симптоматика мало отличается от жёлчнокаменной болезни.
- Этиология и патогенез не изучены. Основным методом диагностики является УЗИ. При этом различают полипозную, сетчатую и смешанную (полипозно-сетчатую) формы холестероза.
- Вопросы консервативной терапии не разработаны. Основным методом лечения — холецистэктомия.

### Опухоли жёлчного пузыря и жёлчных протоков

Опухоли жёлчного пузыря и жёлчных протоков представляют собой редко встречающиеся новообразования; делятся на *доброкачественные* и *злокачественные*. Чаще развиваются *эпителиальные* опухоли, реже — *мезенхимальные* и *смешанные*.

#### Доброкачественные опухоли

Доброкачественные опухоли жёлчного пузыря и внепечёночных жёлчных протоков (МКБ: D13.5 Доброкачественное новообразование внепечёночных жёлчных протоков) встречаются редко. В жёлчных протоках развиваются те же самые доброкачественные опухоли, что и в жёлчном пузыре. Такие опухоли имеют клиническое значение, так как могут быть причиной обструкции с развитием желтухи.

**Папиллома** — наиболее частая доброкачественная опухоль жёлчного пузыря — может быть единичной или множественной и часто развивается при желчекаменной болезни.

**Аденомы** (трубчатые и папиллярные) встречаются реже, практически не имеют клинического значения и обнаруживаются случайно.

**Аденомиома** представляет собой комбинацию пролиферации ГМК и аденомы.

**Фибромы, липомы, лейомиомы и миксомы** по своему строению не отличаются от аналогичных опухолей другой локализации.

#### Злокачественные опухоли

**МКБ:** C23 Злокачественное новообразование жёлчного пузыря, C24 Злокачественное новообразование других и неуточнённых частей желчевыводящих путей.

**Рак жёлчного пузыря** составляет приблизительно 4% от общего числа карцином. Диагностируют в ходе операции (интраоперационно) и после операции (в ходе гистологического исследования жёлчного пузыря) приблизительно у 2% пациентов, подвергающихся операциям на жёлчном пузыре и желчеотводящих протоках. У женщин рак жёлчного пузыря выявляют в 3 раза чаще, чем у мужчин.

*Макроскопически:* опухоль имеет вид бляшки или плоского узла с гладкой поверхностью. Рак жёлчного пузыря может быть любой локализации, но чаще поражается дно, при этом стенка жёлчного пузыря утолщается. Иногда опухоль растёт в просвет жёлчного пузыря, тогда для неё характерна сосочковая конфигурация.

*Микроскопически:* в 90% случаев — аденокарцинома, в 10% — плоскоклеточная карцинома. Последняя опухоль возникает при плоскоклеточной метаплазии призматического эпителия слизистой оболочки вследствие её раздражения, например камнями. Наиболее часто рак возникает при кальцинозе жёлчного пузыря («фарфоровый» жёлчный пузырь). Для рака жёлчного пузыря характерен инвазивный рост в ткань печени.

*Метастазируют* опухоли лимфогенно в панкреатические, дуоденальные и печёночные лимфатические узлы.

**Рак внепечёночных жёлчных протоков.** Гистологически почти всегда аденокарцинома (холангиокарцинома). Это заболевание пожилых мужчин, не связанное с камнями жёлчного пузыря. Повышенный риск отмечают у больных язвенным колитом; описывают у длительно контактирующих с производными бензола или толуола.

*Клинически:* у большинства больных желтуха с болью или без неё и потеря веса, иногда сильный зуд. Опухоли общего протока, вызывающие обструкцию дистальнее пузырного протока, приводят к появлению пальпируемого безболезненного жёлчного пузыря.

*Патоморфология:* большинство опухолей — скirroзного или папиллярного типа. Выраженный фиброз часто затрудняет диагностику. Опухоль развивается на любом участке внепечёночных жёлчных протоков, но две трети опухолей расположены в общем жёлчном протоке или в области бифуркации общего печёночного протока.

Мочевыделительная система включает почки, мочеточники, мочевой пузырь и мочеиспускательный канал.

## Синдромы заболеваний почек

Патология почек сопровождается развитием ряда синдромов.

### НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Нефротический синдром (МКБ: N04 Нефротический синдром) — частое проявление поражения клубочкового фильтра, характеризуется сочетанием нескольких основных симптомов.

- **Тяжёлая протеинурия** (более 3,5 г белка в сутки).
- **Гипопротеинемия** (в первую очередь, гипоальбуминемия, развивается как следствие протеинурии) и **диспротеинемия** (за счёт выделения почками, в первую очередь, альбуминов).
- **Отёки** развиваются как результат падения онкотического давления в плазме крови вследствие гипопротеинемии, что приводит к выходу жидкости из просветов сосудов в интерстициальную ткань. Эти три симптома вместе составляют классический нефротический синдром.
- **Гиперлипидемия** развивается как следствие компенсаторного синтеза ЛП в печени, а также снижения активности липопротеинлипазы (четвёртый симптом, связанный с нефротическим синдромом).

### НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

В противоположность нефротическому, нефритический синдром (МКБ: N00 Острый нефритический синдром) чаще связан с воспалительной патологией клубочков (т.е. с гломерулонефритами). Обычно выделяют острый нефритический, быстро прогрессирующий нефритический и хронический нефритический синдромы (с протеинурией). В результате сильного повреждения капиллярных петель и появления микроразрывов в мочу попадают эритроциты. Нефритический синдром характеризуется рядом основных симптомов.

- **Микро- и макрогематурия.**
- **Уменьшение скорости клубочковой фильтрации и олигурия.**
- **Повышение уровня мочевины и креатинина в крови.**
- **Гипертензия** (вследствие этого гипертрофия левого желудочка) и отёки как результат задержки натрия и воды.
- **Протеинурия** менее 3,5 г/сут.

## ПОЧЕЧНЫЙ СИНДРОМ С ГЕМАТУРИЕЙ И ПРОТЕИНЕМИЕЙ

**Протеинурия** — потеря белка с мочой (более 0,3 г/сут).

**Гематурия** — появление крови в моче. Всегда служит проявлением патологии. Гематурия может обнаруживаться только микроскопически (*микрогематурия*) или быть видимой на глаз (*макрогематурия*). Исследование эритроцитов при гематурии в фазово-контрастном микроскопе позволяет отличить гематурию клубочкового происхождения по изменениям оболочки клеток.

## ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая почечная недостаточность (ОПН; МКБ: N17 Острая почечная недостаточность) — синдром, характеризующийся быстрым (в течение часов и недель) снижением клубочковой фильтрации, задержкой в организме конечных продуктов азотистого обмена, нарушением объема внеклеточной жидкости, нарушением электролитного и кислотно-щелочного равновесия. Под ОПН часто понимают повышение уровня креатинина сыворотки на 0,5 мг/% в день и азота мочевины крови на 10 мг/% в день на протяжении нескольких дней. ОПН осложняет течение различных заболеваний в среднем у 5% госпитализированных больных и до 30% больных, которым проводится интенсивная терапия. ОПН обычно развивается бессимптомно и диагностируется при биохимических исследованиях крови по повышению уровня мочевины и креатинина и других азотистых продуктов. При этом в крови повышается уровень остаточного азота, т.е. азота, не входящего в состав белков, — азотемия. Олигурия (диурез менее 400 мл в сутки) — частый, но не обязательный признак, сопровождающий ОПН в среднем у 50% больных. В большинстве случаев ОПН обратима — почки способны к восстановлению после почти полной утраты функций. В то же время ОПН представляет собой частую причину внутрибольничной смертности. ОПН может осложнять различные заболевания, которые подразделяют по механизмам развития ОПН на 3 категории.

- Заболевания, при которых возникает гипоперфузия почек, без первичного поражения почечной паренхимы (преренальная азотемия, или преренальная ОПН, 55% всех случаев ОПН).
- Заболевания, при которых происходит повреждение паренхимы почек [ренальная азотемия, или ренальная (интратенальная) ОПН, 40% случаев ОПН].
- Заболевания, при которых развивается обструкция мочевого тракта (постренальная азотемия, или постренальная ОПН, 5% случаев ОПН).

## ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Гепаторенальный синдром (МКБ: K76.7 Гепаторенальный синдром) — особая форма ОПН, которая часто осложняет печёночную недостаточность, развивающуюся при прогрессирующем циррозе, злокачественных опухолях печени, резекциях печени и обструкции желчеотводящих путей. Азотемия в этих случаях развивается медленно (в течение недель или месяцев) параллельно с ухудшением функций печени, но возможно и быстрое развитие (провоцируют его кровотечения, парацентез и избыточное применение диуретиков, вазодилаторов и ингибиторов циклооксигеназы). Следует иметь в виду, что у пациентов с заболеваниями печени могут развиваться другие формы ОПН (в результате сепсиса, применения медикаментов) и диагноз гепаторенального синдрома выставляется только после исключения других возможных причин.

## РЕНАЛЬНАЯ АЗОТЕМИЯ

Ренальная (структурная) азотемия может осложнять разнообразные заболевания паренхимы почек. По клинко-патологическому принципу обосновано разделение причин ренальной ОПН на: 1) заболевания крупных почечных сосудов, 2) заболевания сосудов микроциркуляторного русла и клубочков, 3) ишемическую и нефротоксическую ОПН, 4) тубулоинтерстициальные заболевания. *Ишемия* и *нефротоксины* представляют собой наиболее частые причины ренальной ОПН. В этих случаях развиваются соответственно *ишемическая* и *нефротоксическая ОПН*.

## ИШЕМИЧЕСКАЯ ОПН

Ишемическая ОПН развивается из преренальной азотемии. Отличие состоит в том, что при ишемической ОПН снижение почечного кровотока вызывает ишемическое повреждение клеток почек, особенно эпителия канальцев. Восстановление функций почек обычно требует 2–3 нед после восстановления кровотока — время, необходимое для регенерации канальцевого эпителия. В тяжёлых случаях ишемия почек приводит к двухстороннему кортикальному некрозу почек и необратимой почечной недостаточности. Причинами ишемической ОПН служат тяжёлые травмы, операции на ССС, массивные кровопотери, тяжёлые инфекции (в том числе сепсис), снижение ОЦК, воздействие многих ЛС.



**НЕФРОТОКСИЧЕСКАЯ ОПН**

Многие ЛС могут приводить к развитию нефротоксической ОПН. Нефротоксическим действием обладает также ряд эндогенных веществ. Риск развития нефротоксической ОПН возрастает с возрастом, при уже существующей ХПН и при сочетанном действии нескольких токсинов.

**Ацикловир, фоскарнет, аминогликозиды, амфотерицин В, пентамидин, химиотерапевтические ЛС** (цисплатин, ифосфамид) оказывают прямое токсическое действие на эпителий канальцев.

**Аминогликозиды.** ОПН осложняет 10–30% курсов лечения аминогликозидами, даже при их применении в терапевтических дозах.

**Амфотерицин В** вызывает дозозависимую ОПН благодаря внутривисочечному сужению сосудов и прямому токсическому действию на эпителий проксимальных канальцев.

**Цисплатин**, как и аминогликозиды, накапливается в клетках проксимальных канальцев и провоцирует ОПН после введения ЛС на протяжении 7–10 дней. ЛС индуцирует митохондриальное повреждение, ингибирует активность АТФазы и транспорт растворённых веществ, приводит к свободнорадикальному повреждению клеточных мембран.

**Рентгеноконтрастные препараты** вызывают внутривисочечное сужение сосудов с развитием ОПН (*контрастная нефропатия*). В тяжёлых случаях развивается острый канальцевый некроз. В типичных случаях контрастная нефропатия возникает остро (в течение 24–28 ч) в виде повышения уровня мочевины и креатинина в крови; обратима (пик приходится на 3–5-й день и нормализуется в течение недели). Чаше возникает у лиц с предсуществующей ХПН, СД, сердечной недостаточностью, гиповолемией или множественной миеломой. Эндотелин — потенциальный вазоконстриктор, высвобождаемый из эндотелиальных клеток, играет важную роль в сужении сосудов почек при нефропатии и ОПН, обусловленной применением циклоспорина.

**Гиперкальциемия** может снизить скорость клубочковой фильтрации за счёт сужения внутривисочечных сосудов.

**Рабдомиолиз и гемолиз** могут привести к ОПН, особенно у лиц с гиповолемией или ацидозом. Считается, что миоглобин и Нв оказывают токсическое действие на эпителиальные клетки канальцев и индуцируют образование внутри канальцев цилиндров. Отложению цилиндров в нефронах способствуют также гиповолемия и ацидоз, которые усиливают ОПН. Кроме того, Нв и миоглобин представляют собой потенциальные ингибиторы активности оксида азота и способствуют внутривисочечной вазоконстрикции и ишемии у пациентов с пограничной гипоперфузией почек.

*Миоглобинурическая ОПН* осложняет около 30% случаев рабдомиолиза. Последний чаще всего возникает в результате травматического сдавливания, ишемии мышц, судорог, интенсивных упражнений, теплового удара или злокачественной гипертермии, алкоголизма, инфекционных или метаболических расстройств.

*ОПН вследствие гемолиза эритроцитов* встречается редко, в основном при тяжёлых реакциях на переливание крови.

**Миеломная нефропатия** возникает вследствие формирования внутривисочечных цилиндров, содержащих лёгкие цепи Ig и другие белки (в том числе секретруемый эпителиальными клетками петли Хенле мукотептин Тамма–Хорсфолла). Лёгкие цепи Ig могут оказывать прямое токсическое действие на эпителий канальцев.

**ПОСТРЕНАЛЬНАЯ АЗОТЕМИЯ**

Пострэнальная (обструктивная) азотемия — достаточно редкое явление. С обструкцией мочевых путей связано менее 5% случаев ОПН. Поскольку даже одна почка обладает достаточной выделительной способностью для выделения конечных азотистых продуктов, обструктивная ОПН развивается при нарушении тока мочи между шейкой мочевого пузыря и наружным отверстием мочеиспускательного канала, двухсторонней обструкции мочеточника либо односторонней обструкции при одной функционирующей почке или на фоне ХПН. Обструкция шейки мочевого пузыря — наиболее частая причина пострэнальной ОПН. Обычно её вызывают заболевания простаты (гипертрофия, неоплазия, инфекционные заболевания) или терапия антихолинергическими ЛС. Реже причиной обструкции служат сгустки крови, камни и уретрит, сопровождающийся спазмом. Обструкция мочеточников может возникать внутри просвета (кровяные сгустки, камни или отделившиеся почечные сосочки при папиллярном некрозе), в результате инфильтрации стенки мочеточника опухолью или сдавливанием извне (ретроперитонеальный фиброз, опухоли и абсцессы забрюшинного пространства). На ранних стадиях обструкции (часы и дни) клубочковая фильтрация продолжается, что приводит к повышению давления в мочевых путях выше места нарушения тока мочи. Постепенно развивается расширение проксимальных отделов мочеточника, почечных лоханок и чашечек. Скорость клубочковой фильтрации падает.

**ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Хроническая почечная недостаточность (ХПН; МКБ: N18 Хроническая почечная недостаточность) — синдром медленно наступающей недостаточной деятельности почек, который проявляется в постепенном нарастании уровня мочевины и креатинина в крови (обычно вызывают прогрессирующие и необратимые повреждения клубочков) с исходом в уремию. В

противоположность ОПН, развивающейся при острых поражениях почек и являющейся обратимой, длительные повреждения почек вызывают прогрессирующее и необратимое уменьшение количества нефронов. Это сопровождается структурной и функциональной гипертрофией сохранившихся нефронов. Компенсаторное повышение клубочковой фильтрации, связанное с повышением давления в капиллярах клубочков и усилением кровотока, приводит к компенсаторной гипертрофии. В конечном итоге эти адаптивные изменения предрасполагают к развитию склероза в оставшихся клубочках. *Гломерулонефрит, СД и гипертензивные поражения почек* представляют наиболее распространённые причины развития ХПН. Независимо от причины, прогрессирующее снижение числа функционирующих нефронов приводит к нарушению функций всех органов и систем.

**Уремия** — клинический синдром, наблюдающийся в результате тяжёлого нарушения функции почек. Термин «уремия» возник в результате предположения о том, что причина синдрома — задержка в крови мочевины и других конечных метаболитов, в норме экскретируемых мочой. Тем не менее уремия включает не только нарушение экскреторной функции почек. Нарушаются эндокринные и метаболические функции почек. Быстрое прогрессирование заболевания в почечную недостаточность сопровождается анемией, нарушением метаболизма углеводов, жиров, белков, нарушениями питания и дефектами в утилизации энергии. Таким образом, уремия представляет ряд признаков и симптомов, связанных с ХПН, независимо от её причин. Тяжесть уремии зависит от степени уменьшения числа функционирующих нефронов. На ранних стадиях ХПН, когда скорость клубочковой фильтрации составляет 35–50% от нормы, заболевание протекает бессимптомно (благодаря компенсаторным механизмам, хотя резерв компенсаторных возможностей уменьшен). Все основные функции почек сохранены. Уровень креатинина и мочевины крови в пределах нормы или незначительно повышен (именно поэтому биохимический анализ крови на этом этапе часто малоинформативен). На более поздней стадии, когда скорость клубочковой фильтрации составляет 20–35% нормы, возникает азотемия, появляются первые признаки почечной недостаточности. Симптоматика на этом этапе скудна, однако компенсаторный резерв почек снижен настолько, что инфекции, обструкция мочевыводительных путей, дегидратация или

назначение нефротоксических ЛС могут спровоцировать уремию. По ходу дальнейшей утраты и снижения скорости клубочковой фильтрации до 20% от нормы возникает выраженная почечная недостаточность, терминальной стадией которой и является уремия, — видимыми становятся все клинические и биохимические признаки ХПН.

## ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

Гломерулопатии — группа заболеваний, поражающих преимущественно клубочковый аппарат почек. Гломерулопатии могут быть первичными (самостоятельные заболевания) и вторичными (проявления другого заболевания). Изменения в почках могут быть как воспалительного (гломерулонефриты), так и невоспалительного (невоспалительные гломерулопатии) характера. При всём многообразии форм поражений клубочков клинические проявления их патологии однотипны. В настоящее время диагноз заболеваний почек основывается на совокупности клинических симптомов и данных биопсий с иммуногистохимическим и ЭМ-исследованием.

### Терминология

- Первичные гломерулопатии: патология ограничена почками, и любые системные проявления — прямое следствие дисфункции клубочков.
- Вторичные гломерулопатии — одно из проявлений системного заболевания.
- Термин «пролиферативный» используют при описании увеличения числа клеток клубочка вследствие их пролиферации. Пролиферация клеток клубочка может быть интракапиллярной (пролиферация эндотелиальных или мезангиальных клеток) и экстракапиллярной (пролиферация клеток эпителиальной капсулы).
- Полулуния — серповидной формы скопления клеток в клубочке, обычно состоящие из пролиферирующих париетальных эпителиальных клеток капсулы и макрофагов. Гломерулонефрит с полулуниями (экстракапиллярный пролиферативный) часто ассоциирован с почечной недостаточностью, прогрессирующей в течение недель или месяцев, поэтому клинический термин «быстро прогрессирующий гломерулонефрит» и патологоанатомический термин «гломерулонефрит с полулуниями» часто используют как синонимы.
- Определение «мембранозный» относят к гломерулонефритам с преобладанием повреждения базальных мембран клубочка иммунными комплексами.
- Склероз — увеличение количества гомогенного неволокнистого внеклеточного материала (сходного по ультраструктуре и химическому составу с базальной мембраной и мезангиальным матриксом) в клубочках и скопление коллагена типов I и III при организации

полулуний и разрастании соединительной ткани в строме.

### Классификация

- **По течению** гломерулопатии делятся на острые (длительность несколько недель), подострые или медленно прогрессирующие (несколько недель или месяцев), хронические (годы).
- **По распространённости** выделяют очаговую гломерулопатию (в патологический процесс вовлечено менее 70% клубочков в исследованных препаратах почечной ткани), диффузную, если поражено 70% клубочков и более, сегментарную — патологические изменения определяются в отдельных капиллярных петлях и сегментах клубочка, тотальную (диффузную) — па-

тологические изменения определяются на всей площади среза клубочка.

- **По морфологическим проявлениям** гломерулопатии классифицируют следующим образом (табл. 14-1).

Интегральная классификация гломерулопатий приведена в табл. 14-2.

**Вторичные гломерулопатии** — группа системных заболеваний, при которых одним из основных компонентов является поражение клубочков почки. Изменения почек при вторичных гломерулопатиях представлены при описании соответствующих нозологических форм.

Таблица 14-1. Классификация гломерулонефритов по морфологическим проявлениям

Диффузный пролиферативный (эндокапиллярный)
Гломерулонефрит с полулуниями (экстракапиллярный пролиферативный)
Очаговый пролиферативный
Мезангиопролиферативный
Мезангиокапиллярный (мембранозно-пролиферативный)
Болезнь плотных депозитов (вариант мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита)
Диффузный/очаговый фибропластический (склерозирующий)

Таблица 14-2. Классификация гломерулопатий

Первичные гломерулопатии
Невоспалительные
Минимальные изменения (липоидный нефроз)
Фокальный сегментарный гломерулярный склероз/гиалиноз
Мембранозная гломерулопатия (нефропатия)
Наследственный нефрит (синдром Олпорта)
Доброкачественная семейная гематурия (болезнь тонкой базальной мембраны)
Воспалительные (гломерулонефриты)
Острый постинфекционный гломерулонефрит (острый диффузный пролиферативный)
Мезангиокапиллярный (мембранозно-пролиферативный) гломерулонефрит
тип 1 (гломерулонефрит с субэндотелиальными депозитами)
тип 2 (болезнь плотных депозитов)
тип 3 (гломерулонефрит с субэндотелиальными и субэпителиальными депозитами)
Гломерулонефрит с полулуниями (экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит), анти-ГБМ*-гломерулонефрит
Вторичные гломерулопатии
Диабетический гломерулосклероз
Амилоидная нефропатия
Парапротеинемическая нефропатия (при множественной миеломе, макроглобулинемии Вальденстрёма, криоглобулинемии)
Волчаночная нефропатия
Гломерулонефрит, ассоциированный с бактериальным эндокардитом
Гломерулонефрит при болезни Шёнляйна–Геноха

\*ГБМ — гломерулярная базальная мембрана

## Первичные гломерулопатии

Первичные гломерулопатии (невоспалительные и воспалительные) — группа самостоятельных заболеваний с преимущественным поражением клубочкового аппарата почек.

### НЕВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

#### Липоидный нефроз

Минимальные изменения (минимальная нефропатия, липоидный нефроз, идиопатический нефротический синдром, болезнь эпителиальных клеток, болезнь малых отростков подоцитов; МКБ: N00.0 Острый нефритический синдром, незначительные гломерулярные нарушения) — гломерулопатия неясной этиологии и патогенеза, патология проницаемости стенки капилляров сосудистых петель, первая по частоте причина нефротического синдрома у детей (70% случаев), обнаруживается в 20% случаев нефротического синдрома у взрослых. Заболевание при ЭМ характеризуют диффузные исчезновения малых ножек подоцитов в клубочках (эпителиальные клетки тесно прилежат к базальной мембране), при СМ и иммунолюминесцентной микроскопии какие-либо изменения в клубочках практически не обнаруживаются. Отсутствие изменений в клубочках при СМ и наличие выраженных дистрофических изменений эпителия проксимальных канальцев (избыточное накопление в клетках белка и липидов) послужило поводом для обозначения этого процесса термином «липидный нефроз». Большинство случаев болезни минимальных изменений в детской практике приходится на возраст от 1 года до 5 лет, причём мальчики болеют в 2–3 раза чаще, чем девочки. Установить связь с перенесёнными заболеваниями чаще всего не удаётся (в 20–30% случаев — респираторные инфекции, в 8–10% случаев — обычная профилактическая вакцинация).

**Этиология и патогенез.** Причины и патогенез липоидного нефроза непонятны. Так как в сыворотке больных определяются нормальные уровни компонентов комплемента С3, С4 и пропердина, а в клубочках отсутствуют отложения Ig и комплемента, можно говорить, что гуморальные иммунологические механизмы не участвуют в патогенезе заболевания. Предполагается, что главная роль принадлежит Т-лимфоцитам и лимфокинам. Экспериментально у крыс липоидный нефроз получен применением аминоклеозиды — пурамицина.

**Клинически:** селективная протеинурия (альбуминов выделяется больше, чем глобулинов). Большинство взрослых и детей с липоидным нефрозом дают полную ремиссию протеинурии через 8 нед после начала

кортикостероидной терапии. Однако у половины пациентов после отмены кортикостероидов наблюдаются рецидивы протеинурии (иногда в течение 10 лет) без тенденции к прогрессированию, ухудшению функции почек и развитию ХПН. Типичные клинические признаки: нефротический синдром (протеинурия >30–35 г/л, гипоальбуминемия, отёки, гиперлипидемия, липидурия, снижение скорости клубочковой фильтрации до 10–30%).

#### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически** почки резко увеличены, дряблые, капсула снимается легко, обнажая желтоватую гладкую поверхность. Кора на разрезе широкая, желтовато-белая или бледно-серая, пирамиды — серо-красные («большая белая почка»).

**СМ.** Клубочки нормальные, иногда определяются неровности и отёк эпителиальных клеток, при длительном течении возможно незначительное увеличение числа мезангиальных клеток и количества мезангиального матрикса. Базальная мембрана выглядит несколько утолщённой. Иногда можно обнаружить единичные склерозированные клубочки. В эпителии проксимальных канальцев определяются обычные для нефротического синдрома изменения: канальцы расширены, эпителий набухший, содержит включения белка и липидов. Дистрофия, некробиоз и десквамация эпителия канальцев сочетаются с его регенерацией. В просвете канальцев — гиалиновые, зернистые и восковидные цилиндры. Атрофия канальцев и интерстициальные изменения отсутствуют.

**Иммуногистохимически** Ig и комплемент в клубочках обычно не определяются. Иногда в мезангии обнаруживаются неспецифические отложения IgM и С3-компонента комплемента.

**ЭМ.** Определяется выраженная сглаженность или отсутствие малых отростков подоцитов — структур, формирующих один из компонентов фильтрационного барьера. Подоциты оказываются распластанными по наружной поверхности клубочковой базальной мембраны, наблюдаются также отёк и диффузное набухание отростков подоцитов, в телах подоцитов увеличено содержание вакуолей, лизосом и других органелл. Электроноплотные отложения не определяются. В цитоплазме эпителиальных клеток канальцев определяется агрегация актина, появляются множественные вакуоли, содержащие липиды и белок.

**Исходы и осложнения.** Прогноз благоприятный при своевременно начатом лечении глюкокортикоидами. В редких случаях возможны эволюция минимальных изменений в фокальный сегментарный гломерулярный склероз и развитие на поздних стадиях болезни вторично сморщенной почки.

### Фокальный сегментарный гломерулярный склероз/гиалиноз

Фокальный (очаговый) сегментарный гломерулярный склероз/гиалиноз (МКБ: N00.1 Острый нефритический синдром, очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения) — гломерулопатия, характеризующаяся внутрикапиллярным склерозом и гиалинозом (в отдель-

ных клубочках и в отдельных сегментах), при этом неповреждённые сегменты клубочка и не вовлечённые в процесс клубочки выглядят нормальными. Клинически проявляется нефротическим синдромом (10% нефротического синдрома у детей и от 10% до 20% — у взрослых). Заболевание (в отличие от липоидного нефроза) не поддаётся терапии кортикостероидами. Первичная форма заболевания наиболее часто встречается у детей. Вторичная форма в основном наблюдается у взрослых и считается гиперфилтративным повреждением (развивается при заболеваниях, сопровождающихся поражением сосудистого компонента некоторых клубочков, в оставшихся развивается гиперфилтративная, вызывающая это заболевание). Аналогичные морфологические изменения клубочков обнаруживаются при СПИДе, героиновой нефропатии. На ранних стадиях большинство почечных телец выглядят нормальными (изменения обнаруживают примерно в 10% клубочков).

**Этиология и патогенез** заболевания неясны. Рецидив заболевания в почечном трансплантате иногда наблюдается уже через 24 ч, что позволяет предположить участие в развитии процесса системного фактора (цитокины или циркулирующие токсины). Фокальный сегментарный гломерулярный склероз/гиалиноз подразделяют на идиопатический, наслаивающийся на другие первичные гломерулопатии (например, на IgA-нефропатию); при уменьшении почечной массы (при нефрэктомии или односторонней агенезии почки); вторичный (связанный с употреблением героина или с ВИЧ-инфекцией).

**Клиническая картина.** Ранний объективный симптом — пенная моча. Характерны также отёки, повышение АД, на поздних стадиях — ХПН. Типичные клинические признаки: нефротический синдром (протеинурия >30–35 г/л, гипоальбуминемия, отёки, гиперлипидемия, липидурия, снижение скорости клубочковой фильтрации до 10–30%).

#### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически:** почки вначале увеличиваются, а затем — прогрессивно уменьшаются в размерах, уплотняются, поверхность их становится мелкозернистой.

**СМ.** Первыми поражаются юкстамедуллярные клубочки, в поздних стадиях изменения распространяются к коре. В клубочках наблюдается *сегментарный гиалиноз/склероз*, склерозированные сегменты тесно спаяны с капсулой, в них часто определяются «пенистые клетки», а также отложения гиалиноподобных масс и окклюзия просвета гомогенным эозинофильным материалом (PAS-позитивный материал). Несклерози-

рованные сегменты и неизменённые клубочки выглядят нормальными, хотя иногда возможно нарастание мезангиальной клеточности клубочков. *Очаговая канальцевая атрофия* появляется на ранних стадиях заболевания, в более поздних стадиях — тубулоинтерстициальные изменения даже превалируют над клубочковыми (очаги атрофии нефротелия, появляются в строме «пенистые клетки» и лимфоидная инфильтрация).

**Иммуногистохимически** в поражённых сегментах обнаруживаются отложения IgM и C3, с меньшей частотой — IgG, C4 и Clq. Эти отложения считаются неспецифическими.

**ЭМ.** Исчезновение малых отростков подоцитов (как при липоидном нефрозе), складчатость и утолщение гломерулярной базальной мембраны, коллапс капилляров, накопление зернистого электроноплотного материала в повреждённых сегментах (плазменные белки — результат инсудации). Наиболее характерен коллапс утолщённых капиллярных петель.

**Исходы и осложнения.** Прогноз неблагоприятный. Обычно заболевание нечувствительно к кортикостероидной терапии. Исход в нефросклероз и ХПН (у большинства больных в течение 10 лет, в тяжёлых случаях до 3 лет). Трансплантация почки в целом эффективна, но более чем у половины реципиентов развивается рецидив (в трансплантированной почке появляются такие же изменения).

#### МЕМБРАНОЗНАЯ ГЛОМЕРУЛОПАТИЯ

Мембранозная гломерулопатия (нефропатия; МКБ: N00.2 Острый нефритический синдром, диффузный мембранозный гломерулонефрит) — заболевание, характеризующееся отложением иммунных комплексов на эпителиальной (наружной) стороне гломерулярной базальной мембраны. Мембранозная нефропатия — наиболее частая причина нефротического синдрома у взрослых (30% случаев). Мембранозная нефропатия может развиваться в любом возрасте, но чаще наблюдается у лиц среднего возраста. Заболевание не поддаётся терапии кортикостероидами и постепенно переходит в ХПН, требующую гемодиализа.

**Этиология и патогенез.** В основе патогенеза лежит иммунокомплексное воспаление. В состав иммунных комплексов, фиксирующихся на стенках мелких сосудов, входят АТ класса IgG. Фиксация иммунных комплексов на стенках сосудов вызывает внутрисосудистую гиперкоагуляцию, тромбообразование нарушает микроциркуляцию, а повышение проницаемости поражённой сосудистой стенки приводит к геморрагическому синдрому и системному поражению (нефрит Хеймана). Иммунные комплексы, появляющиеся на эпителиальной стороне клубочковой базальной мембраны, фиксируют комплемент, который её повреждает (мембраноатакующий комплекс), вызывая протеинурию. Большинство мембранозных нефропатий (80–85%) — первичные (идиопатические), 15–20% мембранозных нефропатий — вторичные с известными Аг экзогенного и эндогенного происхождения:

злокачественные опухоли, чаще лёгких и толстой кишки (рак, меланома);

СКВ (до 10% больных СКВ имеют мембранозную нефропатию);

ЛС и соли металлов — препараты золота, используемые для лечения ревматоидного артрита, пеницилламин, каптоприл;

инфекции — хронический вирусный гепатит В, сифилис, малярия и др.

**Клиническая картина.** Обычное проявление мембранозной нефропатии — нефротический синдром (протеинурия >30–35 г/л, гипоальбуминемия, отёки, гиперлипидемия, липидурия, снижение скорости клубочковой фильтрации до 10–30%). Приблизительно у пятой части больных выявляются гематурия и повышение АД.

#### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически:** в начальной стадии развития болезни наблюдают увеличение, затем — постепенное прогрессирующее уменьшение и уплотнение почки.

**СМ.** Гистологическая картина (рис. 14-1 на вклейке) клубочковых изменений зависит от давности развития заболевания. На начальной стадии клубочки выглядят неизменёнными, иногда наблюдается увеличение размеров клубочков без увеличения их клеточности. На более поздних стадиях определяется видимое утолщение стенок капилляров клубочков, а при серебрении обнаруживаются выросты на наружной поверхности гломерулярной базальной мембраны, обозначаемые как «шипы». При трёхцветной окраске между «шипами» видны фуксинофильные отложения. В дальнейшем наблюдаются двуконтурность и значительное утолщение базальной мембраны с формированием субэпителиальных выступов, окружающих отложения иммунных комплексов (зубчатый вид базальной мембраны). При серебрении трёхцветная окраска выявляет интрамембранозные фуксинофильные включения. В конечной стадии развивается коллапс капиллярных петель. В эпителии проксимальных канальцев определяются белковые и липидные включения. В поздних стадиях развиваются канальцевая атрофия и фиброз стромы почки.

**Иммуногистохимически:** выявляются мелкогранулярные диффузные отложения IgG и C3 в стенках капиллярных петель (редко IgM и IgA).

**ЭМ.** Прогрессирующие изменения клубочков подразделяют на 4 стадии:

I — мелкие электроплотные субэпителиальные отложения на наружной поверхности базальной мембраны и очаговое сглаживание малых отростков подоцитов;

II — появление «шипиков» из материала гломерулярной базальной мембраны на её эпителиальной стороне вокруг депозитов, сглаживание малых отростков подоцитов;

III — депозиты полностью погружены в базальную мембрану, мембрана утолщена;

IV — депозиты элиминируются, в мембране определяются пустоты (губчатость базальной мембраны, «изъеденная молью» мембрана).

**Исходы и осложнения.** Течение мембранозной гломерулопатии разнообразно: 70% больных, не получая лечения, чувствуют себя хорошо в течение нескольких лет; возможны спонтанные ремиссии с растворением иммунных комплексов и возвращением базальной мембраны к нормальной толщине (у 25% больных; причина неизвестна), у 10–20% пациентов быстро прогрессирует почечная недостаточность, наблюдается исход в нефросклероз.

#### НАСЛЕДСТВЕННЫЙ НЕФРИТ

Наследственный нефрит (синдром Олпорта; МКБ: Q87.8 Другие уточнённые синдромы врождённых аномалий, не классифицированные в других рубриках) — генетически неоднородное, врождённое заболевание, проявляется поражением клубочков из-за генетически обусловленного дефекта строения гломерулярной базальной мембраны, встречается у лиц обоего пола. Более тяжёлое течение наблюдается у мужчин, которые обычно умирают от почечной недостаточности к 40 годам. У части больных женщин также развивается почечная недостаточность, но у большинства из них продолжительность жизни не меняется. В любом случае характерны прогрессирующие нефропатия (почечная недостаточность) и глухота, связанная с поражением слухового нерва, возможны нарушения зрения, гематологические расстройства.

**Этиология и патогенез.** Мутация гена *COL4A5*, расположенного в X-хромосоме и ответственного за синтез полипептида  $\alpha 5$ , одного из компонентов коллагена базальной мембраны. В некоторых случаях обнаруживаются также дефекты  $\alpha 3$ ,  $\alpha 6$  и P-компонентов. Существуют множество подвидов синдрома и разные типы наследования.

**Клиническая картина.** Первые проявления болезни — бессимптомная гематурия и артериальная гипертензия — чаще возникают в детском возрасте. Почечная недостаточность редко развивается до 10-летнего возраста. В более позднем возрасте развиваются цилиндрурия, пиурия, протеинурия, азотемия и прогрессирующая почечная недостаточность (чаще у мужчин). У одной трети пациентов формируется нейросенсорная тугоухость, у 15% отмечают различные расстройства зрения, при некоторых формах возможны геморрагические диатезы, лейомиоматозы.

#### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически:** в начальной стадии развития болезни наблюдают увеличение, затем — прогрессирующее уменьшение и значительное уплотнение почки.

**СМ.** Клубочки поражаются всегда. Наиболее общие и ранние изменения — сегментарная пролиферация и склероз или их сочетание. Количество мезангиального матрикса увеличивается. У некоторых пациентов обнаруживаются фетальные клубочки. Часто клубочковые и канальцевые эпителиальные клетки приобретают пенный вид (в них накапливаются нейтраль-

ные жиры и мукополисахариды — «пенистые клетки»). По мере прогрессирования заболевания нарастают гломерулосклероз, сужение сосудов, атрофия канальцев, межпочечный фиброз и нефрокальциноз. Крайне редко в клубочках определяются полулуния.

**Иммуногистохимически** отложения Ig и комплемента не определяются.

**ЭМ.** Характерны изменения гломерулярной базальной мембраны — неравномерная её толщина (чередуются утолщённые и истончённые участки), разрывы и расслоения *lamina densa*. Подобные изменения обнаруживаются и в канальцевых базальных мембранах.

**Исходы и осложнения.** Прогноз переменный, эффективной терапии нет (единственный метод — трансплантация почек). В остальных случаях исход — вторично сморщенная почка и ХПН.

### Доброкачественная семейная гематурия

Доброкачественная семейная гематурия (болезнь тонкой базальной мембраны; МКБ: N07 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках) — наследственное заболевание, основным признаком которого — истончение базальной мембраны клубочка. В отличие от синдрома Олпорта, доброкачественная семейная гематурия протекает благоприятно и не приводит к развитию почечной недостаточности. Этиология и патогенез заболевания изучены плохо.

**Клиническая картина.** Заболевание проявляется во взрослом возрасте. Основным симптомом — рецидивирующие протеинурия и гематурия.

#### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически** характерных изменений нет.

**СМ.** Изменения в клубочках обычно не определяются, в эпителии канальцев — вакуоли, содержащие белок и липиды.

**Иммуногистохимически** Ig и комплемент не обнаруживаются.

**ЭМ.** Наблюдается истончение гломерулярной базальной мембраны.

**Исходы и осложнения.** Прогноз благоприятный, продолжительность жизни не уменьшается, почечная недостаточность не развивается.

### ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

Воспалительные гломерулопатии (гломерулонефриты) — группа заболеваний, характеризующихся воспалительными изменениями в клубочках. Гистологически характерна пролиферация клеток клубочков, которая может быть диффузной или очаговой.

**Клинически** гломерулонефриты часто характеризуются нефритическим синдромом, хотя во многих случаях, особенно при незначительных клубочковых изменениях, бывают представлены только частью нефрити-

ческого синдрома (например, гематурия), иногда преобладает протеинурия.

#### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**СМ.** Можно определить тип пролиферирующих клеток, ответственных за повышенную клеточность клубочков.

- При увеличении клеточности клубочков за счёт пролиферации мезангиальных клеток нефрит обозначают как мезангиально-пролиферативный.

- Когда (наряду с пролиферацией мезангиальных клеток) находят пролиферацию эндотелия, говорят об интракапиллярном пролиферативном гломерулонефрите.

- Некоторые формы гломерулонефритов, особенно у детей, сопровождаются появлением в клубочках нейтрофильных лейкоцитов, которые также увеличивают их клеточность.

- Пролiferация эпителиальных клеток (подоцитов и пристеночных, выстилающих капсулу почечного тельца) в ответ на повреждение ведёт к формированию полулуний — экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит (гломерулонефрит с полулуниями).

- Воспалительные изменения в клубочках могут быть связаны с иммунологическими механизмами, тромботическими осложнениями и др. Наиболее распространёнными и изученными являются иммунологические механизмы повреждения клубочков. Их можно разделить на 4 основных типа:

- 1) отложения ЦИК в клубочках;
- 2) образование иммунных комплексов на месте;
- 3) активация комплемента по альтернативному пути;
- 4) клеточно-опосредованные иммунные реакции.

- Гломерулонефрит, связанный с отложением ЦИК в клубочках, можно вызвать введением кролику чужеродного белка (например, бычьего альбумина). В течение 10–14 дней АТ против этого белка образуются в достаточном количестве, чтобы связать избыток Ag. Образующиеся иммунные комплексы проникают базальную мембрану клубочков и задерживаются в субэпителиальном пространстве. При ЭМ в этих случаях видны субэпителиальные «горбы», а при иммунофлюоресцентном исследовании (с анти-IgG- и анти-C3-сыворотками) видно периферическое гранулярное свечение. Чаше иммунные комплексы не проникают сквозь базальную мембрану клубочков и оседают в субэндотелиальной зоне или в мезангии. Локализация оседающих в клубочках иммунных комплексов зависит от многих факторов: размер и заряд иммунных комплексов, клубочковой гемодинамики, наличия вазоактивных веществ, функции мезангия, постоянства заряда гломерулярного барьера. Ag в ЦИК могут быть экзогенного (например, Ag стрептококка или вируса гепатита В) и эндогенного происхождения (например, ДНК при развитии волчаночного нефрита).

- При образовании комплексов «Ag–АТ» на месте циркулирующие АТ связываются либо с собственными Ag клубочков (аутоантитела), либо с Ag, которые не присущи клубочкам, но фиксированы в них (Ag бактерий, вирусов, ДНК и сами Ig). Наиболее известный пример нефрита в этой группе — синдром Гудпасчера (Ag — глобулярный домен коллагена типа IV). При иммуногистохимическом исследовании в этих случа-

ях выявляют линейные отложения IgG. Образование комплексов «Аг–АТ» ведёт к активации комплемента и развитию быстро прогрессирующего гломерулонефрита. Другой пример — нефрит Хеймана, который может быть аналогом идиопатической мембранозной нефропатии.

- Альтернативный путь активации комплемента представлен в патогенезе мезангиокапиллярного гломерулонефрита и болезни Берже.
- Хотя нет прямых доказательств того, что клеточно-опосредованные процессы являются причиной какой-либо формы гломерулонефрита у человека, в некоторых случаях обнаруживается мононуклеарная инфильтрация клубочков при отсутствии отложений Ig. Непрямые доказательства участия клеточно-опосредованного иммунитета получены в экспериментах, когда лимфоциты некоторых больных гломерулонефритом *in vitro* взаимодействуют с Аг клубочков.

### Острый постинфекционный гломерулонефрит

Острый постинфекционный гломерулонефрит (острый диффузный пролиферативный гломерулонефрит; МКБ: N00 Острый нефритический синдром) — болезнь, которая является следствием различных инфекций (стафилококк, пневмококк, спирохеты, вирусы), но наиболее часто его вызывает β-гемолитический стрептококк группы А. Это заболевание характеризуется клинически внезапным началом с развитием нефритического синдрома, а морфологические изменения в почках представлены диффузным увеличением количества клеток в клубочках.

#### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

- Нефритогенными являются только определённые типы β-гемолитического стрептококка группы А (в 90% случаев представлены типы 12, 4 и 1).
- Продолжительность латентного периода обычно 9–14 дней. У большинства больных при этом заболевании обнаруживается повышение титра АТ к одному или нескольким Аг стрептококка. Снижение уровня комплемента в плазме свидетельствует об участии системы комплемента. Появление гранулярных иммунных депозитов в клубочках предполагает участие в патогенезе иммунных комплексов (при ЭМ — электроноплотные депозиты на эпителиальной стороне базальной мембраны капилляров). Аг стрептококка часто не удаётся идентифицировать. Это может быть связано с тем, что они быстро выводятся из повреждённых клубочков или оказываются «замаскированными» Ig и комплементом.
- Гломерулярная базальная мембрана и Ig, повреждённые ферментом стрептококка (нейраминидазой), также способны выступать как Аг и участвовать в патогенезе острого гломерулонефрита (или одновременно с Аг стрептококка или в разное время).

**Клинически** типично развитие острого нефритического синдрома с олигурией, протеинурией, гематурией, развитием отёков и артериальной гипертензии через

9–14 дней после перенесённых фарингита или ангины, а также после поражений кожи в виде пиодермии, импетиго, рожи. Серологически обнаруживаются АТ к Аг стрептококка, часто определяется снижение сывороточного С3-комплемента в остром периоде. У большинства больных изменения возвращаются к норме через 2–4 нед.

#### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически:** почки несколько увеличены, набухшие, кора серовато-коричневая с мелким красным (или бледно-серым) крапом на поверхности и разрезе, пирамиды тёмно-красные («большая пёстрая почка»).

**СМ.** В течение первых 3–4 нед заболевания обнаруживаются следующие изменения:

- диффузное увеличение размеров клубочков и их отёчность;
- пролиферация клеток (эндотелия и мезангия) и инфильтрация нейтрофилами и макрофагами;
- облитерация просветов капилляров.
- Клубочки в патологический процесс вовлечены целиком, иногда может быть подчеркнута дольчатость клубочка или в отдельных клубочках формируются полулуния. Изменений гломерулярной базальной мембраны нет. При трёхцветной окраске выявляются фуксинофильные и расположенные субэпителиально «горбы».
- Тубулоинтерстициальные изменения незначительные, очаговые — *канальцевая атрофия, межпочечный отёк и лимфоидная инфильтрация*. В просветах канальцев можно обнаружить эритроцитарные *цилиндры*. Сосуды не изменены.
- Морфологические изменения быстро подвергаются обратному развитию (примерно к 8-й нед с момента начала заболевания), но небольшое диффузное накопление мезангиального матрикса и незначительная мезангиальная пролиферация могут сохраняться годами (при отсутствии клинических и лабораторных проявлений). Тяжёлое повреждение клубочков встречается редко (появляются *полулуния* в большом количестве), у таких больных быстро прогрессирует почечная недостаточность.

**Иммуногистохимически:** типичны гранулярные отложения IgG и С3 вдоль базальных мембран клубочков (соответственно положению фуксинофильных «горбов»), а также мезангиальные отложения. В некоторых случаях удаётся обнаружить в клубочках отложения IgM и С4.

**ЭМ.** Характерное изменение — *субэпителиальные «горбы»* из электроноплотного материала, которые иногда сочетаются с появлением субэндотелиальных и мезангиальных депозитов. Количество депозитов коррелирует с выраженностью воспалительной инфильтрации клубочков.

**Прогноз благоприятный,** процесс отложения иммунных комплексов является кратковременным, почечная недостаточность развивается редко.

### Мезангиокапиллярный гломерулонефрит

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит (мембранозно-пролиферативный, хронический гипокомплементный; МКБ: N00.5 Острый не-



фритический синдром, диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит) характеризуют *утолщение и диффузное удвоение базальной мембраны, пролиферация мезангиальных клеток*. Заболевание проявляется нефротическим синдромом (увеличение гломерулярных клеток отличает данную патологию от невоспалительных первичных гломерулопатий). Микроскопическая картина мембранозно-пролиферативного нефрита однотипна. Клубочки с увеличенным количеством клеток (больше за счёт пролиферации мезангиоцитов) имеют подчёркнутую дольчатость сосудистых петель. При серебрении, ЭМ и иммуногистохимически все разновидности мезангиокапиллярного гломерулонефрита можно подразделить на 3 типа.

**Клинически** развиваются нефротический синдром и/или нефритический синдром (острое или подострое снижение скорости клубочковой фильтрации, изменения осадка мочи, протеинурия в нефротическом диапазоне). У подавляющего большинства пациентов мезангиокапиллярный гломерулонефрит прогрессирует и приводит к развитию ХПН, несмотря на проводимую терапию.

- **Тип 1** (гломерулонефрит с субэндотелиальными депозитами; МКБ: N00.5 Острый нефритический синдром, диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит) характеризуется субэндотелиальными и мезангиальными отложениями.

#### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В большинстве случаев этот тип гломерулонефрита является идиопатическим, у части больных ассоциирован с вирусами гепатита В и С, Эпштейна–Барр, бактериальным эндокардитом, стрептококковой инфекцией и раком. У некоторых пациентов при этой форме гломерулонефрита обнаруживаются ЦИК, что указывает на участие в патогенезе активации комплемента по классическому пути.

#### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически** почки плотные, бледные с жёлтыми пятнами в корковом веществе. При длительном течении прогрессивно уменьшаются в размерах.

**СМ.** Клубочки **диффузно увеличены**, отмечается **мезангиальная пролиферация**, особенно централобулярная, что подчёркивает дольчатость клубочка (*лобулярный гломерулонефрит*) и **пролиферация эндотелиальных клеток**. Просветы капилляров при этом резко сужены или совсем не определяются. Наблюдаются также инфильтрация клубочков макрофагами и увеличение мезангиального матрикса. Выявляются *субэндотелиальные и мезангиальные отложения*, (фуксинофильные) *утолщение и удвоение контуров базальной мембраны* («трамвайные рельсы при импрегнации серебром») с распространением клеток мезангия и матрикса на периферию капиллярных петель и его расположение между базальной мембраной и эндотелием. При этом под эндотелием откладывается вещество новой базальной мембраны (*интерпозиция мезангия*).

**Иммуногистохимически** в большинстве случаев обнаруживаются гранулярные отложения **IgG, IgM, C3** (часто с C1q и/или C4) в капиллярных петлях и мезангии.

**ЭМ.** Видна *интерпозиция мезангия*, типичны *субэндотелиальные и мезангиальные плотные депозиты*, иногда можно увидеть и субэпителиальные «горбы». Ножки подоцитов, как правило, сглажены.

**Исходы и осложнения.** Прогноз — *неблагоприятный*, у большинства больных процесс прогрессирует. Исход — *вторично сморщенная почка и ХПН*.

- **Тип 2** (болезнь плотных депозитов; МКБ: N00.6 Острый нефритический синдром, болезнь плотного осадка) характеризуется наличием *лентовидных зон повышенной плотности*, локализующихся в центральных участках утолщённой гломерулярной базальной мембраны.

**Этиология и патогенез.** Этот гломерулонефрит является аутоиммунным заболеванием, при котором в крови больных определяются аутоантитела (IgG-C3-нефритический фактор), ответственные за активацию системы комплемента по альтернативному пути. Эти аутоантитела связываются с C3-конвертазой, которая активирует C3 с образованием C3b-компонента. Конвертаза под действием C3-нефритического фактора становится устойчивой к инактивации, которая поддерживается также пропердином. Клинические проявления гломерулонефрита типа 2 аналогичны типу 1, ЦИК у пациентов определяются не часто.

#### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически:** изменения аналогичны описанным при гломерулонефрите типа 1.

**СМ.** Изменения клубочков такие же, как при типе 1, хотя увеличение клеточности более разнообразно в разных клубочках. Интерпозиция мезангия (двуконтурность базальной мембраны при серебрении) встречается реже.

**Иммуногистохимически:** в отличие от типа 1, выявляются только псевдолинейные, часто прерывистые отложения C3 в капиллярных петлях и очень редко Ig и другие компоненты комплемента (C1q, C4).

**ЭМ.** Патогномоничным являются *лентовидные зоны повышенной плотности*, локализующиеся в центральных участках утолщённой гломерулярной базальной мембраны (болезнь электроноплотных депозитов). Электроноплотные отложения появляются также в мембранах капилляров вокруг канальцев и в области эластических мембран артериол.

**Исходы и осложнения.** Прогноз — *неблагоприятный*, у большинства больных процесс неуклонно прогрессирует, несмотря на проводимое лечение. Исход — *вторично сморщенная почка и ХПН*.

- **Тип 3** (МКБ: N00.5 Острый нефритический синдром, диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит) характеризуется сочетанием изменений, типичных для типов 1 и 2, часто встречаются субэндотелиальные, мезангиальные и субэпителиальные депозиты при ЭМ.

#### ЭКСТРАКАПИЛЛЯРНЫЙ ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит (быстро прогрессирующий, подострый, злокачественный, гломерулонефрит с

полулуниями и др.; МКБ: N01 Быстро прогрессирующий нефритический синдром) — тяжёлая форма, при которой большинство клубочков окружают скопления клеток в пространстве капсулы почечного тельца. Полагают, что первичен разрыв стенки капилляра, через который в полость эпителиальной капсулы проникают иммунные комплексы и моноциты, что и является причиной образования полулуний. Моноциты трансформируются в макрофаги и по наружному листку эпителиальной капсулы вместе с его клетками формируют скопление эпителиоидных клеток (как при образовании гранулём). Это скопление имеет форму полулуния и постепенно сдавливает капиллярный клубочек, серьёзно затрудняя и даже прекращая образование первичной мочи с развитием олигоурии и анурии. Такой гломерулонефрит обычно начинается как очаговый и сегментарный гломерулит. Спавшиеся капиллярные петли пропитываются фибрином. По мере прогрессирования процесса полулуния приобретают фиброзный характер. В финале клубочек полностью облитерируется.

Появление полулуний может быть проявлением большого числа заболеваний, поэтому для диагностики необходимо использование и других критериев, отражённых в табл. 14-3.

### Этиология и патогенез

В 40% случаев быстро прогрессирующий гломерулонефрит связан с системными заболеваниями, в 60% — первичное поражение почек (половина из них идиопатические), треть связана с АТ к базальной мембране клубочков, остальные с иммунными комплексами.

- Идиопатический (малоиммунный) гломерулонефрит с полулуниями. Диагноз устанавливается после исключения участия в патогенезе иммунных комплексов и при отсутствии васкулита. Иммунные комплексы в клубочках при этом обнаруживают очень редко или не обнаруживают вовсе.
- Важный патогенетический фактор формирования полулуний — выход фибрина в просвет капсулы почечного тельца, который постоянно обнаруживается при этом типе гломерулонефрита. Применение антикоагулянтов для лечения экспериментального быстро прогрессирующего гломерулонефрита предохраняет от накопления фибрина в просветах капсул и предотвращает пролиферацию эпителиальных клеток капсулы. Вероятно, фибрин и другие белки плазмы крови, ответственные за формирование полулуний, попадают в просвет капсулы почечного тельца через разрывы в воспалённых капиллярах клубочков (подтверждается тем, что полулуния часто оказываются связанными с полями сегментарного некроза в клубочках).
- Фибрин и его компоненты являются также стимулом для миграции макрофагов. Такие макрофаги, проли-

**Таблица 14-3. Дифференциальная диагностика гломерулонефритов с полулуниями**

Состояние	СМ	ЭМ	Иммунофлюоресценция
Идиопатический (малоиммунный) гломерулонефрит с полулуниями	Полулуния и пролиферация клеток в самом клубочке	Нет изменений	Нет изменений
Анти-ГБМ*-гломерулонефрит	Полулуния и сегментарная пролиферация клеток в клубочке	Нет изменений	Линейные отложения IgG и C3
Постинфекционный гломерулонефрит	Полулуния, пролиферация клеток в самом клубочке и экссудативные изменения	Интракапиллярные депозиты и субэпителиальные «горбы»	Периферические, гранулярные отложения IgG и C3
Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит	Полулуния, подчёркнутая дольчатость клубочков, интерпозиция мезангия	Субэндотелиальные депозиты, интерпозиция мезангия	Периферические гранулярные отложения C3 и пропердина
IgA-нефропатия/ пурпура Шёнлейна–Геноха	Полулуния и пролиферация клеток в самом клубочке	Мезангиальные депозиты	Мезангиальные отложения IgA, иногда в сочетании с C3, IgG, IgM
СКВ	Полулуния, феномен «проволочных петель», гематоксилиновые тельца	Субэндотелиальные и мезангиальные депозиты, депозиты в виде отпечатков пальцев, перитубулярные депозиты	Мезангиальные и периферические отложения IgG, IgA, IgM, C3, C4, Clq
Системный васкулит	Полулуния и фокальный артериит	Нет изменений	Нет изменений

\*ГБМ — гломерулярная базальная мембрана.

ферирующие эпителиальные клетки и ПЯЛ, образуют «клеточные» полулуния, позднее «фиброзно-клеточные» («фиброзно-эпителиальные») полулуния, которые составляют фибробласты.

- Постинфекционный гломерулонефрит со злокачественным течением также характеризуется образованием полулуний. Гломерулонефрит с полулуниями развивается также при системных заболеваниях (мезангиокапиллярном гломерулонефрите, IgA-нефропатии, болезни Шёнляйна–Геноха, СКВ и системном васкулите).

**Клинически:** быстро прогрессирующий гломерулонефрит (почечная недостаточность, злокачественная артериальная гипертензия, отёки, протеинурия).

#### Патоморфология

**Макроскопически:** почки увеличены, дряблые; кора широкая, жёлто-серая, тусклая с красным крапом, резко ограничена от тёмно-красных пирамид — «*большая пёстрая почка*», или красная, сливается с пирамидами — «*большая красная почка*».

**СМ** (рис. 14-2 на вклейке). Полулуния могут занимать только отдельные сегменты пространства капсулы почечного тельца или полностью окружать клубочек. Их развитие проходит несколько стадий: от *клеточных полулуний к фиброзно-клеточным*, а затем *фиброзным*. Клетки в клеточных полулуниях имеют разную форму, от веретеновидных до овоидных, часто смешаны с нейтрофилами и фибрином. Нередко наблюдаются фигуры митозов и гигантские многоядерные клетки. В течение нескольких недель в полулуниях развиваются процессы организации с формированием соединительнотканного матрикса, который хорошо выявляется при серебрении. В итоге *сегментарные полулуния* включаются либо в капсулу клубочков, либо в клубочки (*очаги сегментарного склероза*). Полулуния, полностью окружающие клубочки, вызывают *тотальный склероз*. Наблюдаются также отёк, инфильтрация и склероз стромы, атрофия канальцев.

**Исход** — *вторично сморщенная почка*, рано наступает *почечная недостаточность*.

#### Анти-ГБМ-гломерулонефрит

Анти-ГБМ-гломерулонефрит (МКБ: N05 Нефритический синдром неуточнённый) — аутоиммунное заболевание, разновидность гломерулонефрита с полулуниями.

#### Этиология и патогенез

Анти-ГБМ-нефрит — заболевание, вызываемое АТ против компонентов клубочковой базальной мембраны (глобулярного домена коллагена типа IV). У всех пациентов с этим заболеванием в крови определяются специфические АТ одного типа. Иммунная атака приводит к развитию быстро прогрессирующего гломерулонефрита с полулуниями. Среди больных анти-

ГБМ-нефритом 80% мужчин, средний возраст которых к началу заболевания составляет 29 лет. По причине перекрёстного реагирования АТ с альвеолярными базальными мембранами у многих из пациентов одновременно с почечной симптоматикой развиваются лёгочные кровотечения, иногда угрожающие жизни. Одновременное поражение почек и лёгких — синдром Гудпасчера.

**Синдром Гудпасчера** — аутоиммунное заболевание, проявляющееся лёгочным кровотечением в сочетании с тяжёлым прогрессирующим гломерулонефритом. В крови циркулируют АТ к коллагену типа IV (Гудпасчера Ag) базальной мембраны почечных клубочков. **Клинически:** характерно поражение лёгких (опережает поражение почек) — повторные лёгочные кровотечения с развитием дыхательной недостаточности; быстро прогрессирующий гломерулонефрит с развитием почечной недостаточности: гематурия, протеинурия, АТ против Ag базальной мембраны клубочков почки; гриппоподобный синдром: лихорадка, миалгии, артралгии, слабость.

#### Патоморфология

Специфических для анти-ГБМ-гломерулонефрита изменений при макроскопическом, СМ- и ЭМ-исследовании не существует, и диагноз анти-ГБМ-нефрита устанавливается только при иммуногистохимическом исследовании.

**Имуногистохимически** характерны *линейные отложения IgG и C3 в базальной мембране капиллярных петель клубочков*. Линейные отложения IgG иногда определяются и при других заболеваниях почек (диабетическая нефропатия). Однако при СД линейные отложения не являются отражением специфической иммунной реакции и обычно содержат альбумины и фибриноген. Диагноз анти-ГБМ-гломерулонефрита устанавливают при обнаружении взаимодействия плазмы пациента с нормальными базальными мембранами человека.

**Исходы и осложнения** аналогичны описанным выше при экстракапиллярном пролиферативном гломерулонефрите. У большинства пациентов с анти-ГБМ-нефритом ремиссия наступает при иммуносупрессивной терапии и переливании плазмы (улучшение функции почек и прекращение кровохарканья). Лечение более эффективно на ранних стадиях заболевания, когда ещё не полностью сформированы полулуния и не развилась почечная недостаточность.

#### Болезнь Берже

IgA-нефропатия (болезнь Берже; МКБ: N02 Рецидивирующая и устойчивая гематурия) — заболевание аутоиммунной природы. Как особая форма была выделена менее 30 лет назад,

когда появилась возможность иммунофлюоресцентного исследования. Характеризуется появлением IgA в мезангии при отсутствии клинических поражений других органов. В некоторых странах — основная форма гломерулонефрита.

### Этиология и патогенез

Этиология и патогенез болезни Берже неясны. Считают, что главную роль в патогенезе играют *иммунные комплексы*, содержащие IgA, которые находят у взрослых больных IgA-нефропатией. У большинства пациентов (70%) в крови обнаруживаются агрегаты из IgA и фибронектина. Кроме осаждения ЦИК в мезангии, возможно и их образование на месте. При болезни Берже также обнаружены *аутоантитела* к ядерным Ag и компонентам клубочка. *Антигенная гипотеза* связывает возникновение IgA-нефропатии с вирусными, бактериальными и пищевыми Ag. Возможность участия инфекционных агентов объясняет частоту рецидивов гематурии после перенесённых инфекций респираторных путей и ЖКТ. Роль пищевых Ag могут подтвердить развитие нефропатии у больных с глютенчувствительной энтеропатией (целиакией), а также обнаружение в мезангии некоторых белков молока. Иммунные комплексы, содержащие IgA, активируют в мезангии комплемент по альтернативному пути (в мезангии обнаруживаются IgA, C3 и пропердин, а C1q и C4, ответственные за классический путь активации, не определяются). Определённую роль в развитии IgA-нефропатии играет и генетическая предрасположенность: у некоторых пациентов выявлено увеличение частоты HLA-DR4.

**Клинически:** IgA-нефропатия наиболее часто встречается у молодых мужчин, пик заболеваемости приходится на возраст от 15 до 30 лет. Выделяют 2 формы заболевания: рецидивирующая макрогематурия (у 90% больных) и бессимптомная микрогематурия со слабой протеинурией. Иногда заболевание проявляется ОПН, ХПН, тяжёлой артериальной гипертензией или нефротическим синдромом (менее 20%), которые и определяют неблагоприятный прогноз.

### Патоморфология

**Макроскопически:** почки бледные, плотные, с жёлтым крапом в коре.

**СМ.** В большинстве случаев основным и единственным проявлением патологии клубочков являются *мезангиальная пролиферация*, а также расширение мезангиальных пространств и *накопление матрикса*. В тяжёлых случаях в клубочках — *сегментарные некрозы, полулуния и склероз*. Обычны также «ги-

алиновый материал» в мезангии (*иммунные депозиты* и диффузные, иногда неправильно распределённые *отложения IgA*) или его набухание (может быть единственным признаком повреждения).

**Иммуногистохимически** обнаруживают гранулярные мезангиальные отложения IgA часто в сочетании с C3-компонентом комплемента и с IgG (редко). Отложения IgA в стенках капилляров клубочков обнаруживают в тяжёлых случаях, что определяет менее благоприятный прогноз.

**ЭМ:** увеличение мезангиального матрикса и мезангиальной клеточности, а также электроноплотные депозиты в мезангии (типично расположение этих депозитов непосредственно под парамезангиальной базальной мембраной).

**Исходы и осложнения.** Прогноз *вариабельный*: заболевание имеет доброкачественное течение. 20-летняя выживаемость — около 50%. У меньшей части больных (20%) развивается почечная недостаточность, в этих случаях проводимое лечение безуспешно, а больным показана трансплантация почки. IgA часто обнаруживается в трансплантате после пересадки, однако функция его при этом не ухудшается. Факторы, предопределяющие плохой прогноз: пожилой возраст в начале заболевания, выраженная протеинурия, артериальная гипертензия и обнаружение полулуний или сегментарного склероза при биопсии почки.

### IgM-нефропатия

У части больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом при иммунофлюоресцентном исследовании определяются отложения только IgM. Такие случаи клинически протекают более тяжело, часто с развитием нефротического синдрома, резистентного к стероидной терапии, быстрым развитием артериальной гипертензии и формированием почечной недостаточности. Эти особенности клиники позволили выделить с недавнего времени IgM-нефропатию как отдельную разновидность мезангио-пролиферативного гломерулонефрита.

### Диффузный фибропластический гломерулонефрит

Диффузный фибропластический (терминальный) гломерулонефрит (*диффузный склероз почки*) — последняя стадия развития многих форм, её характеризуют *полный склероз большинства клубочков* (за счёт резкого увеличения мезангиального матрикса) и *гиалиноз* (за счёт гипер-

продукции материала базальной мембраны) (рис. 14-3 на вклейке). В меньшей степени он зависит от разрастания фибрилл коллагена. Наблюдается также интерстициальный фиброз. *Клинически:* признаки протеинурии и ХПН.

#### ДРУГИЕ ФОРМЫ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ

Другие формы гломерулонефритов (МКБ: N08\* Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках) характеризуют диффузная или очаговая пролиферация мезангиоцитов, очаговое утолщение базальной мембраны капилляров, её очаговое удвоение. Такие изменения получили название мезангиопролиферативного гломерулонефрита, они являются морфологическим эквивалентом большого числа различных заболеваний с разным патогенезом, клиническим течением и прогнозом.

- **Мезангиопролиферативный гломерулонефрит** может быть проявлением наследственных гломерулопатий (синдрома Олпорта или болезни тонкой гломерулярной мембраны), оста-

точных явлений после перенесённого острого гломерулонефрита, других первичных (болезнь Берже, IgM-нефропатия) или вторичных (СКВ, болезнь Шёнляйна–Геноха) гломерулонефритов.

**Клинически:** признаки хронического воспаления клубочков (протеинурия, гематурия, артериальная гипертензия, изменение скорости клубочковой фильтрации).

**Патоморфологические изменения:** пролиферация мезангиальных клеток и матрикса.

- Такой же перечень различных заболеваний можно составить и для такой формы, как **очаговый сегментарный мезангиопролиферативный гломерулонефрит**.

**Клинически:** слабо или умеренно выраженные признаки воспаления клубочков (изменения осадка мочи и снижение скорости клубочковой фильтрации различной степени).

**Патоморфологические изменения** — сегментарные участки пролиферации и некроза занимают менее 50% клубочков, иногда с образованием полулуний. Некоторые диагностические критерии гломерулопатий, сопровождающихся мезангиальной пролиферацией, отражены в табл. 14-4.

Таблица 14-4. Дифференциальная диагностика гломерулопатий, протекающих с мезангиальной пролиферацией

Заболевание	Иммунофлюоресценция	ЭМ	Клинико-лабораторные проявления
Болезнь тонкой гломерулярной базальной мембраны	Иммунные депозиты не определяются	Истончение lamina densa ГБМ*	Возрастная гематурия, реже протеинурия
Синдром Олпорта	Иммунные депозиты не определяются	Расщепление lamina densa ГБМ	Возрастная гематурия, реже протеинурия, ухудшение функции почек
Бактериальный эндокардит	Отложения IgG и C3 в мезангии	Мезангиальная пролиферация и электроноплотные депозиты в мезангии	Лихорадка и выделение культур микробов из крови
Волчаночный нефрит	Отложения IgG и C3 в мезангии	Мезангиальная пролиферация и электроноплотные депозиты в мезангии	Системные проявления и АТ к двухцепочечной ДНК
Разрешившийся острый гломерулонефрит	Отложения IgG и C3 в мезангии, реже отложения IgM	Мезангиальная пролиферация	Минимальные изменения в моче в виде протеинурии и микрогематурии

\*ГБМ — гломерулярная базальная мембрана.

### Амилоидная нефропатия

Амилоидная нефропатия (почечный амилоидоз; МКБ: E85 Амилоидоз, N08\* Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках) характеризуется отложением в почках различных внеклеточных белков, которые имеют общие морфологические свой-

ства, специфически окрашиваются конго красным и имеют характерное свечение в поляризованном свете. Амилоидоз развивается при многих заболеваниях, амилоид может откладываться в разных тканях, вызывая сдавление их структур и нарушение функций. Почки практически всегда поражаются при системном амилоидозе, в первую очередь происходит пораже-

ние клубочков. В результате повышается проницаемость клубочкового фильтра и возникает протеинурия.

**Этиология и патогенез** амилоидоза рассмотрены в главе 2 «Повреждения» (раздел «Стромально-сосудистые дистрофии»).

**Клинически** амилоидоз почек проявляется неспецифической протеинурией (т.е. и альбумины, и глобулины примерно поровну представлены в моче). Приблизительно у 60% пациентов тяжёлая протеинурия приводит к развитию нефротического синдрома, гематурия развивается редко. Постоянно наблюдают нефрогенную артериальную гипертензию.

### Патоморфология

При развитии амилоидной нефропатии различают несколько стадий: латентную; протеинурическую; нефротическую; азотемическую (уремическую).

**Макроскопически:** в протеинурической стадии наблюдаются увеличение и уплотнение почек, поверхность их бледно-серая или жёлто-серая; на разрезе имеет характерный сальный блеск, кора широкая, матовая, пирамиды — серо-розовые (*большая сальная почка*). В нефротической стадии почки большие, плотные, восковидные, серо-розового цвета, граница между корковым и мозговым веществом стёртая (*большая белая почка*). В азотемической стадии почки обычных размеров или несколько уменьшены, очень плотные, с множеством рубцовых западений на поверхности (*амилоидно-сморщенная почка*).

**Светооптическая микроскопия.** Амилоидоз почки иллюстрирован на [рис. 14-4](#) и [14-5](#) (см. на вклейке).

- В латентной стадии наблюдаются *утолщение и двухконтурность гломерулярной мембраны капилляров*. Цитоплазма эпителия канальцев и их просветы содержат большое количество белковых гранул, отложения белков находят в строме мозгового вещества.
- В протеинурической стадии *отложения амилоида* в клубочках преимущественно *мезангиальные*, что вызывает их *диффузное расширение* без увеличения клеточности. Это быстро приводит к облитерации просветов капилляров. Наблюдается отложение амилоида и в артериолах. В строме мозгового вещества развивается склероз.

- В нефротической стадии отложения амилоида приобретают *вид узловых масс* эозинофильного материала, что может напоминать диабетический гломерулосклероз. Однако (в отличие от диабетического гломерулосклероза) амилоид окрашивается конго красным, а также даёт зеленоватое свечение в поляризованном свете при этой окраске. Амилоид обнаруживается в *капиллярных петлях большинства клубочков, в артериолах и артериях, в мембранах канальцев*. Просвет канальцев расширен, забит цилиндрами, в эпителии их также много липидов. Наблюдается диффузный склероз стромы мозгового вещества.
- В конечной стадии амилоидоза структуры клубочков *облитерируются*, и клубочки выглядят как крупные *аморфные эозинофильные шарики*. Склероз стромы охватывает и корковое, и мозговое вещество.

**Иммуногистохимия.** АТ против κ- и Х-цепей и сывороточного белка SAA дают возможность иммуногистохимически отличать 2 формы амилоидоза. Часто в клубочках иммуногистохимически обнаруживаются также Ig и другие белки плазмы крови (неспецифическое отложение).

**ЭМ** представляет надёжный метод для идентификации амилоида, который имеет вид линейных фибрилл. Впервые фибриллы можно увидеть в мезангиальных полях, при этом малые ножки подоцитов отделены от базальной мембраны и сглажены. Эпителиальные клетки отодвинуты фибриллами амилоида, которые часто направлены перпендикулярно к базальной мембране. Тяжесть повреждения эпителиальных клеток коррелирует с уровнем протеинурии.

**Исходы и осложнения.** Развиваются ОПН или ХПН, инфекции (пневмония, рожа, паротит), инфаркты, кровоизлияния, сердечная недостаточность. Прогноз неблагоприятный.

## Реноваскулярная гипертензия

Реноваскулярная гипертензия (МКБ: I15.0 Реноваскулярная гипертензия) — синдром, связанный со стенозом или полной облитерацией просвета почечных артерий. Приводит к возникновению артериальной гипертензии, которая излечима при восстановлении проходимости сосудов. В большинстве случаев (90–95%) причина патологии — атеросклероз. С этим связана наибольшая частота развития синдрома у пожилых мужчин (после 55 лет).

**Этиология и патогенез.** Патогенез артериальной гипертензии при стенозе почечных артерий связан с гиперплазией юкстагломерулярного аппарата, в результате которой развивается повышение продукции ренина, ангиотензина II и альдостерона, задержка натрия и воды, чем и объясняется повышение АД.

**Клиническая картина.** Основным симптом — повышение АД.

### Патоморфология

Если стеноз почечной артерии возникает вследствие атеросклероза, атеросклеротическая бляшка располагается обычно в области устья, приводя к сужению проксимальной части сосуда. Левая артерия поражается чаще, чем правая. Иногда развитие стеноза почечных артерий связано с формированием аневризмы брюшного отдела аорты.

Размеры почки уменьшаются незначительно. Клубочки, артериолы и артерии выглядят нормальными. Часто определяются очаги канальцевой атрофии. Наблюдаются гиперплазия, повышенная зернистость и удлинение юкстагломерулярного аппарата. При длительном существовании реноваскулярной гипертензии в артериях почек могут возникнуть изменения, вызванные повышенным АД.

**Исходы и осложнения.** Прогноз переменный. Остро наступающая ренальная гипертензия обратима при восстановлении кровотока в ишемизированной почке. Более чем в половине случаев лечебный эффект достигается хирургической реваскуляризацией, ангиопластикой или нефрэктомией. При длительном течении развиваются нефроцирроз и ХПН.

### Фибромускулярная дисплазия

Фибромускулярная дисплазия (МКБ: Q27.2 Другие пороки развития почечной артерии) — патологический процесс, характеризующийся фиброзом и фибромускулярным стенозом почечной артерии неатеросклеротической природы, чаще развивающимися у молодых женщин. Представляет важную причину развития реноваскулярной артериальной гипертензии. Стеноз часто распространяется и на ветви почечной артерии, что делает реваскуляризацию невозможной.

**Этиология:** мутации гена коллагена *COL3A1* (OMIM 135580, локус 2q31, Ж).

**Клинически:** расслоение аорты, инсульты, хромота, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия вследствие гиперплазии почечной артерии.

**Патоморфология.** Под термином «фибромускулярная дисплазия» объединены несколько типов изменений почечных артерий. Чаще всего процесс характеризуется двухсторонним фиброзом средней оболочки дистальных двух третей почечных артерий и их крупных ветвей. В некоторых случаях участок фиброза средней оболочки расположен между проксимальными двумя третями почечных артерий, что создаёт картину бус на ангиограммах. Такие изменения могут быть и двух- и односторонними. Интима при этом не изменена. Примерно в 10% случаев единственное изменение артерий — повышение клеточности средней оболочки на коротком участке, которое сопровождается развитием стеноза. Редко в качестве основного изменения артерий развивается фиброплазия интимы, проявляющаяся накоплением неорганизованной клеточной фиброзной ткани. Часто отмечается удвоение внутренней эластической мембраны.

**Исходы и осложнения.** Прогноз зависит от формы поражения артерий. Состояние пациентов с фиброзом средней оболочки обычно не ухудшается, в то время как при гиперплазии средней оболочки часто наблюдаются прогрессирование процесса и исход в нефросклероз и почечную недостаточность.

## Инфаркты почек

Инфаркты почек (МКБ: N28.0 Ишемия или инфаркт почки) — участки некроза почечной ткани, появившиеся в результате внезапного нарушения кровоснабжения. Размер инфаркта зависит от калибра поражённого сосуда. Изредка наблюдается двухсторонний кортикальный некроз — частичный или полный некроз коры обеих почек при сохранности мозгового вещества. Наиболее часто корковый некроз развивается при преждевременной отслойке плаценты, шоке различной этиологии (гиповолемическом или эндотоксическом), отравлении этиленгликолем.

**Этиология и патогенез.** Повреждения, развивающиеся при инфарктах, — ишемические по происхождению, связаны с артериальной обструкцией. В большинстве случаев в основе обструкции лежит эмболия или тромбоз ветвей почечных артерий. Инфаркты, захватывающие почку целиком при окклюзии главной почечной артерии,

встречаются редко, в таких условиях почка полностью утрачивает свои функции.

- Основные источники эмболов: 1) пристеночные тромбы, сопровождающие инфаркт миокарда; 2) засстойные тромбы при нарушениях сердечного ритма; 3) тромботические наложения на клапанах сердца при эндокардитах; 4) части разрушающихся атеросклеротических бляшек аорты. Миграция эмболов в сосуды почек приводит к резкому нарушению кровоснабжения и развитию инфарктов.
- Причиной окклюзии ветвей почечных артерий может быть тромбоз, осложняющий атеросклеротические изменения артерий или изменения при узелковом полиартериите.
- Просветы мелких ветвей почечных артерий могут быть резко уменьшены при злокачественной гипертензии, склеродермии, гемолитико-уремическом синдроме.
- Окклюзия мелких сосудов эритроцитами при серповидно-клеточной анемии также может стать причиной почечных инфарктов, особенно в области сосочков почек. Снижение кровотока ведёт к развитию инфарктов в ткани почек.
- Геморрагические инфаркты почек развиваются в результате тромбоза почечных вен, который может осложнять тяжёлую дегидратацию или развиваться у больных с септическим тромбофлебитом и состояниями, связанными с гиперкоагуляцией. Эмболия атероматозными массами при атеросклерозе развивается спонтанно или бывает спровоцирована ангиографией.

**Клиническая картина.** Инфаркт почек проявляется острыми болями в области поясницы или живота и гематурией.

#### Патоморфология

**Макроскопически:** ишемический некроз выглядит как очаг бесструктурной массы серовато-жёлтого цвета, различного размера, клиновидной формы, основанием обращён в сторону капсулы органа. Острый инфаркт окаймлён геморрагической зоной. Заживающий инфаркт выглядит как чётко очерченный западающий участок склероза.

**Микроскопически:** все структуры в зоне повреждения некротизируются, в участках старых инфарктов обнаруживаются облитерированные клубочки, атрофичные канальцы, межзубочный фиброз и лимфоцитарная инфильтрация. Дистрофическое обызвествление обычно обнаруживается в старых инфарктах. Возможна пролиферация эпителиальных клеток капсул клубочков, вплоть до образования полулуний.

**Исходы и осложнения.** Исход зависит от калибра и количества поражённых сосудов. Повторные инфаркты приводят к развитию нефросклероза

(нефроцирроза), который ничем не отличается от нефросклероза при хроническом пиелонефрите. Если при этом утрачен значительный объём почечной паренхимы, то развиваются артериальная гипертензия и почечная недостаточность.

## ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

Тубулоинтерстициальные поражения — группа заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением интерстициальной ткани и канальцев почки.

### ОСТРЫЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Острые тубулоинтерстициальные нефриты (МКБ: N10 Острый тубулоинтерстициальный нефрит) — группа заболеваний, для которых характерно иммунное воспаление преимущественно межзубочной ткани почек с последующим вовлечением в процесс паренхимы (канальцев), отсюда термин — тубулоинтерстициальный нефрит. Сопровождается отёком и/или фиброзом. Различают острую и хроническую формы. Для обеих характерны инфильтрация лимфоцитами, плазмócитами при небольшом количестве нейтрофилов. Интерстиций отёчен при острых формах и фиброзирован при хронических. Тубулоинтерстициальный нефрит подразделяют на первичный (при отсутствии изменений в клубочках) и вторичный (при сочетании с клубочковыми поражениями).

#### Этиология и патогенез

Выделяют следующие причины острого тубулоинтерстициального нефрита.

- Токсические (реакция на ЛС, особенно антибиотики, сульфаниламиды и анальгетики, а также диуретики [гипотиазид, фуросемид], НПВС; тяжёлые металлы).
- Инфекционные (вирусы, бактерии, микоплазмы, токсоплазмы, лептоспиры, бруцеллы).
- Иммунологические (например, осложнения трансплантации).
- Ангиогенные (васкулиты).
- Онкогенные (лейкозы, злокачественные лимфомы).
- Метаболические (гиперкальциноз, гипокалиемия).
- Наследственные.

В патогенезе основное значение имеют иммуннопатологические механизмы (иммунокомплексный, антительный, клеточный иммунный цитотоксический). Часто находят АТ к базальной мембране



канальцев или отложение иммунных комплексов в канальцевой базальной мембране либо в перитубулярных капиллярах.

**Клиническая картина.** Острый лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит развивается через 2–40 дней (в среднем 15 дней) после приёма определённых ЛС и представляет проявление реакции гиперчувствительности. У пациентов возникают лихорадка, эозинофилия, гематурия, незначительная протеинурия, стерильная пиурия и кожная сыпь в 25% случаев. Приблизительно в 50% случаев наблюдается повышение сывороточного креатинина или ОПН с олигурией. После отмены ЛС через несколько месяцев все показатели возвращаются к норме.

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически:** почки увеличены в размерах, отёчны.

**Микроскопически:** отёк интерстиция и инфильтрация лимфоцитами, макрофагами (лимфогистиоцитарный) и плазмócитами (плазмócитарный) или эозинофилами (эозинофильный). Иногда в интерстиции можно увидеть гигантские клетки и гранулёмы (гранулематозный — при применении метициллина и тиазида). Клеточный инфильтрат располагается периваскулярно и, проникая в межканальцевые пространства, разрушает нефроциты. Канальцевые изменения — дистрофия и некроз, очаговое сливание клеток с последующей регенерацией. Просветы канальцев растянуты, содержат цилиндры. Клубочки и кровеносные сосуды обычно выглядят нормальными.

**При ЭМ и иммунофлюоресцентных исследованиях** можно увидеть линейные отложения IgG и C3 вдоль базальной мембраны канальцев при отсутствии клубочковых изменений.

**Исходы и осложнения.** Исходы варьируемы, зависят от причины и длительности воздействия этиологического агента. Лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит может закончиться благополучно через несколько месяцев после отмены ЛС. Возможно развитие ОПН.

### ХРОНИЧЕСКИЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Хронический интерстициальный нефрит (фиброз; МКБ: N11 Хронический тубулоинтерстициальный нефрит) — группа заболеваний, характеризующихся диффузным интерстициальным фиброзом с атрофией канальцев и клеточной инфильтрацией. Иногда хронический интерсти-

циальный нефрит развивается в исходе острого, но в большинстве случаев возникает первично.

**Этиология и патогенез.** Хронический интерстициальный нефрит обусловлен воздействием следующих факторов: 1) бактериальные инфекции; 2) обструкция мочевыводящих путей; 3) аналгетическая нефропатия; 4) радиационные повреждения; 5) синдром Шёгрена; 6) саркоидоз (неказеозные гранулёмы с гигантскими клетками); 7) нефронофтиз. В патогенезе основная роль принадлежит иммунопатологическим реакциям (в основном, клеточный иммунный цитолиз).

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически:** почки уменьшены, уплотнены, поверхность неровная.

**СМ.** Склероз (особенно периваскулярный) и лимфоцитарная инфильтрация стромы, дистрофия эпителия канальцев.

**ЭМ.** Базальная мембрана канальцев фенестрирована и утолщена.

**Исходы и осложнения.** В исходе развивается различной степени нефросклероз. Как осложнение развивается ХПН.

### ОСТРЫЙ КАНАЛЬЦЕВЫЙ НЕКРОЗ

Острый канальцевый некроз (некротический нефроз, некронефроз; МКБ: N17.0 Острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом) — остро развивающееся заболевание с преимущественным некротическим поражением эпителия канальцев почки, приводящим к ОПН. Острый канальцевый некроз — наиболее частая причина ОПН. По этой причине иногда понятия ОПН и канальцевый некроз считают эквивалентными. По причине возникновения некротический нефроз делят на ишемический и токсический.

### Этиология и патогенез

- Причины ишемического острого канальцевого некроза (вазомоторная нефропатия):
  - † резкое снижение АД (шок; уменьшение ОЦК; акушерские осложнения: отслойка плаценты, послеродовое кровотечение, аборт); сосудистые причины (стеноз почечной артерии, расслаивающая аневризма аорты, разрыв аневризмы брюшной аорты);
  - † значительная потеря электролитов и обезвоживание (длительная рвота, профузная диарея, ожоги, обезвоживание в результате больших операций, длительное применение диуретиков, слабительных средств).

- Чаще всего к ишемическому некронефрозу приводят шок или гипогидратация.
- Причины токсического острого канальцевого нефроза:
  - † экзогенные токсины: тяжёлые металлы [ртуть, свинец, висмут, хром, уран, платина (включая противораковое ЛС цисплатин)];
  - † ЛС (антибиотики, чаще всего аминогликозиды; сульфаниламиды; средства для наркоза — хлороформ, барбитураты; рентгеноконтрастные препараты);
  - † кислоты (серная, соляная, фосфорная, шавелевая);
  - † органические растворители [этиленгликоль (входит в состав антифриза), четырёххлористый углерод (оказывает также гепатотоксическое действие), диоксан];
  - † укусы ядовитых змей и насекомых;
  - † тяжёлые инфекции (холера, брюшной тиф, паратиф, дизентерия, сепсис, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз);
  - † массивный гемолиз и миолиз (гемоглинурический и миоглинурический нефрозы); переливание несовместимой крови, синдром длительного раздавливания, электротравма, обширные ожоги и тяжёлые операции;
  - † эндогенные интоксикации (кишечная непроходимость, перитонит, гепаторенальный синдром, токсикозы беременных).
- Почки чувствительны по отношению к воздействию токсинов, циркулирующих в крови. Возможно, это связано с тем, что приблизительно 25% сердечного выброса приходится на почечный кровоток, при этом создаются условия для большего воздействия циркулирующих в крови агентов именно на почечную ткань. Кроме того, эпителий канальцев при выполнении концентрационной функции контактирует с фильтрующимися токсинами в значительно большей дозе. Эпителиальные клетки почечных канальцев имеют высокий уровень энергообмена, что необходимо для выполнения ими транспортной функции. Любые токсины приводят к повреждению клеточного окисления или метаболизма в этих чувствительных клетках.
- Развитие острого канальцевого некроза связано с механизмами шока любой этиологии (травматического, токсического, гемолитического, бактериального) и нарушением почечной гемодинамики. При падении АД происходят спазм сосудов коры и сброс основной массы крови в вены мозгового вещества по шунтам. В связи с этим развиваются острая ишемия коры и полнокровие мозгового вещества с нарушением лимфооттока и развитием отёка интерстиция. Основным фактором, ответственным за увеличение уровня мочевины в крови и сывороточного креатинина, — уменьшение скорости клубочковой фильтрации (утечка фильтрата через повреждённую стенку канальцев имеет меньшее значение). В снижении скорости клубочковой фильтрации главную роль играют обструкция канальцев и вазоконстрикция (на уровне приносящих артериол). Обструкция канальцев цилиндрами повышает давление внутри канальцев (проксимальнее места обструкции) и в просветах капсул клубочков, что сопровождается уменьшением транскапиллярного давления и снижает фильтрацию. Констрикция артериол также ведёт к уменьшению фильтрационного давления в ка-

пиллярах клубочков и скорости клубочковой фильтрации. В развитии вазоконстрикции может играть роль высвобождение ренина, поскольку уменьшается реабсорбция ионов натрия и хлора в проксимальных канальцах, и высокая их концентрация обнаруживается в области плотного пятна. Поступление ионов кальция в ГМК сосудов также может приводить к вазоконстрикции.

**Клиническая картина.** Развиваются характерные изменения деятельности почек (олигурия, анурия, гиперазотемия, протеинурия, гематурия, цилиндрурия) и симптомы нарастающей азотемии: адинамия, потеря аппетита, тошнота, рвота. По мере нарастания азотемии (обычно уровень мочевины ежедневно повышается на 0,5 г/л), ацидоза, гипергидратации и электролитных нарушений появляются мышечные подёргивания, сонливость, заторможенность, усиливается одышка вследствие ацидоза и отёка лёгких и развиваются уремическая кома и смерть.

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Патоморфология некротического нефроза приведена на рис. 14-6. Выделяют следующие стадии острого канальцевого некроза: начальная (шоковая), олигоанурическая, стадия восстановления диуреза.

**Макроскопически** в различные стадии внешний вид почки одинаков: набухшие, увеличенные, отёкшие, капсула напряжена, легко снимается. Широкая бледно-серая кора резко отграничена от полнокровных тёмно-красного цвета пирамид. В интермедиарной зоне и лоханке — кровоизлияния.

**Микроскопически:** изменения зависят от стадии заболевания.

**Патологическая анатомия ишемической и нефротоксической ОПН.** Классические изменения — фокальный некроз эпителия канальцев с его отслоением от базальной мембраны и закупоркой просвета канальцев цилиндрами, состоящими из интактных или дегенерирующих эпителиальных клеток, остатков клеток, мукопротеина Тамма—Хорсфолла и пигментов. Скопление лейкоцитов в *vasa recta* наблюдается часто; клубочки и сосуды почек остаются интактными. Некроз наиболее выражен в прямой части (*pars recta*) проксимальных канальцев, но может быть также выражен в толстом восходящем колене петли Хенле. При нефротоксической ОПН морфологические изменения наиболее выражены в извитых и прямых проксимальных канальцах. Некроз эпителиальных клеток менее выражен.

- В начальной (шоковой) стадии наблюдаются венозное полнокровие пирамид и ишемия коры (капилляры клубочков спавшиеся, просвет артериол сужен). Имеются отёк и лимфостаз интерстиция интермедиарной зоны. В эпителии канальцев — дистрофия (гиалиново-капельная, гидропическая, жировая), просветы расширены, содержат цилиндры.
- В олиго-анурической стадии ишемические изменения сводятся к следующему: поражение тубулярного аппарата — некроз эпителиальных клеток (повреждение канальцев отмечают на всём их протяжении или же между зонами повреждения наблюдают участки интактные) и разрывы базальной мембраны (преимущественно дистальных канальцев — тубулорексис); в месте разрушения базальной мембраны возникает обычно выраженный воспалительный процесс — лейкоцитарная инфильтрация, кровоизлияния, отёк интерстиция, который усиливается вследствие застоя клубочкового ультрафильтрата из-за скопления цилиндров в просвете канальцев (в дистальных канальцах почек). Цилиндры могут иметь различный вид [гиалиновые, эпителиальные, зернистые, бурые (гемоглибиновые) — при гемолизе или рабдомиолизе]. Проксимальные канальцы расширены, эпителий в них уплощён, щётчатая каёмка разрушена. Поэтому трудно отличить проксимальные канальцы от дистальных [«дистализация» (упрощение) проксимальных канальцев].

**Ишемический острый канальцевый некроз.** Его характерной чертой является то, что (вопреки названию) значительный некроз эпителия канальцев не развивается. Некробиотические изменения и некроз отдельных эпителиальных клеток обнаруживаются в некоторых проксимальных и дистальных канальцах. Эти единичные некротизированные эпителиальные клетки слущиваются в просвет канальцев, что приводит к оголению канальцевой базальной мембраны.

**Токсический острый канальцевый некроз** отличается от ишемического тем, что при нём формируются обширные некрозы канальцевого эпителия. Однако в большинстве случаев некроз ограничен определёнными участками канальцев (проксимальный отдел или его отдельные части), которые наиболее чувствительны к действию токсинов (как функционально наиболее уязвимый отдел нефрона).

**Инфаркт почки и диффузный кортикальный некроз** отличаются от токсического острого ка-

нальцевого некроза тем, что некротические изменения возникают в любых частях нефрона и имеются поражения кровеносных сосудов (например, тромбоз).

В стадию восстановления диуреза при остром канальцевом некрозе клубочки становятся полнокровными, воспалительная инфильтрация и отёк интерстиция уменьшаются. Эпителий канальцев регенерирует, что сопровождается появлением новых клеток, увеличением размеров клеток и их ядер, а также появлением скоплений клеток в канальцах (клеточные пролифераты). В участках с сохранившейся базальной мембраной происходит полная регенерация, при разрушении базальной мембраны образуются очаги склероза.

**ЭМ** подтверждает разрушение щётчатой каёмки в проксимальных канальцах, а также обнаруживает складчатость клеточных мембран эпителиальных клеток.

Морфологическая картина при воздействии различных факторов сходная, но может быть некоторая специфика. Так, в случаях отравления сулемой наблюдается очаговый нефрокальциноз («сулемовая почка») — отложение солей кальция в участках некроза; для «гемолитической почки» характерны скопления в просвете канальцев Hb в виде аморфных масс и гемоглибиновых цилиндров; при отравлении антифризом — кристаллы оксалата кальция, сульфаниламидами — сульфаниламидные кристаллы.

**Исходы и осложнения.** Прогноз зависит от основного заболевания. Смерть чаще всего наступает от уремической комы, нарушений гемодинамики. Летальность у больных с олигурией составляет 50%, без олигурии — 26%. Например, при остром канальцевом некрозе, обусловленном хирургическим вмешательством или травмой, летальность составляет 60%, в случае развития некронефроза в качестве осложнения лекарственной болезни — 30%, при беременности — 10–15%. Исход — благоприятный (при неосложнённом течении вероятность полного восстановления функции почек составляет 90% в течение последующих 6 нед). Осложнения — сегментарный или тотальный некроз коркового вещества, ОПН — могут привести к летальному исходу в острый период. Иногда через много лет развиваются нефросклероз и ХПН.

#### **ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ**

Множественная миелома — опухоль из плазматических клеток (дифференцированные В-

лимфоциты), секретирующих моноклональный патологический Ig (парапротеин). Заболевание может приводить к развитию любого из 3 типов почечных повреждений: 1) амилоидоз; 2) гломерулонефрита, связанные с отложениями лёгких цепей Ig; 3) тубулоинтерстициальные изменения. Последние представляют собой наиболее частую форму поражений почек, связанных с множественной миеломой. Для этой патологии применяется термин «миеломная почка» (МКБ: N16.1\* Тубулоинтерстициальное поражение почек при новообразованиях), хотя более корректный термин — «нефропатия цилиндров из лёгких цепей».

### Этиология и патогенез

Специфические факторы возникновения миеломы не выявлены. Предрасполагающие факторы: истощение иммунокомпетентных органов при иммунодефицитах, аутоиммунной патологии, сенсибилизации, генетическая предрасположенность, продолжительное лучевое воздействие, длительные контакты с нефтепродуктами, асбестом.

Циркулирующие лёгкие цепи Ig фильтруются в клубочках и приводят к развитию нефропатии цилиндров из лёгких цепей. Кислая реакция мочи способствует преципитации в просветах канальцев лёгких цепей Ig, а также других белков, вызывающих канальцевые повреждения и обструкцию.

**Клинически:** характерны протеинурия (белок Бенс–Джонса), цилиндрурия, азотемия.

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Поражение почек возникает вследствие миеломной инфильтрации, гиперкальциемии, токсических воздействий на эпителий канальцев Ig, отложений амилоида, повышенного содержания в крови мочевой кислоты.

- **СМ.** Характерные изменения в канальцах при миеломе — множественные плотные, пластинчатые, раздробленные цилиндры в дистальных канальцах и собирательных трубочках. Эти цилиндры светло-эозинофильные, преломляют лучи света и иногда бывают окружены гигантскими многоядерными клетками. Постоянно встречаются межтубулярная инфильтрация мононуклеарными клетками и интерстициальный отёк. При длительном течении заболевания развиваются фиброз интерстиция, атрофия канальцев и очаговые отложения кальция (нефрокальциноз).

- **Иммуногистохимия:** цилиндры содержат материал лёгких цепей, особенно к-лёгкие цепи.

**Исходы и осложнения.** Нефропатия цилиндров из лёгких цепей может сопровождаться развитием ОПН или ХПН.

### УРАТНАЯ НЕФРОПАТИЯ

Уратная нефропатия (острая и хроническая; МКБ: N16.3\* Тубулоинтерстициальное поражение почек при нарушениях обмена веществ) — заболевание, развивающееся в результате отложения кристаллов солей мочевой кислоты в просветах канальцев или в интерстиции. Уратная нефропатия обычно клинически проявляется в 2 видах: ОПН или хроническое интерстициальное заболевание.

**Этиология и патогенез.** К уратной нефропатии могут привести любые состояния, связанные с повышением уровня мочевой кислоты в крови.

- Первичная подагра, при которой биохимические основы гиперурикемии не вполне понятны, связана с дефектами ферментативной системы синтеза мочевой кислоты.
- Вторичная подагра развивается при повышенном распаде клеток (алкоголизм, заболевания крови, хронический гемолиз или проведение противоопухолевой химиотерапии, а также в случаях хронической интоксикации свинцом, при этом нарушается секреция мочевой кислоты в проксимальных канальцах). Кроме того, она может быть связана с действием диуретиков, алкоголя, малых доз аспирина, а также с заболеваниями почек (ХПН).
- Острая уратная нефропатия часто связана с лечением злокачественных опухолей цитостатическими агентами. Повышенный печёночный катаболизм пуринов, освобождающихся из ДНК некротизированных клеток, приводит к гиперурикемии. ОПН отражает обструкцию собирательных трубочек кристаллами мочевой кислоты. Образование кристаллов усиливается при кислой реакции мочи и повышении концентрации мочевой кислоты.
- Хроническая тубулоинтерстициальная уратная нефропатия вызвана отложением в канальцах и в интерстиции урата натрия.

**Клиническая картина.** Уратная нефропатия может протекать бессимптомно. Асимптоматическая гиперурикемия — повышенное содержание мочевой кислоты в крови без клинических признаков отложения кристаллов [т.е. без артрита, тофусов (очаговых скоплений уратов), нефропатии или уратных камней], а также с поражением суставов и почек с выраженным болевым синдромом. Хотя изменения почек имеются у большинства страдающих хронической подагрой, значительные изменения

функции почек наблюдаются менее чем у половины.

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

- **Макроскопически:** при острой уратной нефропатии обнаруживают жёлтые полосы в сосочках почек в результате отложения кристаллов мочевой кислоты в собирательных трубочках.
- **Микроскопически:** в собирательных трубочках определяются аморфные отложения, но при исследовании замороженных срезов можно обнаружить и кристаллические структуры. Канальцы проксимальнее места обструкции расширены. Вокруг отдельных канальцев, заполненных кристаллами мочевой кислоты, можно увидеть гигантские клетки инородных тел.

При хронической уратной нефропатии длительное течение приводит к тому, что образуются значительные отложения кристаллов мочевой кислоты в интерстиции, вследствие повреждения ими ткани почки и хронического воспаления развиваются интерстициальный фиброз и кортикальная атрофия. Образуются также очаговые скопления уратов, окружённые клетками воспаления, — тофусы.

- Хронические заболевания почек сами по себе могут приводить к развитию гиперурикемии и возникновению вторичной подагры.
- Уратные камни обнаруживаются у 20% больных хронической подагрой и у 40% больных с острой гиперурикемией. Они обнаруживаются приблизительно в каждом десятом случае уролитиаза.

**Исходы и осложнения.** Наиболее частое осложнение — вторичные инфекции (например, пиелонефрит). Прогноз при раннем начале лечения благоприятный, при длительном течении развиваются нефросклероз и почечная недостаточность.

### НЕФРОКАЛЬЦИНОЗ

Нефрокальциноз (МКБ: N16.3\* Тубулоинтерстициальное поражение почек при нарушениях обмена веществ) — состояние, характеризующееся преципитацией фосфата кальция в почечных канальцах. Отложение кальция в почках представляет собой обычное явление — оно обнаруживается в почках более чем в 20% аутопсий и во многих почечных биопсиях, особенно у детей. Эти случайные отложения не связаны с какими-либо функциональными повреждениями.

### Этиология и патогенез

Значительная степень кальцификации наблюдается при состояниях, связанных с гиперкальциемией и с повреждениями в почках. Состояния, проявляющиеся гиперкальциемией, наблюдаются при увеличении резорбции кальция из костей или повышении его всасывания в кишечнике (например, при эндокринных расстройствах — гиперпаратиреозе).

- Гиперкальциемия и сопровождающий её нефрокальциноз отражают увеличение фильтрации кальция и повышение его концентрации в почках (метастатическое обызвествление или инкрустации).
- Кальцификация, наблюдаемая после некроза, вызванного ЛС или нарушениями кровоснабжения, — дистрофическое обызвествление мёртвых тканей.
- Степень кальцификации бывает различной: от незначительной, определяемой микроскопически, до выраженной, видимой на глаз и определяемой рентгенологически.

**Клинически:** проявления зависят от причины гиперкальциемии.

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически:** внешний вид почек мало изменяется, в случаях тяжёлой гиперкальциемии обнаруживаются типичные клиновидные участки склероза и плотные белесоватые частицы, примыкающие к нормальной почечной ткани.

**СМ.** Обнаруживается резкая кальцификация базальных мембран канальцев почек, особенно в области проксимальных извитых канальцев. Интерстициальная ткань, окружающая канальцы, также содержит отложения кальция, вокруг которых наблюдается развитие воспаления и образуются гранулёмы инородных тел с последующим развитием склероза. Этот склероз не является результатом обструкции сосудов, он отражает канальцевую атрофию и дилатацию в интерстициальным фиброзом (развиваются в связи с обструкцией кальциевыми конкрементами крупных собирательных трубочек). В клубочках и в стенках внутривисцеральных артерий обнаруживаются отложения кальция (кальцификация капсул Боумена), которые гематоксилином окрашиваются базофильно, а специфическим методом Коссы — в чёрный цвет.

**ЭМ.** Митохондрии и фаголизосомы эпителиальных клеток почечных канальцев содержат обильные депозиты кальция.

**Исходы и осложнения** зависят от степени поражения, причины и длительности гиперкальци-

емии. В тяжёлых случаях развиваются нефро-склероз и почечная недостаточность.

### ГИПОКАЛИЕМИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Гипокалиемическая нефропатия (МКБ: N16.3\* Тубулоинтерстициальное поражение почек при нарушениях обмена веществ) — поражение почек при гипокалиемических состояниях.

**Этиология и патогенез.** См. раздел «Гипокалиемия» в главе 2 и статью «Гипокалиемия».

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически:** характерных изменений нет.

**СМ.** Наиболее часто появляются большие, прозрачные вакуоли в эпителии проксимальных канальцев.

**ЭМ.** Вакуоли расположены между клетками.

**Исходы и осложнения.** Прогноз благоприятный, все морфологические и функциональные изменения обратимы и снимаются введением калия.

## ПИЕЛОНЕФРИТ И ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Пиелонефрит — сочетание воспалительных изменений в почечной лоханке, чашечках и строме. Воспаление стромы почек часто обозначают как межпочечный нефрит. Часто бывает двухсторонним. Может протекать в 2 формах: острой или хронической. Острый пиелонефрит — результат бактериальной инфекции почек. Хронический пиелонефрит патогенетически связан с хронической инфекцией мочевых путей, при наличии обструкции мочевых путей или без неё.

### ОСТРЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ

Острый пиелонефрит (МКБ: N10 Острый тубулоинтерстициальный нефрит) — острое воспаление лоханки, чашечек и почечной паренхимы (преимущественно интерстициальной ткани). Регистрируют чаще у женщин. Развитию пиелонефрита у женщин пожилого возраста способствуют плохое опорожнение мочевого пузыря при пролапсе матки, цистоцеле и загрязнение промежности при недержании кала. У мужчин пожилого возраста пиелонефрит часто возникает вследствие нарушения оттока мочи при гиперплазии предстательной железы.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основная причина острого пиелонефрита — инфекция. Возбудителями её могут быть различные микроорганизмы (кишечная палочка, протей, энтерококк, стрептококк и др.). Наиболее часто пиелонефрит вызывает кишечная палочка. Кроме того, большое значение имеют общие (снижение реактивности организма, вызванное, например, охлаждением) и местные (нарушение оттока мочи и мочевого стаза) факторы.

- *Пути проникновения инфекции:* 1) восходящий (урогенный), 2) гематогенный (при брюшном тифе, гриппе, ангинах, сепсисе, фурункулёзе); 3) лимфогенный (при воспалении толстой кишки и половых органов).
- *Чаще наблюдается развитие восходящего пиелонефрита,* который может быть вызван или спровоцирован следующими факторами: 1) наличие патогенных микроорганизмов; 2) инфицирование мочи; 3) дискинезия мочеточников и лоханки; 4) повышение внутрилоханочного давления (везико- и пиелоренальные, а также пиеловенозные рефлюксы); 5) затруднение оттока мочи (изнутри его вызывают камни, стриктуры мочеточников и уретры; аномалии развития мочевыводящих путей; снаружи — опухоли, беременная матка); 6) рефлюкс инфицированной мочи в мочеточник до почечной лоханки и чашечек; 7) попадание бактерий через почечные сосочки в паренхиму почки.
- *Предрасполагающие факторы* для развития пиелонефрита: 1) нарушения гигиены, 2) охлаждение, 3) генетическая предрасположенность, 4) небольшая длина уретры, 5) механическая травма уретры (например, при катетеризации или цистографии).
- *Моча в норме стерильна.* Однако в дистальных отделах уретры обычно находятся колонии микроорганизмов. У женщин микроорганизмы кишечного тракта попадают в уретру из промежности или преддверия влагалища. Кроме того, женская уретра лишена антибактериального воздействия секрета простаты.
- Проникновение бактерий из уретры внутрь мочевого пузыря часто происходит без видимых причин; кроме того, у женщин толчком к развитию острого цистита и пиелонефрита может служить первое половое сношение («цистит медового месяца»).
- Во время мочеиспускания в норме мочевого пузыря полностью опорожняется, за исключением 2–3 мл остаточной мочи. Последующее поступление порций стерильной мочи из почек приводит к разведению случайно попавших в пузырь бактерий. Однако в некоторых случаях объём остаточной мочи в пузыре увеличивается (при обструкции простатической части уретры или атонии пузыря при нейрогенных нарушениях), в результате чего разведение становится недостаточным и возникает накопление в пузыре бактерий. Предрасполагает к росту микроорганизмов глюкозурия (при СД).
- *Асимптоматическая бактериурия* встречается приблизительно у 10% беременных женщин, у 1/4 из них развивается острый пиелонефрит. Увеличение числа

случаев острого пиелонефрита во время беременности также связано с увеличением объёма остаточной мочи (под влиянием высокого уровня прогестерона мускулатура мочевого пузыря расслабляется).

- *Бактерии в пузырной моче обычно не имеют доступа к почкам.* Мочеточник в норме входит в стенку мочевого пузыря и проходит в ней под острым углом, и большая дистальная его часть проходит в стенке пузыря параллельно слизистой, между ней и мышечной оболочкой. Внутрипузырное давление по мере наполнения мочевого пузыря приводит к перекрытию дистальной части мочеточника в стенке пузыря, что препятствует рефлюксу мочи. У людей, склонных к восходящему пиелонефриту, внутривенный отрезок мочеточника аномально короткий и проходит через стенку пузыря практически перпендикулярно к поверхности слизистой. При повышении внутрипузырного давления в таких случаях не происходит окклюзия дистального конца вставочного отдела мочеточника, а напротив — развивается рефлюкс, который позволяет поступать моче до лоханок и чашечек.
- Даже находясь в чашечках, бактерии не обязательно попадают в почечную паренхиму под давлением, вызванным рефлюксом (способствует этому, например, вогнутая форма периферических сложных сосочков или длительное повышение давления в чашечках, например при обструкции мочевых путей). Из собирательных трубочек бактерии поступают в интерстициальное пространство почек.
- При нисходящем проникновении инфекции (например, при септическом эндокардите) кора почек бывает больше поражена, чем мозговое вещество. Абсцессы в почках приводят к пиелонефриту с распространением на нижние отделы мочевого тракта.

### Клиническая картина

Характерны болезненность в рёберно-позвоночном углу, лихорадка и недомогание. Положительный симптом Пастернацкого — болезненность при поколачивании в поясничной области. Повышается количество лейкоцитов в крови (лейкоцитоз) и моче (лейкоцитурия), лейкоцитарных цилиндров в моче (цилиндрурия).

### Патоморфология

**Макроскопически:** почка увеличена, набухшая, полнокровная, капсула её утолщена, снимается легко. Полости лоханок и чашечек расширены, в просвете — мутная моча или гной. Слизистая оболочка лоханки и чашечек — тусклая, гиперемирована, с очагами кровоизлияний, некрозов и сероватых фибриновых налётов. На субкапсулярной поверхности почки имеются мелкие абсцессы. На разрезе паренхима почки имеет пёстрый вид — серо-жёлтые участки некроза и нагноения, кровоизлияния.

**Микроскопически:** в слизистой лоханки и чашечек — гиперемия, кровоизлияния и лейкоцитарная ин-

фильтрация с некрозом и слущиванием эпителия. В межтубулярной ткани всех слоёв почки — отёк, очаги кровоизлияний, многочисленные периваскулярные лейкоцитарные инфильтраты с тенденцией к образованию абсцессов. Гной и бактерии из межтубулярной ткани проникают в просвет канальцев. Милиарные абсцессы формируются в корковом веществе (характерная черта апостематозного гематогенного нефрита). Возможно одновременное возникновение гнойничков и в мозговом веществе (вследствие эмболии капилляров вокруг канальцев). Собирательные трубочки часто заполнены нейтрофилами.

Разновидность острого пиелонефрита — эмфизематозный пиелонефрит — острый гнойный пиелонефрит, вызываемый газообразующими бактериями; характеризуется скоплением пузырьков газа в тканях почки и окружающей её клетчатке.

### Исходы и осложнения

Как осложнения развиваются: карбункул почки (при слиянии крупных абсцессов или вследствие закупорки крупного сосуда септическим эмболом), пиелонекроз (прорыв гноя из абсцессов в лоханку), перинефрит и паранефрит (при распространении гнойного процесса на капсулу и околопочечную клетчатку), ОПН. В тяжёлых случаях — некроз верхушек сосочков пирамид (папиллонекроз; например, у пожилых диабетиков при мочевом стазе). Реже — сепсис, септический шок, хронические абсцессы почек, метастатическое распространение гнойной инфекции в кости, эндокард, глаза, оболочки головного мозга. При пиелонефрите беременных часто развивается гипотрофия новорождённых. Исход при остром пиелонефрите обычно благоприятный. В случае развития осложнений возможен летальный исход.

### Хронический пиелонефрит

Хронический пиелонефрит (МКБ: N11 Хронический тубулоинтерстициальный нефрит) — хроническое тубулоинтерстициальное воспалительное заболевание, при котором грубый, неравномерный и часто асимметричный склероз сочетается с деформацией чашечек и прилежащей паренхимы. Развивается как прогрессирующее воспаление ткани и канальцев почек. Характеризуется длительным латентным или рецидивирующим течением. Прогрессирование хронического пиелонефрита часто приводит к нефросклерозу.

**Этиология и патогенез.** Хронический пиелонефрит — результат инфицирования бактериями. Чаше

развивается как следствие неизлеченного острого пиелонефрита, реже наблюдается первичное хроническое поражение (без предшествующей острой инфекции). Канальцевая атрофия и интерстициальный фиброз развиваются в результате многих заболеваний, но только при хроническом пиелонефрите и нефропатии, связанной с употреблением анальгетиков, формируется деформация чашечек, прилежащих к очагам кортикамедуллярного склероза. Возникает в основном в детском возрасте (особенно часто у девочек)

**Клиническая картина.** Хронический пиелонефрит может протекать бессимптомно, часто основной симптом обострения — необъяснимая лихорадка, при одностороннем процессе — тупая постоянная боль в поясничной области на стороне поражённой почки, положительный симптом Пастернацкого. Артериальная гипертензия — частый симптом хронического пиелонефрита, особенно двухстороннего.

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически** характерны деструктивные изменения в чашечно-лоханочной системе и сморщивание почки. В начале процесса почки в размерах не изменены, затем наблюдаются прогрессивное уменьшение и деформация. Размеры почек неодинаковые, поверхность крупнобугристая, капсула утолщена, снимается с трудом с потерей вещества почки (за счёт образования плотных спаек). На разрезе — склероз (утолщение и уплотнение стенок) и деформация лоханки, поля рубцовой ткани сероватого цвета среди неизменённой почечной паренхимы.

**Микроскопически:** хронический пиелонефрит развивается стадийно.

- I стадия — равномерная атрофия собирательных канальцев и лимфоцитарная инфильтрация межпочечной ткани, клубочки сохранены.
- II стадия — некоторые клубочки гиалинизованы, атрофия канальцев более выражена, зоны воспалительной инфильтрации уменьшены вследствие замещения их соединительной тканью, просвет большого количества канальцев расширен и выполнен коллоидной массой.
- III стадия — гибель и гиалинизация многих клубочков, мочевые канальцы выстланы низким недифференцированным эпителием и содержат коллоидное вещество; микроскопически

строение почки напоминает строение щитовидной железы (щитовидная почка).

- IV стадия — резкое уменьшение размеров коркового вещества, состоящего в основном из бедной ядрами соединительной ткани с обильной лимфоцитарной инфильтрацией.
- Кроме того, в лоханке и чашечках наблюдаются склероз и лимфоцитарная инфильтрация, полипоз слизистой и метаплазия переходного эпителия в многослойный плоский. В ткани почки между участками сохранившейся паренхимы — склероз, инкапсулированные микроабсцессы, лимфоцитарная инфильтрация. Канальцы в состоянии дистрофии и атрофии. Сохранившиеся канальцы резко растянуты, эпителий их уплощён, в просвете — коллоидоподобное содержимое («щитовидная почка»). Характерны также гломерулосклероз (экстракапиллярный и перигломерулярный), склероз артерий и вен.

Разновидность хронического калькулёзного пиелонефрита — ксантогранулематозный пиелонефрит, характеризующийся появлением в межпочечной ткани гранулематозных, пенистых и плазматических клеток.

**Исходы и осложнения.** Прогноз зависит от длительности заболевания, одно- или двухстороннего поражения почек, глубины их повреждения, вида микрофлоры и её чувствительности к антибактериальным средствам, реактивности макроорганизма. Полное выздоровление при хроническом пиелонефрите возможно только при ранней диагностике и длительном лечении. Даже при нормализации анализов мочи и отсутствии клинических симптомов инфекция длительное время может существовать в интерстициальной ткани почки и вызывать периодические обострения. Как осложнения развиваются ХПН, нефрогенная артериальная гипертензия, вторичный паратиреоидизм и почечная остеомалация (за счёт почечных потерь кальция и фосфатов). Исход — пиелонефритическая сморщенная почка.

## НЕФРОЛИТИАЗ

Нефролитиаз (МКБ: N20—N23 Мочекаменная болезнь) — заболевание, характеризующееся образованием в мочевых путях конкрементов (камней), формирующихся из составных частей мочи. Заболевание имеет хроническое течение, чаще болеют мужчины (4:1), преобладающий возраст — 20—40 лет, поражение может быть одно- или двухсторонним.



## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причины камнеобразования подразделяют на общие и местные.

- К общим причинам камнеобразования относятся следующие: 1) наследственные и приобретённые обменные нарушения (в первую очередь, минерального обмена и кислотно-основного состояния); 2) характер питания (преобладание в пище углеводов и животных белков); 3) минеральный состав питьевой воды (эндемический нефролитиаз); 4) нарушения регуляции обмена веществ (например, гиперпаратиреоз); 5) недостаток витаминов (авитаминоз А).
- К местным причинам камнеобразования относятся следующие: 1) нарушение уродинамики (замедление почечного кровотока, застой мочи); 2) воспаление в мочевых путях и тубулопатии (оксалатурия, фосфатурия и т.д.); 3) изменение физико-химического состояния мочи (повышение концентрации солей, изменение рН, коллоидного равновесия).

Выделяют также факторы, предрасполагающие к камнеобразованию. Эндогенные факторы — злокачественные новообразования, саркоидоз, подагра, заболевания почек и кишечника. Экзогенные — работа при высокой температуре окружающей среды, обезвоживание, диета с высоким содержанием оксалатов, пуринов, кальция, витаминов, животных белков, приём тиазидных диуретиков и малоподвижный образ жизни.

- В большинстве случаев появление камней связано с увеличением содержания в крови и экскреции почками их компонентов (это касается уратных и цистинных камней).
- У большинства пациентов, имеющих кальциевые камни, гиперкальциурия определяется без гиперкальциемии. Основные механизмы идиопатической гиперкальциурии до конца не понятны, но она может быть связана с увеличением абсорбции кальция в кишечнике и снижением его реабсорбции в проксимальных канальцах.
- Смешанные уратные и кальциевые камни развиваются при увеличении экскреции мочевой кислоты. Поскольку в большинстве случаев почечные камни — односторонние и поскольку значительная часть кальциевых камней формируется при отсутствии гиперкальциурии, в их образовании большую роль играют местные факторы, способствующие преципитации солей кальция.
- Последовательность процессов можно представить следующим образом: некроз канальцев при пиелонефрите приводит к образованию белковой бляшки (бляшка Рендаля), затем происходит осаждение на

ней солей, растворённых в моче, и прогрессивный рост камня (теория белковой матрицы).

- Появление кальциевых камней — часто семейная патология.

## Клиническая картина

Почечные камни длительное время могут существовать, ничем себя не проявляя, но в некоторых случаях они могут повреждать слизистую оболочку лоханки, вызывая гематурию и пиурию (при присоединении воспалительных осложнений). Типичны также боль в поясничной области (постоянная или в виде почечной колики, при продвижении камня в мочеточник, сопровождающемся препятствием для оттока мочи) и дизурия.

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ КАМНЕЙ

Основные компоненты почечных камней: соли кальция, мочевая кислота, цистин и струвит ( $\text{MgNH}_4\text{PO}_4$ ). Камни из оксалата кальция и фосфата кальция составляют до 75–80% всех почечных камней, возможно сочетание оксалата и фосфата кальция в камнях. Чаще кальциевые камни появляются на 3-й декаде жизни. Приблизительно у 60% людей, имеющих единичные камни, в течение 10 лет формируются другие. Средняя скорость образования камней у пациентов с уже имеющимися камнями — 1 камень в 2–3 года.

По составу различают следующие виды камней.

- **Уратные** (рентгенонегативны) — из кальциевых солей мочевой кислоты, светло-жёлтого или тёмно-коричневого цвета. Образуются только в кислой моче. Обычно уратные камни являются семейной патологией, половина пациентов с уратными камнями страдают подагрой. Камни имеют красно-оранжевый цвет, поскольку абсорбируют пигменты. Безводная мочевая кислота образует мелкие кристаллы, которые выглядят аморфными при СМ. Дигидрат мочевой кислоты формирует каплевидные кристаллы или плоские квадратные пластинки. Все кристаллы обладают выраженным феноменом двойного лучепреломления. Мелкие уратные камни выглядят как красная грязь, а достигая больших размеров, камни сохраняют оранжево-жёлтый цвет.
- **Оксалатные** (рентгеноположительны) — из кальциевых солей щавелевой кислоты, коричневого или чёрного цвета, очень плотные, поверхность их покрыта шипами. Образуются как в кислой, так и в щелочной моче; способны

повреждать слизистую оболочку лоханок, вызывая гематурию. В моче кристаллы моногидрата оксалата кальция напоминают эритроциты по форме и размерам; по мере увеличения размеров они приобретают гантелевидную форму. В поляризованном свете кристаллы выглядят светлыми на тёмном фоне (феномен двойного лучепреломления), интенсивность свечения зависит от ориентации. Кристаллы дигидрата кальция оксалата имеют бипирамидальную форму, феномен двойного лучепреломления слабый.

- **Фосфатные** (рентгеноположительны) — из кальциевых солей фосфорной кислоты, серовато-белые и более мягкие, чем оксалатные. Образуются в щелочной и нейтральной моче. Фосфатные камни обычно состоят из гидроксиапатита  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ , не обладают двойным лучепреломлением и выглядят при микроскопии осадка мочи аморфными, поскольку размеры самих кристаллов очень малы.
- **Струвитные** камни встречаются часто и являются потенциально опасными. Они развиваются при инфицировании мочевого тракта бактериями, продуцирующими уреазу (например, виды *Proteus*), чаще у женщин или пациентов с хронической катетеризацией мочевого пузыря. Для таких камней даже применяют термин — «инфекционные камни». Струвитные камни растут, достигая больших размеров, заполняя лоханку и чашечки (коралловые камни). В моче кристаллы струвита выглядят как прямоугольные призмы, напоминающие по форме крышку гроба.
- **Прочие** (редко встречающиеся): цистиновые, ксантиновые, холестериновые, белковые.

Цистиновые камни редки, имеют лимонно-жёлтую окраску, гладкую поверхность и мягкую консистенцию. Рентгенологически позитивны из-за наличия в их составе серы. В моче имеют вид плоских гексагональных пластинок.

Лоханки и чашечки являются наиболее типичным местом образования и накопления камней. Состав и размеры камней различны, зависят от индивидуальных факторов, географии, нарушений метаболизма и наличия инфекции. Мелкие камни не превышают 1 мм в диаметре, а крупные часто приводят к расширению и деформации содержащей их лоханки.

**Изменения при нефролитиазе** разнообразны и зависят от локализации камней, их величины, длительности процесса, наличия инфекции и других факторов. Если камень расположен в ча-

шечке, то нарушение оттока мочи из неё приводит к её расширению (гидрокаликоз) и атрофии соответствующей части почечной паренхимы. При локализации камня в лоханке развиваются пиелозктазии, гидронефроз и атрофия почечной паренхимы (почка превращается в тонкостенный мешочек, заполненный мочой). Камень, обтурирующий мочеточник, вызывает гидроуретронефроз и уретрит. Реже наблюдается распространение воспаления на околопочечную клетчатку (паранефрит) и развивается панцирный паранефрит (образование толстой капсулы из фиброзной, жировой и грануляционной ткани); либо может происходить полное замещение склерозированной жировой клетчаткой (жировое замещение почки).

### Осложнения

В качестве осложнений развиваются пролежни и перфорации мочеточника, гидронефроз, пионефроз, пиелонефрит, уросепсис, почечная недостаточность.

## НЕФРОСКЛЕРОЗ

Нефросклероз (МКБ: N26 Сморщенная почка неуточнённая) — уплотнение и деформация (сморщивание) почек вследствие разрастания соединительной ткани. Различают первичный и вторичный нефросклероз.

### Этиология и патогенез

Первичный нефросклероз обычно возникает вследствие артериальной гипертензии. Изменения почек развиваются при длительном повышении АД при ГБ или вторичных (симптоматических) артериальных гипертензиях. Выраженные изменения могут быть причиной почечной недостаточности. Нефросклероз подразделяют на доброкачественный и злокачественный (в соответствии с характером вызвавшей его гипертензии). Вторичный нефросклероз представляет исход воспаления и дистрофии клубочков и канальцев.

### Клиническая картина

Доброкачественный нефросклероз обычно не связан с заметным нарушением функции почек. Лишь у небольшой части пациентов с доброкачественно протекающей артериальной гипертензией развиваются тяжёлый нефросклероз и почечная недостаточность, более характерные для злокачественного нефросклероза.

Злокачественная артериальная гипертензия, приводящая к злокачественному нефросклерозу, характеризуется высоким диастолическим давлением (выше 125 мм рт.ст.), развитием ретинопатии и отёка соска зрительного нерва, а также нарушением функции почек. Примерно половина больных со злокачественной артериальной гипертензией имеют в анамнезе доброкачественную гипертензию, у остальных имеются заболевания почек (пиелонефрит, хронический гломерулонефрит или различные системные заболевания — СКВ, склеродермия, узелковый полиартериит). Иногда злокачественная артериальная гипертензия развивается *de novo* у практически здоровых людей. Злокачественная артериальная гипертензия возникает чаще у мужчин, обычно после 40 лет. Пациенты со злокачественной артериальной гипертензией жалуются на головную боль, головокружение и нарушения зрения. Макро- и микрогематурия развиваются часто, а протеинурия практически всегда. Прогрессирующее нарушение функции почек в конечном итоге приводит в уремии.

#### Патоморфология

**Макроскопически:** почки уменьшены в размерах, мелко- и крупнобугристые, плотные, корковый и мозговой слои истончены.

**Микроскопия.** Начальные изменения представлены утолщением и уплотнением стенок клубочковых капилляров. Количество клеток в клубочках прогрессивно уменьшается. Коллаген и материал мезангиального матрикса накапливаются в просвете капсул почечных телец. В конечном счёте клубочки подвергаются полной облитерации и склерозу. Атрофия канальцев развивается вследствие убыли клубочков, характерен также фиброз интерстиция.

Характер изменений в кровеносных сосудах почек зависит от их размеров. В крупных артериях наблюдаются артериосклеротические изменения в интиме, удвоение внутренней эластической мембраны и очаговое появление соединительной ткани в мышечной оболочке. Для междольковых артерий характерно также утолщение средней оболочки. В мелких артериолах развивается гиалиноз всей толщи стенки — артериолосклероз.

**Злокачественный нефросклероз** развивается при злокачественной артериальной гипертензии. Макроскопически: размер почек варьирует от уменьшенных до увеличенных (в зависимости от течения предшествующей доброкачественной артериальной гипертензии). Поверх-

ность почек обычно имеет множественные петехии, что послужило поводом для появления термина «почка, искусанная блохами». На разрезе почки видны чередующиеся красные и жёлтые участки. Иногда определяются небольшие инфаркты в корковом веществе.

**Микроскопически** наблюдаются изменения, характерные для доброкачественного нефросклероза, но в дополнение к ним в клубочках часто развивается фибриноидный некроз, который иногда распространяется на афферентные артериолы. Могут быть обнаружены субтотальные инфаркты клубочков, расширенные капилляры которых заполнены эритроцитами. Обычно менее чем в половине клубочков обнаруживаются острые некротические и воспалительные изменения. В стенках артериол развивается фибриноидный некроз, просвет крупных артерий уменьшен в размерах из-за утолщения интимы, пролиферации клеток и накопления миксоидного матрикса (гиперпластический артериолит).

#### Исходы и осложнения

Прогноз зависит от формы поражения. Доброкачественный нефросклероз обычно протекает благоприятно, в исходе злокачественного развивается почечная недостаточность.

Наиболее часто вторичное сморщивание развивается в исходе хронического гломерулонефрита (нефритического), реже — пиелонефрита (пиелонефритического), амилоидоза (амилоидное), нефролитиаза, туберкулёза почек, диабетического, миеломного или подагрического поражений.

Развитие склероза почек связано с особенностями протекания того или иного патологического процесса и вызывает формирование сосудистого блока на одном из структурных уровней почки (артериолярном, клубочковом, интерстициальном). Это приводит к ишемии и гипоксии вещества почек, активации фибробластов, продуцирующих коллаген и гликозаминогликаны, и постоянному прогрессированию процесса с атрофией паренхимы. В терминальных стадиях склерозу подвергаются все структурные элементы, и морфологические признаки различных форм стираются.

## УРЕМИЯ

Уремия (МКБ: N17–N19 Почечная недостаточность) — терминальная стадия почечной недо-

статочности, возникающая вследствие задержки в организме азотистых шлаков, нарушения ионного состава и кислотно-основного равновесия крови, приводящих к аутоинтоксикации и глубоким нарушениям клеточного метаболизма.

**Клиническая картина.** Уремия проявляется группой симптомов: неврологических (сонливость, спутанность сознания и повышенная нервно-мышечная возбудимость), сердечно-сосудистых (гипертензия, застойная сердечная недостаточность, перикардит), желудочно-кишечных (анорексия, тошнота, рвота), метаболических.

### Патоморфология

Изменения возникают в первую очередь в системах, обеспечивающих внепочечную (экстраренальную) экскрецию (кожа, слизистые, серозные оболочки).

- Кожа умершего от уремии серо-землистая (накопление урохрома), как бы припудрена беловатым налётом солей (хлориды, ураты), что связано с гиперфункцией потовых желёз. Могут наблюдаться сыпь и кровоизлияния (проявления геморрагического диатеза).
- Типично системное поражение слизистых оболочек: уремический ларингит, трахеит, бронхит, пневмония (воспаление имеет фибринозно-геморрагический или фибринозно-некротический характер) и уремический отёк лёгких.
- Поражаются и слизистые оболочки ЖКТ (фарингит, гастрит, энтероколит), экссудат бывает катаральный, фибринозный или фибринозно-геморрагический.
- Характерны также полисерозиты: серозный, серозно-фибринозный или фибринозный (плеврит, перитонит, перикардит).
- Поражение сердца протекает в форме уремического миокардита и бородавчатого эндокардита.
- Головной мозг бледный, отёчный, могут быть очаги размягчения и кровоизлияния.
- Селезёнка увеличена, гиперплазирована, пульпа даёт обильный соскоб.
- При многократном применении гемодиализа развивается хроническая субуремия, для которой характерны метаболические расстройства [некрозы в миокарде, почечная остеодистрофия (фиброзный остит и остеомалация)], изменения метаболизма ЛС, гематологические нарушения (анемия и кровоточивость), про-

дуктивное воспаление (слипчивый плеврит, облитерация полости перикарда), эндокринные нарушения [вторичный гипопаратиреоз, клинически эутиреоидная гипотироксинемия, гиперпролактинемия, изменения функции гипофиза, половых желёз (аменорея, импотенция) и гинекомастия], иммунные нарушения (лимфоцитопения, анергия, повышение антикомплементарной активности сыворотки, изменение подвижности моноцитов).

### ДИАЛИЗ

**Гемодиализ** — метод почечной заместительной терапии — экстракорпоральная циркуляция крови через диализный аппарат по хирургически накладываемому сосудистому соустью (шунту). При каждой процедуре необходимы чрескожная пункция и канюлизация сосудистого доступа. Кровь и диализат разделены полупроницаемой мембраной, пропускающей растворённые вещества и воду из крови в диализат по градиентам концентрации и осмотического давления. На любом этапе процедуры могут развиваться осложнения гемодиализа, различные по симптомам и этиологии (аллергические реакции, кровотечения, расстройства сердечной деятельности, гемосидероз, гепатит и др.).

**Перитонеальный диализ** — другой метод детоксикации, при котором функцию полупроницаемой мембраны выполняет брюшина.

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

Трансплантация почки — операция пересадки почки, взятой у донора, больному с выраженным нарушением функции почек в терминальной стадии ХПН. Успешный исход операции устраняет необходимость постоянного гемодиализа, поэтому пересадку почки считают лучшим методом лечения ХПН. Пересадка почки не исключает ухудшения состояния больного, поскольку возможно развитие повторяющихся кризов отторжения трансплантата. Поэтому после пересадки органа назначают иммуносупрессоры (глюкокортикостероиды, циклоспорин, азатиоприн).

### Противопоказания к трансплантации почки

**Абсолютные:** обратимость поражения почек, эффективность консервативных методов, тяжёлые внепочечные осложнения (неоплазия, коронарные или церебрососудистые нарушения), активная инфекция, активный гломерулонефрит, предшествующая сенсибилизация к Ag донора.

**Относительные:** пожилой возраст, аномалии мочевого пузыря и уретры, психические нарушения, оксалоз.

**КЛАССИФИКАЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТОВ**

В зависимости от степени генетического родства донора и реципиента почечные трансплантаты подразделяются на 4 группы.

**Изотрансплантат** — донор имеет тот же генотип, что и реципиент (пересадка от одного однояйцового близнеца другому). Такой трансплантат принимается реципиентом.

**Аллотрансплантат** — донор и реципиент относятся к одному биологическому виду, но имеют разный генотип. Применяется наиболее широко.

**Ксенотрансплантат** — донор и реципиент относятся к разным биологическим видам.

Аллотрансплантаты и ксенотрансплантаты индуцируют иммунный ответ, который (при отсутствии иммуносупрессивной терапии) приводит к отторжению и деструкции пересаженной почки.

**ПОДБОР ДОНОРА**

Как и в отношении других видов трансплантации (пересадка печени, сердца, лёгкого), решающее значение при пересадке почки имеет правильный подбор донора.

**Живые доноры.** В России разрешена пересадка органа от живого донора лишь в том случае, если донор — кровный родственник реципиента. Такие доноры составляют около 8% всех доноров почки (в Швеции и Норвегии — 40%).

**Нежизнеспособные доноры.** Изъятие органа разрешено у трупа при условии существования бесспорных доказательств факта смерти больного или гибели головного мозга. Смерть мозга — состояние полной и необратимой декомпенсации функций коры и ствола мозга. В России и США понятие «смерть мозга» эквивалентно термину «фактическая смерть».

**Совместимость**

Совместимость или несовместимость тканей донора и реципиента определяют по сходству их генотипов. Возможны 3 варианта.

- Полное совпадение Ag HLA. Вероятность их идентичности у брата и сестры составляет 25%.
- Половинное совпадение — совпадение Ag HLA донора и реципиента на 50%. Такое совпадение у братьев и сестёр наблюдают в 50% случаев, между родителями и детьми вероятность подобного совпадения также составляет 50%.

- Несовпадение Ag HLA выявлено у 25% братьев и сестёр, в связи с чем при подобном варианте трансплантацию между ними осуществляют чрезвычайно редко.

**Состояние здоровья донора**

Живой родственный донор должен быть практически здоровым, с безупречными результатами лабораторных анализов и данных физикального обследования.

- Обязательно отсутствие инфекционных заболеваний, злокачественных новообразований (кроме первичной опухоли головного мозга без метастазов), СД, гипертензии любой этиологии, психических заболеваний, тяжёлых заболеваний сердца, лёгких и печени.
- Особенно тщательно исследуют функцию почек. Для выявления возможных аномалий строения и расположения почек, мочевыводящих путей и сосудов (почечная артерия) донор в обязательном порядке проходит обследование, включающее экскреторную урографию и почечную артериографию.
- После операции у доноров быстро развивается компенсаторная гипертрофия оставшейся почки. В течение года после операции клиренс эндогенного креатинина достигает 60–70% исходного значения.

**Реакция организма реципиента**

Без вмешательства аллотрансплантаты почек редко функционируют больше нескольких дней. В аллотрансплантатах и изотрансплантатах развиваются выраженная клеточная инфильтрация и интерстициальный отёк, приводящие к канальцевому некрозу. Трансплантат содержит множество разнообразных Ag, которые провоцируют иммунный ответ в организме хозяина. Отторжение трансплантата предопределено генетическими факторами, выживание его возможно при наличии антигенного подобия между донором и реципиентом. Сейчас ясно, что в отторжении трансплантата принимают участие как гуморальные, так и клеточные иммунные механизмы. Известны 2 основные группы тканевых Ag, которые принципиально определяют иммунную агрессию в отношении пересаженной почки.

**Несовместимость по Ag системы АВ0,** которые экспрессируются эндотелиальными клетками (как и эритроцитами), является непреодолимым барьером для успешной трансплантации. АВ0-несовместимый трансплантат встречается с циркулирующими АТ реципиента, которые

связываются с эндотелиальными клетками и инициируют *сверхострое отторжение трансплантата*.

**Несовместимость донора и реципиента по Аг системы HLA** — наиболее частая причина, определяющая *острое и хроническое отторжение трансплантата*. Аг системы HLA расположены на большинстве клеточных мембран и контролируются генами, образующими маленький сегмент короткого плеча хромосомы 6. Сенсibilизация почечным аллотрансплантатом реципиента по Аг HLA приводит к развитию и клеточно-опосредованных, и АТ-опосредованных иммунных реакций.

### Аллотрансплантация почки

Аллотрансплантация почки применяется наиболее широко. Она может проводиться при условии гистосовместимости донора и реципиента. Гистосовместимость определяют по системе Аг HLA, реакции смешанной культуры лимфоцитов и типированию групп крови. Донорские почки могут быть получены от живого родственника или трупа без признаков инфекционного заболевания, особенно бактериемии, гепатита, СПИДа, цитомегаловирусной инфекции, сифилиса, малярии.

**Отторжение** (МКБ: Т86.1 Отмирание и отторжение трансплантата почки) может быть *сверхострое* (немедленное, возникающее во время операции), *острое* (развивающееся в течение 4–60 дней после трансплантации) или *хроническое* (возникающее через 60 дней и более после пересадки).

### СВЕРХОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ

#### Причины

- Наличие предрасполагающих АТ у реципиента к HLA-Аг донора.
- Несовместимость донора и реципиента по группам крови.
- Предварительная сенсibilизация реципиента (в предоперационном периоде) донорскими Аг при донор-специфических гемотрансфузиях.

#### Патогенез

Наличие предрасполагающих АТ и фиксация комплемента на эндотелии сосудов трансплантата приводят к активации свёртывающей системы крови, тромбозу почечных сосудов, ишемии и отторжению почки на операционном столе. Скорость развития отторжения трансплантата зависит от степени сенсibilизации реципиента и от выра-

женности антигенных различий между донором и реципиентом. Быстрое и необратимое отторжение начинается в течение нескольких минут после реваскуляризации и проявляется во время операции в виде неравномерности окраски, цианоза и снижения тургора трансплантата. Активированный комплемент привлекает нейтрофилы, цитотоксический эффект которых вызывает набухание, вакуолизацию и лизис эндотелиальных клеток. Компонентом сверхострого отторжения является также ангиоспазм, больше выраженный в мелких артериях.

### ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Выявляются конгломераты эритроцитов в почечных капиллярах и образование микротромбов, нейтрофильная и лимфоцитарная инфильтрация околоканальцевых и клубочковых капилляров, некроз эндотелия. При иммунофлюоресцентном исследовании ранних биопсий пересаженной почки определяются линейные отложения IgG и компонента комплемента С3 в капиллярах клубочков и перитубулярных капиллярах. *Накопление нейтрофилов в капиллярах клубочков* считается признаком наступающего отторжения. Повреждение эндотелия сопровождается образованием тромбоцитарных, а затем и фибриновых тромбов.

### РАННЕЕ ОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ

Раннее острое отторжение — реакция, развивающаяся в течение первой недели после пересадки и проявляющаяся острой анурией. Вероятно, криз обусловлен вторичным иммунным ответом (как клеточным, так и гуморальным). На гистологических препаратах обнаруживают выраженный артериолонекроз и васкулит. Прогноз для приживления трансплантата неблагоприятный.

### ОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ

Несмотря на постоянную иммуносупрессивную терапию, острое отторжение обычно возникает в первые недели, редко спустя год после трансплантации. Проявляется в увеличении и болезненности трансплантата. В тяжёлых случаях у пациентов развиваются лихорадка, анорексия, олигурия, повышается АД, развивается протеинурия, снижается клиренс креатинина, нарастает азотемия.

**Острое клеточное отторжение** характеризуется интерстициальным отёком, переполнением перитубулярных капилляров и воспалением. Воспалительный клеточный инфильтрат по большей части состоит из Т-лимфоцитов, подвергшихся бластной трансформации, малых и больших

лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток. Инfiltrат вначале имеет очаговый характер, располагается вокруг перитубулярных капилляров, затем пенетрирует в каналцы и приводит к деструкции эпителиальных клеток (*тубулит*).

**Острое сосудистое отторжение** характеризуется преобладающим поражением мелких артерий и артериол. Ранние изменения: набухание и вакуолизация эндотелиальных клеток, затем происходит накопление жидкости и моноклеарных клеток непосредственно под эндотелием. При прогрессировании процесса накапливается фибрин и возникает пролиферация эндотелия интимы. Образующиеся тромбы обычно мелкие и пристеночные, могут увеличиваться и суживать просвет сосуда. Развивается также ишемический коллапс капиллярных петель.

### ХРОНИЧЕСКОЕ ОТТОРЖЕНИЕ

Хроническое отторжение протекает менее драматично, обычно развивается через месяцы и годы после трансплантации, после нескольких случаев острого отторжения. В механизме хронического отторжения участвуют как гуморальные, так и клеточные иммунные механизмы. Хроническое отторжение можно заподозрить на основании снижения клиренса креатинина, небольшой лихорадки, появления и нарастания протеинурии, гиперхлоремического метаболического ацидоза, гипертензии, олигурии, увеличения массы тела и появления отёков. **Макроскопически:** трансплантированная почка нормальных размеров или несколько уменьшена, обычно бледного цвета, с множественными западающими участками постинфарктного склероза. При хроническом отторжении трансплантата в процесс вовлекаются артериальные сосуды и/или клубочки. В обоих случаях бывает выражен интерстициальный склероз, но воспалительная инфильтрация не характерна. **Микроскопически** выявляют истончение интимы сосудов и атрофию собирательных трубочек.

**Хроническое сосудистое отторжение.** Спектр поражённых сосудов широк (от артериол до почечных артерий). Интима утолщена, просвет сосудов сужен за счёт субэндотелиальных отложений гиалиновых масс, Ig и комплемента. Развивается фиброз интимы, происходит накопление межклеточного матрикса. Воспалительная инфильтрация менее выражена, чем при остром отторжении. В стенках артерий часто обнаруживаются пенные клетки и разрушения внутренней эластической мембраны.

**Хроническая трансплантационная гломерулопатия** характеризуется тем, что развиваются сегментарный ишемический коллапс капиллярных петель и сегментарный склероз клубочков. Остальные клубочки оказываются увеличенными, капиллярные стенки в них утолщены, мезангиальные пространства расширены, количество мезангиального матрикса увеличено. Возможно образование клеточных полулуний.

### ИСХОДЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Успех трансплантации зависит от правильности подбора донора и реципиента. Может развиваться ряд осложнений.

**Острая почечная недостаточность** (непосредственно после трансплантации).

**Побочные эффекты иммуносупрессивной терапии:** лейкопения (алкилирующие средства), гепатит (азатиоприн), цистит (циклофосфамид), СД, ожирение, катаракта и, вероятно, пептическая язва, васкулярный некроз кости и панкреатит (преднизолон). Осложнения при лечении циклоспорином — нефротоксичность, тремор, гирсутизм и гипертензия.

**Вторичная артериальная гипертензия** может быть результатом увеличения объёма внеклеточной жидкости (преднизолон), высокой секреции ренина почками, стеноза сосудов трансплантата вследствие анатомической стриктуры или внешнего сдавления кистой лимфангиомой или кистой, содержащей мочу; отторжения, рецидивирующего гломерулярного заболевания, обструкции мочеточника или гиперкальциемии. Также может развиваться сопутствующая первичная (эссенциальная) гипертензия.

**Инфекция** может возникнуть спустя любое время после трансплантации вследствие поражения обычными патогенными, а также оппортунистическими микроорганизмами (из-за иммуносупрессивной терапии). Часто встречаются инфекции мочевыводящего тракта (60% больных), пневмония (20%), инфицирование раны или канюли, гепатит и сепсис. Реже развиваются инфекции, вызванные цитомегаловирусом (часто протекают бессимптомно или в форме пневмонии, гепатита, ретинита, энцефалита или синдрома моноклеоза), *Cryptococcus*, *Listeria monocytogenes* (менингит), *Pneumocystis carinii* и *Legionella pneumophila*.

**Злокачественные новообразования** развиваются у 2–7% реципиентов, что в 100 раз превышает

уровень развития злокачественных новообразований у здоровых лиц соответствующего возраста. Средний срок развития злокачественных новообразований составляет 40 мес (от 1 до 158). Лимфомы развиваются раньше (в течение 27 мес после пересадки). В порядке убывания частоты развития перечень основных опухолей может быть представлен следующим образом: рак кожи и губ, лимфомы (особенно ЦНС), карцинома шейки матки, карцинома лёгкого, рак области головы и шеи, карцинома кишечника.

**Рецидивы** заболевания развиваются в почечном трансплантате (наиболее часто рецидивируют гломерулонефриты, оксалоз, цистиноз, амилоидоз, только в редких случаях — волчаночный нефрит).

**Потеря трансплантата**, обусловленная хронической инфекцией, развивающейся в течение 5 лет после трансплантации, происходит в 5% случаев.

**Дислипидемия** развивается как результат ХПН, сохраняющейся у многих пациентов после трансплантации.

**Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта.** Развитие пептических язв и поверхностного эрозивного гастрита.

**Передача инфекций реципиенту с трансплантатом.** Обычно так передаётся вирусный гепатит В.

## ОПУХОЛИ ПОЧЕК

Опухоли почек [МКБ: С64 Злокачественное новообразование почки (кроме почечной лоханки), С65 Злокачественное новообразование почечных лоханок, D30.0 Доброкачественное новообразование почки] делятся на доброкачественные и злокачественные, эпителиальные и мезенхимальные. К эпителиальным опухолям почек относятся аденомы, почечно-клеточный рак и нефробластома (опухоль Вильмса).

### АДЕНОМЫ

Аденома почек — доброкачественная опухоль, развивающаяся из клеток эпителия канальцев. Характеризуется медленным экспансивным ростом, может достигать величины самой почки. Аденомы почек подразделяют на тёмноклеточные (базофильные), светлоклеточные (гипернефроидные) и ацидофильные.

- Тёмноклеточная аденома может иметь строение тубулярной, солидной аденомы или цистопапилломы.

- Светлоклеточная аденома имеет обычно небольшие размеры, окружена капсулой, на разрезе желтоватая, построена из крупных, полиморфных, светлых клеток, содержащих липиды.
- Ацидофильная аденома — редко встречающаяся опухоль, медленно растёт и достигает больших размеров. Имеет тубулярное, солидное или папиллярное строение, состоит из полигональных светлых клеток с ацидофильной зернистостью.

Существование почечных аденом признаётся не всеми. Случайные находки небольших опухолей из эпителия почечных канальцев на секции или после нефрэктомии часто не удаётся интерпретировать как доброкачественные или злокачественные. Клинически замечено, что доброкачественное течение (отсутствие тенденций к метастазированию) имеют опухоли, диаметр которых не превышает 3 см. Опухоли таких размеров принято считать аденомами, опухоли больших размеров рассматриваются как раки (учитывается также отсутствие клеточного атипизма, некрозов и кровоизлияний в опухоли, отсутствие инвазии).

### ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК

Почечно-клеточный (гипернефроидный) рак (опухоль Гравитца, гипернефрома) — злокачественная опухоль из канальцевого эпителия. Выделяют светлоклеточный (гипернефроидный, альвеолярный), железистый (аденокарцинома), зернисто-клеточный (тёмноклеточный), веретеноклеточный (полиморфноклеточный, саркомоподобный, агрессивные карциносаркомы) и смешанно-клеточный рак. Каждая из этих опухолей может иметь разную степень дифференцировки (кроме саркомоподобного, который относится к низкодифференцированным). Наиболее часто встречаются светлоклеточный и железистый. Реже регистрируют зернисто-клеточный, веретеноклеточный и другие варианты опухоли. Почечно-клеточный рак встречается в 90% почечных раков у взрослых. В структуре смертности от раковых заболеваний на его долю приходится не более 2% случаев. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет, мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины.

### Этиология

Появлению атипичных клеток способствуют химическое загрязнение окружающей среды, курение (считается, что около трети почечно-клеточных раков связано с курением), применение гормонов и цитостатиков, облучение, вирусонесительство, нитрозамины и ароматические амины.



Факторы риска: тучность (особенно у женщин), контакт с окисью тория и асбестом, наследственная и приобретённая кистозная болезнь почек, длительный гемодиализ.

**Клиническая картина.** Опухоль в 60% случаев проявляется гематурией, в половине случаев болями в пояснице, приблизительно у трети больных при пальпации живота определяется узловое образование. Значительно реже встречаются артериальная гипертензия, пиурия, похудание, миопатия, артралгия, гиперкальциемия. Раковые клетки способны к эктопическому синтезу гормонов, что часто обуславливает развитие паранеопластического синдрома. Например, секреция субстанций, подобных ПТГ, ведёт к развитию гиперпаратиреоидизма, продукция эритропоэтина вызывает эритроцитоз, высвобождение ренина сопровождается развитием артериальной гипертензии.

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически** почечно-клеточный рак обычно имеет вид округлого или дольчатого узла, мягкой консистенции, жёлтого или оранжевого цвета, очень часто с очагами некрозов и кровоизлияний. Большинство опухолей характеризуются экспансивным ростом, сопровождающимся сдавлением прилежащей почечной ткани и формированием псевдокапсулы. Может расти инфильтративно, прорастая капсулу почки, лоханку, почечную вену (причём по венам опухоль может распространяться вплоть до правого предсердия — «опухолевые тромбы»).

**Микроскопия.** Опухоль наиболее часто состоит из полигональных, полиморфных клеток со светлой цитоплазмой и многочисленными митозами, гистохимически в них определяются гликоген и липиды. Опухолевые клетки образуют альвеолы и дольки, железистые и сосочковые структуры с небольшим количеством стромы и сосудами синусоидного типа.

Железистый рак (аденокарцинома почки) гистологически состоит из тубулярных и сосочковых структур, выстланных атипичными полиморфными клетками с гиперхромными ядрами. Опухоль прорастает ткань почки и даёт гематогенные метастазы.

Раковые опухоли почки характеризуются выраженной васкуляризацией и быстрым метастазированием. Рано возникают гематогенные метастазы, наиболее частая локализация метастазов — лёгкие, затем в порядке убывания: кости, печень, надпочечник, мозг; лимфоген-

но метастазируют в регионарные лимфатические узлы — паракавальные, парааортальные и в лимфатические узлы ворот почки. Приблизительно в 10–15% случаев метастазы обнаруживают в противоположной почке.

**Исходы и осложнения.** Прогноз переменный. При отсутствии отдалённых метастазов пятилетняя выживаемость после лечения больных с почечно-клеточным раком составляет от 45% до 70%. При инвазии опухоли в почечную вену и околопочечную клетчатку пятилетняя выживаемость составляет 15–20%.

### НЕФРОБЛАСТОМА

Нефробластома (эмбриональная нефрома, опухоль Вильмса, аденосаркома) — злокачественная опухоль почки смешанного строения, состоящая из мезенхимальных и эпителиальных эмбриональных элементов, источник которых — метанефрос. Большинство случаев опухоли обнаруживается в детском возрасте, пик заболеваемости приходится на возраст 3–4 года, но иногда эта опухоль диагностируется и у взрослых. Опухоль Вильмса составляет 20–30% всех злокачественных новообразований у детей. Известны врождённые случаи заболевания. Подавляющее большинство случаев развития опухоли — спорадические (99%). В небольшом числе случаев опухоль наследуется по аутосомно-доминантному типу. Двухстороннее поражение почек встречается в 3% спорадических случаев и в 20% семейных случаев опухолей.

### Этиология и патогенез

Этиология и патогенез исследованы недостаточно. Большое значение придают факторам окружающей среды (радиоактивное излучение, канцерогены) и наследственной предрасположенности. Опухоль Вильмса часто сочетается с врождёнными аномалиями — аниридия (риск увеличен в 600 раз), гемигипертрофия (в 100 раз), крипторхизм, гипоспадия, наличие 2 почечных лоханок в каждой почке. К группе повышенного риска относят детей со спорадической аниридией в сочетании с хромосомной аномалией — делеция хромосомы 11p (см. «Синдром WAGR» в главе 22).

**Клиническая картина.** Заболевание может протекать бессимптомно, выявляется случайно родителями или при профилактических осмотрах. На ранних стадиях заболевания опухоль гомогенна, с чёткими контурами и границами, безболезненна при пальпации. На поздних стадиях — резкое увеличение и асимметрия живота

из-за неомогенной болезненной опухоли, сдавливающей соседние органы. Появляются боль в животе, мочевого синдром (лейкоцитурия, гематурия, протеинурия), при значительных размерах опухоли — признаки кишечной непроходимости, дыхательной недостаточности.

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически:** опухоль имеет вид крупного узла, расположенного внутри тонкого ободка из почечной коры и капсулы, на разрезе от серовато-белого до бледно-коричневого цвета, с очагами свежих и старых кровоизлияний.

**Микроскопически:** строение варьирует в различных участках одного опухолевого узла. Обнаруживают саркоматозные веретенообразные или звёздчатые клетки, округлые мелкие недифференцированные клетки эмбрионального характера, атипичные эпителиальные клетки различных форм и размеров.

Различают следующие гистологические формы опухоли Вильмса.

- Низкоккачественные: поликистозная, фиброаденоматозная, высокодифференцированная эпителиальная, врождённая мезобластическая.
- Средней степени злокачественности: бластомная, стромальная, нефробластома с тотальной или субтотальной регрессией.
- Высококкачественные: анапластическая, саркоматозная и светлоклеточная саркома.

Опухоль Вильмса состоит из элементов, напоминающих 3 типа нормальных тканей: 1) метанефритическая бластема; 2) незрелая строма (мезенхимальная ткань); 3) незрелые эпителиальные элементы. Хотя большинство нефробластом содержат все 3 гистологических компонента в разных соотношениях, некоторые опухоли могут состоять из двух или даже одного из перечисленных компонентов.

- Компонент, соответствующий бластеме, состоит из мелких овоидных клеток со скудной цитоплазмой, растущих в виде гнёзд или трабекул.
- Эпителиальный компонент представлен мелкими тубулярными структурами, могут также обнаруживаться незрелые элементы, напоминающие клубочки.
- Строма, располагающаяся среди других элементов, состоит из недифференцированных веретеновидных клеток, хотя иногда возможна дифференцировка стромальных клеток в сторону фибробластов или поперечно-полосатой мышечной ткани. Изредка в опухоли встречаются элементы костной ткани, хряща, адипоциты и ГМК.

**Исходы и осложнения.** Прогноз переменный. Считается, что пациенты младше 2 лет имеют

более благоприятный прогноз. Прогноз неблагоприятный в случае прорастания опухоли за пределы капсулы почки, больших размеров и анаплазии опухолевой ткани, определяемой по увеличению размеров ядер в клетках, их гиперхромии, появлению фигур атипичных митозов.

## МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Мезенхимальные опухоли почки встречаются редко, делятся на доброкачественные и злокачественные, развиваются из соединительной, мышечной тканей и сосудов. Доброкачественные опухоли включают гемангиому, липому, фиброму и лейомиому. В подавляющем большинстве случаев эти опухоли являются находками при аутопсии.

### Ангиомиолипома

Ангиомиолипома — опухоль, чаще других встречающаяся у взрослых. В большинстве случаев ангиомиолипому развиваются бессимптомно и часто обнаруживаются лишь на аутопсии. Если в опухоли развивается кровоизлияние, то могут появиться боли.

**Макроскопически** опухоль имеет вид узла жёлтого цвета и внешне напоминает почечно-клеточный рак. Ангиомиолипома всегда хорошо инкапсулирована и не имеет участков некроза, обнаруживаемых в почечно-клеточном раке.

**Микроскопически:** представлена сочетанием жировой ткани, ГМК и толстостенных кровеносных сосудов.

### Злокачественные мезенхимальные опухоли

Саркомы почек — редкие опухоли, на их долю приходится не более 2–3% злокачественных опухолей почек. Более половины сарком почек — лейомиосаркомы, ничем не отличающиеся от аналогичных опухолей других локализаций.

## АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ПОЧКИ

Около 10% людей имеют врождённые пороки развития органов мочевыделительной системы. Значительная часть из них приходится на кисты (см. ниже «Кистозные болезни почек»).

### ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

- **Агенезия почек** (МКБ: Q60.0 Агенезия почки односторонняя, Q60.1 Агенезия почки двусторонняя, Q60.2 Агенезия почки неуточнённая)

ная) — врождённая аномалия развития, при которой отсутствует зачаток почки.

**Полная двухсторонняя агенезия** почек — несовместимый с жизнью порок, обычно обнаруживаемый у мертворождённых детей, матери которых имели уменьшенное количество амниотических вод. Двухсторонняя агенезия почек часто сочетается с другими пороками развития [дефекты конечностей, гипоплазия лёгких, болезнь Хиршспрунга (OMIM 235740: также полидактилия и врождённая глухота)].

**Односторонняя агенезия почки** совместима с нормальной жизнедеятельностью организма. Противоположная почка при этом увеличена в размерах в результате компенсаторной гипертрофии. В некоторых случаях в сохранённой почке развивается прогрессивный гломерулосклероз.

- **Гипоплазия почек** (МКБ: Q60.3 Гипоплазия почки односторонняя, Q60.4 Гипоплазия почки двухсторонняя, Q60.5 Гипоплазия почки неуточнённая) — врождённое недоразвитие, может быть двухсторонней, приводящей к почечной недостаточности в детском возрасте, но чаще бывает односторонней. Обе формы гипоплазии осложняют пиелонефрит, калькулёз, артериальная гипертензия.

**Нормонефротическая гипоплазия** (простая) — дефицит массы почек при сохранённом гистологическом строении и уменьшении числа чашечек.

**Олигомеганефротическая гипоплазия** — редкий порок, при котором уменьшение массы органа сочетается с уменьшением числа долек и клубочков, а также с увеличением размеров клубочков.

- **Эктопия почек** (МКБ: Q63.2 Эктопическая почка) — аномалия расположения почки, связанная с нарушением миграции фетальной почки из таза в поясничную область. Чаще эктопичная почка располагается в области таза. Выделяются *простая* и *перекрёстная* эктопия (в зависимости от стороны впадения мочеточника в мочевой пузырь). Аномалию осложняют *нарушение проходимости* мочеточника с развитием гидронефроза и инфекции мочевых путей.
- **Подковообразная почка** (седловидная почка; МКБ: Q63.1 Слившаяся, дольчатая и подковообразная почка) образуется в результате слияния верхних (в 10% случаев) или нижних (в 90% случаев) полюсов обеих почек.
- **Удвоение лоханок и мочеточников** (МКБ: Q62.5 Удвоение мочеточника) в отсутствие стенозов ничем себя не проявляет и обнаруживается случайно. Значительно чаще сочетается со стенозом и приводит к нарушению оттока мочи, который вызывает образование камней, гидронефроз, гидроуронефроз и пиелонефрит. Без хирургического лечения развивается почечная недостаточность.

- **Агенезия, атрезия мочеточников и мочевого пузыря** (МКБ: Q62.4 Агенезия мочеточника, Q64.5 Врождённое отсутствие мочевого пузыря и мочеиспускательного канала) приводят к смерти вскоре после рождения (при двухстороннем процессе) от уремии.

- **Стеноз мочеточников, эктопия их устьев** (МКБ: Q62.6 Неправильное расположение мочеточника, Q62.8 Другие врождённые аномалии мочеточника) сопровождаются деформацией и расширением выше места сужения с развитием гидронефроза и атрофии вещества почки, гидроуронефроза и пиелонефрита; при двухстороннем процессе в последующем развивается почечная недостаточность.

- **Мегалоуретер** (МКБ: Q64.8 Другие уточнённые врождённые аномалии мочевыделительной системы) — резкое расширение мочеточника (одностороннее или двухстороннее) вследствие гипоплазии мышечной ткани или нервного аппарата, также осложняется нарушением оттока мочи.

- **Экстрофия мочевого пузыря** (МКБ: Q64.1 Экстрофия мочевого пузыря) возникает при аплазии передней стенки, брюшины и кожи лобка. При своевременном хирургическом лечении прогноз благоприятный.

- **Атрезия и стеноз уретры** (МКБ: Q64.3 Другие виды атрезии и стеноза уретры и шейки мочевого пузыря) чаще встречается у девочек, порок совместим с жизнью только при своевременном хирургическом лечении.

- **Гипоспадия и эписпадия** (МКБ: Q64.0 Эписпадия, Q64.7 Другие врождённые аномалии мочевого пузыря и мочеиспускательного канала) — дефекты нижней и верхней стенки уретры у мальчиков с деформацией полового члена.

## КИСТОЗНЫЕ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Кистозные болезни почек (МКБ: Q61 Кистозная болезнь почек) — группа наследуемых, врождённых или приобретённых заболеваний, характеризующихся образованием и ростом единичных или множественных кист размерами от 1 см до 10 см и более, что может привести к сдавлению и деструкции почечной паренхимы с последующими клиническими проявлениями.

### Этиологическая классификация

- Кисты при почечных дисплазиях [например, поликистозы, сегментарные кистозные дисплазии, нефроно-фтиз, врождённый микрокистоз почек финского типа (OMIM \*256300, p)].

- Кисты при генерализованных или первично поражающих другие органы наследуемых расстройствах (например, синдромы Барде–Бидла, Целлвегера, Жёна, туберозный склероз, болезнь Линдау).
- Кисты при воспалительных, неопластических, obstructивных заболеваниях.

### Этиология

**Поликистозная болезнь.** Традиционно выделяют 2 типа почечных поликистозов: инфантильный (детского возраста, обычно р) и взрослый (начало в 30–40 лет, Ж).

- Поликистоз почек, взрослый тип I (ОМIM #173900, 16p13.31–p13.12, дефект гена полицистина 1 *PKD1* [ОМIM \*601313], Ж) — одно из наиболее распространённых генетических заболеваний (1 случай на 1000 новорождённых).
- Поликистоз почек, взрослый тип II (ОМIM \*173910, 4q21–q23, дефекты генов *PKD2*, *PKD4*, Ж).
- Поликистозная болезнь почек аутосомно-рецессивная (ОМIM \*263200, 6p21.1–p12, дефекты генов *PKHD1*, *ARPKD*, р) сочетается с множественными пороками развития (лица, печени, ССС и др.); лабораторно проявляется гигантскими митохондриями в гепатоцитах.
- Поликистоз почек инфантильный тяжёлый с туберозным склерозом (ОМIM #600273, 16p13.3, дефект гена *PKDTS*, Ж) относят к микрохромосомным болезням.
- Микрокистоз почек врождённый финского типа (ОМIM \*256300, р) встречается в основном в Финляндии и на севере России.

### Нефронофтиз семейный

- Тип 1 (ювенильный, ОМIM \*256100, 2q13, дефекты генов *NPHP1*, *NPH1*, р).
- Тип 2 (детский, ОМIM \*602088, 9q22–q31, дефекты генов *NPHP2*, *NPH2*, р) — новый тип детского нефронофтиза, симптоматика варьирует от врождённого поликистоза до *гиперэхогенных почек* (по данным УЗИ).

### Другие разновидности

- Поликистозная болезнь почек 3 (ОМIM 600666, Ж) проявляется у взрослых.
- Поликистоз почек с катарактой и врождённой слепотой (ОМIM 263100, р).
- Поликистоз почек с микробрахицефалией, гипертензией и непропорционально короткими конечностями (ОМIM \*263210, р).

### Патогенез

Различные отклонения (как наследуемые, так и неясной этиологии) при развитии почки могут затрагивать весь нефрон, отдельные сегменты нефрона, собирательные трубочки. Такие дефекты нарушают непрерывность канальцев, приво-

дя к кистозному расширению проксимальных (расположенных выше места дефекта) и атрофии дистальных (расположенных ниже места дефекта) сегментов. Так развиваются многочисленные варианты кистозной болезни почек, многие из которых встречаются относительно редко либо не имеют клинического значения. Исключение составляет аутосомно-доминантная форма поликистоза (МКБ: Q61.2 Поликистоз почки, тип взрослых) — важная причина развития почечной недостаточности (10% трансплантаций почек производят именно при этом заболевании).

Кистозная дисплазия почек связана с нарушением дифференцировки метанефроса. В почке определяются разные по величине и разделённые прослойками соединительной ткани кисты, покрытые изнутри уплощённым эпителием; кора и мозговое вещество неразличимы, имеются также примитивные эмбриональные структуры (клубочки и канальцы), недифференцированная мезенхима и островки хрящевой и поперечнополосатой мышечной ткани (*гетерологичные ткани*). В большинстве случаев данная патология сочетается с агенезией или атрезией мочеточников, нарушениями развития мочевого пузыря. Кистозная дисплазия бывает односторонней или двухсторонней. Двухсторонняя всегда приводит к почечной недостаточности и смерти. Односторонняя кистозная дисплазия часто протекает бессимптомно и обнаруживается случайно, прогноз её (после удаления изменённой почки) благоприятный.

### Поликистозная болезнь почек взрослого типа

Поликистозная болезнь почек взрослого типа (МКБ: Q61.2 Поликистоз почки, тип взрослых) — наследственное заболевание почек с двухсторонним кистозом части относительно развившейся паренхимы. Представляет причину ХПН в 8–10% случаев. Патогенез возникновения кист достаточно сложен. Существуют 3 теории, объясняющие механизм возникновения кист.

- Обструкция канальцев, которая сопровождается повышением давления в них и дилатацией.
- Дефект канальцевой базальной мембраны с её повышенной растяжимостью, что позволяет канальцам расширяться.
- Гиперплазия эпителиальных клеток канальцев, которая сопровождается формированием новой базальной мембраны и расширением просветов канальцев.

Кроме того, возникает несвоевременное и anomальное соединение секреторного и экскреторного аппарата (системы мезонефрогенной бластемы и отростков воль-

фова тела). Несоединённые с собирательными трубочками мезонефрогенные канальцы в дистальных отделах облитерируются, а их проксимальные отделы превращаются в ретенционные кисты.

Этот порок часто сочетается с аномалиями других органов (трахеопищеводные свищи, менингомиелоцеле). Треть пациентов с поликистозом почек взрослого типа имеют кисты печени с выстилкой из эпителия протоков, реже встречаются кисты в поджелудочной железе. Половина больных имеют также внутречерепные аневризмы сосудов, а субарахноидальные кровоизлияния являются причиной смерти приблизительно в 10% случаев.

Поражение почек всегда двухстороннее. Кисты в начале заболевания появляются только в части нефронов, поэтому функция почек долгое время остаётся сохранной. Появление кист возможно на любом участке нефрона, некоторые из кист содержат клубочки.

**Клинически** долгое время может не проявляться, первые симптомы появляются в возрасте 35–40 лет, развивается артериальная гипертензия, гематурия, тупые боли в поясничной области, быстрая утомляемость, жажда и полиурия, небольшая протеинурия, повышение уровня мочевины в крови.

**Макроскопически** почки увеличены в размерах, масса их может достигать 3–4 кг. Наружный контур почек нечёткий за счёт множества кист, диаметр которых достигает 3–5 см (напоминают гроздь винограда или пчелиные соты). Кисты имеют разный размер (большие диаметром 6–8 см чередуются с мелкими, диаметром 0,5 см). Кисты содержат светло-жёлтую прозрачную жидкость, красно-коричневую мутную жидкость, коллоидную массу или имеют геморрагическое содержимое. Лоханка и чашечки могут быть удлинены, деформированы.

**Микроскопия.** Стенка кист состоит из тонкого слоя соединительной ткани. Эпителиальная выстилка в кистах построена из кубических или призматических клеток. Участки нормальной почечной ткани определяются между кистами и по мере увеличения числа кист и их размеров подвергаются сдавлению, атрофии и склерозу.

**Осложнения** — пиелонефрит, нагноение кисты, редко — рак.

**Исход** неблагоприятный, через несколько лет развиваются почечная недостаточность и уремия.

#### **Поликистозная болезнь почек детского типа**

Поликистозная болезнь почек детского типа (МКБ: Q61.1 Поликистоз почки, детский тип) по сравнению с поликистозом взрослых — ред-

кая патология. Заболевание характерно для детского возраста, однако единичные случаи встречаются и у взрослых. Тип наследования этого порока — аутосомный рецессивный. Часто сочетается с врождённым фиброзом печени. Поражение всегда двухстороннее.

**Макроскопически** почки сильно увеличены в размерах (затрудняют рождение ребёнка). Наружная поверхность почек остаётся гладкой. Веретеновидные кисты и расширение собирательных трубочек в корковом веществе и пирамидах почек создают макроскопически картину радиальной исчерченности. Чашечки и лоханки не изменены (как и при поликистозе почек взрослого типа).

**Микроскопически:** эпителиальная выстилка в кистах из клеток кубической формы, межуточный фиброз, канальцевая атрофия (больше выраженные у детей старшего возраста).

**Исход** неблагоприятный. Большинство детей с тяжёлым поликистозом умирают в перинатальном периоде.

#### **Медуллярная губчатая почка**

Медуллярная губчатая почка (МКБ: Q61.5 Медуллярный кистоз почки) характеризуется появлением мелких кист на уровне собирательных трубочек в одной или многих пирамидах. Строго говоря, термин «медуллярная губчатая почка» не относится к кистозной патологии; это скорее расширение почечных собирательных трубочек. Частота — 1 случай на 200 урограмм. Прогноз благоприятный; у многих больных не отмечают ухудшения функций почек. Часто выявляют гиперкальциурию, а также небольшие отклонения в концентрационной способности и способности закислять мочу. В 50% случаев обнаруживают нефрокальциноз различной степени выраженности. Размер кист обычно не превышает 5 мм, почка имеет вид крупнопористой губки. Убедительных данных в пользу наследования данной патологии не получено, но описаны случаи, когда губчатая почка обнаруживается у нескольких членов одной семьи. В 75% случаев имеет место двухстороннее поражение почек. Кисты выстланы кубическим или призматическим эпителием и всегда сообщаются с собирательными трубочками пирамид. В корковом веществе почек кисты не определяются.

**Клинически:** у молодых людей течёт бессимптомно. Первые признаки заболевания проявляются между 30 и 60 годами: боли в боку, дизурия, гематурия или «песок» в моче.

**Осложнения:** возможно развитие пиелонефрита и мочекаменной болезни.

### Нефронофтиз

Нефронофтиз (МКБ: Q61.5 Медуллярный кистоз почки) — медуллярная кистозная болезнь. Это группа заболеваний, основным признаком которых — медуллярные кисты, в последующем — склероз почек и почечная недостаточность. В 85% случаев заболевание носит наследственный характер (р, Ж). В основном болеют дети и лица молодого возраста (1–2-е десятилетия жизни). Нефронофтиз — причина 10–20% случаев почечной недостаточности в детском возрасте.

**Клинически** заболевание проявляется канальцевыми нарушениями — снижением концентрирующей способности и полиурией. Как следствие развиваются полидипсия и энурез. Возможна гематурия. Позднее развивается тяжёлая почечная недостаточность (в течение 5 лет после появления первых симптомов).

**Макроскопически** почки при медуллярной кистозной болезни (в отличие от поликистоза) небольших размеров. На разрезе определяются множественные кисты (не более 1 см в диаметре), расположенные преимущественно на границе коркового вещества и пирамид (возникают в дистальном отделе нефрона).

**Микроскопия.** В начале развития атрофичные канальцы с заметно утолщённой базальной мембраной; непропорциональность между канальцевыми и клубочковыми изменениями с превалированием первых. В более позднем периоде появляются кисты, нарастают канальцевая атрофия и склероз, развивается вторичный гломерулосклероз, наблюдается воспалительная инфильтрация почечной ткани.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЧЕТОЧНИКОВ

Среди патологических процессов в мочеточниках наиболее часто встречаются: обструкция, воспаление, опухоли.

### ОБСТРУКЦИЯ МОЧЕТОЧНИКОВ

Обструкция мочеточников (МКБ: N13 Обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия) — препятствие для оттока мочи в мочеточнике. Приводит к развитию гидронефроза, гидроуронефроза и нарушениям функции почки. Односторонняя обструкция мочеточника часто остаётся клинически незамеченной, приводит к атрофии почеч-

ной паренхимы, нарушению её функционирования. Вторая почка компенсаторно гипертрофируется и восполняет утраченную функцию. Острая двухсторонняя обструкция — чрезвычайно редкая ситуация, требующая проведения адекватной терапии и часто хирургического вмешательства.

### Этиология

Причины, вызывающие обструкцию мочеточника, могут быть как внутри мочеточника, так и вне его.

Внутренние причины обструкции мочеточника — камни, сгустки крови, фиброэпителиальные полипы, воспалительные стриктуры, амилоидоз, опухоли стенки мочеточника.

Внешние причины — добавочные сосуды к нижнему полюсу почки, которые пересекают мочеточник и сдавливают его, эндометриоз, опухолевый рост в прилежащих лимфоузлах, а также давление, оказываемое беременной маткой. Обструкция может быть результатом заболеваний мочевого пузыря, простаты, уретры (рак мочевого пузыря, нейрогенный мочевой пузырь, гиперплазия простаты).

**Идиопатический забрюшинный фиброз** — редкая причина обструкции. Эта патология характеризуется развитием плотной фиброзной ткани в забрюшинном пространстве и незначительной, неспецифической, хронической воспалительной инфильтрацией. Как следует из названия, этиология заболевания неизвестна, хотя некоторые исследователи связывают развитие забрюшинного фиброза с действием ЛС (например, β-адреноблокаторы) или с аутоиммунными нарушениями. Забрюшинный фиброз часто сопровождается струмой Риделя, склерозирующим холангитом, медиастинальным фиброзом.

### ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Пиелит и уретерит** — воспалительные заболевания лоханки и мочеточника, которые часто развиваются как осложнения частичной обструкции мочевых путей или почечных камней. Часто сочетаются с пиелонефритом, циститом, особенно при камнях, заполняющих почечную лоханку. Поэтому клиницисты называют их одним термином — инфекция мочевыводящих путей. Могут протекать остро, но гораздо чаще наблюдается хроническое течение.

**Этиология и патогенез.** Основным этиологическим фактором является грамотрицательная микрофлора. Путь проникновения инфекции — восходящий (урогенный) или нисходящий

(гематогенный). Предрасполагают: наличие камней, снижение резистентности (охлаждение, облучение, иммунодефициты), рефлюкс, мочевой стаз.

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически:** могут обнаруживаться множественные изъязвления слизистой оболочки.

**Микроскопически:** определяются мононуклеарная воспалительная инфильтрация разной степени выраженности в собственной пластинке слизистой оболочки на поражённом месте, а также склероз и атрофия слизистой. Хроническое воспаление в лоханках и мочеточниках часто сочетается с изменениями уретелия (почки и гнёзда Брунна, кистозный и железистый пиелит и уретерит).

**Исходы и осложнения.** Для острых процессов прогноз благоприятный, при хроническом воспалении могут развиваться метаплазия и гиперплазия, которые относят к предраковым состояниям.

### ФИБРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ПОЛИПЫ

Фиброэпителиальные полипы — редко встречающиеся образования слизистой оболочки мочеточников, которые могут приводить к их обструкции. Подобные изменения могут быть обнаружены на любом уровне мочевыделительного тракта, но по частоте встречаемости фиброэпителиальных полипов мочеточники стоят на первом месте, далее следуют уретра, лоханки, мочевого пузыря. У мужчин преобладающая локализация — мочеточники, пузырь и уретра. У женщин — почечные лоханки. Чаще поражаются левые мочеточник и лоханка. Основная часть пациентов (80%) моложе 10 лет.

**Этиология и патогенез.** Этиология и патогенез точно не установлены. Их рассматривают как врождённую патологию, воспаление, гамартумы или опухоли. Чаще их развитие связывают с хроническим воспалением (аналог полипозного цистита с фиброзом стромы). Гистогенез фиброэпителиальных полипов мало изучен. Наличие в некоторых полипах ГМК говорит в пользу гамартумы больше, чем в пользу истинной опухоли.

**Клиническая картина.** Экзофитный рост фиброэпителиальных полипов сопровождается развитием разной степени выраженности обструкции мочеточника (в соответствии с размерами полипа). Пациенты жалуются на боли в боку, которые могут сопровождаться гематурией.

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически** полип имеет вид узла с гладкой или неровной поверхностью, разных размеров (от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров).

**Микроскопия.** Переходный эпителий полипа может быть нормальным или гиперплазированным. Строма содержит коллагеновые волокна, различное количество мелких кровеносных сосудов, иногда — ГМК. Можно наблюдать клеточную воспалительную инфильтрацию, очаговый гиалиноз и кальциноз.

**Исходы и осложнения.** Прогноз благоприятный, малигнизация наблюдается редко.

### ОПУХОЛИ ЛОХАНОК И МОЧЕТОЧНИКОВ

Опухоли лоханки и мочеточников (МКБ: С66 Злокачественное новообразование мочеточника, D30.2 Доброкачественные новообразования мочеточника) встречаются редко и в 90% это переходноклеточные раки. Мезенхимальные опухоли лоханок и мочеточников возникают крайне редко. Из доброкачественных опухолей лоханок чаще встречается переходноклеточная папиллома (может быть солитарной или множественной), которая характеризуется экзофитным ростом, часто изъязвляется, вызывая гематурию, но не прорастает стенку лоханки.

**Этиология и патогенез.** Этиологические факторы, с которыми связано развитие эпителиальных опухолей в лоханках и мочеточниках, подобны наблюдаемым при раке мочевого пузыря: промышленные канцерогены, используемые в резиновом, лакокрасочном, бумажном и химическом производстве; почечные камни и хроническая инфекция, ЛС (циклофосфамид, фенацетин), курение табака, предопухолевые процессы, лейкоплакия (часто приводит к возникновению плоскоклеточного рака), метаплазия переходного эпителия в железистый (вызывает развитие аденокарциномы).

**Клиническая картина.** Наиболее часто опухоли развиваются у пациентов в возрасте 60–70 лет. Заболевание проявляется болями в боку и гематурией. Растущая опухоль вызывает обструкцию мочеточника и требует радикальной нефрэктомии. Иссечение мочеточника целиком необходимо, поскольку высока частота одновременно или последовательного образования нескольких опухолевых узлов в нём.

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Различают следующие разновидности рака лоханки и мочеточника: переходноклеточный, плоскоклеточный, железистый (аденокарцинома). Чаще других встречается **переходноклеточный рак**, который бывает неинвазивным или поверхностно инвазивным. Напротив, редко развиваются инвазивные плоскоклеточные раки и аденокарциномы. Выживаемость больных при этих формах низка.

**Макроскопически** опухоль имеет вид узла или бляшки мягкой консистенции с неровной, сочковой поверхностью, с участками некрозов и изъязвлений.

**Микроскопия.** Опухоль состоит из светлых полигональных клеток, образующих поля, разделённые небольшим количеством стромы.

Опухоль прорастает стенку лоханки, окружающую клетчатку, и распространяется в мочеточник и мочевой пузырь (имплантационное метастазирование). Лимфогенные метастазы обнаруживают в околоаортальных лимфатических узлах, гематогенные — в печени, лёгких, мозге и противоположной почке.

**Исходы и осложнения.** Прогноз переменный, зависит от стадии развития опухоли, наличия метастазов и времени установления диагноза.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

К основным патологическим процессам, развивающимся в мочевом пузыре, относятся воспаление и опухоли.

### ЦИСТИТ

Цистит — воспаление мочевого пузыря. Это наиболее часто встречающееся заболевание органа. Различают острый и хронический цистит.

#### Острый цистит

Острый цистит (МКБ: N30.0 Острый цистит) — остро протекающее воспаление мочевого пузыря.

#### Этиология

В большинстве случаев цистит обусловлен инфекцией мочевого пузыря. Развивается вследствие заражения нижнего отдела мочевыводя-

щего тракта во время инструментального вмешательства или полового контакта. Возбудители инфекции:

- Обычные возбудители инфекции мочевой системы, кишечная палочка, протей, клебсиеллы, энтеробактерии, псевдомонады, *Serratia*, энтерококки, кандиды, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*.
- Реже встречающиеся возбудители: стафилококки, микобактерия туберкулёза.
- Редкие возбудители: *Nocardia*, актиномицеты, бруцеллы, аденовирус и грибы *Torulopsis*, шистосомы.

### Пути заражения

Заражение через уретру чаще встречается у женщин, особенно при наличии периуретральных влажных колоний вирулентных бактерий. Инфекция может передаваться половым путём. Восходящий путь передачи инфекции может наблюдаться при вагините и опрелости. Травмы могут предрасполагать к суперинфекции периуретральной слизистой оболочки. Хирургическое вмешательство (например, цистоскопия) может обусловить инфицирование мочи в мочевом пузыре.

Гематогенное распространение встречается редко, наблюдается при бактериальном сепсисе.

### Факторы риска

Решающий предрасполагающий фактор — обструкция, вызывающая стаз мочи и подавляющая защитные механизмы организма (вследствие уменьшения кровотока снижение миграции лейкоцитов и концентрации АТ).

- Возраст и пол пациента (у молодых лиц риск развития цистита выше у женщин, так как у них более короткая уретра; в пожилом возрасте — у мужчин в связи с нарушениями оттока мочи, вызванными гипертрофией простаты).
- Инструментальные методы (в частности, использование мочевых дренажных катетеров) нередко связаны с развитием значительной бактериурии.
- Беременность сочетается с изменением функции гладкой мускулатуры и более частым развитием асимптоматической бактериурии, которая чаще прогрессирует в цистит, чем у небеременных.
- СД сочетается с высокой частотой развития инфекций, что обусловлено неврогенной дисфункцией мочевого пузыря и иммунными нарушениями при СД.
- Иммунодефицит врождённого или приобретённого генеза увеличивает риск инфицирования мочи.

**Клиническая картина.** Практически все пациенты с острым и хроническим циститом жалуются на учащённое, болезненное мочеиспускание (дизурия), дискомфорт внизу живота и в области таза. Исследование мочи: обычно обнаруживают клетки воспаления и культуры микроорганизмов, вызвавших воспаление.



**ПАТОМОРФОЛОГИЯ**

Острый цистит характеризуется катаральным воспалением.

**Макроскопически** слизистая отёчна, гиперемирована, покрыта слизью. В просвете — мутная моча.

**Микроскопия.** В слизистой оболочке наблюдаются отёк стромы, гиперемия сосудов и нейтрофильная инфильтрация различной интенсивности. Газообразующие бактерии обычно обнаруживаются у больных СД, такие циститы протекают с образованием характерных интерстициальных пузырей в собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря (эмфизематозный цистит).

Хронический цистит характеризуется небольшой воспалительной реакцией, в воспалительном инфильтрате определяются прежде всего лимфоциты, обнаруживается фиброз собственной пластинки слизистой оболочки.

**Исходы и осложнения.** Прогноз благоприятный. При своевременном лечении наступают полное выздоровление и восстановление слизистой оболочки. Может быть переход в хроническую форму. Как осложнение развиваются уретрит, пиелонефрит.

**Полипоидный цистит**

Полипоидный цистит (МКБ: N30.8 Другие циститы) — воспалительный процесс, характеризующийся образованием выступающих сосочковых структур на слизистой оболочке пузыря. Когда эти образования слизистой имеют широкое основание, заболевание описывается как буллезный цистит. Эти полипоидные изменения слизистой отражают тяжёлый подслизистый отёк, который в большинстве случаев связан с катетеризацией. Эти изменения обычно быстро исчезают после удаления катетера, но могут длительно сохраняться. При цистоскопическом исследовании полипоидный цистит может быть ошибочно расценен как папиллярный переходноклеточный рак мочевого пузыря.

**Эозинофильный цистит**

Эозинофильный цистит (МКБ: N30.8 Другие циститы) — редкое воспалительное заболевание мочевого пузыря, обычно встречающееся в среднем возрасте, но может наблюдаться во всех возрастных группах.

**Этиология и патогенез.** Большое значение придается аллергическим реакциям и наследственной предрасположенности. У многих пациентов это заболевание является проявлением аллергического диатеза, который сопровождается поражением лёгких или ЖКТ и эозинофилией. У пожилых мужчин эозинофильный цистит часто связан с повреждениями пузыря (лечение рака пузыря или трансуретральная резекция простаты).

**Клинически:** проявления подобны таковым при других формах цистита, часта дизурия, редка гематурия.

**Патологическая анатомия.** При микроскопическом исследовании обнаруживаются разной степени выраженности эозинофильная инфильтрация стенки пузыря, фиброз, а также некрозы мышечных волокон.

**Хронический интерстициальный цистит**

Хронический интерстициальный цистит [гуннеровская язва, МКБ: N30.1 Интерстициальный цистит (хронический)] — заболевание неизвестной этиологии, типично поражающее женщин среднего возраста. Характеризуется воспалительной трансмуральной инфильтрацией, иногда связанной с изъязвлениями слизистой (*гуннеровские язвы*). Заболевание длительно персистирует и нечувствительно к любым методам терапии.

**Клинически:** наиболее общие симптомы хронического интерстициального нефрита — постоянные боли над лобком, частые и сильные позывы к мочеиспусканию с гематурией или без неё. Бактериурии обычно нет.

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ**

**Макроскопически:** обнаруживаются отёк слизистой, очаговые петехии, линейные кровоизлияния, наиболее часто в области купола и задней стенки.

**Микроскопия.** Характерны мононуклеарная инфильтрация всех слоёв пузыря, атрофия слизистой и фиброз мышечной оболочки мочевого пузыря, появление язв указывает на обострение воспалительной реакции.

**Малакоплакия**

Малакоплакия (греч. *malakos* — мягкий, *plakion* — плитка, пластинка; МКБ: N30.8 Другие циститы) — редкое воспалительное заболевание не-

известной этиологии, впервые описанное в мочевом пузыре. В дальнейшем заболевание было замечено в других участках мочевого тракта и вне его. Малакоплакия встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на 50–70 лет. Замечено преобладание заболевания у женщин вне зависимости от локализации.

**Этиология и патогенез.** Малакоплакия часто связана с инфекцией мочевыводящих путей, вызванной кишечной палочкой, хотя прямого причинно-следственного отношения с инфекцией не обнаружено. Клинический фон для развития малакоплакии — иммуносупрессия, хронические инфекции или рак.

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Макроскопически:** Малакоплакия характеризуется появлением мягких, жёлтых бляшек до 4 см в диаметре на поверхности слизистой оболочки мочевого пузыря.

**Микроскопия.** Хроническое воспаление с клеточной инфильтрацией, в инфильтрате преобладают макрофаги с обильной эозинофильной цитоплазмой, содержащей PAS-позитивные гранулы (клетки фон Ханземанна). В некоторых из этих макрофагов обнаруживают слоистые, базофильные калькосфериты (тельца Михаэлиса—Гутманна). Ультраструктурно гранулы в клетках Ханземанна представляют собой лизосомы, содержащие фрагменты бактерий, что позволяет думать о приобретённом дефекте лизосом. Тельца Михаэлиса—Гутманна являются результатом отложения солей кальция в этих увеличенных лизосомах.

### Радиационный цистит

Радиационный цистит (МКБ: N30.4 Лучевой цистит) осложняет лечение злокачественных новообразований тазовых органов. Характеризуется изменениями сосудов, типичными для радиационных повреждений (пролиферация эндотелия, субэндотелиальные скопления макрофагов), и появлением атипичных фибробластов в строме пузыря.

### Циклофосфамид-индуцированный цистит

Циклофосфамид-индуцированный цистит — геморрагические изменения в слизистой, часто сопровождающиеся кровоизлияниями в просвет пузыря. Заболевание может сопровождаться клеточной атипией уротелия, повышается риск рака мочевого пузыря.

## ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ И МЕТАПЛАСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Доброкачественные пролиферативные и метапластические изменения уротелия (МКБ: N32.8 Другие уточнённые поражения мочевого пузыря) встречаются на всём протяжении мочевого тракта, от почечных лоханок до уретры. В каждом случае имеет место или гиперплазия, или сочетание гиперплазии с метаплазией, которые рассматриваются как предопухолевые изменения.

Гиперпластические процессы в слизистой оболочке включают простую гиперплазию, инвагинации и гнёзда Брунна и кистозные изменения (последние идентифицируют в зависимости от места локализации как кистозный пиелит, кистозный уретерит или кистозный цистит).

Изменения уротелия, представляющие собой сочетание гиперплазии и метаплазии, включают железистые изменения (железистый пиелит, уретерит и цистит), слизистую (или кишечную) метаплазию, нефрогенную метаплазию и плоскоклеточную метаплазию.

Развитие перечисленных патологических процессов может быть связано с хроническим воспалением на почве инфекции мочевыводящих путей, с наличием камней, нейрогенного мочевого пузыря или нарушения трофики.

### Пролиферативные изменения

**Гиперплазия простая** — увеличение числа клеточных слоёв в переходном эпителии. Эти изменения имеют плоскую конфигурацию, без формирования сосочковых структур и инвагинации в собственную пластинку слизистой оболочки.

**Почки Брунна** — очаги инвагинации уротелия в собственную пластинку слизистой.

**Гнёзда Брунна** — подобны почкам Брунна, но эпителиальные клетки отделяются от эпителиального пласта слизистой оболочки и обнаруживаются в виде групп внутри собственной пластинки слизистой оболочки.

**Кистозные изменения мочевого тракта** (кистозный пиелит, кистозный уретерит, кистозный цистит) характеризуются образованием мелких щелевидных или округлых полостей (в отличие от сплошных гнёзд Брунна). Кистозный цистит на самом деле весьма распространён, являясь единственным изменением слизистой оболочки мочевого пузыря у 60% взрослых. Размеры полостей переменны, как и количество окружающих их слоёв эпителия. Внутри полостей опре-

деляется эозинофильный белковоподобный материал. При кистозном пиелите и кистозном уретерите полости могут достигать таких размеров, что становятся хорошо различимыми при макроскопическом исследовании.

#### МЕТАПЛАСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

**Железистый цистит** — состояние слизистой оболочки мочевого пузыря, характеризующееся появлением железистых структур с выстилкой из секреторирующих муцин призматических эпителиальных клеток. Железы либо беспорядочно расположены, либо образуют комплексы внутри собственной пластинки слизистой оболочки, часто вблизи от гнёзд Брунна и очагов кистозного цистита. Железистый цистит отличается от кистозного только по природе выстилающих полости клеток. При кистозном цистите в слизистой оболочке мочевого пузыря обнаруживаются только клетки переходного эпителия, при железистом цистите — призматические клетки, выстилающие железы, можно увидеть и на поверхности слизистой оболочки (железистая метаплазия).

**Слизистая (кишечная) метаплазия.** Особенно заметная железистая метаплазия в мочевом тракте описывается как слизистая метаплазия, она наиболее часто обнаруживается в мочевом пузыре. При этом состоянии железы выстланы эпителием, который напоминает эпителий толстой кишки (бокаловидные клетки).

**Плоскоклеточная метаплазия.** Мочевой тракт может реагировать на хроническое повреждение и воспаление развитием плоскоклеточной метаплазии, особенно если повреждение связано с наличием камней. Плоскоклеточная метаплазия в мочевом тракте, преимущественно ассоциированная с инфекцией, встречается значительно чаще, чем полагали ранее. Её обнаруживают приблизительно у 50% взрослых женщин и у 10% мужчин.

**Нефрогенная метаплазия.** Наиболее часто встречается в мочевом пузыре, реже в уретре и мочеточнике. Множество мелких трубчатых структур, выстланных клетками, напоминающими нефротелий, гнёздами располагаются в собственной пластинке слизистой оболочки и образуют сосочковые экзофитные узелки. Эти изменения наиболее часто обнаруживаются в области треугольника мочевого пузыря. Гистогенез нефрогенной метаплазии неясен. Ультраструктурное исследование подтверждает эпителиальную природу клеток, выстилающих трубочки. Нефрогенная метаплазия часто связана с хроническим циститом.

#### ОПУХОЛИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Опухоли мочевого пузыря (МКБ: С67 Злокачественное новообразование мочевого пузыря, D30.3 Доброкачественное новообразование мочевого пузыря) делятся на доброкачественные и злокачественные, эпителиальные и мезенхимальные.

- **Мезенхимальные опухоли** мочевого пузыря встречаются редко и обнаруживаются как находка при аутопсии. К доброкачественным опухолям относятся гемангиомы, лейомиомы, липомы, которые не отличаются от аналогичных опухолей другой локализации. Саркомы мочевого пузыря — крайне редкое явление.
- **Эпителиальные опухоли** мочевого пузыря встречаются наиболее часто, различают доброкачественные (переходноклеточные папилломы) и злокачественные (переходноклеточный рак) опухоли.

Эпителиальные опухоли составляют более 98% всех опухолей мочевого пузыря, подавляющее большинство из которых — переходноклеточные раки. Неопластические изменения переходного эпителия слизистой оболочки мочевого пузыря делятся на следующие виды.

- Доброкачественные — доброкачественные папилломатозные изменения.
- Рак на месте.
- Инвазивный переходноклеточный рак.
- Метастазирующий переходноклеточный рак.

Любая эпителиальная опухоль мочевого пузыря может быть фоном для дальнейшей неопластической трансформации в других участках мочевого пузыря. Другими словами, опухоли возникают на фоне нестабильного эпителия. Эпителий мочевого пузыря особенно чувствителен в этом отношении (по сравнению с МЖ или толстой кишкой), возможно, из-за постоянного взаимодействия с потенциально канцерогенными химическими соединениями мочи. Раннюю диагностику опухолей мочевого пузыря облегчают видимая на глаз гематурия и возможность цистоскопического исследования.

#### ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

- **Переходноклеточная папиллома мочевого пузыря** — доброкачественное образование, которое часто обнаруживается случайно или после безболевого гематурии. Папилломы составляют 2–3% эпителиальных опухолей пузыря и встре-

чаются особенно часто у пожилых мужчин после 50 лет.

**Макроскопически:** в большинстве случаев — одиночное образование диаметром 2–5 см, имеющее вид плоского узла или бляшки с неровной поверхностью.

**Микроскопически:** сосочковые образования этой опухоли покрыты переходным эпителием, который фактически не отличим от нормального уротелия.

• **Возвратная папиллома** (рецидивирующая) обнаруживается в 70% случаев. Во многих случаях рецидив представлен новой опухолью, развивающейся в другом месте мочевого пузыря. Инвазивный рак развивается у 7% пациентов.

• **Инвертированные папилломы** — редкие опухоли слизистой оболочки мочевыводящих путей. Они обычно локализуются в области треугольника мочевого пузыря. Они наблюдаются также в почечных лоханках, мочеточниках и уретре. Подобные изменения часты у мужчин, пик приходится на 6–7-ю декады. Приступы гематурии — обычное клиническое проявление.

**Макроскопически** представлены узловыми изменениями слизистой оболочки.

**Микроскопически:** покрыты нормальным уротелием, т.е. переходного эпителия спускаются внутрь собственной пластинки слизистой. Появляются сообщения о возможности малигнизации, но достоверность их часто неизвестна.

### Злокачественные эпителиальные опухоли

Злокачественные эпителиальные опухоли мочевого пузыря представлены различными формами рака: «рак на месте», папиллярный (сосочковый), переходноклеточный, плоскоклеточный, железистый (аденокарцинома). Наиболее часто встречаются переходноклеточный и папиллярный раки. Последний относят к наиболее частым злокачественным новообразованиям (около 3% всех опухолей и 30–50% опухолей мочеполовых органов). Рак мочевого пузыря у мужчин отмечают в 3–4 раза чаще. Имеются значительные географические и расовые различия относительно частоты и форм рака мочевого пузыря. Наибольшая частота установлена среди городских жителей (европейской расы) в Соединенных Штатах Америки и странах Западной Европы, а низкая — в Японии и среди афроамериканцев. Рак пузыря встречается в любом возрасте, но большинство пациентов (80%) в возрасте 50–80 лет. Рак чаще всего возникает на боковых стенках мочевого пузыря (реже на задней стенке). Часто встречается сочетание переходноклеточного рака мочевого пузыря с подобными опухолями верхних отделов мочевого тракта.

**Этиология.** Возникновение рака мочевого пузыря связано со следующими факторами.

- Курение табака приводит к удвоению частоты развития рака мочевого пузыря.
- Действие некоторых химических и биологических канцерогенов (промышленные канцерогены, применяемые в резиновом, лакокрасочном, бумажном и химическом производстве).
- ЛС (циклофосфамид, фенацетин).
- Хроническое воспаление (в том числе бильгарциоз при шистосомозе), метаплазия и гиперплазия слизистой оболочки.

**Клинически:** типичные клинические проявления переходноклеточного рака мочевого пузыря — эпизоды гематурии, менее частый симптом — дизурия. Цистоскопически обнаруживают одиночный или множественные узлы.

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Переходноклеточный «рак на месте» (рак *in situ*) характеризуется различным утолщением уротелия, которое сопровождается атипией клеток всей слизистой, от базальных слоёв до поверхности. Эта атипия проявляется изменениями ядер, включая увеличение размеров, разнообразную форму, хорошо заметные ядрышки, крупный хроматин. Могут встречаться многоядерные клетки.

Из «рака на месте» впоследствии развивается инвазивный рак в 1/3 случаев. «Рак на месте» может быть множественным, подобные изменения вновь возникают через короткие промежутки времени после обнаружения.

**Макроскопически** опухоли выглядят разнообразно: от маленьких, нежных папиллярных изменений низкой степени злокачественности, ограниченных слизистой, до больших, высокой степени злокачественности, солидных инвазивных образований, которые часто изъязвляются. Папиллярные и экзофитные раки, как правило, высокодифференцированные, а инфильтрирующие опухоли обычно анапластические.

**Гистологически** переходноклеточные раки мочевого пузыря классифицируют в соответствии со степенями (злокачественности). Система степеней предложена ВОЗ.

**Степень 1:** папиллярные образования, выстланные неопластическим переходным эпителием, в котором определяются минимальный ядерный полиморфизм и митотическая активность, сосочки опухоли длинные, нежные, слияние сосочков очаговое и ограниченное.

**Степень 2:** гистологическая и цитологическая картина по выраженности изменений находится между степенями 1 и 3.

**Степень 3:** выраженный полиморфизм ядер, частые митозы, типично слияние сосочков.

- Возможно появление уродливых клеток и очагов плоскоклеточной дифференцировки.
- Хотя инвазия стенки пузыря может быть при любой степени переходноклеточного рака, всё же при 3-й степени это явление наблюдается наиболее часто, а вероятность повторного роста с развитием рецидива зависит от следующих факторов:

† большой размер опухоли;

† высокая степень злокачественности; множественные опухоли;

† инвазия в кровеносные и лимфатические сосуды;

† дисплазия эпителия (включая «рак на месте») в других участках пузыря.

**Метастазы:** лимфогенные — в региональные лимфоузлы, парааортальные лимфоузлы, гематогенные — в печень, лёгкие и головной мозг.

**Исходы и осложнения.** Наиболее частые причины смерти при раке мочевого пузыря — блокада мочеточников с развитием ОПН и уремии, канцероматоз. Прогноз зависит от стадии процесса (размеров опухоли, наличия прорастания, метастазов) и характера проведённого лечения. После радикальной операции 5-летняя выживаемость доходит до 50%, при наличии метастазов — 1 год.

## ЭНДОМЕТРИОЗ

Эндометриоз (МКБ: N80.8 Другой эндометриоз) — гормональнозависимый патологический процесс, характеризующийся образованием эктопических очагов функционирующей ткани эндометрия (железы и строма). В первую очередь

поражаются органы малого таза. Мочевой пузырь — наиболее частое место локализации эндометриоза в мочевом тракте. Встречается наиболее часто на 4-м десятилетии жизни. Диагноз основывается на идентификации железистого эпителия эндометрия и эндометриальных стромальных клеток. Кроме того, определяются очаги гемосидероза в строме.

**Этиология и патогенез.** Ретроградное поступление менструальной крови — проникновение клеток эндометрия в полость таза, имплантация в различные органы. Распространение по сосудам — перенос фрагментов эндометрия по кровеносным или лимфатическим сосудам (экстрагенитальный эндометриоз). В патогенезе эндометриоза вероятны также повреждения иммунной системы. Возможна генетическая предрасположенность — наследование дефектов иммунной системы.

**Клинически:** женщины с эндометриозом мочевого пузыря жалуются на боли в области таза, частые и сильные позывы на мочеиспускание. Гематурия обнаруживается лишь у четверти больных.

**Патоморфология.** В эктопическом очаге эндометрия видны трубчатые, ветвящиеся, кистообразно расширенные железы, выстланные однослойным цилиндрическим эпителием. Часть клеток имеет реснички (мерцательный эпителий), некоторые — секреторные гранулы. Синхронно со слизистой оболочкой матки в них возникают циклические изменения, однако десквамации не происходит (отсутствуют условия для выделения десквамированного эпителия). При беременности в атонических очагах эндометрия возникают децидуальные изменения.

**Эндокринная система** — совокупность органов, тканей и отдельных клеточных популяций, вырабатывающих гормоны. Эндокринную систему образуют центральные звенья (гипоталамус, эпифиз, гипофиз), периферические железы (вилочковая и щитовидная, островки поджелудочной железы, надпочечники, параганглии, эндокринная часть гонад, плацента), а также единичные гормонпродуцирующие клетки (диффузная эндокринная система) — клетки APUD-системы и другие эндокринные клетки. Эндокринная система выполняет интегративную (объединяющую организм в единое целое) функцию.

**Гормоны** — любые биологически активные вещества (но не ферменты), синтезируемые клетками эндокринной системы, поступающие во внутреннюю среду организма и проявляющие биологическую активность в очень низких концентрациях путём взаимодействия с клетками-мишенями посредством их специфических рецепторов. Гормоны классифицируют по *химической структуре* (стероидные — эстрадиол, прогестерон, кортизол и др.; производные аминокислот — адреналин, гистамин, йодтиронины и др.; производные жирных кислот — Пг, простаглицлин, тромбоксаны и др.; пептиды и белки — окситоцин, гормон роста, большинство цитокинов и др.), по *месту выработки* (гипофиз, яичники, почки и др.), по *способу транспорта* к клетке-мишени (аутокринные — действуют на клетку-продуцент гормона; паракринные — действуют на ближайшее окружение клетки-продуцента; собственно эндокринные — действуют на отдалённые мишени, транспортируясь от клетки-продуцента преимущественно через кровь), по *механизму действия* (взаимодействуют через рецепторы клеточной мембраны или через внутриклеточные рецепторы) и по *оказываемым эффектам* (влияние на углеводный обмен и др.).

**Взаимодействие компонентов эндокринной системы** осуществляется через прямые и обратные, положительные и отрицательные связи (рис. 15-1).

**Патогенез болезней эндокринной системы** состоит в разобщении связей между компонентами эндокринной системы и в нарушениях метаболизма в компонентах эндокринной системы и клеток-мишеней вследствие включения генетических и/или внешних повреждающих факторов.

**Морфогенез болезней эндокринной системы** включает различные процессы: атрофию, дистрофию и некроз, нарушения кровообращения, воспаление, предопухолевые изменения и опухоли.

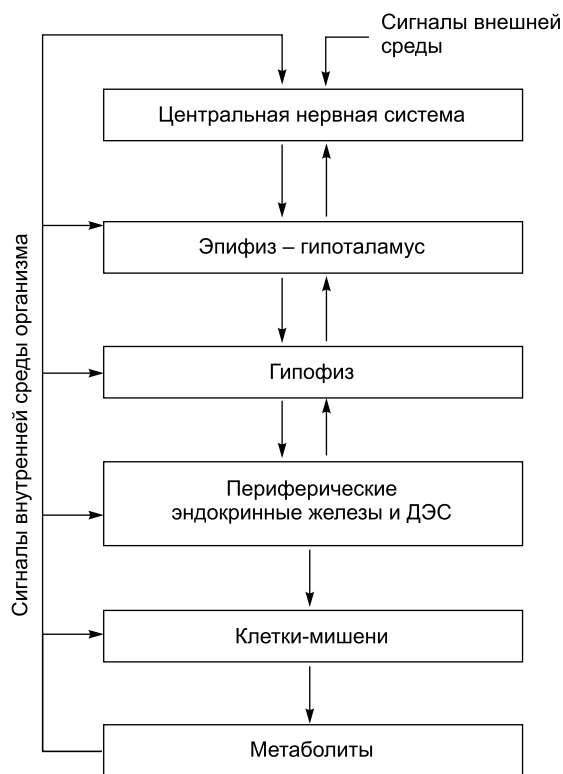


Рис. 15-1. Взаимодействия компонентов эндокринной системы. ДЭС — диффузная эндокринная система.

## Болезни гипоталамо-гипофизарной системы\*

**Гипоталамус** — группа образований, расположенных под дном третьего желудочка головного мозга, — включает передний (подразделяется на серый бугор и зрительный перекрест) и задний (подразделяется на сосцевидные тела и заднюю гипоталамическую область) отделы. Гипоталамус состоит из нервных клеток, объединяющихся в ядра; часть нейронов гипоталамуса обладает секреторными свойствами — нейросекреторные нейроны, синтезирующие либерины (кортиколиберин, соматолиберин, тиролиберин, меланолиберин, гонадолиберин), статины (соматостатин, меланостатин), АДГ, окситоцин, дофамин и энкефалины. Эти гормоны оказывают влияние на функции гипофиза и периферических органов и тканей. Гуморальная связь между гипоталамусом и гипофизом осуществляется через ножку гипофиза, в которой проходят воротные вены. Ток крови в системе воротных вен идёт от гипоталамуса к гипофизу и обратно (прямая и обратная короткие связи). Связь гипоталамуса с ги-

пофизом обеспечивает систему взаимодействий между ЦНС, эндокринной системой и периферическими органами и тканями.

**Гипофиз** — непарная эндокринная железа, расположенная в «турецком седле», связанная с основанием головного мозга гипофизарной ножкой и укрепленная диафрагмой «турецкого седла». Размеры гипофиза: 8–10×12–15×5–6 мм, масса 0,4–0,6 г. Границы гипофиза: спереди — бугорок «турецкого седла», сзади — спинка «турецкого седла», сверху — серый бугор и зрительный перекрест, снизу — дно «турецкого седла», латерально — ветви внутренней сонной артерии и кавернозные синусы. В гипофизе различают две части — аденогипофиз и нейрогипофиз, различающиеся по генезу, структуре и функциям.

- **Аденогипофиз** развивается из эктодермы первичного рта путём выпячивания глоточного кармана (карман Ратке), гистологически представлен тяжами, синусами, альвеолярными и периститарными структурами. Паренхиматозные элементы находятся в тесном взаимодействии друг с другом и с сосудами капиллярного и синусоидного типов. В паренхиме выделяют 3 основных типа клеток: ацидофильные, базофильные, хромофобные (возможно, являющиеся камбиальными или отмирающими хромофильными). Основные гормоны аденогипофиза — адренокортикотропный (АКТГ) и другие производные проопиомеланокортина, соматотропный (СТГ), тиреотропный (ТТГ), пролактин, гонадотропные (лютеинизирующий — ЛГ и фолликулостимулирующий — ФСГ). Синтез и секреция гормонов аденогипофиза регулируются соответствующими рилизинг-факторами гипоталамуса, гормонами периферических эндокринных образований и разными метаболитами органов и тканей.

АКТГ оказывает кратковременный и долговременный эффекты на кору надпочечников (стимуляция стероидогенеза), активирует липолиз, обладает меланоцитостимулирующим действием.

СТГ (вероятно, опосредованно через инсулиноподобные факторы роста — соматостатины) оказывает на клетки и ткани анаболический и митогенный эффекты, влияет на углеводный (антагонист инсулина), липидный (липолитический эффект) и минеральный обмен.

ТТГ стимулирует процессы утилизации йода, резорбции коллоида, синтеза и секреции йодсодержащих тиреоидных гормонов в щитовидной железе.

Пролактин в мужском организме повышает чувствительность клеток Лейдига и ЛГ (увеличивая содержание тестостерона в крови), активирует стероидогенез и сперматогенез в семенниках; в женском организме усиливает синтез и снижает распад прогестерона, подготавливает МЖ к лактации, а после родов поддерживает необходимый уровень продукции и секреции молока.

ЛГ (лютропин) — в мужском организме приводит к активации (гипертрофия и гиперплазия) клеток

\* Автор раздела «Болезни гипоталамо-гипофизарной системы» — П.В. Юшков.

Ляйдига, стимулирует синтез и секрецию тестостерона; в женском организме обеспечивает созревание фолликулов яичников, синтез и секрецию гестагенов и эстрогенов, обеспечивает овуляцию.

ФСГ (фоллитропин) — в мужском организме стимулирует активность клеток Сертоли и регулирует сперматогенез; в женском организме контролирует начальную стадию роста фолликулов, повышает их чувствительность к ЛГ.

- **Нейрогипофиз** развивается из выпячивания дна третьего желудочка головного мозга, состоит из звёздчатых производных эпендимоцитов — питуицитов, аксонов нейросекреторных клеток гипоталамуса и кровеносных капилляров, с которыми аксоны вступают в тесный контакт и секретируют в кровь окситоцин и АДГ (нейросекреция).

Окситоцин обладает миостимулирующим действием (сокращение мышц матки во время родов и миоэпителиальных клеток в период лактации), активирует синтетическую функцию децидуальной ткани матки.

Вазопрессин (АДГ) регулирует реабсорбцию воды в почках, слюнных железах и кишечнике, а также обладает миоспастическим действием в отношении некоторых мелких артерий и артериол.

Синтез и секреция окситоцина и АДГ регулируют сигналы от центральной и периферической нервной системы, уровень АД, осмотическое и онкотическое давление плазмы крови.

- **Дополнительные материалы:** статьи «Вазопрессин», «Гонадолиберин», «Гормон (роста гормоны, рилизинг-гормоны, гонадотропные гормоны)», «Кортикотропин», «Окситоцин», «Орексины», «Пролактин», «Проопиомеланокортин».

## Болезнь Иценко–Кушинга

Болезнь Иценко–Кушинга (МКБ: E24.0 Болезнь Иценко–Кушинга гипофизарного происхождения) — самостоятельное заболевание, связанное с первичным поражением гипофизарной системы и проявляющееся гиперкортицизмом.

- **Классификация гиперкортицизма**

† Центральный:

‡ первичный, или эндогенный (болезнь Иценко–Кушинга), вследствие эндогенных нарушений гипоталамо-гипофизарных взаимодействий, опухоли и гиперпластических процессов в гипофизе;

‡ вторичный (экзогенный), вследствие интоксикации, травмы головного мозга, нейроинфекций.

† Периферический (синдром Иценко–Кушинга [МКБ: E24 Синдром Иценко–Кушинга]):

‡ первичный, или эндогенный (первичное поражение коры надпочечников), вследствие врождённой дисфункции или опухоли коры надпочечников;

‡ вторичный, вследствие поражения коры надпочечников при других болезнях, патологических

процессах и различных функциональных состояниях организма (АКТГ-эктопированный синдром, введение стероидов, СД, алкоголизм, ожирение, беременность, болезни печени, климакс, пубертатный гиперкортицизм).

- Болезнь Иценко–Кушинга часто надо дифференцировать с опухолями коры надпочечников, врождённой её дисфункцией, АКТГ-эктопированным синдромом (карциномы разных локализаций, продуцирующие АКТГ; МКБ: E24.3 Эктопический АКТГ-синдром).

- **Классификация** болезни Иценко–Кушинга

† По течению: торпидного течения (годы) и активного течения (месяцы).

† По степени тяжести: лёгкого течения, среднетяжёлого течения и тяжёлого течения.

- **Этиология и патогенез** болезни Иценко–Кушинга представлены на рис. 15-2.

- **Морфология** болезни Иценко–Кушинга

† Гипоталамус: гипертрофия нейронов паравентрикулярного, аркуатного и вентромедиального ядер.

† Гипофиз: базофильноклеточная гиперплазия или аденома из базофильных клеток.

† Надпочечники — гиперплазия коры (диффузная, узелковая, смешанная).

† Периферические органы и ткани: изменения, связанные с гиперпродукцией гормонов коры надпочечников.

- **Основные клинические симптомы** болезни Иценко–Кушинга: ожирение (верхний или верхне-средний тип), трофические изменения кожи (стрии), артериальная гипертензия, КМП, стероидный диабет, остеопороз, иммунодефицит, нарушения половой функции, гирсутизм, гиперпигментация кожи, психические нарушения.

- **Дополнительные материалы:** статьи «Глюкокортикоиды», «Глюкостерома», «Кортикотропин», «Синдром паранеопластический (эктопическая секреция АКТГ)».

## АКРОМЕГАЛИЯ И ГИГАНТИЗМ

Гиперпродукция СТГ (МКБ: E22.0 Акромегалия и гипофизарный гигантизм) проявляется у взрослых увеличением конечных участков тела (акромегалия), у детей и подростков (до обывествления эпифизов) — значительным увеличением роста (гигантизм).

- **Этиология:** аденома гипофиза из соматотрофов (обычно эозинофильные клетки) или смешанноклеточная (продуцирующая СТГ), гиперплазия соматотрофов гипофиза, гиперсекреция соматотропина (в гипоталамусе или опухолях вне ЦНС), СТГ-продуцирующая опухоль внегипофизарной локализации (поджелудочная железа, лёгкие, яичники).

- **Патогенез** акромегалии и гигантизма представлен на рис. 15-3.



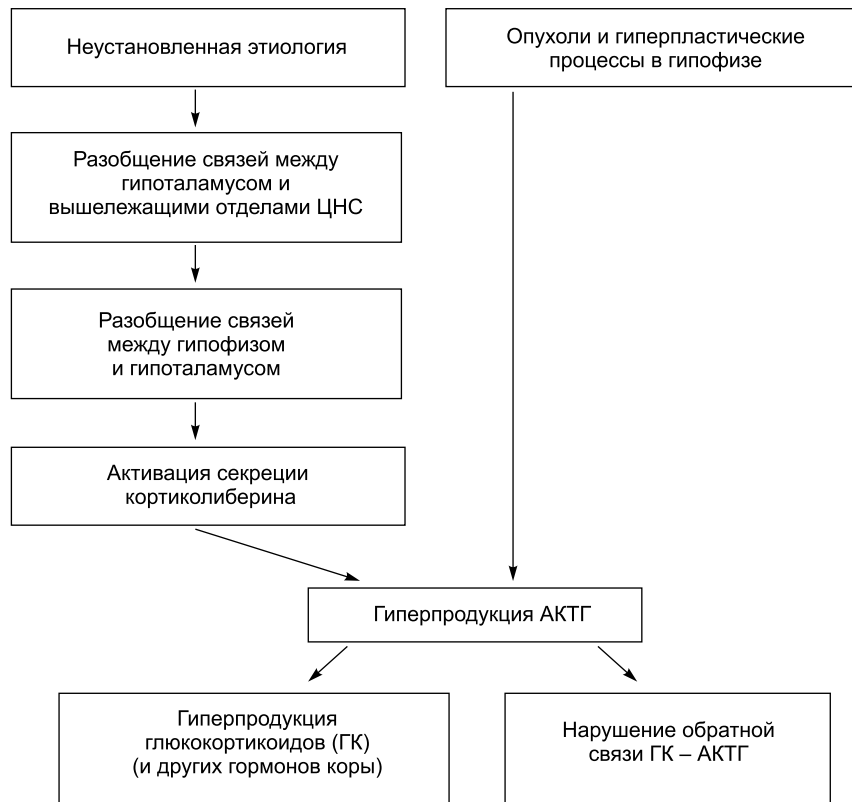


Рис. 15-2. Этиология и патогенез болезни Иценко–Кушинга.

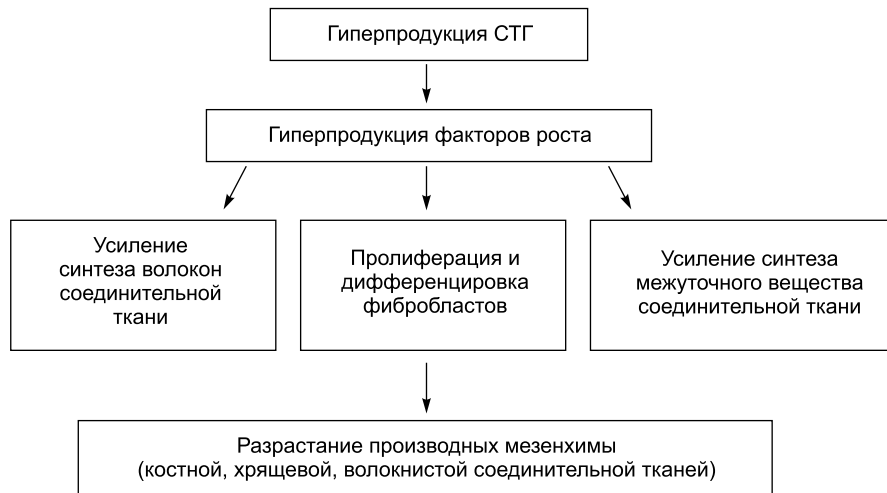


Рис. 15-3. Патогенез акромегалии и гигантизма.

• **Морфология** при акромегалии и гигантизме.

† Гипоталамус: гипертрофия нейронов, секретирующих соматолиберин; опухоли (гамартома, ганглионеврома), разрушающие нейроны, синтезирующие соматостатин.

† Гипофиз: эозинофильноклеточная гиперплазия или эозинофильноклеточная аденома.

† СТГ-продуцирующие карциноиды других органов.

† Ткани — производные мезенхимы: рост хрящей и костей, перестройка костной и хрящевой ткани, разрастания остеонной ткани, дистрофия (остеохондроз) и воспаление (остеохондрит) костной и хрящевой ткани, разрастание стромы паренхиматозных органов, фиброз стенок сосудов.

• **Основные клинические симптомы** акромегалии и гигантизма: чрезмерно высокий рост (у детей и подрост-

тков), огрубление черт лица, непропорциональное увеличение кистей и стоп (у взрослых), артериальная гипертензия, вторичный СД, нарушение половой функции, гиперкальциурия и мочекаменная болезнь, полнота, себорея, головные боли, утомляемость, эмоциональные нарушения.

- **Дополнительные материалы:** статьи «Гормон (роста гормоны)», «Синдром паранеопластический (эктопическая секреция гормона роста)».

### Гипофизарный нанизм

Гипофизарный нанизм (МКБ: E23 Гипофункции и другие нарушения гипофиза) — заболевание, связанное с абсолютной недостаточностью СТГ в детском возрасте и проявляющееся, прежде всего, выраженной задержкой роста — карликовостью (нанизмом).

- **Классификация** нанизма (дефицита СТГ)

† По роли генетического фактора: врождённый (генетически обусловленный) и приобретённый (травма, опухоли).

† По наличию изменений в гипоталамо-гипофизарной системе: органический (выраженные морфобioхимические изменения) и идиопатический (чётких морфобioхимических изменений нет).

† По уровню развития недостаточности СТГ: гипоталамический (дефицит соматолиберина), гипофизарный (патология гипофиза — абсолютный дефицит СТГ), периферический (патология транспорта, рецепции и пострецепторного действия СТГ).

- **Этиология** гипофизарного нанизма: неизвестна (идиопатический дефицит СТГ), гормонально-неактивные опухоли гипофиза (краниофарингиома), облучение или хирургические вмешательства в области гипофиза, травмы гипофиза, нейроинфекции.
- **Патогенез** гипофизарного нанизма: абсолютный дефицит СТГ приводит к задержке роста и развития организма.
- **Основные клинические симптомы** гипофизарного нанизма: малый рост при сохранении пропорций тела (определяется по специальным антропометрическим таблицам), гипогликемия, высокий голос, «кукольное лицо», ожирение туловища, задержка полового развития.
- **Дополнительные материалы:** статья «Карликовость гипофизарная».

### Гиперпролактинемия

Синдром гиперпролактинемии (МКБ: E22.1 Гиперпролактинемия) — симптомокомплекс, связанный с повышенной продукцией пролактина.

- **Классификация** гиперпролактинемии

† Физиологическая (беременность, лактация, у новорождённых, в период пубертата).

† Патологическая: первичная — первичное поражение гипоталамо-гипофизарной системы; вторичная — проявление или осложнение других болезней (болезни печени, почек и т.д.).

- **Этиология** гиперпролактинемии: опухоли гипоталамуса (краниофарингиома, ганглионеврома, аденомы), травмы гипоталамуса, нейроинфекции.
- **Патогенез** первичной гиперпролактинемии представлен на рис. 15-4.

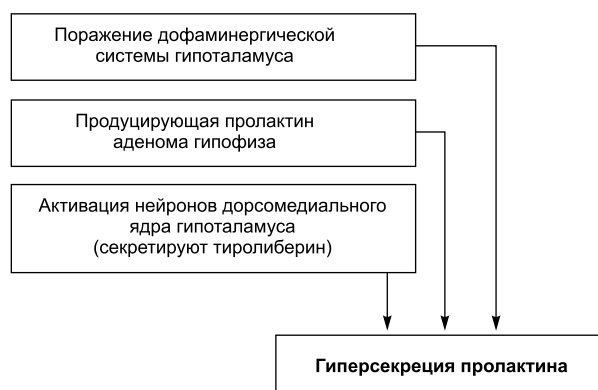


Рис. 15-4. Патогенез первичной гиперпролактинемии.

- **Морфология** гиперпролактинемии

† Гипоталамус: дистрофия, некроз, атрофия дофаминергических нейронов или гипертрофия нейронов дорсомедиального ядра.

† Гипофиз: диффузная или очаговая эозинофильноклеточная гиперплазия, эозинофильноклеточная аденома.

† Молочные железы: гиперплазия и гипертрофия железистых структур с апокриновой секрецией (начало и пик заболевания), липоматоз (финал заболевания); у мужчин — гинекомастия (часто с апокриновой секрецией).

† Яичники: незрелые или кистозно-изменённые фолликулы, склероз стромы.

† Семенники: дистрофия и атрофия клеток Лейдига, различные варианты блока сперматогенеза.

- **Основные клинические симптомы** гиперпролактинемии

† У женщин: олиго- и аменорея, ановуляторные циклы, фригидность, бесплодие, гипоплазия половых органов.

† У мужчин: снижение потенции и либидо, стерильность, увеличение половых желёз, галакторея.

- **Дополнительные материалы:** статьи «Пролактин», «Гиперпролактинемия».

### Адипозогенитальная дистрофия

Адипозогенитальная дистрофия (болезнь Фрелиха; МКБ: E23.6 Другие болезни гипофиза) — синдром, характеризующийся пораже-

нием гипоталамо-гипофизарной области с развитием нарушений жирового обмена и гипогонадизмом.

- **Классификация** адипозогенитальной дистрофии: первичная (самостоятельное заболевание, выявляемое методом исключения), вторичная (проявление или осложнение других болезней ЦНС).
- **Этиология:** для первичной адипозогенитальной дистрофии — не установлена, для вторичной — гормонально-неактивные опухоли гипоталамо-гипофизарной системы, нейроинфекции, травмы ЦНС, гидроцефалия.
- **Патогенез** адипозогенитальной дистрофии представлен на рис. 15-5.
- **Морфология** адипозогенитальной дистрофии
  - † Гипоталамус и гипофиз: первичная — дистрофия и атрофия, вторичная — зависит от основного заболевания.
  - † Подкожная клетчатка — средне-нижнее гиперпластическое ожирение.
  - † Половые органы — атрофия.
  - † Другие периферические органы — жировая дистрофия и атрофия паренхимы, липоматоз стромы.
- **Основные клинические симптомы.** Манифестация обычно в период пубертата, ожирение (у мальчиков — евнухоидное), гипотрихоз, задержка полового развития.
- **Дополнительные материалы:** статьи «Булимия», «Гипогонадизм», «Лептин».

### Синдром неадекватной секреции АДГ

Синдром неадекватной секреции АДГ (СНАДГ; МКБ: E22.2 Синдром неадекватной секреции АДГ) возникает при высвобождении неосмотически стимулированного АДГ.

#### • Классификация

- † Центральный: первичный (идиопатический, синдром Пархона) — самостоятельное заболевание; вто-

ричный — проявление или осложнение других болезней ЦНС.

- † Периферический (эктопированный) — продукция АДГ вне ЦНС.

- **Этиология** центрального первичного СНАДГ не установлена. Причины развития центрального вторичного СНАДГ: нейроинфекции, травмы ЦНС, интоксикации. Периферический СНАДГ развивается при карциномах (лёгкого, ЖКТ), секретирующих АДГ.
- **Патогенез** СНАДГ представлен на рис. 15-6.
- **Морфология** СНАДГ. Гипоталамус: гипертрофия перикарионов нервных клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер; гипофиз — гипертрофия аксонов нейросекреторных нейронов; головной мозг — отёк и набухание, дистрофия нейронов; почки — гидрорическая дистрофия эпителия извитых канальцев; миокард — дистрофия и метаболические некрозы кардиомиоцитов; подкожная клетчатка — отёк, гипертрофическое ожирение.
- **Основные клинические симптомы:** чередование олигурии и полиурии, ожирение, отёки, поражение ЦНС (нарушение сна, головокружение, психозы, дезориентация, в финале — сопор и кома), судороги, аритмии.
- **Дополнительные материалы:** статьи «Синдром неадекватной секреции АДГ», «Вазопрессин», «Гипонатриемия» (см. также раздел «Гипонатриемия» в главе 2 и раздел «Гиперволемиа» в главе 3).

### НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Несахарный диабет (МКБ: E23.2 Несахарный диабет) — синдром, связанный с абсолютной или относительной недостаточностью АДГ.

#### • Классификация несахарного диабета

- † Центральный (нейрогенный несахарный диабет) — абсолютная недостаточность секреции АДГ в гипоталамо-гипофизарной системе. Различают врождённый семейный (Ж) и несемейный (р), а также приобретённый центральный несахарный диабет.
- † Нефрогенный — нарушение рецепции АДГ в почках — относительная недостаточность АДГ. Разли-

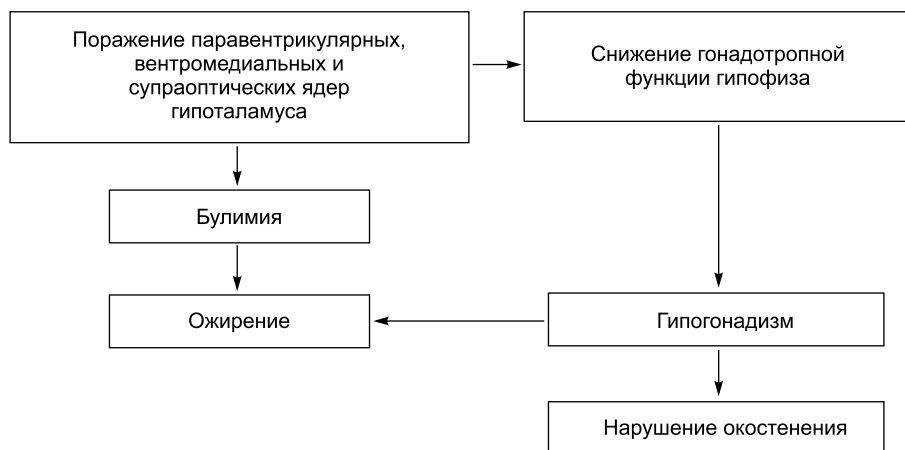


Рис. 15-5. Патогенез адипозогенитальной дистрофии.

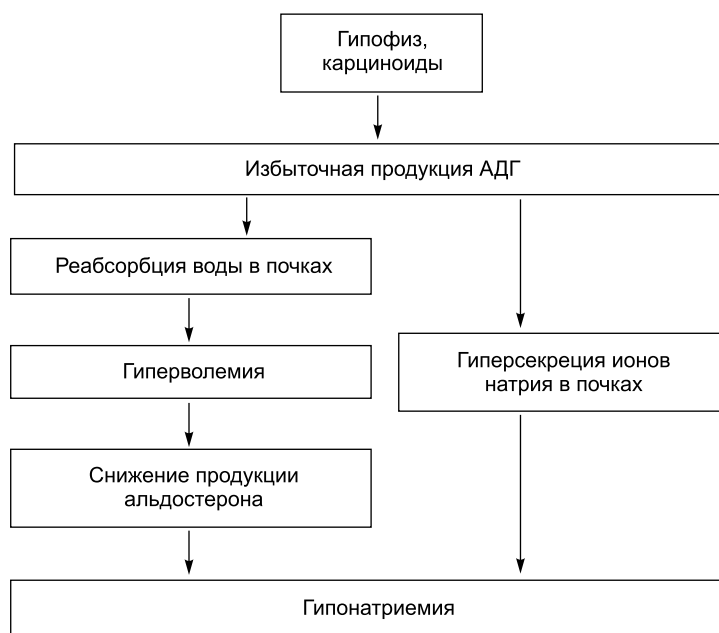


Рис. 15-6. Патогенез синдрома неадекватной секреции АДГ.

чают врождённый (✕) и приобретённый нефрогенный несахарный диабет.

† Дипсогенный (нервная полидипсия, первичная полидипсия) — психогенное снижение порога активации центра жажды.

† Идиопатический.

• **Этиология** несахарного диабета

† Врождённые формы несахарного диабета — генные дефекты синтеза, секреции или рецепции АДГ, а также мутации аквапоринов.

† Центральный приобретённый: травматический, послеоперационный, неопластический, постинфекционный, сосудистый, аутоиммунный.

† Нефрогенный приобретённый: болезни почек (пилонефрит, гломерулонефрит, амилоидоз), обструкция мочевыводящих путей, интоксикации, обменные нарушения (гиперкальциемия, гипокалиемия), гипоксический (анемии).

† Дипсогенный: органические нарушения центров жажды ЦНС, психические расстройства.

† Идиопатический: причина не установлена (диагноз ставят методом исключения).

• **Патогенез** несахарного диабета представлен на рис. 15-7.

• **Морфология** несахарного диабета

† Центры жажды: дистрофия нейронов с повреждением мембранных осмо- и барорецепторов.

† Гипоталамус: дистрофия, некроз, атрофия нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер, опухоли.

† Нейрогипофиз, ножка гипофиза: дистрофия, некроз, атрофия, воспаление (в том числе аутоиммунное), тромбоз сосудов, опухоли.

† Почки: дистрофия (белковая, жировая) эпителия канальцев, воспаление различной природы, атрофия эпителия канальцев и собирательных трубочек.

• **Основные клинические симптомы** несахарного диабета

† Общие для всех форм: полиурия, полидипсия.

† Центральный несахарный диабет: гиперосмолярность мочи и плазмы крови, уровень АДГ в плазме понижен, лечение препаратами АДГ эффективно.

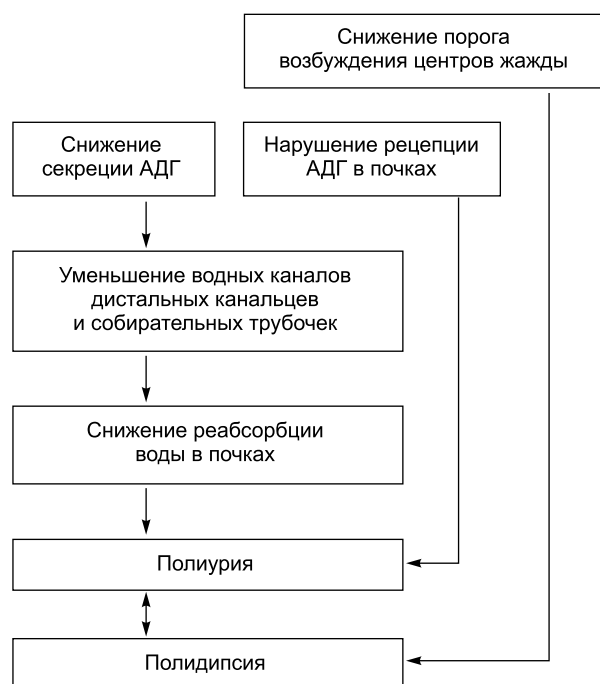


Рис. 15-7. Патогенез несахарного диабета.

† Нефрогенный несахарный диабет: гиперосмолярность мочи и плазмы крови, уровень АДГ в плазме не изменён или повышен, лечение препаратами АДГ неэффективно, симптомы заболевания почек.

† Дипсогенный несахарный диабет: гипоосмолярность мочи и плазмы крови, уровень АДГ в плазме понижен, лечение препаратами АДГ неэффективно и опасно (возможная интоксикация), симптомы психических заболеваний.

- **Дополнительные материалы:** статьи «Диабет несахарный», «Вазопрессин», «Аквапорины».

### Пангипопитуитаризм

Пангипопитуитаризм (тотальный гипопитуитаризм, синдром Симмондса, синдром Шеана; МКБ: E23.0 Гипопитуитаризм) — синдром, связанный со снижением синтеза и секреции всех гипофизарных гормонов. Частичный (парциальный) гипопитуитаризм — снижение синтеза и секреции одного из гормонов гипофиза.

- **Классификация** пангипопитуитаризма. Различают: первичный пангипопитуитаризм — первичное поражение гипофиза; вторичный пангипопитуитаризм — нарушение регуляции синтеза гормонов гипофиза (поражение надгипоталамических отделов ЦНС, гипоталамуса, ножки гипофиза); идиопатическую форму.
- **Этиология** пангипопитуитаризма
  - † Первичный пангипопитуитаризм: послеродовые кровотечения, тромбоз сосудов гипофиза, кровоизлияния в гипофиз, опухоли гипофиза (чаще гормонально-неактивные), нейроинфекции, интоксикации, метаболические нарушения, аутоиммунный гипопифизит, облучение гипофиза, операции на гипофизе, травмы гипофиза.
  - † Вторичный пангипопитуитаризм: нейроинфекции, интоксикации, метаболические нарушения, операции на гипоталамусе, опухоли гипоталамуса и ножки гипофиза, тромбоз сосудов, травмы гипоталамуса и ножки гипофиза, кровоизлияния в гипоталамус и ножку гипофиза, нервная анорексия.

† Идиопатический: причина не установлена (диагноз ставят *ex juvantibus*).

- **Патогенез** пангипопитуитаризма представлен на рис. 15-8.

### • Морфология пангипопитуитаризма

† Гипофиз, гипоталамус, надгипоталамические структуры ЦНС: ишемическая дистрофия и инфаркт (за счёт тромбоза или спазма артерий), токсические и метаболические некрозы, опухоли различного строения, воспаление различной морфологии, кровоизлияния, фиброз гипофиза.

† Периферические органы и ткани: кахексия (бурая атрофия миокарда, печени, скелетных мышц), атрофия половых желёз, атрофия щитовидной железы, надпочечников, атрофия желёз ЖКТ, полиневриты и нейродистрофии, остеолитизис.

- **Основные клинические симптомы** пангипопитуитаризма: истощение (кахексия), снижение функции всех внутренних органов, гипогонадизм, психические расстройства, гипофизарная кома.

- **Дополнительные материалы:** статьи «Синдром Шеана», «Анорексия неврогенная».

### Опухоли гипофиза

Опухоли гипофиза (МКБ: C75.1 Злокачественное новообразование гипофиза; D35.2 Доброкачественное новообразование гипофиза) — новообразования, расположенные в области гипофиза.

### • Классификация опухолей гипофиза

- † По происхождению: первичные — из ткани гипофиза, вторичные — метастатические.
- † По локализации: в аденогипофизе, в нейрогипофизе.
- † По характеру роста: с экспансивным ростом, с инфильтрирующим ростом.
- † По направлению роста по отношению к «турецкому седлу»: супраселлярные, ретроселлярные, антеселлярные, инфраселлярные.
- † По степени дифференцированности и характеру течения: доброкачественные, злокачественные.

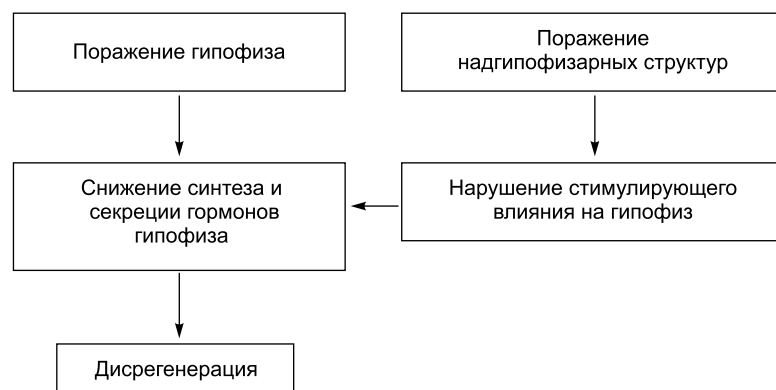


Рис. 15-8. Патогенез пангипопитуитаризма.

- † По гистогенезу: из эпителия, неэпителиальные.
- † По гистологическому строению: в аденогипофизе — аденома, рак, в нейрогипофизе — соответствуют строению опухолей ЦНС (см. главу 19 и приложение «Гистологическая классификация опухолей нервной системы»).
- † По наличию гормональной активности (для первичных эпителиальных опухолей аденогипофиза): гормонально-активные, гормонально-неактивные.
- † По особенностям гормональной активности: моногормональные (пролактинома, соматотропинома, кортикотропинома, гонадотропинома, тиреотропинома, аденома с продукцией  $\alpha$ -СЕ гликопротеина), бигормональные (пролактосоматотропинома, маммосоматотропинома, аденома из эозинофильных стволовых клеток), плюригормональные (пролактинсоматотропин-гликопротеинпродуцирующие, другие гликопротеинпозитивные аденомы), гормонально-неактивные аденомы (аденома из нулевых клеток, онкоцитомы).
- **Этиология** опухолей гипофиза: см. главу 7.
- **Морфология** опухолей аденогипофиза
  - † По структуре ткани опухоли: солидные, трабекулярные, синусоидные, ацинарные, фолликулярные, смешанного строения.
  - † По тинкториальным особенностям опухолевых клеток: эозинофильно(ацидофильно)клеточные (рис. 15-9 на вклейке), базофильно(мукоидно)клеточные, хромобластные, смешанноклеточные.
  - † По размерам опухолевых клеток: мелкоклеточные, средnekлеточные, крупноклеточные, смешанноклеточные.
  - † По наличию вторичных изменений в опухоли: нет вторичных изменений, есть вторичные изменения (некроз, кровоизлияния, кисты, петрификаты, апоптоз).
  - † По наличию капсулы: есть (обычно выражена слабо), нет, есть псевдокапсула.
  - † Морфологические критерии рака гипофиза: наличие метастазов — критерий ВОЗ, гистологические признаки злокачественности.
  - † Клеточный и ядерный полиморфизм: атипичные митозы, гиперхроматоз ядер, выраженные вторичные изменения — критерии ЭНЦ РАМН.
- **Основные клинические симптомы** опухолей аденогипофиза определяются характером и направлением роста, а также вырабатываемым гормоном или гормонами (см. выше разделы «Акромегалия и гигантизм», «Болезнь Иценко—Кушинга», «Гиперпролактинемия»).

## Болезни шишковидной железы\*

Эпифиз (шишковидное тело) — конусообразная железа размерами 7–10×5–7 мм, развивающаяся из выроста крыши третьего желудочка и напоминающая по форме еловую шишку.

\* Автор раздела «Болезни шишковидной железы» — П.В. Юшков.

Границы железы: спереди — задняя комиссура мозга, сзади и снизу — холмики пластинки крыши среднего мозга. Дольчатая паренхима состоит из светлых (синтезируют и секретируют серотонин на свету) и тёмных (синтезируют и секретируют мелатонин в темноте) пинеалоцитов и выполняющих опорную, трофическую и барьерную функции глиальных клеток. Строма представлена волокнистой соединительной тканью. Основные заболевания эпифиза характеризуются развитием в нём опухолей.

- **Классификация** опухолей эпифиза (МКБ: С75.3 Злокачественное новообразование шишковидной железы; D35.4 Доброкачественное новообразование шишковидной железы)
  - † Опухоли паренхимы: пинеаломы (гормонально-активные за счёт синтеза мелатонина и серотонина), глиальные опухоли (см. главу 19), тератомы (опухоли из герминогенных клеток).
  - † Опухоли стромы (см. главу 19).
- **Морфология пинеалом**
  - † Пинеалоцитомы (доброкачественная) представлена крупными клетками, напоминающими нормальные пинеалоциты.
  - † «Двухклеточная» пинеалома (погранично злокачественная) представлена клетками, аналогичными клеткам пинеалоцитомы, а также резко атипичными клетками.
  - † Пинеобластома (злокачественная) представлена резко атипичными клетками с инфильтрирующим ростом.
- **Основные клинические симптомы**
  - † Пинеаломы: задержка полового развития, гипогонадизм.
  - † Глиальные опухоли, тератомы, опухоли стромы: преждевременное половое созревание, гипергонадизм.
  - † При инфильтрирующем и быстром росте любой опухоли: гидроцефалия, нарушения походки, изменения терморегуляции, гипопитуитаризм.
- **Дополнительные материалы:** статьи «Мелатонин», «Ритм околосуточный».

## Болезни щитовидной железы\*

Щитовидная железа — непарный эндокринный орган, развивающийся из 1-го и 2-го жаберных карманов и расположенный в подподъязычной области переднего отдела шеи. Железа состоит из двух долей, перешейка и (примерно в 30%) пирамидной доли. Размеры: в поперечнике — 50–60 мм, переднезадний в области боковых долей — 18–20 мм, а в области

\* Автор раздела «Болезни щитовидной железы» — П.В. Юшков.

перешейка — 6–8 мм. Масса органа 20–30 г (у женщин обычно больше, чем у мужчин). Границы долей: верхние — середина пластинок щитовидного хряща, нижние — на уровне V–VI колец трахеи (на 1,5–2 см выше грудины), латеральные — медиальные сосудисто-нервные пучки шеи, медиальные — не доходя 3–4 мм до срединной линии трахеи; перешеек лежит горизонтально между II и III кольцами трахеи, а пирамидная доля — по средней линии щитовидного хряща.

Паренхима щитовидной железы представлена дольками, состоящими из 3 видов клеточных популяций. Фолликулы — пузырьки, содержащие коллоид, их стенка образована из А- и В-клеток. Межфолликулярные островки образуются при экстрафолликулярной пролиферации базальных тиреоцитов и являются источником новообразования фолликулов.

- **А-клетки** (тёмные, светлые и базальные тиреоциты) являются источниками тиреоидных гормонов (прежде всего, трийодтиронина —  $T_3$  и тироксина —  $T_4$ ).
  - † Гормональный цикл А-клеток складывается из синтетической и секреторной фаз.
  - † Морфология различных функциональных состояний фолликулов:
    - ‡ повышение функции: А-клетки цилиндрические и тёмные, коллоид жидкий и вакуолизированный;
    - ‡ понижение функции: А-клетки уплощённые и светлые, коллоид густой.
  - † Основные эффекты  $T_3$  и  $T_4$ : ускорение метаболизма, терморегуляция, липолиз, протеоанаболический эффект, иммуномодуляция, стимуляция дифференцировки сердечно-сосудистой и нервной систем, положительный психомоторный эффект.
- **В-клетки** (клетки Асканази, клетки Хюртля, онкоциты, эозинофильные тиреоциты) — крупные клетки с зернистой оксифильной цитоплазмой, содержащие много митохондрий, могут продуцировать серотонин, в норме встречаются редко.
- **С-клетки** (К-клетки, кальцитониноциты) расположены парафолликулярно (реже интрафолликулярно), их предшественники в эмбриогенезе мигрируют в зачаток железы из нервного гребня. С-клетки продуцируют кальцитонин (основной эффект — снижение концентрации ионов кальция в крови за счёт подавления активности остеокластов и стимуляции остеобластов) и соматостатин.

Строма щитовидной железы — рыхлая волокнистая соединительная ткань, содержащая клетки (в том числе лимфоциты, плазмциты, базофилы), нежный межклеточный матрикс, кровеносные и лимфатические капилляры и нервные волокна.

- **Дополнительные материалы:** статьи «Гормоны йодсодержащие», «Тироксин», «Трийодтиронин», «Тиролиберин», «Тиротропин», «Кальцитонин».

## ЗОБ

Зоб (МКБ: E01 Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния) — патологическое увеличение щитовидной железы, связанное с первичной гипертрофией и/или гиперплазией её паренхимы.

### • Классификация

- † По локализации: односторонний и двусторонний.
- † По макроскопическим особенностям: узловой, многоузловой, диффузный, смешанный.
- † По микроскопическим особенностям: коллоидный (макрофолликулярный, микрофолликулярный, смешанный), паренхиматозный, смешанный.
- † По характеру пролиферации (для коллоидного зоба): интерфолликулярная, экстрафолликулярная, смешанная формы.
- † По степени пролиферации (для коллоидного зоба): без пролиферации, частично пролиферирующий, активно пролиферирующий, аденоматозный (образование очагов, напоминающих по строению аденому, без инкапсуляции).
- † По изменению функции щитовидной железы: гипертиреоидный (токсический), эутиреоидный, гипотиреоидный.

- **Дополнительные материалы:** статья «Гипертиреоз».

## Диффузный токсический зоб

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса, болезнь Базедова; МКБ: E05.0 Тиреотоксикоз с диффузным зобом) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся диффузным увеличением щитовидной железы и гипертиреозом.

### • Классификация

- † По степени тяжести тиреотоксикоза: лёгкая, среднетяжёлая и тяжёлая формы.
- † По степени увеличения щитовидной железы — 5 степеней (I–V).

- **Этиология:** генетические дефекты системы Т-супрессоров/Т-хелперов, приобретённые нарушения иммунологического контроля над системой В-лимфоцитов.

- **Патогенез** диффузного токсического зоба представлен на рис. 15-10.

- **Морфология** диффузного токсического зоба

- † Щитовидная железа: тиреоциты крупные, цилиндрические, тёмные; интрафолликулярная пролиферация тиреоцитов (сосочки, фолликулярные «подушки» Сандерсона) — *классический* вариант (рис. 15-11 на вклейке); экстрафолликулярная пролифе-

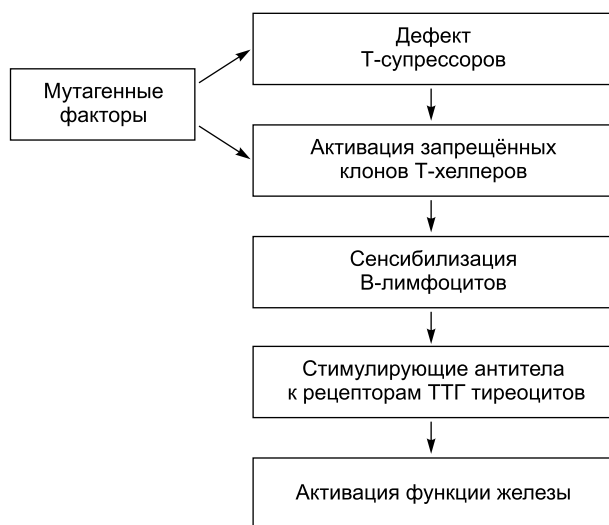


Рис. 15-10. Патогенез диффузного токсического зоба.

рация тиреоцитов с образованием фолликулоподобных, тубулярных, ацинарных структур — *паренхиматозный* вариант; резорбция (вакуолизация) коллоида; лимфоцитарная инфильтрация и лимфоматоз стромы, склероз стромы при длительном течении заболевания.

† Сердце: серозно-лимфоцитарный миокардит, очаговые дистрофические и некротические изменения кардиомиоцитов, диффузный мелкоочаговый кардиосклероз при длительном течении болезни.

† Печень: жировая дистрофия гепатоцитов, очаговый или диффузный гепатит (лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы).

† Лимфоидные органы (тимус, лимфатические узлы, лимфоидные фолликулы, миндалины) — гиперплазия.

† ЦНС: дистрофия нейронов промежуточного и продолговатого мозга.

† Ретробульбарная область: отёк, разрастание жировой ткани, мукоидные и фибриноидные изменения, склероз.

- **Основные клинические симптомы** диффузного токсического зоба: тиреотоксикоз (похудание, тахикардия, гипертермия, ускорение рефлексов, мышечная слабость, эмоциональная лабильность, гипохолестеринемия, тиреотоксическая кома), экзофтальм (эндокринная офтальмопатия).

### Узловой токсический зоб

Узловой токсический зоб (МКБ: E05.1 Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом, E05.2 Тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом) — гипертиреоз вследствие автономно функционирующей аденомы щитовидной железы в виде одного или нескольких узелков.

- **Классификация:** см. выше «Классификация диффузного токсического зоба».

- **Морфология** узлового токсического зоба: в щитовидной железе инкапсулированный узел (узлы), в котором наблюдается экстра- и/или интрафолликулярная пролиферация фолликулов с резорбцией коллоида.

### Нетоксический коллоидный зоб

Нетоксический коллоидный зоб (МКБ: E04.0 Нетоксический диффузный зоб) классифицируют по локализации (односторонний, двусторонний), макроскопическим особенностям (узловой или многоузловой, диффузный, смешанный), микроскопическим особенностям (микрофолликулярный — преобладает гиперплазия фолликулов, макрофолликулярный — преобладает гипертрофия фолликулов, смешанный), по степени пролиферации тиреоцитов (см. классификацию зоба), по степени увеличения щитовидной железы (см. классификацию диффузного токсического зоба), по изменению функции щитовидной железы (эутиреоидный, гипотиреоидный) и по этиологии (абсолютная или относительная йодная недостаточность, зобогенные вещества — тиоцианаты, тиреоксидолы, соли кальция, фтор, амиодарон, радиация, аутоиммунные факторы).

- **Патогенез** нетоксического коллоидного зоба представлен на рис. 15-12.

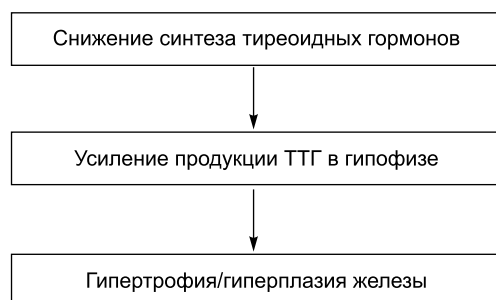


Рис. 15-12. Патогенез нетоксического коллоидного зоба.

- **Морфология** нетоксического коллоидного зоба

† Щитовидная железа: тиреоциты кубические или уплощённые, светлые; гипертрофия или гиперплазия фолликулов (разная степень пролиферации), коллоид густой, процесс узловой (рис. 15-13 на вклейке, характерна инкапсуляция узла или узлов), диффузный или смешанный.

† Экстратиреоидные органы: изменения зависят от функционального состояния щитовидной железы: эутиреоз — изменений нет, гипотиреоз.

От узлового нетоксического коллоидного зоба следует отличать очаговые зобные изменения — очаг



(и) гипертрофии и/или гиперплазии фолликулов без инкапсуляции.

- **Основные клинические симптомы** нетоксического коллоидного зоба: без явных клинических проявлений — эутиреоидный зоб, синдром гипотиреоза — гипотиреоидный зоб.

### СЕМЕЙНЫЙ ЗОБ

Семейный зоб (МКБ: E04.8 Другие уточнённые формы нетоксического зоба) — пёстрая группа разных заболеваний, когда имеются указания на наследственное заболевание (например, семейные формы) или установлено наследование заболевания и даже в некоторых случаях выяснена природа генного дефекта (см. «Зоб» в приложении «Наследственные заболевания»).

- **Классификация** семейного зоба: см. классификацию нетоксического коллоидного зоба.
- **Этиология.** В некоторых случаях установлен генный дефект: мутация гена йодид пероксидазы (OMIM 274500), дефект тироглобулина (OMIM 188450) и тиреоидного фактора транскрипции TTF1 (OMIM 600635).
- **Морфология** щитовидной железы при семейном зобе: тиреоциты кубические и светлые, фолликулы мелкие, коллоид жидкий и в небольшом количестве.
- **Основные клинические симптомы** семейного зоба: гипотиреоз, реже без явных клинических проявлений.

### ТИРЕОИДИТ

Тиреоидит — воспаление щитовидной железы.

#### • Классификация

- † По этиологии: инфекционный (бактериальный, вирусный, грибковый и т.д.), неинфекционный (аутоиммунный и т.д.), неустановленной этиологии (диагноз ставят методом исключения).
- † По патогенезу: неиммунный или иммунный.
- † По локализации: односторонний или двусторонний.
- † По распространённости: очаговый, диффузный, смешанный.
- † По преобладающей фазе воспалительной реакции: экссудативный, пролиферативный (продуктивный), смешанный.
- † По составу экссудата: серозный, серозно-лейкоцитарный, геморрагический, смешанный.
- † По преобладающему клеточному составу в инфильтрате: лимфоцитарный, лимфолейкоцитарный, лимфоплазмоцитарный, гигантоклеточный, лимфоматозный, смешанноклеточный.
- † По активности (определяется выраженностью проникновения клеток воспаления из стромы в паренхиму щитовидной железы): неактивный, активный разной степени (слабой, умеренной, выраженной).

† По особенностям клинического течения: острый, подострый, хронический.

### ОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

- **Классификация** острого тиреоидита (МКБ: E06.0 Острый тиреоидит)
  - † По этиологии: инфекционный, неинфекционный (асептический).
  - † По локализации: односторонний или двусторонний.
  - † По распространённости: очаговый, диффузный, смешанный.
  - † По составу экссудата: серозный, серозно-лейкоцитарный, геморрагический, гнойный, смешанный.
- **Этиология** острого тиреоидита
  - † Инфекционного: стафилококки, стрептококки, пневмококки.
  - † Неинфекционного: травма щитовидной железы, кровоизлияние в щитовидную железу, радиация.
- **Патогенез** острого тиреоидита приведён на рис. 15-14.
- **Морфология** острого тиреоидита: экссудативное воспаление с различным составом экссудата.
- **Основные клинические симптомы** острого тиреоидита
  - † Инфекционного: боль (обычно очень сильная) в области щитовидной железы, лихорадка, общее недомогание.
  - † Неинфекционного: чувство давления в области щитовидной железы, умеренная болезненность щитовидной железы, иногда умеренные симптомы тиреотоксикоза.

### ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

- **Классификация** подострого тиреоидита (тиреоидит де Кервена, гранулематозный тиреоидит; МКБ: E06.1 Подострый тиреоидит) — клинические стадии:
  - стадия I — острая (тиреотоксикоз),
  - стадия II — нарушение синтеза тиреоидных гормонов (гипотиреоз),
  - стадия III — восстановительная.
- **Этиология** подострого тиреоидита: вирусы гриппа, кори, эпидемического паротита и т.д.
- **Патогенез** подострого тиреоидита приведён на рис. 15-15.
- **Морфология** подострого тиреоидита
  - † Разрушение (дистрофия и некроз) и новообразование фолликулов щитовидной железы.
  - † Гранулёмы вокруг разрушающихся фолликулов и излившегося коллоида: макрофагальные (гистиоцитарные), гигантоклеточные, смешанноклеточные.
  - † Полиморфизм состава воспалительного инфильтрата: гистиоциты, гигантские многоядерные клетки, лимфоциты, плазмоциты, ПЯЛ, лимфобласты.



Рис. 15-14. Патогенез острого тиреоидита.

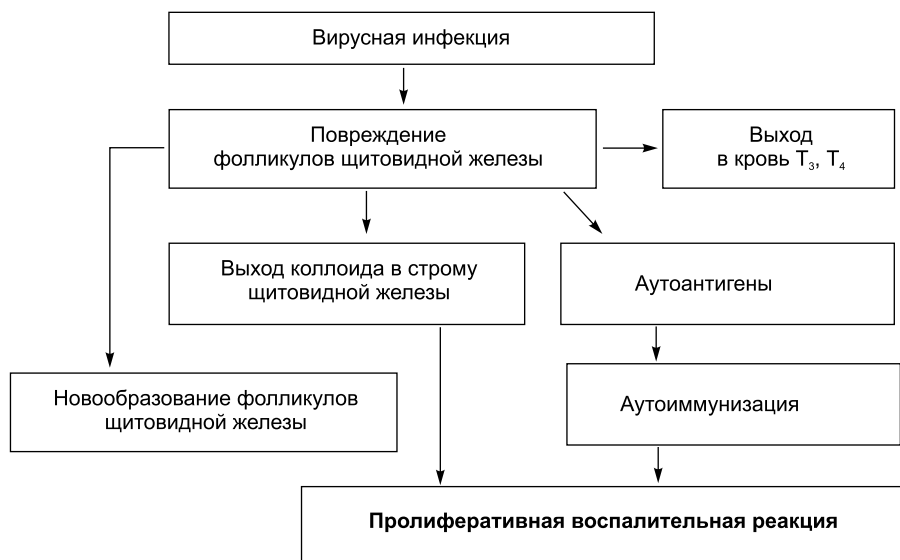


Рис. 15-15. Патогенез подострого тиреоидита.

† Диффузно-очаговый склероз в исходе продуктивной воспалительной реакции.

- **Основные клинические симптомы** подострого тиреоидита: боль в области щитовидной железы, высокая СОЭ при отсутствии лейкоцитоза, лимфоцитоз, умеренный тиреотоксикоз в стадии I, умеренный гипотиреоз в стадии II.

### ХРОНИЧЕСКИЙ ТИРЕОИДИТ

Хронический тиреоидит (МКБ: E06.5 Тиреоидит) — группа хронических заболеваний, характеризующихся нарушением иммунологической толерантности в отношении Аг щитовидной железы.

- **Классификация**

- † По распространённости: очаговый, диффузный, смешанный.
- † По особенностям клеточного инфильтрата: лимфоцитарный, лимфоматозный, смешанный.
- † По клинико-морфологическим особенностям: тиреоидит Хашимото, юношеский лимфоцитарный тиреоидит, послеродовый тиреоидит, идиопатическая микседема (атрофический тиреоидит), фиброзный тиреоидит, специфические тиреоидиты.

- **Этиология** хронического тиреоидита

- † Генетически обусловленный (связанный с локусами DR5, DR3, В8 HLA-системы) дефект иммунологической толерантности в отношении Аг щитовидной железы.
- † Разрешающие факторы; ЛС, радиация, нарушения гормонального гомеостаза.

- **Патогенез** хронического тиреоидита приведён на рис. 15-16.

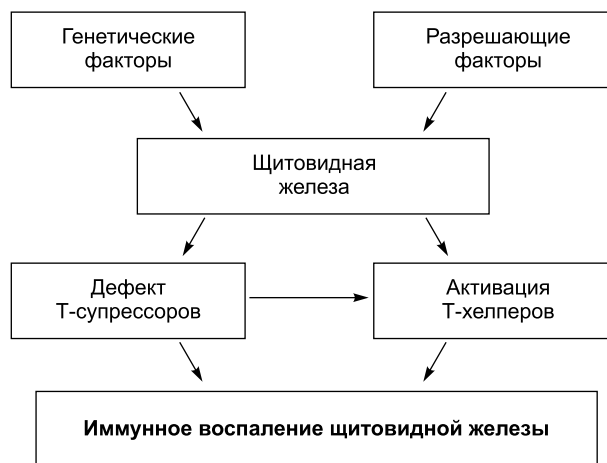


Рис. 15-16. Патогенез хронического тиреоидита.

- **Морфология** хронического тиреоидита

- † **Тиреоидит Хашимото** (МКБ: E06.3 Аутоиммунный тиреоидит, см. [рис. 15-17](#) на вклейке).
  - ‡ Тотальная или субтотальная диффузно-очаговая лимфоцитарная инфильтрация щитовидной железы с выраженным лимфоматозом.
  - ‡ Гипертрофия и гиперплазия фолликулов с резорбцией коллоида — начальная стадия (гипертрофический вариант, хашитоксикоз).
  - ‡ Атрофия фолликулов — финальная стадия (атрофический вариант, гипотиреоз).
  - ‡ Трансформация А-клеток в В-клетки.
  - ‡ Склероз стромы при длительном течении процесса (при выраженном склерозе процесс трудно отличить от фиброзного тиреоидита).
- † **Юношеский лимфоцитарный тиреоидит** (МКБ: E06.3 Аутоиммунный тиреоидит): умеренная лимфоцитар-

ная инфильтрация щитовидной железы, повреждение фолликулов незначительно, обратимый характер изменений в щитовидной железе.

† **Послеродовый тиреоидит** (МКБ: E06.3 Аутоиммунный тиреоидит): диффузная лимфоцитарная инфильтрация щитовидной железы, гипертрофия и гиперплазия с резорбцией коллоида — начальная фаза (тиреотоксикоз), умеренная дистрофия и атрофия фолликулов — фаза разгара болезни (гипотиреоз), обратимый характер изменений в щитовидной железе (через 6–8 мес восстанавливается эутиреоидное состояние).

† **Идиопатическая микседема** (атрофический вариант тиреоидита Хашимото): атрофия фолликулов (на начальных стадиях может не проявляться гипотиреозом — атрофическая асимптоматическая форма тиреоидита), склероз стромы.

† **Фиброзный тиреоидит** (тиреоидит Риделя; МКБ: E06.5 Тиреоидит). В отличие от других форм хронического тиреоидита, этиология и патогенез заболевания неизвестны; существует предположение, что тиреоидит Риделя является проявлением коллагеновых (ревматических) болезней. В «деревянистой плотности» щитовидной железе, спаянной с окружающими тканями, выраженный склероз и гиалиноз стромы с небольшой её инфильтрацией лимфоцитами и плазмочитами (реже с примесью ПЯЛ), разрастание стромы за пределы щитовидной железы.

† **Специфические тиреоидиты** развиваются при туберкулёзе, сифилисе, саркоидозе и т.д. и имеют этиологию, патогенез и клинико-морфологические особенности, характерные для соответствующих заболеваний.

- **Основные клинические симптомы** хронического тиреоидита: увеличение щитовидной железы, чувство давления в области щитовидной железы, признаки гипотиреоза, реже умеренного гипертиреоза (при тиреоидите Хашимото), повышенные титры антитиреоидных АТ в крови (кроме юношеского лимфоцитарного тиреоидита и тиреоидита Риделя).

## ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Опухоли щитовидной железы (МКБ: C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы, D34 Доброкачественное новообразование щитовидной железы) могут быть первичными и вторичными. Вторичные опухоли — метастазы рака других локализаций (пищевода, лёгкого и т.д.).

### Классификация первичных опухолей

- Эпителиальные

† **Доброкачественные** (аденомы): эмбриональная, микрофолликулярная, фетальная, фолликулярная из В-клеток, папиллярная, из С-клеток\* (апудома), смешанного строения.

\* Некоторые авторы отрицают существование доброкачественных С-клеточных опухолей.

† **Злокачественные** (рак): папиллярный, фолликулярный, папиллярно-фолликулярный, недифференцированный, плоскоклеточный, из С-клеток (медуллярный).

- Неэпителиальные

† **Доброкачественные:** лимфома, фиброма, прочие опухоли.

† **Злокачественные:** лимфосаркома, фибросаркома, прочие опухоли.

### Морфология первичных опухолей щитовидной железы

- Аденомы

† Солидные или трабекулярные клеточные структуры из крупных мономорфных клеток со светлыми ядрами — эмбриональное строение.

† Маленькие незрелые фолликулы из кубического или цилиндрического эпителия с небольшим количеством коллоида — микрофолликулярная аденома.

† Сосочковые структуры из крупных мономорфных клеток, как правило, в кистозной полости — папиллярная цистаденома.

† Фолликулярные структуры из В-клеток — В-клеточная аденома.

† Трабекулярные, альвеолярные и перичитарные структуры из мономорфных веретеновидных С-клеток — С-клеточная аденома.

- Рак щитовидной железы

† Клеточный и ядерный полиморфизм.

† Формирование папиллярных (папиллярный рак — рис. 15-18 на вклейке), фолликулярных (фолликулярный рак), папиллярно-фолликулярных (папиллярно-фолликулярный рак) и солидных (недифференцированный рак) структур.

† Фолликулоподобные структуры из полиморфных В-клеток — В-клеточный рак.

† Тяжи и солидные пласты из полиморфных С-клеток, амилоидоз стромы — С-клеточный рак.

† Пласты и комплексы из атипичных клеток, напоминающие плоский эпителий с ороговением или без него — плоскоклеточный рак.

† Инвазивный и инфильтрирующий рост.

† Лимфогенные или гематогенные метастазы.

### Основные клинические симптомы опухолей щитовидной железы

- Аденомы: эластический и гомогенный узел щитовидной железы (по данным УЗИ), подвижность узла, гладкая поверхность узла, наличие чёткой капсулы (по данным УЗИ).

- Рак щитовидной железы

† Плотный узел с бугристой поверхностью.

† Быстрый рост узла.

† Признаки инфильтрирующего роста узла: чувство саднения в горле, осиплость голоса, неподвижность щитовидной железы.

† Нечёткие контуры узла (по данным УЗИ).

† Достоверная дооперационная диагностика опухолей щитовидной железы возможна при проведении её тонкоигольной пункционной биопсии.

### ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**МКБ:** Q89.2 Врождённые аномалии других эндокринных желёз.

- **Классификация**

† Добавочная пирамидная доля.

† Кольцевидная щитовидная железа (охватывает трахею).

† Эктопированная или добавочные щитовидные железы (обнаруживаются по всему тракту своего эмбрионального развития, от корня языка до диафрагмы).

† Аплазия (агенезия) щитовидной железы — её полное отсутствие (спорадический незобный кретинизм).

† Гипоплазия щитовидной железы.

† Истинные кисты щитовидной железы.

- **Этиология**

† Эндогенные причины: спонтанные мутации, эндокринные болезни, возраст родителей (особенно матери) при зачатии.

† Экзогенные причины: факторы физические (радиационные, механические), химические (ЛС, бытовые и промышленные химические вещества), биологические (вирусы, микоплазмы, протозойные инфекции), гипоксия, неполноценное питание.

- **Патогенез** пороков развития щитовидной железы приведён на рис. 15-19.

- **Морфология** пороков развития щитовидной железы: добавочные и эктопированные щитовидные железы обычного строения, недоразвитая щитовидная железа, имеющая строение щитовидной железы эмбриона или плода; атрофия паренхимы, отсутствие щитовидной железы, кисты щитоподъязычного протока, выстланные мерцательным, цилиндрическим или плоским эпителием (бранхиогенные кисты).

- **Основные клинические симптомы** пороков развития щитовидной железы: гипотиреоз (вплоть до атиреоза — кретинизм), тиреотоксикоз (редко), без клинических проявлений.

### ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз — клинический синдром, возникающий в результате абсолютного или относительного дефицита йодсодержащих тиреоидных гормонов в организме.

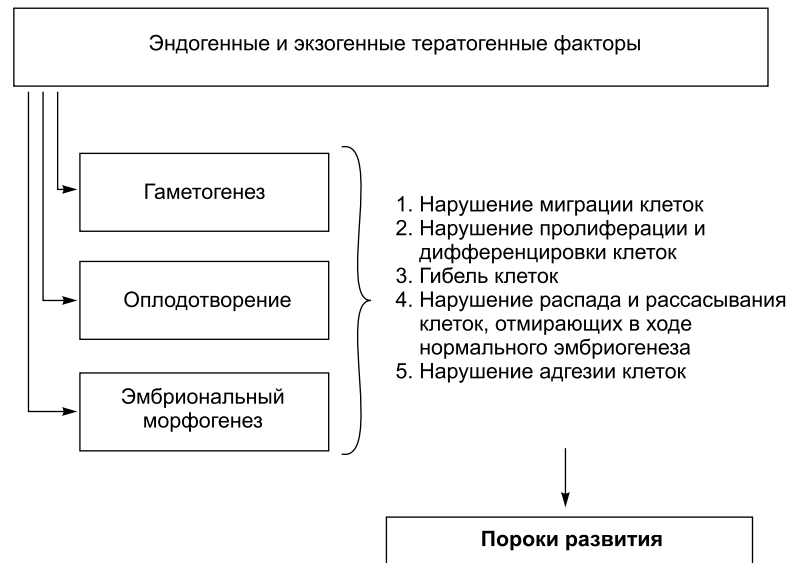


Рис. 15-19. Патогенез пороков развития щитовидной железы.

**МКБ:** E01 Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния, E02 Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности, E03 Другие формы гипотиреоза.

• **Классификация** синдрома гипотиреоза

- † Первичный — уменьшение объёма функционирующей ткани щитовидной железы или/и дефекты синтеза тиреоидных гормонов.
- † Вторичный — патология гипофиза с уменьшением синтеза и секреции ТТГ.
- † Третичный — патология гипоталамуса с уменьшением синтеза и секреции тиролиберина.
- † Периферический — нарушение транспорта и рецепции тиреоидных гормонов.

• **Этиология**

- † Первичный синдром гипотиреоза: пороки развития щитовидной железы, тиреоидиты (в том числе специфические, радиационный и инфекционные), тиреоидэктомия, тиреостатическая терапия (препараты йода, лития), врождённые энзимопатии, опухоли

(особенно злокачественные) щитовидной железы, йодная недостаточность, избыток йода в воде и пище.

- † Вторичный синдром гипотиреоза: гипофизарная кахексия (болезнь Симмондса), опухоли гипофиза, операции на гипофизе, лучевое воздействие на гипофиз, нейроинфекции, травмы гипофиза, кровоизлияния в гипофиз, гипофизарный нанизм.
- † Третичный синдром гипотиреоза: опухоли гипоталамуса, нейроинфекции, травмы гипоталамуса, кровоизлияния в гипоталамус.
- † Периферический синдром гипотиреоза: генетические или приобретённые нарушения транспортных для тиреоидных гормонов белков и генетически обусловленные дефекты рецепторов тиреоидных гормонов.

• **Патогенез** синдрома гипотиреоза представлен на рис. 15-20.

• **Морфология** синдрома гипотиреоза

- † Изменения в гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе определяются видом развивающихся в них патологических процессов. Характерна гипертрофия ТТГ-продуцирующих клеток (чаще хромофобных) — клеток тиреоидэктомии.

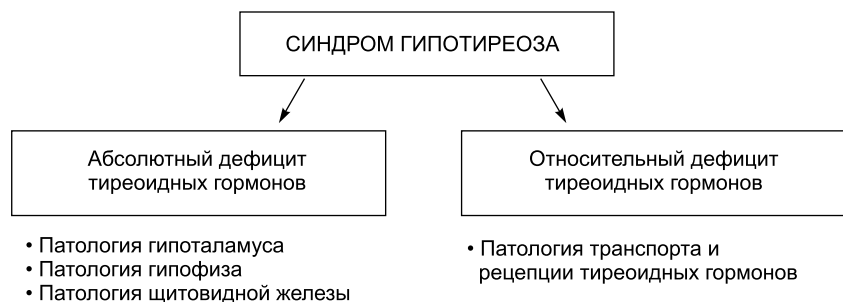


Рис. 15-20. Патогенез синдрома гипотиреоза.

† Периферические ткани и органы: гиперкератоз и атрофия эпидермиса, отёки, полисерозиты, скелетные мышцы: лизис миофибрилл, лимфогистиоцитарная инфильтрация (миозит), миокард: перимускулярный отёк, атеросклероз коронарных артерий, атрофия коры надпочечников, нервы: демиелинизация, атрофия и воспаление слизистой оболочки ЖКТ.

- **Основные клинические симптомы:** микседематозные отёки, гипотермия, ожирение, невропатия (парестезии, снижение рефлексов, сонливость, заторможенность, нарушение памяти), брадикардия, гипотония, диспептические расстройства, анемия, дисфункция яичников, импотенция, алопеция, кретинизм (при синдроме гипотиреоза в детском возрасте), гипотиреоидная кома.
- **Дополнительные материалы:** статьи «Гипотиреоз», «Кома микседематозная».

## Болезни околощитовидных желез\*

Околощитовидные железы — эндокринные органы (обычно их 4, по две с каждой стороны, но может быть до 12), развивающиеся из 3-го и 4-го жаберных карманов и расположенные по задней поверхности щитовидной железы, но могут быть погружены в её ткань. Размеры: 6×4×2 мм, общая масса 0,05–0,5 г, спереди эти железы прилежат к внутренней капсуле щитовидной железы, сзади покрыты наружной её капсулой. Строма околощитовидных желёз (отростки её капсулы) состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани (с небольшим количеством лимфоидных клеток), сосудов, нервов и белой жировой ткани (с возрастом её количество увеличивается). Паренхима околощитовидных желёз представлена главными паратиреоцитами (светлые клетки гормонально активны и синтезируют ПТГ, тёмные — обычно покоящиеся, с возрастом главные клетки образуют мелкие фолликулы) и оксифильными паратиреоцитами (содержат большое количество митохондрий; функциональное значение неизвестно). Паратиреокалин — один из главных регуляторов обмена кальция: стимулирует резорбцию костной ткани и освобождение из неё  $\text{Ca}^{2+}$  за счёт активации остеокластов, в почках усиливает реабсорбцию  $\text{Ca}^{2+}$  и подавляет реабсорбцию фосфатов, в кишечнике увеличивает всасывание  $\text{Ca}^{2+}$ . Патология парашитовидных желёз тесно связана с нарушениями обмена кальция и развивается в рамках синдромов гиперпаратиреоза (МКБ: E21 Гиперпаратиреоз и другие нарушения парашитовидной [околощитовидной] желе-

зы) либо гипопаратиреоза (МКБ: E20 Гипопаратиреоз).

- **Дополнительные материалы:** статьи «Паратиреокалин», «Относящийся к ПТГ пептид», «Болезнь Олбрайта», «Гипокальциемия», «Гипомагниемия», «Гипофосфатемия», «Гиперкальциемия», «Рахит», разделы «Нарушения обмена кальция» в главе 2, а также «Рахит и остеомалация», «Паратиреоидная остеодистрофия» в главе 20.

## ГИПОПАРАТИРЕОЗ

### • Классификация

Гипопаратиреоз (МКБ: E20 Гипопаратиреоз): *врождённый* (гипоплазия или анаплазия околощитовидных желёз, *идиопатический* [аутоиммунный]) — изолированное поражение околощитовидных желёз, в рамках синдрома полигландулярной недостаточности, *послеоперационный* (удаление околощитовидных желёз, в связи с нарушением кровоснабжения и иннервации околощитовидных желёз), *лекарственный, радиационный, сосудистый* (кровоизлияния в околощитовидные железы, инфаркты околощитовидных желёз), *инфекционный*.

Псевдогипопаратиреоз (МКБ: E20.1 Псевдогипопаратиреоз) — нечувствительность органов-мишеней к ПТГ.

- **Этиология.** Наиболее частые причины развития синдрома гипопаратиреоза: удаление околощитовидных желёз (в 0,2–5,8%) во время операций на щитовидной железе, лучевое повреждение околощитовидных желёз (в том числе терапевтическое), воспалительные (инфекционные) процессы в области шеи (тиреоидиты, абсцессы и флегмоны шеи), врождённая гипоплазия или аплазия околощитовидных желёз, аутоиммунное поражение околощитовидных желёз

- **Патогенез гипопаратиреоза** рассмотрен на рис. 15-21.

### • Морфология

† Околощитовидная железа (определяется характером её повреждения): гипоплазия и аплазия, воспаление (в том числе аутоиммунное), дистрофия, некроз, кровоизлияние, атрофия.

† Другие органы: эрозии слизистой оболочки желудка, жировая дистрофия печени, диапедезные кровоизлияния в слизистых и серозных оболочках, галиново-капельная и гидрорическая дистрофия эпителия извитых канальцев почек, петрификаты в почках, хрящах, сосудах.

- **Основные клинические симптомы** гипопаратиреоза: *тетания* — судорожные сокращения скелетных мышц: явная — тонические судороги, скрытая — выявляется по симптомам Хвостека и Труссо; *ларинго- и бронхо-спазмы*, дисфагия, рвота, поносы/запоры; *вегетативные нарушения* (жар/озноб, головокружение, боли в области сердца, сердцебиение), *трофические нарушения* (катаракта, поражение зубов, ногтей, волос, нарушение роста, паратиреопривная кахексия), *изменения психики* (неврозы, снижение памяти, бессонница, депрессия).

\* Автор раздела «Болезни околощитовидных желёз» — П.В. Юшков.



Рис. 15-21. Патогенез синдрома гипопаратиреоза.

### ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

• **Классификация**

- † Первичный гиперпаратиреоз (паратиреодная остеодистрофия) — первичная гиперплазия или аденомы (рак) околощитовидных желёз (изолированные формы и в составе множественных эндокринных неоплазий).
- † Вторичный гиперпаратиреоз — компенсаторная гиперплазия околощитовидных желёз в ответ на длительную гипокальциемию и гиперфосфатемию.
- † Третичный гиперпаратиреоз — аденома околощитовидных желёз при длительно существующем вторичном синдроме гиперпаратиреоза.

† Псевдогиперпаратиреоз связан с продукцией ПТГ (или ПТГ-подобных веществ) опухолями непаратиреодного происхождения (гормонально активные опухоли лёгких, ЖКТ и т.д.).

- **Этиология** вторичного гиперпаратиреоза: ХПН различного генеза, тубулопатии (синдром Фанкони), канальцевый ацидоз, синдром мальабсорбции, резецированный желудок, билиарный цирроз печени, остеомалация (сенильная, идиопатическая, при миеломной болезни, при метастазах различных карцином в кости), недостаточность витамина D.

- **Патогенез** синдрома гиперпаратиреоза представлен на рис. 15-22.

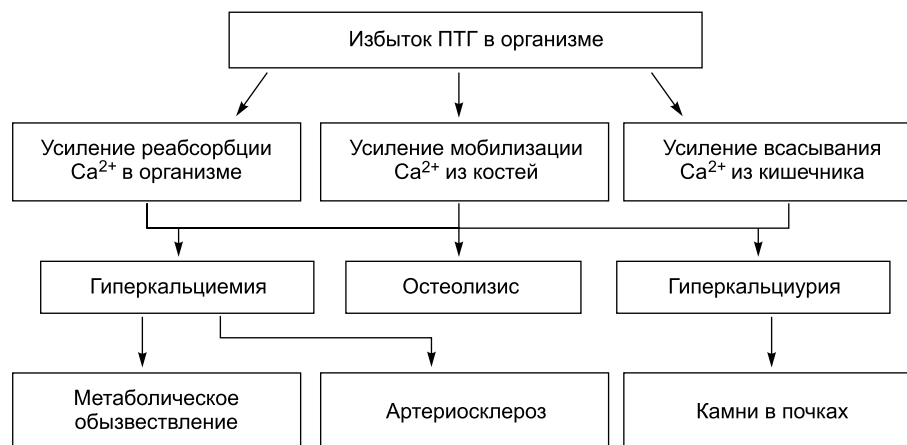


Рис. 15-22. Патогенез синдрома гиперпаратиреоза.

- **Морфология** синдрома гиперпаратиреоза

† Околощитовидная железа: *гиперплазия* (обычно во всех железах; из гормонально активных клеток), *аденома* (обычно в одной железе, имеет чёткую капсулу, обычно из главных клеток, имеет солидное, трабекулярное, альвеолярное, железистое, перипитарное строение), *рак* (клеточный полиморфизм, инфильтрирующий рост, метастазы редки и возникают поздно).

† Кости и другие органы: деминерализация, лакунарный остеолит, разрастание остеоидной ткани, кисты, метаболическое обызвествление, а также прогрессирующий артериокальциноз и склероз, оксалатные и фосфатные камни в почках.

- **Основные клинические симптомы** гиперпаратиреоза: боли в костях, деформации скелета, патологические переломы, миопатия, диспепсия, нефролитиаз, изменения психики (депрессия, сонливость, снижение памяти), гиперпаратиреотический криз.

## Болезни надпочечников\*

Надпочечники — парные эндокринные железы, развивающиеся из мезодермы (корковое вещество) и нейроэктодермы (хромаффинная ткань мозгового вещества) и расположенные в забрюшинной клетчатке над верхними полюсами почек. Размеры железы: вертикальный — 30–60 мм, поперечный — около 30 мм, переднезадний — 4–6 мм, масса около 4 г. Границы правого надпочечника: верхняя и задняя — диафрагма, передняя — правая доля печени, медиальная — нижняя полая вена, нижняя — почка; левого надпочечника: верхняя и задняя — диафрагма, передняя — сальниковая сумка и желудок, медиальная — узел чревного сплетения, нижняя — почка, поджелудочная железа. Строма надпочечников образована отрогами его капсулы, богата сосудами капиллярного типа. Паренхима состоит из коркового и мозгового вещества.

- **Корковое вещество** подразделяется на 3 зоны — клубочковую, пучковую и сетчатую.

† **Клубочковая зона** представлена тёмными клетками, образующими небольшие гроздьи и секретирующими минералокортикоиды. Основной минералокортикоид — альдостерон в почках увеличивает реабсорбцию  $\text{Na}^+$  и выделение  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ .

† **Пучковая зона.** Крупные полигональные светлые клетки образуют тяжи и секретируют глюкокортикоиды (кортизол и кортикостерон). Основные эффекты глюкокортикоидов: повышение концентрации глюкозы в крови, антиинсулиновое действие, торможение синтеза белка (кроме печени), липолитический эффект и перераспределение жира в организме, сосудосуживающее действие, торможение воспалительных (в т.ч. иммунных) реакций, участие в

адаптационном синдроме, минералокортикоидное действие.

† **Сетчатая зона.** Клетки разного размера образуют разнонаправленные тяжи и секретируют половые стероиды. Основные половые стероиды — тестостерон и эстрадиол, их эффекты: формирование половых органов, развитие вторичных половых признаков, регуляция либидо, анаболический эффект.

- **Мозговое вещество.** Крупные овальные клетки образуют гроздьи и тяжи, продуцируют катехоламины и некоторые другие биологически активные вещества. Эффекты катехоламинов (адреналина и норадреналина): возрастание частоты и силы сердечных сокращений, сосудосуживающее действие, бронходилатация, расслабление мышц ЖКТ и угнетение перистальтики, гипергликемический эффект (адреналин), липолитическое действие.

- **Дополнительные материалы:** статьи «Альдостерон», «Глюкокортикоиды», «Дигидротестостерон», «Тестостерон», «Эстрогены», «Прогестины».

## ЗАБОЛЕВАНИЯ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКА

### Синдром Иценко–Кушинга

Синдром Иценко–Кушинга (МКБ: E24 Синдром Иценко–Кушинга) — гиперкортицизм, обусловленный гиперпродукцией глюкокортикоидов корой надпочечников вследствие глюкокостеромы или секретирующей АКТГ опухоли различных органов (bronхов, вилочковой железы, поджелудочной железы, печени, но не гипофиза). Отдельно выделяют ятрогенный (лекарственный) синдром Иценко–Кушинга, встречающийся значительно чаще, чем спонтанный; обычно развивается у больных, длительное время получающих глюкокортикоиды по поводу бронхиальной астмы и других заболеваний.

- **Морфология синдрома Иценко–Кушинга**

† Надпочечники: *аденома* пучковой зоны коры (из светлых, тёмных или разных клеток, [рис. 15-23](#) на вклейке), *рак* пучковой зоны коры — опухоль из атипичных клеток, часто инфильтрирующий рост; *гиперплазия* пучковой зоны коры.

† Другие органы и ткани: атрофия и липоматоз щитовидной железы, характерное ожирение (верхне-средний тип), гиперплазия островков поджелудочной железы (особенно  $\beta$ -клеток), жировая дистрофия печени, атеросклероз, эластоз и коллагенолиз (особенно в дерме), атрофия половых желёз.

- **Дополнительные материалы:** см. «Болезнь Иценко–Кушинга» в разделе «Болезни гипоталамо-гипофизарной системы» этой главы.

\* Автор раздела «Болезни надпочечников» — П.В. Юшков.



**Гиперальдостеронизм**

Гиперальдостеронизм (МКБ: E26 Гиперальдостеронизм) — состояние, возникающее вследствие гиперсекреции альдостерона или нарушений его метаболизма. Различают первичный и вторичный гиперальдостеронизм.

**Первичный гиперальдостеронизм** (МКБ: E26.0 Первичный гиперальдостеронизм) — клинический синдром (синдром Конна), возникающий при поражении надпочечников и проявляющийся артериальной гипертензией, гипокалиемией и низким содержанием ренина в сыворотке крови.

**Вторичный гиперальдостеронизм** (симптоматический; МКБ: E26.1 Вторичный гиперальдостеронизм) обусловлен причинами, локализованными вне надпочечников. Содержание ренина значительно повышено. Вторичный гиперальдостеронизм может развиваться при стенозе почечных артерий, злокачественной артериальной гипертензии, ренинсекретирующих опухолях, наличии эктопических очагов секреции АКТГ, при синдроме Барттера, приёме пероральных контрацептивов, а также при различных состояниях, сопровождающихся отёками (сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром, что вызывает ишемию клеток юкстагломерулярного аппарата почек и приводит к высвобождению ренина, увеличивающего содержание ангиотензинов и альдостерона).

• **Патогенез** гиперальдостеронизма рассмотрен на рис. 15-24.

• **Морфология гиперальдостеронизма**

† Надпочечники: аденома из клеток клубочковой зоны коры (первичный гиперальдостеронизм), гиперплазия клеток клубочковой зоны коры (вторичный гиперальдостеронизм).

† Другие органы: дистрофия эпителия канальцев почек, артериоло- и гломерулосклероз и гиалиноз в почках, пиелонефрит, очаговые некрозы сердечной мышцы и скелетной мускулатуры.

• **Основные клинические симптомы** гиперальдостеронизма: *первичный* гиперальдостеронизм (артериальная гипертензия, нейромышечные симптомы в виде тетании, слабости, парестезий, почечные симптомы — полиурия, полидипсия, никтурия, протеинурия), *вторичный* гиперальдостеронизм: симптомы, связанные с основным заболеванием, симптомы первичного гиперальдостеронизма.

• **Дополнительные материалы:** статьи «Синдром Барттера», «Гиперплазия коры надпочечников».

**Опухоли надпочечника**

Эпителиальные опухоли коры надпочечников (МКБ: C74 Злокачественное новообразование надпочечника, D35.0 Доброкачественное новообразование надпочечника) обычно характеризуются продукцией разных гормонов (исключение — инциденталомы). Их клиничко-морфологическая картина полиморфна и определяется эффектами разных гормонов. Возможны метастазы рака различных локализаций: лёгких, МЖ, кишечника и т.д.

К неэпителиальным опухолям надпочечников относятся липома, нейрофиброма, ганглионеврома, ганглионейробластома, лейомиома и др. Неопухолевые поражения надпочечников — киста, амилоидоз, гематома и т.д.

Феохромоцитома рассмотрена ниже, в разделе «Заболевания мозгового вещества надпочечника».

• **Дополнительные материалы:** статьи «Андростерома», «Глюкостерома», «Инциденталомы», «Кортикостерома».

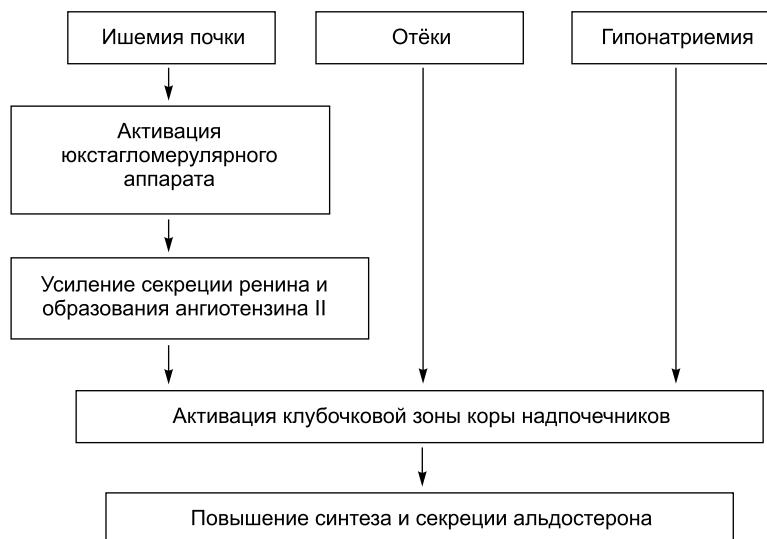


Рис. 15-24. Патогенез гиперальдостеронизма.

**Врожденная дисфункция коры надпочечников**

Врожденная дисфункция коры надпочечников (врожденная вирилизирующая гиперплазия коры, адреногенитальный синдром; МКБ: E25 Аденогенитальные расстройства) — группа патологических процессов, связанных с генетическими обусловленными дефектами ферментов стероидогенеза, приводящими к гиперплазии коры.

- **Классификация** врожденной дисфункции коры надпочечников

† По типам гиперплазии коры надпочечника:

I (OMIM 201710) — липоидная гиперплазия вследствие дефекта STAR-белка (Steroidogenic Acute Regulatory Protein, OMIM \*600617, ген *STAR*, 8p11.2). Синдром описали Прадер и Зибенманн [63a].

II (OMIM 201810) — недостаточность 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (КФ 1.1.1.51, 1.1.1.210, ген *HSD3B2*, 1p13.1).

III (OMIM 201910) — недостаточность 21-монооксигеназы стероидов (КФ 1.14.99.10, синонимы: 21-гидроксилаза стероидов, цитохром p450 XXIA1).

IV (OMIM 202010) — недостаточность 11 $\beta$ -монооксигеназы стероидов (КФ 1.14.15.4, синонимы: 11 $\beta$ -гидроксилаза стероидов, 11 $\beta$ -/18-гидроксилаза стероидов, цитохром p450 XIB1).

V (OMIM 202110) — недостаточность 17 $\alpha$ -монооксигеназы стероидов (КФ 1.14.99.9, синонимы: 17 $\alpha$ -гидроксилаза/17,20-лиаза, цитохром p450 XVIIIA1). Синдром описал Бильери [86].

В каталоге OMIM зарегистрированы и другие наследственные формы гиперплазии надпочечников (OMIM 201750, 201810, 202150, 202155).

- † По времени развития: пренатальная, постнатальная.
- † По клиническому течению: вирильная, сольтерьяющая, гипертоническая формы.
- **Патогенез** врожденной дисфункции коры надпочечников представлен на рис. 15-25.
- **Морфология** врожденной дисфункции коры надпочечников
  - † Вирильная форма у девочек: урогенитальный синус, гипертрофия клитора, атрофия матки, атрофия или склерокистоз яичников.
  - † Вирильная форма у мальчиков: макропенис, атрофия сперматогенного эпителия, гиперплазия клеток Лейдига, лейдигомы.
  - † Сольтерьяющая форма: эксикоз, парез сосудов микроциркуляторного русла.
  - † Гипертоническая форма: гиалиноз и склероз артериол, гипертрофия миокарда, изменения в других органах характерны для артериальной гипертензии.
- **Основные клинические симптомы** врожденной дисфункции коры надпочечников: вирильный синдром у девочек, раннее половое созревание и гиперсексуальность у мальчиков, судороги; гипотония, рвота, обезвоживание — сольтерьяющая форма; артериальная гипертензия — гипертоническая форма.
- **Дополнительные материалы:** статья «Синдром аденогенитальный».



Рис. 15-25. Патогенез врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН).

**Недостаточность коры надпочечников**

**МКБ:** E27.1 Первичная недостаточность коры надпочечников, E27.2 Аддисонов криз, E27.3 Медикаментозная недостаточность коры надпочечников, E27.4 Другая и неуточнённая недостаточность коры надпочечников. **ОМIM:** Врождённая болезнь Аддисона (ОМIM 103230), Гипоадренкортицизм семейный (240200), Гипоплазия коры надпочечника семейная (300200), Дефекты глюкокортикоидных рецепторов (ОМIM 138040), Недостаточность глицерол киназы (ОМIM 307030), Синдром Олгрова (ОМIM 231550), Синдром полигландулярный аутоиммунный (ОМIM 240300, 269200).

- **Классификация** недостаточности коры надпочечников

† По механизму развития: *первичная* — первичное поражение надпочечника, *вторичная* — вторичное поражение надпочечников при нарушениях в гипоталамо-гипофизарной системе, *третичная* — относительный дефицит гормонов коры при нарушении их транспорта и рецепции.

† По объёму недостаточности: *изолированная* — недостаточность одного из жизненно важных гормонов коры (например, гипоальдостеронизм), *сочетанная* — дефицит нескольких или всех кортикостероидов.

† По клиническому течению: острая, хроническая.

- **Острая недостаточность** коры надпочечников [МКБ: А39.1+ Синдром Уотерхауса—Фридериксена (E35.1\*)].

† **Этиология:** родовая травма, инфекционный (септический) шок (синдром Уотерхауса—Фридериксена), удаление одного из надпочечников при атрофии, гипоплазии и аплазии другого, острые интоксикации (алкогольная и т.д.), резкая отмена стероидной терапии, острая гипоталамо-гипофизарная недостаточность, запредельный стресс (тяжёлые операции), декомпенсация хронической недостаточности коры надпочечников.

† **Патогенез** острой недостаточности коры надпочечников рассмотрен на рис. 15-26.

† **Морфология** острой недостаточности коры надпочечников

‡ Надпочечники: некрозы, кровоизлияния, атрофия, гипо- и аплазия (редко).

‡ Другие органы и ткани: изменения укладываются в морфологию шока.

† **Основные клинические симптомы** острой недостаточности коры надпочечников подразделяют на 3 основных компонента:

‡ сердечно-сосудистый (коллапс с гипотонией вплоть до нулевых цифр);

‡ желудочно-кишечный (рвота, понос, резкие боли в животе);

‡ нервно-психический (возбуждение, бред, галлюцинации, адинамия, кома).

- **Хроническая недостаточность** коры надпочечников. Различают первичную (болезнь Аддисона) и вторичную (поражение надпочечников за счёт нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе и снижения секреции АКТГ) формы.

† **Этиология**

‡ Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников: аутоиммунное поражение надпочечника, туберкулёз и первичные опухоли надпочечника, метастазы рака в надпочечник (особенно рака лёгкого), другие инфекционные процессы (грибковая, сифилитическая).

‡ Вторичная хроническая недостаточность коры надпочечников: опухоли гипофиза и гипоталамуса, кровоизлияния в гипофиз, нейроинфекции, операции на гипофизе, облучение и травмы гипофиза.

† **Патогенез** первичной хронической недостаточности коры надпочечников рассмотрен на рис. 15-27, а вторичной — на рис. 15-28.

† **Морфология**

‡ Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников.

§ Надпочечники: аутоиммунное воспаление, атрофия паренхимы, склероз стромы; изменения,

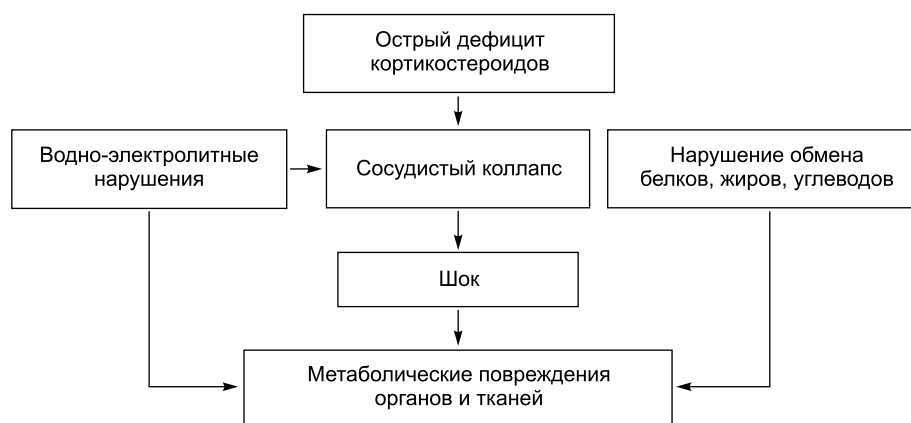


Рис. 15-26. Патогенез острой недостаточности коры надпочечников.

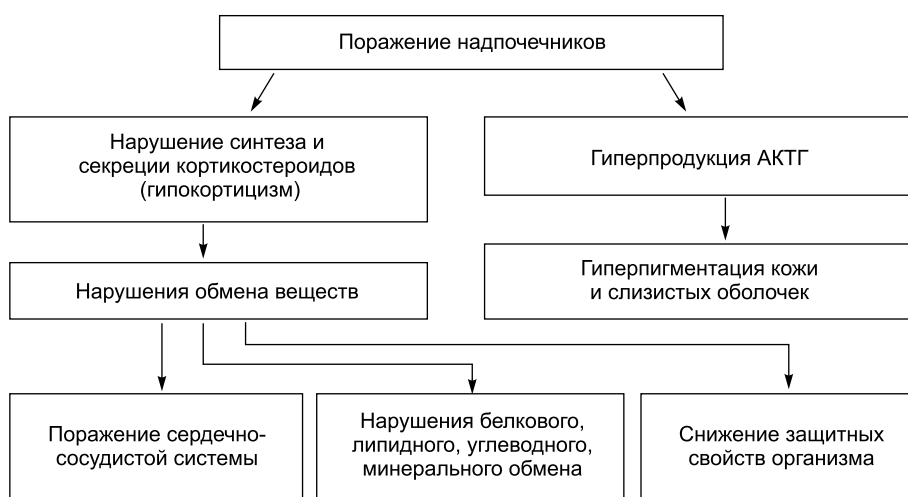


Рис. 15-27. Патогенез первичной хронической недостаточности коры надпочечников.

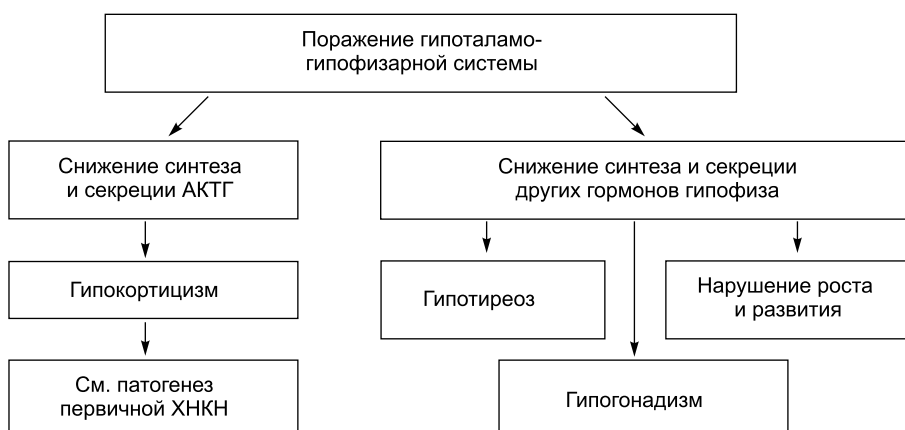


Рис. 15-28. Патогенез вторичной хронической недостаточности коры надпочечников.

сопутствующие причине заболевания (опухоль, туберкулёз и т.д.).

§ Другие органы и ткани: атрофия и дистрофия паренхимы и склероз стромы различных органов (сердце, печень, почки, мышцы), расширение просвета и склероз стенок сосудов среднего и мелкого калибра, аутоиммунное воспаление в некоторых органах (щитовидная железа, ЖКТ).

‡ Вторичная хроническая недостаточность коры надпочечников.

§ Надпочечники: атрофия паренхимы.

§ Другие органы и ткани: изменения соответствуют аденогипофизарной недостаточности.

† Основные клинические симптомы хронической недостаточности коры надпочечников

‡ Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников: слабость, похудание, гиперпигментация, гипотония, диспепсия, боли в суставах и мышцах.

‡ Вторичная хроническая недостаточность коры надпочечников: изменения соответствуют таковым при

первичной хронической недостаточности коры надпочечников (кроме гиперпигментации), а также гипотиреоз, гипогонадизм, нарушения роста.

• **Дополнительные материалы:** статьи «Гипоальдостеронизм», «Адренолейкодистрофия», «Болезнь Аддисона».

## ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКА

### ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитома надпочечников (МКБ: С74.1 Злокачественное новообразование мозгового слоя надпочечника, Е27.5 Гиперфункция мозгового слоя надпочечников) — доброкачественная опухоль из хромоафинной ткани надпочечников.

#### • Классификация

† По клиническому течению: симпатико-адренальная (пароксизмальная), постоянная, бессимптомная формы.

† По связи с поражением других органов: изолированная, в составе множественной эндокринной неоплазии.

- **Патогенез** изменений в организме при феохромоцитоме представлен на рис. 15-29.

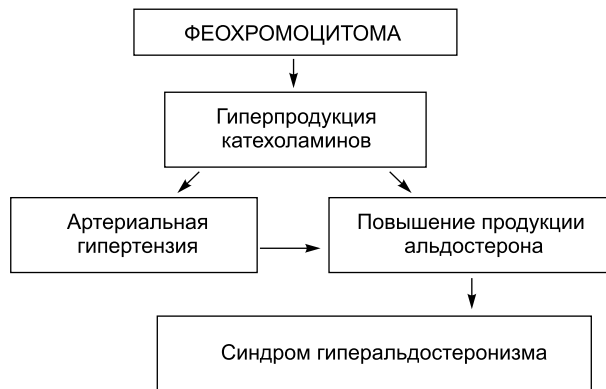


Рис. 15-29. Патогенез изменений в организме при феохромоцитоме.

- **Морфология** феохромоцитомы

† Ткань опухоли построена из клеток, напоминающих клетки мозгового вещества надпочечников; может иметь трабекулярное, альвеолярное, солидное строение; присутствует капсула.

† Другие органы и ткани: морфология артериальной гипертензии, атеросклероз, метаболические некрозы миокарда.

- **Основные клинические симптомы** феохромоцитомы: злокачественная артериальная гипертензия, гипергликемия, нарушение формулы и свёртывающей системы крови, диспепсия, катехоламиновый шок, может не иметь клинических симптомов при инциденталоме.

### ФЕОХРОМБЛАСТОМА

Феохромобластома надпочечников (МКБ: С74.1 Злокачественное новообразование мозгового слоя надпочечника) — злокачественная опухоль из хромоаффинной ткани надпочечников. Ткань опухоли построена из резко атипичных хромоаффинных клеток, обычно имеет солидное или дисконфлексированное строение, инфилтрирующий и инвазивный рост, лимфогенные и гематогенные метастазы.

### СИНДРОМ АУТОИММУННОЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Синдром аутоиммунной полигландулярной недостаточности (МКБ: Е31 Полигландулярная дисфункция) — первичное поражение нескольких эндокринных желёз аутоиммунной природы.

- **Этиология и патогенез** синдрома аутоиммунной полигландулярной недостаточности — генетически обус-

ловленное иммунное воспаление нескольких эндокринных желёз и неэндокринных органов и тканей.

- **Тип I** (ОМIM \*240300, 21q22.3, ген *APECED*, *p*; частая экспрессия HLA-B8, АТ к Аг коры надпочечников): пик манифестации — 12 лет, при семейной форме проявляется только у сибсов, нет связи с HLA, гипопаратиреоз (79–96%), кожно-слизистый кандидоз (17–100%), первичный гиперкортицизм (22–100%), первичный гипогонадизм (26–45%), алопеция (30%), синдром мальабсорбции (23%), злокачественная анемия (14%), хронический гепатит (12%), гипотиреоз или диффузный токсический зоб (10%), витилиго (4%), СД1 (2–5%).
- **Тип II** (синдром Шмидта; ОМIM \*269200, разные типы наследования, включая многофакторное; Т-иммунодефицит, частая экспрессия HLA-B8): пик манифестации — 30 лет, при семейных формах может проявляться в нескольких поколениях, связь с HLA-B8, -Dw3, -DR3, -DR4; первичный гиперкортицизм (100%), гипотиреоз или диффузный токсический зоб (69–97%), СД1 (35–52%), витилиго (5–50%), первичный гипогонадизм (3,5–16%), злокачественная анемия (16%).

### МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ

Множественные эндокринные неоплазии (аденоматоз полиэндокринный семейный; МКБ: D44.8 Неопределённое новообразование с поражением более чем одной эндокринной железы) — группа наследуемых заболеваний (Ж), характеризующихся сочетанными опухолями и предопухолевыми процессами органов эндокринной системы, а также поражением других систем организма.

**Тип I** (синдром Вермера, ОМIM \*131100, 11q13, Ж): опухоли или гиперплазия околощитовидных желёз, опухоли островков Лангерханса и гипофиза.

**Тип IА** (синдром Сиппла, ОМIM #171400, 10q11.2, мутации онкогена *RET*, Ж): медулярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы, гиперплазия околощитовидных желёз.

**Тип IВ** (синдром Горлина, ОМIM #162300, 10q11.2, Ж): медулярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы, гиперплазия околощитовидных желёз, невриномы слизистых оболочек, патология мышц и скелета, невропатии.

**Тип III** (смешанные формы, «перекрещивающийся синдром»).

### Морфология множественных эндокринных дисплазий

- **Тип I:** солитарные (реже множественные) аденомы околощитовидных желёз, диффузная гиперплазия околощитовидных желёз, множественные опухоли из клеток островков Лангерханса [гастрономы (чаще всего), инсулиномы, ВИПомы, глюкагономы, гормонально-неактивные опухоли (редко)], гиперплазия или аденомы гипофиза [с продукцией пролактина (чаще всего), с продукцией СТГ или АКТГ, гормонально-неактивные (редко)].

- **Тип ПА:** медуллярный рак щитовидной железы (С-клеточная злокачественная опухоль, часто первично множественная и часто с амилоидозом стромы) продуцирует кальцитонин и другие биологически активные вещества (серотонин, гистамин, АКТГ и др.), феохромоцитома (часто множественная, двусторонняя) и феохромобластома, диффузная гиперплазия околощитовидных желёз.
- **Тип ПВ:** проявления множественной эндокринной дисплазии типа ПВ, а также множественные невриномы слизистых оболочек (особенно в ЖКТ — от языка до ануса), патология опорно-двигательного аппарата (арахнодактилия, кифоз, сколиоз, подвывихи и вывихи суставов, дефрагментация костей), невропатии («конская стопа», невриты различной топики).

## СИНДРОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЛИПОДИСТРОФИИ

Синдром генерализованной липодистрофии (МКБ: E88.1 Липодистрофия, не классифицированная в других рубриках) — патологический процесс, основным проявлением которого является отсутствие подкожножировой клетчатки на большей части поверхности тела.

### • Классификация

- Тип I** — бессимптомное или малосимптомное течение.
- Тип II** (пубертатный) — преобладание липоатрофических проявлений.
- Тип III** (ранний) — манифестация в 25–30 лет; преобладание сердечно-сосудистых проявлений.
- Тип IV** (поздний) — манифестация после 35 лет; развёрнутая картина синдрома, быстрое прогрессирование.

### • Этиология

† Предрасполагающие факторы (генетические, в том числе мутации гена лептина): «центральная» патология регуляции обмена липидов, «периферическая» патология рецепции и пострецепторного метаболизма липидов.

† Разрешающие факторы: инфекции, черепно-мозговые травмы, операции, беременность и роды (особенно осложнённые), психоэмоциональные стрессы, разрешающий фактор неизвестен (идиопатический синдром генерализованной липодистрофии).

- **Патогенез** синдрома генерализованной липодистрофии рассмотрен на рис. 15-30.

- **Морфология** синдрома генерализованной липодистрофии

† Подкожная жировая ткань: атрофия, молодые (незрелые) липоциты.

† ССС: склероз стенок сосудов, склероз стромы миокарда (в том числе с повреждением проводящей системы сердца), гипертрофия миокарда.

† Скелетные мышцы: гипертрофия, склероз сухожилий и капсул.

† Печень: жировая дистрофия, острый и хронический гепатит.

† ЦНС: атрофия и дистрофия нейронов мезо- и диэнцефальной области головного мозга.

† Яичники: склерокистоз яичников, гипертрофия и гиперплазия воротных (ляйдиговских) клеток яичников.

† Системный фиброз стромы паренхиматозных органов.

- **Основные клинические симптомы** синдрома генерализованной липодистрофии: диспепсия, нарушение всех функций печени (вплоть до печёночной недо-

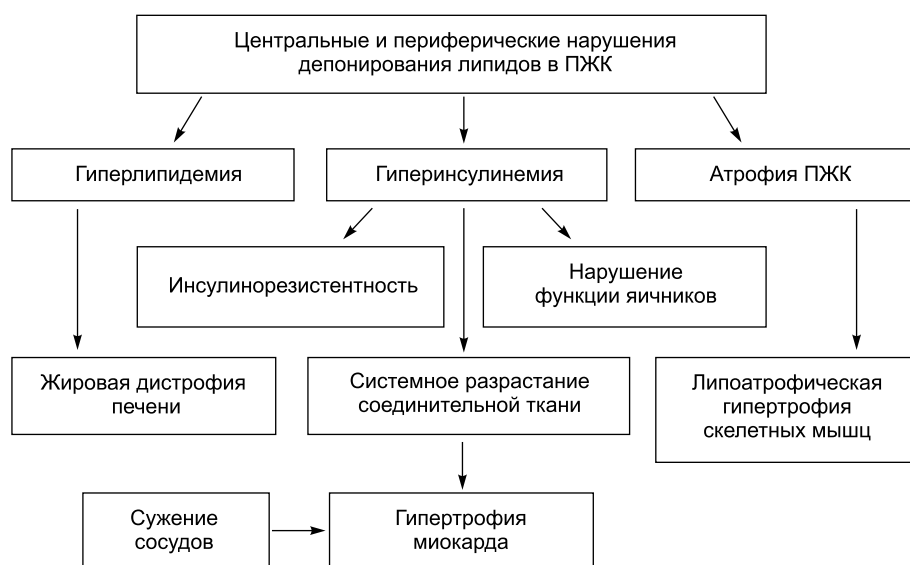


Рис. 15-30. Патогенез синдрома генерализованной липодистрофии.

статочности), дисфункция мезо- и диэнцефальных структур ЦНС (в том числе гипоталамуса), нарушения сердечного ритма, артериальная гипертензия, признаки ИБС, дисфункция яичников, вирильный синдром, тотальное или субтотальное отсутствие подкожной жировой клетчатки, гипертрофия скелетных мышц.

- **Дополнительные материалы:** статья «Липодистрофия», данные по липодистрофиям в приложении «Наследственные заболевания».

## Сахарный диабет\*

Сахарный диабет (СД) — хроническое заболевание, обусловленное абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, приводящей к нарушению всех видов метаболизма (прежде всего, углеводного — гипергликемия), поражению сосудов (ангиопатии), нервной системы (невропатии) и патологическим изменениям в различных органах и тканях. СД (МКБ: E10–E14 Сахарный диабет) является самым распространённым эндокринным заболеванием, которым во всём мире страдает (по данным ВОЗ) свыше 200 млн. человек. За последние десятилетия отмечена постоянная отчётливая тенденция роста заболеваемости СД, особенно в промышленно развитых странах, где ежегодно число больных увеличивается на 6–10% [73, 111]. В России за последние 15 лет количество больных возросло более чем в 2 раза, достигнув в отдельных регионах 4% от всего населения, а среди лиц в возрасте старше 70 лет даже превысив 10%. В связи с этим СД

представляет собой значительную медико-социальную проблему и (наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими болезнями) входит в тройку заболеваний, являющихся наиболее частыми причинами инвалидности и смерти [58, 98].

- **Дополнительные материалы:** статьи «Диабет. Историческая справка», «Диагностика лабораторная СД», «Инсулин», «Глюкагон», «Гипогликемия», «Синдром Донохью».

### Классификация сахарного диабета

В связи с тем, что СД по своей природе гетерогенен, и анализ лишь показателей гипергликемии не отражает его сущности, эксперты ВОЗ предлагают следующую его классификацию, основанную на рекомендациях американской диабетологической ассоциации (табл. 15-1).

Из классификации предложено исключить класс «нарушения толерантности к глюкозе», в связи с тем, что это патологическое состояние может встречаться при различных гипергликемических нарушениях, что само по себе не является ещё диабетом и, по мнению экспертов ВОЗ, отражает стадию «нарушенной регуляции глюкозы». Для наиболее часто встречающихся вариантов заболевания предложено оставить только название диабет типа 1 (СД1) или 2 (СД2) и исключить употреблявшиеся ранее термины «инсулинзависимый» и «инсулиннезависимый» СД. Это связано с тем, что основанием для диагноза последних служила проводимая терапия заболевания, а не его патогенез. Кроме того, в тяжёлых, а иногда и среднетяжёлых случаях СД2 приходится назначать препараты инсулина, что противоречит его определению как «инсулиннезависимого». Характеристика СД1 и СД2 представлена в таблице 15–2.

Таблица 15-1. Этиологическая классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999)

1. СД1 (деструкция β-клеток, обычно развивается <u>абсолютная</u> инсулиновая недостаточность)
А. – аутоиммунный
Б. – идиопатический
2. СД2 (от преимущественной резистентности к инсулину — <u>относительная</u> инсулиновая недостаточность — до преимущественного секреторного дефекта с или без инсулиновой резистентности)
3. Другие специфические типы СД
А. — генетические дефекты β-клеточной функции
Б. — генетические дефекты в действии инсулина
В. — болезни экзокринной части поджелудочной железы
Г. — эндокринопатии
Д. — СД, индуцированный ЛС или химикалиями
Е. — инфекции
Ж. — необычные формы иммуноопосредованного СД
4. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
5. Гестационный СД (диабет беременных)

\* Автор раздела «Сахарный диабет» — Б.Б. Салтыков.

Таблица 15-2. Сравнительная характеристика СД1 и СД2 [98]

Признаки диабета	СД1	СД2
Распространённость среди населения	До 0,5%	2–4%
Распространённость у больных СД	10–20%	80–90%
Возраст к началу заболевания	Обычно до 30 лет	Обычно старше 40 лет
Начало болезни	Острое	Постепенное
Масса тела	Понижена или нормальная	Обычно повышена
Пол	Несколько чаще мужчины	Чаще болеют женщины
Инсулит в начале болезни	Часто	Отсутствует
Клиническая симптоматика	Выраженная	Часто стёртая
Течение заболевания	Лабильное	Стабильное
Склонность к кетоацидозу	Выраженная	Развивается редко
Уровень кетоновых тел в крови	Часто повышен	Обычно норма
Анализ мочи	Глюкозурия и часто кетоацетонурия	Глюкозурия
Уровень эндогенного инсулина в крови	Понижен или отсутствует	От слегка пониженного до повышенного
Потребность в препаратах экзогенного инсулина	Постоянная	В тяжёлых случаях
Чувствительность к инсулину	Выраженная	Инсулинорезистентность
Сезонность начала заболевания	Часто осенне-зимний период	Отсутствует
Поджелудочная железа при гистологическом исследовании	Участки атрофии, дегрануляция и уменьшение количества $\beta$ -клеток или их отсутствие, фиброз железы	Количество островков, содержание $\beta$ -, $\alpha$ -, $\delta$ - и PP-клеток в пределах возрастной нормы, липоматоз, очаговый амилоидоз железы
АТ к клеткам островков поджелудочной железы	Обнаруживаются у 80–90% пациентов в первые недели заболевания	Обычно отсутствуют
Аг системы HLA	B8, B15, D, D/DR3, D/DR4	Ассоциированных с СД не выявлено
Семейные формы заболевания	Редко	Часто
Конкордантность у монозиготных близнецов	Меньше 50%	Больше 90%
Частота СД у близких родственников	Меньше 10%	Больше 20%
Поздние осложнения	Микроангиопатии	Макроангиопатии

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 1

### Этиология

СД1 (МКБ: E10 Инсулинзависимый сахарный диабет) обычно встречается у детей и подростков (юношеский диабет), хотя в отдельных случаях может развиваться и у взрослых (тогда речь идёт о латентном СД1). Заболевание характеризуется, как пра-

вило, острым началом, инсулинопенией. В основе СД1 лежит деструкция  $\beta$ -клеток островков Лангерханса поджелудочной железы с наклонностью к кетоацидозу, обусловленная иммунным поражением (аутоиммунный диабет) островкового аппарата. Значительное уменьшение вплоть до полного отсутствия  $\beta$ -клеток приводит к абсолютной инсулинозависимости, которая без заместительного лечения быстро приводит к кетоацидозу,



гипергликемической коме и смерти больного. В крови пациента обнаруживаются аутоантитела к клеткам островков Лангерханса или к инсулину. Как правило, заболевание развивается после перенесённой вирусной инфекции (Коксаки В3 и В4, эпидемического паротита, цитомегаловирус, вирус краснухи, ретровирусы, кори, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза, вирусы гепатита). Вирусы оказывают по типу перекрёстного иммунитета повреждающее действие на цитоплазматическую мембрану  $\beta$ -клеток, меняют её антигенные свойства и у лиц с генетической предрасположенностью приводят, с одной стороны, к воспалению островков (инсулиту), а с другой — активируют механизмы апоптоза  $\beta$ -клеток. Характерна генетическая зависимость. Так, конкордантность у однойяйцевых близнецов составляет до 50%. Предрасположенность к СД1 сочетается с HLA-генами DR3, DR4, DR3/DR4 и определёнными аллелями локуса HLA DQ, а также В8, В15, Dw3, Dw4, Drw3, Drw4, экспрессия которых значительно (в 2–10 раз) повышает риск заболевания. В то же время Ag В7, Drw2 рассматриваются как протективные, так как обеспечивают пониженную частоту СД1 [20, 95]. Однако следует отметить, что в некоторых наблюдениях одни и те же гаплотипы генов HLA выступают как диабетогенные в одних популяциях, тогда как в других они могут быть индифферентными или даже протективными, что было обнаружено при сравнении европейских и японских семей соответственно. В ряде случаев СД1 (обычно у неевропейцев) аутоантитела к клеткам островков не определяются, а развитие деструктивных изменений  $\beta$ -клеток вызывается неустановленными причинами (идиопатический СД).

Имеют значение и предрасполагающие или решающие внешние факторы, среди которых выделяют: а) ЛС, химикаты (пентамидин, аллоксан, стрептозотозин и др.), б) пищевые компоненты (коровий альбумин, поступающий в организм ребёнка при искусственном вскармливании; копчёности, содержащие N-нитрозо соединения). Эти химические вещества могут оказывать прямое токсическое воздействие на  $\beta$ -клетки, запуская или способствуя запуску иммунных реакций к компонентам клеток, повышают чувствительность клеток к повреждению и потребность организма в инсулине, одновременно уменьшая выработку последнего в поджелудочной железе.

### ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 1

У большинства больных, умерших менее чем через 1 год от начала заболевания, отмечается иммунный инсулит, характеризующийся наличием в воспалительном инфильтрате Т-лимфоцитов (прежде всего,  $CD8^+$  и  $CD4^+$ ), В-лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров (NK-клеток). Т-лимфоциты взаимодействуют с молекулами Ag системы HLA, расположенных на поверхности  $\beta$ -клеток, формируя антигенпредставляющие клетки. Комплекс последних с Т-лимфоцитами вызывает нерегулируемое активирование клеток иммунной системы, вырабатывающих аутоантитела, повреждающие  $\beta$ -клетки. Аутореактивные Т-лимфоциты могут присутствовать многие годы в организме больного, обладая способностью разрушать клетки-мишени даже в трансплантатах железы, пересаживаемых с целью лечения СД1. Через 1–2 года с момента манифестации СД1 содержание цитоплазматических АТ к Ag островков поджелудочной железы (рассматриваемых в качестве маркера СД1), как и явления инсулита, существенно снижаются и отмечаются лишь у отдельных больных, в последующем уменьшаясь вплоть до полного исчезновения [20, 69]. Активированные макрофаги и Т-лимфоциты вызывают повреждение  $\beta$ -клеток или путём непосредственного контакта с ними или опосредованно — через свободные радикалы и цитокины (ИЛ1b, ФНО $\alpha$ , g-ИФН). В деструкции  $\beta$ -клеток участвует и оксид азота, образуемый макрофагами или синтезируемый непосредственно в самих клетках островков и ещё больше угнетающий секрецию инсулина. Этот процесс стимулирует ИЛ1b, фиксирующийся соответствующими рецепторами на поверхности  $\beta$ -клеток и активирующий индуцированную NO-синтазу, под воздействием которой и образуется оксид азота, обладающий цитотоксическим и цитостатическим действием. Перечисленные цитокины усиливают синтез и Пг, обладающих провоспалительным действием и увеличивающих явления инсулита, что вызывает ещё большую деструкцию  $\beta$ -клеток с последующей аутоиммунной реакцией. Последней способствует экспрессия поверхностно-клеточных Fas-рецепторов (и лигандов Fas), расположенных на мембранах лимфоцитов, эндотелиальных и эпителиальных клеток и являющихся индукторами апоптоза. Экспрессия Fas-рецепторов у больных СД1 и у лиц с высокой к нему предрасположенностью существенно снижена, что приводит к замедлению удаления активиро-

ванных Т-лимфоцитов и, следовательно, стимулирует активность аутоиммунных процессов. Тем более, что при этом нарушается соотношение хелперов и супрессоров. В развитии воспаления островков Лангерханса определённую роль могут играть растворимые молекулы межклеточной адгезии (особенно ICAM1), обладающие иммуномодулирующим действием и предотвращающие развитие инсулита. Так, у NOD-мышей (nonobese diabetic mice — нетучных мышей с диабетом), являющихся моделью спонтанного СД1, при введении мономерного ICAM1 или ICAM1 в сочетании с IgG2 частота развития СД значительно уменьшалась по сравнению с контрольными животными [53]. Инсулит приводит к существенному снижению общего количества  $\beta$ -клеток, что и обуславливает абсолютную не-

достаточность инсулина. В поджелудочной железе развиваются атрофия островков, разрастание соединительной ткани, хотя в ряде случаев (особенно в первые годы заболевания) можно встретить отдельные островки с компенсаторной гиперплазией  $\beta$ -клеток. Механизмы развития СД1 представлены на рис. 15-31.

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 2

### Этиология

СД2 (МКБ: E11 Инсулиннезависимый сахарный диабет) обычно развивается у взрослых лиц старше 40 лет (диабет пожилых), причём вероятность заболевания увеличивается с возрастом. Роль генетической предрасположенности при этом чрезвычайно велика. Так, конкордантность СД2 у

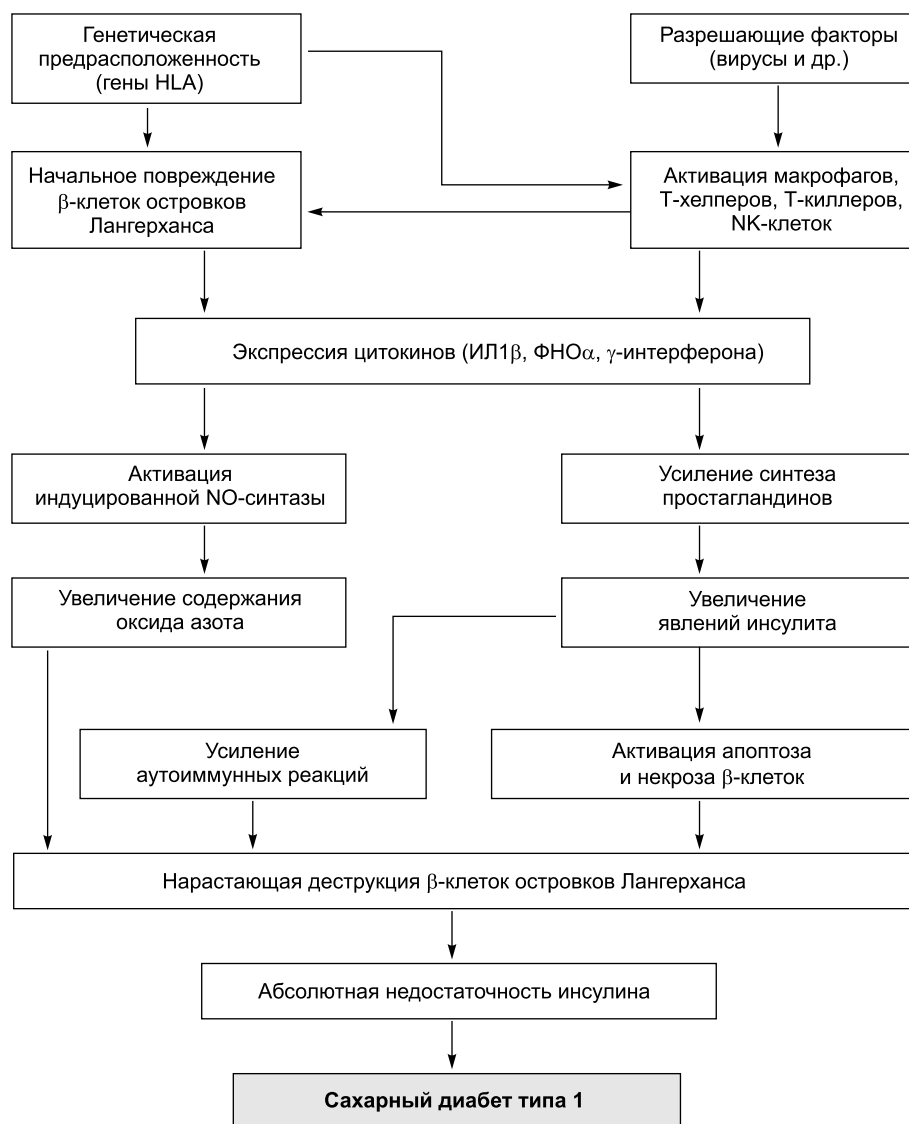


Рис. 15-31. Патогенез сахарного диабета типа 1.

монозиготных близнецов составляет 90%, а по некоторым данным достигает 100%. В основе заболевания лежат недостаточная функция  $\beta$ -клеток и инсулиновая резистентность тканей. Разрешающие факторы многочисленны: ожирение, возраст, гиподинамия и т.д.; они вызывают компенсаторную (на первых порах) гиперинсулинемию, развивающуюся в ответ на повышенную потребность в этом гормоне инсулинзависимых тканей, к которым относится жировая, а также миокард, скелетные мышцы, оболочки глаз, печень, поджелудочная железа. Гиперинсулинемия возникает вследствие имеющейся у этих людей относительной инсулинорезистентности, которая со временем становится абсолютной [170]. Постоянная нагрузка на  $\beta$ -клетки островков Лангерханса приводит к их декомпенсации и, следовательно, относительно, а в тяжёлых случаях и к абсолютному дефициту инсулина с развитием гипергликоземии. Вот почему в генезе СД2 так важна генетическая предрасположенность к нарушению толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности и ожирению, однако связь с генами системы HLA, как при СД1, отсутствует. Большое значение имеют внешние разрешающие факторы (переедание, психические и физические травмы и т.д.).

**Генетические аспекты.** Существует множество не относящихся к HLA-системе локусов, определяющих предрасположенность к развитию СД1 и СД2. В некоторых случаях установлены дефекты конкретных генов.

- СД2 (ОМIM \*138430, 2q24.1, дефект гена глицерол-3-фосфат дегидрогеназы-2 *GPD2*) † Митохондриальная глицеролфосфат дегидрогеназа (КФ 1.1.99.5) расположена на внешней поверхности внутренней митохондриальной мембраны и катализирует однонаправленное преобразование глицерол-3-фосфата в дигидроксиацетонфосфат. † Митохондриальная глицеролфосфат дегидрогеназа — ключевой компонент чувствительности к глюкозе  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.
- СД2 (ОМIM \*138033, 17q25, дефект гена рецептора к глюкагону *GCGR*).
- Дефекты гена инсулинового рецептора. † СД2 с акантозом кожи чернеющим (ОМIM \*147670, 19p13.2, дефект гена рецептора инсулина *INSR*, Я). Клинически: лепречаунизм, у молодых женщин — вирилизация, поликистоз яичников, гипертрофия клитора, нарушения менструального цикла; узкий череп; липодистрофия; гипертрофия конечностей; брахидактилия; экзофтальм; генерализованный гипертрихоз. Лабораторно: гиперпролактинемия и гипергликемия.
- См. также «Диабет» в приложении «Генетические заболевания».

## ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

В крови тучных людей постоянно отмечается повышение содержания не только глюкозы, но и свободных жирных кислот, оказывающих ингибирующее действие на углеводный обмен, в связи с чем ожирение (как генетически предопределённое, так и приобретённое) рассматривается как фактор риска СД2. Кроме того, у больных отмечаются поражения клеточных рецепторов к инсулину с постоянным уменьшением их концентрации и аффинности по мере роста гиперинсулинемии и массы тела. Поражается и пострецепторный механизм транспорта глюкозы за счёт подавления работы трансмембранных переносчиков глюкозы (особенно GLUT4), расположенных в инсулинзависимых тканях, что ещё более увеличивает инсулинорезистентность тканей больных СД2. Причиной инсулинорезистентности могут быть и мутации гена инсулинового рецептора [99], приводящие к снижению скорости биосинтеза рецептора, ухудшению внутриклеточного транспорта и возвращения рецепторного белка на поверхность клетки, дефектам связывания инсулина, снижению активности рецепторной тирозинкиназы, участвующей в фосфорилировании  $\beta$ -СЕ инсулинового рецептора, ускорению деградации инсулиновых рецепторов.

У больных усиливаются процессы липолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза, стимулируемые контринсулярным гормоном глюкагоном, содержание которого при СД2 возрастает. При ожирении в жировой клетчатке и мышечной ткани обнаружено увеличение содержания ФНО $\alpha$ , ингибирующего действие инсулина за счёт блокады  $\beta$ -СЕ инсулинового рецептора и уменьшения синтеза GLUT4. У больных СД2 отмечается падение концентрации и другого транспортёра глюкозы — GLUT2, который обеспечивает поступление глюкозы в  $\beta$ -клетки, влияя на синтез инсулина. Развивается относительный дефицит инсулина, так как количество клеток островков Лангерханса остаётся в пределах возрастной нормы. Однако в дальнейшем отмечается истощение функциональной способности  $\beta$ -клеток, чему способствует и липоматоз поджелудочной железы, возникающий при общем ожирении, а также очаговый амилоидоз островков, часто отмечаемый у пожилых людей. Этот тип локального старческого амилоида (AIAPP — amyloid islet amyloid polypeptide) образуется из амилина

— полипептида, вырабатываемого  $\beta$ -клетками. Он является своеобразным антагонистом инсулина, так как инъекции амилина экспериментальным животным приводят к выраженной гипергликемии и инсулинорезистентности, имеющим значение в генезе этого типа заболевания [70]. В дальнейшем формируется атрофия островков (прежде всего,  $\beta$ -клеток), что ведёт к абсолютной инсулиновой недостаточности, характерной для тяжёлого течения СД2. Механизмы развития СД2 представлены на рис. 15-32.

## ДРУГИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТИПЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

### Сахарный диабет типа MODY

Значительное распространение (2–5% от всех больных СД) имеет связанный с генетическими дефектами  $\beta$ -клеточной функции так называемый

MODY-тип заболевания (от maturity-onset diabetes of the young — диабет молодых в период созревания), или «мэйсоновский тип» диабета (впервые это заболевание было описано [80] у семьи Mason: мать и две её дочери с детства [с 12-, 7- и 5 лет соответственно] болели СД, не нуждаясь при этом в лечении инсулином). MODY-тип заболевания (МКБ: E13 Другие уточнённые формы сахарного диабета) характеризуется манифестацией в возрасте 13–20 лет. Клиническое течение MODY-типа такое же, как и у СД2, в связи с чем ранее его рассматривали как особый вариант последнего, развивающийся у детей и подростков. Однако патогенетические особенности MODY-типа послужили основанием для выделения его в отдельную группу. Выделяют 6 его вариантов [43, 54, 83].

- MODY1 (OMIM 125850, мутация гена *HNF4A* [OMIM 600281, ядерный фактор 4 гепатоцитов, *sea* фактор транскрипции 14, *sea* печёночный ядерный фактор

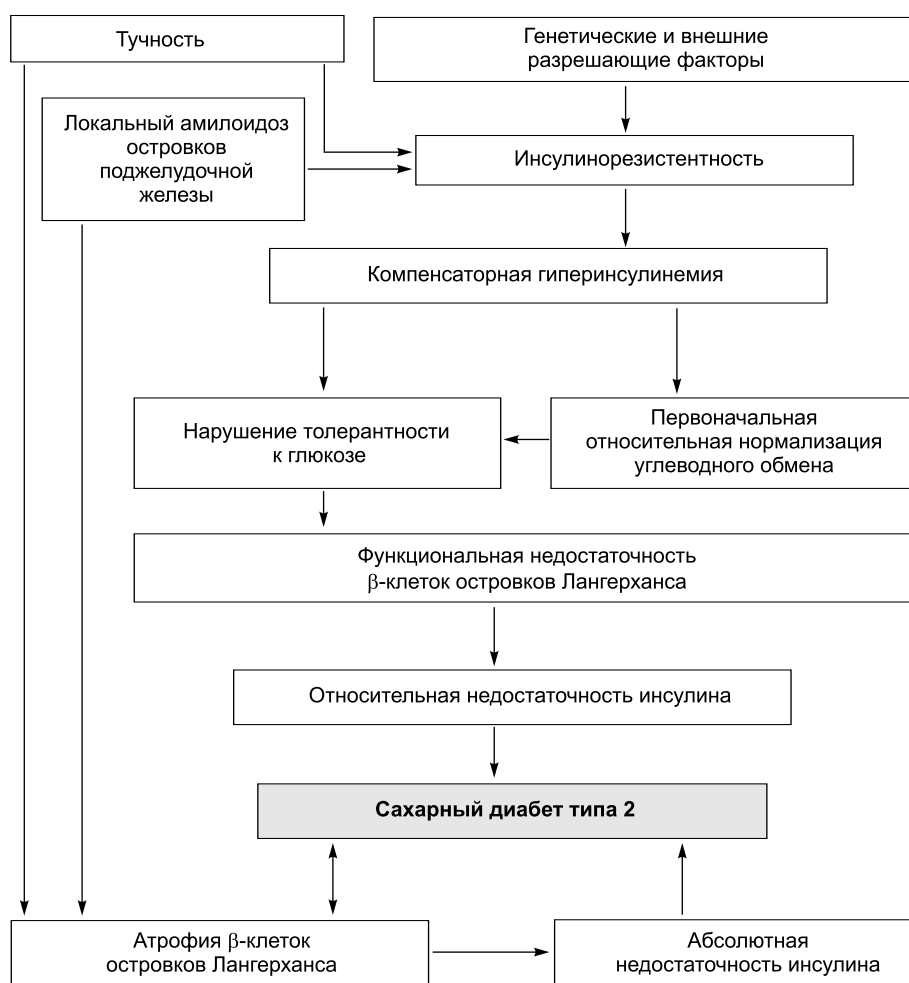


Рис. 15-32. Патогенез сахарного диабета типа 2.

TCF14], хр. 20). Развивается замедление скорости секреции инсулина  $\beta$ -клетками, в связи с чем возникают тяжёлые метаболические нарушения, часто требующие заместительной терапии препаратами инсулина.

- MODY2 (OMIM 125851, мутации гена *GCK* [OMIM 138079, глюкокиназа, *seu* гексокиназа 4, КФ 2.7.1.1.], хр. 7p15). Нарушен прямой ответ  $\beta$ -клеток на содержание глюкозы, тогда как другие регуляторные механизмы секреции инсулина остаются неизменными. Течение заболевания поэтому, как правило, лёгкое, часто проявляется лишь нарушением толерантности к глюкозе.

- MODY3 (OMIM 600496, мутации гена *HNF1A* [OMIM 142410, ядерный фактор 1 гепатоцитов, *seu* печёночный ядерный фактор 1 TCF1, *seu* фактор транскрипции 1], хр. 12q24.2). Составляет основную массу (до 65%) больных MODY-типом СД и приводит у большинства больных к развитию клинически выраженного СД. Замедление скорости секреции инсулина  $\beta$ -клетками вызывает инсулинопению, не сопровождающуюся резистентностью клеток и тканей к гормону. Больные имеют, как правило, нормальную массу тела и минимальные нарушения липидного обмена, что отличает этот тип заболевания от СД2.

- MODY4 (OMIM 606392, мутации гена *IPF1* [OMIM 600733, инсулинпротормотный фактор 1, *seu* фактор 1 транскрипции соматостатина TCF1, *seu* гомеодоменный фактор транскрипции 1], хр. 13q12.1). Этот вариант СД носит обычно спорадический, а не семейный (как все другие) характер и встречается лишь в отдельных случаях. Течение заболевания, как правило, среднетяжёлое.

- MODY5 (OMIM 604284, мутации гена *HNF1B* [OMIM 189907, гепатоцитов ядерный фактор 2, *seu* фактор транскрипции печёочноспецифический, *seu* фактор транскрипции 2], хр. 17sep-q21.3). Развивается исключительно редко и проявляется выраженными нарушениями углеводного обмена, требующих для своей компенсации инсулинотерапии.

- MODY6 (OMIM 606394, мутации гена *NEUROD1* [OMIM 601724, трансактиватор 2  $\beta$ -клеток, *seu* фактор транскрипции NEUROD, от англ. *neurogenic differentiation*], хр. 2q32). Случаи крайне редки, инсулинзависимый СД развивается в возрасте до 25 лет.

### Митохондриальный диабет

Заболевание (МКБ: E13 Другие уточнённые формы сахарного диабета) вызывается точечной мутацией митохондриальной ДНК и транспортной РНК, приводящей к развитию медленно прогрессирующего СД по типу СД1 или СД2 в сочетании с частой потерей слуха и синдромом MELAS (митохондриальная миопатия, лактат-ацидоз, энцефалопатия и инсультоподобные приступы). Встречается редко, передаётся по материнской линии. Считают, что причиной мутации является оксид азота, влияющий на апоптоз клеток, тем более, что заболеваемость митохондриальным диабетом увеличивается с возрастом [98].

### Прочие типы сахарного диабета

Инсулиновая недостаточность и гипергликемия могут развиваться как проявление какого-либо заболевания, приводящего к вторичным поражениям островкового аппарата поджелудочной железы (МКБ: E14 Сахарный диабет неуточнённый). Наиболее часто это отмечается при хронических панкреатитах, идиопатическом гемохроматозе («бронзовый диабет»), доброкачественных и злокачественных опухолях поджелудочной железы, различных дисгормональных патологиях (болезнь и синдром Иценко—Кушинга, акромегалия, карциноидный синдром, тиреотоксикоз и др.), длительном воздействии различных химических веществ, в том числе и ЛС, например, таких как глюкокортикоиды (стероидный диабет), анальгетики, героин, хлороформ, эфир и т.д., приводящих к атрофии  $\beta$ -клеток. В ряде случаев СД является проявлением различных генетических заболеваний. Так, гипергликемический синдром отмечается при хромосомных болезнях Дауна, Клайнфельтера и Шерешевского—Тёрнера, генных патологиях (например, синдромы Луи-Бар, Вернера) и множестве других редких заболеваний.

### Диабет беременных

Гестационный СД (диабет беременных; МКБ: O24 Сахарный диабет при беременности) развивается примерно у 2–4% беременных и, как правило, проходит после родов, в отличие от СД1 и СД2, хотя вероятность развития последних в последующие годы значительно возрастает. Заболевание, несмотря на обычно лёгкое течение (среднетяжёлый и тяжёлый диабет развивается сравнительно редко), приводит к частым осложнениям беременности: многоводию, артериальной гипертензии (вследствие поражения почек), ранним и поздним гестозам, присоединению вторичной инфекции (прежде всего, мочевых путей), прерыванию беременности, преждевременным родам, различным травмам, обусловленным рождением крупного плода. У детей вследствие относительной инсулиновой недостаточности более чем в 2 раза возрастает риск различных пороков развития (диабетическая эмбриопатия), как правило, развивается дисадаптационный синдром, в связи с чем постнатальная смертность новорождённых достаточно высока. Эти нарушения вызваны постоянной недостаточностью глюкозы в тканях, энергетическим дефицитом плода, хронической гипоксией, возникающими в связи с поражением плацентарного гистогемати-

ческого барьера из-за метаболических нарушений и диабетической микроангиопатии. Кроме того, гипергликемия беременной приводит к формированию у ребёнка диабетической макросомии — характерному для заболевания увеличению плода.

СД транзиторный новорождённых (глюкозурия новорождённых, СД физиологический, мелитурия новорождённых, псевдодиабет; OMIM \*601410, частота — 1:500 000 новорождённых, 6q22–q23, дефекты генов *TNDM*, *DMTN*). Преходящая гипергликемия и глюкозурия возможны в течение первого полугодия жизни и могут быть обусловлены родовым стрессом, внутричерепной родовой травмой, токсикозом инфекционного характера или другими факторами, не связанными с поражением поджелудочной железы.

### ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Повышение содержания глюкозы в крови первоначально носит компенсаторный характер, так как в условиях инсулинопении, приводящей к снижению проницаемости гистогематического (и прежде всего, гематоэнцефалического) барьера необходимое количество глюкозы поступает в ткани только при её повышенной концентрации. Однако при увеличении глюкоземии в 3,75 раза её общая утилизация возрастает лишь в 2,25 раза, а рециклирование — лишь вдвое [170]. Кроме того, длительная гипергликемия сама по себе способствует развитию инсулинорезистентности и оказывает повреждающее воздействие на клетки (феномен глюкозотоксичности), приводит к снижению белков-транспортёров глюкозы, уменьшает секреторную активность β-клеток. Всё это снижает утилизацию углеводов тканями и вызывает нарушение других видов обмена. Развивается энергетическое голодание тканей, чему способствует и то обстоятельство, что использование липидов и белков для энергетической замены глюкозы повышает потребление кислорода на 15–20%. Гиперлипидемия стимулирует процессы перекисного окисления липидов, ещё более нарушающих метаболизм клеток и тканей, обуславливая их повреждение.

Усиливается внутриклеточный полиоловый путь окисления глюкозы, не требующий участия инсулина. При этом нефосфорилированная глюкоза под воздействием фермента альдозоредуктазы превращается в циклический спирт сорбитол,

часть которого при участии сорбитолдегидрогеназы образует фруктозу. В нормальных условиях по сорбитоловому пути обменивается до 1% глюкозы, тогда как в условиях инсулиновой недостаточности это количество возрастает до 10%. Аккумуляция в глазах, шванновских оболочках периферических нервов, почках и сосудах сорбитола и фруктозы, обладающих гидрофильными свойствами, вызывает выраженный отёк и повреждение тканей, утолщение базальных мембран сосудов, изменяет адгезивные свойства форменных элементов крови. Реакция образования сорбитола, в отличие от фосфорилирования, идёт с расщеплением АТФ в клетках, что усугубляет энергетический дефицит. Значительные метаболические нарушения сопровождаются гемодинамическими расстройствами по типу ДВС.

Все это ведёт к тому, что при СД происходит прогрессирующее поражение различных органов и тканей. У больных развиваются тяжёлые изменения не только поджелудочной железы, но и печени, сосудов, сетчатки глаз, почек, нервной системы (диабетические ангиопатии, ретинопатия, нефропатия, невропатия).

**Поджелудочная железа.** У больных, умерших от СД, поджелудочная железа обычно уменьшена, при СД1 плотной консистенции за счёт фиброза, сочетаемого с выраженными атрофическими изменениями долек. Гистологически отмечаются редкие мелкие островки Лангерханса с уменьшенным количеством дегранулированных клеток. При СД2 железа может быть даже увеличена в размерах за счёт липоматоза, но на разрезе отмечаются мелкие дольки. При микроскопическом исследовании β-клетки небольшие, количество их может (особенно при длительном течении заболевания) уменьшаться. Отмечаются выраженные прослойки жировой ткани, разделяющей дольки и проникающих в глубь них (рис. 15-33 на вклейке). В ряде случаев выявляются отложения амилина — очагового амилоида.

**Печень** с явлениями той или иной степени выраженности жирового гепатоза (вплоть до развития «гусиной печени»), причём с характерной, выявляемой при светооптическом изучении, вакуолизацией ядер гепатоцитов вследствие скопления гликогена.

**Диабетические ангиопатии.** В значительной мере современное течение СД1 и СД2 определяют диабетические ангиопатии (МКБ: 179.2\* Периферическая ангиопатия при болезнях, классифицированных в других рубриках), так что СД даже называют обменно-сосудистым заболеванием [98, 170]. Именно вследствие поражения сосудов СД занимает первое место среди причин слепоты, у больных в 17 раз чаще развивается поражение почек, в 2–3 раза чаще — инфаркт миокарда и инсульты, чем у лиц того же возраста и пола с нормогликемическими показателями. Сосудистые изменения при СД подразделяют на макро- и микроангиопатические.

**Диабетическая макроангиопатия** характеризуется поражением артерий среднего и крупного калибра и встречается, как правило, у лиц зрелого и пожилого возраста, в связи с чем наиболее выражена при СД2. Проявлениями её являются атеросклероз, обычно более выраженный и распространённый, чем у недиабетиков (СД — фактор риска атеросклероза), и значительно реже возникающие медиакальциноз Мёнкеберга и диффузный фиброз интимы.

**Диабетическая микроангиопатия** носит генерализованный характер, развивается у больных любого возраста, обычно отмечается прямая зависимость от продолжительности СД1 или СД2. Поражаются артериолы и капилляры (рис. 15-34 на вклейке) различных органов и тканей, (но особенно почек, сетчатки глаз, кожи, скелетных мышц), где наблюдаются следующие её признаки:

- утолщение базальных мембран эндотелиальной выстилки;
- плазматическое пропитывание сосудистой стенки;

- дистрофия, пролиферация, а затем и атрофия эндотелиоцитов, пернициозитов и миоцитов;
- гиалиноз (липогиалин) артериол и капилляров с сужением вплоть до полной облитерации просвета микрососудов.

В патогенезе диабетических ангиопатий принимают участие метаболические, гормональные, гемореологические, иммунологические, генетические и другие факторы, приводящие к нарушению сосудистой проницаемости и повреждению сосудистой стенки, что и отражено на рисунках 15-35 и 15-36.

**Диабетическая ретинопатия.** Распространённость этого заболевания (МКБ: N36.0\* Диабетическая ретинопатия) достигает почти 100% у лиц с манифестацией СД1 и СД2 более 15 лет. Помимо морфологических изменений, характерных

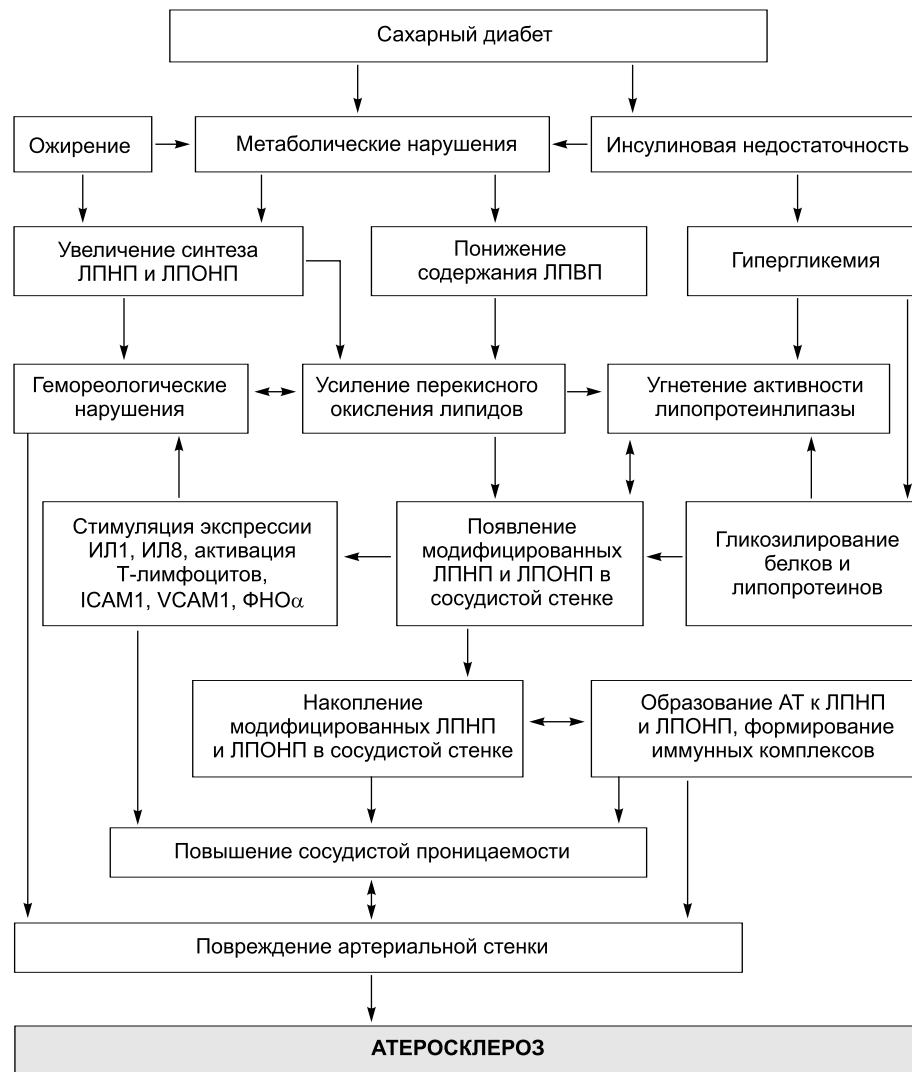


Рис. 15-35. Метаболические нарушения в генезе диабетической макроангиопатии.

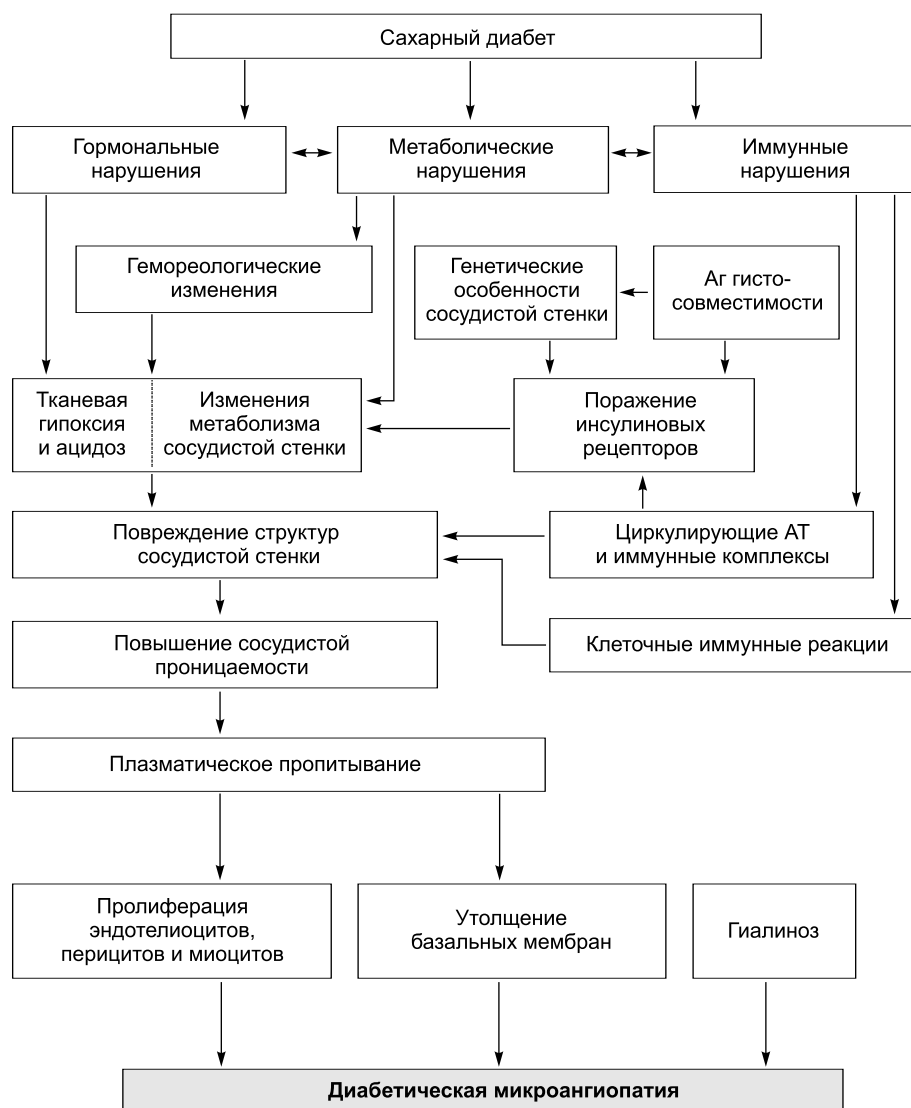


Рис. 15-36. Патогенез диабетической микроангиопатии.

для диабетической микроангиопатии, лежащей в основе этой патологии глаз, при ретинопатии (наряду с гиалинозом и облитерацией в капиллярах и венах сетчатки) развиваются микроаневризмы, а периваскулярно — отёк, кровоизлияния, дистрофические и атрофические изменения зрительного нерва. Согласно предложениям ВОЗ, выделяют следующие стадии.

- Непролиферативная или простая диабетическая ретинопатия, характеризующаяся отдельными микроаневризмами, точечными кровоизлияниями, как правило, лишь в околосоковой зоне. Зрение при этом не нарушено.
- Препролиферативная ретинопатия, отличающаяся множеством мелких кровоизлияний и микротромбов, наличием артериоловеноулярных анастомозов, плазморрагией в участках ишемии, захватывающих и область соска зрительного нерва, в связи с чем отмечается снижение остроты зрения.

- Прролиферативная ретинопатия, при которой развиваются новообразование капилляров, обширные кровоизлияния и склероз по всей площади сетчатки и соска зрительного нерва, что может приводить к развитию глаукомы, отслойки сетчатки и потере зрения.
- Кроме того, у больных СД возможны внезапные кровоизлияния в стекловидное тело с развитием слепоты на один глаз.

**Диабетическая нефропатия.** У больных СД1 и СД2 в почках отмечается диабетический интракапиллярный гломерулосклероз, приводящий к тяжёлому нефротическому синдрому — синдрому Киммельшталя–Уилсона (МКБ: N08.3\* Гломерулярные поражения при сахарном диабете). Почку при этом симметрично уменьшены в размерах, с мелкозернистой поверхностью, плотной консистенции в результате разрастания соединительной ткани (диабетически сморщенные почки). При микроскопическом исследовании вы-



деляют следующие разновидности клубочковых изменений, характерных для заболевания [111].

- Узелковый гломерулосклероз, отмечаемый у 15–35% больных и являющийся специфичным для СД. Он характеризуется пролиферацией мезангиальных клеток и выработкой ими мембраноподобного вещества с образованием гомогенных эозинофильных округлых образований (рис. 15-37 на вклейке).
- Диффузный гломерулосклероз, наиболее часто развивающийся и проявляющийся диффузным утолщением базальных мембран капилляров, сопровождающимся разрастанием мезангиума клубочков (рис. 15-38 на вклейке).
- Смешанный диабетический гломерулосклероз.
- Кроме того, у больных отмечается гиалиноз не тольконосящих, но и (в отличие от ГБ) выносящих артериол клубочков (наряду с гиалинизацией и склерозом более крупных артериальных сосудов). При декомпенсации СД возможно развитие экссудативных проявлений диабетической гломерулопатии в виде «фибриновых шапочек» и «капсульных капель», возникающих вследствие значительного повышения проницаемости клубочкового фильтра. В канальцах наблюдается белковая дистрофия (вплоть до вакуольной) и жировая (при наличии нефротического синдрома) дистрофия эпителия. В проксимальных канальцах — гликогенная инфильтрация эпителия, обусловленная полимеризацией глюкозы, реабсорбированной из первичной мочи.
- Помимо этих изменений, заканчивающихся развитием ХПН, особенно часто развивающейся у больных СД1, при СД в почках часто отмечаются неспецифические изменения — острый и хронический пиелонефрит, приводящий иногда к папиллонекрозу (и ОПН); возможно развитие гидронефроза вследствие атонии мочевого пузыря, обусловленной диабетической невропатией.

**Диабетическая невропатия.** Частота диабетической невропатии (МКБ: G59.0\* Диабетическая мононевропатия, G63.2\* Диабетическая полиневропатия при болезнях) прямо коррелирует с продолжительностью и тяжестью СД1 и СД2, достигая 90% и более при продолжительности заболевания свыше 25 лет. Наиболее часто отмечается симметричное поражение чувствительности периферических нервов (парестезии, нарушение контактной, температурной, вибрационной, болевой чувствительности), наиболее выраженное в дистальных отделах конечностей, прежде всего нижних. Несколько реже страдают двигательные нервы. В связи с этим у больных часто отмечаются безболевые формы инфаркта миокарда, нарушения моторики внутренних органов. В патогенезе невропатии (помимо метаболических факторов) большое значение придают диабетической микроангиопатии нервных сосудов (*vasa nervorum*), усугубляющей нарушения обмена веществ и гипоксию в нервах. У больных развиваются сегментарная де-

миелинизация, отёк и дистрофия осевых цилиндров, приводящие к уменьшению скорости проведения импульсов по нервным волокнам [98].

### НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Помимо упомянутых выше специфических осложнений, у больных СД часто возникают витилиго, ксантоматоз и липоидный некроз кожи, значительно возрастает риск желчекаменной болезни (из-за метаболических расстройств и атонии жёлчного пузыря). Вследствие вторичного иммунодефицита часто присоединяются гнойные осложнения (пиодермии, фурункулёз, бронхопневмонии, сепсис), возможно развитие пиелонефрита, туберкулёза.

### ПРИЧИНЫ СМЕРТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Современное лечение существенно увеличило продолжительность жизни больных СД, лишь на несколько лет уступающей средним показателям для общей популяции. В связи с этим летальный исход при СД1 и СД2 обычно наступает от осложнений заболевания — от инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, гангрены нижних конечностей, почечной недостаточности, присоединения вторичной инфекции. От гипергликемической комы погибает не более 2–5% больных.

## Гормонально-активные опухоли поджелудочной железы\*

Гормонально-активные опухоли поджелудочной железы (МКБ: C25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы, D13.6 Доброкачественное новообразование поджелудочной железы, D13.7 Доброкачественное новообразование островковых клеток поджелудочной железы) по гистогенезу подразделены на орто-, пара- и полиэндокринные опухоли [95, 156].

Ортоэндокринные опухоли развиваются из  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - и PP-клеток островков и секретируют соответствующие гормоны (глюкагон, инсулин, соматостатин и панкреатический пептид).

Параэндокринные опухоли исходят из аргирофильных клеток эпителиальной выстилки протоков железы (незидиобластов), относящихся к диффузной эндокринной клеточной систе-

\* Автор раздела «Гормонально-активные опухоли поджелудочной железы» — Б.Б. Салтыков.

ме (APUD-системе) и выделяющих гормоны, не свойственные клеткам островков Лангерханса (гастрин, VIP, АКТГ и др.).

Полиэндокринные — это опухоли, клетки которых одновременно образуют несколько гормонов.

Все эти опухоли чаще всего развиваются у взрослых (как правило, после 50 лет) в любой части поджелудочной железы, хотя встречаются и эктопическая локализация (в желудке, двенадцатиперстной, подвздошной и поперечной ободочной кишках, малом сальнике, жёлчных протоках). Как правило, опухоли не имеют капсулы, гомогенного вида, серовато-розового или красного цвета, изредка с участками кровоизлияний. Размеры их обычно небольшие — от нескольких миллиметров до 10 см (очень редко) в диаметре. Морфологическая классификация, разработанная Международной группой авторов в 1997 г. [167], включает 4 группы: 1) доброкачественные опухоли (хорошо дифференцированные аденомы); 2) пограничные опухоли или опухоли с неопределённым злокачественным потенциалом (хорошо дифференцируемые неинвазивные опухоли); 3) опухоли низкой степени малигнизации (хорошо или умеренно дифференцированные раки); 4) опухоли высокой степени злокачественности (плохо дифференцированный рак, или так называемый мелкоклеточный рак). Морфологическая верификация этих опухолей возможна лишь при иммуногистохимическом исследовании, направленном на выявление того или иного гормона/гормонов.

### ОРТОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Все ортоэндокринные опухоли исходят из клеток островков Лангерханса, отсюда их родовое название — *инсуломы*. При гистологическом исследовании это прежде всего аденомы и редко аденокарцинома, мелкоклеточный рак. Более чем в половине случаев (независимо от степени дифференцировки новообразования) наблюдаются склероз, гиалиноз, амилоидоз стромы с микрокальцинатами.

**Глюкагонома** (опухоль Маллисона; МКБ: C25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы) возникает из  $\alpha$ -клеток островков. Значительное повышение синтеза глюкагона этими клетками приводит к формированию синдрома Маллисона, включающего в себя дерматит, СД, анемию и похудание. Возможно нали-

чие диареи, флеботромбозов, поражение слизистых оболочек. Доминируют кожные изменения по типу некротической миграционной эритемы на разных стадиях развития, что придаёт коже пёстрый вид из-за наличия папул, везикул, эрозий, участков гиперпигментации на нижних конечностях, промежности, нижней части живота, хотя реже могут поражаться и другие области. Отмечаются явления стоматита, гингивита, глоссита, иногда вагинита. В подавляющем большинстве случаев имеется лёгкий СД, компенсируемый диетой и лишь у отдельных больных принимающий среднетяжёлое и тяжёлое течение, требующее инсулинотерапии [170]. Причина всех этих изменений заключается в гиперглюкагонемии, приводящей к выраженным генерализованным катаболическим процессам и истощению больного. Опухоль обычно одиночная, может достигать 10 см в диаметре, локализуется чаще всего в хвосте и теле железы, имеет строение солидной или трабекулярной аденомы, часто аденокарциномы. При ЭМ в клетках новообразования выявляются однотипные крупные округлые плотные секреторные гранулы. Большинство глюкагоном — злокачественные (86% случаев). Может быть составной частью семейного полиэндокринного аденоматоза типа I.

**Инсулинома** — самая частая эндокринная опухоль поджелудочной железы, происходящая из  $\beta$ -клеток, в связи с чем локализуется обычно в теле или хвосте органа. Проявляется гипогликемическим состоянием, обусловленным гиперинсулинемией. Характерна триада Уиппла: коматозные приступы с гипогликемией до 1,0 ммоль/л, высокий уровень иммунореактивного инсулина в крови, тяжёлые нервно-психические расстройства вследствие гипогликемии. Чаще всего приступы случаются по утрам, что связано с длительным ночным перерывом в приёме пищи. Больной долго не может «проснуться», заторможен, дезориентирован, вял, может совершать немотивированные поступки, в ряде случаев это заканчивается ретроградной амнезией. Возможны эпилептиформные припадки. Всё это проходит после внутривенного введения глюкозы. Опухоль обычно одиночная, хотя может быть и множественной, диаметром не более 0,5–2,0 см, имеет строение трабекулярной или солидной аденомы. Злокачественные инсулиномы встречаются редко и могут достигать больших размеров. Наилучшие условия для гистологического исследования достигаются при фиксации материала в жидкостях Хелли, Буэна или Кар-

нуа с последующей окраской альдегид-фуксином, что позволяет выявить специфическую красно-фиолетовую зернистость в цитоплазме опухолевых клеток. При ЭМ определяются секреторные гранулы диаметром 150–350 нм с перстневидным светлым ободком и тёмной сердцевиной.

**Соматостатинома** исходит из  $\delta$ -клеток островков и клинически проявляется болями в животе, СД, дисфункцией жёлчного пузыря с калькулёзным холециститом. Характерны гипоинсулинемия, гипоглюкагонемия, стеаторея, гипо- и ахлоргидрия, анемия, похудание. Симптоматика обусловлена ингибирующим действием соматостатина на ферментативную экзокринную и эндокринную функции поджелудочной железы. В ряде случаев отмечается полигормональная активность опухоли.

**Ппома** (пипома) возникает из РР-клеток островков, локализующихся в теле и головке железы и секретирующих панкреатический полипептид, снижающий сократительную активность жёлчного пузыря и эндокринную функцию поджелудочной железы. Как правило, опухоль обнаруживается случайно при операциях на желудке, кишечнике или жёлчном пузыре. Единственным её проявлением может быть повышение уровня панкреатического пептида в крови, хотя редко развивается картина «панкреатической холеры» с тяжёлыми водно-электролитными нарушениями. В большинстве случаев доброкачественная, имеет строение солидной аденомы. При ЭМ-исследовании в клетках опухоли определяются мелкие плотные круглые или овоидные гранулы диаметром 130–180 нм. Секретция панкреатического полипептида может усиливаться и при других ортоэндокринных опухолях с развитием полиэндокринного синдрома [112].

#### ПАРАЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

**Гастриннома** развивается из G-клеток и является второй по частоте после инсулиномы эндокринной опухолью поджелудочной железы. Клинически проявляется синдромом Золлингера–Эллисона, вызванным гиперсекрецией гастринна, приводящей к гиперплазии париетальных клеток желудка, гиперацидности желудочного сока, формированию язв (часто множественных, «целующихся») желудка и двенадцатиперстной кишки с выраженным болевым синдромом, частыми осложнениями (перфорации, пенетрации, кровотечения, стенозы) и рецидивами после хирургического их удаления, пептическими язвами

анастомоза. Обычно встречается у молодых мужчин, часто бывает первично множественной, локализуется в теле, головке и хвосте органа, диаметром не более 4 см. Имеет гистологическое строение паренхиматозной аденомы, часто бывает злокачественной. При ЭМ отмечается множество секреторных гранул диаметром от 175 нм до 250 нм с эксцентрически расположенной электроноплотной сердцевиной и узким, светлым ободком между ней и пограничной мембраной.

**Випома** (опухоль Вернера–Моррисона) развивается из D<sub>1</sub>-клеток тела и хвоста поджелудочной железы, продуцирующих ВИП; приводит к длительной и выраженной водной диарее (панкреатическая холера) с гипокалиемией, гипо-хлоргидрией, ацидозом, обезвоживанием за счёт значительной экскреции тонкой кишкой жидкости и электролитов. Развиваются слабость, тетанические судороги, гипергликемический синдром, азотемия. Опухоль часто имеет большие размеры, солидное или трабекулярное строение, часто злокачественная. При ЭМ в её клетках обнаруживаются мелкие гранулы диаметром от 10 нм до 130 нм, высокой электронной плотности. В ряде случаев может быть полиэндокринной, синтезируя не только ВИП, но и инсулин, гастрин, глюкагон. У 50% больных опухоль злокачественная, во многих случаях к моменту операции уже существуют метастазы.

**Кортикотропинома** проявляется эктопическим глюкокортикоидным гиперкортицизмом: гиперпигментация, гипокалиемия, отёки, алкалоз. Возможно формирование синдрома Иценко–Кушинга. Как правило, злокачественная.

**Паратиренома** — очень редкая опухоль, характеризующаяся эктопической секрецией ПТГ и обусловленной им гиперкальциемией с известковыми метастазами. Существует точка зрения, что это не «самостоятельная» опухоль поджелудочной железы, а проявление множественной эндокринной неоплазии (аденоматоз полиэндокринный семейный) типа I (синдром Вермера) [170].

**Опухоль поджелудочной железы с карциноидным синдромом** (карциноид, аргентаффинома) способна секретировать все гормоны, свойственные орто- и параэндокринным новообразованиям. Усиленное образование биогенных аминов (в крови отмечается повышенное содержание серотонина, гистамина, 5-окситриптофана) проявляется *приливами*, тахикардией, диареей, приступами бронхиальной астмы [112].

Ревматические болезни — группа заболеваний, характеризующихся системным поражением соединительной ткани и сосудов, обусловленным иммунными нарушениями.

**Общие признаки** всей группы ревматических болезней:

- хронический инфекционный очаг;
- нарушения иммунного гомеостаза в виде реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типов;
- системное поражение соединительной ткани;
- генерализованный васкулит;
- хроническое течение с обострениями.

В группу ревматических болезней включают ревматизм, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, СКВ, системную склеродермию, узелковый периартериит, дерматомиозит и синдром Шёгрена. Применительно к ревматоидному артриту, СКВ, системной склеродермии, узелковому периартерииту и дерматомиозиту применяют термин «диффузные болезни соединительной ткани».

Поражения соединительной ткани при этих заболеваниях заключаются в её системной прогрессирующей дезорганизации. Различают 4 последовательные **фазы дезорганизации**:

- мукоидное набухание;
- фибриноидные изменения;
- воспалительные клеточные реакции;
- склероз.

При полиорганности поражений клинико-морфологические особенности каждой из ревматических болезней обусловлены преимущественными изменениями того или иного органа.

### Ревматизм

Ревматизм (болезнь Сокольского—Буйо; МКБ: I00—I02 Острая ревматическая лихорадка) характеризуется системной дезорганизацией соединительной ткани аутоиммунной природы с преимущественным поражением ССС, развивающейся у людей, сенсибилизированных  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А. Острый ревматизм или ревматизм в активной фазе обозначают термином «острая ревматическая лихорадка».

### Эпидемиология

Ревматизм регистрируется во всех странах мира, однако заболеваемость в развивающихся государствах варьирует от 100 до 200 случаев в год на 100 000 населения, а в промышленно развитых странах не превышает 5 на 100 000 населения в год. В Российской Федерации заболеваемость составляет 3,02 на 1000 жителей, но варьирует между различными регионами. В связи с поражением многих систем организма ревматизм обуславливает значительную временную и стойкую утрату трудоспособности больными, что определяет социальную значимость этого заболевания.

### Этиология

Этиология ревматизма связана с  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А (*Streptococcus pyogenes*) преимущественно М-серотипа 1, который вызывает фарингит, нередко протекающий хронически и создающий сенсibilизацию организма.

Стрептококки образуют ряд ферментов и веществ, обладающих патогенным действием на ткани и клетки организма-хозяина. К ним относятся: разрушающая соответствующий хемотаксический фактор С5а-пептидаза, повреждающий мембрану клеток-мишеней пневмолизин, стрептолизины О и S, активирующая плазминоген стрептокиназа, что приводит к образованию плазмينا и растворению фибрина, а также облегчающая перемещение бактерий по соединительной ткани гиалуронидаза, ДНКаза и др.

Персистенцию стрептококка связывают с образованием L-форм, реверсия которых вызывает атаку и рецидивирование ревматизма.

Вспышки ревматизма связывают также с возможными мутациями в геноме стрептококков генов *emm*, кодирующих М-белок клеточной стенки, предохраняющий бактерии от фагоцитоза.

Поскольку ревматизм развивается лишь у 1–3% людей, инфицированных стрептококком, считают, что существует генетическая предрасположенность к этому заболеванию. Так, установлено более частое развитие ревматизма в семьях, в которых кто-то из родителей болен ревматической лихорадкой; выявлен риск развития заболевания у людей с группами крови А(II), В(III). Не исключено значение HLA-антигенного профиля для возникновения страдания, что указывает на возможную генетическую неоднородность ревматизма.

### Клинические проявления

**Критерии диагностики.** Исследовательская группа ВОЗ (1989) рекомендует использовать для диагностики ревматизма основные («большие») критерии: 1) кардит, 2) мигрирующий полиартрит крупных суставов, 3) хорея Сиденхэма, 4) подкожные узлы, 5) кольцевидная эритема, а

также «малые» критерии: 1) лихорадка, 2) артралгии, 3) увеличение СОЭ, С-реактивного белка, лейкоцитоз. Кроме того, большое значение имеют повышенный титр противострептококковых АТ и высеивание из зева стрептококка группы А.

**Ревматический кардит** (ревмокардит) встречается у 70–85% детей, впервые заболевших ревматизмом, и чаще — при повторных атаках ревматизма. Клинические симптомы: одышка и ортопноэ, кардиалгия, увеличение сердца, аритмии, ослабление тонов сердца, появление третьего тона и систолического шума.

**Ревматический полиартрит** наблюдается у 70–80% детей при первой атаке ревматизма и примерно у половины больных при обострении заболевания. В настоящее время классический полиартрит встречается редко, чаще наблюдают преходящий олигоартрит или моноартрит. Их **основные признаки:**

- 1) поражение крупных суставов;
- 2) симметричность поражения;
- 3) летучесть болей;
- 4) отсутствие изменений на рентгенограммах, восстановление функций суставов.

Течение артритов может быть персистирующим, ведущим к развитию синдрома Жакку (безболезненная деформация кистей рук с ульнарной девиацией без воспаления и без нарушения функций сустава; МКБ. M12.0 Хроническая постревматическая артропатия [Жакку]).

Хорея Сиденхэма развивается у 10–15% больных детского возраста, преимущественно у девочек в возрасте от 6 до 15 лет. Хорея характеризуется гиперкинезами, дискоординацией движения, снижением мышечного тонуса.

**Подкожные узлы** в последние годы встречаются крайне редко. Их размеры от нескольких миллиметров до 1–2 см, безболезненные, плотные, чаще расположены в периартикулярной ткани.

**Кольцевидная эритема** (аннулярная сыпь) встречается на коже туловища и конечностей примерно у 10% больных в виде розовых или красных пятен с бледным центром и с четко отграниченными неровными краями. Кольцевидная эритема бывает преходящей, но может рецидивировать.

Течение ревматизма может быть острым, подострым, затяжным и латентным. Продолжительность ревматической атаки от нескольких недель до 6 мес.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез заболевания нельзя считать полностью изученным. Болезнь обычно начинается в возрасте 7–15 лет, изредка — в 4–5 лет. В 20% случаев первая атака ревматизма развивается в юношеском или более старшем возрасте.

Чётко установлена связь иммунного ответа на Ag стрептококка с развитием реакций ГНТ и ГЗТ. При этом существенное значение имеет антигенное сходство (мимикрия) между соматическими фрагментами стрептококков и Ag сарколеммы кардиомиоцитов, а также между М-белком клеточной стенки бактерии и Ag стромы миокарда и соединительной ткани клапанов сердца и суставов. Поэтому персистирующая инфекция может привести к образованию перекрёстно реагирующих АТ и к преодолению толерантности Т-клеток по отношению к соединительной ткани, и прежде всего сердца, что индуцирует аутоиммунизацию. Её механизм связан с образованием ЦИК и их фиксацией на базальной мембране сосудов микроциркуляторного русла. Возникает реакция ГНТ, для которой характерна морфология острого иммунного воспаления. Активируется комплемент, а его хемотаксические компоненты (С3а, С5а, С5b, 6, 7) привлекают лейкоциты, из которых примерно 70% — моноцитарные макрофаги. Микробные Ag переносятся макрофагами на CD4<sup>+</sup> Т-клетки, ответственные за иммунологическую память, и возвращают её. Одновременно макрофаги вырабатывают ряд цитокинов, в частности ФНО $\alpha$ , ИЛ1, ИЛ6, вызывающие пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, ответственных за образование АТ. В динамике васкулитов стенка сосудов и периваскулярная соединительная ткань подвергаются мукоидному и фибриноидному набуханию, затем в периваскулярной строме формируются специфические «цветущие» ревматические гранулёмы. Входящие в их состав макрофаги и другие активированные клетки вырабатывают ТФР $\beta$ , стимулирующий образование соединительной ткани. Реакция ГНТ сменяется реакцией ГЗТ, ревматические гранулёмы «увядают», и развивается склероз сосудов и периваскулярной соединительной ткани, в том числе сердца и суставов.

Таким образом, изменения при ревматизме и его хроническое волнообразное течение определяются сочетаниями и сменой реакций ГНТ и ГЗТ. С вовлечением в процесс иммунных реакций при всех формах ревматизма связаны плазмоклеточная трансформация, гиперплазия лимфоидной ткани, а также полисерозиты.

## МОРФОГЕНЕЗ

Морфогенез ревматизма характеризуется прогрессирующей системной дезорганизацией соединительной ткани и изменениями сосудов микроциркуляторного русла, наиболее выраженными в строме сердца. Стадия *мукоидного набухания* и стадия *фибриноидных изменений* являются морфологическим выражением реакций ГНТ. Клеточная воспалительная реакция проявляется в основном образованием специфических ашофф-талалаевских гранулём (рис. 16-1 на вклейке).

**Ревматические гранулёмы** открыл [5] в миокарде Л. Ашофф (1904), они получили название ашоффских узелков. После того как В.Т. Талалаев [180] описал гистогенез этих гранулём, их стали называть ашофф-талалаевскими гранулёмами. Специфическая ашофф-талалаевская гранулёма при ревматизме формируется в ответ на фибриноидный некроз стенки сосуда микроциркуляторного русла и околосоудистой соединительной ткани. Назначение ашофф-талалаевской гранулёмы заключается в фагоцитозе некротических масс, содержащих остатки иммунных комплексов. Гранулёма имеет определённую динамику, отражающую реакции иммунокомпетентной системы. Вокруг очага фибриноидного некроза появляются крупные макрофаги с базофильной цитоплазмой и круглыми или овальными ядрами с центральным расположением хроматина («совиный глаз»). Эти клетки называют клетками Аничкова, они патогномичны для ревмокардита. Иногда встречаются многоядерные гистициты — гигантские клетки Ашоффа. Ревматическая гранулёма при этом называется «цветущей». Макрофаги богаты РНК, содержат в цитоплазме глыбки гликогена, секретируют ФНО $\alpha$  и ИЛ1, под влиянием которых пролиферируют и активируются Т- и В-лимфоциты, которые также входят в состав ревматической гранулёмы. В дальнейшем реакции ГНТ сменяются на реакции ГЗТ, в гранулёме появляются фибробласты, количество фибриноидного детрита уменьшается («увядающая» гранулёма); затем фибриноид полностью рассасывается, и область гранулёмы склерозируется («рубцующаяся» гранулёма). Ревматические гранулёмы появляются также в суставных сумках, апоневрозах, перитонзиллярной соединительной ткани, в строме других органов, но они не имеют типичного вида ашофф-талалаевских гранулём, поскольку не содержат клеток Аничкова.

Активность процесса в сердце определяет не только ревматическая гранулёма, но и неспецифические экссудативные и экссудативно-продуктив-

ные реакции, которые обнаруживаются как в сердце, так и в интерстиции различных органов. Инфильтрат состоит из лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов, отдельных нейтрофильных лейкоцитов.

Склероз как результат смены реакций ГНТ на ГЗТ — заключительная фаза дезорганизации соединительной ткани — носит системный характер. Он развивается в исходе клеточных реакций и фибриноидных изменений.

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ РЕВМАТИЗМА

Клинико-морфологические формы ревматизма выделяют на основании преимущественного поражения того или иного органа. Различают кардиоваскулярную, полиартритическую, церебральную и нодозную формы. Это деление условно, так как при ревматизме поражение сердца встречается всегда.

Кардиоваскулярная форма заболевания развивается чаще других. При этом всегда развивается ревматический эндокардит. При сочетанном поражении эндокарда, миокарда и перикарда говорят о ревматическом панкардите, при поражении эндо- и миокарда — о ревматическом кардите (ревмокардите).

#### Эндокардит

Эндокардит (МКБ: I01.1 Острый ревматический эндокардит) — воспаление эндокарда — чаще всего развивается в клапанном аппарате сердца (клапанный эндокардит). В процесс могут быть вовлечены хордальные нити — хордальный эндокардит, а также пристеночный эндокард предсердий или желудочков — пристеночный (париетальный) эндокардит.

Наиболее часто поражаются створки митрального клапана (65–70% ревмокардитов). На 2-м месте по частоте находится комбинированное поражение створок митрального и аортального клапанов (25%), на 3-м — аортального клапана. Изменения трикуспидального клапана встречаются значительно реже, как казуистика описаны поражения клапана лёгочной артерии. Выделяют 4 вида связанных между собой морфологических изменений клапанов сердца: диффузный эндокардит (или вальвулит), острый бородавчатый, фибропластический, возвратно-бородавчатый эндокардиты.

*Диффузный эндокардит* характеризуется мукоидным набуханием и умеренными фибриноидными

изменениями соединительной ткани створок клапана без повреждения эндотелия, что обуславливает отсутствие на них наложений тромботических масс. Нередко в глубине створок появляются ревматические гранулёмы. Исходом вальвулита является склероз створок клапана, иногда (при рано начатом и адекватном лечении) процесс обратим. Сходные изменения, заканчивающиеся склерозом, могут развиваться в сухожильных хордах.

*Острый бородавчатый эндокардит*, в основе которого лежат те же изменения, что и при вальвулите, но с более выраженным фибриноидом, клеточной реакцией и с вовлечением в процесс эндотелия клапанов, что обуславливает образование мелких (1–2 мм) тромбов, которые располагаются по замыкающему краю створок в виде бородавок серого цвета.

*Фибропластический эндокардит* развивается из двух предыдущих форм эндокардита и характеризуется усиленными процессами склероза створок клапанов.

*Возвратно-бородавчатый эндокардит* возникает при повторных атаках ревматизма на фоне склероза, гиалиноза и деформаций створок клапанов. При этом дезорганизация соединительной ткани происходит как в «интактной» строме, так и в уже склерозированных тромботических бородавках, эндотелий которых вовлекается в воспалительный процесс. В результате на уже склерозированных тромботических массах откладываются новые массы фибрина, которые при затихании процесса также будут склерозироваться. Острый бородавчатый и возвратно-бородавчатый эндокардиты могут осложняться тромбоэмболией сосудов большого или малого кругов кровообращения. Следствием таких тромбоэмболий являются инфаркты селезёнки, почек, головного мозга, миокарда, сетчатки глаза, иногда лёгких, изредка гангрена кишки или нижних конечностей.

В исходе эндокардита развиваются склероз, гиалиноз и деформация клапанных заслонок. Часто они срастаются друг с другом, нередко развиваются склероз и петрификация фиброзного кольца. Хорды клапанов также утолщены, укорочены и спаяны друг с другом. Отверстие клапанов обычно резко сужено, имеет вид «рыбьего рта».

#### Миокардит

Миокардит (МКБ: I01.2 Острый ревматический миокардит) — воспаление миокарда, встречается в 3 формах: узелковый (гранулематозный),

диффузный межзубчатый экссудативный, очаговый межзубчатый экссудативный.

*Узелковый (гранулематозный) миокардит* характеризуется образованием в периваскулярной ткани стромы миокарда ревматических гранулём. Наибольшее их количество обнаруживается в ушке левого предсердия, стенке левого желудочка сердца, в межжелудочковой перегородке и в сосочковых мышцах. Гранулёмы могут быть в разных фазах развития. Кардиомиоциты находятся в состоянии белковой или жировой дистрофии вплоть до образования микронекрозов. В исходе узелкового миокардита развивается диффузный мелкоочаговый кардиосклероз.

*Диффузный межзубчатый экссудативный миокардит* часто развивается при ревматизме у детей. Клинически проявляется тяжёлой сердечно-сосудистой недостаточностью. Макроскопически полости сердца резко расширены, миокард дряблый, тусклый. Микроскопически сосуды полнокровные, интерстиций миокарда пропитан серозным экссудатом, инфильтрирован лимфоцитами, гистиоцитами, ПЯЛ. Мышечные волокна разволокняются, в кардиомиоцитах — выраженные дистрофические изменения, определяются очаги некроза мышечных клеток. В исходе развивается диффузный кардиосклероз.

*Очаговый межзубчатый экссудативный миокардит* встречается при латентном течении ревматизма. Он характеризуется очагами незначительной лимфогистиоцитарной инфильтрации с примесью ПЯЛ в интерстиции миокарда. Отмечаются очаговая дистрофия и некроз кардиомиоцитов. В исходе — очаговый кардиосклероз.

### Перикардит

**МКБ:** I01.0 Острый ревматический перикардит. В перикарде развивается серозное, серозно-фибринозное и фибринозное воспаление («волосатое сердце»). При организации фибринозного экссудата образуются синехии и возникает облитерация полости перикарда. Иногда происходит обызвествление образовавшейся соединительной ткани («панцирное сердце»).

### Другие формы

**Ревматические васкулиты** (МКБ: M05.2+ Ревматоидный васкулит) имеют генерализованный характер и обнаруживаются почти постоянно. Наиболее характерно поражение сосудов микро-

циркуляторного русла. В артериях и артериолах — фибриноидные изменения стенок, тромбоз; в капиллярах — пролиферация и слущивание эндотелия (ревматический эндотелиоз), муфты из пролиферирующих адвентициальных клеток; в исходе — склероз сосудов (артериосклероз, артериолосклероз, капиллярсклероз).

**Полиартритическая форма** характеризуется поражением крупных суставов с развитием очагов дезорганизации в синовиальной оболочке (синовит), васкулитов с гиперемией сосудов, периваскулярными лимфоидными инфильтратами в виде муфт, появлением серозного и серозно-фибринозного выпота в полости сустава. Суставной хрящ в процесс не вовлекается, поэтому деформации суставов при ревматизме не происходит.

**Нодозная (узловатая) форма** характеризуется появлением под кожей на разгибательной стороне крупных суставов, по ходу позвоночника, в фасциях, апоневрозах, сухожилиях узелков и узлов, состоящих из очага фибриноидного некроза, окружённого инфильтратом из лимфоцитов и макрофагов. В исходе на месте узелков формируются рубчики. Для этой формы характерно и поражение сердца.

**Церебральная форма** называется малой хореей. В головном мозге обнаруживают артерииты, микроглиальные узелки, дистрофические изменения нервных клеток, изредка очаги кровоизлияний. Поражение других органов и систем не выражено.

### Осложнения и исходы

**Осложнения.** При атаке ревматизма в процесс могут вовлекаться все органы и системы. Возможно развитие инфекционного эндокардита, ревматической пневмонии, ревматического очагового или диффузного гломерулонефрита, полисерозитов с развитием спаечных процессов в полостях перикарда, плевры, брюшины, очагов восковидного некроза в скелетных мышцах, кольцевидной эритемы или сыпи на коже, дистрофических и атрофических изменений эндокринных желёз, а также тромбоэмболического синдрома.

**Исходы** ревматизма связаны с поражением ССС. Атака ревматизма может сопровождаться острой сердечно-сосудистой недостаточностью и аритмиями. При сформированных сердечных пороках и ревматическом кардиосклерозе раз-



вивается хроническая сердечно-сосудистая недостаточность.

## Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (МКБ: M05 Серопозитивный ревматоидный артрит, M06 Другие ревматоидные артриты) — хроническое заболевание, основу которого составляет системная дезорганизация соединительной ткани с прогрессирующим поражением в основном периферических (синовиальных) суставов, с развитием продуктивного синовита, деструкции суставного хряща с последующей деформацией и анкилозом суставов.

**Эпидемиология.** Распространённость ревматоидного артрита среди взрослого населения составляет от 0,6 до 1,3%. Заболеваемость среди женщин примерно в 3 раза выше, чем среди мужчин. С возрастом риск развития ревматоидным артритом возрастает.

**Этиология** ревматоидного артрита неизвестна. Предполагают роль различных возбудителей, но наибольшее значение придают вирусу Эпштейна–Барр, поскольку обнаружена антигенная мимикрия между вирусом, коллагеном типа II и эпитопами β-цепи HLA-DR, что может индуцировать аутоиммунный ответ к коллагену типа II. Показано также, что у больных ревматоидным артритом имеется более высокий титр АТ к стрессорным белкам микобактерий. Кроме того, Аг микобактерий способны вызывать пролиферацию негативных Т-лимфоцитов в синовиальной оболочке сустава.

**Классификация.** Согласно МКБ X, выделяют следующие варианты заболевания: серопозитивный ревматоидный артрит (в том числе — синдром семьи Фелти); ревматоидный артрит с поражением лёгких — «ревматоидное лёгкое»; ревматоидный артрит, сопровождающийся васкулитом, — «ревматоидный васкулит»; ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем (кардит, эндокардит, миокардит, перикардит, полиневропатия) и другие варианты ревматоидного артрита (серонегативный: синдром Стилла у взрослых, ревматоидный бурсит, ревматоидные узелки).

### Патогенез

Патогенез ревматоидного артрита до конца не изучен. Очевидно, триггером заболевания является артритогенный микробный фактор, который персистирует в сенсibilизированном организме.

Доказана генетическая предрасположенность к ревматоидному артриту на основании ассоциации HLA-DR4 и/или -DR1 с развитием болезни. При этом индуцированный иммунный ответ направлен либо против Аг неидентифицированных возбудителей скрытых инфекций, либо микробов-комменсалов и в силу антигенной мимикрии — на собственные Аг, что вызывает аутоагрессию и хроническое воспаление.

Важнейшую роль в воспалительном процессе при ревматоидном артрите играют CD4<sup>+</sup> Т-клетки типа Th1. Аутоантигены, индуцирующие аутоиммунизацию, точно не установлены. Предполагается роль коллагена типа II, RANA — «ядерного Аг ревматоидного артрита», гликопротеина gp39 суставного хряща. Активированные Т-клетки инициируют развитие синовита, продуцируя многочисленные цитокины, или путём непосредственного межклеточного взаимодействия с макрофагами и синовиоцитами. Развиваются активация и пролиферация макрофагов, В-лимфоцитов, эндотелиальных клеток капилляров синовиальной оболочки, синовиоцитов. Кроме того, при ревматоидном артрите выявляются разнообразные аутоантитела, в том числе класса IgM, иногда IgG, а также IgA или IgE к Fc-фрагменту IgG, получившие название «ревматоидный фактор». При этом в синовиальной оболочке могут образовываться и АТ, и Аг. Например, ревматоидный фактор класса IgG продуцируется плазматическими клетками синовиальной оболочки; затем эти АТ взаимодействуют друг с другом (аутоассоциация), так как один из них выступает в роли Аг, поддерживая тем самым воспаление в суставе. У части больных ревматоидный фактор отсутствует (серонегативный ревматоидный артрит); поэтому, очевидно, он не является абсолютно обязательным в патогенезе ревматоидного артрита, но определённо участвует в формировании подкожных ревматоидных узлов и других внесуставных поражений.

Кроме гипотезы патогенеза ревматоидного артрита на основе нарушений функций Т-лимфоцитов, существует теория развития синовита при ревматоидном артрите, основанная на роли изменений синовиоцитов, которые приобретают свойства, сходные с опухолевыми клетками. В синовиоцитах обнаруживают изменение экспрессии молекул, регулирующих апоптоз (например, CD95), и протоонкогенов (например, *ras* и *tnf*), возможно, под влиянием цитокинов ИЛ1 и ФНОα. Эти изменения не вызывают опухолевой мутации, но приводят к усилению экспрессии молекул адгезии, которые участвуют во взаимодействии синовиоцитов с компонентами внеклеточного матрикса, и активации синтеза ферментов, обуславливающих прогрессирующую деструкцию сустава.

**Клинические проявления.** Выделяют 3 основных проявления:

- 1) *поражение суставов:* артриты и анкилозы;
- 2) *воспалительные поражения околосуставных тканей:* тендосиновиты, бурситы, синовиальная киста вокруг сустава; амиотрофии; поражение связочного аппарата с развитием гипермобильности и деформаций; миозиты и т.п.
- 3) *системные проявления:* ревматоидные узелки; язвы на коже голеней; поражение глаз, сердца, лёгких, почек; невропатии; васкулит, анемии.

## МОРФОГЕНЕЗ

Основные морфологические изменения при ревматоидном артрите обнаруживают в суставах и во всей системе соединительной ткани.

## Поражение суставов

Выделяют следующие отличительные **признаки поражения суставов**:

- 1) гиперплазия и фибриноидные изменения синовиальных оболочек ворсин с их отторжением в суставную полость;
- 2) пролиферация синовиоцитов;
- 3) продуктивные васкулиты в синовиальной оболочке;
- 4) периваскулярная инфильтрация стромы с образованием лимфоидных агрегатов, состоящих из CD4<sup>+</sup>T-клеток, а также плазматических клеток и макрофагов;
- 5) образование в суставной полости серозной жидкости с нейтрофилами;
- 6) образование паннуса — пласта грануляционной ткани, с воспалительным инфильтратом. Паннус разрушает и замещает суставной хрящ;
- 7) усиление остеоклазии, особенно в области субхондральной пластинки и в месте прикрепления суставной капсулы с формированием субхондральных кист, а также остеопороз суставных концов костей;
- 8) развитие фиброзных и костных анкилозов.

Поражение суставов носит характер синовита, в его развитии выделяют 3 стадии.

В *первой стадии* синовиальная оболочка становится отёчной, полнокровной, с очагами мукоидного и фибриноидного набухания, кровоизлияниями. В полости сустава накапливается серозный выпот, часть нейтрофилов которого содержит ревматоидный фактор. Такие клетки называют *рагоцитами*, они выделяют медиаторы воспаления. Часть ворсин, подвергшихся фибриноидному некрозу, образует плотные слепки — «рисовые тельца». На ранней стадии выражены капилляриты, пролиферативные и пролиферативно-некротические васкулиты (главным образом, мелких венул, реже артериол), в стенках сосудов — фибриноид и иммунные комплексы. Изменения суставного хряща на этой стадии не выражены. Стадия может продолжаться несколько лет.

Во *второй стадии* синовита происходит выраженная пролиферация синовиоцитов, присутствуют гигантские клетки, выражена гипертрофия ворсинок. Строма инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими клетками. В ней образуются лимфоидные фолликулы с зародышевыми центрами. Сосуды в состоянии продуктивного воспаления. На поверхности синовиальной оболочки отмечаются наложения фибрина, способствующего пролиферации фибробластов. На суставных концах костей формируется грануляционная ткань, которая в виде пласта (паннуса) наползает на хрящ и врастает в него и в синовиальную оболочку. Хрящ под паннусом истончается, в нём появляются

глубокие трещины, узур, участки обызвествления. Затем происходит замещение хряща фиброзной тканью и пластинчатой костью. Паннус резко суживает суставную полость, что обуславливает развитие тугоподвижности сустава, могут развиваться вывихи или подвывихи. Характерна ульнарная (наружная) девиация поражённых суставов («плавники моржа»). В суставных концах костей нарастает остеопороз, множественные эрозии с образованием субхондральных псевдокист, которые соответствуют внутрикостным ревматоидным гранулёмам (*ревматоидным узлам*), возможны переломы. Между остатками костной ткани разрастается грануляционная и фиброзная ткань с очагами фибриноидного некроза и инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками. Наряду с деструкцией костной ткани отмечается и её репарация, результатом которой являются костные анкилозы.

В *третьей стадии* (может развиваться через 15–30 лет) формируются фиброзно-костные анкилозы, обуславливающие прогрессирующую обездвиженность больного. Однако процессы дезорганизации тканей суставов продолжают и на этой стадии, о чём свидетельствуют очаги фибриноида, выраженная воспалительная инфильтрация грануляционной ткани.

## Внесуставные проявления

Внесуставные висцеральные проявления ревматоидного артрита наблюдаются у 20–25% больных и характеризуются дезорганизацией соединительной ткани и сосудов микроциркуляторного русла серозных оболочек, почек, сердца, лёгких, кожи, скелетных мышц, органов иммунной системы, сосудов.

Характерным морфологическим признаком ревматоидного артрита является *ревматоидный узел*, который обнаруживается во многих органах и тканях, но чаще — в коже и синовиальной оболочке суставов. В основе формирования узлов лежат иммунопатологические реакции, проявляющиеся процессами дезорганизации соединительной ткани (мукоидное набухание, фибриноидный некроз) и продуктивным воспалением. Макроскопически узлы диаметром от 0,5 см до 3 см, на разрезе — крошащиеся серо-жёлтые массы, окружённые фиброзной капсулой. Микроскопически выявляются массы фибриноидного некроза, окружённые валом из макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток, иногда гигантских многоядерных клеток. Характерны также генерализованный васкулит и полисерозит.

Нередки поражения почек в виде ревматоидной мембранозной нефропатии, хронического интерстициального нефрита, мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, пиелонефрита, а также амилоидоз почек с отложением AA-амилоида.

Поражение сердца при ревматоидном артрите проявляется в виде перикардита, миокардита, эндокардита, изменений проводящих путей сердца, коронарита, ревматоидных узлов, кардиосклероза, амилоидоза.

В лёгких — фиброзирующий альвеолит, ревматоидные узлы, плеврит с исходом в фиброз плевры, лёгочный артериит.

В скелетных мышцах — очаговый или диффузный миозит и атрофия.

Поражения структур иммунной системы — гиперплазия лимфатических узлов и селезёнки с их плазмноклеточной трансформацией, плазмцитоз костного мозга.

**Осложнения** ревматоидного артрита — нефропатический амилоидоз, подвывихи и вывихи мелких суставов, обусловленные фиброзными и костными анкилозами, переломы костей, анемия.

**Исход** ревматоидного артрита — ХПН, обусловленная амилоидозом, или смерть от присоединения вторичной инфекции.

## Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ, болезнь Либмана—Сакса; МКБ: М32 Системная красная волчанка) — заболевание системы соединительной ткани, обусловленное аутоиммунными нарушениями, характеризующееся преимущественным поражением почек, серозных оболочек, кожи, суставов.

**Эпидемиология.** Частота СКВ в популяции колеблется от 4 до 250 случаев на 100 000 населения в год. В 70% случаев болезнь начинается в возрасте 14–40 лет. Наиболее часто в 14–25 лет. Соотношение женщин и мужчин, заболевших СКВ, составляет 9:1, а среди детей и больных старше 65 лет — 2:1. Частота СКВ выше среди представителей негроидной расы и латиноамериканцев.

**Этиология** СКВ остаётся неясной.

Выдвинута вирусная концепция этиологии СКВ на основании обнаружения при ЭМ-исследовании в эндотелии, лимфоцитах и тромбоцитах вирусоподобных включений, сходных с парамиксовирусами. На это же указывает наличие маркёров персистирующей вирусной инфекции и АТ к вирусам кори, краснухи, паргриппа.

Выявленная у больных СКВ бактериальная сенсibilизация, наличие очагов хронической инфекции, частые ангины легли в основу концепции бактериального генеза болезни.

Некоторые ЛС и УФ-облучение способны изменить антигенные свойства ДНК; кроме того, под влиянием УФ усиливается продукция ИЛ1 кератиноцитами.

Установлена ассоциация СКВ с некоторыми Аг тканевой совместимости, особенно HLA-DR2 и HLA-DR3. У 6% больных СКВ выявлен наследственный дефицит компонентов комплемента С2 или С4.

Широкая распространённость заболевания среди женщин детородного возраста указывает на роль гормональных влияний. Считают, что эстрогены существенно подавляют активность супрессорных Т-клеток, что обуславливает усиление выработки АТ. Возможно, что возникновению СКВ в этих условиях способствует применение некоторых ЛС.

## ПАТОГЕНЕЗ

В основе развития заболевания лежат дефекты регуляторных механизмов, обеспечивающих толерантность к собственным Аг и клиренс фрагментов клеток в состоянии апоптоза.

Важнейшее значение имеет активация В-лимфоцитов с образованием аутоантител, которая может быть обусловлена наследственными дефектами регуляции пролиферации В-лимфоцитов либо усилением активности CD4<sup>+</sup>Т-клеток или нарушением функции супрессорных Т-клеток.

В последнее время наибольшее значение придаётся олигоклональной Т-зависимой стимуляции В-клеток, поскольку патогенные положительно заряженные аутоантитела против собственной клеточной ДНК вырабатываются в ответ на стимулирующее влияние CD4<sup>+</sup>Т-клеток.

**Аутоантигены.** В качестве аутоантигенов выступают ядерная ДНК, гистоны, полипептиды малых ядерных РНК — Аг Смита, рибонуклеопротеин, некоторые растворимые Аг цитоплазмы клеток — РНК-полимераза (Ro) и протеин в составе РНК (La); кардиолипин, коллаген, мембранные Аг нейронов и клеток крови, включая эритроциты, лимфоциты, нейтрофилы.

**Волчаночный фактор.** Антиядерные АТ (АНАТ), относящиеся к IgG, носят название волчаночного фактора. Образующиеся аутоантитела вызывают различные патологические нарушения: АТ к эритроцитам, лейкоцитам и тромбоцитам приводят к иммунным цитопениям; антинейронные АТ, проникая через гематоэнцефалический барьер, повреждают нейроны; АНАТ вызывают повреждение ядер различных клеток. Большинство висцеральных поражений при СКВ связано с циркуляцией и отложением иммунных комплексов в базальных мембранах сосудов микроциркуляции и капилляров почечных клубочков. ДНК-содержащие иммунные комплексы способствуют возникновению аутоиммунного поражения почек у больных СКВ.

**Дефекты апоптоза.** Нарушения регуляторных механизмов апоптоза, возможно, играют ведущую роль в патогенезе СКВ. Нарушение процессов элиминации апоптотически изменённых клеток, сопровождающееся усилением апоптоза, накоплением аутоантигенов на мембранах апоптотных телец, может вести к патологическому накоплению клеточного материала с

вторичной стимуляцией аутоиммунизации. Так, у больных СКВ часто обнаруживают дефицит или аутоантитела к компоненту комплемента C1q, играющего важную роль в освобождении от апоптозного материала. Кроме того, аутоиммунизация может быть результатом нарушения отрицательной селекции Т-клеток в тимусе.

### Клинические проявления

**Поражения кожи** наблюдаются у 85–90% больных: *дискоидное* — очаги напоминают по форме монеты с гиперемизированными краями, атрофией в центре и депигментацией; *нодулярное*; *эритематозный дерматит* носа и скул по типу «бабочки»; *фотосенсибилизация* — кожные высыпания в результате необычной реакции на солнечный свет; *алопеция*; поражения, обусловленные васкулитом, — *панникулит*, *крапивница*, *микроинфаркты*, сетчатое ливедо (древовидный рисунок на коже нижних конечностей вследствие веноулита).

Характерны **поражения: слизистых оболочек** — хейлит, эрозии; **суставов** (у 95% больных) — артралгии, артриты, артропатии [синдром Жакку] со стойкими деформациями суставов; **мышц** (у 30–40% больных) — миалгии, миозит, миопатия; **лёгких** (у 50–80% больных) — плеврит проявляется шумом трения плевры; пневмонит — инфильтраты нередко сопровождаются кровохарканьем; лёгочная гипертензия; **сердца** — перикардит; эндокардит Либмана–Сакса может сопровождаться эмболиями, нарушениями функции клапанов и присоединением инфекции; миокардит с нарушениями проводимости, аритмиями и развитием сердечной недостаточности; **почек** (у 50% больных) — различные формы хронического гломерулонефрита; **ЖКТ** (у 50% больных) — ослабление перистальтики пищевода; изъязвление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки; интестинальный васкулит с инфарктами кишечника, перфорациями и кровотечениями; **ЦНС** (у 50% пациентов): генерализованные проявления — депрессия, психозы, судороги и т.п. и очаговые — гемипарезы, дисфункции черепных нервов, миелиты и нарушения движений, хорея. Могут развиваться синдром Шёгрена, синдром Рейно и др.

Часто выявляют анемию, аутоиммунную лимфопению, тромбоцитопению, увеличение СОЭ (коррелирует с активностью заболевания), АНАТ, АТ к ДНК, АТ к РНК-полимеразе, входящему в состав РНК протеину, LE-клетки (лейкоциты, фагоцитировавшие ядерный материал), ложноположительную реакцию фон Вассерманна (у пациентов с антифосфолипидным синдромом).

### МОРФОГЕНЕЗ

Изменения при СКВ носят генерализованный характер. Микроскопическая картина имеет ряд особенностей, позволяющих поставить диагноз. Наиболее характерные изменения развиваются в почках, коже, суставах, ЦНС, сердце, селезёнке, лёгких.

### ХАРАКТЕРНЫЕ МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

**Гематоксилиновые тельца** образуются при связывании АНАТ с поражёнными клетками. При окрашивании ядерными красителями ядра становятся бледными, затем распадаются на глыбки.

**Фибриноидный некроз** соединительной ткани и стенок мелких кровеносных сосудов отличается наличием в нём ядерного распада (гематоксилиновых телец).

**Периартериальный «луковичный» склероз** развивается в селезёнке.

**Волчаноклеточный феномен** (LE-феномен, Харгрейвса феномен) — фагоцитоз ядерного детрита нейтрофилами или макрофагами с образованием волчаночных клеток (LE-клетки, Харгрейвса клетки). Цитоплазма лейкоцитов заполнена фагоцитированным ядром. Ядро самого лейкоцита расплывается над фагоцитированным. LE-клетки обнаруживаются в костном мозге, лимфоидных органах, периферической крови.

Дезорганизация соединительной ткани сопровождается межтучным воспалением всех органов с вовлечением в процесс сосудов микроциркуляторного русла. Инфильтраты состоят из лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток. Характерен также полисерозит. Ядерная патология наблюдается в клетках всех органов и тканей. Васкулиты и межтучное воспаление сопровождаются дистрофией и очаговыми некрозами паренхимы органов. При наличии общих признаков морфогенеза заболевание в каждом органе имеет морфологические особенности.

### Поражения кожи и внутренних органов

**Кожа.** Наиболее частый вариант кожных изменений при СКВ — эритематозные пятна различных очертаний и величины с чёткими границами в области переносицы и щёк (*фигура бабочки*). При обострении заболевания изменения появляются на других участках кожи. Микроскопически в дерме видны отёк, васкулиты с фибриноидным некрозом стенок сосу-

дов, периваскулярная лимфомакрофагальная инфильтрация. При затихании процесса развиваются склероз дермы, атрофия и гиперкератоз эпидермиса, вакуолизация клеток базального слоя. Поражение волосяных фолликулов ведёт к выпадению волос. При иммуногистохимическом исследовании выявляются депозиты Ig и комплемента в области дермоэпидермального стыка.

**Почки.** Характерный признак поражения почек при СКВ — периодическое изменение гистологической картины в зависимости от активности процесса или проводимой терапии. При иммуногистохимическом и ЭМ-исследованиях практически у всех больных СКВ в мезангии и в базальных мембранах клубочковых капилляров выявляются депозиты (отложения) иммунных комплексов, состоящие из ДНК, анти-ДНКАТ и формирующиеся *in situ*. Локализация иммунных отложений в той или иной зоне базальной мембраны, возможно, определяет форму гломерулонефрита (рис. 16-2 на вклейке).

В основе отечественной классификации гломерулонефрита при СКВ лежат характер морфологических изменений и распространённость процесса. Выделяют следующие типы гломерулонефрита: 1) очаговый волчаночный пролиферативный; 2) диффузный волчаночный пролиферативный; 3) мембранозный; 4) мезангиомембранозный; 5) мезангиопротрофиеративный; 6) мезангиокапиллярный; 7) фибропластический. При всех типах гломерулонефрита могут развиваться тубулоинтерстициальные изменения, обусловленные гранулярными депозитами иммунных комплексов в базальной мембране канальцев (в 50% случаев).

Сочетание субэндотелиальных и субэпителиальных депозитов иммунных комплексов характерно для волчаночного нефрита (*люпус-нефрит*). Макроскопически почки увеличены, пёстрые, с участками мелких кровоизлияний. Микроскопически волчаночный нефрит характеризуется наличием ядерной патологии (*гематоксилиновые тельца*), утолщением базальных мембран капилляров клубочков, принимающих вид «проволочных петель», очагов *фибриноидного некроза*, появлением *гиалиновых тромбов* в капиллярах клубочков. Феномен «проволочных петель» обусловлен массивным субэндотелиальным отложением иммунных комплексов в базальной мембране капилляров клубочков. При ЭМ в эндотелии капилляров выявляются вирусные включения.

**Суставы.** Изменения укладываются в картину острого, подострого или хронического синовита с особенностями СКВ. Характерно развитие неэрозивного синовита без развития деформаций суставов. Микроскопически отмечается слушивание кроющих синовиоцитов, в подлежащей ткани — васкулиты с фибриноидным некрозом стенок и периваскулярная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, плаз-

матическими клетками. Встречаются склерозированные ворсинки.

**Центральная нервная система.** Патогенез поражения ЦНС при СКВ связан с антифосфолипидными, антинейрональными АТ, АТ к синаптической мембране. В основе многообразной неврологической симптоматики лежат следующие морфологические нарушения: 1) продуктивный или продуктивно-деструктивный васкулит с тромбозом и последующим склерозом и гиалинозом сосудов; 2) тромбозы сосудов без признаков васкулита; 3) ишемические инфаркты и геморрагии; 4) поражение ядер нейронов, некроз нейроцитов.

**Сердце и сосуды.** Воспалительные изменения могут возникать во всех слоях сердца с развитием *перикардита*, *миокардита* и *абактериального бо-родавчатого эндокардита* Либмана–Сакса (синдром Капоши–Либмана–Сакса). У больных СКВ отмечено более частое развитие атеросклероза венечных артерий сердца. В сосудах микроциркуляторного русла — артериолиты, капилляриты, венулиты. В сосудах крупного калибра, в том числе в аорте, — эластолиз и эластофиброз вследствие поражения *vasa vasorum*.

**Селезёнка** увеличена в размерах. Микроскопически отмечаются гиперплазия фолликулов, плазмоклеточная инфильтрация пульпы, луковичный периартериальный склероз.

**Лёгкие.** Наиболее характерным для СКВ является развитие плеврита. Поражение собственно лёгких при СКВ — *люпус-пневмонит* — встречается редко, сопровождается васкулитом, в последующем — интерстициальным фиброзом, клинически проявляющимся синдромом лёгочной гипертензии.

**Вилочковая железа и лимфатические узлы.** У детей отмечается гиперплазия паренхимы вилочковой железы. Лимфатические узлы увеличены в размерах, содержат крупные фолликулы.

**Исходы:** острая почечная недостаточность или хроническая почечная недостаточность с развитием уремии.

## Системная склеродермия

Системная склеродермия (системный склероз; МКБ: М34 Системный склероз) — хроническое ревматическое заболевание с преимущественным поражением кожи, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, характеризующимся прогрессирующим склерозом дермы, стромы органов и сосудов.

**Классификация.** В рамках системной склеродермии различают 2 основные формы: диффузную и лимитированную.

**Диффузная склеродермия (dSSc).** При этой форме наблюдается распространённое поражение кожи с ранним вовлечением в процесс внутренних органов.

**Лимитированная склеродермия (lSSc)** характеризуется специфическим поражением пальцев, предплечий и лица. Висцеральные изменения развиваются позже, чем при dSSc.

**CREST-синдром.** При этой форме часто находят кальциноз (calcinosis) мягких тканей, синдром Рейно (raynaud), поражение пищевода (esophageal dysmotility), склеродактилию (sclerodactyly), телеангиэктазии (telangiectasia).

**Перекры́стный синдром.** Обсуждается выделение третьей формы заболевания в рамках перекры́стного (overlap) синдрома: сочетание проявлений системной склеродермии и признаков ревматоидного артрита (системная склеродермия + ревматоидный артрит), дермато- и полимиозита (системная склеродермия + дерматомиозит/полимиозит) или СКВ (системная склеродермия + СКВ).

**Эпидемиология.** Заболеваемость системной склеродермией составляет 2,7–12 случаев на 1 000 000 населения в год. Болеют чаще женщины, чем мужчины (соотношение 7:1), в возрасте 30–50 лет. У детей системная склеродермия встречается очень редко, протекает острее, чем у взрослых, болеют чаще девочки (соотношение 3:1).

### Этиология

Этиология заболевания не установлена полностью.

В качестве одного из этиологических факторов предполагается **цитомегаловирус**.

**Микрохимеризм.** В последнее время этиологическое значение придают эмбриональным клеткам, которые преодолевают плацентарный барьер во время беременности и циркулируют в материнском кровеносном русле или фиксируются в тканях различных органов. Это явление называют микрохимеризмом, поскольку в организме рожениц обнаруживают незначительное число клеток, генетически отличающихся от её собственных. Персистирующие в организме больных системной склеродермией клетки могут участвовать в патогенезе заболевания, индуцируя патологические процессы по типу хро-

нической реакции «трансплантат против хозяина».

**Генетические факторы.** О роли этих факторов свидетельствует ассоциация системной склеродермии с некоторыми Ag тканевой совместимости: HLA-10, -B35, -Cw4 в общей группе пациентов с системной склеродермией и с Ag HLA-B8 при начале заболевания в возрасте до 30 лет.

У больных системной склеродермией выявляются **особенности гуморального иммунитета**: обнаруживаются специфические для системной склеродермии антицентромерные и антитопоизомеразные (анти-Sc170) АТ, антинуклеоллярные аутоантитела и АТ к клеточным мембранам фибробластов, коллагену типов I и IV.

Имеют значение также воздействие химических агентов, травмы, вибрации, охлаждения, инфекций на эндотелий сосудов с последующим развитием иммунных реакций. Высокий риск заболеваемости имеют шахтёры.

### Патогенез

Неизвестный этиологический фактор запускает неуточнённый иммунный ответ, ведущий к активации фибробластов и повреждению сосудистой стенки, что в итоге обуславливает фиброз. Повреждение эндотелия сосудов неясной этиологии (показано, что АТ против цитомегаловируса могут вызывать апоптоз эндотелиальных клеток) ведёт к агрегации и активации тромбоцитов. Вазоконстрикторные стимулы (холод, отрицательные эмоции, тромбоксан  $A_2$ , серотонин) вызывают спазм сосудов и формирование феномена Рейно в коже и внутренних органах. При поражении сосудов почек возникают ишемия их коры, активация юктагломерулярного комплекса и стимуляция ренин-ангиотензиновой системы. В связи с прогрессированием системной склеродермии эти изменения приобретают характер порочного круга. Активированные в результате адгезии к базальной мембране сосудов тромбоциты высвобождают факторы, стимулирующие периваскулярный фиброз. Сенсibilизированные  $CD4^+$  Т-клетки аккумулируются в коже и других органах и высвобождают цитокины, которые стимулируют тучные клетки и макрофаги, вырабатывающие ряд цитокинов, усиливающих коллагенообразование фибробластами.

### МОРФОГЕНЕЗ

В коже и внутренних органах последовательно развиваются стадии дезорганизации соедине-

тельной ткани с нерезкой клеточной воспалительной реакцией и исходом в склероз и гиалиноз. Различают 3 фазы развития патоморфологических изменений при системной склеродермии.

**Ранняя** (отёчная) фаза характеризуется повреждением эндотелия капилляров и мелких артериол, повышением проницаемости сосудистой стенки с развитием интерстициального отёка и прогрессированием тканевой гипоксии.

**Индуративная** фаза проявляется активацией фибробластов в условиях отёка и тканевой гипоксии и усиленным синтезом коллагена.

**Заключительная** (атрофическая) фаза характеризуется атрофией паренхиматозных элементов, грубым склерозом и гиалинозом стромы органов и сосудов.

#### Поражения кожи и внутренних органов

**Кожа.** В участках поражения кожа отёчная, тестообразной консистенции, глянцевитая. Микроскопически выявляются периваскулярные инфильтраты из CD4<sup>+</sup>T-клеток и плазматических клеток вокруг мелких сосудов в дерме, признаки дезорганизации соединительной ткани; стенка капилляров и мелких артериол утолщена, просвет их сужен. Эти изменения ведут к грубому склерозу дермы, гиалинозу мелких сосудов, атрофии эпидермиса, а также потовых, сальных желёз и волосяных фолликулов. Может развиваться кальциноз кожи, преимущественно в области пальцев рук и периартикулярно. В заключительной фазе отмечаются маскообразность, склеродактилия, выраженные трофические нарушения (изъязвления, гнойники, деформация ногтей, облысение), вплоть до самоампутации пальцев.

**Суставы.** Преимущественно на ранних стадиях болезни развивается полиартрит с поражением мелких суставов кистей. Ранняя фаза характеризуется очаговой или диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией синовиальной оболочки в сочетании с гипертрофией и гиперплазией синовиоцитов. Деструкция тканей сустава (в отличие от ревматоидного артрита) при системной склеродермии не характерна. В исходе развивается склероз синовиальной оболочки с облитерацией сосудов.

**Лёгкие.** Поражение лёгких встречается в более чем 50% наблюдений системной склеродермии. В ранней фазе отмечается развитие альвеолита с инфильтрацией лимфомакрофагальными элементами и ПЯЛ. Позднее развивается

базальный, а затем диффузный интерстициальный пневмофиброз, сопровождающийся лёгочной гипертензией. Часто выявляется фиброз плевры, реже — фибринозный плеврит.

**Почки.** Поражение почек отмечается у 75% больных системной склеродермией. Важнейшее значение имеет *склеродермическая микроангиопатия* с поражением преимущественно междольковых артерий, в которых отмечаются концентрическая гиперплазия интимы, мукоидное набухание и фибриноидный некроз стенок сосудов с тромбозом их просветов, вследствие чего развиваются инфаркты почек и ОПН («истинная склеродермическая почка»). Изменения почечных артерий лежат в основе развития артериальной гипертензии, встречающейся у 30% больных системной склеродермией. Реже наблюдается поражение по типу хронического гломерулонефрита.

**Сердце** страдает у 30% больных системной склеродермией. Характерно развитие продуктивного васкулита, мелко- и крупноочагового кардиосклероза («склеродермическое сердце»), склероза париетального и клапанного эндокарда, сухожильных хорд с формированием склеродермического порока сердца.

**Желудочно-кишечный тракт.** Поражение органов пищеварения наблюдается у 90% больных системной склеродермией. Наиболее выраженные изменения выявляются со стороны пищевода в виде нарушений его моторики и рефлюкс-эзофагита в результате склероза мышечной оболочки, особенно в нижней трети пищевода, поэтому характерны стриктуры пищевода, пептические язвы и метаплазия эпителия (метаплазия Берретта). Нарушения моторики, склероз и атрофия слизистой оболочки развиваются и в других органах ЖКТ, что ведёт к синдрому мальабсорбции. Возможно развитие дивертикулов и дивертикулитов в толстом кишечнике.

**Печень.** Первичный билиарный цирроз печени встречаются при CREST-синдроме.

**Исход.** У больных системной склеродермией обычно развивается недостаточность тех органов или систем, в которых преобладают поражения (уремия, сердечно-сосудистая или сердечно-лёгочная недостаточность и др.).

### Узелковый периартериит

Узелковый периартериит (нодозный полиартериит, классический узелковый периартериит,

болезнь Куссмауля–Мейера; МКБ: М30.0 Узелковый полиартериит) — ревматическое заболевание, характеризующееся системным васкулитом с некрозом стенок средних и мелких артерий. Узелковый периартериит — самостоятельная нозологическая форма, но клинические проявления сходны с таковыми при синдроме Шёгрена, смешанной криоглобулинемии, ревматоидном артрите, волосато-клеточном лейкозе, СПИДе.

**Эпидемиология.** Ежегодно регистрируется 0,2–1 новый случай узелкового периартериита на 1 000 000 населения. Среди мужчин заболевание встречается несколько чаще, чем среди женщин (2:1), у детей — с такой же частотой, как и у взрослых.

**Этиология** не установлена. Определённое значение в развитии заболевания придают вирусу гепатита В, меньшее значение — вирусу гепатита С. Отмечена связь между развитием узелкового периартериита и инфекцией, вызванной цитомегаловирусом, парвовирусом В19, вирусом СПИДа. В качестве предрасполагающих факторов рассматривается стрептококковая инфекция, ЛС (сульфаниламиды и антибиотики), яды, вакцинации, роды. Началу болезни, возможно, способствует инсоляция, но заболеваемость узелковым периартериитом не зависит от времени года. Связь заболевания с носительством определённых Аг HLA не выявлена.

**Патогенез.** Основная роль принадлежит иммунокомплексному механизму поражения сосудов. В последние годы определённое значение придаётся клеточным иммунным реакциям.

**Морфогенез.** Характерный патоморфологический признак — сегментарные *фибриноидные некрозы* артерий мышечного типа мелкого и среднего калибра (реже поражаются артериолы и венулы) в месте ветвления или бифуркации сосудов вследствие отложений иммунных комплексов. В острой стадии развивается выраженная инфильтрация всех слоёв сосудистой стенки нейтрофилами, эозинофилами, макрофагами, что вызывает чёткообразные «узелковые» утолщения сосудов. В местах фибриноидного некроза появляются разрывы и мелкие аневризмы диаметром 0,5–1 см. Просвет поражённых сосудов обычно закрыт тромбом. Инфильтрация стенок сосудов мононуклеарами происходит по мере хронизации процесса. В дальнейшем развивается склероз с муфтообразным утолщением стенки в области поражения и окклюзией просвета сосуда. Ещё один характерный признак узелко-

вого периартериита — сосуществование различных морфологических изменений, отражающих последовательные стадии васкулита, на протяжении одного и того же сосуда.

**Осложнения.** Профузные кровотечения вследствие разрыва сосуда, перитонит вследствие перфорации поражённой язвенно-некротическим процессом кишки. Наиболее часто причиной смерти является почечная недостаточность.

**Исход** без лечения *неблагоприятный*, летальность — 75–90%.

## Дерматомиозит

Дерматомиозит (болезнь Вагнера, синдром Вагнера–Унферрихта–Хеппа) — ревматическое заболевание, основным клинико-морфологическим проявлением которого являются системная дезорганизация соединительной ткани, поражение поперечнополосатой и гладкой мускулатуры, а также кожи. Наблюдаются случаи заболевания без поражения кожи, тогда его обозначают как полимиозит.

### Классификация

Дерматомиозит (МКБ: М33.0 Юношеский дерматомиозит, М33.1 Другие дерматомиозиты) и полимиозит (МКБ: М33.2 Полимиозит) относятся к диффузным болезням соединительной ткани. В основе этих заболеваний лежит идиопатическое воспалительное поражение мышц. Сходные поражения мышечной ткани наблюдаются при некоторых других формах миопатий, поэтому эти заболевания объединены в группу так называемых «идиопатических воспалительных миопатий». Выделяют следующие **типы идиопатических воспалительных миопатий**: 1) первичный полимиозит, 2) первичный дерматомиозит, 3) ювенильный дерматомиозит, 4) полимиозит/дерматомиозит, осложняющий диффузные болезни соединительной ткани; 5) полимиозит/дерматомиозит, ассоциирующийся с опухолями; 6) миозит с «включениями», 7) миозит, ассоциирующийся с эозинофилией; 8) оссифицирующий миозит, 9) локализованный миозит, 10) гигантоклеточный миозит.

Различают острые, подострые, непрерывно-рецидивирующие и хронические формы течения заболеваний.

### Эпидемиология

Заболеваемость идиопатическими воспалительными миопатиями составляет 2–10 случаев на



1 000 000 населения в год. Дерматомиозит чаще встречается у детей. Полимиозит преимущественно развивается в 40–60 лет. Дерматомиозит и полимиозит встречаются у женщин чаще, чем у мужчин (2,5:1). При полимиозите, ассоциированном с опухолями, распределение больных по полу составляет 1:1.

### Этиология

Этиология заболевания до конца не изучена. Предполагается роль вирусов Коксаки типа В, пикорнавирусов (ЕСНО-вирусы и кардиовирусы), бактериальных, паразитарных инфекций, ЛС (пеницилламин, зидовудин). Развитию идиопатических воспалительных миопатий может предшествовать избыточная физическая нагрузка. Существенную роль в развитии заболевания играют генетические факторы. Так, больные дерматомиозитом часто являются носителями Ag HLA B8 и DR3, а больные миозитом, осложняющим диффузные болезни соединительной ткани, — HLA B14 и B40. Кроме того, носительство определённых Ag HLA коррелирует с продукцией миозитспецифических аутоантител.

### Патогенез

Точный механизм развития аутоиммунизации при идиопатических воспалительных миопатиях ещё неизвестен. Предполагается значение антигенной мимикрии неуточнённых инфекционных агентов и аутоантигенов. У почти 90% больных идиопатическими воспалительными миопатиями в сыворотке обнаруживается широкий спектр аутоантител, направленных против собственных цитоплазматических белков и рибонуклеиновых кислот. Аутоантитела, которые обнаруживаются исключительно у больных идиопатическими воспалительными миопатиями, называют миозитспецифическими. При полимиозите и дерматомиозите они определяются у 40% больных. Так, у больных дерматомиозитом определяются анти-Mi2 (АТ к ядерному белковому комплексу с неизвестной функцией), а у больных полимиозитом — анти-Jo1 (АТ к гистидин-тРНК-синтетазе) и анти-SRP (АТ к частицам сигнального распознавания). При дерматомиозите, вероятно, основной мишенью АТ и комплемента становятся интрафасциальные капилляры, что подтверждается обнаружением компонентов мембраноатакующего комплекса в мелких сосудах. Эти депозиты предшествуют воспалительной инфильтрации. При дерматомиозите в инфильтрате, локализуемом в периваскулярном пространстве и перимизии, отмечается преобладание В-лимфоцитов и CD4+

Т-лимфоцитов. В развитии идиопатических воспалительных миопатий также имеют значение реакции клеточного иммунитета, особенно при полимиозите и миозите с «включениями». При полимиозите в эндомизиальном пространстве (в клеточном инфильтрате) преобладают цитотоксические CD8<sup>+</sup>Т-лимфоциты. Предполагается, что поражение мышц при полимиозите связано с развитием Т-клеточной цитотоксичности против мышечных клеток, экспрессирующих аутоантигены в ассоциации с Ag HLA класса I.

### Морфогенез

**Дерматомиозит.** Характерные изменения обнаруживаются в поперечнополосатых мышцах, коже. Макроскопически мышцы отёчные, бледно-жёлтого цвета с участками каменистой плотности вследствие кальциноза. Микроскопически вокруг мелких сосудов в перимизии выявляются инфильтраты, преимущественно из В-лимфоцитов, плазматических клеток и CD4<sup>+</sup>Т-клетки. Характерно развитие перифасцикулярной атрофии мышечных волокон. В коже выявляются продуктивные и продуктивно-некротические васкулиты дермы с периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией. В исходе изменения кожи и подкожной клетчатки те же, что и при системной склеродермии.

**Полимиозит.** В отличие от дерматомиозита, поражений кожи нет. Патология скелетных мышц более выражена, чем при дерматомиозите. Макроскопическая картина изменений мышц при дерматомиозите и полимиозите идентична. Поражение поперечнополосатых мышц при полимиозите носит сегментарный характер. Микроскопически определяются воспалительные инфильтраты из макрофагов, гистиоцитов, CD8<sup>+</sup>Т-клеток, плазматических клеток, эозинофилов в перимизии и эндомизии. Клетки инфильтрата внедряются в некротизированные мышечные волокна. Поражение сосудов не характерно. Отмечаются некротические и регенерационные изменения мышечных клеток. Среди внутренних органов наиболее часто поражаются сердце, лёгкие, суставы, реже — почки, ЖКТ.

**Осложнения:** миокардит, кардиосклероз, бронхо-пневмония, дыхательная недостаточность вследствие мышечной слабости, токсическое поражение лёгких, обусловленное действием некоторых ЛС, интерстициальный фиброз лёгких.

**Исход.** Смерть больных наступает от осложнений.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Н.И. Кондриков, И.А. Казанцева

Женская половая система состоит из двух яичников, двух маточных труб, тела и шейки матки, влагалища, наружных половых органов (вульва), а также молочных желёз (МЖ).

### ФОРМИРОВАНИЕ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Генетический пол определяется во время оплодотворения. Начиная с 6–7-й недели эмбрионального развития формируются половые тяжи, корковый и мозговой слои индифферентных гонад и парамезонефральные (мюллеровские) протоки, располагающиеся латерально от мезонефральных (вольфовых) протоков. Дифференцировка гонад по женскому типу при кариотипе 46XX происходит при отсутствии определяющего развитие яичек фактора TDF, андрогенов и мюллеровского ингибирующего фактора.

Дистальные части парамезонефральных протоков на 9–14-й неделе внутриутробного развития плода сливаются и присоединяются к урогенитальному синусу. Слияние протоков приводит к образованию двух складок брюшины, которые преобразуются в широкие связки. Мезонефральные протоки подвергаются дегенеративным изменениям, их остатки можно обнаружить в мезоварии (*epoophoron*, *paroophoron*) и боковых стенках матки и влагалища (проток Гартнера). Зародышевые клетки в яичниках дифференцируются в овогонии, происходит первое мейотическое деление с образованием первичных овоцитов, и на этой стадии развития они задерживаются до пубертатного периода.

Краниальная, не слившаяся часть парамезонефральных протоков трансформируется в маточные трубы, открывающиеся в целомическую (будущую брюшную) полость. Из слившейся части протоков образуется маточно-влагалищный канал с последующим формированием эпителиального компонента матки и верхнего отдела влагалища. Миометрий, строма эндометрия, шейки матки и фиброзно-мышечная стенка влагалища дифференцируются из прилежащей мезенхимы. Эпителий влагалища является производным урогенитального синуса и по мере роста вытесняет мюллеров эпителий верхней части влагалища и части шейки матки.

Формирование наружных половых органов начинается с появления полового бугорка, половых складок и половых валиков. Между половыми складками, являющимися областью соединения экто- и эндодермы, находится мочеполовое отверстие, выделившееся в связи с разделением клоаки урогенитальной перегородкой. Половой бугорок трансформируется в клитор, половые складки — в малые половые губы, половые валики — в большие половые губы.

Дефекты формирования женской половой системы рассмотрены в статье «Нарушения половой дифференцировки».

### Функции

Функция женской половой системы — репродуктивная. У женщин детородного возраста вне беременности структурно-функциональные особенности органов половой системы связаны с овариально-менструальным циклом (см. статьи «Цикл менструально-овариальный», «Гормоны гонадотропные»).

## Заболевания вульвы\*

Вульва включает лоно, большие и малые половые губы, клитор, преддверие влагалища. За исключением преддверия влагалища, вульва покрыта ороговевающим многослойным плоским эпителием. Дерма и строма вульвы богаты коллагеновыми волокнами, кровеносными сосудами и клетками типа миофибробластов, для которых характерна экспрессия десмина.

- **Преддверие влагалища** расположено между внутренними поверхностями малых половых губ. Сюда открываются большие (бартолиновы) и малые железы преддверия, парауретральные железы, мочеиспускательный канал. Большие железы преддверия имеют трубчато-альвеолярное строение с секретирующим слизь однорядным эпителием; выводной проток железы длиной 2,5 см выстлан в проксимальном отделе секретирующим слизь эпителием, в дистальном — переходным эпителием, в области выхода — многослойным плоским эпителием. Малые железы преддверия состоят из ацинусов с эпителием, выделяющим слизь. Парауретральные железы также выстланы секретирующим слизь эпителием, выводной проток — переходным эпителием.
- **Большие половые губы** покрыты волосами, содержат большое количество жировой ткани, а также сальные и потовые железы.
- **Малые половые губы** лишены волосяного покрова, жировой ткани и потовых желёз, но богаты эластическими волокнами и кровеносными сосудами.
- **Клитор** состоит из двух пещеристых тел.

Многие заболевания вульвы относятся к дерматологическим (см. главы 21 и 25), хотя имеются и поражения, свойственные данной области женской половой системы. В этом разделе рассмотрены опухолеподобные процессы и доброкачественные опухоли, внутриэпителиальная неоплазия вульвы, болезнь Педжета, злокачественные и вторичные опухоли.

\* Автор раздела «Заболевания вульвы» — Н.И. Кондриков.

### НЕОПУХОЛЕВЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

- **Склеротический лишай** (МКБ: L90.0 Лишай склеротический и атрофический) — депигментированное поражение вульвы. Сначала в эпидермисе появляется гиперкератоз, в верхнем отделе дермы — отёк, в последующем — спонгиоз в базальном слое эпидермиса, его дезорганизация с отделением клеток от базальной мембраны, исчезновение сосочкового слоя. Отёк в верхнем отделе дермы сопровождается гомогенизацией коллагеновых волокон, сосуды подвергаются облитерации. В среднем отделе дермы воспалительные изменения. С прогрессированием заболевания в эпидермисе снижается число меланоцитов и меланинодержущих клеток, уменьшается высота эпителия, усиливается гиперкератоз. Злокачественный потенциал низкий, но при сочетании с плоскоклеточной гиперплазией риск озлокачествления значительно повышается.
  - **Плоскоклеточная гиперплазия** (МКБ: L91.8 Другие гипертрофические изменения кожи). Эпителий утолщён, с акантозом и часто с паракератозом, могут наблюдаться митозы в базальном слое эпидермиса. Фиброзные изменения дермы и воспалительная инфильтрация отсутствуют. Учитывая неспецифические изменения, диагностика поражения фактически основана на исключении иных дерматозов, прежде всего простого хронического лишая, микотической и папилломавирусной инфекции, внутриэпителиальной неоплазии вульвы.
- ### ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПРОЦЕССЫ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ
- **Эндометриоз** (МКБ: N80 Эндометриоз) развивается вследствие имплантации эндометриальных клеток в области травмы во время менструации или эпизиотомии во время родоразрешения.
  - **Плоскоклеточная папиллома** (МКБ: D28.0 Доброкачественное новообразование вульвы) преддверия влагалища обычно длиной менее 5 мм, шириной 1–2 мм. Неороговевающий многослойный плоский эпителий без атипии, строма состоит из рыхлой соединительной ткани. Папиллома может быть изолированной и множественной. Наблюдается почти исключительно у женщин детородного возраста. Этиология неизвестна.
  - **Остроконечные кондиломы** [МКБ: A63.0 Аногенитальные (венерические) бородавки] — папиллярные образования с фиброзной, васкуляризированной стромой, покрытой

многослойным плоским эпителием с акантозом, гиперплазией парабазального слоя, койлоцитозом и пара- и гиперкератозом. В подэпителиальной соединительной ткани хроническая воспалительная реакция. Поражение вызывает инфицирование вирусом папилломы человека типов 6, 11 и 16. Сочетается с остроконечными кондиломами влагалища и шейки матки.

- **Папиллярная гидраденома** (МКБ: L75 Болезни апокринных потовых желёз) — наиболее частая доброкачественная опухоль вульвы. При малом увеличении имеет сходство с высокодифференцированной аденокарциномой. Составляет из трабекулярных, тубулярных и папиллярных структур и ацинусов, выстланных крупными клетками с морфологическими особенностями секреторных клеток апокринных потовых желёз, под которыми располагаются миоэпителиальные клетки, митозы редкие.

#### Внутриэпителиальная неоплазия вульвы

Для внутриэпителиальной неоплазии вульвы (Vulvar Intraepithelial Neoplasia — VIN; МКБ: N90 Другие невоспалительные болезни вульвы и промежности) характерны акантоз, повышенная митотическая активность, нарушение созревания кератиноцитов и полярности клеток, полиморфизм ядер с увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения, выраженный зернистый слой с пара- и гиперкератозом. В трети наблюдений происходит вовлечение в патологический процесс придатков кожи, при этом в области волосяного покрова оно не должно превышать в глубину 2,7 мм, вне волосяного покрова — 1 мм.

В зависимости от выраженности дезорганизации эпителия различают 3 степени VIN. Согласно гистологической классификации ВОЗ опухолей женской половой системы (2-я редакция, 1994), дана следующая характеристика степеней VIN.

**VIN1** (лёгкая дисплазия; МКБ: N90.0 Слабовыраженная дисплазия вульвы) отличается пролиферацией клеток базального и парабазального слоёв нижней трети эпителиального пласта, в более поверхностных слоях эпителия наблюдаются койлоцитоз и другие признаки папилломовирусной инфекции.

**VIN2** (умеренная дисплазия; МКБ: N90.1 Умеренная дисплазия вульвы) характеризуется изменениями в нижних 2/3 эпителия, в вышерасположенной части эпителия могут отмечаться цитологические изменения, свойственные папилломовирусной инфекции.

**VIN3** (тяжёлая дисплазия; МКБ: N90.2 Резко выраженная дисплазия вульвы, не классифицированная в других рубриках) — поражение распространяется до

верхней трети эпителия, но без дезорганизации наиболее поверхностно расположенных клеток.

**VIN3** (карцинома *in situ*; МКБ: D07.1 Карцинома *in situ* вульвы) включает поражение всей толщи эпителия. Данный диагноз ставят и при локализации поражения в нижней трети эпителия, если в последнем отмечаются морфологические особенности высокодифференцированной плоскоклеточной карциномы. Наличие зернистого слоя, пара- и гиперкератоза не исключает диагноза преинвазивной карциномы.

Лечение VIN преимущественно хирургическое, у больных в постменопаузе используются расширенная эксцизия поражения, вапоризация CO<sub>2</sub>-лазером или поверхностная вульвэктомия.

#### Болезнь Педжета

Болезнь Педжета (МКБ: C51 Злокачественное новообразование вульвы) — интраэпителиальная пролиферация атипических железистых клеток, обладающих способностью к распространению в дерму. У части больных сочетается с карциномой апокринных потовых желёз, аденокарциномой большой железы преддверия влагалища, плоскоклеточным раком вульвы. Гистогенез остаётся дискуссионным. Не исключается, что клетки Педжета возникают из мультипотентных стволовых клеток базального слоя эпидермиса. Клетки Педжета крупные, со светлой цитоплазмой, ядра округлой или овальной формы, обычно с ядрышками, располагаются одиночно и скоплениями во всех слоях эпидермиса, включая зернистый и роговой слои, а также в придатках кожи. В прилежащей дерме картина хронического воспаления. Клетки Педжета ШИК-позитивны, окрашиваются муцикармином и альциановым синим, содержат карциноэмбриональный Ag, характеризуются экспрессией эпителиального мембранного Ag и цитокератинов. Лечение и прогноз связаны с наличием или отсутствием сопутствующей аденокарциномы. В основном применяется расширенное местное удаление поражения с эксцизией фасции для исключения аденокарциномы в дерме и прилежащих тканях. При обнаружении аденокарциномы — радикальная вульвэктомия с удалением паховых и бедренных лимфатических узлов.

#### ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

К злокачественным опухолям вульвы (МКБ: C51 Злокачественное новообразование вульвы) относятся плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, злокачественная меланома, лейомиосаркома, злокачественная фиброзная

гистиоцитомы, эмбриональная рабдомиосаркома, злокачественная рабдоидная опухоль и др. Вторичные опухоли представлены метастазами преимущественно из злокачественных опухолей матки и яичников.

### Плоскоклеточная карцинома

Плоскоклеточная карцинома (высоко-, умеренно- и низкодифференцированная) — наиболее частая злокачественная опухоль вульвы, локализуется преимущественно в малой или большой половых губах, реже — в клиторе.

### Морфологические варианты

**Ороговевающая карцинома** — плоскоклеточная карцинома с роговыми «жемчужинами».

**Неороговевающая карцинома** — плоскоклеточная карцинома, в которой может содержаться небольшое число клеток с ороговением, без формирования «жемчужин».

**Базалоидная карцинома.** Опухоль состоит из незрелых кератиноцитов, морфологически имеет сходство с карциномой *in situ* шейки матки. Нередко сочетается с VIN и инфицированием вирусом папилломы человека типа 16.

**Веррукозная карцинома** — экзофитная высокодифференцированная плоскоклеточная карцинома, для которой характерны выраженный акантоз и папилломатоз, гиперкератоз, кератиновые кисты в центре акантолитических сосочков и воспалительная реакция в прилежащей строме. Признаки инфильтративного роста отсутствуют. При наличии метастазов опухоль является плоскоклеточной карциномой. В настоящее время гигантская кондилома Бушке и Лёвенштайна рассматривается в качестве веррукозной карциномы. При полноценном удалении опухоли прогноз благоприятный.

**Бородавчатая (кондиломатозная) карцинома** — папиллярная опухоль с кератинизацией эпителия, койлоцитозом, атипией клеток в базальном и парабазальном слоях. В области инвазии могут быть участки, сходные с ороговевающей плоскоклеточной карциномой. Опухоль часто содержит вирус папилломы человека типа 16. Нередко располагается вблизи VIN.

**Акантолитическая плоскоклеточная карцинома** (аденоидно-сквамозная карцинома). В результате акантолизиса образуются железистоподобные структуры и псевдоацинусы, выстланные одним слоем плоских клеток, в просвете — акантолитические и дискератотические клетки. Аденоидная перестройка не влияет на клиническое течение опухоли.

### Аденокарцинома

Аденокарцинома развивается в основном как первичная злокачественная опухоль большой железы преддверия влагалища и чаще располагается в области левой половой губы. Среди морфологических вариантов карцином желез Барто-

лина, помимо аденокарциномы, наблюдаются плоскоклеточная карцинома, реже аденоиднокистозная, переходноклеточная и недифференцированная карциномы.

### Меланома

Злокачественная меланома наблюдается в основном у пожилых женщин в области большой половой губы. Различают *поверхностный* и *узловатый* варианты, которые встречаются с одинаковой частотой. Характерная особенность меланомы — инвазия в виде очагов. Содержание меланина в клетках опухоли переменное и при его отсутствии (*амеланотическая меланома*) диагностика поражения представляет значительные трудности. При затруднениях в дифференциальной диагностике рекомендуются определение белка S-100 и специфическая окраска на меланин.

## Заболевания влагалища\*

Влагалище начинается за девственной плевой и заканчивается (у шейки матки) сводами — передним, двумя боковыми и задним. У женщин детородного возраста влагалище длиной 7–9 см, шириной 2–3 см со слабовыраженными складками, передняя стенка короче задней. Стенка влагалища состоит из слизистой оболочки, мышечного слоя и адвентиции.

- **Слизистая оболочка.** Её толщина 2–5 мм, неороговевающий многослойный плоский эпителий состоит из базального слоя (могут содержаться меланоциты), парабазального, промежуточного и варибельной толщины поверхностного слоя. В фолликулярную фазу происходит пролиферация и дифференцировка клеток, в лютеиновую фазу созревание клеток задерживается на уровне промежуточного слоя, толщина эпителия снижается. Подслизистая рыхлая соединительная ткань с многочисленными кровеносными сосудами, эластическими волокнами, нервами. В менопаузе толщина эпителия влагалища постепенно снижается и сопровождается исчезновением поверхностного, а затем — промежуточного слоёв, эпителий состоит из 5–8 рядов клеток парабазального типа. Источник жидкого содержимого влагалища дискутируется, поскольку железы в слизистой оболочке отсутствуют. Не исключается, что источником жидкого содержимого влагалища является эндоцервикс.
- **Мышечный слой** представлен недостаточно выраженным циркулярным и наружным продольным слоями.
- **Адвентиция** — тонкий слой плотной соединительной ткани — располагается вблизи рыхлой соедини-

\* Автор раздела «Заболевания влагалища» — Н.И. Кондриков.

тельной ткани с выраженной васкуляризацией, множеством лимфатических сосудов и нервов.

- **Кровоснабжение.** Ветви внутренней подвздошной артерии (наибольшая из них влагалищная артерия, являющаяся нисходящей ветвью маточной артерии) осуществляют кровоснабжение в основном верхней трети влагалища, нижняя пузырная артерия — в средней трети и внутренняя половая — нижней трети. Вены образуют сплетение с оттоком крови во внутреннюю подвздошную вену.
- **Лимфатические сосуды** из верхней половины влагалища осуществляют дренаж во внутренние подвздошные вены, из нижней половины — в паховые лимфатические сосуды и отчасти в наружные подвздошные узлы.

Патология влагалища представлена воспалительными заболеваниями (вагиниты), опухолеподобными состояниями и доброкачественными опухолями, интраэпителиальной неоплазией, злокачественными опухолями (как первичными, так и метастазами рака шейки матки, вульвы, эндометрия, яичников, мочевой системы и прямой кишки).

### Вагиниты

Воспалительные заболевания влагалища (МКБ: N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы) нередко сочетаются с воспалительным процессом вульвы. Развиваются вследствие инфицирования хламидиями, вирусом папилломы человека, гонококками, грибами, трихомонадами, микоплазмами. Диагностика вагинита основана на клинической картине, результатах цитологического, бактериоскопического и бактериологического исследований содержимого влагалища и обычно не требует биопсии.

### Опухолеподобные состояния и доброкачественные опухоли

МКБ: D28.1 Доброкачественное новообразование влагалища.

- **Эпителиальная инклюзионная киста** образуется вследствие травмы слизистой оболочки во время акушерских ситуаций и при хирургических вмешательствах. Кисты обычно выстланы неороговевающим многослойным плоским эпителием, в просвете кисты — отторгшиеся клетки, детрит.
- **Стромальный полип** (ботриоидная псевдосаркома) наблюдается преимущественно у беременных женщин. Фиброзный полип, покрытый многослойным плоским эпителием, в строме отростчатые клетки и тонкостенные сосуды. При атипизме ядер клеток поражение

необходимо дифференцировать с ботриоидной саркомой.

- **Эндометриоз.** Нередко располагается в области сводов. Необходимо дифференцировать с аденозом.
- **Аденоз** — железистые структуры в стенке влагалища, выстланные эндоцервикальным эпителием. Наиболее часто отмечается у молодых женщин, подвергшихся в период внутриутробного развития воздействию диэтилстильбэстрола, а также после лазеротерапии и лечения 5-фторурацилом. Возможно самопроизвольное излечение, обусловленное плоскоклеточной метаплазией.
- **Плоскоклеточная папиллома** — папиллярная опухоль, нередко множественная в области гимена. В покровном многослойном плоском эпителии атипия и признаки папилломавирусной инфекции отсутствуют.
- **Остроконечные кондиломы** — папиллярные соединительнотканые образования, покрытые многослойным плоским эпителием с акантозом и койлоцитозом.
- **Мюллерова папиллома** наблюдается у детей. Может быть солитарным образованием или множественным со скудной соединительнотканной стромой, покрытой эпителием мюллерова типа, местами возможна плоскоклеточная метаплазия.
- **Лейомиома и фиброма** имеют обычное строение.

### Интраэпителиальная неоплазия

Причины развития интраэпителиальной неоплазии влагалища (Vaginal Intraepithelial Neoplasia — VAIN, дисплазия, карцинома *in situ*; МКБ: N89 Другие невоспалительные болезни влагалища), структурно-функциональные особенности и критерии аналогичны таковым при цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Различают дисплазию лёгкую (VAIN1; МКБ: N89.0 Слабовыраженная дисплазия влагалища), умеренную (VAIN2; МКБ: N89.1 Умеренная дисплазия влагалища), тяжёлую (VAIN3; МКБ: N89.2 Резко выраженная дисплазия влагалища, не классифицированная в других рубриках) и карциному *in situ* (VAIN3; МКБ: D07.2 Карцинома *in situ* влагалища). VAIN1 с койлоцитозом часто подвергается регрессии. В отношении VAIN2 и VAIN3 рекомендуется лазерная абляция или эксцизия поражения, криохирургия применяться не должна.

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ**

**МКБ:** C52 Злокачественное новообразование влагалища.

- **Плоскоклеточная карцинома** наблюдается в верхней трети влагалища. Варианты плоскоклеточной карциномы: ороговевающая, неороговевающая, веррукозная и бородавчатая (кондилломатозная). Микроскопическая картина двух первых сходна с плоскоклеточными карциномами шейки матки, двух последних — вульвы. При одновременном поражении влагалища и шейки матки первичная опухоль чаще расположена в шейке матки.
- **Светлоклеточная карцинома** наблюдается преимущественно у молодых женщин (средний возраст 19 лет), нередко располагается на передней стенке верхней трети влагалища. Опухоль состоит из солидных участков, кистозных формирований, папиллярного вида с наличием светлых клеток и клеток типа «сапожного гвоздя с большой шляпкой».
- **Эндометриоидная, муцинозная и мезонефرويدная карциномы** сходны с таковыми в шейке матки.
- **Лейомиосаркома** имеет обычное строение.
- **Эмбриональная рабдомиосаркома** наблюдается у девочек. Имеет вид полиповидных масс, напоминающих «гроздь винограда». Характеризуется камбиальным слоем с компактно расположенными клетками с мелкими гиперхромными ядрами, иногда внедряющимися в эпителий, центральная часть опухоли представлена миксоидной стромой с небольшим числом клеток, некоторые из которых с дифференцировкой в направлении поперечно-полосатых мышечных волокон. Опухоль отличается агрессивным местным ростом, что является основой летального исхода.
- **Злокачественная меланома** — пигментированная или амеланотическая — относительно частое поражение нижней трети влагалища, нередко с изъязвлениями. Микроскопическая картина не отличается от поражений в других областях.

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ\***

У женщин детородного возраста шейка матки цилиндрической формы, у девочек и инфантиль-

ных женщин — конической. Шейка матки в месте прикрепления сводов влагалища делится на надвлагалищную и влагалищную части.

**Экзоцервикс** (влагалищная часть шейки матки) покрыт многослойным плоским эпителием, в котором различают базальный, парабазальный, промежуточный и поверхностный слои. Строма экзоцервикса состоит из коллагеновых волокон (с примесью эластических), среди которых располагаются фибробласты, гистиоциты, лимфоциты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные структуры. Кровеносные сосуды под базальной мембраной образуют аркады, сплетения и капиллярные петли.

**Эндоцервикс** образует складки, напоминающие «пальмовые листья» (*plicae palmatae*) с щелями и углублениями (крипты), выстланными однорядным высоким цилиндрическим эпителием с базально расположенными ядрами. **Кровоснабжение:** нисходящие ветви маточной артерии. Вены располагаются параллельно артериальным сосудам, имеется связь между шеечным сплетением и шейкой мочевого пузыря. Лимфатические сосуды располагаются под слизистой оболочкой и глубоко в строме шейки матки.

Цервикальный канал имеет веретенообразную форму, длина его от наружного до внутреннего зева не более 4 см, ширина — не более 4 мм. Толщина стенки цервикального канала 1–1,2 см. Мышечная ткань в основном содержится в верхней трети в виде циркулярно расположенных ГМК с прослойками эластических и коллагеновых волокон, обеспечивающих запирательную функцию шейки матки во время беременности.

**Цервикальная эктопия**

Образование эктопии (МКБ: N88 Другие невоспалительные болезни шейки матки) обусловлено особенностями морфогенеза шейки матки. У большинства новорождённых соединение высокого цилиндрического (эндоцервикального) и многослойного плоского эпителия происходит на влагалищной части шейки матки. Различия в размерах выворота эндоцервикса (цервикальная эктопия, [рис. 17-1](#) на вклейке) связаны с интенсивностью миграции плоского эпителия из нижней трети влагалища на шейку матки в период внутриутробного развития плода. В детском возрасте в связи с увеличением шейки матки граница соединения эндоцервикального и многослойного плоского эпителия может частично переместиться в направлении наружного зева. Цервикальная эктопия имеется у многих женщин детородного возраста. Увеличению цервикальной эктопии способствуют беременность, приём пероральных контрацептивов, особенно прогестинов. В прошлом в отношении церви-

\* Автор раздела «Заболевания шейки матки» — Н.И. Кондриков.

кальной эктопии нередко использовали термин «эрозия (псевдоэрозия) шейки матки», поскольку вокруг наружного зева имелась область красного цвета; последний обусловлен выраженной васкуляризацией подэпителиальной ткани. Использование термина «эрозия» (псевдоэрозия) в отношении гистофизиологических особенностей шейки матки нельзя считать корректным. Цервикальная эктопия не должна рассматриваться как патологическое состояние шейки матки.

- **Плоскоклеточная метаплазия.** Под воздействием кислого рН влагалища, гормональных и иных факторов в цервикальной эктопии происходит формирование многослойного плоского эпителия. Этот процесс может осуществляться путём врастания многослойного плоского эпителия экзоцервикса под высокий цилиндрический эпителий на границе цервикальной эктопии и многослойного плоского эпителия) или с помощью плоскоклеточной метаплазии.

† Плоскоклеточная метаплазия начинается с появления под высоким цилиндрическим эпителием слоя резервных клеток, происхождение которых остаётся недостаточно ясным. Пролиферация резервных клеток сопровождается развитием незрелой и зрелой плоскоклеточной метаплазии. При незрелой плоскоклеточной метаплазии клетки более мелкие, не содержат гликогена, в иммуногистохимическом отношении имеют особенности, свойственные эндоцервикальному (наличие муцина) и многослойному плоскому эпителию (кератин промежуточных филаментов). Дифференцировка этих клеток приводит к появлению зрелого метапластического эпителия, клетки которого мало отличаются от клеток многослойного плоского эпителия. Эти два типа эпителия могут быть идентифицированы на основании иммуноцитохимических методов: эпителиальный мембранный Ag, карциноэмбриональный Ag и СА-125 характеризуются высокой экспрессией в зрелой плоскоклеточной метаплазии и слабой — в многослойном плоском эпителии.

† По мере замещения высокого цилиндрического эпителия цервикальной эктопии незрелым и зрелым метапластическим эпителием образуется новая граница между эндоцервикальным и многослойным плоским эпителием. Область между первоначальной границей соединения эндоцервикального и многослойного плоского эпителия у новорождённых и образующейся впоследствии в связи с плоскоклеточной метаплазией новой границей между двумя эпителиями представляет собой зону трансформации. В процессе плоскоклеточной метаплазии местами в зоне трансформации могут сохраняться участки цервикальной эктопии. При формировании зоны трансформации метапластический эпителий может частично или полностью заполнять крипты, а при закрытии выхода из них — способствовать образованию ретенционных кист вследствие блокирования оттока слизистого секрета. Первоначальной границей зоны трансформации на экзоцервиксе является «последняя ше-

чная железа», наиболее дистально расположенная крипта, локализация которой остаётся постоянной в пубертатном периоде, у женщин детородного возраста и в постменопаузе. Расположение и величина зоны трансформации изменяются в зависимости от возраста, гормональных параметров, инфицирования и других факторов. В постменопаузе в связи с инволюцией шейки матки зона трансформации смещается в нижнюю треть цервикального канала.

- Плоскоклеточная метаплазия наблюдается не только в зоне трансформации, но и в эндоцервиксе, полипе слизистой оболочке цервикального канала, при других патологических состояниях шейки матки. Использование термина «эпидермизация» нельзя признать оправданным, так как формирование истинного эпидермиса при данном процессе не происходит.
- Концепция зоны трансформации имеет важное значение для понимания развития предраковых состояний и патогенеза плоскоклеточного рака шейки матки, поскольку именно в ней наблюдаются интраэпителиальные поражения (дисплазия, карцинома *in situ*) и начальные этапы инвазивного рака.

Патология шейки матки представлена опухолеподобными поражениями, доброкачественными опухолями, цервикальной интраэпителиальной неоплазией, злокачественными эпителиальными опухолями шейки матки, вторичными опухолями (метастазы из злокачественных опухолей эндометрия, прямой кишки и мочевого пузыря, относительно часто — метастазы хориокарциномы), а также злокачественными стромальными опухолями [лейомиосаркома, эндоцервикальная стромальная саркома (мелкие веретенообразные клетки без специфических особенностей), эмбриональная рабдомиосаркома (ботриоидного типа), аденосаркома, злокачественная смешанная мезодермальная опухоль; несколько чаще встречается первичная злокачественная меланома шейки матки с крайне неблагоприятным прогнозом].

## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Воспалительные заболевания шейки матки (МКБ: N72 Воспалительная болезнь шейки матки) вызывают те же микроорганизмы, что и вагиниты. Острый и хронический воспалительный процесс может развиваться в результате непосредственного воздействия популяции микроорганизмов на шейку матки, распространения инфекции из соседних органов или гематогенным путём. Среди специфических возбудителей преимущественно встречаются хламидии, вирус папилломы человека и ВПГ, гонококки, трихомонады, грибы рода *Candida*.



**Острый цервицит**

Острый цервицит наблюдается при инфицировании гонококками, послеродовой инфекции (стрепто- и стафилококки), вирусном поражении.

Шейка матки отёчная, имеются гнойные выделения.

**Микроскопия.** Выявлена инфильтрация ПЯЛ, кровенаполнение сосудов, отёк подэпителиальной ткани. В эпителиальных клетках дистрофические изменения. Некроз вызывает изъязвление, появление гнойного экссудата на поверхности экзоцервикса. Репаративный процесс сопровождается развитием грануляционной ткани, появлением на поверхности, лишённой эпителия, слоя цилиндрических или незрелых метапластических клеток, которые впоследствии по мере дифференцировки образуют многослойный плоский эпителий.

**Хронический цервицит**

В прошлом в отношении хронического цервицита нередко использовали наименование «псевдоэрозия шейки матки с воспалительными явлениями». Наиболее часто причиной заболевания является инфицирование хламидиями, микоплазмами и гарднереллами в условиях дисбиоза.

Шейка матки отёчная, с очагами красноватого и белесоватого цвета.

**Микроскопия.** Гистологическая картина переменная, интенсивность воспалительного процесса зависит от местных и системных факторов. Характерным являются наличие в подэпителиальной ткани инфильтрации лимфоцитами и плазмócитами, полнокровие сосудов. При интенсивном воспалительном процессе последний может распространяться на базальный и парабазальный слои эпителия и прилежащие щечные крипты. Возможно развитие пролиферативных изменений эпителия и папиллоподобных образований, которые могут локализоваться вблизи наружного зева и ошибочно приниматься за мелкие полипы, если они выходят за его пределы. При тяжёлом хроническом цервиците в многослойном плоском эпителии можно наблюдать переходящие изменения в виде гиперкератоза, акантоза, полиморфизма ядер и клеток, снижение или отсутствие гликогена в клетках. Подобные изменения эндоцервикса следует отличать от цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Репаративный процесс сопровождается активной регенерацией с восстановлением исходного состояния шейки матки или формированием ретенционных кист в связи с блокированием выхода слизистого секрета из крипт. При тяжёлом цервиците репаративный процесс может быть замедленным, при этом образуется грануляционная ткань.

**Хронический эндоцервицит**

**Макроскопически** отмечается гиперемия вокруг наружного зева.

**Микроскопия.** Складки слизистой оболочки цервикального канала с лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией с примесью плазмócитов и ПЯЛ, отёком, полнокровными сосудами. Усиливается секреция слизи, среди которой находятся отторгшиеся и дистрофически изменённые клетки эпителия и воспалительного инфильтрата.

**Прогноз** при остром цервиците благоприятный, хронический процесс труднее поддаётся терапии. Лечение состоит в санации эндоцервикса и патогенетической антибактериальной терапии, устранении деформации шейки матки, сопутствующих воспалительных заболеваний половых органов, эндокринных нарушений. Осложнения сводятся к развитию воспалительного процесса в соседних органах, нередко возникают сальпингит и сальпингоофорит.

**Эрозия шейки матки**

Согласно Международной номенклатуре болезней ВОЗ [42], эрозия шейки матки (МКБ: N86 Эрозия и эктропион шейки матки) — отторжение эпителия в результате воспаления, химического воздействия, диатермокоагуляции или радиационной терапии; при этом отсутствие покровного эпителия обычно кратковременно, потому данная патология наблюдается исключительно редко. В пояснении к использованию этого наименования отмечается, что ранее данный термин нередко применялся (к сожалению, ещё используется и в настоящее время) к наличию высокого цилиндрического эпителия на экзоцервиксе, т.е. в отношении цервикальной эктопии. Такое использование термина является некорректным, так как «эрозия» (лат. *erosio*) означает разъедание, ограниченную потерю покровного эпителия или ткани, и потому термин должен использоваться лишь при поражении с истинным отсутствием покровного эпителия (прежнее наименование — истинная эрозия шейки матки). Макроскопически на шейке матки имеется ярко-красный участок, кровоточащий при дотрагивании.

**Микроскопия.** Покровный эпителий отсутствует, видны отложения фибрина и элементы крови. В подэпителиальной соединительной ткани — выраженный воспалительный процесс.

**Прогноз** благоприятный, лечение состоит в терапии цервицита и сопутствующих воспалительных заболеваний половых органов.

**СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ**

- **Герпетическая инфекция** (МКБ: A60.0 Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта, N77.0\* Изъязвление вульвы при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках). Вызывает ВПГ типа 2, наблюдается пре-

имушественно у подростков и женщин молодого возраста и обычно сочетается с поражением вульвы и влагалища. Во время беременности возможно заражение плода, в том числе при родоразрешении. В месте поражения многослойного плоского эпителия на фоне гиперемии возникают очаговые скопления мелких пузырьков с серозным содержимым, при тяжёлом течении процесса их содержимое геморрагическое. Пузырьки вскрываются с изъязвлением, в последующем на их месте образуются пигментные пятнышки, вскоре исчезающие в связи с репаративным процессом.

- **Папилломавирусная инфекция** (МКБ: А63 Другие болезни, передающиеся преимущественно половым путём, не классифицированные в других рубриках; D26.0 Доброкачественное новообразование шейки матки). Вирусы папилломы человека типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35 и другие вызывают образование кондилом и имеют важное значение в этиологии развития цервикальных интраэпителиальных поражений. Структурными вариантами кондиломатозного поражения шейки матки являются *остроконечные кондиломы* (экзофитный тип), «плоская» и *инвертированная кондилома* (интраэпителиальный и эндофитный типы). Инвертированная кондилома (рис. 17-2 на вклейке) с пролиферацией клеток в направлении стромы и распространением в шеечные крипты встречается редко. Наиболее часто наблюдается плоская кондилома. Во всех типах кондилом изменения отмечаются в клетках поверхностных слоёв эпителия и сочетаются с акантозом и паракератозом. Изменения в эпителии состоят в нарушении дифференцировки клеток, снижении в них содержания гликогена, появлении клеток с гиперхромными, пикнотичными ядрами и перинуклеарным гало (койлоцитоз), двуядерных клеток. Нередко койлоцитоз отмечается при диспластических изменениях эпителия и карциноме *in situ*. В связи с этим не исключается зависимость между кондиломатозным поражением (особенно инфицированием вирусом папилломы человека типов 16 и 18 и других с высоким онкогенным риском) и развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии и инвазивного рака. Самопроизвольного излечения никогда не наступает. Кондиломы (независимо от их типа, локализации и размеров) удаляют с обязательным гистологическим исследованием.
- **Хламидиоз** (МКБ: А56.0 Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта) — ведущий инфекционный фактор возникновения цервицитов. Инфекция передаётся половым путём. Первично поражается цервикальный канал, затем может возникнуть восходящее и нисходящее инфицирование. Слизисто-гнойные выделения из цервикального канала способствуют мацерации эпителия экзоцервикса. Шейка матки становится отёчной, гиперемированной, наблюдаются микроабсцессы, очаги некроза и изъязвления, в строме — воспалительный инфильтрат, возможны лимфоидные фолликулы (*фолликулярный цервицит*). При длительном течении воспалительного процесса возникает так называемая «гипертрофическая эрозия» (хронический цервицит) с наличием сосочковых разрастаний, состоящих из стромы, покрытой высоким цилиндрическим эпителием, что рассматривается как дополнительный источник развития хламидий. Лечение комплексное, включающее этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию.
- **Трихомоноз** (МКБ: А59.0 Урогенитальный трихомоноз) отмечается у 70% женщин, имеющих бели. При морфологическом исследовании (биопсия производится крайне редко) в слизистой оболочке шейки матки наблюдаются выраженная васкуляризация, отёк, воспалительная инфильтрация, дистрофические изменения и изъязвления в многослойном плоском эпителии. При тяжёлой инфекции можно наблюдать резервноклеточную гиперплазию, усиление плоскоклеточной метаплазии, поверхностный папилломатоз эпителия эндоцервикального типа. Заболевание с трудом поддаётся лечению, основанному на использовании противотрихомонозных ЛС, коррекции гормональной функции яичников и терапии сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии.
- **Кандидоз** (кандидамикоз; МКБ: В37.3+ Кандидоз вульвы и вагины (N77.1\*) наблюдается в сочетании с вагинитами и вульвовагинитами. Вызывается грибами рода *Candida*, особенно *C. albicans*. Шейка матки с серовато-белыми налётами, состоящими из нитей псевдомицелия гриба, лейкоцитов и отторгшихся эпителиальных клеток. Грибы паразитируют на клетках эпителия, создавая благоприятные условия для внедрения других патогенных микроорганизмов. Лечение должно быть основано на принципах курсовой терапии с включением воздействия на этиологический фактор с по-

мощью антимикотических средств, устранение или ослабление действия патогенетических факторов, повышения иммунологической реактивности организма.

- **Актиномикоз** (МКБ: А42.8 Другие актиномикозы). Инфицирование происходит при хирургическом вмешательстве, прерывании беременности, применении внутриматочных контрацептивов. Диагностируется на основании обнаружения актиномицет в центре абсцессов шейки матки жёлтого вида (из-за наличия гранул серы). Состоят из ветвящихся грамположительных филаментов с периферическим палисадообразным расположением. Хроническая инфекция может привести к фиброзу шейки матки.
- **Микоплазмоз** (МКБ: А49.3 Инфекция, вызванная микоплазмой, неуточнённая). Заражение *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* происходит половым путём. Патогенез микоплазменной инфекции связан с продуктами жизнедеятельности этих микроорганизмов, прежде всего перекисями. Чтобы перекиси могли оказывать своё повреждающее действие, необходимо тесное прилегание колоний микоплазм к эпителиальным клеткам. В связи с этим микоплазмы рассматриваются как поверхностные паразиты. При морфологическом исследовании отмечается картина хронического цервицита с преимущественным поражением эпителия. Латентно протекающая микоплазменная инфекция может активизироваться при беременности, во время родов, аборта, при стрессовых ситуациях и явиться причиной возникновения тяжёлых осложнений: пуэрперального сепсиса, септического аборта, инфекционных процессов у плода и новорождённого, тяжёлых воспалительных процессов в половых органах. Специфическая этиотропная терапия эффективно воздействует на микоплазмы.
- **Туберкулёз** (МКБ: А18.1+ Туберкулёз мочеполовых органов). Диагноз требует подтверждения путём идентификации микобактерий туберкулёза в срезах, окрашенных по Цилю–Нильсену или при культивировании ткани.

#### ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

- **Полип** (МКБ: D26.0 Доброкачественное новообразование шейки матки) — очаговое гиперпластическое образование складки эндоцервикса, имеющее ножку; иногда располагается в зоне трансформации. Проявляется спонтан-

ными или контактными кровянистыми выделениями, лейкореей; у большинства симптомы отсутствуют. Может достигать в длину 2–3 см, становится видимым, когда выступает за пределы наружного зева.

**Микроскопия.** В зависимости от соотношения эпителиального и стромального компонентов различают железистый, фиброзный и железисто-фиброзный полипы. Они покрыты эндоцервикальным эпителием с или без очагов резервноклеточной пролиферации и гиперплазии, плоскоклеточной метаплазии и микрожелезистой гиперплазии, но с воспалительными явлениями в подэпителиальной ткани, которые могут сопровождаться развитием грануляционной ткани. Соединительнотканная строма — с многочисленными кровеносными сосудами, особенно в центре полипа и его ножке. При беременности у некоторых женщин в строме полипа наблюдается децидуальная реакция. Малигнизации подвергается крайне редко.

**Прогноз** благоприятный.

- **Микрожелезистая гиперплазия** (МКБ: N88 Другие невоспалительные болезни шейки матки) развивается у женщин детородного возраста. Макроскопически имеет вид микрополиповидного образования на поверхности или в криптах эндоцервикса или цервикальной эктопии.

**Микроскопия.** Многочисленные мелкие железистые или тубулярные структуры расположены близко друг к другу, выстланы уплощённым или кубическим эпителием с эозинофильной цитоплазмой, в просвете желёз слизистый секрет, в кистозно-расширенных железах — с примесью ПЯЛ. На отдельных участках имеются структуры типа папиллярных с покровным эпителием без признаков пролиферации и скудной цитоплазмой. Под покровным и железистым эпителием нередко отмечаются пролиферация резервных клеток и плоскоклеточная метаплазия. Строма в незначительном количестве, отёчная, с множеством сосудов и инфильтрацией лейкоцитами, лимфоцитами и плазмócитами.

- **Железистая и железисто-кистозная гиперплазия.** Их предлагается отличать от микрожелезистой гиперплазии [113, 114]. Для железистой гиперплазии характерны очаговое утолщение слизистой оболочки цервикального канала, железы различной формы и величины с эпителием эндоцервикального типа. Железисто-кистозная гиперплазия отличается наличием кистознорасширенных желёз с уплощённым эпителием, плотной стромой, иногда с отёком.
- **«Пучок туннелей».** Термин предложен [26] в отношении группы компактно расположенных железистых структур в эндоцервиксе. Частота подобных структур увеличивается с возрастом. Клинические симптомы отсутствуют, патоло-

гия диагностируется при исследовании конусовидной биопсии или удалённой шейки матки, произведённых в связи с другой патологией.

- **Ретенционная (наботова) киста** образуется в связи с перекрытием устья крипт (в процессе плоскоклеточной метаплазии в зоне трансформации неизменённой шейки матки или при хроническом цервиците) с последующим накоплением в них слизи. Кисты могут достигать в диаметре 1 см и более, они выстланы однослойным цилиндрическим или уплощённым эпителием, могут располагаться не только вокруг наружного зева, но и в слизистой оболочке цервикального канала.
- **Эндометриоз** (МКБ: N80 Эндометриоз) наблюдается в поверхностном отделе экзо- и эндоцервикса в связи с имплантацией эндометриальной ткани в области травмы шейки матки во время родов, после хирургического вмешательства и лечебных мероприятий. Не исключается возможность его возникновения вследствие метапластического процесса. Преимущественно протекает без симптомов, у части женщин имеются кровянистые выделения. Имеет вид тёмно-красных или синеватых очагов, иногда — картина хронического цервицита. Лечение заключается в удалении очага эндометриоза.
- **Остатки мезонефроса** располагаются глубоко в боковых стенках шейки матки. Представлены щелевидного типа протоком в окружении мелких железистых структур, выстланных низким цилиндрическим или кубическим безреснитчатым эпителием, не содержащим гликоген и слизь. Просвет заполнен гомогенным эозинофильным, ШИК-позитивным материалом. Возможны развитие очаговой или диффузной гиперплазии, образование кисты мезонефроса. Патологические изменения остатков мезонефроса диагностируются при исследовании шейки матки, удалённой в связи с другими заболеваниями.
- **Лейомиома** имеет обычное строение.

### ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ

Диспластические изменения эпителия развиваются в зоне трансформации на фоне плоскоклеточной метаплазии. Термины «дисплазия эпителия шейки матки» (МКБ: N87 Дисплазия шейки матки) и «карцинома *in situ*» были при-

няты на I Международном конгрессе эксфолиативной цитологии [8]. На II Международном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии [17] вместо наименований «дисплазия» и «карцинома *in situ*» был рекомендован термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (Cervical Intraepithelial Neoplasia — CIN) с выделением 3 степеней тяжести: 1-я и 2-я соответствуют лёгкой и умеренной дисплазии, 3-я включает одновременно и тяжёлую дисплазию, и карциному *in situ*. Объединение последних в CIN3 обусловлено сходством их ультраструктурных и цитогенетических особенностей, биологической потенции, а также лечебных мероприятий.

*Значение генитального герпеса* в развитии диспластических изменений и канцерогенезе остаётся недостаточно ясным. Более значимой является зависимость между инфицированием вирусом папилломы человека и развитием CIN, реже — инвазивной плоскоклеточной карциномы. Среди различных типов папилломовирусов человека типы 6 и 11 с низким онкогенным потенциалом преимущественно наблюдаются при CIN1 и CIN2, а типы 16 и 18, обладающие высоким онкогенным потенциалом, — при CIN3. Механизмы развития предраковых состояний и раковых поражений под воздействием папилломавируса человека неизвестны.

*CIN не имеет характерной клинической картины.* Основным методом диагностики остаётся гистологическое исследование шейки матки. CIN1 и CIN2 в основном наблюдаются у женщин в возрасте 24–27 лет, CIN3 — 35–42 лет. У молодых женщин диспластические изменения эпителия располагаются преимущественно на экзоцервиксе, в зоне трансформации, после 40 лет — в нижней трети цервикального канала, при этом патологический процесс может быть изолированным или с одновременным поражением и влагалищной части шейки матки. При подозрении на CIN необходимо произвести прицельную биопсию и диагностическое выскабливание эндоцервикса.

Согласно гистологической классификации ВОЗ опухолей женской половой системы (2-я редакция, 1994) *плоскоклеточные интраэпителиальные поражения* (дисплазия, карцинома *in situ*; CIN) характеризуются нарушением созревания клеток и аномалиями ядер (потеря ими поляризации, полиморфизм, конденсация гранул хроматина, нерегулярная ядерная мембрана), повышением числа митозов, включая атипические формы.

**Слабая дисплазия (CIN1; МКБ: N87.0 Слабовыраженная дисплазия шейки матки).** Поражение наблюдается в нижней трети эпителия. В категорию «слабая дисплазия» отнесены и поражения с койлоцитозом (койлоцитотическая атипия) в верхней трети эпителия при отсутствии патологии ядер в клетках нижней трети эпителиального пласта. Эти изменения, а именно увеличение ядер, их пикноз и гиперхроматоз, ани-

зоцитоз, перинуклеарное гало, утолщение цитоплазматической мембраны, образование многоядерных клеток связаны с цитопатическим действием вируса папилломы человека.

**Умеренная дисплазия (CIN2; МКБ: N87.1** Умеренная дисплазия шейки матки). Поражение локализуется в нижних двух третях эпителия.

**Тяжёлая дисплазия (CIN3; МКБ: N87.2** Резко выраженная дисплазия шейки матки, классифицированная в других рубриках). Диспластический процесс распространяется в верхнюю треть эпителия, но не поражает всю толщину эпителиального пласта.

**Карцинома *in situ* (CIN3; МКБ: D06** Карцинома *in situ* шейки матки). Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение всего пласта. Наличие тонкого слоя кератина на поверхности эпителия не исключает диагноза карциномы *in situ*.

При слабой дисплазии возможны динамическое наблюдение и консервативное лечение. При отсутствии регрессии в течение 8–12 мес, а также при диагностировании умеренной дисплазии и CIN3 терапия состоит в хирургическом удалении патологически изменённой ткани, применении криохирургии или лазеродеструкции, а также петлевой электрохирургической эксцизии, особенно у женщин молодого возраста, желающих иметь детей. После проведения лечебных мероприятий необходимо цитологическое обследование состояния шейки матки через каждые 3 мес в течение одного года.

## Злокачественные опухоли шейки матки

**МКБ: C53** Злокачественное новообразование шейки матки.

### Аденокарцинома

Аденокарциномы — гетерогенная группа опухолей, наиболее часто (80%) диагностируется муцинозная аденокарцинома.

- **Аденокарцинома *in situ* (AIS).** Поражение, при котором эндоцервикальный эпителий отличается цитологическими признаками злокачественности. Преимущественно диагностируется у женщин 33–46 лет, у большинства больных протекает бессимптомно. Наиболее часто локализуется в зоне трансформации. В половине наблюдений отмечено сочетание AIS и CIN.

**Микроскопия.** Эпителиальные клетки в криптах пролиферативного типа, с потерей полярности, увеличенными гиперхромными ядрами, отсутствием муцина, наличием митозов, включая атипичские.

Нередко в AIS можно наблюдать резкую границу между изменённым и интактным эндоцервикальным эпителием.

**Терапия** (особенно у молодых женщин) состоит в конизации шейки матки.

- **Муцинозная аденокарцинома** (высоко-, умеренно- и низкодифференцированная). При экзофитном росте имеется полипоидного или папиллярного вида опухоль, при эндофитном росте поверхность шейки матки может быть не изменена.

**Микроскопия.** Опухоль имеет железистое, местами солидное строение. Железы выстланы клетками эндоцервикального типа. По мере снижения дифференцировки опухоли усиливается пролиферация клеток, появляются папиллярные выросты в направлении просвета желёз, образуются крибровые структуры, увеличивается ядерно-цитоплазматическое соотношение, уменьшается число клеток, содержащих муцин. Строма с десмопластической реакцией. Муцинозная аденокарцинома кишечного типа имеет сходство с аденокарциномой толстого кишечника.

**Прогноз** зависит от размера опухоли, глубины инвазии, наличия опухолевых клеток в сосудах, клинической стадии, наличия или отсутствия метастазов в лимфатических узлах.

**Варианты** муцинозной аденокарциномы эндоцервикального типа: злокачественная аденома и высокодифференцированная ворсинчато-железистая аденокарцинома.

- **Злокачественная аденома** (аденокарцинома с минимальными признаками — *minimal deviation adenocarcinoma*, MDA). Высокодифференцированная аденокарцинома, отличительной особенностью является наличие многочисленных неравномерно распределённых и неправильной формы железистых структур в стенке шейки матки, за пределами эндоцервикса. Железы выстланы однослойным высоким цилиндрическим эпителием с минимальной атипией ядер клеток и большим количеством муцина в цитоплазме. Вокруг желёз строма нередко с десмопластической реакцией. Данные, касающиеся прогноза, разноречивы.
- **Высокодифференцированная ворсинчато-железистая аденокарцинома** наблюдается преимущественно у молодых 30-летних женщин. Опухоль экзофитная, с выраженным ворсинчатым компонентом. Ворсинки длинные и тонкие или толстые и короткие, имеют фиброзную строму с рассеянной инфильтрацией лимфоцитами. Эпителиальные клетки, покрывающие ворсинки и выстилающие железистые структуры, эндоцервикального, эндометриоидного и кишечного типов. Инвазия

в строму шейки матки неглубокая. Прогноз благоприятный.

- **Эндометриоидная аденокарцинома** составляет почти 30% аденокарцином шейки матки. В структурном отношении идентична аденокарциноме эндометрия.
- **Светлоклеточная аденокарцинома** наблюдается преимущественно в постменопаузе или у молодых женщин, подвергшихся в период внутриутробного развития воздействию диэтилstilbэстрола. В структурном отношении не отличается от подобных опухолей в яичнике, матке и влагалище.
- **Серозная аденокарцинома** морфологически сходна с серозной карциномой яичников и эндометрия.
- **Мезонефроидная аденокарцинома** возникает в области остатков мезонефрального протока в боковых стенках шейки матки, характеризуется наличием мелких желёз или более крупных тубулярного вида структур, выстланных кубическим эпителием, не содержащим слизи. В просвете железистых структур находится эозинофильный секрет (типа гиалина). Низкодифференцированная мезонефроидная карцинома может иметь солидное строение. Слизистая оболочка цервикального канала в патологический процесс не вовлекается.

## ПЛОСКОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА

Плоскоклеточная карцинома составляет 60–80% инвазивных раковых поражений.

### Микроинвазивная плоскоклеточная карцинома

Микроинвазивная плоскоклеточная карцинома — преклиническое поражение, диагностируется на основании гистологического исследования.

**Микроскопия.** Ниже базальной мембраны, в прилежащей строме определяются один или большее число тяжёлой анаплазированной эпителии, иногда анастомозирующих друг с другом. Инвазия в строму не превышает 3 мм. В участке(ках) инвазии — анаплазированные клетки более высокой степени дифференцировки по сравнению с эпителием, расположенным выше базальной мембраны, в котором наблюдается карцинома *in situ*, реже дисплазия. Вокруг микроинвазии отмечается выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация, нередко — десмопластическая реакция стромы. При диагностировании микроинвазивной плоскоклеточной карциномы рекомендуется гистерэктомия. У больных молодого возраста, желающих иметь детей, показана высокая ампутация,

возможна конизация шейки матки с последующим диспансерным наблюдением.

### Инвазивная плоскоклеточная карцинома

Инвазивная плоскоклеточная карцинома составляет 70–95% злокачественных эпителиальных опухолей шейки матки. Клинические симптомы поражения обусловлены формой роста (эндофитная, экзофитная, смешанная, язвенно-инфильтративная), стадией и вариантом распространения заболевания (влагалищный, маточный, параметральный, метастатический). Начальные стадии протекают без симптомов или с незначительными проявлениями в виде контактных кровянистых выделений и белей.

Согласно гистологической классификации ВОЗ опухолей женской половой системы (2-я редакция, 1994), различают следующие варианты плоскоклеточной карциномы.

**Ороговевающая плоскоклеточная карцинома** — высокодифференцированная карцинома со значительным содержанием кератина и образованием «жемчужин».

**Неороговевающая плоскоклеточная карцинома** — умереннодифференцированная карцинома, наиболее частый вариант плоскоклеточного рака шейки матки. Клетки полигональной формы, ядра переменной величины, гиперхромные, «жемчужины» отсутствуют.

**Низкодифференцированная плоскоклеточная карцинома** состоит из клеток с гиперхромными овальными ядрами и незначительной цитоплазмой, многочисленными митозами и участками некроза. Терапия состоит в оперативном или лучевом лечении (или их комбинации). Наряду с дифференцировкой карциномы, важным фактором в определении прогноза является клиническая стадия ракового поражения.

**Веррукозная карцинома** — вариант высокодифференцированной и медленно растущей плоскоклеточной карциномы. Микроскопически представляет собой опухоль, напоминающую кондилому, эпителиальные клетки без атипии, митозы редкие. Основание опухоли состоит из широких инвазивных тяжёлой эпителии с экспансивным распространением, в прилежащей строме — выраженная воспалительная реакция. Терапия состоит в расширенной местной экзисии опухоли (если это возможно, поскольку нередко отмечается поражение соседних органов).

**Бородавчатая (кондиломатозная) карцинома** — плоскоклеточная карцинома, клетки которой характеризуются признаками папилломавирусной инфекции (койлоцитоз). В клиническом отношении менее агрессивна, чем высокодифференцированная плоскоклеточная карцинома шейки матки.

**Папиллярная плоскоклеточная карцинома** гистологически имеет сходство с переходноклеточной карциномой мочевого пузыря. При диагностировании папиллярной плоскоклеточной карциномы *in situ* на основании исследования биоптата показана конизация шейки матки для исключения инвазивного роста.

**Лимфоэпителиомоподобная карцинома** состоит из солидных участков крупных недифференцированных клеток с везикулярными ядрами и обильной цитоплазмой с выраженной воспалительной инфильтрацией, представленной лимфоцитами, плазмócитами и эозинофилами. В структурном отношении имеет сходство с лимфоэпителиомой носоглотки, слюнной железы и медуллярной карциномой МЖ. Не исключается, что прогноз при данной опухоли лучше, чем при типичной плоскоклеточной карциноме.

### **АДЕНОСКВАМАЗНАЯ КАРЦИНОМА**

Железисто-плоскоклеточная (аденосквамозная) карцинома состоит из сочетания злокачественного железистого и плоскоклеточного компонентов. Железистый компонент обычно эндоцервикального типа. Для распознавания железистого компонента используется окраска на определение муцина. Прогноз неблагоприятный.

«Стеклянноклеточная» карцинома рассматривается как низкодифференцированная железисто-плоскоклеточная карцинома. Состоит из пластов крупных клеток с четкими границами, эозинофильной или прозрачной цитоплазмой и крупными ядрами с ядрышком; между пластинами выраженная инфильтрация лимфоцитами, плазмócитами и многочисленными эозинофилами.

### **АДЕНОИДНО-КИСТОЗНАЯ КАРЦИНОМА**

Аденоидно-кистозная карцинома с экзо- или эндофитным ростом часто сопровождается кровотечениями. Составляет менее 1% аденокарцином шейки матки. Имеет сходство с подобной опухолью слюнной железы, но миоэпителиальный компонент последней в аденоидно-кистозной карциноме шейки матки отсутствует. Опухоль состоит из мелких базалоидного типа клеток, образующих тяжи, пласты и очаговые скопления с инфильтрацией стромы, в которой отмечаются пролиферация фибробластов, гиалиноз и миксоидные изменения. В просвете кистозных структур содержится гиалиновый материал или муцин. Опухолевые клетки характеризуются экспрессией цитokerатинов, карциноэмбрионального Ag и эпителиального мембранного Ag, менее часто белка S-100. Клинический прогноз неблагоприятный: нередко наблюдаются метастазы через 8–10 лет после удаления опухоли.

### **АДЕНОИДНО-БАЗАЛЬНАЯ КАРЦИНОМА**

Аденоидно-базальная карцинома — опухоль мелкая, диагностируется случайно при исследо-

вании шейки матки в связи с CIN или микроинвазивной плоскоклеточной карциномой. Состоит из скоплений мелких клеток базалоидного типа с гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой, отмечается тенденция к образованию железистых структур и плоскоклеточной дифференцировке, митозы редкие. Характеризуется глубоким инфильтративным ростом. Клетки иммунореактивны в отношении только цитokerатинов. Несмотря на низкую дифференцировку опухоли, прогноз благоприятный.

### **КАРЦИНОИДНАЯ ОПУХОЛЬ**

Карциноидная опухоль в структурном отношении подобна карциноидной опухоли кишечника. Иммуногистохимически в опухолевой ткани определяются соматостатин, кальцитонин, АДГ, АКТГ, серотонин, гистамин. Прогноз переменный, возможны местные и отдаленные метастазы.

### **МЕЛКОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА**

Мелкоклеточная карцинома относится к категории опухолей с агрессивным клиническим течением, отличается быстрым развитием и ранней диссеминацией преимущественно в кости, головной мозг, печень, костный мозг. В морфологическом отношении подобна мелкоклеточному раку легких. Многие мелкоклеточные карциномы характеризуются экспрессией цитokerатинов, карциноэмбрионального Ag, нейронспецифической енолазы, реже определяются кальцитонин, инсулин, АКТГ, гастрин, соматостатин. При определении лечебной тактики необходимо учитывать данные сканирования костей, печени, головного мозга и результаты аспирации или биопсии костного мозга.

### **НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ КАРЦИНОМА**

Недифференцированная карцинома — опухоль из анаплазированных клеток (не мелкоклеточного типа) без признаков железистой, плоскоклеточной или иного типа дифференцировки.

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ ТЕЛА МАТКИ\***

Тело матки у нерожавших женщин треугольной формы, средними размерами 8×5×2,5 см и массой 40–100 г, у многорожавших — 11×6×3 см и

\* Автор раздела «Заболевания тела матки» — Н.И. Кондриков.

массой до 250 г. Различают дно, маточные углы, собственно тело и истмическую часть матки. Стенка матки состоит из эндометрия, миометрия (три слоя гладкой мускулатуры, значительно увеличивающейся при беременности в связи с гипертрофией и пролиферацией ГМК) и серозной оболочки. Кровоснабжение: маточная артерия, которая анастомозирует с яичниковой и влагалищной артериями.

**Эндометрий** — сложная, многокомпонентная система, состоящая из покровного и железисто-го эпителия, стромы, основного вещества, кровеносных сосудов. Структурной единицей эндометрия является маточная железа с окружающей её стромой и прилежащими сосудами.

- Эпителиальный компонент эндометрия состоит из секреторных и мерцательных клеток (максимальное их число наблюдается в период овуляции) и немногочисленных аргирофильных клеток, строма — из фибробластоподобных клеток (малодифференцированные, юные, зрелые — фибробласты и фиброциты), гистиоцитов (макрофаги), Т- и единичных В-лимфоцитов, тучных клеток. В позднюю лютеиновую фазу в строме эндометрия отмечаются формирование предецидуальных клеток, наличие многочисленных эндометриальных гранулоцитов, нейтрофилов.
- Васкуляризация эндометрия осуществляется из радиальных артерий, переходящих в базальные артерии и делящихся на горизонтальную и вертикальную ветви, снабжающие кровью соответственно базальный и функциональный слои. Спиральные артериолы функционального слоя связаны с капиллярной сетью под покровным эпителием эндометрия. Отток крови происходит через вены, сопровождающие артериальные сосуды.
- Функциональный слой эндометрия (в отличие от базального слоя, мало изменяющегося во время менструального цикла) — динамическая структура, находящаяся под влиянием половых стероидных гормонов (прежде всего, эстрогенов и прогестерона) и ежедневно подвергающаяся изменениям. Несмотря на идентичную структуру клеток, циклические изменения в покровном эпителии менее выражены, чем в эпителии маточных желёз. Структурно-функциональные изменения наиболее выражены в области дна и тела матки, слизистая истмической части матки слабо реагирует на воздействие гормонов.
- Продолжительность большинства менструальных циклов составляет 25–30 дней, продолжительность фолликулярной фазы более вариабельна по сравнению с лютеиновой, длительность которой является стабильной и составляет  $12 \pm 2$  дня. Продолжительность менструального цикла варьирует от 21 до 35 дней, кровотечение продолжается от 2 до 5 дней, средняя кровопотеря 20–60 мл.

Морфологические изменения эндометрия на протяжении менструального цикла, происходящие под воздействием гормонов, позволяют различать менструальную и регенерирующую сли-

зистую оболочку тела матки (дни цикла 1–3 и 2–4 соответственно), раннюю, среднюю и позднюю стадии пролиферации (соответственно дни 4–7, 8–10 и 11–14), раннюю, среднюю и позднюю стадии секреции (дни 16–18, 19–22 и 23–26 соответственно), предменструальную слизистую оболочку тела матки (дни 27 и 28).

- **Регенерирующая слизистая оболочка тела матки.** Признаки регенерации эндометрия появляются уже через 36 ч после начала менструации. В регенерации эндометрия важное значение имеют факторы роста (эпидермальный фактор роста EGF, TФР $\alpha$ , TФР $\beta$ , инсулиноподобный и другие). Эндометрий относительно тонкий, железы узкие, прямые, митозы в железистом эпителии отсутствуют, строма с рассеянной инфильтрацией лимфоцитами.
- **Эндометрий ранней стадии пролиферации.** С началом повышения уровня эстрадиола в крови в эпителии маточных желёз наблюдаются митозы, что позволяет отличить раннюю стадию пролиферации от регенерирующей слизистой оболочки тела матки.
- **Эндометрий средней стадии пролиферации.** Увеличивается высота эндометрия и желёз, эпителий становится многоядным с относительно высокой митотической активностью, строма — с отёком (характерен для данной стадии). В конце средней стадии пролиферации отдельные железы становятся слабоизвитыми, в строме — единичные лимфоциты.
- **Эндометрий поздней стадии пролиферации.** Продолжается рост эндометрия, усиливается извитость желёз, строма компактная, сосудистая система выражена слабо. В преовуляторный период отмечается тенденция к снижению митотической активности в эпителии маточных желёз и в строме.
- Структурные изменения эндометрия после овуляции вызваны воздействием прогестерона. Непосредственно после овуляции морфологическая картина эндометрия мало отличается от поздней стадии пролиферации, за исключением значительного снижения митотической активности.
- **Слизистая оболочка тела матки с начальными признаками секреторной трансформации.** Первые признаки секреторной трансформации эндометрия в виде появления базальных вакуолей (гликоген) в части клеток железистого эпителия наблюдается через 36–48 ч после овуляции.
- **Эндометрий ранней стадии секреции.** Базальные вакуоли содержатся почти во всех клетках железистого эпителия. В части клеток железистого эпителия гликоген из базального отдела перемещается в апикальный. В конце ранней стадии секреции гликоген в основном содержится в апикальном отделе клеток, ядра располагаются базально. Строма эндометрия в структурно-функциональном отношении остаётся идентичной таковой в преовуляторный период.
- **Эндометрий средней стадии секреции.** Железы извиты, ядра становятся везикулярного вида, располагаются базально, апикальная граница клеток неровная. Признаки апокриновой секреции в просвет желёз;



выделение секрета из соседних эпителиальных клеток происходит асинхронно и потому продолжается несколько дней. В строме значительно усиливается извитость и увеличивается длина спиральных артериол, максимальной интенсивности достигает микроциркуляция, постепенно нарастает отёк стромы. В эндотелии кровеносных сосудов и клетках окружающей их стромы появляются митозы, что обусловлено повышенным уровнем Пг в эндометрии.

- **Эндометрий поздней стадии секреции.** Вокруг спиральных артериол и капилляров компактного слоя начинается образование предецидуальных клеток (или децидуальной ткани, если во время средней стадии секреции произошла миграция бластоцисты с формированием гравидажной слизистой оболочки тела матки), которые вскоре составляют весь данный слой (децидуоподобная реакция) с наличием в нём относительно многочисленных лимфоцитов, гистиоцитов, плазмочитов, тучных клеток, эндометриальных гранулоцитов, ПЯЛ.
- **Предменструальная слизистая оболочка тела матки.** Усиление инфильтрации лимфоцитами и лейкоцитами. Кровеносные сосуды расширены, с явлениями стаза, с очаговыми кровоизлияниями, дезинтеграция ткани. Пикноз ядер клеток эпителия маточных желёз, в базальных отделах железистого эпителия появляются базофильные гранулы (апоптозные тельца).
- **Менструальная слизистая оболочка тела матки.** Дезинтеграция ткани эндометрия с обильной инфильтрацией лейкоцитами, железы спавшиеся, эпителий с дистрофическими изменениями, лизис клеток. Отторжению подвергается компактный и небольшая прилежащая часть спонгиозного слоя, местами возможно отторжение всего функционального слоя. Большая часть эндометрия сохраняется и принимает участие в преобразованиях слизистой оболочки тела матки на протяжении следующего менструального цикла. Трансформация эндометриальной ткани, сохранившейся во время менструации, в регенерирующую слизистую оболочку тела матки происходит благодаря дегидратации в сочетании с апоптозом.
- **Слизистая оболочка тела матки неполноценной стадии секреции.** Отставание циклических преобразований эндометрия по отношению к дню менструального цикла, а также отсутствие последовательности изменений в эпителиальном и стромальном компонентах эндометрия во время средней и поздней стадии секреции обусловлены нарушением соотношения между уровнем эстрогенов и прогестерона в крови и другими факторами. Спорадически наблюдается у молодых женщин, частота её с возрастом увеличивается.

К патологии тела матки относятся воспалительные заболевания, опухолеподобные состояния и доброкачественные опухоли, гиперпластические изменения эндометрия и злокачественные поражения (включая метастазы раковых поражений яичников, карцином МЖ и ЖКТ).

## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**МКБ:** N71 Воспалительная болезнь матки, кроме шейки матки.

## ЭНДОМЕТРИТ

Различают острый и хронический, специфический и неспецифический эндометрит. Инфицирование может происходить восходящим (через цервикальный канал), нисходящим (при воспалении маточных труб), гематогенным путём.

- **Острый эндометрит** (МКБ: O08.0 Инфекция половых путей и тазовых органов, вызванная абортom, внематочной и молярной беременностью) обычно развивается после родов или искусственного прерывания беременности и вызывается преимущественно стрепто- и стафилококками. Отмечаются серозные, сукровичные или гнойные выделения из половых путей, болезненность матки на фоне гипертермии, учащение пульса, познобливания.

**Микроскопия.** Выраженная инфильтрация ПЯЛ сопровождается распадом ткани эндометрия; очаговая инфильтрация с образованием микроабсцессов; со временем возможно развитие пиометры.

- **Хронический эндометрит** (МКБ: N71.1 Хроническая воспалительная болезнь матки) не имеет характерной картины, у части женщин протекает без клинических симптомов, у других отмечается меноррагия.

**Микроскопия.** Инфильтрат состоит из переменного числа лимфоцитов, плазмочитов, лейкоцитов, гистиоцитов в строме, вокруг маточных желёз и кровеносных сосудов, обязательна идентификация плазмочитов. Клетки стромы веретенообразные, расположены вокруг желёз, отсутствует синхронность преобразования железистого и стромального компонентов в лютеиновую фазу цикла. Длительно текущий хронический эндометрит может привести к образованию диспластической слизистой оболочки тела матки, развитию внутриматочных сращений. Может быть причиной бесплодия, самопроизвольного прерывания беременности, привычных выкидышей.

## ТУБЕРКУЛЁЗ ЭНДОМЕТРИЯ

Туберкулёз эндометрия [МКБ: N74.1\* Воспалительные болезни женских тазовых органов туберкулёзной этиологии (A18.1+)] наблюдается у женщин в основном детородного возраста (страдающих туберкулёзом лёгких). Для диагностики туберкулёза желательна идентификация микобактерий туберкулёза (культура и другие методы исследования). В условиях антимикробной терапии гранулёмы подвергаются гиалинозу, но признаки воспаления в слизистой оболочке тела матки могут сохраняться на протяжении многих лет.

## ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

**МКБ:** D26 Другие доброкачественные новообразования матки.

### Полип

Полип образуется в результате роста очаговой гиперплазии базального слоя эндометрия. У женщин детородного возраста появляются пред-, пост- и межменструальные кровянистые выделения, обильные и затяжные менструации, в постменопаузе — кровянистые выделения. У части женщин полип эндометрия клинически не проявляется. Размеры полипов переменны, они могут быть единичными и множественными (около 20%), наиболее часто располагаются в дне и углах тела матки.

**Микроскопия.** В зависимости от соотношения железистого и стромального компонентов и пролиферативной активности эпителия различают железисто-фиброзные, железистые, фиброзные, аденоматозные полипы, а также полип, покрытый функциональным слоем эндометрия, прорастающий циклические изменения, свойственные двухфазному менструальному циклу. Отличительными особенностями полипа являются расположенный в основании «клубок» сосудов с утолщённой стенкой и неравномерно распределённые железы различной формы и величины, выстланные индифферентным эпителием или эпителием пролиферативного типа. Полип, в строме которого имеются ГМК, — *аденоматозный*. В полипах возможно развитие очагового аденоматоза с участками плоскоклеточной метаплазии.

**Полип слизистой оболочки истмической части матки** отличается наличием желёз с эндометриальным и эндоцервикальным эпителием и более плотной фиброзной стромой, покрыт однорядным высоким цилиндрическим и кубическим эпителием.

- При осложнениях в виде перекрута ножки, нарушения кровообращения в полипах наблюдаются кровоизлияния, воспалительные изменения, некрозы.
- Полипы редко подвергаются озлокачествлению (не более 0,5%), но являются одним из факторов риска развития аденокарциномы эндометрия.
- Полипэктомия и выскабливание эндометрия целесообразно производить при гистероскопии, поскольку неполное удаление ножки полипа приводит к так называемому «рецидиву». Пожилым женщинам с аденоматозным полипом эндометрия показана гистерэктомия.

### Атипичная полиповидная аденомиома

**Макроскопически** имеет сходство с полипом, располагается преимущественно в истмической части матки.

**Микроскопия.** Аденомиома состоит из неправильной формы желёз, окружённых ГМК. Клетки железистого эпителия с полиморфизмом ядер, потерей ими полярности, эозинофильной цитоплазмой, нередко отмечается плоскоклеточная метаплазия.

Поражение доброкачественное, может быть удалено при выскабливании слизистой матки у женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию.

### Лейомиома

Лейомиома (МКБ: D25 Лейомиома матки) — наиболее частая опухоль тела матки у женщин старше 35 лет. Патогенез остаётся неясным. В зависимости от числа узлов, их величины и локализации (подслизистые, интрамуральные и субсерозные узлы) в клинической картине преобладают жалобы на боли, мено- и метроррагию, дисменорею, нарушение мочеиспускания. Отмечаются спонтанные выкидыши, отслойка плаценты во время беременности.

**Микроскопия.** Лейомиома состоит из пучков ГМК, идущих в различном направлении, между пучками переменное количество соединительной ткани, характеризуется экспрессией мышечно-специфического актина,  $\alpha$ -гладкомышечного актина и десмина. Нередки дистрофические изменения в виде отёка, кровоизлияний, гиалиноза, фиброза, некроза, отложения извести, очагового скопления жировых клеток.

### Варианты лейомиомы

- **Причудливая лейомиома.** Дистрофические изменения в лейомиоме сопровождаются появлением многочисленных гигантских многоядерных клеток с увеличенными гиперхромными ядрами, митозы отсутствуют или единичные. Нередко наблюдается у женщин с анамнестическими указаниями на беременность или приём гормональных контрацептивов.
- **Клеточная лейомиома** — опухоль с высоким содержанием ГМК и низким — соединительной ткани.
- **Эпителиоидная лейомиома** мягкая, имеет желтоватый или серый цвет, нередко представляет единственный узел. Выделяют следующие типы: лейомиобластома, светлоклеточная лейомиома, сетевидная микроопухоль.

**Лейомиобластома** состоит из скоплений относительно крупных округлых клеток со слабо базофильной цитоплазмой среди гиалинизированной стромы.

**Светлоклеточная лейомиома** состоит из полигональных клеток эпителиоидного вида со светлой цитоплазмой.

**Сетевидная микроопухоль** состоит из тяжей или очагов мелких клеток округлой формы со светлыми везикулярными ядрами и скудной цитоплазмой, разделённых прослойками соединительной ткани. Нередко в опухоли можно обнаружить все 3 типа эпителиоидной лейомиомы.

- **Миксоидная лейомиома.** Между ГМК отмечается значительное содержание аморфного миксоидного материала.
- **Сосудистая лейомиома** отличается наличием многочисленных крупных сосудов с мышечной стенкой.
- **Липолейомиома** — лейомиома со значительным содержанием жировых клеток.
- **Диффузный лейомиоматоз.** Стенки матки увеличены в связи с наличием множества мелких узелков (обычно менее 1 см).
- **Внутривенный лейомиоматоз.** Гладкомышечная опухоль характеризуется наличием червеобразных образований в венах матки.

### Аденомиоз

Аденомиоз (МКБ: N80.0 Эндометриоз матки) — опухолеподобное состояние, при котором эндометриальные железы с окружающей их цитогенной стромой располагаются в миометрии, преимущественно в его подслизистом отделе на глубине ниже 0,2–0,25 см от уровня соединения эндо- и миометрия. У большинства больных развитие аденомиоза связано с пенетрацией железистого и стромального компонентов базального слоя эндометрия в миометрий, у части — с метаплазией мультипотентных мезенхимальных клеток миометрия или в связи с диссеминацией фрагментов эндометрия по сосудистой системе в миометрий. Поражение может быть диффузным или очаговым.

Основные жалобы — гипер-, полименорея и альгодисменорея, иногда на бесплодие. Матка увеличена в связи с гипертрофией мышечной ткани вокруг эндометриальных очагов. На разрезе стенка матки ячеистого строения, с «глазками» синюшного цвета.

**Микроскопия.** В ткани миометрия располагаются железы с эпителием эндометриального типа без признаков функциональной активности или с нерезкой пролиферативной активностью. Окружающая строма состоит из фибробластоподобных клеток с вариабельным содержанием коллагеновых волокон, гистиоцитов, лимфоцитов, мелких кровеносных сосудов. Возможна структурная перестройка гетерото-

пического эндометрия по типу очагового аденомиоза или атипической гиперплазии, иногда в сочетании с плоскоклеточной метаплазией. Злокачественное перерождение в очагах эктопического эндометрия наблюдается редко, несколько чаще — рост аденокарциномы эндометрия в очаг аденомиоза.

При лечении учитывают возраст больной, преморбидный фон, выраженность клинических проявлений, длительность заболевания и наличие сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии. Клинические симптомы поражения могут быть предотвращены с помощью назначения НПВС, прогестинов, пероральных контрацептивов.

### ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Гиперпластический процесс (МКБ: N85 Другие невоспалительные болезни матки, за исключением шейки матки) может развиваться в базальном и функциональном слоях эндометрия, быть диффузным или очаговым.

#### Очаговая гиперплазия базального слоя эндометрия

Очаговая гиперплазия базального слоя эндометрия развивается преимущественно в неизменённом эндометрии. У части (18%) больных патология наблюдается в изменённой слизистой оболочке тела матки, свидетельствующей об ановуляции.

**Микроскопия.** В базальном слое эндометрия располагаются железы, выстланные однорядным цилиндрическим эпителием с относительно гиперхромными ядрами и небольшим количеством цитоплазмы. Распределение желёз неравномерное, строма между ними из коллагеновых волокон, менее богата клеточными элементами (по сравнению с функциональным слоем эндометрия), кровеносные сосуды с утолщённой стенкой.

#### Гиперплазия функционального слоя эндометрия

Гиперплазия функционального слоя эндометрия сопровождается дисфункциональными маточными кровотечениями. Гормональный статус больных характеризуется нарушением цикличности функционирования системы гипоталамус—гипофиз—яичники и относительно устойчивым уровнем эстрогенов в крови (абсолютная или от-

носительная гиперэстрогения). Ациклические кровянистые выделения обусловлены сосудистыми изменениями в гипер-плазированной эндометрии: под воздействием эстрогенов в слизистой тела матки развивается застойное полнокровие, изменяется проницаемость стенки сосудов, развиваются тканевая гипоксия и другие метаболические нарушения, приводящие к появлению некроза. У женщин детородного возраста гиперплазия эндометрия обычно отмечается у больных с синдромом поликистозных яичников и страдающих ожирением. У части больных развитие гиперплазии эндометрия обусловлено гормонально-активной (эстрогенпродуцирующей) опухолью яичника.

В соответствии с гистологической классификацией ВОЗ [39], различают простую гиперплазию эндометрия, сложную (аденоматозную) гиперплазию, простую атипическую гиперплазию эндометрия и сложную атипическую гиперплазию (аденоматозную гиперплазию с атипией железистого эпителия).

• **Простая гиперплазия эндометрия.** Слизистая оболочка тела матки с многочисленными железами различной формы и величины, включая кистознорасширенные, распределение их неравномерное, железистый эпителий с признаками пролиферации, строма цитогенного характера, богата клеточными элементами, среди которых отмечается рассеянная инфильтрация лимфоцитами с примесью нейтрофильных лейкоцитов. Одной из отличительных особенностей является застойное полнокровие с расширением капилляров, особенно в поверхностном отделе эндометрия. В кровеносных сосудах содержатся гиалиновые тромбы, в прилежащей ткани эндометрия нередко отмечаются некротические изменения.

• **Сложная (аденоматозная) гиперплазия эндометрия** (рис. 17-3 на вклейке) отличается от простой гиперплазии структурной перестройкой железистого компонента. Железы многочисленные, «ветвящегося» вида, эпителий пролиферативного типа, митозы обычно менее 5 в 10 полях зрения при большом увеличении. Ядра железистого эпителия палочковидной формы, с равномерно распределённым хроматином, цитоплазма в незначительном или небольшом количестве, базофильная. Строма богата клеточными элементами, рассеянная инфильтрация лейкоцитами, на отдельных участках отёк. Кровеносные сосуды местами с фибриновыми тромбами. Структурно-функци-

ональные особенности эпителия маточных желёз при сложной гиперплазии не отличаются от таковых при простой гиперплазии. На основании структурных особенностей сложную гиперплазию следует отнести к патологическим процессам с нарушением гистотипической дифференцировки. Развитие аденокарциномы эндометрия отмечается у 3% больных.

• **Простая атипическая гиперплазия эндометрия** (рис. 17-4 на вклейке) отличается от сложной атипической гиперплазии отсутствием компактного расположения желёз («спинка к спинке») и атипии клеток железистого эпителия. Железы (благодаря ветвлению) имеют причудливый вид. Железистый эпителий цилиндрический, двух-, трёх- и четырёхрядный, местами с формированием папиллоподобных выростов в направлении просвета маточных желёз, митотическая активность относительно высокая. Ядра железистого эпителия палочковидной формы, гиперхромные, с равномерным распределением хроматина, цитоплазма в небольшом количестве, базофильная. Строма местами плотная вследствие повышенного содержания коллагеновых волокон, на других участках с отёком, инфильтрацией лимфоцитами. Кровеносные сосуды с явлениями стаза, фибриновыми тромбами. Развитие аденокарциномы эндометрия наблюдается у 8% больных.

• **Сложная атипическая гиперплазия эндометрия** (аденоматозная гиперплазия с атипией железистого эпителия). Свойственны дезорганизация эпителия маточных желёз (рис. 17-5 на вклейке) и изменение тинкториальных свойств цитоплазмы клеток. Эпителиальные клетки отличаются тенденцией к нарушению цитотипической дифференцировки. Железы располагаются близко друг к другу, преимущественно причудливого вида с пальцеобразными выростами в направлении стромы. Ядра эпителиальных клеток различной величины, просветлённого вида с неравномерным распределением хроматина, нередко с ядрышками. Расширение спектра патологических митозов. Цитоплазма клеток железистого эпителия в относительно большом количестве, преимущественно оксифильная. Строма представлена узкими прослойками соединительной ткани и фибробластоподобными клетками, имеются лимфоциты, местами наблюдается отёк. Кровеносные сосуды чаще тонкостенные, отдельные — с фибриновыми тромбами. Развитие вы-

сокодифференцированной аденокарциномы можно ожидать у 30% больных.

**Прогноз** при гиперпластических поражениях эндометрия зависит от вида гиперплазии, возраста больных, преморбидного фона, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии. При сложной атипической гиперплазии эндометрия, особенно у женщин в перименопаузе, целесообразно проведение гистерэктомии. В более молодом возрасте (при отсутствии атипичии клеток железистого эпителия в гиперплазированном эндометрии) возможна терапия прогестинами в условиях клинического наблюдения и повторного исследования биоптатов эндометрия с целью контроля эффективности терапии.

#### Метапластические изменения железистого эпителия

Метапластические изменения железистого эпителия нередко наблюдаются при гиперпластических процессах эндометрия. Метаплазия представляет собой замещение одного дифференцированного типа клеток другим типом, не свойственным данной локализации.

- **Плоскоклеточная метаплазия**, включая образование морул, имеет сходство с метапластическим плоским эпителием шейки матки, реже наблюдаются образование зрелого плоского эпителия с гранулами кератина в цитоплазме клеток и межклеточными мостиками и формирование «жемчужин».
- **Муцинозная метаплазия**. Появляется высокий цилиндрический эпителий эндоцервикального (часто) или кишечного (редко) типа.
- **Мерцательноклеточная метаплазия**. В эпителии появляются многочисленные мерцательные клетки. Эпителиальная выстилка желёз отчасти имеет сходство с эпителием эндосальпинкса.
- **Метаплазия с появлением клеток типа «сапожного гвоздя с большой шляпкой»**. Чаще отмечается в покровном и железистом эпителии регенерирующего эндометрия.
- **Светлоклеточная метаплазия** наблюдается в железах и на поверхности эндометрия, появляются полигональные клетки со светлой цитоплазмой, содержащие гликоген.
- **Эозинофильная метаплазия**, включая онкоцитарную. Железы частично или полностью выстланы клетками с мелкими везикулярными яд-

рами и обширной эозинофильной цитоплазмой, иногда зернистой (онкоциты).

- **Поверхностные синцитиальные изменения и папиллярная метаплазия**. На поверхности эндометрия появляются структуры из эозинофильных клеток, напоминающие синцитий или имеющие вид папиллярных образований с мелкими кистозными пространствами, содержащими ПЯЛ. Нередко отмечаются при распаде и репаративном процессе в эндометрии.

#### ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

МКБ: С54.1 Злокачественное новообразование эндометрия.

#### Аденокарцинома эндометрия

Аденокарцинома эндометрия составляет почти 90% злокачественных опухолей тела матки. Выделяют 2 патогенетических варианта развития карциномы эндометрия: так называемые гормонозависимый и гормоннезависимый (автономный). Для 1-го варианта, который наблюдается у 60–70% больных, свойственны длительное воздействие эстрогенов, отсутствие беременностей и родов, угнетение овуляции, позднее наступление менопаузы, эндокринно-метаболические нарушения в виде ожирения, липидемии, СД, феминизирующие опухоли яичника, овариальная стромальная гиперплазия и гипертеккоз. Второй вариант отличается тем, что менструальная функция не нарушена, менопауза обычно наступает ранее 50-летнего возраста, слизистая оболочка тела матки атрофична, в условиях иммунодепрессии отсутствуют эндокринные и метаболические нарушения, строма яичников фиброзная.

- При гормонозависимом варианте отмечаются длительная клиническая симптоматика, развитие опухоли в пре- и перименопаузе, высокая степень дифференцировки аденокарциномы, поверхностная инвазия, невысокая потенция к метастазированию, высокая чувствительность к прогестинам и относительно благоприятный прогноз.
- Для второго варианта свойственны короткая продолжительность симптомов, развитие опухоли в постменопаузе, низкая степень дифференцировки и глубокая инвазия, значительная склонность к метастазированию, невысокая чувствительность к прогестинам и сомнительный прогноз [101].

Аденокарцинома располагается на внутренней поверхности тела матки, при экзофитном росте нередко отмечается изъязвление, при эндофитном происходит увеличение объёма матки.

**Микроскопия.** Различают высоко-, умеренно- и низкодифференцированную аденокарциному. Степень дифференцировки опухоли определяют на основании величины солидных участков (не более 5% — высокодифференцированная, 6–50% — умеренно- и более 50% — низкодифференцированная) и выраженности атипичии ядер эпителиальных клеток. Эпителий в высоко- и умереннодифференцированных аденокарциномах состоит из цилиндрических клеток с овальными или вытянутыми ядрами с относительно равномерным распределением хроматина и базофильной цитоплазмой. В низкодифференцированных опухолях клетки с выраженной анаплазией, полиморфными ядрами с неравномерно распределённым грубым хроматином, наличием ядрышек. По мере снижения дифференцировки опухоли строма утрачивает цитогенный характер, становится волокнистой, располагается в виде узких прослоек между железистыми структурами.

**Варианты** высокодифференцированной аденокарциномы: *папиллярная ворсинчато–железистая* аденокарцинома эндометрия (необходимо отличать от серозной и светлоклеточной папиллярных аденокарцином, которым свойственно более агрессивное течение) и *секреторная* аденокарцинома, железистый компонент которой имеет некоторое сходство с таковым в слизистой оболочке тела матки ранней стадии секреции.

• **Аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой** (аденоакантома и железисто-плоскоклеточная карцинома). Определение дифференцировки аденокарциномы с плоскоклеточной дифференцировкой производится на основании железистого компонента. Клинические особенности (частота ожирения, гипертензии, СД и др.) идентичны таковым при аденокарциноме эндометрия без плоскоклеточной дифференцировки.

В высокодифференцированной аденокарциноме с плоскоклеточной дифференцировкой обычно преобладает железистый компонент, а скопления клеток плоского эпителия имеют сходство с эпителиальными клетками при плоскоклеточной метаплазии, они располагаются в железистых структурах. В низкодифференцированной аденокарциноме клетки плоскоклеточного компонента с атипизмом, нередко отмечается их рост за пределы

железистых структур. В отличие от морфологически доброкачественного плоскоклеточного компонента (аденоакантома), злокачественный плоскоклеточный компонент (аденосквамозная карцинома) характеризуется одним или более из следующих признаков: стандартные цитологические признаки злокачественности, митозы, деструктивная стромальная инфильтрация. При преобладании железистого компонента последний низкодифференцированный. В дифференциальной диагностике между железистым и плоскоклеточным компонентами в солидных участках опухоли необходимо использовать критерии идентификации плоскоклеточных элементов на основании стандартных методов окраски (признаки кератинизации, межклеточные «мостики» и др.). Лечение больных аденокарциномой с плоскоклеточной дифференцировкой идентично таковому при эндометриоидной аденокарциноме.

- **Серозная аденокарцинома.** Экзофитная папиллярная опухоль наблюдается преимущественно в постменопаузе. Развивается на фоне атрофии матки, нередко в полипе эндометрия. Структурные особенности опухоли имеют сходство с серозной аденокарциномой яичника. Отмечаются глубокая инвазия в миометрий, наличие опухолевой ткани в сосудах. Прогноз неблагоприятный.
- **Светлоклеточная аденокарцинома.** Опухоль солидного строения, состоит из крупных светлых клеток в сочетании с клетками с эозинофильной цитоплазмой. Папиллярный, тубулярный и кистозный варианты преимущественно содержат клетки типа «сапожного гвоздя с большой шляпкой». Кистозные образования опухоли могут быть выстланы уплощёнными клетками. Клетки опухоли характеризуются выраженной атипичией ядер, в цитоплазме содержится гликоген. Отличается глубоким инвазивным ростом. Прогноз неблагоприятный. Лечение не отличается от такового при эндометриоидной карциноме.
- **Муцинозная аденокарцинома** в структурном отношении имеет сходство с муцинозной аденокарциномой шейки матки. Опухоль обычно высокодифференцированная, с минимальной инвазией, поэтому имеет более благоприятный исход по сравнению с эндометриоидной аденокарциномой.
- **Смешанная карцинома** — карцинома (иная, чем аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой), в которой один или более типов опухолевой ткани составляет по крайней мере 10% опухоли. Оптимальный диагноз смешанной аденокарциномы — на удалённой матке. Когда карцинома рассматривается как смешанная,

необходимо указать основной и иной типы опухолей и их соотношение.

- **Недифференцированная карцинома** — опухоль без признаков железистой или плоскоклеточной дифференцировки. В основном наблюдается крупно- и мелкоклеточная недифференцированные карциномы, реже — гигантоклеточная и веретенкоклеточная.

## НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

### Лейомиосаркома

Лейомиосаркома — обычно солитарное образование (75%), интрамуральное, мягкой консистенции, с нечёткой границей, очагами некроза и кровоизлияний.

**Микроскопия.** Пучки ГМК с ядрами разной формы и величины с грубыми гранулами хроматина и наличием ядрышек. Отличаются повышенной митотической активностью (10 митозов и более в 10 полях зрения при большом увеличении), включая патологические митозы. Однако гладкомышечные опухоли с 5 митозами и более в 10 полях зрения при большом увеличении и атипизмом клеток также относятся к лейомиосаркомам. Для опухолевой ткани характерна инвазия в соседний миометрий. Лейомиосаркома может состоять из эпителиоидных клеток (*эпителиоидная лейомиосаркома*) или отличаться содержанием миксоидного материала (*миксоидная лейомиосаркома*).

### Эндометриальные стромальные опухоли

- **Эндометриальный стромальный узелок** — доброкачественная опухоль диаметром 4–6 см, имеет округлую форму, желтоватого или тёмно-коричневого цвета, с чёткими границами, состоит из клеток, имеющих сходство с клетками стромы эндометрия в стадии пролиферации, полиморфизм и атипия отсутствуют. Нередко локализуется в миометрии. Прогноз благоприятный, но необходимо удаление матки для исключения инфильтративного роста.
- **Эндометриальная стромальная саркома** (низкой и высокой степени злокачественности) наблюдается в основном в пременопаузе. Полиповидная опухоль с нечёткими границами, мягкой консистенции, тёмно-коричневого цвета, с инвазивным ростом в миометрий или локализуется в последнем. Нередко наблюдаются кровоизлияния и некроз.

- **Эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности** отличается от эндометриального стромального узелка инфильтрирующим ростом в виде «полос» и «узелков». Состоит из клеток, сходных с таковыми стромы эндометрия стадии пролиферации, хорошо васкуляризирована, с многочисленными артериолами, отличается инвазией в лимфатические сосуды (отсюда прежнее наименование — эндолимфатический стромальный миоз), митозы немногочисленные, возможно наличие железистых структур. Отдельные участки опухоли могут иметь сходство с опухолями полового тяжа и стромы яичника. Позитивна в отношении виментина, во многих опухолях обнаружена экспрессия десмина и гладкомышечного актина, в части опухолей — эпителиальных маркёров. Благодаря содержанию эстрогенных и прогестероновых рецепторов возможно лечение прогестинами. Одна из особенностей опухоли — рецидив или метастазы, которые обнаруживаются через много лет (15 и более) после оперативного лечения.

- **Эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности.** Клеточные элементы с более выраженным атипизмом, везикулярными ядрами с грубыми гранулами хроматина и ядрышками, многочисленные митозы (10–20 в 10 полях зрения при большом увеличении), обширные кровоизлияния и участки некроза. Прогноз неблагоприятный, лечение состоит в сочетании хирургического вмешательства, рентгено- и химиотерапии.

## СМЕШАННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

- **Аденофиброма** — доброкачественная опухоль эндометрия, обычно полиповидной формы, развивается преимущественно у женщин в постменопаузе. Состоит из железистых структур и мелких кистозных образований, выстланных цилиндрическим или кубическим эпителием мюллерова типа, в отдельных железах возможны очаги плоскоклеточной метаплазии, строма фиброзная, с примесью эндометриальных стромальных клеток. Рекомендуются удаление матки, поскольку при неполном удалении опухоли отмечается рецидив патологического процесса.
- **Аденомиома** — доброкачественная опухоль, состоящая из желёз эндометриального типа и ГМК.

- **Аденосаркома** состоит из доброкачественного эпителиального и злокачественного стромального компонентов. В морфологическом и клиническом отношении имеет сходство со злокачественной цистосаркомой МЖ. Нередко поражение локализуется в эндометрии, хотя возможна глубокая инвазия в миометрий с вовлечением сосудов. Эпителиальный компонент характеризуется наличием папиллярных формирований, кистозно-расширенных и щелевидных железистых структур. Строма состоит из клеток, напоминающих фибробласты, с примесью эндометриальных стромальных клеток. Атипические фибро-бласты наиболее многочисленны вокруг железистых структур. Местами наблюдаются очаговые кровоизлияния, некроз, скопления пенистых клеток, ГМК, участки фиброза и гиалиноза. В стромальном компоненте возможны гетерологические структуры — хрящ, поперечнополосатые мышцы.
- **Карциносаркома** (злокачественная мезодермальная смешанная опухоль; злокачественная мюллерова смешанная опухоль) наблюдается преимущественно у пожилых женщин. Состоит из низкокодифференцированных карцино- и саркоматозного компонентов с преобладанием последнего.

В гомологичной карциносаркоме эпителиальный компонент представлен преимущественно клетками эндометриального типа, но можно наблюдать и плоскоклеточный эпителий серозного, светлоклеточного и муцинозного типов, стромальный компонент — с эндометриальной стромальной саркомой, фибросаркомой, лейомиосаркомой.

В гетерологической карциносаркоме наиболее часто наблюдается рабдомиосаркома, реже — хондросаркома, остеосаркома и липосаркома.

Учитывая пути распространения и иммунофенотип опухоли, карциносаркомы матки рассматриваются как истинные метапластические карциномы. Прогноз зависит от стадии распространения опухоли и, как правило, неблагоприятный.

## БОЛЕЗНИ МАТОЧНЫХ ТРУБ\*

Маточные трубы — парные органы брюшной полости длиной 9—11 см, расположены в складке брюшины и открываются с одной стороны в маточную полость, с другой — в брюшную. Различают ампулярный, истмический и интрамуральный отделы. За брюшным отверстием трубы располагаются фимбрии, сокращение мышц которых способствует приближению трубы к

месту овуляции. Стенка трубы состоит из слизистой (эндосальпинкс), мышечной (миосальпинкс) и серозной оболочек.

**Эндосальпинкс** представлен складками, высота и ветвистость которых усиливается по направлению к овариальному концу трубы. Трубный однорядный цилиндрический эпителий состоит из мерцательных, секреторных и вставочных («штифтообразных») клеток и лимфоцитов (Т-супрессоры). Число мерцательных клеток в слизистой оболочке маточной трубы увеличивается по направлению к брюшному отверстию, секреторных — к маточному. Секреторные клетки создают в просвете маточной трубы условия, способствующие сохранению жизнедеятельности гамет и оплодотворению. Перемещение оплодотворенной яйцеклетки внутри маточной трубы осуществляется благодаря сокращениям ГМК, биению ресничек и току жидкости.

**Миосальпинкс** включает наружный продольный и внутренний циркулярный слои ГМК, в интрамуральном отделе к ним присоединяется подслизистый продольный слой.

**Кровоснабжение.** Трубная ветвь маточной артерии, анастомоз с трубной ветвью яичниковой артерии. Отток крови осуществляется по венам, идущим параллельно артериям в мезосальпинксе.

Патология маточных труб: воспалительные заболевания, истмический нодозный сальпингит, опухолеподобные поражения, первичные доброкачественные и злокачественные опухоли. Вторичные опухоли в виде метастазов наблюдаются чаще (в основном метастазы из аденокарцином яичников, тела и шейки матки, а среди экстрагенитальных органов — из МЖ и ЖКТ).

### ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Воспаление маточных труб (сальпингит) — одно из наиболее частых гинекологических заболеваний, нередко в воспалительный процесс вовлекаются и яичники (сальпингоофорит). В этиологии сальпингита основное значение придаётся полимикробному фактору. Распространение инфекции происходит восходящим путём из матки, что приводит к развитию эндосальпингита, реже — через лимфатические и кровеносные сосуды (послеродовая и послеабортные инфекции), что сопровождается появлением перисальпингита.

- **Острый сальпингит** (МКБ: N70.0 Острый сальпингит и оофорит) обычно бывает двусторонним. Маточные трубы с застойными явлениями, покрыты фибринозным экссудатом. Просвет трубы с серозным или серозно-гнойным содержимым.

\* Автор раздела «Болезни маточных труб» — Н.И. Кондриков.



**Микроскопия.** Складки эндосальпинкса с отёком и выраженной инфильтрацией ПЯЛ, полнокровными сосудами, очагами изъязвления, эпителиальные клетки дистрофически изменены. Полнокровные сосудов, отёк и инфильтрация ПЯЛ имеются и в миосальпинксе. На наружной поверхности труб участки с наложением фибрина. По мере усиления процесса репарации постепенно увеличивается число лимфоцитов и плазмочитов, возможно формирование лимфоидных фолликулов. Изменения маточных труб при остром сальпингите могут завершиться образованием пиосальпинкса и даже тубоовариального абсцесса или приводят к срастанию складок слизистой оболочки и появлению спаек на серозном покрове труб, которые свойственны хроническому сальпингиту.

- **Хронический сальпингит** (МКБ: N70.1 Хронический сальпингит и оофорит) у большинства развивается после острого сальпингита. Маточные трубы извитые, с перетяжками, наличием мелких, рыхлых или более крупных и плотных спаек на наружной поверхности, с срастанием складок эндосальпинкса различной степени выраженности, иногда с образованием полостей переменной величины (*псевдофолликулярный сальпингит*), разрастанием соединительной ткани и рассеянной (местами очаговой) инфильтрацией лимфоцитами во всех слоях труб. При выраженных фиброзных изменениях во всех слоях маточные трубы выглядят атрофичными.
- **Пиосальпинкс** (МКБ: N70 Сальпингит и оофорит) образуется при облитерации трубы в медиальном и латеральном отделах, просвет её заполнен гнойным экссудатом. Стенка трубы гипертрофирована, отёчная, с обильной инфильтрацией лимфоцитами, плазмочитами, ПЯЛ, гистиоцитами.
- **Гидросальпинкс** (МКБ: N70.1 Хронический сальпингит и оофорит) формируется в результате накопления транссудата в ампулярном отделе трубы, сопровождается значительным расширением последнего, уменьшением числа, высоты и ветвистости эндосальпинкса, истончением миосальпинкса, его замещением соединительной тканью. Реконструктивно-пластические операции не всегда приводят к восстановлению функции маточной трубы.
- **Гематосальпинкс** (МКБ: N83.6 Гематосальпинкс) в структурном отношении мало отличается от гидросальпинкса, исключая наличие крови в расширенном ампулярном отделе трубы.
- **Туберкулёз маточных труб** [МКБ: N74.1\* Воспалительные болезни женских тазовых органов туберкулёзной этиологии (A18.1+)]. Инфицирование происходит путём распространения

микобактерий туберкулёза из очагов первичного поражения в лёгких и других органов и приводит к развитию гранулематозного воспаления. При туберкулёзе маточных труб нередко выражены пролиферативные изменения эндосальпинкса типа атипической гиперплазии.

- **Актиномикоз маточных труб** (МКБ: A42.8 Другие актиномикозы). Макроскопически определяется крупный фиброзный очаг в спайках, присутствуют свищи, в просвете трубы содержится гной. При микроскопическом исследовании в стенке абсцесса содержатся многочисленные гистиоциты, лимфоциты, плазмочиты, очаги из филаментозных структур и гранул серы, для обнаружения которых нередко необходимо исследование большого числа срезов.

#### **Истмический нодозный сальпингит**

Считается, что истмический нодозный сальпингит (МКБ: N70.9 Сальпингит и оофорит неуточнённые) — дивертикулёз. Этиология неизвестна. До становления менструальной функции не наблюдается. Стенка маточных труб в области истмического отдела значительно утолщена, среди гиперплазированной и гипертрофированной мышечной ткани имеются мелкие полости, выстланные эпителием трубного типа. Распределение полостей неравномерное, некоторые могут располагаться вблизи серозного покрова. В мышечной ткани можно наблюдать рассеянную инфильтрацию лимфоцитами и отдельные плазмочиты.

#### **Опухолоподобные поражения и доброкачественные опухоли**

Опухолоподобные поражения и доброкачественные опухоли (МКБ: D28.2 Доброкачественное новообразование маточных труб и связок) встречаются относительно редко.

- **Эндометриоз** преимущественно наблюдается в области серозного покрова и в миосальпинксе.
- **Лейомиома.** В морфологическом отношении не отличается от таковой в теле матки.
- **Аденоматозная опухоль** (доброкачественная мезотелиома) располагается в миосальпинксе или субсерозном слое маточных труб. Клиническая симптоматика отсутствует, обнаруживается при исследовании хирургического материала. Идентична подобной опухоли в теле матки у женщин и эпидидимисе у мужчин. Ре-

цидива или метастазирования опухоли не отмечается.

### ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

**МКБ:** C57.0 Злокачественное новообразование фаллопиевой трубы.

- **Аденокарцинома** развивается обычно у пожилых женщин. Преимущественно локализуется в ампулярном отделе маточной трубы. Может быть солидного или папиллярного строения, часто с некротическими изменениями.

**Микроскопия.** В высокодифференцированной аденокарциноме эпителий сохраняет особенности трубного типа, которые утрачиваются по мере усиления атипизма клеток. В низкодифференцированной опухоли преобладают солидные структуры, среди которых встречаются кистозные полости с папиллярными образованиями. В структурном отношении большинство аденокарцином маточных труб имеет сходство с папиллярными серозными опухолями яичников, реже — с эндометриоидными аденокарциномами.

**Исход** неблагоприятный, в основном зависит от клинической стадии распространения опухоли.

- **Саркомы.** В основном находят фибро- или лейомиосаркомы типичного строения. Клинический исход почти всегда фатальный.
- **Карциносаркома** (гомо- или гетерологическая) не отличается от таковой в теле матки. Прогноз неблагоприятный.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ЯИЧНИКОВ\*

Яичники — парные органы малого таза, у женщин детородного возраста они имеют овоидную форму, размеры 3–5×1,5–3×0,6–1,5 см, их масса 5–8 г.

**Кровоснабжение:** яичниковая артерия. Отток крови из левой яичниковой вены осуществляется в левую почечную вену, из правой — в нижнюю полую вену. Лимфатические сосуды распределены в строме яичников независимо от кровеносных сосудов и образуют сплетение в области хилуса, соединённое с субовариальными сплетениями, которые связаны с лимфатическими ветвями маточной трубы и дна матки.

**Эпителий.** Поверхностный однорядный эпителий яичника состоит из видоизменённых мезотелиальных клеток кубической или цилиндрической формы, содержащих гликоген. Характеризуется наличием активности 17β-гидроксистероиддегидрогеназы и рецепторов эстрогенов, прогестерона и эпидермального фактора роста EGF, экспрессией цитокератина, виментина и десмоплакина, наличием опухолевых мар-

кёров СА 125 и СА 19–9. Эпителий отделён от стромы яичника базальной мембраной.

**Строма** яичника состоит из недостаточно чётко выделенных коркового и мозгового слоя и хилуса. В поверхностном отделе коркового слоя более компактная соединительная ткань образует белочную оболочку. Клетки стромы (интерстициальные клетки) веретенообразной формы, иммунореактивны в отношении виментина, актина и десмина и содержат рецепторы эстрогенов, прогестерона и тестостерона. В менопаузе объём яичника и число клеток стромы снижаются с одновременным увеличением коллагеновой ткани. Клетки стромы яичника способны к синтезу и выделению (помимо эстрогенов) мужских половых стероидов: основным продуктом является андростендион и в меньшем количестве — тестостерон и дегидроэпиандростерон.

### Развитие и дифференцировка фолликулов

**Примордиальные фолликулы** состоят из первичного овоцита диаметром 40–70 мкм, окружённого одним слоем уплощённых клеток гранулёзы на тонкой базальной мембране. Формирование когорты первичных фолликулов, включая доминантный, осуществляется на протяжении нескольких месяцев, наиболее интенсивно в лютеиновую фазу, предшествующую менструации, а также в течение следующей за ней фолликулярной фазы цикла. За исключением доминантного фолликула, рост которого завершается овуляцией, остальные фолликулы в процессе развития подвергаются атрезии.

**Первичный фолликул:** размеры овоцита увеличиваются, клетки гранулёзы приобретают кубическую или цилиндрическую форму.

**Вторичный (преантральный) фолликул:** вокруг овоцита отмечается пролиферация клеток гранулёзы с образованием 3–6 слоёв, начинают формироваться внутренняя (*theca interna*) и выраженная слабая наружная (*theca externa*) оболочки фолликула.

**Третичный (антральный) фолликул:** секреция жидкости клетками гранулёзы сопровождается увеличением фолликула, появлением в нём полости. Проллиферации подвергаются не только клетки гранулёзы, но и *theca interna*. Более интенсивная пролиферация клеток гранулёзы вокруг овоцита способствует образованию яйценосного бугорка.

**Преовуляторный фолликул** имеет в диаметре до 25 мм, содержит фолликулярную жидкость, представляющую собой плазму и секрет клеток гранулёзы, и частично возвышается над поверхностью яичника. Овоцит, окружённый прозрачной оболочкой с лучистым венцом из 1–2 слоёв радиально расположенных клеток гранулёзы, отделяется от яйценосного бугорка и располагается в фолликулярной жидкости. Клетки *theca interna*, как и интерстициальные клетки стромы, характеризуются экспрессией виментина и не содержат цитокератин.

**Овуляция** — процесс выхода овоцита с лучистым венцом в брюшную полость через постепенно расширяющееся отверстие в участке фолликула, возвышающегося над поверхностью

\* Автор раздела «Заболевания яичников» — Н.И. Кондриков.

яичника. В месте выхода овоцита образуется стигма, представляющая собой коагулированную фолликулярную жидкость, фибрин, кровь и соединительнотканые клетки, впоследствии — рубец.

**Менструальное жёлтое тело** образуется после овуляции фолликула, составляет в диаметре 1,5–2,5 см, с фестончатыми краями, в центре — кистозная полость с геморрагическим содержимым. Состоит из гранулёзо- и текалютеиновых клеток и так называемых К-клеток. Текалютеиновые клетки почти вдвое меньше гранулёзолутеиновых и располагаются по периферии жёлтого тела, особенно в участках сосудов, рост которых направлен к центру и сопровождается пролиферацией фибробластов, которые образуют слой, выстилающий центральную полость. К-клетки имеют отростчатый вид, базофильную цитоплазму и гиперхромное, пикнотичное неправильной формы ядро; не исключают, что они могут быть отнесены к Т-лимфоцитам.

**Жёлтое тело беременности** возникает при имплантации бластоцисты. В гранулёзолутеиновых клетках жёлтого тела беременности имеются мелкие эозинофильные коллоидные или гиалиновые тельца, число таких клеток увеличивается с прогрессированием беременности и снижается к родам. Они могут подвергаться обызвествлению, при этом данный процесс продолжается и в послеродовом периоде, с последующей резорбцией этих очагов. Число К-клеток наиболее высокое на 2–4-м месяцах беременности, затем их количество уменьшается. Текалютеиновые клетки перед родами почти не наблюдаются. С 5-го месяца беременности содержимое центральной полости коагулируется и облитерируется с разрастанием рыхлой соединительной ткани и гиалинозом. В послеродовом периоде инволюция жёлтого тела завершается его трансформацией в белое тело.

**Инволюция жёлтого тела** завершается образованием белого тела, которое сохраняется в течение нескольких месяцев. *Белое тело* состоит из плотной коллагеновой ткани с примесью фиброцитов, подвергается резорбции, которая прекращается перед менопаузой.

**Атрезия фолликулов** наблюдается ещё до рождения и продолжается в течение репродуктивного периода.

- Атрезия примордиальных, первичных и вторичных фолликулов начинается с дегенеративных изменений овоцита, впоследствии — клеток гранулёзы с последующим исчезновением фолликула.
- Атрезия третичных фолликулов сложнее, начинается со снижения пролиферации клеток гранулёзы, отторжения и гибели части их. Эти кистозно-атрезизирующиеся фолликулы существуют в течение различного периода времени, на протяжении которого дистрофически изменённый овоцит гибнет, базальная мембрана между клетками гранулёзы и *theca interna* утолщается, подвергается гиалинозу, клетки *theca interna* сохраняются, могут быть с признаками пролиферации и лютеинизации (сходными с текалютеиновыми клетками жёлтого тела). Со временем полость фолликула заполняется рыхлой соединительной тканью. Атрезия антрального фолликула заканчивается облитерацией и образова-

нием фиброзного тела (гиалиноз). Клетки *theca interna* превращаются в клетки стромы яичника. У женщин детородного возраста фиброзные тела подвергаются лизису.

Патологию яичников составляют воспалительные заболевания, пролиферативные изменения поверхностного эпителия яичника, неопухольные поражения яичника и разнообразные опухоли.

### Воспалительные заболевания

- **Оофорит** (МКБ: N70 Сальпингит и оофорит) почти всегда сочетается с сальпингитом. У большинства больных воспаление имеет полимикробную этиологию. В острой стадии воспаления яичник отёчный, гиперемирован, на поверхности — серозный экссудат, при хроническом — в спайках.

**Микроскопия.** В поверхностном отделе коркового слоя яичника — полнокровие сосудов, инфильтрация с преобладанием ПЯЛ, формирование микроабсцессов. При хроническом воспалении на поверхности яичника — фиброзные спайки, иногда с пролиферацией мезотелия, в строме — очаговые фиброзные изменения.

**Исход** часто благоприятный; осложнения — образование спаек (хронический периоофорит), тубоовариального абсцесса или абсцесса яичника.

- **Туберкулёз яичника** всегда вторичный. Туберкулёзные гранулёмы локализуются в корковом слое яичника.
- **Аутоиммунный оофорит** наблюдается у женщин репродуктивного возраста, обычно после стрессовой ситуации, сочетается с аутоиммунными заболеваниями (болезнь Аддисона, лимфоидный зоб Хашимото, ревматоидный полиартрит, миастения и другие). Патогенез заболевания сложный, связан с нарушением гуморального и клеточного иммунитета. Клинически проявляется нарушением менструального цикла, в сыворотке крови содержатся АТ к стероидпродуцирующим клеткам.

**Макроскопически** яичники могут быть увеличены с кистозно-атрезизирующимися фолликулами и мелкими фолликулярными кистами (ранняя фаза заболевания), после деструкции фолликулов величина яичников уменьшается.

**Микроскопия.** Основной морфологический признак — инфильтрация мононуклеарными клетками, особенно *theca interna* растущих и кистозно-атрезизирующихся фолликулов, интенсивность инфильтрации усиливается по мере роста фолликула. Инфильтрат состоит из лимфоцитов, плазмоцитов с примесью эозинофилов и гистиоцитов. Иммунофенотипически инфильтрат представлен Т- и В-лимфоцитами, поликлональными плазмоцитами, макрофагами и

естественными киллерами. Примордиальные фолликулы в патологический процесс не вовлечены. Отмечается инфильтрация лимфоцитами вокруг сосудов и нервов в области хилуса.

**Исход.** При отсутствии терапии развивается преждевременная менопауза в связи с гибелью фолликулов и фиброзными изменениями яичников.

### ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНОГО ЭПИТЕЛИЯ ЯИЧНИКА

**МКБ:** N83 Невоспалительные болезни яичника, маточной трубы и широкой связки матки.

- **Инклюзионные кисты** возникают вследствие инвагинации поверхностного эпителия в подлежащий корковый слой яичника с последующей потерей связи с поверхностью последнего.

**Микроскопия.** Большинство кист микроскопического размера, располагаются вблизи белочной оболочки изолированно или в виде скоплений, выстланы однорядным цилиндрическим эпителием эндосальпингеального типа, нередко с псаммомными тельцами.

- **Микропапиллоз** наблюдается на поверхности яичника у женщин позднего репродуктивного возраста и в постменопаузе, представлен мелкими, микроскопическими образованиями из овариальной стромы с гиалинозом, покрытыми однослойным поверхностным эпителием. Пролиферативные изменения поверхностного эпителия могут быть источником опухолей.

### Кисты

Этиология и патогенез разнообразны, могут развиваться вследствие воспалительного процесса, под воздействием гонадотропных гормонов. Многие кисты подвергаются регрессу в течение 2–3 мес.

- **Фолликулярная киста и киста жёлтого тела** (МКБ: N83.0 Фолликулярная киста яичника) наблюдаются до наступления менопаузы. Размеры кист от 3 до 8 см (кистозное образование диаметром 2,5 см может являться кистозно-атрезирующимся фолликулом), одиночные или множественные, одно- или двухсторонние.

**Микроскопия.** Фолликулярная киста выстлана слоем клеток гранулёзы, клетки гранулёзы и *theca interna* могут быть лютеинизированы. Стенка кисты жёлтого тела фестончатого вида, состоит из крупных гранулёзо- и мелких текалютеиновых клеток.

**Кистозное жёлтое тело беременности** характеризуется наличием в гранулёзолутеиновых клетках гиалиновых телец и очагов обызвествления. Инволюция фолликулярной кисты завершается

образованием фиброзного тела, кисты жёлтого тела — белого тела, иногда кистозного.

- **Текалютеиновые кисты** (МКБ: N83.2 Другие и неутонченные кисты яичника) характеризуются наличием множества кистозных лютеинизированных фолликулов. Наблюдаются при повышенном сывороточном уровне хорионического гонадотропина (при трофобластической болезни, водянке плода, многоплодной беременности). Симптомы обычно отсутствуют, лишь при кровоизлияниях появляются боли.

**Макроскопически** (в связи с множеством тонкостенных кист) размеры обоих яичников увеличены (до 25 см в диаметре).

**Микроскопия:** отёк стенки кист с лютеинизированной *theca interna* (иногда и гранулёзой), отёк прилежащей стромы.

**Инволюция кист** наблюдается в послеродовом периоде или после эвакуации пузырного заноса и терапии хориокарциномы в течение от 2–12 нед до 6 мес и более. При осложнении показано оперативное лечение — удаление области инфаркта, участка геморрагии.

**Синдром гиперстимуляции яичников** является ятрогенной формой текалютеиновых кист. Наблюдается у части женщин в процессе стимуляции овуляции.

**Микроскопия:** множество текалютеиновых кист, жёлтое тело одно или более.

**Регресс кист** отмечается в течение 6 нед. Оперативное лечение показано только при перекруте кист или их разрывах.

### НЕОПУХОЛЕВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЯИЧНИКА

#### Синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (МКБ: E28.2 Синдром поликистоза яичников) характеризуется нарушением секреции гонадотропинов, гиперандрогенией, хронической ановуляцией, склерокистозными яичниками.

**Этиология и патогенез.** Иницирующий фактор неизвестен. Основой является повышение сывороточной концентрации ЛГ и соотношения между ЛГ и ФСГ. ЛГ оказывает стимулирующее воздействие на клетки *theca interna* фолликулов, что вызывает усиление секреции андростендиона, который в жировой ткани трансформируется в эстрон и в меньшей степени в тестостерон. Продукция эстрогенов в яичниках снижена в связи с недостаточной активностью ароматазы в клетках гранулёзы фолликулов. Нарушение синтеза эстрогенов, по-

вышение уровня андрогенов в фолликулярной жидкости и соотношения между ЛГ и ФСГ приводят к блокированию роста фолликулов на стадии антральных, анновуляции и развитию склерокистозных яичников. Важное значение в возникновении синдрома имеют ожирение, повышение секреции андрогенов надпочечниками, гиперинсулинемия, гиперпролактинемия (аденома гипофиза).

**Частота.** Патология наблюдается у 3–7% женщин (преимущественно 30-летних) с анновуляцией, дисфункциональными маточными кровотечениями, гиперпластическими процессами в эндометрии, бесплодием, двусторонним увеличением яичников, акне и гирсутизмом. Гиперпролактинемия имеется у 25% больных, галакторея — у 11%. У некоторых женщин не исключается генетическая предрасположенность.

**Макроскопически** яичники увеличены не менее чем в 2 раза, поверхность их гладкая, перламутровая, видны мелкие кистозные образования.

**Микроскопия.** Белочная оболочка утолщена, с кровеносными сосудами с утолщённой стенкой, под белочной оболочкой располагаются многочисленные кистозно-атрезизирующиеся фолликулы диаметром менее 1 см, признаки овуляции отсутствуют. Наличие жёлтого или белого тела связывают с проводимой терапией (стимуляция овуляции). Поверхностный отдел коркового слоя с фиброзными изменениями. В кистозно-атрезизирующихся фолликулах клетки гранулёзы местами с десквамацией, клетки *theca interna* с гиперплазией и/или лютеинизацией. Строма коркового и мозгового слоёв увеличена в 2 раза и более.

**Прогноз** переменный, при адекватной терапии возможно восстановление менструальной и генеративной функций.

#### СТРОМАЛЬНАЯ ГИПЕРПАЗИЯ

Стромальная гиперплазия (МКБ: N83.8 Другие невоспалительные болезни яичника, маточной трубы и широкой связки матки) — очаговая или диффузная пролиферация клеток стромы яичников, наиболее часто у женщин в пери- и постменопаузе, особенно страдающих ожирением, гипертензией и нарушением толерантности к глюкозе. **Микроскопия:** пролиферация клеток стромы с образованием очагов различной величины в корковом слое, при диффузном поражении вовлекается и мозговой слой.

#### ГИПЕРТЕКОЗ

Гипертекоз — очаговая лютеинизация клеток стромы на некотором расстоянии от фолликулов, нередко сочетается со стромальной гиперплазией. Наиболее часто наблюдается в яичниках женщин пожилого возраста, притом без клинической картины. У молодых женщин имеются признаки вирилизации, нарушения жирового обмена, гипертензия, гиперинсулинемия. У части женщин отмечается эстрогенная, а не андрогенная активность, в частности гиперплазия и высококодифференцированная аденокарцинома эндометрия.

**Макроскопически** яичники обычной величины или несколько увеличены.

**Микроскопия.** Среди клеток стромы имеется скопление полигональной формы клеток с эозинофильной, вакуолизированной цитоплазмой, содержащей переменное количество липидов, ядра округлые с ядрышком.

**Прогноз** переменный, с прогрессированием вирилизации необходима овариэктомия.

#### МАССИВНЫЙ ОТЕК ЯИЧНИКА

Массивный отёк яичника — опухолеподобное увеличение яичника в связи с отёком стромы — свойственен детскому возрасту и молодым женщинам. Патогенез связан с перемежающимся перекрутом яичника, частичным или полным сдавлением вен и нарушением лимфатического дренажа. Не исключается, что развитию отёка предшествует фиброматоз яичника.

**Микроскопия:** диффузный стромальный отёк, особенно в поверхностном отделе коркового слоя, клетки стромы веретенообразной формы.

**Прогноз** благоприятный, терапия должна быть направлена на сохранение яичника.

#### ЛЮТЕОМА БЕРЕМЕННОСТИ

Лютеома беременности — неопухолевое поражение, сопровождающееся пролиферацией лютеинизированных клеток стромы, что вызывает увеличение яичника. В основном отмечается у многорожавших женщин в возрасте 30–40 лет. Патогенез остаётся недостаточно ясным. Обычно протекает бессимптомно и диагностируется случайно при кесаревом сечении.

**Макроскопически** яичники увеличены, с очагами кровоизлияний, жёлтым телом беременности.

**Микроскопия.** Очаговые скопления лютеинизированных клеток, имеющих средние размеры между гранулёзо- и текалютеиновыми клетками соседних фолликулов, с минимальным атипизмом ядер и гиперхроматозом. Митозы составляют 0–7 в 10 полях зрения при большом увеличении. Строма между клетками в минимальном количестве.

Регресс поражения начинается после родоразрешения и продолжается в течение нескольких недель.

### Эндометриоз

Развитие эндометриоидных поражений (МКБ: N80.1 Эндометриоз яичников) связывают с целомической метаплазией (метапластическая концепция) и с имплантацией на яичниках отторгшихся во время менструации эндометриальных клеток, которые через маточные трубы транспортируются в брюшную полость (имплантационная концепция). Основными клиническими симптомами являются боли, дисменорея, диспареуния, бесплодие. Наблюдается в основном у женщин детородного возраста.

**Макроскопически** эндометриоз представлен мелкими пятнами красного или белого цвета на поверхности яичников, мелкоочаговых кровоизлияний и кистозных образований диаметром 0,6–10 см и более с геморрагическим содержанием и плотными спайками на наружной поверхности.

**Микроскопия.** Очаги эндометриоза — железистые структуры с эпителием эндометриоидного типа, окружённые цитогенной тканью с кровоизлияниями и рассеянной инфильтрацией лимфоцитами. Эндометриоидные кисты выстланы цилиндрическим или кубическим эпителием, нередко эпителиальная выстилка отсутствует. В подэпителиальной соединительной ткани с выраженным микрососудистым руслом наблюдаются рассеянная инфильтрация лимфоцитами и гистиоцитами, свежие и старые кровоизлияния, очаговые скопления гемосидерофагов и ксантомных клеток, фиброзные изменения, участки отёка. Реактивные изменения в эндометриоидных кистах местами могут сопровождаться появлением полиморфизма клеток выстилающего эпителия. Крупные размеры кисты с наличием на внутренней поверхности солидных участков или полиповидных образований должны на-

стораживать в отношении возможности злокачественного перерождения.

**Прогноз** переменный, у части женщин отмечается рецидив заболевания, у других — восстановление генеративной функции.

## Опухоли яичника

**МКБ:** C56 Злокачественное новообразование яичника, D27 Доброкачественное новообразование яичника.

**Первичные опухоли.** Большинство первичных опухолей развивается из покрывающего яичник целомического эпителия, овариальной стромы и половых тяжей, а также из зародышевых клеток.

**Вторичные опухоли** составляют около 10% овариальных карцином. Наиболее часто в яичниках выявляются метастазы злокачественных новообразований ЖКТ, матки и маточных труб, МЖ. Опухоль Крукенберга — метастатическое поражение, при котором среди клеточной стромы яичника изолированно и в виде мелких скоплений располагаются перстневидные клетки, содержащие муцин. При опухоли Крукенберга первичная опухоль может локализоваться в желудке, кишечнике, жёлчном пузыре.

### ОПУХОЛИ ПОВЕРХНОСТНОГО ЭПИТЕЛИЯ И СТРОМЫ ЯИЧНИКА

Опухоли поверхностного эпителия и стромы яичника составляют почти 60% опухолей яичников и 90% — злокачественных новообразований. У 80% женщин раковые поражения яичников наблюдаются в постменопаузе. За исключением недифференцированной карциномы, подразделяются на доброкачественные, атипически пролиферирующие (пограничной злокачественности, низкого злокачественного потенциала) и злокачественные. Пролиферирующие (пограничные) опухоли отличаются тенденцией находиться в пределах яичника на протяжении относительно длительного периода времени и благоприятным прогнозом [6, 7].

Основные диагностические критерии атипически пролиферирующих опухолей:

- пролиферация эпителия с образованием папилл и многоярусного эпителия;
- атипия ядер и повышенная митотическая активность;
- отсутствие стромальной инвазии (признаков тканевой деструкции).

У 20% женщин с пролиферирующими (пограничными) опухолями яичников находят имплантаты на поверхности брюшины.

### СЕРОЗНЫЕ ОПУХОЛИ

Серозные опухоли составляют 20% доброкачественных и 40% злокачественных первичных опухолей яичников, поражение нередко двухстороннее. Среди серозных опухолей 50% составляют доброкачественные, 15% — пролиферирующие и 35% — инвазивные карциномы.

**Серозная цистаденома** — одно- или многокамерное кистозное образование с гладкими внутренними стенками или с мелкими или более крупными папиллярными образованиями (серозная папиллярная цистаденома). Аденофиброма — солидная фиброзная опухоль с мелкими кистозными образованиями. В *цистаденофиброме* кистозный компонент занимает большую часть опухоли. *Поверхностная серозная папиллома* располагается на поверхности яичника, для неё характерно отсутствие кистозного компонента.

**Серозная пролиферирующая (пограничная) опухоль** часто наблюдается в обоих яичниках. Кистозное образование с обширными папиллярными структурами, наличием опухолевой ткани на наружной поверхности яичника (около 40% опухолей).

**Серозная цистаденокарцинома** состоит из кистозного, папиллярного и солидного компонентов. Опухоль прорастает капсулу и распространяется по наружной поверхности яичника. *Серозная поверхностная папиллярная карцинома* лишена кистозного компонента. Для серозных карцином свойственны очаги некроза и кровоизлияния.

**Микроскопия.** Эпителиальная выстилка серозной цистаденомы имеет сходство с поверхностным эпителием яичника, местами можно наблюдать эпителий эндосальпингеального типа. В цистаденомах со значительным содержанием секреторной жидкости эпителий становится уплощённым. В серозных опухолях нередко отмечается наличие псаммомных телец. Папиллярные структуры покрыты тем же эпителием, что и стенка кистозного образования.

Пролиферирующие (пограничные) серозные опухоли отличаются выраженными папиллярными структурами, появлением многоядного эпителия с мелкими и более крупными скоплениями клеток, «отделившихся» от эпителия, тенденцией к образованию вторичных кистозных полостей. Клетки с повышенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, митозами. Микроскопическая стромальная инвазия выявляется редко: в этом участке (обычно менее 3 мм) среди фиброзной стромы отмечается скопление клеток с эозинофильной цитоплазмой и везикулярными ядрами, содержащими ядрышки. На клиническое течение опухолевого процесса микроскопическая стромальная инвазия не влияет.

При пролиферирующих опухолях нередко имеются *неинвазивные* и *инвазивные имплантаты* на брюшине. Неинвазивные имплантаты располагаются поверхностно, представляют собой папиллярные структуры с атипией ядер, подобной первичной опухоли, чётко ограничен-

ны от подлежащей ткани. Инвазивные имплантаты характеризуются выраженной атипией ядер и инфильтративным ростом в подлежащую ткань. Возможно одновременно наличие неинвазивных и инвазивных имплантатов.

В высокодифференцированной серозной карциноме преобладают папиллярные и железистые структуры, ядра клеток округлой или овальной формы, митозы составляют 0–2 в поле зрения при большом увеличении. По мере снижения дифференцировки опухоль становится солидной, усиливается инфильтративный рост в строму, увеличивается число клеток с атипией ядер, повышается митотическая активность. Псаммомные тельца содержатся в 90% серозных цистаденокарцином.

### МУЦИНОЗНЫЕ ОПУХОЛИ

Муцинозные опухоли составляют около 10% первичных эпителиальных опухолей яичников.

• **Муцинозная цистаденома** — кистозная многокамерная опухоль. Наружная поверхность гладкая, серовато-белая, с множеством кровеносных сосудов. Кистозные полости имеют тонкую стенку и содержат вязкую прозрачную слизь. *Муцинозная цистаденофиброма* — солидное образование с кистозными структурами, содержащими слизь. Доброкачественные муцинозные опухоли обычно односторонние. *Пролиферирующие муцинозные опухоли* в среднем имеют диаметр 15 см, возможны солидные участки, в отдельных камерах могут быть папиллярные структуры.

• **Муцинозная цистаденокарцинома** обычно с плотными, солидными участками, очаговыми кровоизлияниями и некрозом, с распространением за пределы капсулы (около 10%).

**Микроскопия.** Камеры опухоли выстланы однослойным высоким цилиндрическим эпителием эндочервикального типа. Для определения муцина, содержащегося в клетках, используют ШИК-реакцию, окраску альциановым синим и муцикармином. С повышением давления внутри камер скопившейся слизи выстилающий эпителий становится уплощённым. Строма опухоли рыхлая, с отёком. В опухолях пограничной злокачественности пролиферирующий муцинозный эпителий нередко кишечного типа, выстилает вторичные кистозные образования и покрывает папиллярные структуры с рыхлой соединительнотканной стромой. Эпителиальные клетки иммунореактивны в отношении карциноэмбрионального Ag, иногда отмечаются митозы. Имплантаты на брюшине имеются почти при каждой третьей опухоли, однако прогноз благоприятный.

*Муцинозная аденокарцинома* состоит из кистозных и железистых структур, выстланных атипическим многоядным (4 ряда и более) эпителием. Опухолевые клетки отличаются полиморфизмом, крупными гиперхромными ядрами с ядрышками, часто имеются митозы. Содержание муцина в цитоплазме

клеток низкое. Основным критерий инвазивного роста — наличие эпителиальных клеток в виде скопленных и тяжелой неправильной формы. Псевдорешётчатые структуры или участки с тесным расположением желёз («спинка к спинке») также свойственны инвазивному росту.

- **Псевдомиксома брюшины** — осложнение муцинозной опухоли. Для поражения характерно накопление муцина и немногочисленных опухолевых клеток в брюшной полости. При перфорации муцинозной опухоли и скоплении муцина на поверхности яичника поражение называют псевдомиксомой яичника. Псевдомиксома брюшины развивается преимущественно вследствие медленного истечения муцина из пролиферирующей (пограничной) муцинозной опухоли, аденокарциномы, мукоцеле аппендикса или высококодифференцированной карциномы кишечника. Прогноз неблагоприятный.

#### Эндомиоидные опухоли

Эндомиоидные опухоли составляют 6–8% эпителиальных опухолей. Большинство эндомиоидных опухолей является инвазивными аденокарциномами. Хотя некоторые эндомиоидные опухоли развиваются из эндомиоидоза, в основном они возникают *de novo* из поверхностного эпителия яичника. При эндомиоидных опухолях яичников нередко одновременно отмечается подобное же поражение эндометрия.

- **Эндомиоидные доброкачественные опухоли (цист- и аденофиброма) и опухоли пограничной злокачественности** имеют выраженный фиброзный компонент, среди элементов которого располагаются кистозные структуры variabельной величины.

**Микроскопия.** В цист- и аденофибромах среди фиброзной ткани имеются железы, выстланные эпителием эндомиоидального типа, митозы отсутствуют. Эпителиальный и стромальный компоненты пролиферирующих эндомиоидных опухолей имеют сходство с таковыми в полипах или в гиперплазированной эндомиоидии, нередко — с атипической гиперплазией, нередко местами имеется очаговая плоскоклеточная метаплазия, можно наблюдать папиллярные структуры, рост которых направлен в просвет желёз и кистозных образований. Эпителий эндомиоидных опухолей пограничной злокачественности с атипией ядер, митозами.

- **Эндомиоидная карцинома** представляет собой кистозное, кистозно-солидное или солидное образование, у каждой третьей больной поражены оба яичника.

**Микроскопия.** Эндомиоидная карцинома морфологически имеет сходство с высоко-, умеренно-

низкодифференцированной аденокарциномой эндометрия, при наличии плоскоклеточного компонента — с аденокарциномой с плоскоклеточной дифференцировкой (аденоакантома, железисто-плоскоклеточная карцинома).

#### Светлоклеточные опухоли

Почти все светлоклеточные опухоли являются инвазивными злокачественными новообразованиями; они, как правило односторонние. Доброкачественная светлоклеточная опухоль и опухоль пограничной злокачественности представляют собой аденофибромы.

**Микроскопия.** Светлоклеточная аденофиброма состоит из мелких кист и тубулярных структур, выстланных светлыми клетками и клетками типа «сапожного гвоздя с большой шляпкой» и расположенных среди фиброзной стромы. В опухолях пограничной злокачественности эпителий с пролиферацией, умеренным атипизмом ядер клеток и незначительным числом митозов, признаки инвазии отсутствуют. В структурном отношении светлоклеточная карцинома яичника идентична таковой в эндометрии, шейке матки и во влагалище.

#### Опухоль Бреннера и переходноклеточная карцинома

Опухоль Бреннера нередко диагностируется у больных, подвергнутых лечению по поводу других гинекологических заболеваний. Доброкачественная опухоль Бреннера макроскопически напоминает фиброму. Кистозный вариант встречается редко. Опухоль Бреннера может располагаться в стенке муцинозной кисты или сочетаться с доброкачественной кистозной тератомой.

- **Пролиферирующая опухоль Бреннера.** Большинство этих опухолей частично или в основном кистозные, с полиповидными или папиллярными структурами в стенке кистозных образований.

**Микроскопия.** Опухоль Бреннера характеризуется очаговыми скоплениями крупных полигональной формы эпителиальных клеток, имеющих сходство с уротелиальными клетками и с клетками плоского эпителия. В отдельных скоплениях, имеющих полость, над уротелиальными клетками располагается муцинозный эпителий. Пролиферирующая опухоль Бреннера в структурном отношении напоминает высококодифференцированную папиллярную переходноклеточную карциному мочевого пузыря; несмотря на пролиферацию эпителия, признаки инвазии отсутствуют. В большинстве пролиферирующих опухолей Бреннера имеются участки и доброкачественной опухоли.



- **Злокачественная опухоль Бреннера** имеет сходство с низкодифференцированной переходноклеточной карциномой мочевого пузыря, характеризуется инфильтративным ростом и обычно развивается на фоне доброкачественной или пролиферирующей опухоли.
- **Переходноклеточная карцинома яичника** отличается от злокачественной опухоли Бреннера отсутствием участков с морфологической картиной доброкачественной или пролиферирующей опухоли Бреннера. Имеет более агрессивное клиническое течение, чем злокачественная опухоль Бреннера.

#### Недифференцированная карцинома

Недифференцированная карцинома наблюдается в основном у молодых женщин, у некоторых отмечается гиперкальциемия. Преимущественно крупная, солидная опухоль с выраженной атипией клеток, множеством патологических митозов. Определить гистологический тип опухоли не представляется возможным. Выделяют крупно- и мелкоклеточную недифференцированные карциномы. Недифференцированной карциноме свойственны быстрый рост и распространение опухоли за пределы яичника. Среди эпителиальных карцином яичника имеет наиболее неблагоприятный прогноз.

#### Смешанные эпителиальные опухоли

Смешанные эпителиальные опухоли — сочетание двух и более новообразований поверхностного эпителия яичника.

#### Аденосаркома, карциносаркома и эндометриоидная стромальная саркома

- **Аденосаркома яичника** состоит из доброкачественного эпителиального компонента и злокачественного стромального компонента типа фибросаркомы или эндометриоидной стромальной саркомы.
- **Карциносаркома** и эндометриоидная стромальная саркома возникают из очагов эндометриоза в связи с метаплазией, потому их рассматривают как опухоли, являющиеся производными поверхностного эпителия яичника. Карциносаркомы обычно кистозно-солидные или солидные, с кровоизлияниями и некрозом. Эпителиальный компонент представлен преимущественно серозной, эндометриоидной и недифференцированной карциномой, мезенхимальный — фибросаркомой, эндометриоидной стромальной саркомой,

лейо- и рабдомиосаркомой, хондросаркомой. Для идентификации составных компонентов карциносаркомы следует использовать иммуногистохимические реакции. Прогноз неблагоприятный.

- **Эндометриоидная стромальная саркома.** Поражение обоих яичников наблюдается у 50% больных, распространение за пределы яичников — у 80%. Одновременно нередко имеются эндометриоз тазовых органов, эндометриальная стромальная саркома матки.

**Микроскопия.** Эндометриоидная стромальная саркома низкой степени злокачественности состоит из клеток, сходных с таковыми стромы эндометрия стадии пролиферации с минимальной атипией, редкими митозами, инфильтративным ростом в строму и сосуды яичников. Атипия клеток и митотическая активность более выражены в эндометриоидной стромальной саркоме высокой степени злокачественности.

Саркомы низкой степени злокачественности имеют более благоприятный прогноз по сравнению с саркомами высокой степени, которым свойственно агрессивное клиническое течение.

#### ОПУХОЛИ ПОЛОВОГО ТЯЖА И СТРОМЫ ЯИЧНИКА

Опухоли полового тяжа и стромы яичника составляют около 8% доброкачественных и злокачественных опухолей яичников.

#### Гранулезостромальноклеточные опухоли

Гранулёзоклеточная опухоль — одна из наиболее злокачественных опухолей полового тяжа и стромы яичника. Является наиболее типичной функционально активной (продуцирующей эстроген) опухолью.

- **Гранулёзоклеточная опухоль взрослого типа** (рис. 17-6 на вклейке). Клиническая симптоматика связана с нарушениями менструального цикла у женщин детородного возраста и в менопаузе. Для них и в постменопаузе характерны метроррагии. Гиперплазия эндометрия наблюдается у 25—50% больных, развитие высокодифференцированной карциномы — у 5%. Опухоли кистозно-солидные или кистозные с участками некроза и кровоизлияний; содержимое кистозных образований — светлая жидкость или с примесью крови.

**Микроскопия.** Клетки опухоли имеют сходство с клетками гранулёзы фолликулов, нередко с бороздкой (клетки типа «кофейного зерна») и ядрышком. Различают опухоли с микро- и макрофолли-

кулярным, трабекулярным, инсулярным и солидным (диффузным) строением. Для опухоли микрофолликулярного строения характерны тельца Каля–Экснера — клетки гранулёзы кубической или цилиндрической формы, располагающиеся вокруг мелких пространств, содержащих эозинофильный материал и клеточный детрит. Большинство опухолей имеет смешанное строение. Строение опухоли и содержание стромы фибротекотоматозного типа не влияют на прогноз.

**Лечение** состоит в удалении матки с придатками. У молодых женщин, желающих сохранить генеративную функцию, возможно одностороннее удаление придатков матки при условии поражения одного яичника и отсутствии экстраовариального распространения опухоли.

**Прогноз.** Гранулёзноклеточные опухоли относят к новообразованиям пограничной злокачественности. Рецидив наблюдается у 25% больных. Метастазы нередко определяются через 5 лет и более после лечения, рецидивы возникают через 20 лет и более. Неблагоприятными прогностическими признаками являются большие размеры опухоли (более 15 см), двухстороннее поражение, разрыв опухоли и её распространение за пределы яичника.

- **Гранулёзноклеточная опухоль ювенильного типа** составляет менее 5% опухолей. У девочек сопровождается появлением признаков преждевременного полового созревания. Опухоль преимущественно ограничена яичником. Размеры опухоли переменные, у большинства солидного строения с кистозными полостями и кровоизлияниями.

**Микроскопия.** Клетки опухоли крупные, с округлыми гиперхромными ядрами. Клетки с ядрами типа «кофейного зерна» отсутствуют. В большинстве опухолей наблюдается лютеинизация клеток, характерны также полиморфизм клеток и относительно высокая митотическая активность (в среднем 6 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении).

При отсутствии распространения опухоли за пределы яичника рекомендуется односторонняя сальпингоофорэктомия. Прогноз у большинства больных благоприятный.

### Опухоли группы ТЕКОМА—ФИБРОМА

- **Текома** встречается в основном в период перименопаузы. У части больных, особенно с текомой лютеинизированного типа, которая нередко у женщин моложе 30 лет, наблюдаются признаки вирилизации. У 15% женщин текома сопровождается развитием гиперплазии слизистой оболочки тела матки, у 25% — аденокарциномой эндометрия. Текома имеет солидное строение; на разрезе серые, белёсые или жёлтые.

**Микроскопия.** Текома состоит из анастомозирующих пучков клеток овоидной или веретенообразной формы, имеющих сходство с интерстициаль-

ными клетками неизменённого яичника. Между пучками находится гиалинизированная соединительная ткань. Цитоплазма клеток содержит липиды. Для опухоли характерна выраженная сеть ретикулярных волокон, которые окружают каждую клетку. Строма между скоплениями клеток богата капиллярами. В опухолевой ткани обычно содержится и разное количество фибробластических элементов, в зависимости от их содержания различают текоматозный и фиброматозный варианты опухоли. В лютеинизированной текоме содержатся скопления или пучки лютеинизированных стромальных клеток, этот вариант опухоли может обладать как эстрогенной (50%), так и андрогенной активностью (10%) или быть функционально неактивным (40%).

**Прогноз.** Текома — доброкачественная опухоль. Риск рецидива после удаления опухоли связан с большими размерами последней, значительным содержанием клеток и числом митозов (4 и более в 10 полях зрения при большом увеличении). Большинство опухолей типа «злокачественная текома» фактически представляют собой фибросаркомы, диффузный вариант гранулёзноклеточной опухоли и другие злокачественные мезенхимальные опухоли.

- **Фиброма** чаще наблюдается у женщин 40–60 лет, клинические симптомы нередко отсутствуют, при крупных опухолях возможно увеличение живота, у 30% больных наблюдается асцит, реже — синдром Мейгса (асцит в сочетании с гидротораксом). Опухоль обычно небольшая, плотная, белёсая, иногда с очагами отёка и кистозной дегенерации, состоит из пучков веретенообразных клеток, идущих в различном направлении, с переменным содержанием коллагеновой ткани, которая иногда преобладает.

**Микроскопия.** Клеточная фиброма отличается значительным количеством клеток со слабой или более выраженной атипией ядер и наличием митозов (не более 3 в 10 полях зрения при большом увеличении). Опухоль с выраженной атипией ядер, в которой наблюдаются 4 и более митозов в 10 полях зрения, представляет собой фибросаркому.

**Лечение** фибромы яичника состоит в её удалении. Клеточная фиброма при неадекватном её удалении способна к местному росту. Для фибросаркомы характерен неблагоприятный прогноз.

- **Склерозирующая стромальная опухоль** — доброкачественное новообразование, наблюдается в основном у женщин 20–30 лет. Размеры опухоли в среднем 8–10 см, поражается один яичник, опухоль плотная, на разрезе белёсая или жёлтая.

**Микроскопия.** Опухоль имеет псевдодольчатое строение, скопления клеток разделены прослойками соединительной ткани, клетки разнообразны, от веретенообразных фибробластоподобных до полигональных клеток с эозинофильной или вакуолизированной цитоплазмой, некоторые имеют вид

перстневидных клеток. Вакуолизированные клетки содержат липиды и лишены муцина, что позволяет отличить склерозирующую стромальную опухоль от метастатического рака. Для опухоли характерна также тенденция к склерозу в сочетании с выраженной васкуляризацией. Прогноз благоприятный, лечение состоит в удалении опухоли.

### СЕРТОЛИ СТРОМАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

- **Сертоли клеточная опухоль** наблюдается преимущественно у женщин детородного возраста, 2/3 опухолей обладают гормональной (в основном эстрогенной) активностью. Они в среднем диаметром 5–7 см, бурого или желтоватого цвета.

**Микроскопия.** Опухоль состоит из клеток Сертоли, окружённых соединительной тканью. Они выстилают тубулярные структуры или образуют солидные тяжи из 2–3 рядов клеток. Некоторые опухоли состоят из тубулярных структур, выстланных клетками с обильной светлой цитоплазмой, содержащей липиды (Сертоли клеточная опухоль, богатая липидами). Данная опухоль у девочек сопровождается признаками преждевременного полового созревания.

Большинство опухолей имеет доброкачественное течение. Лечение состоит в односторонней аднексэктомии. Рецидив и метастазы наблюдаются при низкой дифференцировке и инвазивном росте опухоли.

- **Сертоли–Ляйдига клеточная опухоль.** Различают 2 клинико-морфологические группы: с высококодифференцированной опухолью и опухолью с промежуточной дифференцировкой и низкокодифференцированной. Среди последней группы в каждой четвертой опухоли содержатся участки с гетерологическими элементами или «ретеформной» дифференцировки. Наблюдается в любом возрасте, в основном у молодых женщин. Почти половина опухолей обладает гормональной активностью, приводящей к нарушениям менструального цикла или появлению признаков вирилизации. Опухоль односторонняя, размеры высококодифференцированной опухоли в среднем составляют 5 см, преимущественно солидная, с промежуточной дифференцировкой и низкокодифференцированная — более крупная, в среднем диаметром 15 см, в основном солидно-кистозного или кистозно-солидного типов. Кистозные полости часто содержатся в опухоли с гетерологическими элементами (обычно представлены муцинозной цистаденомой) и с «ретеформной» дифференцировкой.

**Микроскопия.** Высокодифференцированные опухоли состоят из компактно расположенных тубулярных структур, выстланных клетками Сертоли, митозы редкие. В просвете отдельных тубулярных

структур содержится эозинофильный гомогенный материал. Сольидные тубулярные структуры имеют сходство с нефункционирующими или атрофически изменёнными семенными канальцами. Стромальный компонент представлен соединительной тканью с множеством клеток Ляйдига, изредка в них определяются кристаллы Рейнке.

Опухоли с промежуточной дифференцировкой и низкокодифференцированные, как правило, сочетаются между собой, местами можно наблюдать и структуры высококодифференцированной опухоли. По мере снижения дифференцировки опухоли клетки Сертоли становятся более мелкими с овальным или угловатым ядром и скудной цитоплазмой, они образуют солидные скопления и тяжи, напоминающие половые тяжи. Стромальный компонент становится клеточным, с отёком, на отдельных участках с сохранившимися скоплениями клеток Ляйдига. В низкокодифференцированной опухоли строма представлена незрелой мезенхимоподобной тканью.

Гетерологические элементы в опухолях с промежуточной дифференцировкой и низкокодифференцированных в основном представлены железистыми или кистозными структурами с эпителием кишечного типа, а также очагами карциноида, хрящевой ткани, попеременнополосатой мускулатуры.

Опухоли с «ретеформной» дифференцировкой отличаются наличием сети удлинённых и ветвящихся тубулярных структур, выстланных низким цилиндрическим или кубическим эпителием со скудной цитоплазмой и гиперхромными овальными ядрами; местами возможны мелкие округлые папиллярные образования на широком основании, изредка — ветвящиеся формирования, имеющие сходство с папиллярными структурами серозной цистаденомы. Лечение у большинства больных состоит в односторонней аднексэктомии, поскольку даже опухоли промежуточной дифференцировки и низкокодифференцированные в основном характеризуются благоприятным течением. Удаление матки с придатками производится у пожилых женщин и у больных при разрыве опухоли, экстраовариальном распространении и при низкокодифференцированной опухоли с повышенной митотической активностью стромального компонента или гетерологической мезенхимальной дифференцировкой.

### Другие типы опухолей полового тяжа и стромы яичника

- **Гинандробластома** — сочетание высококодифференцированных Сертоли клеточной опухоли или Сертоли–Ляйдига клеточной опухоли и гранулёзноклеточной опухоли, нередко с тельцами Каля–Экснера. Прогноз благоприятный, опухоль клинически доброкачественная, лечение состоит в удалении опухоли.
- **Опухоль полового тяжа с кольцевидными тубулярными структурами** у каждой третьей больной сочетается с синдромом Пейтца–Егерса. При наличии этого синдрома опухоль обычно микроскопического вида, мультифокальная,

поражены оба яичника, характерны также участки обызвествления; при отсутствии синдрома — варибельной величины, односторонняя, коричневатого или желтоватого цвета. В зависимости от возраста больных можно наблюдать преждевременное половое созревание, нарушение менструальной функции, кровотечения в постменопаузе.

**Микроскопия.** Опухоль состоит из кольцеобразных тубулярных структур в фиброзной ткани. Опухолевые клетки цилиндрической формы, со светлой цито-плазмой и округлыми, гиперхромными, базально расположенными ядрами. В солидных участках клетки располагаются парами, при этом их ядра находятся в противоположных полюсах клеток. В центре тубулярных структур содержится гиалиновый материал, иногда последний имеется и в строме опухоли.

**Прогноз** варибельный. У молодых женщин без синдрома Пейтца–Егерса производится односторонняя аднексэктомия. В пожилом возрасте рекомендуется удаление матки с придатками. Злокачественного течения опухоли у больных с синдромом Пейтца–Егерса не отмечено.

## СТЕРОИДОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

• **Стромальная лютеома** — доброкачественная опухоль, наблюдается преимущественно в постменопаузе. Нередко сопровождается развитием гиперплазии эндометрия и маточными кровотечениями. У каждой третьей больной диагностируется случайно при оперативном лечении по поводу других гинекологических заболеваний. Опухоль имеет вид мелкого узла серого, белёсого или желтоватого цвета, располагается в строме яичника и состоит из клеток, сходных с клетками Ляйдига. Сочетается с гипертекозом в обоих яичниках.

• **Ляйдига клеточная опухоль** в основном локализуется в области хилуса. Имеются опухоли, располагающиеся в строме яичника (Ляйдига клеточная опухоль, не хилусная). Преимущественно наблюдается в постменопаузе, клиническая симптоматика состоит в появлении гирсутизма и признаков маскулинизации (исчезают после удаления опухоли), повышении сывороточного уровня андрогенов, метроррагии, гиперпластических изменений эндометрия. Поражение одностороннее, опухоль представляет собой небольшое образование коричневатого-желтоватого цвета с нечёткими границами.

**Микроскопия.** При локализации в области хилуса опухоль состоит из клеток, подобных хилусным клеткам в неизменённом яичнике. Кристаллы Рейнке наблюдаются в цитоплазме клеток почти в 50% опухолей. При расположении в корковом или мозговом

слое яичника опухоль может состоять как только из клеток Ляйдига, так и в сочетании со стромальным компонентом в виде фиброматозных изменений или текоматоза.

В клиническом отношении опухоль Ляйдига — доброкачественное новообразование.

• **Стероидклеточные опухоли неясного генеза.** Гетерогенная группа опухолей, большинство которых представлено сочетанием клеток, сходных с клетками Ляйдига, и клеток, напоминающих клетки сетчатой зоны коры надпочечника. Опухоли солидные, коричневатого или оранжевого цвета, иногда с кровоизлияниями и некрозом.

**Микроскопия.** Некоторые клетки опухолей имеют сходство с клетками Ляйдига (лишены кристаллов Рейнке), другие — с клетками коры надпочечника. Окраска на жир часто позитивная. Митозы наблюдаются редко, атипия ядер клеток отсутствует. Повышенная митотическая активность и ядерная атипия свидетельствуют о злокачественности. Клинические признаки последней свойственны более трети опухолей данной группы, у половины из этих больных могут быть метастазы. Лечение у молодых женщин состоит в односторонней аднексэктомии, у пожилых женщин и при экстраовариальном распространении — удалении матки с придатками.

## ЗАРОДЫШЕВОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

Непосредственно из зародышевых клеток развиваются дисгерминома и эмбриональная карцинома. Вследствие дифференцировки клеток в эмбриональном направлении возникают тератомы разной степени зрелости, в экстраэмбриональном направлении — опухоль желточного мешка и хориокарцинома. Зародышевоклеточные опухоли отличаются высокой склонностью к формированию смешанных опухолей. Большинство опухолей этой группы — доброкачественная зрелая кистозная тератома. Злокачественные зародышевоклеточные опухоли наблюдаются редко, свойственны детям и молодым женщинам.

• **Дисгерминома** — опухоль с поражением преимущественно правого яичника, солидная, узлового вида, возможны очаговые кровоизлияния и некротические изменения.

**Микроскопия.** Опухоль в структурном отношении идентична семиноме яичка. Состоит из скоплений и тяжей крупных мономорфных клеток с обильной, слегка зернистой, слабоэозинофильной цитоплазмой и округлыми везикулярными ядрами с мелкогранулированным хроматином и 1–2 ядрышками. Скопления и тяжи опухолевых клеток разделены фиброзной тканью (может быть преобладающим компонентом опухоли) с различным количеством лимфоцитов, местами можно наблюдать многоядер-

ные гигантские клетки, гранулёмы. Вариантом опухоли является дисгерминома с клетками синцитиотрофобласта.

Несмотря на склонность к быстрому росту и метастазированию в парааортальные лимфатические узлы, отмечается благоприятный прогноз. При распространённом поражении предпринимается удаление матки с придатками с последующей химио- и рентгенотерапией.

- **Опухоль желточного мешка** (опухоль эндодермального синуса) является второй по частоте злокачественной зародышевоклеточной опухолью яичников, наблюдается преимущественно у детей, подростков и молодых женщин. У большинства больных в сыворотке крови определяется повышенный уровень  $\alpha$ -фетопротеина. Опухоль обычно односторонняя, преимущественно солидного строения, с множеством мелких кистозных образований, кровоизлияниями и некрозом. Нередко отмечается метастазирование в противоположный яичник.

**Микроскопия.** Опухоль отличается сочетанием низкодифференцированных эмбриональных клеток с преобладанием структур кистозного, альвеолярно-железистого или везикулярного вида, солидных клеточных и папиллоподобных структур, миксоматозных участков. Наиболее часты участки ретикулярного вида, состоящие из сети микрокистозных пространств, выстланных однорядным уплощённым эпителием или кубическими клетками со светлой цитоплазмой и атипическими гиперхромными ядрами. Участки псевдопапиллярного вида состоят из анастомозирующих пространств и папиллоподобных структур с цилиндрическими клетками со светлой цитоплазмой и гиперхромными ядрами. Участки солидного вида отличаются тяжами мелких или средней величины недифференцированных клеток. Обязательным компонентом опухоли желточного мешка являются эозинофильные и ШИК-позитивные гиалиновые глобулы, наиболее многочисленные в участках ретикулярного и псевдопапиллярного вида. В участках ретикулярного и солидного вида нередко можно наблюдать значительные внеклеточные скопления гиалинизированного ШИК-позитивного материала. Одной из характерных особенностей опухолей является также наличие телец Шиллера–Дюваля, представляющих собой эпителиально-капиллярные комплексы, сходные с незрелыми почечными клубочками плода. Прогноз неблагоприятный.

- **Эмбриональная карцинома** наблюдается у детей, подростков и молодых женщин. Большинство опухолей продуцируют  $\beta$ -СЕ хорионического гонадотропина и  $\alpha$ -фетопротеин. В связи с этим можно наблюдать преждевременное половое созревание у детей, нарушения менструального цикла у женщин, положительные тесты на беременность. Опухоль мягковатой консистенции, с очагами кровоизлияний и некроза. Поражение одностороннее, но отлича-

ется инфильтрирующим ростом, лимфо- и гематогенным распространением.

**Микроскопия.** Опухоль состоит в основном из скоплений эпителиоподобных клеток со слабоэозинофильной цитоплазмой и крупным везикулярным ядром с грубыми гранулами хроматина и одним—двумя ядрышками. Местами имеются щелевидные, железисто- и папиллоподобные структуры. Преимущественно в периферических отделах скоплений опухолевых клеток могут находиться гигантские синцитиотрофобластические клетки. Строма рыхлая, отёчная, содержит мелкие веретенообразные клетки.

При поражении только яичника производится односторонняя аднексэктомия, при большем распространении — удаление матки с придатками с последующей химиотерапией.

- **Полиэмбриома** — опухоль, состоящая из множества эмбрионального вида телец, имеющих сходство с ранними пресомитными эмбрионами. Наблюдается в смешанных опухолях в сочетании с незрелой и зрелой тератомами. Относится к высокозлокачественным новообразованиям со склонностью к инвазии в соседние органы и метастазированию в пределах брюшной полости.
- **Хориокарцинома яичника.** Опухоль часто является составным компонентом смешанных опухолей. Наблюдается у детей и молодых женщин. В связи с выделением хорионического гонадотропина у девочек появляются признаки преждевременного полового созревания, у женщин — положительные тесты на беременность. При морфологическом исследовании определяются цито- и синцитио-трофобластические клетки в различном сочетании. Опухоль высокозлокачественная, рекомендуется удаление матки с придатками в сочетании с химиотерапией.
- **Тератомы** возникают из зародышевой клетки путём партеногенеза. Различают незрелые и зрелые, монодермальные и высокоспециализированные тератомы.

† **Зрелая кистозная тератома** состоит из производных всех трёх зародышевых листков с преобладанием эктодермальных структур, что и послужило основанием для наименования «дермоидная киста». Опухоль обычно однокамерная, с так называемым «дермоидным бугорком», из которого исходят волосы и отторгается салыный материал, заполняющий полость кистозного образования. Капсула плотная, фиброзная.

**Микроскопия.** Наиболее часто определяются ткани эктодермального происхождения, реже встречаются производные эндодермы. Стенка кистозного образования преимущественно выстлана многослойным плоским эпителием или грануля-

ционной тканью с многоядерными гигантскими клетками и липофагами по периферии, что способствует надрыву капсулы и проникновению в окружающие ткани содержимого полости.

**Прогноз** благоприятный, лечение состоит в удалении опухоли. Среди осложнений возможны перекут, разрыв опухоли, её инфицирование. Малигнизация зрелых кистозных тератом возникает редко, в основном развиваются плоскоклеточная карцинома (почти в 90%), аденокарцинома, лейомиосаркома, меланома. Малигнизированным кистозным тератомам свойственны тенденции к прорастанию в окружающие ткани и позднее появление лимфо- и гематогенных метастазов. Прогноз несколько благоприятнее при развитии плоскоклеточной карциномы (при отсутствии экстраовариального распространения опухоли). Наличие нескольких злокачественных опухолей свидетельствует о первичной незрелой тератоме.

† **Незрелая тератома** характеризуется тенденцией к быстрому росту. Опухоль односторонняя, солидного или солидно-кистозного строения, с кровоизлияниями и некротическими изменениями, спайками с соседними органами. Может сочетаться со зрелой тератомой в противоположном яичнике.

**Микроскопия.** Преобладают производные экто- и мезодермы. Нейроэктодермальные производные представлены незрелым нейроэпителием, нейроэпителиальными тубулярными структурами, нейробластной тканью, незрелой глией. Среди мезодермальной ткани преобладает хрящевая, костная и эмбриональная мезенхима. Эндодермальные производные включают структуры кишечника и бронхов. Ткани характеризуются разной степенью созревания и лишены органоидной организации, свойственной зрелым тератомам.

**Прогноз** зависит от зрелости опухолевой ткани и распространённости поражения.

† **Монодермальные тератомы** — опухоли, дифференцирующиеся из одного зародышевого листка.

† **Струма яичника** — высокоспециализированная тератома, целиком или большей частью состоящая из ткани щитовидной железы. Наименование «струма яичника» не применяется в отношении зрелых кистозных тератом с небольшими очагами ткани щитовидной железы. Обычно струма яичника является инкапсулированной опухолью из ткани неизменённой щитовидной железы или с дистрофическими изменениями. При малигнизации преимущественно развивается фолликулярная, реже — папиллярная карцинома, у таких больных необходимо произвести удаление матки с придатками.

• **Карциноид яичника.** Различают инсулярный и трабекулярный типы карциноида. При инсулярном карциноиде у каждой третьей больной отмечается развитие карциноидного синдрома. Удаление опухоли сопровождается прекращением симптомов карциноидного синдрома. Карциноид — солидное образование коричневатого или желтоватого цвета, не-

редко располагается в стенке зрелой кистозной тератомы.

**Микроскопия.** Инсулярный тип (наиболее частый) карциноида состоит из очаговых скоплений и тяжёлых кубических клеток с центрально расположенным округлым гиперхромным ядром и умеренным количеством эозинофильной цитоплазмы, в которой содержатся аргентаффинные и аргирофильные гранулы (необходимо специфическое окрашивание). Строма, окружающая скопления клеток, фиброзная. Для карциноида трабекулярного типа характерны скопления клеток в виде длинных тяжёлых, лентовидных и трабекулярных структур.

Первичные карциноиды — медленно растущие новообразования, имеют благоприятный прогноз. Лечение состоит в односторонней аднексэктомии.

† **Струмальный карциноид** — сочетание струмы и карциноида трабекулярного типа, обычно имеются и другие тератоидные структуры. Клиническое течение сходно с таковым при струме яичника, исход благоприятный.

† **Муцинозный карциноид.** Поражается один яичник, но часто отмечается метастазирование в противоположный яичник.

**Микроскопия.** Опухоль состоит из железистых структур, выстланных цилиндрическими или кубическими клетками с небольшими округлыми ядрами в сочетании с бокаловидными клетками. Выделяемая в просвет железистых структур слизь может проникать в окружающую строму. Строма рыхлая, отёчная, местами плотная, фиброзная, с гиалинозом. По сравнению с другими типами муцинозного карциноида имеет более агрессивное течение.

• **Смешанные зародышевоклеточные опухоли** состоят из 2 и более новообразований. Наблюдаются, как правило, у детей, подростков и молодых женщин. Внешний вид зависит от сочетания и/или преобладания составных компонентов опухолевой ткани. Наиболее частым компонентом является дисгерминома, в половине опухолей — опухоль желточного мешка и незрелая тератома, реже встречаются эмбриональная карцинома, хориокарцинома и полиэмбриома. Прогноз зависит от распространённости поражения.

• **Гонадобластома** (рис. 17-7 на вклейке) развивается у больных с дисгенезией гонад и кариотипом с Y-хромосомой или фрагментом Y-хромосомы. У большинства больных наблюдаются первичная аменорея, признаки вирилизации, гипоплазия и пороки развития половых органов. Опухоль обычно небольшая, солидная, с обызвествлением, нередко двухсторонняя.

**Микроскопия.** Гонадобластома состоит из скопленных зародышевых клеток и клеток полового тяжа, располагающихся среди соединительной ткани.

Зародышевые клетки сходны с клетками дисгерминомы. Они окружены или располагаются среди клеток полового тяжа, напоминающих клетки гранулёзы или клетки Сертоли. Опухоли свойственны многочисленные очаги обызвествления, замещающие клеточные скопления. Нередко сочетается с дисгерминомой, которая может быть преобладающим компонентом опухоли.

**Прогноз.** Гонадобластома — доброкачественная опухоль, прогноз благоприятный. Относительно благоприятный прогноз отмечается и при сочетании с дисгерминомой. Прогноз значительно ухудшается при сочетании с эмбриональной карциномой, опухолью эндодермального синуса, хориокарциномой, незрелой тератомой.

## БОЛЕЗНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ\*

Молочные железы (МЖ) развиваются из эпидермальных валиков (молочные линии), которые различимы уже на 9-й нед внутриутробного развития. К 6-му месяцу гестации от базального слоя эпидермиса примитивного соска отходят около 15–20 солидных тяжей эпителия; к 9 мес из этих тяжей образуются протоки с двухслойной эпителиальной выстилкой. Сформированная МЖ состоит из различного количества долей, расположенных радиально от соска. Каждая доля имеет выносящий проток, расширяющийся в терминальном отделе (млечный синус). Разветвления протоков, заканчивающиеся дольками, составляют паренхиму МЖ.

- До пубертатного периода МЖ состоит из достаточно хорошо очерченных масс фиброзной ткани с маленькими протоками, выстланными одним рядом кубического эпителия, лежащего на слое уплощённых миоэпителиальных клеток и окружёнными скудной перидуктальной стромой. В пубертатном периоде под влиянием гормонов происходит значительное увеличение МЖ за счёт развития протоковой системы, формирования долек и возрастания количества стромы. Этот процесс продолжается до 30 лет, когда МЖ женщины достигает максимума структурно-функционального развития.
- Собираательные протоки соска только в проксимальном отделе выстланы многослойным плоским эпителием, на остальном протяжении протоковая система и дольковые ацинусы имеют принципиально одинаковую выстилку, представленную двумя клеточными типами: слоем кубического или цилиндрического эпителия, расположенным на слое миоэпителиальных клеток. Такая организация выстилки сохраняется при различных доброкачественных поражениях МЖ, но при раке она нарушается, что может быть использовано в качестве важнейшего дифференциально-диагностического признака. Вид миоэпителиальных клеток может варьировать, они могут пролиферировать,

что имеет место при доброкачественных патологических процессах (фиброзирующий аденоз и протоковая папиллома).

- Протоки МЖ окутаны слоем специализированной стромы, которая (в отличие от стромы долек) содержит эластические волокна. Это отличие стромального компонента может сохраняться в условиях патологии и помогает в уточнении гистогенеза различных поражений. Количество перидуктального эластина имеет тенденцию к нарастанию с возрастом, а также при воспалительных процессах в протоках. Дольковая и протоковая системы МЖ способны к секреции и абсорбции. Признаки секреции могут быть обнаружены в нормальной МЖ и вне периода лактации в виде отдельных секреторных долек. Но даже покоящиеся дольки продуцируют некоторое количество секреторных продуктов (различные мукополисахариды и жидкость), которые частично реабсорбируются, а частично транспортируются на поверхность по протоковой системе. Закупорка протока вызывает расширение его дистальной части, что лежит в основе ретенционного мастита. Апокриновые ретенционные кисты, характерные для кистозной болезни МЖ (кистозной мастопатии), развиваются потому, что процессы абсорбции не справляются с секрецией жидкости апокриновым эпителием.
- МЖ подвергается гистологическим изменениям, ассоциированным с фазой менструального цикла, что обусловлено чувствительностью её ткани к половым гормонам, но эти изменения не всегда выражены одинаково в разных отделах МЖ. В фазу пролиферации менструального цикла характерны митозы эпителия, отсутствие его чёткой стратификации, очень скудная клеточная строма и отсутствие секрета в ацинусах. В секреторную фазу цикла миоэпителиальные клетки вакуолизированы, в просвете ацинусов появляется секрет. Во время беременности происходят очень значительные изменения ткани МЖ. Первые 3 мес беременности характеризуются пролиферацией долек и формированием ацинусов. Поверхностные эпителиальные клетки дифференцируются в жиросодержащие клетки (молозивные тельца). Молоко — активно секреторный продукт ацинарных клеток МЖ, которые синтезируют его белки в цистернах шероховатого эндоплазматического ретикулума при участии секреторных везикул аппарата Гольджи. Жир, синтезируемый клетками МЖ, покидает их путём экзоцитоза. Сразу после родов базальные клетки, выстилающие расширенные ацинусы, превращаются в секреторный эпителий с бледной цитоплазмой, содержащей глобулы разного размера. Наблюдается редукция соединительной ткани, которая превращается в тонкие компактные прослойки. Иногда во время беременности развивается макромастия, масса МЖ может достигать нескольких килограмм, ткань её представлена плотно упакованными несекретирующими дольками.
- Инволюция МЖ наступает после беременности и лактации, а также во время менопаузы. Междольковая строма в различной степени замещается жиром, дольки могут полностью исчезнуть, замещаясь жировой тканью. Иногда исчезают только трубочки, а внутридольковая строма превращается в плотную гиалиновую массу, что может создавать ложное впечатление фиброза. В МЖ старых женщин гиалиновый склероз

\* Автор раздела «Болезни молочной железы» — И.А. Казанцева.

развивается вокруг протоков, выстланных атрофичным эпителием, но эти изменения могут быть и следствием перенесённого воспаления, не являясь проявлением истинной физиологической инволюции. Особая форма инволюции МЖ, морфологически напоминающая гинекомастию, наблюдается при нервной анорексии.

- Развитие и физиологическая активность МЖ регулируются системой гормонов. Эстрогены яичника при участии гипофизарного СТГ и глюкокортикоидов надпочечника инициируют анатомо-гистологический рост МЖ. Прогестерон влияет на рост протоков, организацию долек и первичную секреторную функцию, которая прекращается при отсутствии беременности. Если беременность наступает, то плацента начинает выделять хорионический гонадотропин, эстроген, прогестерон и лактогенные стимулы. Питуитарный пролактин в комбинации с плацентарным пролактином вызывает продолженную секреторную стимуляцию МЖ. Предполагается также участие йодсодержащих тиреоидных гормонов и инсулина в регуляции процесса лактации. Пролактиностатин гипоталамуса подавляет лактацию, но нейрогенные стимулы могут ослаблять его действие, а также подавлять менструальную функцию и овуляцию. Эстрогены влияют на рост тканевых компонентов МЖ не только в норме, но и в условиях патологии. Так, рост раковых опухолей МЖ регулируется эстрогенами благодаря наличию в раковых клетках специфических рецепторов.
- Определение в опухоли рецепторов к эстрогенам и прогестерону входит в комплекс рутинных диагностических исследований при раке МЖ, их результаты влияют на тактику лечения и прогноз. При этом иммуногистохимическому выявлению экспрессии этих рецепторов с помощью специфических АТ отдаётся предпочтение перед биохимическим исследованием цитозоля. Иммуногистохимическое исследование может быть выполнено на рутинном гистологическом материале и позволяет оценить количество позитивных опухолевых клеток. Установлено, что прогноз пятилетней выживаемости намного выше у тех пациентов, клетки опухолей которых экспрессируют рецепторы к эстрогенам и прогестерону.

## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наличие протоковой системы, соединяющей железистый аппарат с поверхностью кожи, создаёт возможность инвазии в МЖ патогенных микроорганизмов с последующим развитием мастита — воспаления ткани МЖ. Существуют различные формы неспецифического мастита (МКБ: N61 Воспалительные болезни молочной железы, O91 Инфекции молочной железы, связанные с деторождением).

- **Гнойный абсцедирующий мастит** обычно осложняет лактацию и развивается в первые недели послеродового периода. Наиболее частый патоген — золотистый стафилококк. Процесс чаще ограничивается одной долей железы, но иногда бывает мультифокальным.

- **β-Гемолитический стрептококк** может вызывать **флегмонозный мастит**, сопровождающийся регионарным лимфаденитом и тяжёлой интоксикацией.
- **Ненагнаивающийся инфекционный мастит** может быть следствием различных вирусных инфекций. Неспецифический мастит может сопровождаться развитием гистиоцитарных гранулём с гигантскими клетками, что является реакцией на некроз жировой ткани и не должно наводить на мысль о специфическом воспалении.
- **Умеренный неспецифический мастит** проявляется лимфоцитарной инфильтрацией долек, обычно не имеет клинической симптоматики и является случайной находкой при исследовании операционного материала. Предполагается, что эти изменения связаны с физиологической инволюцией МЖ и могут встречаться в норме.
- Особая форма мастита — **гранулематозный мастит** — процесс с неуточнённой этиологией и патогенезом, не связанный с некрозом жира, туберкулёзом, сифилисом; саркоидозом или облитеративным маститом. Он развивается преимущественно у молодых женщин, обычно проявляется как уплотнение МЖ. В отличие от туберкулёза, процесс локализуется в дольках, как бы замещая их. В гранулёмах нет казеозного некроза, однако они эпителиоидно-клеточные, с гигантскими клетками типа Лангханса, в центре их встречаются скопления лейкоцитов. Специфические инфекционные гранулёмы (туберкулёзные, сифилитические, лепрозные и редкие формы глубоких микозов) не имеют в МЖ каких-либо особенностей.

К воспалительным изменениям МЖ относят разные стадии «ретенционного синдрома» — эктазию протоков, ретенционный мастит и облитеративную мастопатию.

- **Ретенционный мастит** с эктазией протоков связан с задержкой эвакуации секрета и продуктов десквамации эпителия. Эта патология особенно часто встречается у пожилых женщин, развивается как при гиперсекреции, так и при возникновении препятствия на уровне соска. Эктазия протоков сопровождается хроническим воспалением. Эта форма мастита может развиваться в МЖ с различными проявлениями кистозной болезни. Эктазированные протоки накапливают жидкость, которая может быть прозрачной, эозинофильной или сливкообразной. В последнем случае она содержит массу



клеток с пенистой цитоплазмой (молозивных телец), некротизированных клеток и кристаллов холестерина. Встречаются протоки, содержащие депозиты холестерина, скопления ксантомных клеток и макрофагов, нагруженных гемосидерином. Процесс заканчивается формированием гранулёмы инородных тел. Иногда протоки и окружающая ткань замещаются грануляционной тканью. Если проток разрушается, то на его месте видны скопления пенистых клеток, окружённые круглоклеточным инфильтратом.

- Ретенционный мастит с облитерацией протоков — «**облитеративный мастит**» — является следствием описанного выше процесса, когда часть просвета зарастает фиброзной тканью, образовавшейся на месте грануляционной ткани и депозитов холестерина. На периферии этой зоны сохраняются выстланные эпителием узкие каналы типа протоков-сателлитов.
- Термин «**плазматочный мастит**» применяется для обозначения ретенционного синдрома в тех случаях, когда имеется значительная примесь плазматических клеток в перидуктальном инфильтрате. Протоки расширены, встречается разная степень фиброза. Клинически плазматочный мастит часто описывают как опухолевидный процесс в центральной части МЖ с ретракцией кожи и втяжением соска. При маммографии плазматочный мастит имеет патогномичную рентгенологическую картину, представленную тяжами расширенных протоков, отходящих от соска и содержащих кальцификаты. В таких случаях эпителиальная выстилка протоков может быть разрушена, стенка утолщена и частично гиалинизирована. Плазматических клеток в инфильтрате может и не быть, поэтому правильнее говорить не о плазматочном мастите, а о ретенционном синдроме, включающем в себя все описанные выше изменения.

В операционном материале патологу приходится сталкиваться с последствиями имплантации синтетических материалов, используемых в качестве протеза МЖ. При использовании силиконового протеза МЖ развивается так называемая **силиконовая гранулёма**, представленная многоядерными гигантскими клетками, гистиоцитами и мононуклеарами.

**Некроз** ткани МЖ обычно бывает травматического происхождения. Геморрагический некроз МЖ является редким осложнением антикоагу-

ляционной терапии. Тромбоз вен шеи может ассоциироваться с инфарктом МЖ.

## ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПРОЦЕССЫ

**МКБ:** N63 Образование в молочной железе неуточнённое, D24 Доброкачественное новообразование молочной железы.

**Фиброаденома** — наиболее частая доброкачественная опухоль МЖ, она встречается и в подростковом возрасте, но пик её выявляемости приходится на 3–4-ю декады жизни. Фиброаденома хорошо отграничена, но не имеет истинной капсулы, поверхность её разреза часто дольчатая, желатинозного вида. Опухоль обычно солитарна, имеет характерную гистологическую структуру, размеры её обычно колеблются от 1 см до 5–6 см. В редких случаях фиброаденома бывает множественной и двухсторонней.

- Выделяют 2 основных гистологических типа фиброаденом МЖ — интра- и периканаликулярный. Оба они представлены протоковыми структурами с чёткой двухслойной выстилкой, расположенными в более или менее клеточной строме. Фиброаденома интраканаликулярного типа (рис. 17-8 на вклейке) характеризуется ветвящимися щелевидными протоками, при этом их двухслойная выстилка сохраняется. Строма фиброаденомы может варьировать в зависимости от возраста пациентки, у молодых женщин она часто бывает миксоидной, но может встречаться и строма с повышенной клеточностью.
- Такая же строма характерна для так называемых ювенильных фиброаденом, достигающих больших размеров («гигантская фиброаденома»). Для ювенильной фиброаденомы характерен регулярный высокий цилиндрический эпителий ветвящихся протоков с базофильной цитоплазмой. Строма богата типичными фибробластами, митозов нет. Ювенильная фиброаденома имеет склонность к быстрому росту. Дифференцировать её следует с филоидной (листовидной) цистосаркомой.
- Во время беременности и лактации фиброаденома может дать быстрый рост с пролиферацией протоков, формированием дольковых ацинусов и признаками секреции и лактации. После окончания лактации и в менопаузе фиброаденомы подвергаются инволютивным изменениям. У старых женщин отмечается необыч-

ный эластоз стромы фиброаденомы. Различные проявления кистозной болезни МЖ могут развиваться и в фиброаденоме, в частности апокриновая метаплазия протокового эпителия и эпителиоз. В последнем случае опухоль на большом протяжении представлена протоками с высоким многоядным эпителием, заполняющим просвет. Атипичии эпителия нет, в ядрах видны маленькие нуклеолы.

**Аденомы МЖ** чаще выявляются во время беременности или лактации, они чётко очерчены, на разрезе имеют отчётливую желтоватую окраску из-за накопления секрета. Опухоль состоит из тесно упакованных трубочек, выстланных вакуолизированным эпителием, миоэпителиальные клетки единичны и плохо различимы. Строма крайне скудна.

**Гамартомы МЖ** выделены сравнительно недавно. Они хорошо отграничены от остальной ткани тонким слоем жира и состоят в основном из нормальной ткани МЖ. Размеры гамартом варьируют от 1–2 см до 20 см, масса может достигать 1500 г. Гамартомы имеют типичную маммографическую картину, легко удаляются хирургическим путём. Поверхность гамартом гладкая, на разрезе они серовато-жёлтые, отличающиеся от желатинозной поверхности разреза фиброаденом. Гистологически гамартома может быть представлена тканью, сходной с ювенильной МЖ, — слабоветвящиеся протоки, немного формирующихся долек и узкая строма, окружающая их. Строма может быть достаточно хорошо васкуляризирована и гиалинизирована. При гистологическом исследовании фрагмента ткани гамартомы такого типа распознаются с трудом, наиболее информативен вид макроматериала (наличие узла). Иногда в образовании превалирует жировая ткань. Этот вариант гамартом МЖ называют аденолипомой. Очень редко в гамартомах встречаются проявления кистозной болезни, апокриновой метаплазии, склерозирующего аденоза.

**Внутрипротоковая папиллома** — доброкачественная папиллярная опухоль, возникающая в протоке МЖ (рис. 17-9 на вклейке), она может быть солитарной или множественной. В папилломах часто развиваются циркуляторные расстройства с инфарктированием и кровотечением, поэтому кровянистые выделения из соска являются типичным свидетельством внутрипротоковой папилломы. Эпителий с мономорфными ядрами хорошо дифференцирован. Встречаются

внутрипротоковые папилломы с аденоматозными участками, представленными железистоподобными структурами, расположенными в фиброзной строме, может быть небольшая атипичия ядер.

**Ювенильный папилломатоз** встречается у девушек и подростков, характеризуется выраженными пролиферативными изменениями, небольшой атипичией эпителия (крупными ядрами), наличием митозов. Описаны случаи развития рака на фоне ювенильного папилломатоза спустя много лет.

### Кистозная мастопатия

**Кистозная болезнь молочной железы** (кистозная мастопатия; МКБ: N60.1 Диффузная кистозная мастопатия) — наиболее частое обозначение широкого спектра гистологических изменений, в основе которых лежит нарушение ответа ткани МЖ на гормональные стимулы. Для кистозной болезни характерны макро- и микрокисты, протоковая и дольковая гиперплазия, склерозирующий аденоз и эпителиоз протоков и долек в сочетании с апокринизацией эпителия. Незнание истинной природы болезни иллюстрируется большим числом терминов, употребляемых для её обозначения: «мастопатия», «дисплазия МЖ», «фиброаденоз», «кистозный мастит» и др.

Видимые при кистозной болезни скопления кист, тесно прилежащих друг к другу, чаще трактуют как изменение протоков, но, скорее всего, это преформированные дольки, о чём свидетельствует их компоновка. Кисты имеют тонкую стенку, выстланы эпителием апокринового типа, иногда с папиллярными разрастаниями, клетки крупные, цитоплазма их гранулирована, оксифильна, они могут напоминать онкоциты. Мелкие кальцификаты, обнаруживаемые на маммограммах, обычно ассоциированы с инволюцией долек и кистозной болезнью, но также могут встречаться в «старой» гиалинизированной фиброаденоме. Они обнаруживаются в протоках, редко — в строме. В большинстве случаев кистозной болезни наблюдаются гиперпластические изменения внедольковых протоков (протоковая гиперплазия) и/или млечных ходов (дольковая гиперплазия) с пролиферацией эпителия. Эти изменения часто сочетаются с так называемым эпителиозом.

**Эпителиоз** — доброкачественная солидно-папиллярная или крибриформная пролиферация

эпителия протоков и/или долек — является частым проявлением кистозной болезни, но может встречаться и как отдельная форма. Считается, что на фоне эпителиоза может возникнуть рак, однако чаще внутрипротоковая карцинома развивается *de novo*. При кистозной болезни часто наблюдаются гиперпластические дольки, они представляют собой конгломерат расширенных концевых трубочек, образующих большую дольковую структуру, в них может появляться высокий эпителий с папиллярными разрастаниями, хорошо выражен слой миоэпителия.

- **Атипический эпителиоз** — пограничный процесс между доброкачественным и злокачественным (с неопределённым потенциалом малигнизации), требующий динамического наблюдения; аналогичен эпителиозу, но с тенденцией к распространению по протокам и долькам, клетки эпителия полиморфны, но митозы редки или отсутствуют.
- **Папилломатозный эпителиоз** — вариант атипического эпителиоза. Эпителий формирует папиллярные и железистые структуры с цилиндрическим эпителием без соединительнотканной основы.
- **Крибозный протоковый эпителиоз** — особая форма эпителиоза — крибозная дольковая атипия (атипическая гиперплазия терминальных протоков). Протоки содержат крибозные и мостовидные эпителиальные разрастания с умеренной клеточной атипией, концевые трубочки долек расширены и содержат крибриформный эпителиальный пролиферат из достаточно высоких цилиндрических клеток, часты митозы, встречаются микрокальцификаты. Это поражение часто комбинируется с дольковой карциномой *in situ* и не всегда отличимо от неё. Пациентке может быть рекомендовано динамическое наблюдение, а при невозможности наблюдения — подкожная мастэктомия.

**Склерозирующий аденоз** (МКБ: N60.2 Фиброаденоз молочной железы) — доброкачественный процесс, обычно не трансформирующийся в рак, обусловленный пролиферацией эпителия альвеолярных молочных ходов и миоэпителия (рис. 17-10 на вклейке). Процесс захватывает одну или несколько долек, имеет достаточно чёткую границу, представлен большим количеством трубочек, выстланных мелким эпителием и concentрически расположенным, часто вытянутым миоэпителием, между которыми пролиферируют фибробласты. В эпителии могут встречаться митозы. В ранней фазе склерозирующий аденоз

может быть представлен несколькими островками внутри увеличенной дольки, состоящей из трубочек и пролиферирующего миоэпителия. В некоторых трубочках могут быть кальцификаты. Внутрипротоковый склерозирующий аденоз — аналогичный процесс внутри протока.

- **Дуктулолобулярный склерозирующий аденоз** — вариант склерозирующего аденоза. В центре образования — ветвящийся проток, окружённый хорошо отграниченной от окружающей ткани миоэпителиальной пролиферацией с включением элементов концевых лобулярных трубочек, некоторые из которых кистозно расширены.
- **Опухолевая форма склерозирующего аденоза** — опухолеподобное поражение, обычно встречающееся у молодых женщин. При пальпации имитирует карциному. Даже на операции диагноз может вызвать затруднения. Узел представляет собой увеличенную дольку или несколько долек, состоящих из трубочек, плотно упакованных в миоэпителиальном пролиферате.
- **Микрожелезистый аденоз** — процесс, родственник склерозирующему аденозу. Характеризуется пролиферацией мелких тонких трубочек, инфильтрирующих жир и соединительнотканную строму, окружающую дольки. Трубочки округлые, имеют типичный эпителий, скомпонованы беспорядочно и не расходятся из фиброзного центра, как это бывает при тубулярной карциноме. Депозиты эластина отсутствуют, строма достаточно рыхлая, рядом обнаруживаются нормальные дольки. Нет воспалительной инфильтрации и миоэпителиальной пролиферации. Это редкое, предположительно доброкачественное образование.

**Радиальный рубец** — особый вид склеротических изменений, играющий важную роль в канцерогенезе. Радиальный рубец формируется на базе терминальной протоково-дольковой единицы (проток с окружающими дольками). Последние исследования показали, что радиальный рубец — стартовая площадка для развития тубулярной карциномы. Радиальный рубец встречается очень часто (в 16% случаев при мастэктомии по поводу рака), часто множественен (более 25 в одной МЖ). Большинство радиальных рубцов очень малы и не видны невооружённым глазом, хотя встречаются и более крупные, до 1–2 см, определяемые на маммограмме как звёздчатые образования.

**Макроскопически** радиальный рубец имеет звёздчатую конфигурацию, с расходящимися тяжами серовато-жёлтого цвета, иногда с наличием небольших кист.

**Гистологически** строение радиального рубца характерно. В центре его содержатся массивные отложения эластина и облитерированные протоки с гиперэластозом стенок, вокруг которых определяются беспорядочно расположенные мелкие тубулярные структуры, как бы инфильтрирующие строму (так называемая «псевдоинфильтрация»). Трубочки обычно выстланы эпителием и миоэпителием, но иногда слой миоэпителия отсутствует. По направлению к центру рубца наблюдается «стягивание» окружающих долек и протоков, расположенных в тяжах фиброзной ткани. Эти радиальные тяжи имеют характерную конусовидную форму, с верхушкой, направленной к центру. Архитектоника радиального рубца достаточно характерна, имеет единую схему строения, несмотря на разнообразие морфологических структур. Рубец особенно хорошо виден, если расположен среди жировой ткани. Дольки и протоки в зоне рубца часто изменены (как при кистозной болезни), могут встретиться внутрипротоковые папилломы, дольковая гиперплазия, эпителиоз. Прролиферацию мелких трубочек с однослойной выстилкой в направлении окружающей жировой ткани следует расценивать как состояние, пограничное с тубулярным раком (если трубочки расположены среди жира — тубулярный рак). При подозрении на малигнизацию рекомендуются широкое локальное удаление и динамическое наблюдение. В редких случаях в радиальных рубцах может развиваться угревидный и дольковый рак. Радиальный рубец развивается на фоне облитеративной мастопатии (ретенционного синдрома). Переживающий эпителий сателлитных протоков, вероятно, и даёт начало мелким тубулярным структурам, типичным для этого процесса. Радиальные рубцы описаны в других органах (лёгкое, щитовидная железа), где они также имеют отношение к канцерогенезу.

## РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**МКБ: C50** Злокачественное новообразование молочной железы, **МКБ: D05** Карцинома *in situ* молочной железы.

Согласно Международной гистологической классификации опухолей молочной железы (ВОЗ, Женева, 1984), выделяют следующие формы рака молочной железы.

† **Неинфильтрирующие:** внутрипротоковый рак, дольковый рак *in situ*.

† **Инфильтрирующие:** инфильтрирующий протоковый рак, инфильтрирующий протоковый рак с преобладанием внутрипротокового компонента, инфильтрирующий дольковый рак, слизистый рак, медулярный рак, папиллярный рак, тубулярный рак, аденокистозный рак, секреторный (ювенильный) рак, апокринный рак, рак с метаплазией (плоскоклеточного типа, веретенчатоклеточного типа, хондроидного типа и остеоидного типа, смешанного типа), другие.

† **Болезнь Педжета соска.**

• **Внутрипротоковый рак** (рак *in situ*) протоков МЖ не инвазирует окружающую строму и характеризуется различными типами роста атипичного эпителия: солидным, угревидным, папиллярным, криброзным, мостовидным и др. (рис. 17-11 на вклейке). Опухоль распространяется интраканаликулярно в пределах долек МЖ.

• **Инфильтрирующий протоковый рак** включает в себя основную массу раковых опухолей МЖ. Термин «протоковый» достаточно неопределён. Считалось, что рак всегда возникает из эпителия протоков и, следовательно, должен называться протоковым раком. Дольковый рак стал известен в 1940-х годах и был назван так потому, что дольковый рак *in situ* локализуется в дольках. Другими особыми формами рака МЖ являются слизистый (коллоидный) рак и медулярный рак с лимфоидной инфильтрацией стромы. В 1970 г. тубулярный рак МЖ также был выделен как особый тип. После выделения этих особых форм осталась большая группа раков МЖ (75–85%), обозначенная как «протоковый рак без особых признаков». В настоящее время термин «протоковый рак» постепенно утрачивает свой смысл, так как появляется всё больше данных о том, что рак подобного типа возникает и в дольке, поэтому определения «протоковый» и «дольковый» мало что дают для понимания гистогенеза опухолей.

† Материалы маммографического скрининга (Швеция) показывают, что тубулярный рак (рис. 17-12 на вклейке) составляет значительную часть выявляемого рака МЖ (от 20 до 50%). По мнению шведских исследователей, менее дифференцированные формы протокового рака могут возникнуть из предсуществующего тубулярного рака путём опухолевой прогрессии. Известно, что тубулярный рак часто содержит примесь менее дифференцированных «протоковых» структур. Следует подчеркнуть, что подобные выводы могли быть сделаны только на материалах маммографического скрининга, позволившего выявлять непальпируемые раковые опухоли и таким образом уточнить как «первоначальную» форму рака, так и результаты его возможной прогрессии по мере увеличения размеров узла.

† При адекватном исследовании тубулярной карциномы всегда находят отложения эластина — остатки радиального рубца (рост в рубце), что характерно для достаточно большой группы карцином, которые как бы составляют ряд с постепенным уменьшением количества трубочек и возрастанием пропорции менее дифференцированных «протоковых» структур, вплоть до полного исчезновения тубул, т.е. опухоль вся состоит из протоковых структур (в классификации ВОЗ их описывают как отличающиеся от трубочек многорядностью эпителиальной выстилки). Карциномы этой группы

отличаются умеренной клеточной атипией. Внутрипротоковый рост менее выражен, врастание в дольки («канцеризация» долек) не встречается. Статистические материалы показывают существование корреляции между подтипом опухоли, величиной опухолевого узла и частотой метастазов в подмышечные лимфоузлы (постепенное увеличение этих показателей от высокодифференцированного тубулярного рака к низкодифференцированному тубулярно-протоковому раку).

- **Угревидный рак** получил название из-за плотных серо-жёлтых угревидных цилиндров, которые могут выдавливаться на поверхность разреза. Таков макроскопический вид интрадуктального (*Ca in situ*) угревидного рака. Комедоны представляют собой некротические массы и могут развиваться на фоне внутрипротокового рака с солидными, крибриформными, папиллярными или мостовидными структурами. При инвазии появляется более или менее распространённый инфильтрирующий рост. Выражен интрадуктальный рост с канцеризацией долек (рис. 17-13 на вклейке). Макроскопически опухоль серо-розового цвета, с влажной поверхностью разреза, в виде узла с полициклическим контуром. Этот тип рака начинается как атипическая интрадуктальная или интралобулярная пролиферация, в ряде случаев как атипический эпителиоз (карцинома *in situ*) протоково-дольковой единицы и характеризуется гораздо более выраженной клеточной атипией, нежели тубулярно-протоковый рак.
- **Канцеризация** — интрадуктальный рост с врастанием в концевые протоки ацинуса долек.
- Может встречаться развитие рака в кистах МЖ, в частности хорошо дифференцированного папиллярного рака, особенно у пожилых женщин. Прогноз благоприятный даже без радикальной мастэктомии. Рецидивы и метастазы рака редки, опухоль растёт внутри кисты, без инвазии окружающей ткани.
- **Слизистый рак** часто встречается у женщин пожилого возраста, это узел с полициклическим контуром, чёткой границей и блестящей поверхностью, при разрезе слизистый материал остаётся на ноже. Гистологически представлен «озёрами» слизи, в которых расположены комплексы раковых клеток.
- **Медулярный рак с лимфоидной инфильтрацией стромы.** В типичных случаях это хорошо отграниченная опухоль, мягкая, на разрезе — серо-красного цвета с участками некроза жёлтого цвета. Опухоль может быть отграничена

подобием псевдокапсулы. Клетки опухоли очень крупные, полиморфные, формируют скопления, тяжи, альвеолы, разделённые плотным инфильтратом из лимфоцитов с примесью плазматических клеток, участки некроза обычно крупные, хорошо очерченные, часто окружены валом из гистиоцитов и фибробластов, иногда с гигантоклеточной реакцией. Некоторые авторы относят медулярную карциному к опухолям с более благоприятным прогнозом.

- **Дольковая карцинома *in situ*** была описана в конце прошлого века. Прошло, однако, много времени, прежде чем эта патология была признана всеми как раковое или предраковое поражение, и до сих пор по этому поводу ведётся много споров. Это весьма характерный процесс (рис. 17-14 на вклейке). Концевые трубочки в одной или нескольких дольках трансформируются в компактные, округлые агрегаты однотипных мелких клеток со светлой цитоплазмой (предположительно миоэпителиальных), в ядрах видны отчётливые мелкие нуклеолы, митозы очень редки. На фоне атрофических изменений МЖ у пожилых женщин развивается трудно диагностируемый атрофический вариант лобулярной карциномы *in situ*. Процесс часто бывает двухсторонним. Переход дольковой карциномы *in situ* в инфильтрирующий дольковый рак практически никогда не определяется, они как бы сосуществуют. Иногда эта патология ассоциируется с протоковым раком. Всё это свидетельствует о том, что дольковая карцинома *in situ* является маркёром малигнизации, но изменения сами по себе не злокачественны.
- **Инфильтрирующий дольковый рак** характеризуется диффузным ростом, клетки растут цугами, часто окружая сохранившиеся протоки (рис. 17-15 на вклейке). Клетки мелкие или более крупные, часто с оптически пустой цитоплазмой, иногда содержат муцин. Рядом с инвазией встречаются очаги дольковой карциномы *in situ*, обычно многочисленные. Метастазы дольковой карциномы в лимфоузлах растут диффузно, имитируя злокачественную лимфому.
- **Аденокистозный рак** — редкая форма рака МЖ, аналогичен раку слюнной железы, встречается у пожилых женщин. Метастазы в лимфоузлах редки. Прогноз этой опухоли благоприятен. Гистологически рак чётко очерчен, растёт опухолевыми полями с развитой стромой, пост-

роен из однотипных клеток среднего размера, формирующих кривозубые структуры с округлыми пространствами, заполненными секретом.

- **Секреторный ювенильный рак** — исключительно редкий тип рака с благоприятным прогнозом. Полагали, что он встречается только у детей и поэтому назван ювенильным раком; однако в литературе описаны случаи развития рака этого типа у молодых женщин. Прогноз благоприятный. Характеризуется ациноподобными скоплениями крупных, светлых клеток с вакуолизированной цито-плазмой, группирующихся вокруг пространств, заполненных секретом. Атипия небольшая, митозы редки.
- **Липидосекретирующий рак** состоит из крупных вакуолизированных или слабозернистых клеток, содержащих различное количество жира. Клетки сгруппированы в комплексы, разделённые узкими прослойками стромы, всегда инфильтрированной лимфоцитами.
- Описан рак МЖ с карциноидными признаками.

### МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Большинство мезенхимальных мягкотканых опухолей не характерны для МЖ, однако изредка в ней встречаются.

- Единственной специфичной для МЖ опухолью является **листовидная цистосаркома**, состоящая из стромального и эпителиального компонентов. В большинстве случаев поведение этой опухоли вполне доброкачественное, но иногда непредсказуемое. Малигнизируется обычно стромальный компонент. Опухоль достигает больших размеров и часто содержит кисту с папиллярно-листовидными разрастаниями внутри стромы, высланными регулярным одно- и двухрядным эпителием. Истинной капсулы нет. Строма клеточна, с атипией, часты фигуры митозов. Обычно после полного иссечения или подкожной мастэктомии прогноз хороший, лишь в единичных случаях через несколько лет могут развиваться метастазы. Метастазы в лимфоузлы крайне редки. При локальном удалении могут быть рецидивы. Опухоль бывает мультилобулярной (мультикистозной) с мелкими дочерними образованиями, которые и являются источником рецидива. Изредка встречается листовидная цистосаркома с протоковым раком *in situ*, с метапластическими изменениями (встречаются сальная диффе-

ренцировка эпителиального компонента и кожная метаплазия стромы).

- В МЖ изредка развиваются первичные остеохондросаркомы (чаще как метапластический компонент раковой опухоли). Ангиомы МЖ и ангиосаркома (злокачественная гемангиоэндотелиома) считаются редкими новообразованиями. **Ангиосаркома** может развиваться в любом возрасте, макроскопически это инфильтрирующая опухоль, пёстрого вида на разрезе, обильно кровоточащая, гистологически представленная диффузно разрастающимися нерегулярными сосудистыми каналами, выстланными эндотелием с признаками атипии, инфильтрирующая внутри- и междольковую строму. Быстро даёт отдалённые гематогенные метастазы.

### БОЛЕЗНИ СОСКА

- **Болезнь Педжета** — наиболее типичная болезнь соска, макроскопически проявляющаяся экземоподобными изменениями, с серозным или геморрагическим отделяемым, а позднее — изъязвлением. Гистологически характерно наличие в эпидермисе соска крупных светлых клеток с пузырьковидными ядрами и крупными ядрышками, часто митотически делящихся. При исследовании крупных протоков соска можно обнаружить очаги карциномы *in situ*.
- **Флоридный аденоматоз соска** — редкий процесс, который — благодаря поверхностной локализации — легко диагностируется. Клинически проявляется кровянистыми выделениями из соска и появлением грибовидной опухоли. Опухоль представлена папиллярно-аденоматозными и тубулярными структурами с одно- и двухрядным эпителием без выраженной атипии, часто с гиалинозом стромы. Флоридный аденоматоз с явлениями выраженной атипии и многорядностью эпителия трубочек может трансформироваться в аденокарциному соска.
- **Демодекс** соска вызывается клещом *Demodex folliculorum*, локализующимся в расширенных волосяных фолликулах.
- Сосок является частым местом развития доброкачественной лимфоплазии кожи, особенно у детей и подростков. Проявляется интенсивной лимфоцитарной инфильтрацией дермы с формированием фолликулов, иногда со светлыми центрами.

**БОЛЕЗНИ МУЖСКОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

- **Гинекомастия** (МКБ: N62 Гипертрофия молочной железы) — развитие ткани МЖ в области соска у мужчин в результате неполной регрессии её закладки и эстрогенной стимуляции. В большинстве случаев гинекомастия наблюдается у подростков при дисбалансе половых гормонов, на фоне возрастающей секреции гипофизарного гонадотропина и СТГ. Многие случаи гинекомастии у взрослых связаны с гормонпродуцирующими опухолями или болезнями печени, при которых нарушается метаболизм эстрогенов. Наиболее частый тип гинекомастии — ятрогенный, развивается у пациентов с раком предстательной железы при лечении эстрогенами. Показано также, что гинекомастия имеет 2 фазы: раннюю — активную, и позднюю — склеротическую.

Гинекомастия имеет много гистологических вариантов. Гинекомастия ювенильного типа напоминает МЖ, развивающуюся в периоде полового созревания, и характеризуется пролиферацией протоков, но без формирования долек, эпителий в протоках может образовывать микропапиллярные разрастания. Протоки окружены скудной миксоидной стромой. У мальчиков с ожирением МЖ состоит в основном из жира и немногочисленных протоков. Иногда встречается гинекомастия с образованием долек. Гинекомастия часто унилатеральна, так как остатки ткани МЖ могут сохраняться только с одной стороны.

- **Рак МЖ у мужчин** — большая редкость (менее 1%). В мужской МЖ встречаются те же гистологические варианты рака, что и у женщин. Описаны метастазы рака предстательной железы в МЖ с признаками гинекомастии.

**ПРОЧИЕ ОПУХОЛИ**

**Инфильтрирующий фиброматоз** — редкая опухоль МЖ, обнаруживаемая при маммографии и симулирующая рак. Это плотная, звёздчатой формы опухоль, клинически не отличимая от карциномы. Обычно она глубоко локализована в МЖ, так как развивается из глубокой фасции. Опухоль представлена разрастаниями умеренноклеточной соединительной ткани с небольшой круглоклеточной инфильтрацией по периферии. Опухоль доброкачественна и, вероятно, представляет собой реактивный фиброматоз типа узловатого фасциита, хотя может быть клеточной и проявлять признаки атипии. Иногда развивается после травмы или операции.

Изредка в МЖ встречаются плеоморфные аденомы, аналогичные таковым в слюнных железах.

**ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ\***

Среди патологических процессов во время беременности особого внимания заслуживают аномалии плацентации, патология плодных оболочек и пуповины, инфекционные поражения, расстройства маточно-плацентарного кровообращения, самопроизвольное прерывание беременности, гестационная трофобластическая болезнь, эктопическая беременность.

**АНОМАЛИИ ПЛАЦЕНТАЦИИ**

Патогенез аномалий формы плаценты (МКБ: O43.1 Аномалия плаценты) недостаточно ясен.

- **Добавочная долька.** Участок или несколько участков плацентарной ткани располагаются на расстоянии от основной плаценты. Имеется почти в 3% последов. Сосуды, снабжающие добавочную дольку, в основном проходят через участок плодных оболочек, лишённый плацентарной ткани. Осложнения: травматизация этих сосудов во время родоразрешения приводит к кровоизлияниям у плода, а тромбоз может вызвать тромбоэмболию, множественные инфаркты мозга. После выделения плаценты долька может остаться в матке, что приводит к послеродовому кровотечению или развитию инфекции.
- **Плацента двудольчатая** состоит из двух идентичного размера долей, разделённых плодными оболочками или связанных узким тяжем хориальной ткани. Пуповина прикрепляется в центре между долями. Осложнения: кровотечения в 1-м триместре, ручное отделение плаценты после родоразрешения.
- **Плацента экстрахориальная**, в которой хориальная пластинка (ворсинчатый хорион) меньше базальной (децидуальная оболочка). Разделение на гладкий и ворсинчатый хорион происходит не по краю плацентарной ткани (норма), а на поверхности последней, на некотором расстоянии от периферии плаценты. Различают 2 типа экстрахориальной плаценты — с плоским переходом (*placenta circummarginata*) и в виде складки (*placenta circumvallata*). Последний тип плаценты связан с повышенной частотой преждевременных родов, гипоксией плода, рождением детей с низкой массой тела, перинатальной смертностью.

\* Автор раздела «Патология беременности» — Н.И. Кондриков.

## ПАТОЛОГИЯ ПРИКРЕПЛЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

Патология прикрепления плаценты (МКБ: О43.9 Плацентарное нарушение неуточнённое) может быть тотальной (всей плаценты), частичной (с вовлечением одного или нескольких котиледонов) и очаговой (отдельные участки плаценты), что приводит к невозможности её отделения после родоразрешения.

- **Плацента приростая** (*placenta accreta*). Ворсины хориона находятся в непосредственном соприкосновении с миометрием, децидуальная ткань отсутствует, вместо неё рыхлая соединительная (местами хориальная) ткань отделена от миометрия слоем фибрина. Предрасполагающими факторами являются предлежание плаценты, рубец после кесарева сечения, ручное выделение плаценты (в анамнезе), лейомиома, аномалии развития матки. Развитие плода не нарушается. Основные клинические признаки патологии: отсутствие отделения плаценты в третьем периоде родов и кровотечение после рождения ребёнка, не поддающееся консервативной терапии и служащее показанием к гистерэктомии. При данной патологии возможен разрыв матки. Материнская смертность составляет 2–3%.
- **Плацента врастающая** (*placenta increta*): ворсины хориона внедряются в прилежащий миометрий на небольшую глубину.
- **Плацента прорастающая** (*placenta percreta*): ворсины хориона проникают в миометрий на значительную глубину.

## ПАТОЛОГИЯ ПУПОВИНЫ

Прикрепление пуповины к плаценте может быть центральным, эксцентричным, краевым. Клиническое значение имеет оболочечное прикрепление пуповины (в 1% плацент). Осложнения: высокий риск разрыва сосудов пуповины во время беременности и в родах, приводящий к гибели плода.

**Аномалия сосудов пуповины** (МКБ: О69 Роды и родоразрешение, осложнившиеся патологическим состоянием пуповины) — аплазия одной из артерий пуповины (наблюдается в 1% плацент) — чаще отмечается при беременности двойней и сопровождается развитием врождённых пороков мочевой и сердечно-сосудистой систем, приводит к мертворождаемости или гибели ребёнка в неонатальном периоде.

## ПАТОЛОГИЯ АМНИОНА

- **Многоводие** (гидрамнион; МКБ: О40 Многоводие). Количество околоплодных вод превышает 1500 мл. Первичный идиопатический гидрамнион возникает вследствие дефицита рецепторов пролактина в гладком хорионе. Вторичный гидрамнион может возникнуть у беременной с СД, при многоплодной и резус-конфликтной беременности, при аномалиях развития плода (анэнцефалия), опухолях плаценты. Осложнения: самопроизвольный выкидыш, преждевременный разрыв плодных оболочек.
- **Маловодие** (олигогидрамнион; МКБ: О41.0 Олигогидрамнион). Количество околоплодных вод менее 600 мл. Может сопровождаться искривлением позвоночника и аномалиями конечностей у плода, а также образованием сращений между кожей плода и амнионом. Маловодие сочетается с врождёнными аномалиями мочевыделительной системы (агенезия почек), синдромом задержки развития плода.
- **Несвоевременный разрыв плодных оболочек** (МКБ: О42 Преждевременный разрыв плодных оболочек). Преждевременный (до начала родовой деятельности) или ранний разрыв плодных оболочек (до раскрытия шейки матки) и отхождение околоплодных вод наблюдаются при узком тазе, тазовом предлежании плода, многоводии. При длительном безводном периоде могут развиваться воспалительные изменения в плаценте, эндометрит в родах, асфиксия плода.

## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОСЛЕДА

**МКБ: О41.1** Инфекция амниотической полости и плодных оболочек.

Инфицирование может произойти восходящим или гематогенным путём.

- **Хориоамнионит** — одна из наиболее частых причин преждевременного родоразрешения. Диагностируется с одинаковой частотой как при целом плодном пузыре, так и при несвоевременном разрыве плодных оболочек.

**Микроскопия.** Отмечается инфильтрация лимфоцитами, иногда с примесью ПЯЛ и некротическими изменениями в основном во внеплацентарных плодных оболочках, особенно в области разрыва плодного пузыря. Нередко сопровождается инфильтрацией децидуальной ткани, преимущественно вокруг сосудов (базальный децидуит).



Хориоамнионит увеличивает риск возникновения инфекционных заболеваний у плода (пневмония, инфекции кожи и глаз) и матери (послеродовый эндометрит).

- **Виллузит** может быть очаговым или диффузным. Выявляется в 1% плацент. В связи с низкой частотой выделения микроорганизмов не исключается, что часть поражений представляет собой иммунологическую реакцию.

**Микроскопия.** В ворсинах хориона имеется лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация, изредка с включением плазмочитов. Основой инфильтрации являются Т-лимфоциты (хелперы) и активированные макрофаги.

Виллузит нередко сопровождается развитием синдрома задержки роста плода.

### РАССТРОЙСТВА МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

**МКБ:** O36.5 Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери.

- **Инфаркты плаценты** развиваются вследствие нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Свежие инфаркты тёмно-красного цвета, по мере организации они становятся более плотными, коричневатого, желтоватого или белого цвета.

**Микроскопия.** На ранних этапах отмечается компактное расположение ворсин хориона с облитерацией межворсинчатого пространства и некробиозом синцитиотрофобласта, со временем ворсины хориона подвергаются дистрофическим изменениям и старые инфаркты представляют собой скопление «теней» ворсин, окружённых фибрином.

При инфарктах, занимающих более 10% ткани плаценты, отмечается высокая частота гипоксии и задержки развития плода, его внутриутробной гибели.

- **Тромбоз межворсинчатого пространства** может быть изолированным или множественным, обычно локализуется между хориальной и базальной пластинками. Тромбы, как правило, диаметром 1–2 см и содержатся в 40% плацент.

**Микроскопия.** Тромб состоит из эритроцитов (матери и плода) и фибрина, постепенно становится слоистым — слой эритроцитов, слой фибрина; не подвергается организации.

Массивный субхориальный тромбоз может привести к внутриутробной гибели плода.

- **Гематома плаценты** может быть ретроплацентарной, краевой, субамниональной. При микроскопическом исследовании: состоит из эритроцитов и фибрина. Наибольшую опас-

ность для плода представляет массивная ретроплацентарная гематома в связи с кровотечением из спиральных артерий эндометрия. Может привести к частичной или полной отслойке плаценты. Рождение мёртвого плода при доношенной беременности наблюдается при отслойке площади материнской поверхности плаценты не менее 70%, при недоношенной беременности — 30%.

### ГЕСТОЗ

Гестоз (МКБ: O10–O16 Отёки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде) — симптомокомплекс, включающий развитие гипертензии в сочетании с протеинурией и отёками и развивающийся после 20 нед беременности (в зарубежной литературе используется наименование «преэклампсия»). Чаще развивается у женщин, страдающих соматическими заболеваниями (гипертензия, болезни почек, СД), у первородящих моложе 18 лет и у женщин старше 35 лет. Эклампсия означает появление судорог у пациентки с тяжёлым гестозом. Гестоз вызывает задержку развития и антенатальную гибель плода, повышение показателей перинатальной заболеваемости и смертности.

**Этиология и патогенез** неизвестны. Гестоз сопровождается снижением маточно-плацентарного кровотока и развитием ишемии плацентарной ткани. Не исключается, что у женщин с гестозом не происходит «второй волны» внутрисосудистой миграции трофобласта, спиральные артерии сохраняют мышечно-эластическую оболочку и не подвергаются расширению. Развивающаяся гипоперфузия межворсинчатого пространства способствует развитию ишемии и инфарктов плаценты.

**Макроскопически** плацента не изменена или несколько крупнее, чем при неосложнённой беременности, с обширными инфарктами, возможно наличие ретроплацентарной гематомы (15% плацент).

**Микроскопия.** Специфической морфологической картины не наблюдается. Ворсины хориона при гестозе с пролиферацией синцитиотрофобласта, утолщённой базальной мембраной, мелкими и слабо выраженными фетальными капиллярами, увеличенным стромальным компонентом. Множество мелких ворсин с «синцитиальными узелками». Отмечаются сужение и облитерация артерий в створчатых ворсинах. Изменения в маточных спиральных артериях состоят в появлении острой

некротизирующей артериопатии, для которой характерны фибриноидный некроз сосудистой стенки, накопление макрофагов, содержащих липиды, и периваскулярная инфильтрация мононуклеарными клетками.

## АБОРТ

Аборт — самопроизвольное или искусственное (хирургическое) прерывание беременности до того, как плод становится жизнеспособным.

**Самопроизвольный выкидыш** (МКБ: O03 Самопроизвольный аборт) может быть обусловлен фетальными и материнскими факторами. Самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках (1-й триместр) в основном связано с хромосомными нарушениями и патологий со стороны иммунной системы, поздний выкидыш (2-й триместр беременности) наиболее часто является следствием патологических изменений в материнском организме (истмико-цервикальная недостаточность, аномалии развития матки, инфекция).

**Микроскопия.** При морфологическом исследовании самопроизвольного выкидыша на ранних сроках беременности преобладает децидуальная ткань с расстройством кровообращения и распадом. Ворсины могут быть неизменёнными или с патологическими изменениями, свидетельствующими о гибели эмбриона или плода. Морфологические изменения в ворсинах начинаются через 24 ч после гибели эмбриона или плода и заканчиваются через 5–6 дней, состоят в склерозе и облитерации сосудов ворсин, постепенном усилении фиброзных изменений стромы последних, утолщении базальной мембраны, тенденции к увеличению числа «синцитиальных узелков» и клеток цитотрофобласта. Пустой зародышевый мешок (анэмбриония) и отёчные ворсины хориона, лишённые сосудов и с дистрофическими изменениями трофобласта, указывают на гибель эмбриона уже в начальном периоде развития.

**Кариотипирование.** Большинство самопроизвольных выкидышей на ранних сроках беременности генетически детерминировано, что может быть установлено при кариотипировании фетальной или хориальной ткани. Наиболее часто определяются трисомия, триплоидия и кариотип 45X. Ранние выкидыши характеризуются высоким показателем анеуплоидии. Зависимость между хромосомными нарушениями и структурно-функциональными особенностями хориальной ткани отсутствует. В то же время при выкидыше в результате триплоидии морфологические изменения ворсин хориона имеют некоторое сходство с таковыми при частичном пузырном заносе, при аутосомной трисомии наблюдается инфильтрация стромы ворсин мононуклеарными клетками.

**Прогноз** в основном благоприятный. Для определения причины привычного выкидыша рекомендуется обследование женщины вне беременности.

## ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ПОЛИП

Плацентарный полип (МКБ: O90.8 Другие осложнения послеродового периода, не классифицированные в других рубриках) образуется вследствие остатков хориальной или плацентарной ткани после искусственного прерывания беременности, выкидыша или после родов. Препятствует полноценной регенерации эндометрия после аборта и послеродовой инволюции матки. Микроскопически состоит из некротически изменённых и гиалинизированных ворсин хориона, лишённых трофобласта и располагающихся среди фибрина и свёртков крови. Лечение заключается в удалении плацентарного полипа при диагностическом выскабливании эндометрия.

## ЭКТОПИЧЕСКАЯ (ВНЕМАТОЧНАЯ) БЕРЕМЕННОСТЬ

**МКБ:** O00 Внематочная [эктопическая] беременность.

По разным причинам миграция оплодотворённой яйцеклетки нарушается, что происходит наиболее часто (95–97%) в маточной трубе, редко — в шейке матки, рудиментарном роге матки, яичнике и брюшной полости. Основными факторами, нарушающими миграцию оплодотворённой яйцеклетки, являются воспалительные изменения внутренних половых органов, опухолеподобные процессы (кисты, эндометриоз) и опухоли, перекрёстная миграция яйцеклетки, пороки развития матки, пластические операции на маточных трубах.

- **Трубная беременность** (МКБ: O00.1 Трубная беременность). Имплантация оплодотворённой яйцеклетки обычно наблюдается в ампулярном отделе маточной трубы, реже — в истмическом и интрамуральном отделах. Диагностике способствует определение титра β-СЕ хорионического гонадотропина в периферической крови, данные эхографии органов малого таза и лапароскопии. При диагностическом выскабливании эндометрия наблюдается гравидарная слизистая оболочка тела матки, элементы плодного яйца отсутствуют.

**Макроскопически** при разрыве трубы на серозном покрове имеется отверстие (иногда несколько) с неровными краями и свёртками крови. При труб-

ном аборте свёртки крови располагаются в области брюшного отверстия трубы.

**Микроскопия.** Децидуальная реакция в эндосальпинксе выражена слабо, ворсины хориона нередко располагаются среди крови в просвете маточной трубы. Погружной рост трофобласта преимущественно наблюдается при имплантации оплодотворённой яйцеклетки в истмическом отделе трубы. Вокруг участка имплантации оплодотворённой яйцеклетки отмечается лимфогистиоцитарная инфильтрация с переменным количеством лейкоцитов. При полном трубном аборте и выбросе плодного яйца в брюшную полость обнаружить его элементы в маточной трубе не представляется возможным, необходимо выявление элементов трофобласта в свёртках крови из брюшной полости. Среди женщин, подвергнутых оперативному лечению, у 40% отмечается бесплодие, у многих — эктопическая беременность в оставленной маточной трубе.

- **Беременность в рудиментарном роге матки** (МКБ: O00.8 Другие формы внематочной беременности) прерывается на 3–4-м месяцах беременности. При исследовании удалённого материала среди крови определяются элементы плодного яйца с дистрофическими изменениями.
- **Шеечная беременность** (МКБ: O00.8 Другие формы внематочной беременности) сопровождается обильным кровотечением во время отслойки плаценты. Этот вид эктопической беременности всегда заканчивается выкидышем.
- **Овариальная беременность** (МКБ: O00.2 Яичниковая беременность). Основными критериями диагностики являются интактная маточная труба и локализация плодного яйца в ткани яичника. Обычно прерывается в 1-м триместре беременности, хотя имеются сообщения об извлечении живого ребёнка, у многих из которых обнаружены аномалии развития.
- **Брюшная беременность** (МКБ: O00.0 Абдоминальная [брюшная] беременность) бывает первичной или вторичной — после отделения плодного яйца при трубной или овариальной беременности. Преимущественная локализация — поверхность брюшины. Большинство плодов погибают, при извлечении живого ребёнка нередко впоследствии отмечается его нежизнеспособность.

## ОПУХОЛИ ПЛАЦЕНТЫ

**Гемангиома плаценты** (хорангиома; МКБ: D39.2 Неопределённое новообразование плаценты) — наиболее частая доброкачественная опухоль плаценты — очаговая пролиферация кровеносных сосудов и стромы в одной или нескольких вор-

синах хориона. Может быть изолированным или множественным поражением. Опухоль имеет вид округлого с чёткой границей образования красного цвета, располагающегося среди плацентарной ткани. Большинство опухолей мелкие, распознаются при микроскопическом исследовании ткани плаценты. Крупные образования диаметром более 5 см часто связаны с полигидрамнионом или развитием водянки плода. Крупная гемангиома, как и многочисленные мелкие опухоли, могут способствовать развитию гипоксии и задержке развития плода.

## ГЕСТАЦИОННАЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Гестационная трофобластическая болезнь — общий термин, который охватывает пузырный занос, хориокарциному и трофобластическую опухоль плацентарного ложа; это опухоли или опухолеподобные состояния, представляющие собой аллотрансплантаты, возникают из продукта зачатия, который внедряется в ткани матери [33].

- **Пузырный занос** (МКБ: O01 Пузырный занос) — трофобластическое поражение, для которого характерны отёк ворсин хориона и пролиферация трофобласта без признаков инвазии в миометрий и распространения в сосуды. Риск пузырного заноса минимальный при беременности в возрасте 20–35 лет. У подростков моложе 15 лет этот риск в 20 раз выше, у женщин старше 50 лет риск возникновения пузырного заноса в 200 раз выше, чем для 20–35-летних. Риск развития повторного пузырного заноса в 20–40 раз выше, чем риск возникновения первого пузырного заноса. Риск развития пузырного заноса повышен и у женщин, родивших близнецов. Клинический диагноз ставят на основании появления признаков гестоза на ранних сроках беременности, несоответствия размеров матки сроку беременности, маточных кровотечений разной интенсивности, выделения пузырьков.

† **Полный пузырный занос** (МКБ: O01.0 Пузырный занос классический) возникает в связи с оплодотворением яйцеклетки с утраченным или инактивированным ядром. Оплодотворение осуществляется одним сперматозоидом с набором хромосом 23X, который удваивается до 46XX, и потому полные пузырные заносы являются гомозиготными, женскими и андрогенетическими по происхождению. Реже происходит оплодотворение двумя сперматозоидами, что приводит к набору хромосом 46XX или 46XY. В любом случае продукт зачатия является для материнского организма полным аллотрансплантатом. Хотя хромосомы при полном

пузырном заносе отцовского происхождения, митохондриальная ДНК имеет материнское происхождение.

У половины больных после эвакуации пузырного заноса в яичниках наблюдается развитие текалютеиновых кист, через 2–4 мес они подвергаются спонтанной регрессии.

Размеры плаценты при полном пузырном заносе превышают свойственные гестационному возрасту, ворсины отёчные, имеют вид пузырьков и внешне напоминают «гроздь винограда». Эмбрион отсутствует, погибает на ранней стадии, до развития плацентарного кровообращения.

**Микроскопия.** Ворсины крупные, округлой или овальной формы, с выраженным отёком стромы, который сопровождается формированием цистерны в центре со смещением стромы к периферии. Одновременно наблюдается гиперплазия цито- и синцитиотрофобласта, которая может быть значительной (в большинстве ворсин) или незначительной (их части), очагового характера. В некоторых ворсинах возможно сохранение сосудов, но они не содержат ядерных эритроцитов плода.

Полный пузырный занос обладает тенденцией к местному инвазивному росту и диссеминации.

† **Частичный пузырный занос** (МКБ: O01.1 Пузырный занос неполный и частичный). Для него характерны триплоидия (обычно 69XXY, иногда 69XXX и редко 69XYU), дополнительный гаплоидный набор хромосом отцовского происхождения. Триплоидия отмечается в 1–3% всех зачатий и почти в 20% самопроизвольных выкидышей; не во всех этих случаях возникает частичный пузырный занос.

Триплоидный эмбрион обычно погибает на 8–9-й неделе с появлением в последующем клинической картины выкидыша. Размеры плаценты при частичном пузырном заносе несколько превышают таковые при соответствующем гестационном сроке. Среди ворсин хориона содержится переменное количество пузырьков, не превышающих в диаметре 0,5 см. Нередко пузырьки бывают малочисленными.

**Микроскопия.** Частичный пузырный занос — мозаика из нормальных мелких ворсин и ворсин с отёком разной интенсивности, вплоть до образования цистерн. В связи с гибелью плода и прекращением кровообращения ворсины подвергаются фиброзным изменениям, они приобретают фестончатые очертания, что приводит к появлению трофобластических включений в строме ворсин хориона. Местами может наблюдаться слабая или умеренно выраженная пролиферация трофобласта, преимущественно синцитиотрофобласта. Несмотря на фрагментацию и аутолиз тканей плода, они при частичном пузырном заносе сохраняются.

После удаления частичного пузырного заноса химиотерапия применяется редко, развития хориокарциномы не установлено.

† **Инвазивный пузырный занос** (МКБ: D39.2 Неопределённое новообразование плаценты) характе-

ризуется наличием отёчных ворсин в миометрии и его сосудах. Обычно выявляется в течение 6 мес после удаления полного пузырного заноса. Ворсины, свойственные пузырному заносу, с гиперплазированным хориальным эпителием внедряются в миометрий, иногда вплоть до серозного покрова с прободением стенки матки. Нередко ворсины располагаются в венозных сосудах, без признаков истинного злокачественного роста, не прорастают стенку сосуда. Иногда поражение представлено кровоизлиянием, вокруг которого располагаются ворсины, характерные для пузырного заноса, и отмечаются фиброзные изменения. Диагностика инвазивного пузырного заноса возможна лишь при наличии фрагментов миометрия с патологически изменёнными ворсинами хориона. Инвазивный пузырный занос редко приводит к летальному исходу, у большинства является самоограничивающимся процессом, эффективно лечится с помощью химиотерапии, хотя иногда необходимо удаление матки.

• **Хориокарцинома** (МКБ: C58 Злокачественное новообразование плаценты) — инвазивная опухоль, состоящая из клеток трофобласта и лишённая хориальных ворсин.

**Риск развития** хориокарциномы зависит от характера предыдущей беременности: 50% развивается после полного пузырного заноса, 25% — после самопроизвольного выкидыша, 22,5% — после нормальных родов и 2,5% — после эктопической беременности. Наиболее частым клиническим симптомом является кровотечение (в связи с тенденцией опухоли к ранней сосудистой инвазии и широко распространённой диссеминации, даже когда размеры поражения небольшие). Метастазы наиболее часто выявляются в лёгких, влагалище, печени.

**Макроскопически** хориокарцинома представляет собой или некротизированное образование полиповидной формы, выступающее в полость матки, или имеет вид узла или узлов мягкой консистенции тёмно-красного цвета, располагающихся в миометрии (иногда отмечается диффузное поражение тела и шейки матки).

**Микроскопия.** Опухолевая ткань представлена скоплениями клеток промежуточного (вневорсинчатого) трофобласта, цито- и синцитиотрофобласта, местами опухолевая ткань имеет сходство с трофобластическими элементами предворсинчатого периода. Содержание трофобластических элементов переменное, имеются участки из цито- и синцитиотрофобласта или промежуточного трофобласта и синцитиотрофобласта. Синцитиотрофобласт имеет тенденцию располагаться периферически по отношению к цитотрофобласту и промежуточному трофобласту. Синцитиотрофобластические элементы отличаются меньшей величиной ядер и менее выраженным их полиморфизмом. Выраженный клеточный и ядерный атипизм свойственны цитотрофобласту и промежуточному трофобласту.

**Прогноз.** Несмотря на злокачественное течение хориокарциномы, применение химиотерапии способ-

ствуется излечению более 80% больных, в том числе при наличии метастазов (с возможным восстановлением репродуктивной функции).

- **Трофобластическая опухоль плацентарного ложа** (МКБ: С54.9 Злокачественное новообразование тела матки неуточнённой локализации) развивается вследствие инфильтрации эндометрия и миометрия преимущественно клетками промежуточного трофобласта с примесью цито- и синцитиотрофобластических клеток. Почти во всех случаях развитию опухоли предшествовали срочные роды или аборт.

**Макроскопически** опухоль представляет собой узел с кровоизлияниями в любой области матки.

**Микроскопия.** Большинство клеток промежуточного трофобласта моноклеарные, но имеются и двух- и многоядерные клетки. Наблюдается отчётливая тенденция к инвазивному росту, особенно в периферическом отделе опухоли. В этих участках отмечаются изолированно расположенные клетки или скопления клеток между отдельными мышечными волокнами и пучками ГМК. Для клеток опухоли характерны также тенденция к сосудистой инвазии и наличие фибриноида в сосудах.

В большинстве наблюдений трофобластическая опухоль плацентарного ложа является доброкачественной, иногда (10%) имеет злокачественное течение. Критерии для разграничения доброкачественной и злокачественной опухолей недостаточно ясны, некоторые опухоли с менее чем 5 митозами в 10 полях зрения при большом увеличении отличались неблагоприятным прогнозом. Последний следует ожидать при преобладании в опухолевой ткани клеток со светлой цитоплазмой, наличии обширных очагов некроза и кровоизлияний, выраженной эк-

спрессии клеток в отношении плацентарного лактогена. При клинически злокачественном течении опухоль обычно не реагирует на химиотерапию и может привести к летальному исходу. Если опухоль ограничена маткой, возможно хирургическое лечение (гистерэктомия).

#### • Другие трофобластические поражения

**МКБ:** O02 Другие аномальные продукты зачатия.

**Усиленная реакция плацентарной области.** Обычно инвазивный трофобласт исчезает через 4–6 нед после родов или эвакуации пузырного заноса. Для усиленной реакции плацентарной области характерными являются очаговость инфильтрации инвазивным хориальным эпителием, отсутствие митозов, выраженная гиалинизация и наличие фрагментов децидуальной ткани и ворсин хориона. Однако поражения с морфологической картиной усиленной реакции плацентарной области с наличием на отдельных участках обширных скоплений промежуточного трофобласта и митозов при отсутствии ворсин хориона следует диагностировать как трофобластическую опухоль плацентарного ложа.

**Узелок плацентарной области** — дискретное скопление клеток промежуточного трофобласта среди гиалинизированного материала, митозы отсутствуют. Один или в большем числе узелки располагаются в эндометрии и прилежащем отделе миометрия. Узелок плацентарной области является производным остатков трофобласта плацентарной перегородки и очаговых скоплений клеток инвазивного хориального эпителия.

**Неклассифицированное трофобластическое поражение.** Этот диагноз выставляют при отсутствии критериев, позволяющих идентифицировать формы трофобластического заболевания.

## Болезни предстательной железы

Предстательная железа — непарный железисто-мышечный орган, имеющий форму усечённого конуса, состоящий из двух боковых долей и перешейка и охватывающий начальную часть мужского мочеиспускательного канала.

- Размеры предстательной железы: поперечный (горизонтальный, на основании) — 3,5–4 см, переднезадний (сагиттальный) — 2–2,5 см, вертикальный — 3 см. Масса железы около 25 г.
- Границы: основание прилежит к мочевому пузырю и семенным пузырькам, верхушка — к мочеполовой диафрагме таза, передняя поверхность обращена к лобковому симфизу (прикреплена к симфизу парной лобково-предстательной связкой, отделена от симфиза жировой клетчаткой с простатическим венозным сплетением), задняя поверхность прилежит к прямой кишке, отделяясь от неё прямокишечно-пузырной фасцией (фронтальный листок брюшинно-промежностной фасции).
- Капсула предстательной железы делит орган на дольки (паренхима), между которыми располагается строма органа.
- Паренхима предстательной железы состоит из 30–50 трубчато-альвеолярных желёз 3 типов: слизистые (парауретральные, железы Литтре), подслизистые и главные. *Главные железы* открываются в простатическую часть мочеиспускательного канала вокруг семенного холмика 20–30 выводными протоками, выстланы цилиндрическим секреторным эпителием, выполняющим функции секреции жидкой части спермы и метаболизма половых гормонов.
- Секрет предстательной железы составляет 25–35% плазмы спермы и содержит биологически активные вещества: половые гормоны, спермин и его соли, фибринолизин, фиброгеназу, лимонную кислоту (показатель «андрологического статуса» предстательной железы), кислую и щелочную фосфатазу, Пг, холин (в составе лецитиновых тел).
- Функции компонентов секрета предстательной железы: буферный эффект (поддержание pH спермы), разжижающее и объёмобразующее действие на эякулят, активация движения сперматозоидов, поддержание психической и эрекционной составляющих копулятивного цикла.
- Строма предстательной железы представлена волокнистой соединительной тканью, пучками ГМК, сосудами и нервами (чувствительная и вегетативная иннервация).

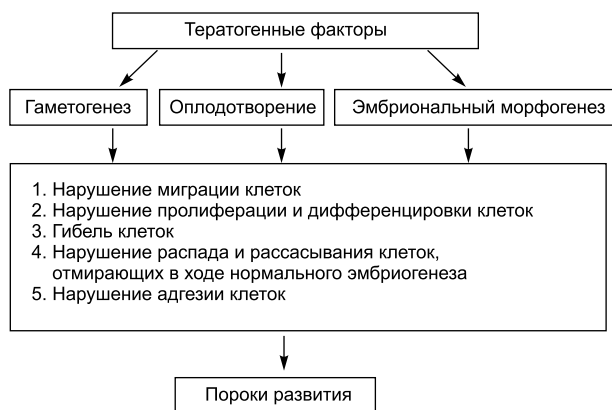
Основные заболевания предстательной железы: пороки развития, воспалительные и гипертрофические процессы, опухоли.

### ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Пороки развития предстательной железы (МКБ: Q55.4 Другие врождённые аномалии семявыносящего протока, придатка яичка, семенного канатика и предстательной железы) встречаются редко, их классифицируют на связанные с недоразвитием желе-

зы (агенезия и гипоплазия), связанные с нарушением миграции клеток в эмбриогенезе (эктопия и добавочная предстательная железа) и связанные с нарушением эмбриогенеза половых протоков (истинные кисты).

**Патогенез** пороков развития предстательной железы (и других органов мочеполовой системы) представлен на рис. 18-1.



**Рис. 18-1.** Патогенез пороков развития предстательной железы.

**Морфология** пороков развития предстательной железы

- Гипоплазия предстательной железы (эмбрионального или фетального типов): тубулярные железы, кубический эпителий, рыхлая строма, мало ГМК.
- Эктопированная или добавочная предстательная железа.
  - † Предстательная железа фетального или эмбрионального типа расположена вне зоны обычной локализации.
  - † Предстательная железа взрослого типа строения находится в мочеиспускательном канале, половом члене.
- Истинная киста предстательной железы — полостное образование из рудимента парамезонефрального (мюллерова) протока — часто сочетается с недоразвитием яичек, семенных пузырьков, полового члена, крипторхизмом, гинойдным ожирением.

**Основные клинические симптомы** пороков развития предстательной железы: синдром гипогонадизма (особенно при сочетании с пороками развития яичек), затруднённое мочеиспускание (при парауретральных кистах предстательной железы).

## ПРОСТАТИТ

Простатит (МКБ: N41 Воспалительные болезни предстательной железы) — воспаление предстательной железы — классифицируют по этиологии, патогенезу, распространённости процесса,

типу воспалительной реакции, по составу экссудата и клеток экссудата и характеру клинического течения.

- По этиологии различают простатит инфекционный (бактериальный, вирусный, грибковый, другой), неинфекционный (застойный — конгестивный, при воздействии физических и химических факторов, аллергический, неутончённой этиологии).
- По патогенезу различают простатиты при застое секрета, при венозном застое в железе, при первичном её повреждении физическими и химическими факторами, при первичном или вторичном инфицировании железы (урогенном, интраканаликулярном, гематогенном, лимфогенном, смешанном).
- По распространённости процесса различают простатит очаговый и диффузный.
- По преобладающей воспалительной реакции: экссудативный, пролиферативный (продуктивный) и смешанный.
- По преобладающему составу экссудата: слизистый, серозный, катаральный, гнойный, другой, смешанный.
- По преобладающему клеточному составу экссудата: лимфоцитарный, гистиоцитарный, эпителиоидно-клеточный, гигантоклеточный, смешанноклеточный.
- По характеру клинического течения острый и хронический.

## Острый простатит

Этиологически острый простатит (МКБ: N41.0 Острый простатит) — острое воспаление предстательной железы — возникает при экзогенной или эндогенной инфекции, интоксикации, травме железы, ионизирующей радиации.

**Патогенез** острого простатита представлен на рис. 18-2.

**Морфология** острого простатита определяется характером воспаления.

**Основные клинические симптомы** острого простатита: поллакиурия (учащение мочеиспускания), боль в области промежности и прямой кишки (спонтанная, во время мочеиспускания, при ректальной пальпации предстательной железы), затруднение мочеиспускания, ишурия (задержка мочеиспускания, особенно при гнойном остром простатите), лихорадка, изменение состава секрета (лейкоцитоз, снижение числа лецитиновых тел).

## Хронический простатит

Хронический простатит (МКБ: N41.1 Хронический простатит) — хроническое воспаление предстательной железы — классифицируют по особенностям клинической симптоматики (дизурическая форма, болевая форма, форма с

преобладанием сексуальных расстройств, форма со смешанной симптоматикой) и по этиологии [хронические инфекции и конгестивные факторы: анатомические сужения протоковой системы предстательной железы, атония её ГМК, сексуальная абстиненция (дизритмия половой жизни), прерванные половые акты (особенно с неполной эякуляцией), алиментарные факторы (алкоголь, поваренная соль, острые специи и приправы), избыток эротической информации и гиперэротизация мышления)].

**Патогенез** хронического простатита представлен на рис. 18-3.

**Морфология** хронического простатита определяется характером воспалительной реакции (см. главу 4).

**Основные клинические симптомы** хронического простатита: длительная и ноющая боль (в

области промежности, крестца, прямой кишки), дизурия, поллакиурия, стрингурия, простаторея, сексуальные расстройства — нарушения эректильной и эякуляторной составляющих копулятивного цикла, изменения секрета предстательной железы (отсутствие лецитиновых зёрен, нарушение кристаллизации секрета — отрицательный тест кристаллизации), астенический синдром.

### ГИПЕРТРОФИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гипертрофия предстательной железы (узловая гиперплазия, узловая гипертрофия, дисгормональная гиперпластическая простатопатия; МКБ: N40 Гиперплазия предстательной железы) — увеличение размеров железы за счёт гипертрофии и/или гиперплазии парауретральных (слизистых) желёз и окружающей их фибромускулярной стромы.



Рис. 18-2. Патогенез острого простатита. ПЖ — предстательная железа.

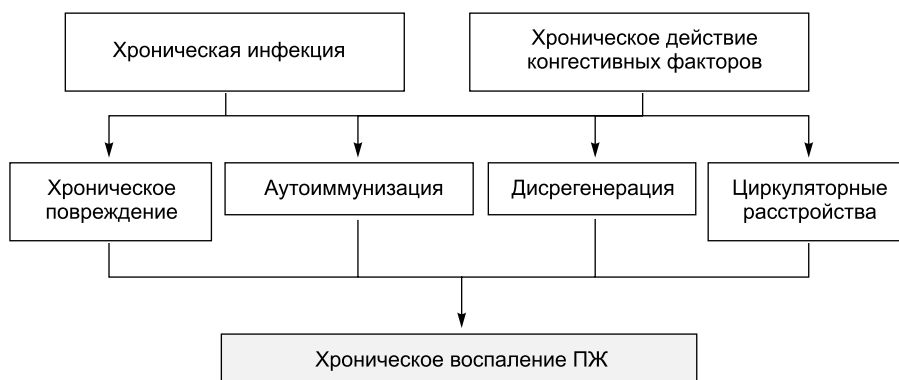


Рис. 18-3. Патогенез хронического простатита.



• **Классификация**

- † По макроскопическим особенностям (по характеру роста): субвезикальная форма — рост в сторону прямой кишки, интравезикальная форма — рост в сторону просвета мочевого пузыря, смешанная форма.
- † По микроскопическим особенностям (по преобладающему виду разрастающейся ткани): железистая (аденоматозная, железисто-фиброзная), фиброзная (фибромускулярная, стромальная, фиброзно-железистая), смешанная.
- † По стадиям клинического течения — стадии I, II, III (подробнее см. далее).

• **Этиология** гипертрофии предстательной железы: гормональный дисбаланс в организме (нарушение соотношения эстрогенов и андрогенов в период физиологического или патологического мужского климакса), хронический простатит.

• **Патогенез** гипертрофии предстательной железы представлен на рис. 18-4.

• **Морфология**

- † Паренхима предстательной железы: пролиферация эпителия (образование мелких желёз, внутрижелезистых сосочков, криброзных структур), кистозная трансформация желёз.
- † Строма предстательной железы: разрастание волокнистых структур, гипертрофия и гиперплазия фибробластов и ГМК, формирование узелковых образований.
- † Капсула: истинной капсулы нет, возможна *ложная капсула* из атрофированной ткани предстательной

железы с подслизистыми и главными железами переходной и периферической зон органа.

- † Другие органы и ткани: гипертрофия мышц мочевого пузыря и внутреннего сфинктера уретры (стадия I гипертрофии предстательной железы), атрофия мышц мочевого пузыря и внутреннего сфинктера уретры, воспалительные процессы в мочевыводящих путях (стадии II и III гипертрофии предстательной железы), гидронефроз.

• **Основные клинические симптомы** гипертрофии предстательной железы зависят от стадии клинического течения.

- † Стадия I: поллакиурия, никтурия, ослабление струи мочи.
- † Стадия II: изменения, характерные для стадии I более выражены, уростаз на уровне мочевого пузыря («чувство неполного опорожнения пузыря»), острая ишурия (редко, эпизодически).
- † Стадия III: парадоксальное мочеиспускание (по каплям, «через край мочевого пузыря»), хроническая ишурия, острая ишурия (часто, периодически), симптомы воспаления мочевыводящих путей и почек, почечная недостаточность.

**ОПУХОЛИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**МКБ:** С61 Злокачественное новообразование предстательной железы, D29.1 Доброкачественное новообразование предстательной железы.

• **Морфологическая классификация** опухолей предстательной железы

- † Эпителиальные опухоли: доброкачественные (аденома — очень редкая опухоль) и злокачественные —



Рис. 18-4. Патогенез гипертрофии предстательной железы. ПЖ — предстательная железа.

рак (аденокарцинома — железистый рак, плоскоклеточный рак, переходноклеточный рак, недифференцированный рак).

† Неэпителиальные опухоли: доброкачественные (лейомиома, гемангиома, другие) и злокачественные (рабдомиосаркома, лейомиосаркома, другие).

Вторичные (метастатические) опухоли.

• **Этиология и патогенез** эпителиальных опухолей предстательной железы (см. главу 7). Для развития опухолей предстательной железы особое значение имеют гормональный дисбаланс (гиперандрогения, гиперсоматотропиния), повышение рецепции андрогенов, повышение образования в организме активных форм мужских половых гормонов, дисрегуляторные процессы в области подслизистых и главных желёз предстательной железы (часто возникают при хроническом простатите и гипертрофии предстательной железы).

• **Морфология** эпителиальных опухолей предстательной железы

† Ткань аденомы предстательной железы: сосочковые структуры (папиллярная аденома или цистаденома), мелкие железистоподобные или крибозные структуры (базальноклеточная аденома).

† Ткань рака предстательной железы чаще имеет строение аденокарциномы или недифференцированно-го рака.

‡ Аденокарцинома: железистые структуры разного размера и формы, выраженный в разной степени клеточный атипизм.

‡ Недифференцированный рак: солидные структуры, выраженный клеточный атипизм, размеры клеток разные (мелкоклеточный, крупноклеточный, полиморфноклеточный рак).

† Другие органы и ткани.

‡ Изменения аналогичны таковым при гипертрофии предстательной железы.

‡ Возможны метастазы: лимфогенные — в подвздошные и паховые лимфатические узлы, гематогенные — в лёгкие, печень, кости (остеобластические метастазы в подвздошные кости, бедренную кость, позвоночник).

Остеобластические метастазы сопровождаются активацией остеобластов костной ткани вокруг метастаза.

• Основные клинические симптомы рака предстательной железы см. выше в разделе «Основные клинические симптомы гипертрофии предстательной железы».

† Особенности предстательной железы при ректальном пальцевом исследовании: бугристость, каменитая плотность, отсутствие чётких границ.

† Гематурия (при прорастании опухоли предстательной железы в мочевую пузырь).

† Боли в костях при метастазах в них (чаще в пояснично-крестцовом отделе по типу радикулита).

† Патологические переломы костей на месте метастазов (например, перелом шейки бедра).

## Болезни яичка

Яичко (семенник) — парная мужская половая железа, расположенная в мошонке.

• Размеры яичка взрослого мужчины: длина 4–5 см, ширина 2,5–3 см, толщина 3–3,5 см. Масса каждого яичка 20–30 г.

• Яичко имеет две боковые поверхности, два края (передний и задний) и два конца (верхний и нижний); к заднему краю яичка прилегает придаток.

• Фиксация яичка: в области задневерхнего края — семенной канатик, в области задненижнего края — мошончатая связка.

В состав семенного канатика входят семявыносящий проток, яичковые артерии и вены, лимфатические сосуды и нервы.

• Оболочки яичка: кожа мошонки, мясистая оболочка (делит мошонку на две половины), наружная семенная фасция, фасция поднимающей мышцы, поднимающая мышца, внутренняя семенная фасция, влагалищная оболочка яичка (образует серозную полость яичка).

• Яичко покрыто фиброзной капсулой (белочная оболочка), перегородки которой (строма) делят орган на дольки (их 250–300).

• Паренхима состоит из системы канальцев, выстланных сперматогенным эпителием и клетками Сертоли (суспендоциты, поддерживающие клетки).

• Строма: рыхлая волокнистая соединительная ткань с сосудами и нервами, клетки Ляйдига (интерфолликулярные, островковые, интерстициальные).

• Функции клеток яичка. Общая схема физиологии яичка представлена на рис. 18-5.

• **Сперматогенный эпителий** — волнообразно сменяющаяся канальцевая клеточная популяция, динамика которой лежит в основе сперматогенеза.

† Основные клетки сперматогенного эпителия: сперматогонии (типа А и В), сперматоциты (порядка I и II), сперматиды, сперматозоиды.

† Основные этапы сперматогенеза представлены на рис. 18-6.

• **Клетки Сертоли** — крупные клетки, лежащие на базальной мембране канальцев яичка и выполняющие трофическую (питание герминативных клеток при их движении к просвету канальца), барьерную (гематотестикулярный барьер), синтетическую [образование эстрогенов, ингибина (угнетает секрецию ФСГ), андрогенсвязывающего белка, жидкой части спермы] и фагоцитарную функции.

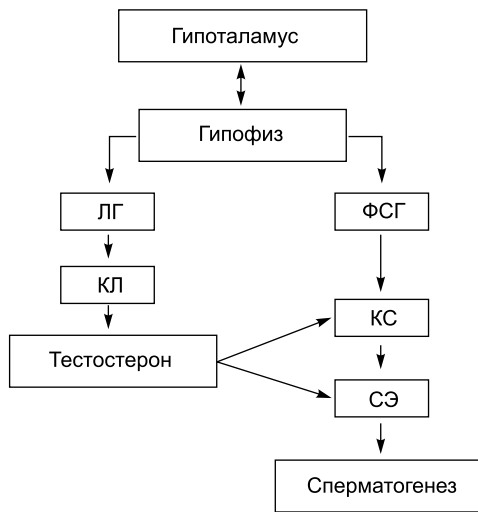


Рис. 18-5. Гормональная регуляция функции яичка. КС — клетки Сертоли, КЛ — клетки Лейдига, СЭ — сперматогенный эпителий.

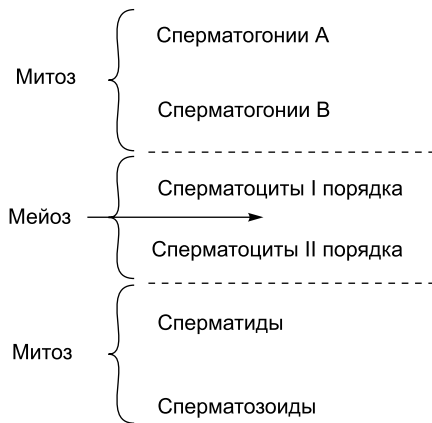


Рис. 18-6. Этапы сперматогенеза.

† Андрогенсвязывающий белок обеспечивает необходимую для яичка высокую местную концентрацию андрогенов.

• **Клетки Лейдига** образуют межканальцевые островки в строме яичка.

† Основные типы клеток Лейдига: молодые, зрелые, стареющие.

† Основная функция клеток Лейдига — синтез и секреция тестостерона.

† Основные биологические эффекты тестостерона и других активных андрогенов: стимуляция сперматогенеза, формирование первичных и вторичных мужских половых признаков, обеспечение сексуального мышления и поведения, анаболический эффект.

• **Сперматогенез** — процесс образования семенной жидкости, включающий следующие этапы: образование сперматозоидов (в канальцах яичка), созревание сперматозоидов (в придатке яичка и семенных пузырьках), образование жидкой части спермы из секрета

яичка, придатка яичка, семенных пузырьков, предстательной железы, луковично-уретральных желёз.

**ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЯИЧКА**

• **Классификация.** К порокам развития яичка (МКБ: Q55 Другие врождённые аномалии [пороки развития] мужских половых органов) относятся различные аномалии положения яичка (крипторхизм и эктопия яичка), редкие аномалии количества яичек (анорхизм — их отсутствие, монорхизм — отсутствие одного из яичек, синорхизм — внутрибрюшное сращение яичек, полиорхизм — более двух яичек), аномалии структуры яичек в виде гипоплазия и смешанной половой железы — овотестис при истинном гермафродитизме, а также врождённые кисты яичка.

† Крипторхизм (МКБ: Q53 Неопущение яичка) — врождённая или приобретённая (одно- или двусторонняя) задержка яичка на его естественном пути опускания в мошонку. Различают крипторхизм *постоянный* (ретенционный: брюшной — ретенция в брюшной полости, паховый — ретенция в паховом канале, комбинированный — с одной стороны в брюшной полости, с другой — в паховом канале) и *транзитный* (ложный, мигрирующее яичко) — временная ретроградная миграция яичка.

† Эктопия яичка — расположение яичка вне его естественного пути миграции — лобковая, бедренная, перекрёстная (одностороннее расположение двух яичек).

• **Этиология и патогенез** пороков развития яичка — см. раздел «Этиология и патогенез пороков развития предстательной железы».

• **Морфология** пороков развития яичка

† Яички

‡ Крипторхизм и эктопия: атрофия паренхимы (сперматогенного эпителия, клеток Сертоли и Лейдига), склероз стромы.

‡ Аномалии количества яичек: нет выраженных изменений, недоразвитие яичка (гипоплазия яичка эмбрионального или фетального типа).

‡ Аномалии структуры яичка: мелкие канальцы, сперматогенный эпителий представлен сперматогониями, мало клеток Сертоли, наличие в яичке элементов яичника (при овотестисе).

‡ Кисты яичка (гидатиды) — полостные образования, обычно выстланные однорядным эпителием.

† Другие органы и ткани: пороки развития гипофиза (редкая причина пороков развития яичка), гинекомастия, недоразвитие (или пороки развития) других половых органов, двуполое строение наружных половых органов.

• **Основные клинические симптомы** пороков развития яичка: нет явных клинических проявлений, бесплодие, синдром гипогонадизма.

## ОРХИТ

Орхит (МКБ: N45 Орхит и эпидидимит) — воспаление яичка — часто сочетается с эпидидимитом (воспаление придатка яичка), имеющим сходные с орхитом клинико-морфологические характеристики. Орхит классифицируют по этиологии, морфологическим особенностям воспаления и по течению.

- По этиологии различают неинфекционный и инфекционный орхит (бактериальный, вирусный, хламидиозный, другой).
- По морфологическим особенностям воспаления выделяют орхит экссудативный (разные виды экссудата), пролиферативный (в том числе гранулематозный) и смешанный.
- По течению различают острый и хронический орхит.

### Острый орхит

**Этиология** острого орхита: инфекция (вирусы гриппа и паротита, стафилококки, хламидии, другие возбудители), травмы яичка (в том числе микро-травмы), перекут яичка (или гидатиды).

**Патогенез** острого орхита представлен на рис. 18-7.

**Морфология** острого орхита: дистрофия и некроз паренхимы яичка, внедрение спермы в строму яичка, воспалительная реакция на повреждение: экссудативная (серозный, гнойный и другие формы острого орхита) и пролифе-

ративная (туберкулёзные гранулёмы и другие гранулематозы).

**Основные клинические симптомы** острого орхита: боль в мошонке (иррадиация в мезогастрий, поясницу), лихорадка (особенно при гнойном остром орхите), отёк и гиперемия мошонки, воспалительные (гнойные, казеозные) свищи мошонки (редко).

### Хронический орхит

**Этиология** хронического орхита: хроническая инфекция, хронические микротравмы мошонки (велосипедный спорт, тяжёлая атлетика и др.), ионизирующая радиация, токсико-аллергические факторы (алкоголь, ЛС, в том числе цитостатики), конгестивные факторы (прерванный половой акт, избыток эротической информации и эротизация мышления, запор, геморрой).

**Патогенез** хронического орхита представлен на рис. 18-8.

### Морфология хронического орхита

Паренхима яичка: атрофия, дисплазия.

Строма и оболочки яичка: воспалительная инфильтрация (её особенности определяются этиологией процесса и реактивностью организма), склероз, гидроцеле (накопление трансудата в полости серозной оболочки яичка).



Рис. 18-7. Патогенез острого орхита.



Рис. 18-8. Патогенез хронического орхита.

**Основные клинические симптомы** хронического орхита часто не выражены, но возможны умеренные боли в мошонке, уплотнения в ткани яичка, синдром гипогонадизма, бесплодие.

## ОПУХОЛИ ЯИЧКА

**Морфологическая классификация** опухолей яичка (МКБ: С62 Злокачественное новообразование яичка, D29.2 Доброкачественное новообразование яичка).

### • Первичные опухоли

† **Эпителиальные** опухоли яичка: *герминогенные эпителиальные* опухоли яичка (опухоли из сперматогенного эпителия): семинома, хорионкарцинома, низкодифференцированные эмбриональные эпителиальные опухоли яичка; опухоли *стромы полового тяжа*: опухоли из клеток Сертоли, опухоли из клеток Лейдига, смешанноклеточные (клетки Сертоли + клетки Лейдига), низкодифференцированные опухоли стромы полового тяжа; опухоли из разных клеточных элементов — *гонадобластомы*.

† **Неэпителиальные опухоли** яичка: опухоли из производных мезенхимы (фиброма, другие) и опухоли лимфоидной ткани.

† **Тератомы**.

### • Вторичные опухоли яичка — метастатические.

**Этиология и патогенез** опухолевого роста см. в главе 7.

**Морфология** основных эпителиальных опухолей яичка

† Герминогенные опухоли: герминогенные клетки разной зрелости и дифференцировки, элементы различных тканевых зачатков (тератомы), элементы синцитио- и цитотрофобласта (хорионкарцинома).

† Опухоли стромы полового тяжа: клетки Сертоли разной зрелости, клетки Лейдига разной зрелости, смешанноклеточные опухоли яичка.

† Метастазы злокачественных эпителиальных опухолей яичка: лимфогенные — в параортальные и паракаважные лимфатические узлы, гематогенные — в лёгкие, печень и т.д.

**Основные клинические симптомы:** бессимптомное течение, синдром гипогонадизма, синдром гипергонадизма, преждевременное половое созревание мальчиков, феминизация, бесплодие, симптомы метастазов (отёки нижних конечностей, варикоцеле, пневмония, желтуха и др.).

## СИНДРОМЫ ПОРАЖЕНИЙ ЯИЧЕК

К синдромам поражений яичек относят гипер- и гипогонадизм и мужское бесплодие.

### Синдром гипергонадизма

Гипергонадизм у мужчин — редкий синдром, связанный с избыточным количеством в организме функционально активных андрогенов половых желёз (МКБ: E29.0 Гиперфункция яичек). Похожий

синдром может развиваться и при гиперандрогении экстрагонадного генеза (андростерома надпочечника).

- **Классификация.** Синдром гипергонадизма классифицируют по роли генетического фактора на врождённый (генетически обусловленный) и приобретённый, а по механизму развития — на первичный (связан с изменениями в половых железах), вторичный (связан с избыточной продукцией гонадотропных гормонов гипофиза), третичный (связан с избыточной продукцией гонадолиберина — люлиберина) и смешанный.
- **Этиология** синдрома гипергонадизма: нарушения гипоталамо-гипофизарных взаимодействий и секреции гормонов, гормонально-активные опухоли гипоталамо-гипофизарной системы, гиперплазия клеток Лейдига, опухоль из клеток Лейдига (ляйдигома).
- **Патогенез** синдрома гипергонадизма представлен на рис. 18-9.
- **Морфология** синдрома гипергонадизма

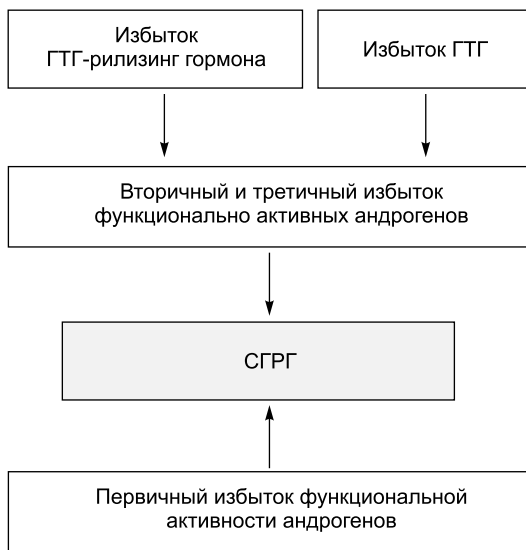


Рис. 18-9. Патогенез синдрома гипергонадизма. ГТГ — гонадотропный гормон, СГРГ — синдром гипергонадизма.

- † Гипоталамус, гипофиз: повышенная активность клеток, продуцирующих гонадотропные гормоны гипофиза и гонадолиберин, а также опухоли, продуцирующие гонадотропные гормоны гипофиза и гонадолиберин (редко).
- † Яичко: гипертрофия, гиперплазия клеток Лейдига с повышением их функциональной активности, ляйдигома, блок сперматогенеза (на ранних стадиях).
- † Другие органы и ткани
  - ‡ У детей: макрогенитосомия, преждевременное появление вторичных половых признаков, гипертрофия скелетных мышц, раннее окостенение скелета.

- ‡ У взрослых: гипертрихоз, гипертрофия скелетных мышц.

#### • Основные клинические симптомы синдрома гипергонадизма

- † У детей: преждевременное психофизическое половое созревание, низкорослость.
- † У взрослых: возрастание либидо и потенции, гипертрихоз, бесплодие.

#### Синдром гипогонадизма

Гипогонадизм у мужчин — синдром, связанный с абсолютной или относительной недостаточностью мужских половых желёз (МКБ: E29.1 Гипофункция яичек).

#### • Классификация синдрома гипогонадизма учитывает роль генетического фактора и локализацию поражения в мужской половой системе.

- † Первичный синдром гипогонадизма (периферический, гипогонадотропный) — первичное поражение яичек.

- ‡ Врождённый

Генетически обусловленное недоразвитие элементов гонад: врождённый крипторхизм, анорхизм, синдром Кляйнфельтера, аплазия клеток Лейдига (Сертоли-клеточный синдром), генетические дефекты ферментов синтеза андрогенов и другие синдромы.

Генетически обусловленные дефекты рецепции андрогенов (ложный мужской гермафродитизм): синдром тестикулярной феминизации и другие синдромы.

- ‡ Приобретённый: инфекционный, травматический, радиационный, опухолевый, другие.

- † Вторичный и третичный синдром гипогонадизма (центральный, гипогонадотропный) связан с поражением гипофиза и гипоталамуса соответственно.

- ‡ Врождённый: генетическая недостаточность ЛГ (синдром Паскуалини, или синдром плодовых евнухов), генетическая недостаточность ФСГ и другие синдромы.

- ‡ Приобретённый: инфекционный, травматический, радиационный, опухолевый, другие.

#### • Этиология синдрома гипогонадизма

- † Первичный (при поражении яичек): генетические аномалии, инфекции (вирусы паротита, гриппа, краснухи, возбудители лепры, другие возбудители), ионизирующая радиация, травма (в том числе операционная), нарушение развития, интоксикация (алкогольная и др.), опухоли (семинома и др.).
- † Вторичный (гипофизарный) и третичный (гипоталамический): генетические аномалии, нейроинфекции, травмы, интоксикации (алкогольная, уремиическая), опухоли, другие причины.

• **Патогенез** синдрома гипогонадизма представлен на рис. 18-10.

• **Морфология** синдрома гипогонадизма

† Яички (при первичном синдроме гипогонадизма): проявления зависят от причины и механизма синдрома гипогонадизма.

**Синдром тестикулярной феминизации:** незрелые каналы, выполненные сперматогониями и клетками Сертоли, гипертрофия и гиперплазия клеток Лейдига, блок сперматогенеза (часто, но не всегда).

† Гипофиз и гипоталамус (при вторичном и третичном синдроме гипогонадизма) определяются ви-

дом поражения данных органов (см. разделы «Болезни гипоталамуса», «Болезни гипофиза»)

† Другие органы и ткани

‡ У детей: гиноидное ожирение (средненижнее или нижнее), микрогенитосомия, недоразвитие вторичных половых признаков, гипоплазия скелетных мышц, позднее окостенение скелета, изосексуальный *habitus*, женский фенотип (при синдроме тестикулярной феминизации).

‡ У взрослых: гипотрихоз, гиноидное ожирение, атрофия скелетных мышц.

• **Основные клинические симптомы** синдрома гипогонадизма

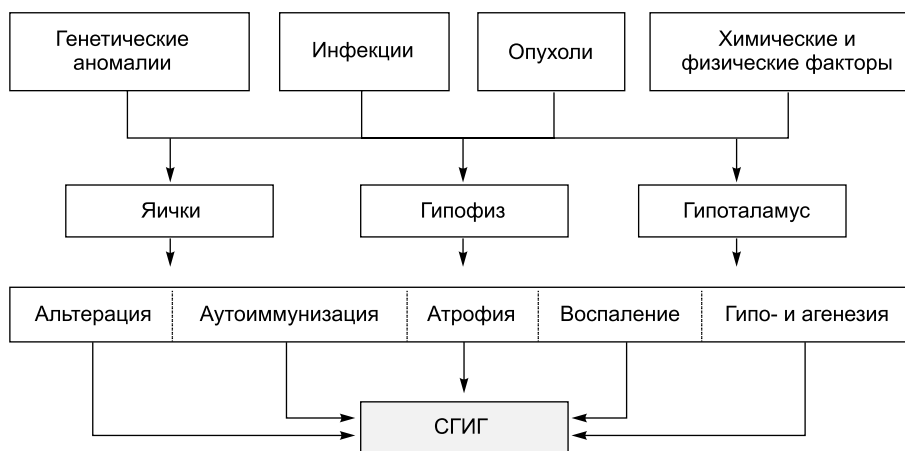


Рис. 18-10. Патогенез синдрома гипогонадизма. СГИГ — синдром гипогонадизма.

† У детей: задержка психофизического полового развития, высокий рост, евнухоидный вид.

† У взрослых: снижение либидо и потенции, гипотрихоз, бесплодие (часто, но не всегда).

• **Дополнительные материалы:** статьи «Гипогонадизм», «Гермафродитизм», «Нарушения половой дифференцировки», «Синдром тестикулярной феминизации».

### Мужское бесплодие

Мужское бесплодие (МКБ: N46 Мужское бесплодие) — неспособность мужчины к оплодотворению.

• **Классификация.** Выделяют абсолютное мужское бесплодие (неспособность мужчины к оплодотворению функционально полноценной яйцеклетки любой женщины) и относительное мужское бесплодие (неспособность мужчины к оплодотворению функционально полноценной яйцеклетки данной женщины, встречается при генетически обусловленном отрицательном хемотаксисе между яйцеклеткой и сперматозоидом).

† Секреторное (нарушение сперматогенеза): первичное (поражение яичка генетически обусловленное, или приобретённое) и вторичное (поражение яичек центрального генеза вследствие заболеваний ЦНС, гипоталамо-гипофизарной системы, других органов и тканей (дискорреляционная недостаточность яичек)).

† Экскреторное (нарушение транспорта спермы вследствие заболеваний и пороков развития семявыносящих протоков и асперматизма (отсутствие выделения эякулята из полового члена)).

**Асперматизм.** Различают асперматизм истинный (анэякуляторные половые акты), ложный (ретро-градная эякуляция), иммунный (при патологии гематотестикулярного барьера) и сочетанный.

• **Этиология** абсолютного мужского бесплодия: пороки развития половых желёз и семявыносящих путей, психоэмоциональные стрессы, инфекции мочеполовой системы (особенно паротит, туберкулёз, гонорея), экзогенные и эндогенные интоксикации (хроническая алкогольная интоксикация, табакокурение, уремия), воздействие ЛС (антибиотики, сульфаниламиды и др.), ионизирующее излучение, болезни нервной, эндокринной и других систем, органов и тканей, участвующих в регуля-



Рис. 18-11. Патогенез абсолютного мужского бесплодия. МБ — мужское бесплодие.

ции спермато- и спермиогенеза, воздействие на яички высоких температур, механическое воздействие на яички (травмы, варикоцеле и гидроцеле, мошоночные грыжи), нарушение кровообращения в яичках (при СД, ГБ, атеросклерозе, васкулитах), нарушение гематотестикулярного барьера, алиментарные факторы (недостаточность в пище витаминов, незаменимых аминокислот и др.).

• **Патогенез** абсолютного мужского бесплодия представлен на рис. 18-11.

• **Морфология** абсолютного мужского бесплодия

† Секреторное: обусловлено заболеваниями яичек и других органов регуляции сперматогенеза.

† Экскреторное: изменения и облитерация семявыносящих путей [врождённые и приобретённые (чаще — склероз в исходе хронического воспаления)], гипо- и эписпадия, хронический иммунный орхит с патологией сперматогенеза].

• **Основные клинические симптомы** мужского бесплодия

† Отсутствие по «вине» мужчины зачатия в течение 1 года после начала половой жизни (с одной женщиной) без предохранения.

† Изменения, выявляемые при анализе спермы в спермограмме: олигозооспермия (степени I–III) — снижение числа сперматозоидов, полизооспермия — много сперматозоидов с низкой оплодотворяющей способностью, некроспермия — только мёртвые сперматозоиды, азооспермия — незрелые клетки сперматогенного эпителия, аспермия — нет клеток сперматогенного эпителия, тератозооспермия — много (более 30%) патологических форм сперматозоидов, астенозооспермия — много (более 30%) мало- или неподвижных сперматозоидов.

(В 1 мл нормального эякулята содержится не менее 50 млн. сперматозоидов, среди которых не более 30% патологических форм.)

• **Дополнительные материалы:** статья «Бесплодие мужское».



В главе рассмотрены опухоли, сосудистые и демиелинизирующие заболевания, невропатии, инфекционные заболевания, травматические поражения и пороки развития нервной системы.

## Опухоли

- **Частота встречаемости.** Ежегодный прирост опухолей ЦНС составляет в США 11,2 случая на 100000 населения. По России подобной статистики не существует.
- **Этиология.** К факторам риска возникновения опухолей нервной системы относят перенесённую черепно-мозговую травму, некоторые производственные интоксикации, рентгеновское облучение головы в анамнезе, воздействие токов высокой частоты. Для опухолей нервной системы характерен половой диморфизм. Так, медуллобластомы и герминативные опухоли чаще поражают лиц мужского пола, а менингиомы и невриномы — женского.
- **Цитогенетика и молекулярная генетика.** Для астроцитарных глиом характерна делеция 17p с мутацией гена-супрессора *p53*, которая наблюдается в 30–40% опухолей независимо от их степени злокачественности. В 70% глиобластом выявляются моносомия хромосомы 10 и амплификация протоонкогена *c-erbB1*. Для медуллобластом характерны наличие изохромосомы 17q и делеция хромосомы 22. Для менингиом типична моносомия по 22-й паре хромосом, которая выявляется в 95% случаев.
- **Иммуноморфология.** Опухоли астроцитарного ряда характеризуются экспрессией специфического белка промежуточных филаментов — глиального фибриллярного кислого белка. Опухоли нейронального ряда и медуллобластомы экспрессируют маркёры нейрональной дифференцировки — синаптофизин, тубулины, PGP4.9 и реже полипептиды различной молекулярной массы нейрофиламентов. Типичным маркёром опухолей из шванновских клеток является экспрессия  $Ca^{2+}$ -связывающего белка S-100. Для дифференциальной диагностики первичных и метастатических опухолей используются также АТ к эпителиальному Ag Ber-EP4, эпителиальному мембранному Ag и Ag меланомы HMB-45. Для подтверждения диагноза лимфомы мозга применяют АТ к различным лейкоцитарным Ag.
- **Гистологическая классификация опухолей нервной системы.** В настоящее время официально признанной является 2-я редакция классификации этих новообразований, принятая экспертами ВОЗ в 1993 г. (см. статью «Классификация гистологическая опухолей нервной системы»).

- **МКБ:** C70 Злокачественное новообразование мозговых оболочек, C71 Злокачественное новообразование головного мозга, C72 Злокачественное новообразование спинного мозга, черепных нервов и других отделов центральной нервной системы, D33 Доброкачественное новообразование головного мозга и других отделов центральной нервной системы, C75.1 Злокачественное новообразование гипофиза, D35.2 Доброкачественное новообразование гипофиза.

## АСТРОЦИТАРНЫЕ ОПУХОЛИ

Астроцитарные опухоли составляют примерно 50% от всех новообразований нервной системы. Среди астроцитарных глиом выделяют 2 категории — диффузно растущие (или *диффузные*) и отграниченные (или *узловые*).

### Диффузные астроцитомы

Диффузные астроцитомы характеризуются инфильтративным ростом и отсутствием чётких границ с окружающим мозговым веществом. Наиболее типичная локализация диффузных астроцитом — большие полушария и ствол головного мозга, реже мозжечок и спинной мозг. Эти опухоли подразделяют на 3 гистологические разновидности.

- **Доброкачественная астроцитома** микроскопически состоит из зрелых опухолевых астроцитов (фибрилярных, протоплазматических или тучных), полиморфизм клеток и ядер не выражен, фигуры митозов отсутствуют ([рис. 19-1](#) на вклейке).
- **Анапластическая астроцитома** характеризуется наличием полиморфизма и гиперхроматоза ядер, а также фигур митозов. Доброкачественные астроцитомы примерно в 70% случаев подвержены злокачественной трансформации.
- **Глиобластома** характеризуется высокой митотической активностью, наличием множественных очагов некроза, часто с формированием псевдопалисадных структур по периферии и выраженных изменений в опухолевых сосудах в виде артериовенозных шунтов и бластоматозной пролиферации клеток эндотелия и адвентиции ([рис. 19-2](#) на вклейке). Выделяют полиморфно-клеточный (мультиформный) вариант, изоморфно-клеточный вариант и глиосаркому, которая сочетает в себе признаки глиобластомы и ангио- или фибросаркомы.

**Исходы.** При диффузных астроцитарных глиомах вероятность рецидива очень высока, даже после комбинированного лечения доброкачественных опухолей. Средняя продолжительность жизни при глиобластомах составляет 9–12 мес, при анапластических астроцитомах — 24–36 мес, при астроцитомах — до 5 лет.

### Отграниченные астроцитомы

Отграниченные астроцитомы характеризуются экспансивным ростом и наличием чётких границ с окружающим мозговым веществом. Среди отграниченных астроцитом выделяют нижеследующие гистологические варианты.

- **Пилоидная астроцитома** наиболее часто локализуется в мозжечке, в хиазме зрительных нервов и диэнцефальной области, несколько реже в стволе мозга и в больших полушариях (височная доля, подкорковые структуры). Эти опухоли наблюдаются преимущественно в детском возрасте. Макроскопически имеют вид узла, в опухолях часто обнаруживаются кисты. Гистологически опухоли состоят из клеток вытянутой формы с обилием глиальных волокон, продукты дегенерации которых формируют так называемые волокна Розенталя и эозинофильные капельки. Пилоидные астроцитомы малигнизируются крайне редко.
- **Плеоморфная ксантоастроцитома** — редкая опухоль, которая наблюдается у лиц молодого возраста, локализуется в коре и прилежащем белом веществе и прорастает в мягкие мозговые оболочки; часто содержит крупные кисты. Гистологически характеризуется резко выраженным полиморфизмом клеток и ядер, наличием гигантских многоядерных клеток-«монстров» и очагов ксантоматоза. Несмотря на выраженный полиморфизм, имеет доброкачественное течение, малигнизация отмечена в 10% случаев.
- **Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома** имеет вид узла, который локализуется в просвете боковых желудочков. Эта опухоль возникает из астроцитов субэпендимарной зоны и характерна для больных туберозным склерозом. Гистологически состоит из крупных полиморфных астроцитов с богатой цитоплазмой.

**Исходы.** При отграниченных астроцитомах после их радикального удаления возможны длительные ремиссии, в ряде случаев до 40 лет.

### ОЛИГОДЕНДРОГЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Олигодендроглиальные опухоли составляют в среднем 5% от всех новообразований ЦНС.

- Опухоли имеют избирательную локализацию в веществе больших полушарий, наиболее часто поражается лобная доля (до 50% случаев).
- Гистологически выделены **олигодендроглиома** и **анапластическая (злокачественная) олигодендроглиома**.
- Отличительной чертой новообразований олигодендроглии является наличие петрификатов, нередко крупных, легко выявляемых рентгенологически.
- Типичными гистологическими признаками являются «сотовидная» структура опухоли (рис. 19-3 на вклейке) с наличием светлых перинуклеарных ободков в опухолевых клетках, а также обильная сеть анастомозирующих капилляров.
- Для злокачественных форм характерны увеличение плотноклеточности, нарастание митотической активности и наличие пролиферации эндотелия сосудов.
- **Олигоастроцитомы**. Нередко олигодендроглиомы являются компонентом бифракционных (смешанных) опухолей — олигоастроцитом.

**Исходы.** Доброкачественные олигодендроглиомы характеризуются медленными темпами роста и более 70% больных переживают 5-летний рубеж. Злокачественные олигодендроглиомы прогностически неблагоприятны, но имеются сведения об успешном использовании химиотерапии для их лечения.

### ЭПЕНДИМАРНЫЕ ОПУХОЛИ

Эпендимарные опухоли составляют примерно 6% от всех новообразований ЦНС. Они обычно локализуются в просветах желудочков мозга (боковых и 4-го), а также интрамедуллярно и в области корешков «конского хвоста».

- Среди эпендимарных опухолей выделены *эпендимома*, *анапластическая (злокачественная) эпендимома* и *субэпендимома*.
- **Эпендимомы** подразделяются на несколько гистологических вариантов: *клеточно-отростчатый* (рис. 19-4 на вклейке), *светлоклеточный* и *миксопапиллярный*. Последний вариант характерен для эпендимом, локализующихся в области «конского хвоста». Отличительным гистологическим признаком эпендимом явля-

ется наличие истинных эпендимарных розеток и периваскулярных псевдорозеток. Анапластический вариант отличается высокой митотической активностью, наличием пролиферации клеток эндотелия сосудов и формированием очагов некроза.

- **Субэпендимома** (субэпендимарная астроцитомы) — доброкачественная опухоль, сочетающая в своей структуре гистологические признаки эпендимомы и астроцитомы.

**Исходы.** Продолжительность жизни больных с эпендимомой определяется локализацией опухоли и объёмом оперативного вмешательства. Подавляющее большинство эпендимом обладают высокой радиочувствительностью.

### ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Эмбриональные нейроэктодермальные опухоли — группа высокозлокачественных новообразований, которые построены из клеток с низкой степенью структурной дифференцировки. Опухоли проявляют тенденцию к формированию имплантационных метастазов по ликворной системе головного и спинного мозга. Среди эмбриональных нейроэпителиальных опухолей выделяются следующие варианты.

- **Медуллоэпителиомы** — опухоли раннего детского возраста (до 5 лет) и полушарной локализации. Гистологически опухоль состоит из тубулярных структур, выстланных эмбриональным медуллярным эпителием. В опухоли нередко видны скопления хрящевой и мышечной тканей.
- **Полушарная нейробластома и ганглионейробластома** имеют полную структурную аналогию с опухолями периферической нервной системы.
- **Эпендимобластома** — опухоль больших полушарий головного мозга, которая диагностируется у детей в возрасте до 5 лет. В отличие от анапластических эпендимом, представлена скоплениями истинных эпендимарных розеток.
- **Медуллобластома** — эмбриональная опухоль мозжечка, составляющая до 20% опухолей ЦНС у детей, однако может возникать и у взрослых. Локализация опухоли — червь и полушария мозжечка, нередко с прорастанием в полость 4-го желудочка и его боковые вывороты. Медуллобластомы подразделяют на 2 гистологических варианта.

«Классический», содержащий розетки Хомера–Райта и колоннарные структуры (рис. 19-5 на вклейке).

Десмопластический вариант, представленный разрастаниями соединительной ткани в опухолях и на-

личием зон нейрональной дифференцировки («бледных островков»).

Как дополнительный вариант выделяют медулломиобластому, содержащую мышечные волокна.

**Исходы.** Метастазы медуллобластом по ликворной системе отмечаются в 40–60% наблюдений. Медуллобластомы высоко радиочувствительны, а используемое в последние 15 лет комбинированное лечение, включающее радикальное удаление опухоли, тотальное краниоспинальное облучение (профилактика метастазов) и химиотерапию, позволило достичь 5-летней выживаемости у 70% больных. Прогноз при медуллоэпителиомах и эпендимобластомах крайне неблагоприятный.

## ВРАСТАЮЩИЕ В ПОЛОСТЬ ЧЕРЕПА ОПУХОЛИ

- **Параганглиома** — опухоль хромоаффинных параганглиев — растет в полость черепа при локализации в области яремного гломуса, изредка может обнаруживаться в селлярной области.
- **Хордома** — экстрацеребральная опухоль, располагающаяся интракраниально в области бляуменбахова ската, в полости основной пазухи, в «турецком седле», а также в области крестца. Возникает из остатков эмбрионального нотохорда, формирующего пульпозные ядра и синостозы. Гистологически представлена скоплениями крупных клеток с пенистой, светлой цитоплазмой, содержащей мукополисахариды (так называемые физалиформные клетки).
- **Эстезионеробластома** — злокачественная опухоль из клеток обонятельного нейроэпителия. Локализуется в полости носа, нередко прорастает в придаточные пазухи и полость черепа. Гистологически сходна с неробластомой.
- Среди других опухолей, растущих в полость черепа и позвоночного канала, могут встречаться *хондросаркома*, *остеобластокластома*, *остеогенная саркома*, *цилиндрома* и некоторые другие.

## РАЗНЫЕ ОПУХОЛИ

- **Опухоли сосудистых сплетений желудочков** составляют 1,5% от всех новообразований ЦНС. Чаще локализуются в просветах боковых и 4-го желудочков. Макроскопически имеют вид узла с мелкогранулярной поверхностью и тесно связаны с сосудистым сплетением. Гистологически опухоли сосудистых сплетений подразделяют на *хориоидпапиллому* и *хориоидкарциному*. Последняя в подавляющем большинстве случаев встречается у детей 1-го десятилетия жизни и чаще локализуется

супратенториально. Хориоидпапилломы имеют структуру, типичную для сосудистого сплетения в норме. Для хориоидкарцином характерны утрата папиллярных структур и наличие солидных клеточных полей с высокой митотической активностью. Доброкачественные хориоидпапилломы подлежат радикальному удалению, после которого у большинства больных наблюдается длительный безрецидивный период. Хориоидкарциномы склонны метастазировать по ликворным путям, сроки жизни больных обычно не превышают полутора лет.

- **Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли** — группа редко встречающихся новообразований (0,5%), которые полностью или частично построены из клеток с нейрональной дифференцировкой. Несколько чаще ганглиозноклеточные опухоли выявляются в периферической нервной системе. Наибольшее клиническое значение имеют *дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль*, локализуемая в коре больших полушарий и проявляющаяся судорожными припадками; *нейроцитомы боковых желудочков*, сопровождающаяся окклюзионной гидроцефалией, и *нейрональная гамартома гипоталамуса*, проявляющаяся синдромом преждевременного полового созревания.
- **Опухоли шишковидной железы** (пинеальной паренхимы). К ним относятся *пинеоцитомы*, имеющая гистологическую структуру, сходную с нормальной шишковидной железой, *анапластическая пинеоцитомы* (пинеоцитомы с митотической активностью) и *пинеобластома*, сходная по структуре с медуллобластомой и ретинобластомой. Прогноз при пинеоцитомах относительно благоприятный, хотя возможны послеоперационное рецидивирование и вторичная малигнизация. Для пинеобластом характерны формирование имплантационных метастазов и быстрое рецидивирование.
- **Невринома** (неврилеммома) — доброкачественная опухоль, возникающая из шванновских клеток оболочек нервов. Частота опухоли составляет 8–9% от всех новообразований ЦНС, при внутричерепной локализации преимущественно поражается VIII нерв, может поражаться V нерв в области гассерова узла. При локализации в позвоночном канале невриномы располагаются обычно в области задних корешков. Иногда спинальные невриномы могут выходить за пределы позвоночного столба, приобретая форму песочных часов. Малигнизация в невриномах ЦНС наблюдается исключительно редко, более типичны злокачественные невриномы

мы (неврогенные саркомы) периферических нервов. Гистологически опухоль построена из вытянутых клеток, формирующих ритмические структуры (рис. 19-6 на вклейке) типа Антони А и В (палисадные или ретикулярные структуры). Для злокачественных шванном характерны кистообразование и повышение митотической активности. После радикального удаления опухоли возможно полное выздоровление.

- **Менингиома** — наиболее частая разновидность новообразований оболочек головного и спинного мозга, занимающих среди опухолей ЦНС второе место по частоте встречаемости — до 20%. Эти опухоли происходят из клеток менинготелия (арахноидэндотелия), который выстилает поверхности твёрдой и паутинной оболочек мозга, а также участки сосудистых сплетений желудочков. Нередко наблюдается первичная множественность процесса. Менингиомы имеют вид инкапсулированного узла мягкоэластической консистенции; по локализации подразделяются на конвекситальные и базальные, а также желудочков мозга. По степени злокачественности менингиомы (рис. 19-7 на вклейке) подразделяются на 3 категории: *доброкачественные* (менинготелиоматозный, фибробластический, переходный и другие варианты), *атипические* (с наличием митотической активности) и *анапластические* (злокачественные) с наличием множественных митозов, очагов некроза и формированием папиллярных структур. При доброкачественных менингиомах рецидивы в сроки до 5 лет выявляются у 10% больных, среди атипических — у 35%, а при анапластических рецидивирование наблюдается в 100% на протяжении первых 2 лет.

- **Неменинготелиальные соединительнотканые опухоли** — *гемангиоперицитомы, фиброзная гистиоцитомы, лейомиосаркома* и другие. Гистологическая структура этих новообразований не отличается от их мягкотканых аналогов.

- **Опухоли гипофиза** представлены эпителиальными новообразованиями (аденомы, рак) передней доли придатка мозга (аденогипофиза) и опухолями задней доли и воронки (нейрогипофиза), где встречаются глиомы и зернисто-клеточная опухоль воронки («хористомы», инфундибулома)

**Гистологическая классификация** аденом гипофиза предусматривает базофильные, эозинофильные и хромофобные варианты. В 1970-х годах разработана классификация аденом гипофиза по их гормональной активности, отражающая характер вырабатываемого клетками опухоли гормона.

**Исходы.** Радикальное удаление аденом гипофиза даёт положительные результаты с благоприятным исходом, но возможны рецидивы, обусловленные инвазивным характером роста части аденом. При раке гипофиза быстро развивается имплантационное и гематогенное метастазирование.

- **Краниофарингиома** (МКБ: D35.3 Доброкачественное новообразование краниофарингеального протока) — дизэмбриогенетическая эпителиальная опухоль, которая локализуется в хиазмально-селлярной области и полости III желудочка, иногда со значительным распространением по основанию мозга. В её структуре солидный и кистозный компоненты. Может наблюдаться кератоидная дегенерация, характерны отложения солей кальция, иногда вся опухоль подвергается обызвествлению. Выделяют адамантинотоматозный и папилломатозный гистологические варианты. Для последнего кератинизация и обызвествление не характерны. Краниофарингиома — биологически доброкачественная опухоль, однако её вращание в структуры диэнцефальной области делают хирургическое удаление затруднительным.
- **Герминогенные опухоли** головного мозга по строению полностью идентичны таковым в гонадах. К герминогенным опухолям относятся *герминома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка, хорионэпителиома (хориокарцинома), зрелая и незрелая тератомы*, а также *смешанные герминогенные опухоли*. Для этих новообразований характерна локализация в области шишковидной железы и супраселлярно. Прогноз при «чистых» герминомах сравнительно благополучный в связи с их выраженной химио- и радиочувствительностью. Благоприятный исход наблюдается и после удаления зрелых тератом. Прогноз при других вариантах герминогенных опухолей крайне неблагоприятный.
- **Эпидермоидные и дермоидные кисты** — достаточно часто встречающиеся образования, не отличающиеся от своих аналогов за пределами нервной системы. Они могут встречаться в любых отделах ЦНС, но излюбленной их локализацией является мосто-мозжечковый угол.
- **Коллоидные кисты III желудочка** — образования округлой формы, небольших размеров, располагающиеся в передневерхних отделах III желудочка и связанные с сосудистым сплетением. Киста имеет однослойную эпителиальную выстилку и густое слизистое содержимое зеленоватого цвета.

- **Эпендимарные кисты** часто располагаются в больших полушариях паравентрикулярно и выстланы реснитчатым эпендимарным эпителием, не имеющим базальной мембраны.
- **Кисты кармана Ратке.** Это кисты эндо- или супраселлярной локализации с выстилкой из кубического или цилиндрического однослойного эпителия.
- **Арахноидальные кисты** — ограниченные скопления ликвора между редулированными мягкой мозговой оболочкой. Их не следует смешивать с гидромами — отграниченными скоплениями цереброспинальной жидкости в субдуральном пространстве. Чаще всего арахноидальные кисты локализуются в области височной доли (в сильвиевой щели).
- **Гемангиобластома (ангиоретикулома)** — опухоль неясного гистогенеза, которая может быть самостоятельным заболеванием или компонентом синдрома Хиппеля—Линдау. Подавляющее большинство гемангиобластом имеет мозжечковую локализацию, но они могут располагаться в веществе ствола мозга, спинного мозга, а также супратенториально. Опухоли могут быть преимущественно солидными или кистозными. Гистологически представлены сетью тонкостенных сосудов различного калибра, между которыми располагаются скопления клеток со светлой, «пенистой» цитоплазмой, богатой липидами. Рецидивы гемангиобластом чаще наблюдаются у больных с синдромом Хиппеля—Линдау и обусловлены первичной множественностью процесса.
- **Опухоли кроветворной ткани**

**Первичные лимфомы** чаще возникают на фоне иммунодефицита, в том числе и при ВИЧ-инфекции. Могут быть множественными. Фенотипически в большинстве случаев представлены В-клеточными лимфомами (пролимфоцитарными и иммунобластными). Комплексное лечение лимфом нервной системы способно значительно продлить жизнь больному, но большинство пациентов умирает в течение 2 лет.

**Плазмоцитомы** ЦНС может быть солитарной или проявлением миеломной болезни. Чаще поражаются кости черепа и тела позвонков, но иногда выявляются и интракраниальные солитарные плазмоцитомы.

**Вторичное поражение** нервной системы при лейкозах и лимфогранулематозе проявляется преимущественным поражением мозговых оболочек. Редко наблюдается гранулематозное поражение оболочек головного мозга при различных гистиоцитозах, включая нодулярный гистиоцитоз Росаи—Дорфмана.

- **Нейрофиброматоз**, см. статью «Нейрофиброматоз».

- **Метастатические опухоли.** Чаще всего в головной мозг метастазируют раки лёгкого, МЖ, почки, меланомы, несколько реже — раки мочевого пузыря, предстательной железы, ЖКТ, яичников, плацентарные опухоли. Метастазы сарком наблюдаются крайне редко. Метастазы в вещество мозга могут быть одиночными или множественными. Множественность характерна для метастазов меланомы, рака лёгкого, МЖ; солитарность — для светлоклеточного рака почки и аденокарцином ЖКТ. Гистологически опухоли имеют структуру, сходную с первичным очагом.

## Сосудистые заболевания

### Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу

Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (МКБ: I63 Инфаркт мозга) — очаг полного некроза нервной ткани, возникающий вследствие недостаточности артериального кровоснабжения или нарушения венозного оттока.

**Этиология:** атеросклероз магистральных артерий шеи и основания мозга, ГБ, острый тромбоз артерий или венозных синусов, тромбоэмболия, жировая или воздушная эмболия артерий головного мозга, стенозирующее расслоение (расслаивающаяся аневризма) артерий головного мозга, спазм артерий головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния, травматическое повреждение артерий головы и шеи.

**Морфология.** Локализация: наиболее часто большие полушария (бассейн внутренней сонной артерии), реже ствол мозга (вертебробазилярный бассейн). Инфаркты спинного мозга наблюдаются крайне редко. При стенозирующих поражениях артерий (атеросклероз, тромбоз, эмболия) обычно формируются крупные одиночные инфаркты. При спазме артерий развиваются множественные мелкие инфаркты). Гистологически выделяют 3 стадии.

**Некротическая** — формирование зоны коагуляционного некроза с наличием по его периферии нервных клеток с признаками тяжёлого ишемического повреждения (тигролиз, гомогенизация и потемнение цитоплазмы, лизис ядер с формированием клеточ-теней).

**Репаративная** — формирование новообразованных капилляров по периферии зоны некроза, миграция в зону некроза макрофагов и тучных астроцитов, лизирующих некротический детрит («зернистые шары»).

Организация — активная пролиферация фибриллярных астроцитов и фибробластов стенок новообразованных сосудов с формированием глиомезодермального рубца (рис. 19-8 на вклейке). Организовавшийся инфаркт мозга представляет собой кистозную полость с уплотнёнными стенками.

**Исход.** Смертельный исход в острой стадии инфаркта возможен при обширном поражении больших полушарий и ствола мозга вследствие гибели жизненно важных центров (сосудодвигательного, дыхательного) или развития выраженного отёка мозга. На стадиях организации и репарации возможна смерть вследствие присоединившихся осложнений — пневмонии, тромбоэмболии лёгочной артерии, вторичных (реперфузионных) кровоизлияний в зону инфарктирования.

#### **ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПО ГЕМОРРАГИЧЕСКОМУ ТИПУ**

Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу (МКБ: I61 Внутримозговое кровоизлияние) — очаг геморрагической деструкции ткани мозга.

**Этиология:** ГБ, травматическое повреждение головного мозга, разрыв сосудов артериовенозной мальформации или кавернозной ангиомы, некоторые болезни крови (серповидно-клеточная анемия, лейкозы), ангииты и ангиопатии различного генеза, демиелинизирующие процессы, острая компрессия сосудов шеи. Локализация зависит от этиологии.

**Морфология.** При ГБ чаще поражаются большие полушария с локализацией в области подкорковых узлов, реже поражается мост и крайне редко мозжечок. При других этиологических факторах локализация может быть самой разнообразной. Механизмы — наиболее часто кровоизлияние *per diapedesin*, реже разрыв стенки сосуда (травматический, некротический, микроаневризма). Морфологически различают 2 варианта.

Кровоизлияние по типу гематомы чаще наблюдается в больших полушариях, редко в мозжечке. Очаг деструкции ткани представляет собой полость, содержащую свёртки крови. В стенках полости отмечаются гиперемия, геморрагическая имбибиция и лизис мозговой ткани, а в поздних стадиях — скопления макрофагов и сидерофагов.

Кровоизлияние по типу геморрагического пропитывания — очаги деструкции ткани мозга вследствие его интенсивной геморрагической имбибиции (множественных мелких кровоизлияний) без формирования полости. Наиболее часто локализуется в веществе моста.

**Исход.** При обширных кровоизлияниях смерть наступает вследствие деструкции жизненно важных

центров, отёка мозга или проникновения крови в желудочки мозга с их гемотампонадой.

#### **СУБАРАХНОИДАЛЬНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ**

Этиология субарахноидального кровоизлияния (МКБ: I60 Субарахноидальное кровоизлияние) — разрыв аневризмы артерий основания мозга или сосудов мальформации, травма головного мозга, ГБ, болезни крови, опухоли основания черепа. Морфологический субстрат — скопление жидкой крови и сгустков между паутинной и мягкой мозговыми оболочками. Наибольшую опасность для жизни представляют базальные субарахноидальные кровоизлияния, которые сопровождаются выраженным спазмом артерий основания мозга (результат воздействия продуктов распада крови на нервные окончания стенок артерий) и формированием множественных инфарктов мозга.

#### **Пороки развития сосудов ЦНС**

Пороки развития сосудов ЦНС (МКБ: Q28.3 Другие пороки развития церебральных сосудов) — сборная группа нозологических форм, представленная различными вариантами ангиодисплазий, часть из которых присуща только нервной системе, а часть встречается и в других органах.

- **Кавернозные пороки** развития сосудов («ангиомы») составляют около 5–13% всех сосудистых аномалий головного мозга, возраст больных колеблется от 20 до 50 лет. Локализация: супратенториально в белом веществе больших полушарий или субтенториально в веществе моста. Размеры каверном колеблются от очень мелких (микромальформации) до гигантских, занимающих несколько долей. Нередко кавернозные мальформации множественные. Микроскопическое строение каверном практически не отличается от своих аналогов в других органах.
- **Телеангиэктазии** представлены скоплениями тонкостенных расширенных капилляров, между которыми имеются прослойки нервной ткани. Типичной локализацией являются мост и субкортикальные отделы больших полушарий мозга.
- **Венозные пороки развития** могут располагаться как в веществе мозга, так и в его оболочках. Чаще поражается спинной мозг. Гистологически венозные мальформации отличаются от телеангиэктазий калибром сосудов и строени-

ем их стенки, в которой имеются мышечная оболочка и адвентиция.

- **Артериовенозные мальформации** (МКБ: Q28.2 Артериовенозный порок развития церебральных сосудов) являются причиной 6% всех субарахноидальных кровоизлияний, встречаясь с частотой 1–3% на 10 000 жителей. Чаще артериовенозные мальформации локализуются в бассейне внутренней сонной артерии. Микроскопически артериовенозные мальформации состоят из многочисленных сосудов — артериальных (питающих), венозных (дренирующих) и недифференцированных (анастомотических), которые имеют различные диаметры и протяжённость. Последние нередко формируют крупные полости, содержащие кровь.
- **Болезнь Стёрджа–Уэбера** (МКБ: Q85.8 Другие факоматозы, не классифицированные в других рубриках; ОМIM \*185300, оболочечнолицевой или менингофациальный ангиоматоз). Морфологическим субстратом является гомолатеральный по отношению к невусу ангиоматоз мягкой мозговой оболочки с обызвествлением подлежащей коры головного мозга. При полной выраженности проявляется триадой: врождённая кожная ангиома (обычно по ходу тройничного нерва, чаще односторонняя), гомолатеральная менингеальная ангиома с внутричерепной кальцинацией и неврологическими признаками, ангиомы сосудистой оболочки глаза (часто с вторичной глаукомой). Неполные формы могут иметь любые 2 признака или ангиомы другой локализации.
- **Варикоз** — одна или две резко расширенные вены мягкой мозговой оболочки или вещества мозга. Описаны редкие случаи истинного варикоза большой вены мозга (вены Галена).
- **Артериовенозные фистулы и соустья** — непосредственный переход артерии в вену или в синусы твёрдой мозговой оболочки (артериосинусные соустья), генез либо дизэмбриогенетический либо травматический (наиболее часто — посттравматическое каротидно-кавернозное соустье).
- **Персистирующие сосуды** — атипичные каротидно-базиллярные анастомозы, возникающие из-за персистенции сосудов, функционирующих в эмбриональном периоде.

## Демиелинизирующие заболевания

Термин «демиелинизирующие заболевания» объединяет группу патологических процессов неясной этиологии, для которых характерна деструкция миелиновой оболочки нервных волокон при относительной сохранности осевого цилиндра (аксона). Основными демиелинизирующими заболеваниями являются рассеянный склероз (хронический многофокусный склероз), острый многофокусный склероз, острый диссеминирующий энцефаломиелит, острая геморрагическая лейкоэнцефалопатия и прогрессирующая многофокусная лейкоэнцефалопатия.

### Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (МКБ: G35 Рассеянный склероз) — хроническое, медленно прогрессирующее заболевание, как правило, поражающее лиц в возрасте от 18 до 40 лет. Клинически проявляется медленно нарастающим неврологическим и ментальным дефицитом, развивающимся на протяжении длительного времени (иногда до 30 лет).

**Этиология** неизвестна, существует концепция вирусного и аутоиммунного генеза заболевания.

**Морфология.** В белом веществе больших полушарий и ствола мозга обнаруживаются очаги серого цвета с гранулярной поверхностью, а также множественные кисты с шероховатыми стенками. Наиболее чётко изменения в веществе мозга выявляются при использовании окрасок на миелиновые волокна (по методу Шпильмайера, Марки и др.). Микроскопические проявления подразделяются на 3 варианта, которые, по всей видимости, отражают различные фазы заболевания.

- Хронические активные бляшки — зоны демиелинизации с нечёткими, размытыми границами, по периферии которых выявляются зоны энцефалолизиса и скопления макрофагов, содержащих продукты распада миелина. Глиальная реакция представлена пролиферацией тучных астроцитов, также содержащих продукты распада. В периваскулярных зонах лимфо-плазмочитарная инфильтрация.
- Хронические неактивные бляшки — зоны демиелинизации с чёткими границами без перифокального энцефалолизиса. В зонах демиелинизации наблюдается активная пролиферация клеток астро- и олигодендроглии с формированием густой сети глиальных волокон (рис. 19-9 на вклейке). Лимфо-плазмочитарная инфильтрация не выражена.



- Бляшки-тени, которые проявляются как переходная зона между неактивными бляшками и белым веществом. Гистологически представлены хаотично расположенными тонкими миелиновыми волокнами, содержащими скопления клеток олигодендроглии. Считается, что бляшки-тени являются зонами вторичной миелинизации, возникающей вследствие активации миелинпродуцирующих олигодендроцитов.

**Исход.** Прогрессирующая инвалидизация больных.

### Острый многоочаговый склероз

**МКБ:** G37.0 Диффузный склероз.

**Этиология** неизвестна.

**Морфология.** Макроскопические изменения не выявляются. При микроскопии находят множественные мелкие зоны демиелинизации с нечёткими границами и выраженной воспалительной реакцией. В отличие от рассеянного склероза, скопления макрофагов и периваскулярные лимфоидные муфты наблюдаются не только по периферии зон демиелинизации, но и в их толще. Другим отличием острого склероза является очаговое повреждение аксонов в зоне демиелинизации. В прилежащих участках мозга наблюдаются скопления гипертрофированных астроцитов без увеличения содержания глиальных волокон.

**Отдельные формы** острого склероза: *нейромиелит с одновременным поражением зрительных нервов и их перекреста*, а также *концентрический склероз*, который не имеет клинических проявлений и диагностируется только *post mortem*.

**Исход.** Быстро прогрессирующее заболевание, нередко с летальным исходом.

### Острый диссеминирующий энцефаломиелит

Термином «острый диссеминирующий энцефаломиелит» (МКБ: G36 Другая форма острой диссеминированной демиелинизации) обозначают группу демиелинизирующих процессов инфекционного и аутоиммунного генеза.

**Этиология.** Различают пост- или параинфекционный, поствакцинальный (постиммунизационный) и идиопатический диссеминирующий энцефаломиелит.

**Морфология.** Макроскопически в белом веществе головного и спинного мозга выявляются множественные мелкие очаги серого цвета (при поствакцинальном энцефаломиелите возможны петехиальные кровоизлияния). Микроско-

пически острый диссеминирующий энцефаломиелит характеризуется периваскулярной локализацией очагов демиелинизации с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией в прилежащих зонах головного мозга. В прилежащих зонах белого вещества имеется также выраженная пролиферация микроглии, тогда как пролиферации астроцитарной глии не выражена. При энцефаломиелите, вызванном антирабической иммунизацией, воспалительный процесс локализуется преимущественно в мягких мозговых оболочках головного и спинного мозга, в связи с чем очаги демиелинизации располагаются субпиально и по ходу пенетрирующих сосудов спинного мозга.

**Исход.** Быстро прогрессирующее течение и смертельный исход.

### Острая геморрагическая лейкоэнцефалопатия

Острая геморрагическая лейкоэнцефалопатия [болезнь Вестона Хартса; МКБ: G36.1 Острый и подострый геморрагический лейкоэнцефалит (болезнь Хартса)] — острое поражение мелких сосудов белого вещества головного мозга, приводящее к формированию обширных зон демиелинизации с их геморрагическим пропитыванием. Чаще это заболевание наблюдается у детей.

**Этиология** неизвестна, но наиболее вероятной причиной считается аллергическая реакция ГНТ.

**Морфология.** Макроскопически проявляется формированием очагов кровоизлияний различных размеров, локализующихся в белом веществе полушарий и ствола мозга. Отмечаются также резко выраженный отёк и набухание мозга. При микроскопическом изучении выявляется тотальный или парциальный некроз стенок сосудов белого вещества с формированием периваскулярных зон демиелинизации, содержащих свежие кровоизлияния *per diapedesin* и лимфоплазмочитарные инфильтраты. В периваскулярных зонах выявляются фибриновые депозиты.

**Исход.** В большинстве случаев заболевание оканчивается летально. Смерть наступает на протяжении 1–6 дней.

### Прогрессирующая многофокусная лейкоэнцефалопатия

**МКБ:** A81.2 Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

**Этиология.** РНК-содержащий паповавирус JVP, который в норме персистирует в клетках олигодендроглии. Заболевание развивается на фоне иммунодефицита, в том числе и у больных ВИЧ-инфекцией.

**Морфология.** Макроскопически выявляются множественные мелкие очаги серого цвета, локализующиеся в белом веществе больших полушарий субкортикально и мозжечка (реже). Микроскопически в белом веществе обнаруживаются мелкие множественные очаги демиелинизации с нечёткими границами. В зонах демиелинизации выявляются 2 типа клеток — атипические олигодендроциты (клетки 1-го типа) и гигантские астроциты (клетки 2-го типа). Клетки 1-го типа располагаются по периферии зон демиелинизации, их ядра примерно в 3 раза превышают объём ядер нормальных олигодендроцитов и содержат многочисленные включения, в том числе и включения Каудри типа А. Ультраструктурно они представляют собой округлые и вытянутые вирионы. Клетки 2-го типа чаще всего многоядерные, в некоторых из них содержатся извитые профили хроматина. Аксоны в зонах демиелинизации частично сохранены, но их расположение хаотичное. Воспалительная и макрофагальная реакции по периферии зон демиелинизации выражены слабо.

**Исход.** Продолжительность заболевания не превышает 6 мес, летальный исход неизбежен.

## Дегенеративные заболевания ЦНС

Дегенеративные заболевания ЦНС — гетерогенная группа заболеваний головного и спинного мозга, которая характеризуется прогрессирующей атрофией нейронов и аксонов, а также сопутствующей глиально-пролиферативной реакцией.

### БОЛЕЗНЬ АЛЬЦХАЙМЕРА

Болезнь Альцхаймера (МКБ: G30 Болезнь Альцгеймера) является наиболее частой причиной прогрессирующего слабоумия и составляет примерно 70% от всех случаев дегенеративных заболеваний нервной системы. У лиц моложе 60 лет ежегодная частота встречаемости составляет 2 случая на 100 000 населения, тогда как у лиц старше 60 лет этот показатель составляет 127 случаев на 100 000.

**Этиология** неизвестна, но примерно у 10% больных прослеживается наследуемый характер заболевания (см. приложение «Наследственные заболевания»).

**Патогенез.** Развитие заболевания сопровождается альцхаймеровским склерозом, нейрофибриллярной дегенерацией (при участии  $\tau$ -белка микротрубочек), старческими бляшками (отложения  $\beta$ -амилоидного белка, образование амилоидных волокон).

**Морфология.** При макроскопическом исследовании выявляется диффузная атрофия коры головного мозга с утончением борозд и углублением извилин и резким истончением коры. Отмечается также резкое расширение боковых желудочков. Микроскопическая картина представлена сочетанием ряда изменений в структуре нейронов и аксонов, среди которых наиболее типичными являются следующие.

- Нейрофибриллярные скопления, которые локализуются в цитоплазме нейронов коры и представляют собой базофильные тонковолокнистые структуры.
- Нейритические (сенильные) бляшки — хаотические скопления фрагментов повреждённых аксонов, в центре которых имеются депозиты амилоида.
- Грануло-вакуольная дегенерация, которая чаще наблюдается в нейронах лимбической системы.
- Тельца Хирано — мелкие округлые эозинофильные включения в цитоплазме нейронов.
- Число нервных клеток без вышеупомянутых изменений не превышает 35%. В белом веществе наблюдается губчатая дегенерация, а в сосудах мозга и его оболочек — амилоидная ангиопатия, которая чаще поражает артериолы и капилляры.

**Исход.** Заболевание обычно проходит несколько стадий и длится 7–10 лет. Финалом является полное слабоумие, больные полностью прикованы к постели. Наиболее частой причиной смерти является бронхопневмония.

### БОЛЕЗНЬ ПИКА

Болезнь Пика встречается (МКБ: G31.0 Ограниченная атрофия головного мозга, OMIM 172700) значительно реже болезни Альцхаймера и составляет примерно 5% от всех случаев дегенеративных заболеваний нервной системы. Наблюдается преимущественно у мужчин.

**Этиология** неизвестна. Имеется предположение, что болезнь Пика — синоним фронтотемпоральной (лобно-височной) деменции с паркинсонизмом (OMIM 600274), причина которой — мутации гена *MAPT* (OMIM 157140, 17q21.11), кодирующего связанный с микро-трубочками белок  $\tau$ .

**Морфология.** Макроскопически выявляется атрофия коры лобных и височных долей больших полушарий головного мозга, а также коры гип-

покампа. Микроскопически выявляется резкое уменьшение числа нейронов коры, в оставшихся нервных клетках выявляются внутрицитоплазматические включения — тельца Пика. Последние представляют собой округлые аргентофильные включения, обычно локализуемые у основания апикального дендрита нейронов. В очагах выпадения нейронов выявляется выраженный клеточно-волоконистый глиоз.

**Исход** заболевания и его течение идентичны болезни Альцхаймера.

### БОЛЕЗНЬ ХАНТИНГТОНА

Болезнь Хантингтона (наследственная хорей; МКБ: G10 Болезнь Хантингтона) чаще встречается у больных моложе 50 лет и составляет примерно 5–10% от всех случаев дегенеративных заболеваний нервной системы. Клинически проявляется гиперкинезами и деменцией.

**Этиология.** Имеются данные о возможной связи заболевания с мутацией гена хантингтина (OMIM 143100, 4p16.34p–16.3, Я). Повреждение гена вызывает преждевременную гибель нейронов вследствие активации их запрограммированной смерти (апоптоза).

**Морфология.** Макроскопически выявляется атрофия подкорковых структур, чаще хвостатого ядра. Одновременно отмечается расширение просвета желудочков мозга. Микроскопически выявляются значительное уменьшение числа нейронов и выраженный глиоз. На ранних стадиях изменения наблюдаются в медиальных отделах хвостатого ядра, позже присоединяется поражение нейронов других подкорковых структур, а также коры.

**Исход.** Течение заболевания длительное, в среднем составляет 15–20 лет.

### БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона — заболевание (МКБ: G20 Болезнь Паркинсона), клинически проявляющееся различными видами мышечной ригидности и тремором при сохранении сенсорных и ментальных функций.

**Этиология.** Различают идиопатическую болезнь Паркинсона, этиология которой практически неизвестна, и паркинсонизм, когда вышеупомянутые клинические проявления возникают вторично, на фоне перенесённой травмы, инфекционных процессов, интоксикаций, опухоли, сосудистых поражений. Патогенез заболе-

вания связан с нарушением метаболизма содержащих дофамин соединений в подкорковых структурах.

**Патогенез.** При болезни Паркинсона происходит патологическое уменьшение количества нейронов в *чёрном веществе* и других областях мозга с уменьшением уровня дофамина и метионин-энкефалина, преобладанием эффектов холинергической системы.

**Паркинсонизм** (*paralysis agitans*, дрожательный паралич) — неврологический синдром, обусловленный изменениями в базальных ганглиях и характеризующийся ритмическим мышечным тремором, ригидностью движений, семенящей походкой, согбенным положением тела, маскообразным лицом; часто сочетание с дисфункцией обонятельного анализатора, возможно постепенное развитие деменции; различают паркинсонизм постэнцефалитный, идиопатический, симптоматический и наследуемый. В части случаев наблюдается выраженный полиморфизм митохондриального гена *P450 2D6*. Имеется положительный опыт купирования симптомов после трансплантации эмбрионального промежуточного мозга. Известен также синдром, сходный с паркинсонизмом, появляющийся как побочный эффект приёма антипсихотических лекарств (в том числе синтетического опиоида 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина [меперидин]).

### Морфология

- Макроскопически: атрофия пигментированных ядер ствола мозга (*substantia nigra* и *locus coeruleus*).
- Микроскопически: уменьшение числа нейронов в вышеупомянутых структурах на фоне выраженного глиоза. Достаточно характерным признаком является обнаружение в нейронах множественных телец Леви — крупных включений округлой формы, содержащих тёмную сердцевину и светлый ободок.

**Исход.** Адекватное медикаментозное или хирургическое лечение (в том числе и нейротрансплантация) делают прогноз благоприятным.

**OMIM.** По наличию разных локусов *PARK* выделено 7 типов болезни Паркинсона: 1) OMIM 163890 и 601508,  $\alpha$ -синуклеин, *PARK1*, 4q21.3-q22; 2) ювенильный, OMIM 600116 и 602544, паркин, *PARK2*, 6q25.2-q27; 3) семейный, OMIM 602404, *PARK3*, 2p13; 4) Я, OMIM 605543, тельца Леви, *PARK4*, 4p15; 5) семейный, OMIM 168600, убиквитин С-терминальная эстераза, *PARK5*, 4p14 и 18p11.31-p11.2; 6) р, раннего начала, OMIM 168600 и 605909, *PARK6*, 1p36-p35; 7) р, раннего начала, OMIM 168600 и 606324, *PARK7*, 1p36.

### БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ

Боковой амиотрофический склероз (Шарко болезнь, болезнь Лоу Герига; МКБ: G12.2 Болезнь

двигательного нейрона) — дистрофическое поражение моторных нейронов спинного мозга. Заболевание выявляется у лиц среднего возраста, чаще у мужчин. Средняя частота встречаемости 5–7 случаев на 100000.

**Этиология.** У ряда больных амиотрофическим боковым склерозом (OMIM 105400) идентифицирована мутация гена супероксиддисмутазы *SOD1* типа 1 (OMIM 147450, 21q22.1).

**Морфология.** Микроскопически выявляются деструкция и дегенерация моторных нейронов передних рогов серого вещества спинного мозга, в которых формируются гиалиновые включения. Одновременно наблюдается двухсторонняя дегенерация пирамидных трактов с резким истончением нервных волокон. Поражение спинного мозга многоуровневое, нередко вовлекаются нейроны продолговатого мозга. В мышцах верхних конечностей развиваются слабость, атрофия и фасцикулярные подёргивания, в мышцах нижних конечностей — спастический паралич и гиперрефлексия. Как варианты заболевания выделяют прогрессирующую мышечную атрофию, когда избирательно поражаются нижние отделы спинного мозга и развивается прогрессирующий бульбарный паралич.

**Исход** смертельный, наступает в сроки от 2 до 6 лет после начала заболевания.

### СИРИНГОМИЕЛИЯ

При сирингомиелии (МКБ: G95.0 Сирингомиелия и сирингобульбия) происходят размягчение и кавитация вещества спинного мозга с локализацией вокруг центрального канала. Частота 8–9 на 100000 населения (чаще у мужчин).

**Этиология** неизвестна. Некоторыми авторами расценивается как порок развития.

**Морфология.** В веществе спинного мозга обнаруживаются множественные кисты с плотными стенками и прозрачным содержимым. Мозговые оболочки утолщены. Распространённость поражения спинного мозга зависит от размера кист и интенсивности глиальной реакции в их стенках. Чаще поражаются спиноталамические тракты, в связи с чем основным симптомом является сегментарное нарушение болевой и температурной чувствительности. Двигательные пути обычно не страдают.

**Исход.** При распространении процесса на ствол мозга (сирингобульбия) возможен быстрый летальный исход. В остальных случаях течение

заболевания длительное (несколько десятилетий).

## Невропатии

Невропатии — дегенеративные и дистрофические заболевания периферических нервов.

- **Диабетическая невропатия** (МКБ: G63.2\* Диабетическая полиневропатия) — комплекс обратимых и необратимых изменений в структуре нервов, проявляющихся нарушениями чувствительности и мышечной атрофией. Патогенез обусловлен деструкцией миелиновой оболочки и осевого цилиндра вследствие гипергликемии и гипоксии. Морфологически представлена в виде множественных очагов выпадения миелиновых волокон в сочетании с микроангиопатией. Чаще поражаются дистальные участки периферических нервов.
- **Синдром Гийена–Барре** (МКБ: G61.0 Синдром Гийена–Барре) — острый идиопатический полирадикулоневрит.

**Этиология.** Имеются данные о связи заболевания с вирусными инфекциями — цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр, гепатитом, ВИЧ-инфекцией. Известна семейная форма заболевания (OMIM \*139393, Я).

**Морфология.** Процесс локализуется в корешках спинного мозга и периферических нервах. Микроскопически проявляется деструкцией миелиновой оболочки и резким отёком нервного волокна при выраженной лимфоидной и макрофагальной инфильтрации оболочек нервов. Чаще поражаются проксимальные участки нервов.

**Исход.** При острых формах возможен летальный исход в течение 3–7 дней. Смерть наступает вследствие паралича дыхательных мышц. В ряде случаев процесс обратим.

- **Хроническая демиелинизирующая воспалительная невропатия** (МКБ: G61.8 Другие воспалительные полиневропатии) — заболевание неясной этиологии, проявляющееся мышечной слабостью и потерей чувствительности. Чаще поражаются дистальные сегменты нервов. Морфологически представлена отёком нервного волокна с атрофией аксонов и моноклеарной инфильтрацией по периферии волокон. Местами выявляются зоны ремиелинизации в виде сегментарных утолщений. Течение заболевания длительное, выделяют непрерывно прогрессирующий и рецидивирующий варианты.
- **Многофокусная гипертрофическая невропатия** (МКБ: G60.0 Наследственная моторная и сенсорная невропатия) — очаговое утолщение

периферических нервов, нередко имитирующее нейрофибром. В зонах утолщений отмечается нарушение проводимости. Выявляется как сочетание зон демиелинизации и деструкции аксонов нервного волокна с пролифератами, состоящими из шванновских клеток и фибробластов. Течение заболевания длительное.

- Помимо вышеупомянутых заболеваний, как отдельные формы невропатий выделяют поражение периферических нервов, вызванное гиперпротеинемией, системным амилоидозом, васкулитами различного генеза, инфекциями, интоксикациями, а также наследственные моторные и сенсорные невропатии (см. статью «Болезнь Шарко–Мари–Тута» и приложение «Наследственные заболевания»).

## Инфекционные заболевания

### БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

#### Менингококковый менингит

Бактериальный менингит [МКБ: А39.0+ Менингококковый менингит (G01\*)] — воспалительный процесс, поражающий мягкую мозговую оболочку головного и спинного мозга. В зависимости от этиологии и клинического течения менингиты подразделяют на острые, подострые и хронические, гнойные и серозные.

**Этиология и патогенез.** Наиболее распространённые возбудители острого лептоменингита — *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*. Предшествующая бактериемия является необходимым условием для развития острого лептоменингита. Микроорганизмы проникают через стенки сосудов мягкой мозговой оболочки, формируя периваскулярные зоны воспаления.

**Морфология.** Оболочки гиперемированы, мутные, в субарахноидальных пространствах имеются скопления гноя. Преимущественная локализация зависит от возбудителя. Для менингококкового менингита характерна преимущественная локализация над конвексимальными отделами больших полушарий, при менингите, вызванном *Haemophilus*, гнойные скопления обычно расположены в базальных цистернах и силвиевой щели. В ряде случаев имеется распространение воспалительного процесса на эпендиму желудочков мозга (перивентрикулярный энцефалит). Прижизненная диагностика менингита основана на цито-

логическом исследовании ликвора. Ликворологическими признаками лептоменингита являются изменение цвета и прозрачности спинномозговой жидкости, увеличение содержания в ней белка, а также появление лейкоцитов и макрофагов. При менингококковом менингите течение заболевания может осложниться развитием ДВС-синдрома, который манифестирует как кровоизлияние в надпочечники [синдром Уотерхауса–Фридерихсена; МКБ: А39.1+ Синдром Уотерхауса–Фридерихсена (E35.1\*)] и петехиальные кровоизлияния в другие паренхиматозные органы.

**Исход.** Смертельный исход возможен при неадекватной диагностике и лечении, а также в случаях молниеносных форм у детей.

#### БАКТЕРИАЛЬНЫЙ АБСЦЕСС МОЗГА

Бактериальный абсцесс мозга (МКБ: G07\* Внутрочерепной и внутрипозвоночный абсцесс и гранулёма при болезнях, классифицированных в других рубриках) — очаговые инкапсулированные гнойно-воспалительные инфильтраты в паренхиме мозга.

**Этиология и патогенез.** Основные возбудители — *Streptococcus viridans* и *Staphylococcus aureus*. Патогенез — бактериальная эмболия (при септическом эндокардите, лёгочных инфекциях, остеомиелите), открытая черепно-мозговая травма, ятрогенные осложнения, распространение *per continuitatem* при ото- или риногенной инфекции. Эмболические абсцессы могут быть множественными.

**Морфология.** Абсцесс имеет трёхслойную структуру: гнойно-некротический центр окружён капсулой абсцесса, состоящей из грануляционной и соединительной ткани; перифокальная зона, представленная пролиферирующей глией и отёчным мозговым веществом.

**Исход.** При адекватной терапии (пункция, аспирация и дренирование) возможно выздоровление. Диссеминация процесса вызывает разлитой гнойный энцефалит и резкий отёк мозга.

#### ТУБЕРКУЛЕЗ МОЗГА

Различают диссеминированный туберкулёзный менингит и очаговую туберкулёму мозга (МКБ: А17+ Туберкулёз нервной системы). Последняя имеет структуру, типичную для туберкулёма любой локализации. Острый туберкулёзный менингит является результатом гематогенной дис-

семинации процесса. При этом в оболочках мозга и прилежащей паренхиме формируются мелкие туберкулёзные бугорки (милиарный лептоменингит). Микроскопически процесс представлен очагами казеозного некроза, среди которых выявляются лимфоплазмочитарные инфильтраты и гигантские многоядерные клетки Лангханса.

### Сифилис мозга

При вторичном сифилисе развивается поражение мелких сосудов оболочек и прилежащего вещества мозга (сифилитический панваскулит). Для третичного сифилиса (МКБ: А52.1 Нейросифилис с симптомами) характерны формирование гумм мозга (солитарных или милиарных), а также дегенеративное поражение нейронов дорсальных ганглиев и задних столбов спинного мозга (*tabes dorsalis*).

### МИКОЗЫ

**Аспергиллёз** (МКБ: В44.8 Другие виды аспергиллёза). Возбудитель — патогенные грибы рода *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, *flavus*). Предрасполагающим фактором является иммунодефицит, в том числе и при ВИЧ-инфекции. Входные ворота инфекции — респираторный тракт, откуда осуществляется гематогенная диссеминация гриба с микотическим поражением стенок артерий и артериол головного мозга и последующим формированием геморрагических инфарктов. В дальнейшем происходит вторичное микотическое инфицирование зон некроза с последующим формированием энцефалолизиса и мелких абсцессов. Формирование гранулём для аспергиллёза нехарактерно.

**Кандидамикоз** [МКБ: В37.5+ Кандидозный менингит (G02.1\*)]. Возбудитель — патогенные грибы рода *Candida*. Входные ворота инфекции — ЖКТ. Далее происходит гематогенная диссеминация гриба с поражением почек (80%), мозга (50%) и сердца (40%). Для кандидамикоза характерно формирование множественных абсцессов, содержащих мицелий гриба. Через 5—7 сут возможно формирование гранулём.

**Криптококкоз** (торулёз, европейский бластомикоз; МКБ: В45.1 Церебральный криптококкоз). Возбудитель — *Cryptococcus neoformans*. Предрасполагающим фактором является иммунодефицит, в том числе и при ВИЧ-инфекции.

Входные ворота инфекции — респираторный тракт. Далее происходит гематогенная диссеминация гриба с микотическим поражением оболочек и паренхимы головного мозга. Наиболее типичным является формирование криптококковой инкапсулированной гранулём, которая имеет сотовидное строение. В просвете кист гранулём выявляются фунгозные скопления. Патогенные формы криптококков имеют мукополисахаридную капсулу, которая отсутствует при микотическом поражении у ВИЧ-инфицированных больных.

**Исходы.** Грибковые поражения мозга редко диагностируются прижизненно и обычно выявляются при аутопсии у больных, страдающих различными иммунодефицитами.

### ПАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Амёбиаз** [МКБ: А06.6+ Амёбный абсцесс головного мозга (G07\*)]. При этом заболевании выделяют 2 типа поражения нервной системы. Первичный церебральный амёбиаз характеризуется множественным некротическим и геморрагическим поражением мозга. Процесс быстро прогрессирует и оканчивается летально. Вторичный церебральный амёбиаз (наблюдаемый преимущественно в странах Латинской Америки) характеризуется формированием абсцессов в бассейне кровоснабжения периферий и средней мозговых артерий. Течение длительное.

**Малярия** (МКБ: В50.0 Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum* с церебральными осложнениями). Для этого заболевания характерно формирование множественных петехиальных кровоизлияний в веществе головного мозга, которые локализуются по периферии капилляров, заполненных эритроцитами, содержащими малярийный плазмодий. На месте кровоизлияния после его резорбции формируется очаг глиоза (гранулёма Дюрка).

**Токсоплазмоз** [МКБ: В58.2+ Токсоплазмозный менингоэнцефалит (G05.2\*)]. Различают врождённый и приобретённый токсоплазмоз, последний нередко развивается на фоне ВИЧ-инфекции. Поражение мозга проявляется как множественные зоны некроза, содержащие скопления паразитов. При врождённом токсоплазмозе нередко наблюдается формирование периепендимарных грануляций с окклюзией ликворных путей на уровне водопровода и развитием гидроцефалии.

**Трипаносомоз** (сонная болезнь; МКБ: B56 Африканский трипаносомоз). В ряде случаев этого заболевания может развиваться диссеминированный продуктивный энцефаломиелит, который характеризуется выраженным реактивным глиозом в периваскулярных зонах.

**Метазоные инфекции.** Наиболее часто нервная система поражается при цистицеркозе и эхинококкозе, которые формируют солитарные или множественные кисты и часто манифестируют как объёмные поражения. Значительно реже головной мозг поражают лёгочная двуустка, шистосомы, филярии и некоторые другие гельминты.

## ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### Вирусный полиомиелит

Вирусный полиомиелит (МКБ: A80 Острый полиомиелит) — заболевание, проявляющееся прогрессирующим параличом. Значительно чаще наблюдается у детей.

**Этиология и патогенез.** Возбудитель — РНК-содержащие вирусы из группы пикорнавирусов. В 60% случаев идентифицируются полиовирусы, реже вирусы группы Коксаки и ЕСНО. Входные ворота инфекции — верхние отделы ЖКТ. Далее происходит гематогенное проникновение вируса в нервную систему с его последующей репликацией преимущественно в моторных нейронах головного и спинного мозга.

**Морфология.** Макроскопически выявляется геморагический некроз с преимущественной локализацией в передних рогах спинного мозга и бульбарных ядрах. Микроскопически в зонах поражения выявляются множественные очаги продуктивного воспаления с признаками нейронофагии и формированием зон выпадения нейронов. В некоторых нейронах выявляются внутрицитоплазматические включения Каудри типа В. Спустя несколько недель или месяцев от начала заболевания в очагах нейронального выпадения формируются мелкие кистозные полости.

**Исход.** При развёрнутой клинической картине неизбежна тяжёлая инвалидизация. Смерть наступает либо вследствие поражения дыхательного центра ствола мозга, либо паралича дыхательной мускулатуры.

### Бешенство

**МКБ:** A82 Бешенство.

**Этиология и патогенез.** Возбудитель — РНК-содержащий вирус из семейства *Rhabdoviridae*. Переносчиками заболевания являются хищные животные (дикие и домашние). Инфицирование происходит при укусе вследствие попадания в рану слюны больного животного. Проникновение в нервную систему осуществляется по ходу нервов; вирус мигрирует через их оболочки или путём ретроградного аксонного транспорта. Скорость продвижения вируса составляет 3 мм/ч. Репликация вируса начинается после его проникновения в нейроны головного и спинного мозга. Инкубационный период в типичных случаях составляет 3–8 нед.

**Морфология.** Процесс выявляется только на микроскопическом уровне. В мозговом веществе выявляются зоны нейронального выпадения с лейкоцитарной инфильтрацией, пролиферацией клеток микроглии и признаками нейронофагии. В уцелевших нейронах выявляются тигролиз, эозинофилия цитоплазмы и внутрицитоплазматические включения с эозинофильным центром и базофильной периферией — тельца Негри. Последние представляют собой скопления вируса.

**Исход.** Ранняя антирабическая вакцинация является эффективной профилактикой заболевания. В случаях с развёрнутой клиникой смертельный исход неизбежен.

### Синдром приобретенного иммунодефицита

**МКБ:** B20–B24 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

**Этиология и патогенез.** Вирус поражает Т-лимфоциты, содержащие рецептор CD4. Поскольку аналогичные рецепторы имеются на мембранах нейронов и клеток астроглии, ВИЧ-инфекция может первично поражать головной и спинной мозг, а также спинальные ганглии.

**Морфология.** Выделяют 2 формы первичного ВИЧ-поражения нервной системы.

- Менингоэнцефалит, который характеризуется формированием множественных и обширных очагов некроза ткани мозга при сопутствующем некротическом васкулите. Глиальная реакция выражена слабо.
- Вакуольная миелопатия — формирование множественных очагов миелоллизиса в виде мелких кист с локализацией в задних и латеральных отделах спинного мозга.
- Помимо двух вышеупомянутых форм, при ВИЧ-инфекции развиваются разнообразные вторичные по-

ражения нервной системы вирусного, бактериального и микотического происхождения, а также многофокусная лейкоэнцефалопатия и первичные лимфомы мозга.

**Исход** — первичное поражение нервной системы при ВИЧ является неуклонно прогрессирующим и, как правило, представляет собой терминальную стадию заболевания.

#### ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Герпетический энцефалит [МКБ: B00.4+ Герпетический энцефалит (G05.1\*)] проявляется как самостоятельное заболевание или осложнение ВИЧ-инфекции.

**Этиология и патогенез.** Возбудитель — ДНК-содержащий ВПГ типов 1 и 2 (HSV I—II). Инфицирование происходит через кожные покровы, слизистую оболочку пищеварительного и дыхательного трактов, а также половых органов. Вирус попадает в нервную систему, персистируя по ходу нервов путём ретроградного аксонного транспорта. Репликация вируса происходит в нейронах. Инкубационный период variabelен.

**Морфология.** Очаговый некротический энцефалит с геморрагическим компонентом и преимущественным поражением базальных отделов лобных и височных долей. Микроскопически выявляются некротические очаги с геморрагическим пропитыванием и выраженной лимфоидной инфильтрацией по периферии. В ядрах нейронов и клеток глии выявляются включения Каудри типа А. Исход в 80% случаев летальный.

#### ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ

**МКБ:** B25 Цитомегаловирусная болезнь.

**Этиология и патогенез.** Возбудитель — ДНК-содержащий вирус. Механизм инфицирования либо неонатальный, либо через слизистую дыхательного и пищеварительного трактов. Неонатальное инфицирование в 20–30% случаев сопровождается развитием микроцефалии и других врождённых мальформаций.

**Морфология.** Острый цитомегаловирусный менингоэнцефалит проявляется в виде очаговых скоплений крупных глиальных клеток, содержащих в ядрах включения Каудри типа А. Аналогичные включения могут выявляться и в нейронах. В субэпендимарных зонах формируются очаги обызвествления. Для морфологической диагностики герпетического и цитомегалови-

русного энцефалитов в материале биопсий используется иммуногистохимический метод с АТ к вышеуказанным вирусам.

**Исход.** Около 5% неонатально инфицированных новорождённых погибает, а у 70% развивается олигофрения.

#### ПРИОНОВЫЕ БОЛЕЗНИ

##### Болезнь Кройтцфельда—Якоба

**МКБ:** A81.0 Болезнь Кройтцфельда—Якоба.

**Этиология и патогенез.** Точная этиология процесса неясна. Полагают, что часть заболеваний развивается в результате инфицирования белковыми частицами — прионами (см. статью «Прионы»). Заболевание часто развивается у больных, перенесших различные виды трансплантации трупными лиофилизированными тканями (роговицы, твёрдой мозговой оболочки), а также после использования экстракта гормона роста, полученного из гипофиза умерших. Точный механизм инфицирования неясен.

**Морфология.** Макроскопически выявляется диффузная атрофия коры, подкорковых структур и кортикоспинальных трактов. Микроскопически выявляются обширные зоны выпадения нервных клеток коры и других отделов мозга, на их месте формируются множественные вакуоли (спонгиозное состояние) и очаги глиоза. При ЭМ в цитоплазме нейронов выявляются крупные вакуоли с мембранными перегородками. Сходные изменения находят и при других заболеваниях с прионовой этиологией (куру и скрепи).

**Исход.** Прогрессирующее заболевание, приводящее к гибели больных через 6–12 мес после первых проявлений.

#### Травматические поражения

**Сотрясение мозга** (МКБ: S06.0 Сотрясение головного мозга). Морфологические данные представлены только на экспериментальном материале и исключительно на ультраструктурном уровне. Они проявляются в виде изменений в синаптическом аппарате.

**Ушиб мозга** (МКБ: S06.2 Диффузная травма головного мозга) характеризуется формированием зоны структурных изменений мозга в области повреждения, обычно на стороне, контралатеральной нанесённой травме. Очаг ушиба локализуется преимущественно в коре, захватывая вершину извилин, имеет форму клина с вершиной, обращённой внутрь, и представляет со-



бой очаг некроза ткани мозга с геморрагическим пропитыванием.

**Диффузное аксональное повреждение** (МКБ: S06.2 Диффузная травма головного мозга) наиболее часто развивается вследствие травмы «с ускорением». Механизм возникновения обусловлен ретракционным разрывом аксонов. Макроскопических изменений не обнаруживается. При микроскопии выявляются набухшие аксоны (ретракционные шары), демиелинизация, пролиферация микроглии (микроглиальные «звёзды»). Одновременно с диффузным аксональным повреждением больших полушарий могут возникать очаги макроскопически видимых разрывов нервной ткани в мозолистом теле и стволе мозга. Диффузное аксональное повреждение — наиболее частая причина возникновения посттравматической энцефалопатии.

**Эпидуральная гематома** (МКБ: S06.4 Эпидуральное кровоизлияние) — очаговое скопление крови между костью и наружным листком твёрдой мозговой оболочки, который одновременно выполняет роль надкостницы. Наиболее частый механизм возникновения — сильный удар с переломом височной кости и разрывом ветвей средней оболочечной артерии. Типичная локализация — височная область. Излившаяся кровь представлена сгустками и небольшим количеством свежей крови. Объём более 75 мл расценивается как летальный. Клиническое течение обычно быстро прогрессирующее, но иногда наблюдается «светлый промежуток». Послеоперационная летальность составляет 10–15%. Основной причиной смерти является отёк-набухание головного мозга с дислокацией ствола и его ущемлением в большом затылочном отверстии.

**Субдуральная гематома** (МКБ: S06.5 Травматическое субдуральное кровоизлияние) — скопление крови между внутренним листком твёрдой мозговой оболочки и паутинной оболочкой. Чаще развивается при падении с высоты собственного роста, при травме с ускорением, спортивной травме. Наиболее типичный механизм возникновения — разрыв вен, проходящих в субдуральном пространстве. Перелом костей черепа отмечается в 60% случаев. Преимущественная локализация — лобно-теменная область, у детей 80% субдуральных гематом двусторонние. Излившаяся кровь представлена гомогенными сгустками в виде «кровавого желе». Объём свыше 100 мл расценивается как летальный. Клиническое течение

обычно сопровождается «светлым промежутком». Послеоперационная летальность составляет 30–35%. В ряде случаев субдуральные гематомы небольшого объёма могут протекать бессимптомно, а в последующем подвергаться частичной организации с формированием подострых и хронических субдуральных гематом.

**Посттравматическая субдуральная гидрома** (гидрома) — отграниченное скопление цереброспинальной жидкости (светлой, розовой или ксантохромной) в субдуральном пространстве, чаще над конвексительной поверхностью больших полушарий. Механизм возникновения — диффузия ликвора из субарахноидального пространства через дефекты в паутинной оболочке, при этом последняя выполняет роль клапана, препятствующего обратному току жидкости.

**Огнестрельные повреждения головного мозга** (МКБ: S09.9 Травма головы неуточнённая). При сквозных ранениях мозга раневой канал одиночный, входное отверстие значительно меньше выходного. При слепых ранениях возможно формирование нескольких раневых каналов, возникающих в результате рикошетов ранящего снаряда от костей черепа. Стенки раневого канала находятся в состоянии геморрагического размягчения. В случае выживания больных в первые часы после ранения в веществе мозга «на отдалении» формируются вторичные изменения, морфологически сходные с диффузным аксональным повреждением. При тангенциальных ранениях с повреждением одной доли выживаемость составляет около 50%. При ранениях с повреждением нескольких долей этот показатель не превышает 15%.

**Последствия черепно-мозговых травм** (вторичные осложнения; МКБ: S06.9 Внутрочерепная травма неуточнённая). К ним относятся обширные зоны глиомезодермального рубцевания с окклюзией ликворных путей, воспалительные процессы (менингит, менингоэнцефалит), ишемические нарушения кровообращения, посттравматическая энцефалопатия.

**Спинномозговая травма** (МКБ: S14 Травма нервов и спинного мозга на уровне шеи, S24 Травма нервов и спинного мозга в грудном отделе, S34 Травма нервов и поясничного отдела спинного мозга на уровне живота, нижней части спины и таза). Тупая травма спинного мозга сопровождается его контузией, которая распространяется выше и ниже места поврежде-

ния. Механизм возникновения связан с переломом и дислокацией позвонков. Макро- и микроскопически выявляются очаги геморрагического некроза ткани мозга, чаще множественные. В ряде случаев отёк спинного мозга приводит к сдавлению спинальных артерий и формированию вторичных ишемических очагов. Проникающие повреждения спинного мозга проявляются его полным или частичным разрывом. Процесс заживления травматических повреждений спинного мозга сопровождается глио-мезодермальным рубцеванием с формированием кист непосредственно в зоне повреждения и развитием атрофии спинного мозга «на отдалении». Причиной возникновения последней является восходящая и нисходящая уоллеровская дегенерация. В зонах повреждения нервных корешков формируются травматические невромы. Спинальная травма редко является непосредственной причиной смерти, однако приводит к тяжёлой инвалидизации. Смерть обычно наступает вследствие присоединившейся инфекции (лёгких, мочевыводящих путей, мягких тканей).

**Травма периферических нервов** (МКБ: S14 Травма нервов и спинного мозга на уровне шеи, S24 Травма нервов и спинного мозга в грудном отделе, S34 Травма нервов и поясничного отдела спинного мозга на уровне живота, нижней части спины и таза) чаще возникает в результате непосредственного повреждения нерва (колотые, резаные раны, травматическая компрессия). Реже причиной повреждения может быть контузия нерва или сплетения. В зонах повреждения нервов формируется соединительнотканый рубец, который препятствует росту регенерирующих аксонов, в связи с чем в зоне рубцевания формируются посттравматические невромы. Последние являются причиной каузалгий.

## Пороки развития нервной системы и черепа

**Черепно-мозговая грыжа** (*cranium bifidum*; МКБ: Q01 Энцефалоцеле) — дефекты в структуре костей черепа, формирующиеся в области швов. Они локализуются по срединной линии, наиболее часто в затылочной области. Если содержимое грыжи представлено оболочками мозга и ликвором, то оно обозначается как «менингоцеле». Если в составе грыжевого содержимого обнаруживается вещество мозга, то это «менингоэнцефалоцеле».

**Спинальная грыжа** [*spina bifida*; МКБ: Q05 Spina bifida (неполное закрытие позвоночного канала)] — дефекты в структуре позвонков, проявляющиеся отсутствием их дужек и части тел. Локализуются по срединной линии, наиболее часто в пояснично-крестцовой области. Различают закрытую, открытую и кистозную спинальные грыжи. Если содержимое грыжи представлено оболочками мозга и ликвором, то оно обозначается как «менингоцеле». Если в составе грыжевого содержимого обнаруживается вещество мозга, то это «менингомиелоцеле».

**Мальформация Арнольда–Киари** (МКБ: Q07.0 Синдром Арнольда–Киари) — аномалии развития структур заднего мозга и задней черепной ямки.

Мальформация 1-го типа — дислокация мозжечка в каудальном направлении с опущением миндалик мозжечка в просвет спинномозгового канала. Этот вариант чаще клинически проявляется у взрослых.

Мальформация 2-го типа — дислокация ствола мозга в каудальном направлении с растяжением каудальной группы черепных нервов и смещением краниоцервикального сочленения (петлевидная деформация). Этот вариант клинически проявляется у детей и часто сочетается со спинальной грыжей.

**Мальформация Денди–Уокера** (МКБ: Q03.1 Атрезия отверстий Мажанди и Лушки) — атрезия боковых и срединного отверстий IV желудочка в сочетании с агенезией червя мозжечка и большой кистой в задней черепной ямке, отрывающейся в расширенный просвет IV желудочка. Всегда сопровождается гидроцефальным расширением всей желудочковой системы мозга.

**Стеноз водопровода мозга** (МКБ: Q03.0 Врождённый порок сильвиева водопровода) — частая причина развития окклюзионной гидроцефалии боковых и III желудочков. Причиной стеноза водопровода являются его полная атрезия, разветвление, формирование перепонки у входа в водопровод, а также его сужение вследствие разрастания субэпендимарной глии.

**Постнейрulatoryные дефекты головного мозга** (МКБ: Q02 Микроцефалия). К ним относятся микроцефалия (тотальное недоразвитие больших полушарий с одновременным краниостенозом), гидроанэнцефалия (значительное уменьшение больших полушарий за счёт рас-

ширения желудочков), голопроэнцефалия (отсутствие межполушарного разделения), агенезия мозолистого тела. К порокам развития спинного мозга относят диастематомиелию (неполное удвоение спинного мозга и его разделение костно-хрящевой перегородкой), а также сирингомиелию.

**Исходы.** Ряд пороков нервной системы либо несовместимы с жизнью, либо являются причиной серьёзного неврологического и ментального дефицита. Некоторые мальформации подлежат хирургической коррекции с хорошим эффектом (мальформации Арнольда—Киари или Денди—Уокера).

Знание нормальной структуры кости необходимо для понимания сущности патологических процессов, развивающихся в костно-суставной системе.

### МАКРОСТРУКТУРА КОСТИ

В зависимости от расположения коллагеновых волокон выделяют пластинчатую и грубоволокнистую костную ткани.

**Грубоволокнистая** (волоконная, сетчатая, незрелая, примитивная) костная ткань: коллагеновые волокна располагаются рыхло и беспорядочно, межклеточный матрикс богат основной субстанцией; определяется в костях развивающегося скелета, во взрослом организме — лишь при активном остеогенезе (костная мозоль при переломе кости, различные патологические состояния); менее прочная и обычно в нормальном скелете замещается пластинчатой костью.

**Пластинчатая** костная ткань: коллагеновые волокна располагаются параллельными рядами (костная пластинка), но ориентация волокон в соседних слоях различна. Пластинчатая костная ткань образует компактный и губчатый слои.

**Компактный слой** определяет механическую прочность кости; состоит из пластинчатой костной ткани, расположенной циркулярно вокруг хаверсовых каналов (содержащих кровеносные и лимфатические сосуды и нервы) в виде остеонов (хаверсова система), ориентированных вдоль оси кости.

*Линии цементирования* ограничивают снаружи остеоны друг от друга.

*Надкостница* — тонкий мембраноподобный слой соединительной ткани, покрывающий наружную поверхность компактного слоя.

**Губчатый слой** располагается внутри кости, окутан эндостом, состоит из различных слоёв костных пластинок (не образующих остеоны), разделённых линиями цементирования. Составляет 20% общей костной массы и 70% общей поверхности, в связи с чем в нём значительно более активен минеральный обмен, чаще происходят и распознаются патологические изменения.

### МИКРОСТРУКТУРА КОСТИ

Кость состоит из клеток и внеклеточного матрикса.

#### Клетки костной ткани

В костной ткани принято выделять остеобласты, остециты и остеокласты.

**Остеобласты** — одноядерные клетки, выстилающие внутреннюю поверхность костных трабекул (*эндост*), поверхность хаверсовых каналов и внутренний слой надкостницы. Происходят из стромальной стволовой клетки костного мозга. Выделяют активные и неактивные остеобласты.

*Активные остеобласты* представлены непрерывным слоем пухлых клеток с крупными ядрами, располагающимися в участках активного остеогенеза (покрывают 2–8% поверхности кости); часть периферической мембраны этих клеток контактирует с краем *остеоида* — новообразованной некальцифицированной костной тканью.

*Неактивные остеобласты* — слой распластанных вытянутых клеток, покрывающих зрелую кость; покрывают 70–80% поверхности кости без подлежащего остеоида и 4–8% с подлежащим остеоидом (неактивный остеоид). Остеобласты ответственны за синтез коллагена и других белков, входящих в состав органического матрикса кости, отложение и обмен кальция и других ионов.

**Остеоциты** — плоские одноядерные клетки, располагающиеся в костных лакунах внутри кости, контактирующие с соседними клетками и неактивными остеобластами на поверхности кости через костные каналы (до 400 на одну клетку). Основная функция — сохранение костного матрикса и его минерального состава.

**Остеокласты** — многоядерные клетки (весьма большие клетки с поверхностью порядка 1200–4000 мкм<sup>2</sup>), ответственные за резорбцию кости, обычно располагаются в лакунах резорбции.

### Костный матрикс

Костный матрикс состоит из органического (35%) и неорганического (65%) компонентов.

**Неорганический** компонент представлен солями кальция, преимущественно в виде гидроксиапатита, откладывающегося на органическом матриксе кости.

**Органический** компонент состоит преимущественно из коллагена (около 95%) и из неколлагеновых белков.

**Коллаген** типа I составляет приблизительно 90%, типов III, IV и V — 5%. Минерализация остеоида осуществляется только вдоль фибрилл коллагена типа I. При этом фибриллы коллагена типа I служат матрицей для отложения солей кальция.

**Неколлагеновые белки** подразделяют на синтезируемые в остеобластах и поступающие из плазмы крови.

В остеобластах синтезируются остеокальцин (1,3%), костный сиалопротеин, костный морфогенетический белок, остеоонектин, фосфопротеины, протеолипиды, костный протеогликан.

Из сыворотки крови поступают  $\alpha_2$ -гликопротеин и другие сывороточные белки.

*Остеокальцин* (матричный GLA-белок) способствует рассасыванию кости и ингибирует образование гидроксиапатита; *костный сиалопротеин* и *остеоонектин* способствуют кальцификации, регулируют рост кристаллов; *костные морфогенетические белки BMP* обладают остеоиндуктивными свойствами; *фосфопротеины (фосфорины)* стимулируют минерализацию кости и рост кристаллов; *костные низкомолекулярные протеогликаны* способствуют образованию фибрилл коллагена типа I.

### РАЗВИТИЕ, РОСТ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТИ

Растущая кость характеризуется ростом в длину и ширину, формообразованием (*моделирование кости*) и внутренней перестройкой (*ремоделирование кости*). Моделирование кости

сопровождается процессами оссификации (интрамембранной, энхондральной), заканчивающимися формированием грубоволокнистой кости, которая затем подвергается ремоделированию (остеокластическая резорбция и аппозиционный рост кости) с последующим формированием пластинчатой кости зрелого скелета.

**Интрамембранная оссификация.** В центрах оссификации происходят пролиферация мезенхимальных клеток, их дифференцировка в остеобласты, которые формируют быстро минерализующийся остеоид (развитие костей свода черепа, ключицы).

**Энхондральная оссификация** включает ряд последовательных событий: пролиферация, рост, гипертрофия и дегенерация хондроцитов предсуществующего хряща, его обызвествление, прорастание в эти участки из костномозговой полости капилляров, появление остеобластов и остеокластов (ремоделируют обызвествлённый хрящ), образование остеобластами на поверхности спикул обызвествлённого хряща остеоида — *формирование первичной спонгиозы*, её дальнейшее ремоделирование с образованием типичной пластинчатой кости — *вторичной спонгиозы*. Наблюдается при развитии длинных костей, костей таза, позвоночника, основания черепа; в костях нормального взрослого скелета отмечается лишь при патологических состояниях (различные опухоли и опухолеподобные процессы, остеоартриты, костная мозоль при переломах кости).

**Аппозиционный рост кости** — формирование остеобластами костного матрикса на предсуществующей кости. Является частью энхондральной и интрамембранной оссификации и средством, с помощью которого образуется новая кость при ремоделировании нормальной кости зрелого скелета.

Все патологические процессы костной системы (в зависимости от происхождения) могут быть подразделены на дисплазии, травматические, инфекционные, метаболические, опухоли и опухолеподобные заболевания.

### Дефекты развития скелета

Дефекты развития скелета (дисплазии, диспластические заболевания костей) обусловлены неправильным формообразованием и ростом костной ткани; в основном имеют врождённое происхождение, но могут возникать и в процессе постнатального развития. К ним

относятся врождённые дефекты формообразования костей, избыточный или недостаточный рост отдельных костей, очаговые и диффузные нарушения остеогенеза с избыточным разрастанием хрящевой или костной ткани. К этой гетерогенной группе заболеваний относится более 80 нозологических форм.

### НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

Несовершенный остеогенез (МКБ: Q78.0 Незавёршённый остеогенез) — редкое (1:20 000 населения) наследственное [мутации генов коллагена I *COL1A1* (локус 17q21.31–q22.05) или *COL1A2* (q22.1)] заболевание скелета, характеризующееся недостаточным развитием и уменьшением массы костной ткани и её повышенной ломкостью. Для заболевания характерна, хотя и не обязательна, триада симптомов: голубая окраска склер, аномалии зубов (несовершенный дентиногенез) и прогрессирующее снижение слуха. Выделяют тяжёлую форму заболевания (*osteogenesis imperfecta*), при которой дети рождаются мёртвыми с множественными переломами деформированных конечностей (происходят во внутриутробном периоде) и менее тяжёлую форму — остеопсатироз (*osteopsathyrosis*) — с более благоприятным прогнозом, проявляющуюся в более позднем возрасте и у взрослых. Несовершенный остеогенез подразделяют на 4 типа [69a].

Тип 1 (ОМIM 166200, доминантная форма с голубыми склерами, с несовершенным дентиногенезом или без него,  $\mathfrak{X}$ ). Формируется пластинчатая кость с признаками остеопороза, плотность остеоцитов на единицу площади среза кости больше, чем в норме; значительная деформация длинных костей не типична, при рождении нормальная масса тела, множественные переломы встречаются редко.

Тип 2 [ОМIM 166210, перинатально летальная форма,  $\mathfrak{X}$  или  $\rho$  (ОМIM 259400)]. В основном формируется грубоволокнистая кость, дети рождаются мёртвыми или умирают в неонатальном периоде, имеют пониженную массу тела, короткие искривлённые конечности и множественные переломы.

Тип 3 (ОМIM 259420, прогрессирующая деформация костей, нормальные склеры,  $\rho$ ). Образование сферических масс хряща в эпифизах и метафизах, соединяющихся с эпифизарной пластинкой роста; чередование участков пластинчатой и грубоволокнистой кости; в 2/3 случаев у новорождённых имеются переломы или они появляются в течение первого года жизни.

Тип 4 (ОМIM 166220, доминантная форма с нормальными склерами и несовершенным дентиногенезом,  $\mathfrak{X}$ ). Формируется пластинчатая кость, но организация костных пластинок нарушена (нерегулярное расположение цементных линий), что способствует уменьшению механической стабильности и ломкости кости; деформации скелета, маленький рост, переломы чаще, чем при типе 1.

Значительно реже встречаются следующие формы несовершенного остеогенеза: с опалесцирующими зубами (ОМIM 166240); с опалесцирующими зубами, голубыми склерами, но без переломов костей (ОМIM 166230); с необычными костными поражениями (ОМIM 166260), с микроцефалией и катарактой (ОМIM 259410), без дефектов коллагена типа I (ОМIM 259440).

Проявления несовершенного остеогенеза наблюдаются также при следующих наследственных синдромах: несовершенный остеогенез, микроцефалия и катаракта (ОМIM 259410,  $\rho$ ); синдром Брука (ОМIM 259450,  $\rho$ ) — несовершенный остеогенез с врождёнными контрактурами суставов; остеогенез несовершенный Левина (ОМIM 166260,  $\mathfrak{X}$ ).

**Макроскопически:** степень выраженности патологических изменений костей в виде деформаций скелета и переломов зависит от типа заболевания; узкие ломкие кости с истончением кортикальной пластинки и балочек губчатой кости, расширением костномозговых каналов (остеопороз), следы свежих и заживающих переломов.

**Прогноз** зависит от типа заболевания.

### ЭНХОНДРОМАТОЗ

Энхондроматоз (МКБ: Q78.4 Энхондроматоз, ОМIM 166000,  $\mathfrak{X}$ ) — наследственный дефект энхондрального остеогенеза, при котором хрящ не рассасывается и не замещается костной тканью (продолжает расти по мере роста организма). Может поражаться любая кость вторичного окостенения. В длинных костях очаги обычно локализируются в метафизах (у детей), но могут быть в диафизах (у подростков и молодых взрослых), часто поражаются кости таза, реже — рёбра, грудина, кости черепа. Заболевание проявляется при рождении или в раннем детском возрасте. Выделяют 2 типа энхондроматоза.

Тип 1 (болезнь Олье, дисхондроплазия) — преимущественно одностороннее распределение поражения костей скелета.

Тип 2 (синдром Маффучи) — множественные энхондромы сочетаются с нарушениями пигментации и множественными гемангиомами мягких тканей.

**Клинически:** асимметричные аномалии длинных костей, укорочение и деформация конечностей, гемангиомы (при синдроме Маффучи).

**Макроскопически:** бесформенные бугристые образования гиалинового хряща, разделённого на дольки, иногда с участками обызвествления или окостенения; деформация костей в виде искривления и укорочения.

**Микроскопически:** хрящевая ткань со значительным разнообразием, что связано с различной активностью роста, схожа со строением хондромы.

**Прогноз:** условно благоприятный.

**Осложнения:** озлокачествление очагов хондроматоза в хондросаркому наблюдается чаще, чем при хондроме (при синдроме Маффучи до 30% случаев).

## ОСТЕОПЕТРОЗ

Остеопетроз («мраморная» болезнь, генерализованный ломкий остеосклероз; МКБ: Q78.2 Остеопетроз) — группа заболеваний (остеопетроз злокачественный, остеопетроз замедленный, пикнодизостоз, остеомиелифиброз и др.), для которых характерно увеличение плотности костей и их ломкости, уменьшение объёма костномозговых полостей и нарушения гемопоэза. Остеосклероз и остеопетроз — собирательные и на практике идентичные понятия.

**Остеопетроз** («мраморная» болезнь). Известно несколько наследуемых форм: доминантно наследуемая болезнь Альберс–Шёнберга (ОМIM \*166600, 1p21–p13, ген колониестимулирующего фактора макрофагов *CSF1*, R) и рецессивные — злокачественная (ОМIM \*259700, 11q12–q13, ген *OPB1*, p), мягкая (ОМIM 259710, p) и летальная (ОМIM 259720, p) формы. Частота всех форм около 1:20 000. **Клинически:** остеосклероз, множественные переломы, остеомиелит, гиперостоз черепа, хронический ринит вследствие сужения носовых ходов, гепатоспленомегалия, вызванная компенсаторным экстрамедуллярным кроветворением; паралич лицевого нерва, анемия, вызванная уменьшением объёма костного мозга. **Лабораторно:** повышение уровня щелочной фосфатазы.

**Болезнь ван Бухема** (ОМIM \*239100, 17q11.2, ген *VBCH*, p). **Клинически:** гиперостоз черепа, атрофия зрительного нерва, ухудшение слуха, головные боли, паралич черепных нервов, остеосклероз, утолщение длинных трубчатых костей. **Лабораторно:** гиперфосфатаземия. **Синонимы:** генерализованный кортикальный гиперостоз, гиперфосфатаземия поздняя, эндостальный гиперостоз.

**Остеосклероз, кортикальный гиперостоз и синдактилия** (ОМIM \*269500, p). **Клинически:** кортикальный гиперостоз черепа, квадратная челюсть, атрофия зрительного нерва, сходящееся косоглазие, экзофтальм, вальгусная деформация ног, кожная синдактилия, радиальное отклонение терминальных фаланг, дистрофия ногтей, врождённый паралич лицевого нерва, anosmia, увеличенное внутричерепное давление, метафизарная дисплазия.

Остеопетроз входит в состав наследуемых сложных синдромов. † Сочетание остеопетроза и инфантильной формы нейроаксонной дистрофии (ОМIM 600329, ?p vs. протяжённой делеции синдром). † Остеопетроз и почечный канальцевый ацидоз типа I (синдром Жибо–Венсела) вследствие недостаточности карбоангидразы II (ОМIM 259730, ген *CA2*).

## ОСТЕОПЕТРОЗ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ

Фокусы остеосклероза проявляются в раннем детском возрасте. Скелетные повреждения являются результатом дефекта резорбции кости и хряща (дефект остеокластов), тогда как их образование не нарушено.

**Клинически:** маленький рост, спонтанные переломы, кровотечения, гепатоспленомегалия, анемия, ломкость костей, ослабленная резистентность к инфекции, замедленный дентиногенез. Рентгенологически — увеличение плотности костей, их исчерченности, появление эндокости («кость внутри кости»).

**Макроскопически:** на распиле — значительное утолщение кортикального слоя, в длинных костях костномозговой канал резко сужен или облитерирован, увеличен вес костей, обычно наблюдается расширение дистальных отделов бедренных костей.

**Микроскопически:** беспорядочные, плотно расположенные нагромождения костной ткани (остеонные структуры не формируются), значительно увеличена её масса без признаков резорбции (остеокласты почти не выявляются).

**Прогноз:** смерть наступает в первом десятилетии, лишь иногда больные доживают до взрослого возраста.

## ОСТЕОПЕТРОЗ ЗАМЕДЛЕННЫЙ

**Клинически** у некоторых больных может протекать бессимптомно (у 50% больных обнаруживается случайно при рентгенологическом исследовании), у других — определяются анемия, паралич лицевого нерва или глухота, гепатоспленомегалия, патологические переломы (40% случаев), выпадение зубов (вследствие развития остеомиелита челюстей). У новорождённых рентгенологическая картина нормальная, с возрастом выявляются склеротические изменения, в частности «кость внутри кости».

**Прогноз** благоприятный.

## ГИПЕРОСТОЗЫ

Гиперостозы (МКБ: M85.8 Другие уточнения нарушения плотности и структуры костей) — заболевания (мелорееостоз, остеопойкилоз, флюороз, полосчатая остеопатия, склеростеоз и др.), характеризующиеся избыточным развитием костной ткани скелета, не относящимся к адапционным изменениям. Хотя гиперостозы в основном развиваются в результате дисфункции

остеокластов, функция остеобластов также может быть нарушена. Остеосклероз при гиперостозе — увеличение плотности костной ткани без выраженного изменения её формы.

**Генетические аспекты.** В каталоге наследственных болезней Виктора МакКьюсика зарегистрированы следующие самостоятельные формы: OMIM 106400 анкилозирующий позвоночный гиперостоз с тилозом (Ж), OMIM 144750 гиперостоз кортикальный генерализованный (Ж), OMIM 144755 гиперостоз черепной внутренней (Ж), OMIM 144800 гиперостоз лобный внутренний (Ж), OMIM 151050 карликовость гипер-остотическая Ленца–Маевского (Ж), OMIM 239000 гиперостоз кортикальный деформирующий ювенильный (р), OMIM 239100 гиперостоз кортикальный генерализованный (р), OMIM 302030 гиперостоз свода черепа (Ж).

### Мелореостоз

Мелореостоз (болезнь Лери; МКБ: M85.8 Другие уточнения нарушения плотности и структуры костей; OMIM 155950) — заболевание неясной этиологии, характеризующееся избыточным образованием компактной кости путём усиления периостального или эндостального костеобразования (в последнем случае — облитерация костномозгового канала). Наиболее частая локализация — кости нижних конечностей, реже поражаются кости таза, позвоночника, черепа и рёбра. Заболевание может развиваться в любом возрасте, чаще поражаются лица мужского пола. Начинаясь в проксимальном отделе длинной кости, процесс распространяется по одной стороне кости вниз и, достигнув сустава, переходит на той же стороне на проксимальную часть ниже расположенной кости.

**Клинически** длительное время протекает бессимптомно, позднее появляются боли, чувство усталости в поражённой конечности, деформация костей с их удлинением или укорочением, контрактуры суставов.

**Макроскопически:** деформация костей, значительное утолщение кортикального слоя, костномозговая полость неравномерной толщины.

**Микроскопически:** компактная кость с нарушенным остеонным строением, сосудистые каналы сужены.

### Остеопойкилоз

Остеопойкилоз (МКБ: Q78.8 Другие уточнённые остеохондродисплазии) — доброкачественное заболевание, характеризующееся наличием множественных склеротических повреждений губчатых костей в виде очаговых костных уплотнений — эностозов. Развивается у лиц 3–4-го десяти-

летия, но могут быть и в детском возрасте. Наследуется по аутосомно-доминантному типу, встречаются и спорадические случаи заболевания. Чаще локализуется в костях запястья и голеностопного сустава, в эпифизах и метафизах длинных костей, реже — в костях черепа, таза, позвоночника, грудной клетки.

**Клинически:** заболевание обнаруживается случайно при рентгенологическом исследовании; возникнув, размеры очагов обычно не изменяются, хотя описаны случаи их исчезновения.

**Макроскопически:** мелкие очаги компактной кости в губчатом веществе.

**Микроскопически:** костная ткань пластинчатого строения, соединяется с трабекулами губчатой кости.

### ПИКНОДИЗОСТОЗ

Пикнодизостоз (МКБ: Q78 Другие остеохондродисплазии; OMIM 265800, мутации гена катепсина К *CTSK*, 1q21, р) характеризуется остеосклерозом и карликовостью.

**Клинически:** признаки появляются в раннем детском возрасте — маленький рост, большой череп с незарощённым передним родничком, кариесные зубы, увеличенная ломкость костей — переломы при незначительных травмах, кифоз, сколиоз, голубые склеры, гипоплазия концевых фаланг пальцев и латерального конца ключицы.

**Рентгенологически** — повышенная плотность костей скелета.

**Микроскопически:** гистологические признаки схожи с таковыми при остеопетрозе.

**Прогноз** благоприятный; продолжительность жизни нормальная.

**Дополнительные материалы:** «Остеохондроматоз» и «Фиброзная дисплазия кости» см. в разделе «Опухоли и опухолеподобные заболевания костей», «Остеохондропатии» в разделе «Заболевания суставов». См. также статьи «Хондродисплазия точечная» и «Остеодисплазия Мелника–Нидлса».

## Травматические заболевания костей

**Перелом** (МКБ: M84 Нарушения целостности кости) — нарушение непрерывности кости; может быть вызван одиночным сильным механическим повреждением, а также повторными по-



вреждениями или стрессами (усталостный или стрессовый перелом). *Простой (закрытый) перелом* — нет сообщения сломанной кости с поверхностью тела, *открытый (сложный) перелом* — такое сообщение есть.

Последовательность основных событий, следующих за переломом ранее нормальной кости: разрыв сосудов костномозгового канала, кортикальной пластинки, надкостницы и прилежащих мягких тканей; формирование между концами повреждённой кости гематомы; острое травматическое воспаление с миграцией в очаг повреждения ПЯЛ и моноцитов; организация гематомы, пролиферация фибробластоподобных элементов и эндотелиоцитов, формирование грануляционной ткани (48–72 ч); фиброзное сращение, превращение грануляционной ткани в грубоволокнистую кость — образование первичной костной мозоли (2–3 нед при неосложнённых переломах).

*Первичная (временная) мозоль* — первоначально сформированная грубоволокнистая кость, заполняющая промежуток между концами повреждённой кости, соединяет и стабилизирует перелом, достигает своих максимальных размеров к концу 2–3-й нед. Мозоль большей частью происходит из предшественников остеобластов, мигрирующих из внутреннего слоя надкостницы и эндоста.

*Вторичная мозоль* формируется путём резорбции примитивной и образования пластинчатой кости, что способствует прочному костному соединению в месте перелома (после 6 нед).

В мозоли по локализации выделяют 3 зоны: *внутренняя* (эндостальная) мозоль — формируется в костномозговой полости, *промежуточная* (интермедиарная) мозоль — соединяет концы кортикальных пластинок и *наружная* (периостальная) мозоль — вокруг противостоящих концов костных отломков.

Остеогенные клетки (при наличии хорошего кровоснабжения) дифференцируются в остеобласты, образующие новые костные трабекулы, ориентированные соответственно линиям механического напряжения, которым подвержена мозоль; при отсутствии или при недостатке кровеносных сосудов (наружная часть костной мозоли) остеогенные клетки дифференцируются в хондробласты, формирующие хрящ. Механические стрессы (например, плохо иммобилизованный перелом) также способствует образованию хряща в мозоли.

В последующих стадиях заживления перелома происходит активное remodelирование кости с реконструкцией прочностных характеристик и структуры кости. Хрящевая мозоль подвергается энхондральной оссификации и замещается грубоволокнистыми костными трабекулами. Происходит также интрамембранное формирование кости.

Остеокласты, число которых в эту стадию увеличивается, резорбируют минерализованную мёртвую кость, а также излишнюю трабекулярную грубоволокнистую

кость первичной костной мозоли. В результате грубоволокнистая кость первичной мозоли постепенно удаляется и замещается пластинчатой костью. При этом формируются хаверсовы системы, в которых новообразованные остеоны одного отломка пересекают линию перелома и внедряются в другой отломок. Наружная мозоль почти полностью исчезает, промежуточная мозоль постепенно превращается в компактную кость с характерной остеонной структурой, внутренняя мозоль перестраивается в костномозговую полость с элементами губчатой кости.

Прочное соединение отломков возникает лишь после перестройки всей первичной мозоли (окружающей область перелома) с образованием новых хаверсовых систем, которые, проходя через линию перелома, скрепляют отломки между собой. В финале этого процесса может полностью восстановиться первоначальная конфигурация кости, при этом на рентгенограмме место перелома не определяется.

**Первичное заживление перелома** — заживление (особенно кортикального слоя), осуществляемое без образования массивной (фиброзно-хрящевой) мозоли; характеризуется быстрым восстановлением (до 5 нед) нормальной структуры и функции повреждённой кости.

**Вторичное заживление перелома** — заживление, происходящее через фазу образования фиброзно-хрящевой мозоли; наблюдается при подвижности отломков и неплотном их прилегании.

**Несросшийся перелом** (МКБ: М84.1 Несрастание перелома [псевдоартроз]). Противостоящие фрагменты сломанной кости соединены рубцовой тканью, концы кости покрыты гиалинизированной фиброзной тканью, которая метапластически изменяясь, может превращаться в волокнистый хрящ. При возникновении в волокнистом хряще фибриноидных некрозов с последующим образованием полости, выстланной синовиальными клетками, продуцируется *ложный сустав* (псевдоартроз).

**Патологический перелом** — перелом через область кости, прочность которой снижена из-за какого-либо заболевания; может возникать после незначительной травмы или даже спонтанно.

**Костные трансплантаты** (МКБ: Y83.2 Хирургическая операция с наложением анастомоза, шунта или трансплантата) — любые имплантируемые материалы, которые сами по себе или в комбинации с другими материалами способствуют формированию кости, обеспечивая локальную остеогенную, остеокондуктивную или остеиндуктивную активность.

*Остеогенные материалы* (аутотрансплантаты) содержат живые клетки, способные дифференцироваться в остеобласты.

*Остеокондуктивные материалы* способствуют аппозиционному формированию кости на их поверхности (играют роль матрицы, на которой формируется кость).

*Остеоиндуктивные материалы* выделяют биологически активные вещества, индуцирующие клетки ложа реципиента (мезенхимальные клетки, предшественники остеобластов) дифференцироваться в остеобласты. Костные трансплантаты используют для активизации заживления несрастающихся переломов, замещения дефектов кости, создания артродеза сустава, в пластической реконструктивной хирургии.

Трансплантаты подразделяют на аутотрансплантаты, аллоимплантаты (понятие трансплантат правильнее использовать лишь по отношению к живым тканям), ксеноимплантаты, синтетические материалы и их комбинации.

Биологическое взаимодействие между имплантированным костным трансплантатом и ложем реципиента, в конечном счёте, должно приводить к формированию новой кости и восстановлению нарушенных биомеханических характеристик кости. При этом последовательно развиваются следующие события:

- 1) образование гематомы и выделение различных биологически активных факторов;
- 2) воспаление, миграция и пролиферация мезенхимальных клеток, формирование вокруг имплантата фиброваскулярной ткани;
- 3) инвазия сосудов в имплантат;
- 4) остеокластическая резорбция имплантата;
- 5) формирование на поверхности имплантата новообразованной кости.

При имплантации аутотрансплантатов уже в ближайшее время за счёт гипоксии погибает большинство клеток. Выживают лишь самые устойчивые к ишемии клетки — примитивные мезенхимальные клетки костного мозга и предшественники эндотелиоцитов. Гомоимплантаты, подвергшиеся специальной обработке и хранению, состоят из неживой кости. Остеогенные клетки ложа реципиента вместе с сосудами вырастают в имплантированную кость (которая подвержена остеокластической резорбции) и формируют новообразованную кость, т.е. происходит «ползущее замещение» — неживая кость имплантата удаляется и замещается новой костью. Выжившие отдельные клетки аутотрансплантата также принимают участие в костеобразовании. Другими словами, аутотрансплантаты обладают слабыми остеогенными свойствами, но — как и гомоимплантаты — являются матрицами, на которых формируется новая кость. Из синтетических материалов наиболее выраженными остеокондуктивными свойствами обладают фосфаты

кальция (в частности, гидроксиапатит). При имплантации в костный дефект определённых гидроксиапатитсодержащих материалов (препарат Коллапан) последние выполняют роль матрицы для аппозиционного остеогенеза с последующим их полным замещением новообразованной костью ([рис. 20-1](#) на вклейке).

## ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТИ

### ОСТЕОМИЕЛИТ

Остеомиелит (МКБ: М86 Остеомиелит) — острое или хроническое воспаление костного мозга, характеризующееся вовлечением в патологический процесс всех элементов кости. Заболевание преимущественно детского возраста (80–90% случаев), преобладают лица мужского пола. Могут поражаться любые кости. Чаще поражаются отделы кости, участвующие в росте конечности в длину, — проксимальные и дистальные метаэпифизы бедренной и большеберцовой костей. Выделяют клинические формы: острый гематогенный, посттравматический, ятрогенный, огнестрельный, пострадиационный, хронический гематогенный остеомиелит.

**Этиология и патогенез:** основная причина — инфицирование кости, которое может быть вызвано различными микроорганизмами.

Ведущая роль принадлежит патогенным стафилококкам (подвид «золотистый» обнаруживается почти у 90% больных), высеваются гемолитические стрептококки, возросла доля грамотрицательной и смешанной микрофлоры.

Для раневого остеомиелита характерна полимикробная флора, для остеомиелита позвоночника — золотистый стафилококк, грамотрицательные кишечные палочки, микобактерии туберкулёза, грибы.

При инфекциях протезных аппаратов — коагулазаотрицательные стафилококки, золотистый стафилококк, дифтероиды, грамотрицательные микроорганизмы.

*Mycobacterium tuberculosis* — частая причина хронического остеомиелита.

Формирующийся первоначально очаг реактивного воспаления кровяного костного мозга способствует полнокровию и замедлению тока крови, повышенной сосудистой проницаемости, отёку, миграции клеточных элементов и нейтрофильной инфильтрации костного мозга, что вызывает значительное увеличение давления в замкнутом пространстве, сдавление венозных сосудов и окончательный стаз крови; последующее развитие тромбоза и тромбартериита мелких сосудов приводит к некрозу кости.

**Факторы риска** — эндогенные источники микрофлоры, перенесённое острое инфекционное заболевание, сер-

повидно-клеточная анемия, внутривенное введение лекарственных и наркотических средств без соблюдения правил асептики, гемодиализ, наличие протезного ортопедического аппарата, сосудистая недостаточность и др.

### Острый гематогенный остеомиелит

Острый гематогенный остеомиелит (МКБ: М86.0 Острый гематогенный остеомиелит) — заболевание, характеризующееся острым воспалительным процессом, возникающим в результате проникновения возбудителей гнойной инфекции в кость по кровеносному руслу. Подразделяют на *местный* (очаговый) и *генерализованный* (септикотоксический и септикопиемический). Варианты течения острого гематогенного остеомиелита: обрывной — выздоровление в течение 2–3 мес от начала заболевания; затяжной — длительное лечение (6–8 мес) с последующим выздоровлением; молниеносный — септикопиемическая и токсические формы, заканчивающиеся летальным исходом.

**Клинически:** у детей — боль выраженной интенсивности и распирающего характера, резкое повышение температуры тела, ограничение движений в поражённой конечности; у взрослых — постепенное начало, течение напоминает хроническое, острые системные проявления наблюдаются редко.

**Рентгенологически** — «отслоенный» периостит с начальными проявлениями остеолиза, формирование участков остеонекроза.

**Патоморфология.** Воспаление в очаге поражения имеет флегмонозный, реже — серозный характер. *Флегмонозный остеомиелит* характеризуется обширным распространением гнойного воспаления по костномозговому и хаверсовым каналам, некрозом костного мозга, компактной кости, формированием поднадкостничного абсцесса.

**Макроскопически:** надкостница отёчна, пропитана гноем, нередко отделена на определённом участке от кости поднадкостничным абсцессом; поверхность кортикальной пластинки тусклая, серовато-красного цвета; из просвета хаверсовых каналов выделяются капельки гноя; костный мозг с очагами абсцессов или диффузно пропитан гноем; нередко — отделение эпифиза (особенно часто у детей).

**Микроскопически:** гнойное расплавление ткани костного мозга, скопление микроорганизмов, тромбоз кровеносных сосудов (в тромбах содержится большое количество лейкоцитов).

**Прогноз:** зависит от формы и варианта течения заболевания.

**Осложнения:** при генерализованной форме — гнойно-резорбтивная лихорадка, сепсис, септический шок.

### Хронический гематогенный остеомиелит

Хронический гематогенный остеомиелит (МКБ: М86.3 Хронический многоочаговый остеомиелит, М86.4 Хронический остеомиелит с дренирован-

ным синусом, М86.5 Другие хронические гематогенные остеомиелиты) подразделяют на вторичный хронический и атипичные формы хронического гематогенного остеомиелита (абсцесс Броди, склерозирующий остеомиелит Гарре и др.).

**Вторичный хронический остеомиелит** возникает как следствие перенесённого острого гематогенного остеомиелита (у 10–30% больных).

**Клинически:** признаки зависят от объёма деструкции кости, наличия осложнений и свища.

**Рентгенологически:** утолщение кости с образованием одной или нескольких секвестральных полостей; утолщение надкостницы в виде неровностей кортикального слоя («ассимилированный периостит»); периостальная реакция (слоистый периостит — при обострении процесса).

**Макроскопически:** отграничение очагов нагноения с образованием вокруг них гноеродной оболочки и формирование секвестров. Кости утолщены, деформированы (вследствие образования секвестров, выраженного новообразования и rarefакции кости); в мягких тканях, окружающих поражённую кость, — рубцовые изменения.

**Микроскопически:** разрастание грануляционной ткани вокруг очага нагноения костного мозга; резорбция и секвестрация некротизированных участков кости; выраженное периостальное костеобразование вблизи очага нагноения.

**Прогноз** переменный; необходима хирургическая санация очага.

**Осложнения:** патологические переломы, кровотечения из свищей, у детей — укорочение или удлинение повреждённой конечности, образование ложных суставов, хроническая флегмона костного мозга, хронический сепсис, вторичный амилоидоз, злокачественное перерождение.

**Абсцесс Броди** (вялотекущий первично хронический внутрикостный абсцесс; МКБ: М86.8 Другой остеомиелит) — заболевание, характеризующееся образованием в губчатом веществе эпифиза небольшой полости, заполненной гноем. Чаще у лиц молодого возраста, после окостенения эпифизарной пластинки роста. Локализуется в основном в верхнем или нижнем эпифизе большеберцовой кости, в метафизах бедренной и плечевой костей, реже в других длинных трубчатых костях, иногда — в костях позвоночника, стопы и др.

**Клинически:** болезненность при перкуссии кости, появление периодических болей (особенно ночных), протекает вяло, с невысокой температурой.

**Рентгенологически:** полость с чёткими склерозированными контурами, при обострении — периостальные наслоения, остеоэксфероз.

**Макроскопически:** размеры очага не более 3–4 см, полость заполнена гнойной жидкостью, вокруг

очага склерозированная кость, деформация костей минимальная, свищи обычно не образуются.

**Микроскопически:** стенка полости образована фиброзной и грануляционной тканью, инфильтрированной плазматическими клетками, эозинофилами, гигоцистами.

**Прогноз** благоприятный.

**Склерозирующий остеомиелит Гарре** (МКБ: М86.8 Другой остеомиелит) — заболевание, характеризующееся резко выраженным веретенообразным утолщением диафиза кости (бедренная, большеберцовая, плечевая и др.), часто взбухающим по одной из его поверхностей. Чаще встречается у мужчин в возрасте 20—30 лет.

**Клинически:** боли в конечности (особенно по ночам), нарушение её функции, незначительное повышение температуры тела, отёк и инфильтрация мягких тканей.

**Рентгенологически:** утолщение диафиза длинной кости с очагами разряжения.

**Макроскопически:** утолщённая и склерозированная кортикальная пластинка с мелкими секвестрами; костномозговая полость сужена или полностью облитерирована.

**Микроскопически:** признаки остеосклероза, отсутствуют полости с секвестрами.

**Прогноз** благоприятный.

**Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит** (МКБ: М86.6 Другой хронический остеомиелит) — мультифокальное негнойное воспалительное заболевание кости с пролонгированным и флюктуирующим течением. Заболевание детского возраста (средний возраст — 6 лет) неясной этиологии. В основном локализуется в метафизах длинных костей и ключице, но также могут быть поражены кости запястья и предплюсны, позвоночника, таза, рёбра, грудина.

**Клинически:** боль и припухлость над повреждённой костью; непредсказуемые периоды обострения и ремиссии на несколько лет.

**Рентгенологически:** картина в целом соответствует остеомиелиту; в период обострения — периостальное костеобразование, очаги литической деструкции, которые заживают с признаками склероза в период ремиссии, что в конечном счёте приводит к гиперостозу повреждённой кости.

**Макроскопически:** нет признаков гнойной инфекции или образования секвестров.

**Микроскопически:** в межтрабекулярных пространствах рыхлая соединительная ткань, содержащая клетки воспалительной реакции (в основном лимфоциты, также плазматические клетки, макрофаги, маленькие фокусы ПЯЛ); в краях повреждения и субпериостально — остеогенез реактивного характера;

не обнаруживаются микроорганизмы, фокусы гранулематозного воспаления, секвестры.

**Прогноз** благоприятный.

**Эхинококк костей** (МКБ: В67.2 Инвазия кости, вызванная *Echinococcus granulosus*) — паразитарное заболевание, вызываемое личиночной стадией гельминта *Echinococcus granulosus*.

**Клинически:** распирающие боли.

**Рентгенологически:** очаги деструкции без чётких контуров, чаще множественные, сливающиеся друг с другом; наличие периостальной реакции (при прикреплении цист к эндостальной поверхности кортикального слоя), вздутие кости.

**Макроскопически:** маленькие тонкостенные цисты, располагающиеся в костномозговом канале, увеличение которых вызывает резорбцию кости.

**Микроскопически:** оболочки паразита или сколексы; выраженная воспалительная реакция с гигантоклеточным компонентом (в случае разрыва цист при патологическом переломе или их неполном удалении).

**Прогноз:** благоприятный при оперативном лечении; часто рецидивирует.

## Метаболические заболевания костной ткани

### ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз (МКБ: М80 Остеопороз с патологическим переломом, М81 Остеопороз без патологического перелома) — многофакторное заболевание, характеризующееся уменьшением массы и нарушением структуры костной ткани (на единицу площади), в которой сохраняется нормальное соотношение минерализованного и неминерализованного матрикса. Остеопороз является результатом нарушения баланса функциональной активности остео-бластов и остеокластов, что приводит к превышению резорбции кости над костеобразованием. Остеопороз наблюдается при многих заболеваниях, характеризующихся генерализованной потерей костной субстанции. При этом все отделы скелета приобретают повышенную хрупкость и подверженность переломам. Остеопороз следует отличать от остеопении (физиологическая возрастная атрофия кости). **Локализованный остеопороз** характеризуется вовлечением в патологический процесс ограниченных областей скелета (например, тел позвонков при беременности или метафизов длинных костей нижних конечностей в случае ювенильного остеопороза). Различают первичный и вторичный типы остеопороза.

**Первичный остеопороз**

- † *Постменопаузальный* (тип I) — самая распространённая форма среди женщин, связанная с прекращением секреции эстрогенов, что способствует продукции остеобластами (имеют эстрогенные рецепторы) фактора, стимулирующего дифференцировку и активность остеокластов, резорбирующих кость.
- † *Инволюционный* (тип II): возникает с одинаковой частотой у лиц обоих полов в возрасте старше 75 лет, связан с дефицитом половых стероидов, кальция, со снижением абсорбции кальция в кишечнике и образования витамина D и/или развитием устойчивости к его действию, что приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышенной резорбции костной ткани.
- † *Смешанный* — комбинация типов I и II (наиболее распространён).
- † *Идиопатический*: у женщин в предменопаузальном периоде и у мужчин моложе 75 лет по неясным причинам.
- † *Ювенильный*: у детей в препубертатном периоде по неясным причинам, исчезает самостоятельно.

**Вторичный остеопороз** возникает в результате эндокринных расстройств (гиперпаратиреоз, гипертиреоз, болезнь Кушинга, СД, гипогонадизм), генетических нарушений (несовершенный остеогенез) и др.

**Частота остеопороза.** Постменопаузальный, инволюционный, смешанный — встречается у 30–40% женщин и у 5–15% мужчин. Распространённость идиопатического и ювенильного типов неизвестна. Вторичный — у 5–10% населения. Преобладающий возраст: ювенильный — 8–15 лет, постменопаузальный — 55–75 лет, инволюционный — 75–85 лет. Преобладающий пол — женский.

**Клинически:** развивается бессимптомно; часто первое клиническое проявление — патологический перелом (чаще грудных позвонков, шейки бедренной кости); кифоз позвоночника, неврологическая симптоматика.

**Рентгенологически:** оценивают выраженность заболевания в диафизах трубчатых костей на основании истончения кортикального слоя, что приводит к изменению костного индекса — соотношения между диаметром кости и толщиной её кортикального слоя.

**Макроскопически:** снижение объёма костной ткани, чаще проявляющееся в трабекулярном слое; утолщения, деформации кости (следы сращения патологических переломов).

**Микроскопически:** уменьшение толщины кортикальной пластинки; при значительной по-

тере кости внутренние отделы кортикальной пластинки подвержены разрежению; в губчатом слое — истончение трабекул, частичное или полное их исчезновение; уменьшение объёма костной ткани (на единицу площади) определяется с помощью гистоморфометрического метода. Для остеопороза типа I характерно разрежение губчатого слоя, для остеопороза типа II — губчатого и кортикального слоёв.

**Прогноз** вариабельный, зависит от причины, длительности и выраженности процесса.

**Осложнения:** патологические переломы.

**РАХИТ И ОСТЕОМАЛЯЦИЯ**

Рахит и остеомалация (МКБ: E55.0 Рахит активный, M83 Остеомалация у взрослых) — скелетное проявление различных метаболических аномалий, приводящих к нарушению минерализации органического матрикса костной ткани.

При рахите повреждается растущий скелет — нарушаются процессы минерализации кости и хрящевого матрикса зоны роста, что приводит к увеличению и искривлению эпифизарной пластинки роста. Наиболее часто рахит развивается в возрасте от 3 мес до года жизни.

Остеомалация — нарушение минерализации органического матрикса кости у взрослых (эпифизарная пластинка роста закрыта). Остеомалация развивается главным образом у женщин.

**Этиология.** Ряд различных состояний способствует развитию рахита и остеомалации: недостаточное поступление витамина D с пищей, пониженная инсоляция, мальабсорбция витамина D, приобретённое и наследственное нарушение метаболизма витамина D, наследственный дефект в тканях-мишенях рецепторов для кальцитриола, хронический ацидоз, почечно-тубулярные дефекты, интоксикация солями алюминия, хроническое применение противосудорожных средств и др.

**Патогенез.** Витамин D и его метаболиты регулируют и повышают абсорбцию ионов кальция из просвета кишечника, способствуют дифференцировке стволовых клеток в остеокласты. Недостаточность активных метаболитов витамина D приводит к уменьшению мобилизации кальция из костей и гипокальциемии. Последняя активизирует синтез и секрецию ПТГ и вызывает гиперплазию парашитовидных желёз. ПТГ мобилизует выведение кальция из костей, нарушает всасывание солей кальция и фосфора в кишечнике, повышает клиренс фосфатов в почечных канальцах, способствуя раз-

виту гипофосфатемии, метаболического ацидоза и нарушению процессов минерализации органического матрикса. Уменьшение содержания солей кальция и фосфора в костях приводит к остеопорозу и остеомаляции.

**Клинически:** симптомы рахита и остеомаляции идентичны и зависят от причины, длительности и тяжести заболевания; боли в костях, хрупкость и деформация костей, мышечная слабость.

**Рентгенологически:** системный остеопороз, деформации и искривления длинных костей, патологические переломы.

**Макроскопически:** размягчение, искривление и укорочение костей; характерно расширение метаэпифизов и латеральное сгибание длинных костей; утолщение костно-хрящевых соединений зон роста рёбер («рахитические чётки»); у детей до года жизни преобладают изменения со стороны черепа, в 3–5 лет — со стороны нижних конечностей и костей таза.

### Микроскопия

Основное проявление рахита — остеоидные структуры, формирующие беспорядочные «нагромождения» в костномозговых пространствах и откладывающиеся в виде различной толщины наслоений на стенки хаверсовых каналов, предшествующие костные трабекулы, эндостальную и периостальную поверхности кортикального слоя.

Остеомаляция, как и рахит, характеризуется наличием патологического остеоида (рис. 20-2 на вклейке), формирующегося в результате отсутствия или замедления обызвествления новообразованных костных структур в процессе перестройки кости.

Рахит и остеомаляция надёжно идентифицируются лишь при исследовании гистологических срезов, приготовленных из недекальцинированной кости, по которым можно достоверно высказаться о росте массы остеоида.

**Прогноз** переменный; после излечения рахита многие деформации постепенно проходят.

**Осложнения:** деформации костей, известковые метастазы, незаживающие патологические переломы, в которых не образуется нормальная костная мозоль до тех пор, пока не устранена первичная причина заболевания.

### ПАРАТИРЕОИДНАЯ ОСТЕОДИСТРОФИЯ

Паратиреоидная остеодистрофия (генерализованная фиброзная остеодистрофия, болезнь Реклингхаузена, первичный гиперпаратиреоз; МКБ: E21.0 Первичный гиперпаратиреоз) — заболевание, характеризующееся избыточной остеокластической резорбцией, фиброзным пере-

рождением костного мозга и генерализованным остеопорозом. Встречается в любом возрасте, но преимущественно у женщин 40–50 лет.

**Этиология и патогенез:** заболевание эндокринного характера, возникающее в результате гиперфункции паращитовидных желёз. Выделяют: *первичный* гиперпаратиреоз (аденома — 80% случаев, рак или гиперплазия паращитовидных желёз); *вторичный* гиперпаратиреоз (возникает в результате длительной гипокальциемии, ХПН, гиперфосфатемии, недостатка витамина D и др.); *третичный* гиперпаратиреоз (следствие аденоматозных изменений паращитовидной железы на почве вторичного гиперпаратиреоза). Различные виды гиперпаратиреоза характеризуются схожими изменениями костной ткани. Повышенный синтез ПТГ при первичном гиперпаратиреозе вызывает усиленную мобилизацию кальция и фосфора из костей. При этом наблюдаются гиперкальциемия и гипофосфатемия, что обусловлено уменьшением канальцевой реабсорбции фосфатов и увеличением реабсорбции солей кальция. Увеличивается активность остеобластов и остеокластов, приводящая к интенсивной перестройке костной ткани с усиленным остеокластическим рассасыванием кости и одновременным фиброзированием костномозговых пространств.

**Клинически:** боли и припухание в поражённых костях; мышечная слабость; патологические переломы; полидипсия, полиурия; иногда в течение многих лет протекает незаметно для больного.

**Рентгенологически:** распространённый остеопороз, расширение костномозгового канала длинных трубчатых костей, субпериостальная деминерализация; пятнистый рисунок костей черепа, субпериостальная резорбция дистальных отделов ногтевых фаланг.

**Лабораторно:** повышение содержания в крови кальция, щелочной фосфатазы, ПТГ, снижение содержания фосфатов.

**Макроскопически:** при длительном течении заболевания — деформации костей, подвергающихся наибольшей механической нагрузке. Кости становятся мягкими, иногда легко режутся ножом. Характерны множественные деформации в виде опухолевидных образований, наиболее часто встречающихся в длинных костях (чаще в диафизах), рёбрах, челюстях, имеющих на разрезе пёстрый вид — желтовато-серые участки чередуются с тёмно-красными, бурными («бурая опухоль» гиперпаратиреоза).

**Микроскопически:** интенсивная перестройка костной ткани с усиленным остеокластическим рассасыванием кости; спонгизация кортикального слоя, истончение костных трабекул; активная пролиферация фиброретикулярной ткани, формирование масс примитивной кости, которая быстро подвергается резорбции и вновь замещается новообразованными костными массами. «Бурая опухоль» представлена многочисленными многоядерными остеокластоподобными клетками, фибробластами, макрофагами, полями свежих и старых кровоизлияний, придающих поражению характерный вид.

**Прогноз** относительно неблагоприятный.

**Осложнения:** патологические переломы, известковые метастазы, ахилия, нефрокальциноз, нефролитиаз, калькулёзный пиелонефрит. Смерть больных наступает от кахексии, уремии (вследствие сморщивания почек).

## БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА

Болезнь Педжета [деформирующий остоз; МКБ: М88 Болезнь Педжета (костей) (деформирующий остеоит)] — заболевание, характеризующееся выраженной патологической перестройкой кости, при этом первоначально увеличенная резорбция кости сменяется её усиленным дезорганизованным новообразованием, что приводит к формированию чрезмерно васкуляризированной, болезненной, склонной к переломам кости. В результате длительной непрерывной перестройки в очаге поражения костная ткань приобретает специфическую мозаичную структуру. Болезнь Педжета проявляется у больных в возрасте старше 40 лет. Заболеваемость варьирует в пределах 0,1–3% населения. У лиц моложе 40 лет частота заболеваемости не превышает 0,5%, у лиц старше 90 лет частота заболеваемости до 10%. Деформирующий остоз чаще встречается у мужчин. Поражение только одной кости (*монооссальная форма*) — преимущественно большеберцовой, бедренной или таза — встречается редко, в 85% в процесс вовлекается множество костей — *полиоссальная форма*. В основном поражаются кости, несущие наибольшую механическую нагрузку, также характерно поражение костей крыши черепа; из лицевых костей чаще поражаются челюсти.

**Этиология и патогенез.** Наличие в ряде случаев семейного характера заболевания и его преобладание среди определённых этнических групп дало основание высказать предположение о

наследственном характере болезни. Возникновение заболевания может быть связано с медленной вирусной инфекцией, что подтверждается ультраструктурными исследованиями, показавшими наличие внутри ядер и цитоплазмы остеокластов и их предшественников включений, имеющих значительное сходство с нуклеокапсидами парамиксовирусов. Основные изменения при болезни Педжета обусловлены патологией остеокластов. В пользу диспластической природы заболевания свидетельствует афункциональный характер перестройки кости, локальность процесса, возникновение болезни в возрасте старше 40 лет, развитие в поражённых костях сарком.

**Генетические аспекты.** Дискутируется возможное участие 2 локусов.

1-й локус (ОМIM 167250, 6p21.3, ген *PDB*, Я): картирование проведено на основе наличия связи с некоторыми аллелями HLA.

2-й локус (ОМIM \*602080, 18q21–q22, ген *PDB2*, Я) выявлен при анализе сцепления с маркерами локуса гена *FEO*, ответственного за развитие остеолитической дисплазии — заболевания, клинически сходного с болезнью Педжета, но более тяжело протекающего и с более ранним началом.

**Клинически:** боли в костях и ближайших к ним суставах.

**Рентгенологические признаки** зависят от стадии заболевания; склеротические рентгеноконтрастные тени вперемешку с рентгенопрозрачными участками.

**Патоморфология:** течение заболевания подразделяют на 3 стадии: начальную *остеолитическую*, активную *остеобластическую* и заключительную *неактивную*.

**Макроскопически:** длинные трубчатые кости деформированы, утолщены, с шероховатой поверхностью, могут быть искривлены, удлинены; на распиле поражённых длинных костей кортикальный слой полностью спонгизирован, костномозговой канал резко сужен или полностью облитерирован; поражённые кости легче соответствующих нормальных костей.

## Микроскопия

Остеолитическая стадия: многочисленные лакуны резорбции, заполненные остеокластами, разрежение кортикальной пластинки.

Остеобластическая стадия: нарушение архитектоники повреждённой кости (костные балки имеют самую различную конфигурацию),

многочисленные, неправильно ориентированные линии склеивания (отличаются выраженной базофилией и увеличенной толщиной), формирующие мозаичные структуры (рис. 20-3 на вклейке).

**Заключительная стадия:** редко обнаруживаются остеокласты, отсутствуют признаки отложения остеоида, фиброгистиоцитарная ткань замещается жировым костным мозгом.

**ЭМ:** ядро и цитоплазма остеокластов содержат включения, имеющие сходство с нуклеокапсидами парамиксовирусов.

**Лабораторные исследования:** повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови и уровня связанного оксипролина мочи.

**Прогноз** переменный, зависит от стадии болезни и развития осложнений.

**Осложнения:** патологические переломы; гиперкальциемия; гиперкальциурия с образованием камней в почках; гиперурикемия и развитие подагры; развитие в поражённых костях новообразований (1% всех случаев), чаще сарком (остеогенная саркома, фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома и др.).

## ОПУХОЛИ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

МКБ: D16 Доброкачественное новообразование костей и суставных хрящей, C40–C41 Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей.

### Костеобразующие опухоли

#### ОСТЕОМА

Остеома — доброкачественное медленно растущее поражение, состоящее из зрелой кости преимущественно пластинчатого строения, обычно менее 3 см в диаметре. Выделяют 3 вида остеом: 1) обычная *классическая* остеома; 2) паростальная (*юстакортикальная*) остеома; 3) костномозговая остеома (*энностоз*). Остеома может иметь компактное или губчатое (встречается реже) строение. Большинство остеом, особенно обычная остеома костей черепа, представляют собой пороки развития. Встречаются во всех возрастных группах. Могут поражаться любые кости. Классическая остеома наиболее часто локализуется в костях крыши и реже основания черепа, челюстях. Соотношение лиц женского и муж-

ского пола 2:1. Паростальная остеома локализуется в длинных костях, чаще встречается у мужчин. Костномозговая остеома локализуется в позвонках, бедренной и большеберцовой костях, чаще встречается у мужчин.

**Клинически** часто асимптоматичны.

**Рентгенологически:** рентгеноконтрастный очаг с чёткими границами.

**Макроскопически:** чаще плотные компактные костные массы с дольчатой поверхностью.

**Микроскопически:** компактная остеома — плотные костные массы без регулярной остеонной структуры, узкие костномозговые пространства без активных остеобластов и остеокластов; губчатая остеома — плотная сеть утолщённых костных балочек пластинчатого строения, фиброретикулярная ткань.

#### Остеоид—остеома

Остеоид—остеома — доброкачественная опухоль, очень хорошо иннервированная, размерами менее 1 см в диаметре, составляет около 5% всех первичных опухолей костей, чаще встречается у детей, подростков и молодых людей, в 2 раза чаще встречается у лиц мужского пола. Поражаются любые кости скелета, но наиболее часто локализуется в бедренной, большеберцовой, плечевой костях (в длинных костях обычно интракортикально, преимущественно диафизарные отделы), в костях позвоночника.

**Клинически:** характерны сильные боли в очаге поражения, особенно в ночное время.

**Рентгенологически:** очаг просветления, окружённый склерозированной костью.

**Макроскопически:** «гнездо» опухоли очень хорошо отграничено от прилежащей склерозированной кости и представлено зернистыми массами красного цвета.

**Микроскопически:** «гнездо» опухоли состоит из переплетающихся трабекул остеоидной и незрелой костной ткани; трабекулы ограничены активными остеобластами; вокруг «гнезда» — зона реактивной кости.

**Прогноз** благоприятный; при неполном удалении может рецидивировать.

#### Доброкачественная остеобластома

Доброкачественная остеобластома (гигантская остеоид—остеома) — относительно редкая доброкачественная опухоль диаметром более 1 см,



составляет около 1% всех первичных опухолей костей, чаще встречается в возрасте между 10 и 30 годами жизни. Наиболее частая локализация — кости позвоночника, реже поражаются длинные кости конечностей, кости таза, рёбра, кости стопы и кисти.

**Клинически:** боли выражены слабее, чем при остеонид-остеоме и не зависят от времени суток.

**Рентгенологически:** признаки не специфичны, но часто вздутие повреждённой кости.

**Макроскопически:** зернистые крошащиеся массы красного цвета, отчётливо отграниченные от нормальной прилежащей кости.

**Микроскопически:** гистологическая структура аналогична таковой при остеонид-остеоме, но обычно отсутствует зона реактивного остеогенеза.

**Прогноз** благоприятный; при неполном удалении рецидивирует.

#### АГРЕССИВНАЯ ОСТЕОБЛАСТОМА

Агрессивная остеобластома — локально агрессивная, но не дающая метастазов опухоль, возраст больных варьирует от 6 до 67 лет (в среднем 34 года), клиническое течение более агрессивное по сравнению с доброкачественной остеобластомой.

**Микроскопически:** многочисленные гипертрофированные остеобласты, костные трабекулы нерегулярной формы (схожие с таковыми при остеогенной саркоме, но продуцируемые типичными остеобластами); отсутствуют некрозы, атипичные митозы.

**Прогноз** условно благоприятный; выраженная склонность к рецидивированию.

#### ОСТЕОСАРКОМА

Остеосаркома (остеогенная саркома) — злокачественная опухоль, клетки которой формируют атипичные остеонид или костные структуры. Часто встречающаяся первичная опухоль кости (составляет около 20% всех сарком скелета). В зависимости от преобладания типа опухолевых клеток и продуцируемого ими вещества выделяют 3 варианта остеосарком: *остеобластический* — преобладает продукция опухолевой кости или остеонид; *хондробластический* — преобладает хрящевая дифференцировка; *фибробластический* — преобладают фибробластоподобные элементы. По клинко-морфологическим особенностям выделяют центральную (внутрикостную, костномоз-

говую) и поверхностную (периферическую) остеосаркомы.

#### ЦЕНТРАЛЬНАЯ ОСТЕОСАРКОМА

Остеосаркома центральная (костномозговая) — основной тип остеосарком, главным образом развивается в детском и молодом возрасте, несколько чаще у лиц мужского пола. Может быть поражена любая кость, но наиболее часто опухоль расположена в метафизах длинных костей, больше половины случаев — в дистальных метафизах бедренной и проксимальных метафизах большеберцовой костей. В пожилом возрасте остеосаркома может развиваться на почве болезни Педжета (около 3% всех остеосарком). Выделяют несколько дополнительных вариантов центральной остеосаркомы — телеангиэктатическую остеосаркому, остеосаркому внутрикостную высокодифференцированную.

**Клинически:** боли, приобретающие резкий и постоянный характер.

**Рентгенологически:** характерно реактивное костеобразование в виде «козырька» или треугольника Кодмана, а также игольчатых спикул, расположенных перпендикулярно или под углом к кости.

**Макроскопически:** чередуются участки ткани мягкой и плотной консистенции; цвет варьирует от желто-коричневого до белесоватого; в мягкотканых участках — некрозы, кисты, геморагии.

**Микроскопически:** саркоматозная строма, продуцирующая атипичные остеонид и кость; веретеновидные клетки могут формировать «муаровый» рисунок, располагаться в виде «ёлочки»; различное количество гигантских остеокластоподобных клеток; одноядерные элементы с выраженным полиморфизмом и атипией; многочисленные митозы (в том числе атипичные); незначительное количество остеонидов.

**Прогноз** плохой, пятилетняя выживаемость 5–20%.

**Остеосаркома высокодифференцированная внутрикостная** — редкая (1,2% от всех остеосарком скелета) опухоль, которая из-за её слабо выраженной атипичности довольно часто при гистологическом исследовании интерпретируется как доброкачественное поражение. Обычно встречается в возрасте 20–30 лет. Наиболее частая локализация — дистальный конец бедренной и проксимальный и дистальный концы большеберцовой костей, реже — кости голени, челюстей.

**Клинически:** боли в области поражения.

**Рентгенологически:** общий вид доброкачественного процесса.

**Макроскопически:** ткань плотная, фиброзного типа; располагается в костномозговом канале без связи с

мягкими тканями, хотя имеется локальная деструкция кортикального слоя.

**Микроскопически:** нерегулярные незрелые костные трабекулы (без активных остеобластов на их поверхности); клетки с незначительными полиморфизмом и цитологической атипией; митозы почти не определяются.

**Прогноз** благоприятный — опухоль метастазирует редко, но при рецидивировании в ряде случаев подвержена дедифференцировке.

**Остеосаркома телеангиэктатическая** — редкий (от 3 до 12% всех остеосарком) вариант остеосаркомы, характеризующийся наличием кист, заполненных кровью. Обычно встречается в возрасте до 20 лет, чаще обнаруживается у мужчин. Располагается в основном в дистальном отделе бедренной и проксимальном отделе большеберцовой костей.

**Клинически:** болезненность и отёчность в области опухоли, иногда патологический перелом.

**Рентгенологически:** метафизарная локализация, литическое повреждение без признаков склерозирования, периостальная реакция и прорастание в мягкие ткани.

**Макроскопически:** ткань геморрагична; редко встречаются плотные «мясистые» поля.

**Микроскопия.** Имеется сходство с гистологической структурой аневризальной кисты кости (рис. 20-4 на вклейке); в ряде случаев, особенно у детей и подростков, диагностика затруднена, так как:

атипичные клетки могут определяться только по периферии полостей опухоли;

злокачественные клетки отличаются высокой степенью дифференцировки;

количество опухолевого остеоида минимально;

встречаются участки ткани, в которых клеточные элементы и остеонид не имеют признаков атипизма.

**Прогноз** неблагоприятный.

## ПОВЕРХНОСТНАЯ ОСТЕОСАРКОМА

Среди поверхностных остеосарком выделяют: паростальную, периостальную и низкодифференцированную поверхностную остеосаркомы.

**Остеосаркома паростальная** (юкстакортикальная) — редкая костеобразующая опухоль (около 4% всех остеосарком), развивающаяся на поверхности кости. Встречается в возрасте 30–40 лет, редко обнаруживается в первой декаде жизни и после 60 лет, чаще поражает женщин. Излюбленная локализация — задняя дистальная часть бедренной кости, проксимальный отдел плечевой кости, большеберцовая кость.

**Клинически:** боли, отёчность, болезненность при надавливании, симптомы развиваются несколько лет.

**Рентгенологически:** дольчатые и кальцинированные массы на метафизарной поверхности длинных костей.

**Макроскопически:** костные образования и очаги хряща, который иногда покрывает опухоль (подобно остеохондроме); отсутствует прорастание в костномозговую полость.

**Микроскопически:** высокодифференцированная опухоль; афункционально расположенные различной степени зрелости костные трабекулы; малочисленные митозы; в межтрабекулярных пространствах нет жирового или кровянистого костного мозга.

**Прогноз** хороший при полном удалении опухоли.

**Остеосаркома периостальная** (остеосаркома кортикальная, хондросаркома юкстакортикальная) — редкий вариант остеосаркомы (около 1,5% всех остеосарком скелета), располагается на поверхности кости, костномозговой канал не вовлекается. Встречается преимущественно в молодом возрасте, чаще поражаются мужчины. Локализация опухоли такая же, как при центральной остеосаркоме, хотя в основном встречается в диафизах бедренной и большеберцовой костей.

**Клинически:** наиболее общий симптом — боль.

**Рентгенологически:** диафизарная локализация; прилежащий к опухоли кортикальный слой утолщён; костномозговой канал не вовлечён.

**Макроскопически:** опухоль дольчатого строения, имеет вид хрящевой ткани голубовато-серого цвета.

**Микроскопически:** веретеновидные клетки и продукция хондроидного матрикса; спикулы остеоида; в периферических участках — дольчатое строение и конденсация веретеновидных клеток со средней степенью атипии, здесь же формирование остеоида.

**Прогноз** лучше, чем при центральной остеосаркоме.

**Остеосаркома низкодифференцированная поверхностная** — редкая (около 0,7% всех остеосарком скелета) низкодифференцированная опухоль, располагающаяся на поверхности кости. Встречается в основном у мужчин, в большинстве случаев во 2-м десятилетии жизни, наиболее частая локализация — дистальный конец бедренной кости.

**Клинически:** боль и отёчность в области опухоли.

**Рентгенологически:** деструкция кортикальной пластинки, часто с периостальной реакцией, частично минерализованная опухоль на поверхности кости.

**Макроскопически:** опухоль прорастает в кортикальную пластинку, но обычно отсутствует значительное поражение костномозгового канала.

**Микроскопически:** чередующиеся зоны хондроидной ткани, остеосклероза и полей веретеночеточной

пролиферации, цитологический атипизм (как и в низкокодифференцированной центральной остеосаркоме), многочисленные (в том числе атипичные) митозы, продукция кружевоподобного остеоида.

**Прогноз** неблагоприятный.

## Хрящеобразующие опухоли

### ХОНДРОМА

Хондрома — доброкачественная опухоль, построенная по типу зрелого гиалинового хряща — составляет около 12% всех первичных опухолей костей, обнаруживается во всех возрастных группах (чаще в третьем—четвёртом десятилетиях жизни), с одинаковой частотой у мужчин и женщин, размерами от 1 см до нескольких десятков сантиметров. Наиболее частая локализация — кости кисти и стопы, реже — длинные трубчатые кости (чаще повреждаются метафизы, чем диафизы), рёбра, лопатка, грудина, кости таза и позвоночника. Суставной хрящ источником роста хондромы не бывает. Среди хондром выделяют энхондрому (локализуется в центре кости) и периостальную, или кортикальную (юкстакортикальную), хондрому (располагается в надкостнице или под ней).

#### Энхондрома

Энхондрома располагается центрально — в тубулярной части кости, распространяется по костномозговой полости, в прилежащую кортикальную кость прорастает редко, за исключением костей кисти и стопы.

**Клинически** энхондромы часто бессимптомны.

**Рентгенологически:** участок просветления с чёткими склерозированными контурами; часто вздутие кости; известковые включения.

**Макроскопически:** образование чётко отграничено, дольчатого строения, голубовато-серого цвета на разрезе, чаще плотной консистенции.

**Микроскопически:** беспорядочно расположенные хондроциты различной формы и величины с однообразными маленькими и плотно окрашенными ядрами; встречаются признаки ослизнения, некроза и кровоизлияний.

**Прогноз** благоприятный; при неполном удалении рецидивирует; солитарные повреждения озлокачиваются редко.

#### Периостальная хондрома

Периостальная (паростальная, юкстакортикальная) хондрома — редкая и медленно расту-

щая, эксцентрично расположенная хондрома, развивающаяся внутри или под периостом или из паростальной соединительной ткани. Вызывает резорбцию подлежащей кости, ограниченной склерозированной костью. Развивается в любом возрасте, чаще между 20—40 годами жизни и с одинаковой частотой у лиц различного пола. В основном локализуется в пястных, плюсневых костях и фалангах пальцев, метафизах длинных костей.

**Клинически** протекает часто бессимптомно.

**Рентгенологически:** поверхностное образование со склерозированным основанием и эрозией подлежащей кости, располагается в метафизе или диафизе; признаки кальцификации очага.

**Макроскопически:** ткань плотная, полупрозрачная, серо-голубоватого цвета; костномозговой канал не повреждается.

**Микроскопически:** опухоль многоклеточная, дольчатого строения, хорошо ограниченная; обычно с двоядерными клетками; может быть выражена ядерная атипия.

**Прогноз** благоприятный; при неполном удалении рецидивирует.

### ОСТЕОХОНДРОМА

Остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз) — доброкачественный дефект нарушения развития кости, обычно в области эпифизарной пластинки роста. В основном локализуется первоначально в метафизах длинных костей конечностей, но по мере роста скелета смещается в сторону диафиза, может располагаться также в костях таза, рёбрах, позвонках, лопатке, суставных концах ключицы. Наиболее частое доброкачественное заболевание скелета, составляет около 20% всех первичных опухолей скелета. В основном обнаруживается у детей и подростков, рост остеохондромы прекращается ко времени созревания скелета, но иногда продолжается и после закрытия зоны роста. В 70% случаев: солитарные остеохондромы у больных в возрасте моложе 30 лет. **Остеохондроматоз** (множественная экзостозная хондродисплазия) — наследственное заболевание, наследуется по аутосомно-доминантному типу, чаще у больных моложе 20 лет.

**Клинически:** симптомы зависят от локализации и размера экзостоза.

**Рентгенологически:** контуры подлежащей кортикальной и губчатой кости переходят непосредственно в контуры остеохондромы.

**Макроскопически** представляет собой губчатую кость с тонким кортикальным слоем, поверхность которой покрыта хрящом (обычно толщиной менее 1 см), напоминающим суставной; размеры образования от 2 см до 12 см и более, может быть на ножке или с широким основанием прикрепления, хрящевое покрытие не отделено от подлежащей кости субхондральной замыкательной пластинкой.

**Микроскопически:** хрящевое покрытие в виде гиалинового хряща с беспорядочно расположенными хондроцитами неравномерной величины, но без ядерного полиморфизма и двуядерных клеток.

**Прогноз** благоприятный.

**Озлокачествление** солитарных форм происходит менее чем в 1% случаев (хондросаркома, фибросаркома). У больных с множественными остеохондромами озлокачествление вероятно при внезапном усилении роста экзостоза, увеличении его диаметра более 5 см, толщины хрящевого покрытия более 1 см.

### ХОНДРОБЛАСТОМА

Хондробластома (доброкачественная хондробластома, эпифизарная хондробластома) — относительно редкая доброкачественная хрящеобразующая опухоль (составляет от 1 до 5% всех костных опухолей), располагающаяся в основном в эпифизах длинных костей вблизи эпифизарной пластинки роста, иногда пенетрируя последнюю и проникая в метафиз. В 2/3 случаев локализуется в проксимальных частях плечевой и большеберцовой и дистальной части бедренной костей, а также в апофизах (бугор плечевой и вертелы бедренной костей). Развивается у лиц молодого возраста, наиболее часто во втором десятилетии жизни, в период незаконченного роста скелета. Среди больных преобладают лица мужского пола.

**Клинически:** боли, преобладающие в области поражения; патологические переломы кости.

**Рентгенологически:** участок просветления с чётко склерозированными контурами; вздутие кости; может быть кальцификация матрикса.

**Макроскопически:** ткань серовато-жёлтого цвета, пропитанная кровью, мягкой консистенции, вкрапления фокусов обызвествлённой ткани.

**Микроскопически:** компактные клеточные массы, представленные однотипными округлыми клетками (различной степени дифференци-

ровки хондробласты) с крупными ядрами; остеокластоподобные клетки; в межклеточном матриксе — очаги хондронной ткани с элементами обызвествления.

**Прогноз** благоприятный; при неполном удалении рецидивирует.

### ХОНДРОМИКСОИДНАЯ ФИБРОМА

Хондромиксоидная фиброма (фибромиксоидная хондрома) — редкая доброкачественная хрящеобразующая опухоль (составляет около 0,5–1% всех опухолей костей), локализуется в основном эксцентрично в метафизах длинных костей нижних конечностей, а также в пяточной и метатарзальных костях, редко — в рёбрах, тазовых и плечевых костях. Встречается в любом возрасте, чаще между 5 и 25 годами. Оба пола поражаются с одинаковой частотой.

**Клинически:** у детей — прогрессивное усиление болей, быстрый рост опухоли.

**Рентгенологически:** участок просветления с чёткими неровными склерозированными контурами.

**Макроскопически:** ткань имеет сходство с гиалиновым хрящом, полупрозрачная, голубовато-серого цвета, иногда миксоидной консистенции, хорошо отграничена, в прилежащей кости склеротические изменения.

**Микроскопически:** ткань дольчатого строения с повышенной клеточностью в краях долек, опухолевые клетки вытянутой или звёздчатой формы, встречаются остеокластоподобные клетки.

**Прогноз** благоприятный; после кюретажа обычно рецидивирует.

### ХОНДРОСАРКОМА

Хондросаркома — злокачественная опухоль, клетки которой продуцируют хрящ. Встречается относительно часто (составляет около 10% всех злокачественных опухолей костей), в основном в среднем и пожилом возрасте, с некоторой большей частотой обнаруживается у мужчин. Выделяют по локализации — центральную (костномозговую) и периферическую (юкстакортикальную) формы, а также первичную и вторичную хондросаркомы. Последняя развивается из предсуществующих доброкачественных опухолей, в основном из энхондром и остеохондром (особенно множественных). Вторичная хондросаркома встречается в более молодом возрасте. Может поражаться любая кость хрящевого происхождения. Наиболее частая локализация —

кости туловища (рёбра, грудина, таз) и верхние концы бедренной и плечевой костей; редко поражаются кости кистей и стоп.

**Клинически:** периферические опухоли, медленно увеличиваясь и не вызывая боли, достигают больших размеров; центральные опухоли — прогрессивно усиливающиеся боли.

**Рентгенологически:** в очаге деструкции участки обызвествления в виде крапчатости; кортикальный слой утолщён, периостальная реакция слабо выражена или отсутствует; в длинных костях локализуется чаще в метафизах и диафизах.

**Макроскопически:** гомогенная ткань голубоватосерого цвета, очаги миксоматозных изменений, обызвествления, некрозов.

**Микроскопически:** хондронидный матрикс, в котором расположены хрящевые клетки различной степени дифференцировки и атипичии, немногочисленные митозы (некоторые атипичны), двуядерные и многоядерные клетки, миксоматозные изменения.

**Прогноз** относительно удовлетворительный; выраженная склонность к локальному рецидивированию; высокодифференцированные формы метастазируют редко и через длительное время после выявления заболевания, низкодифференцированные формы метастазируют рано в лёгкие и другие органы; пятилетняя выживаемость — 45–60%.

#### ДЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ХОНДРОСАРКОМА

Дедифференцированная хондросаркома (хондросаркома с дополнительным мезенхимальным компонентом) — редкая злокачественная хрящеобразующая опухоль (составляет около 8% от всех хондросарком скелета), в которой участки хорошо дифференцированной хондросаркомы перемежаются с полями низкодифференцированной саркомы. Дедифференциация может наблюдаться как в первичных, так и во вторичных хондросаркомах. Чаще встречается в пожилом возрасте, приблизительно с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Наиболее частая локализация — кости таза, бедренная кость.

**Клинически:** первоначально признаки такие же как при обычной хондросаркоме, затем резкое усиление болей, ускорение её роста.

**Рентгенологически:** деструкция кортикальной кости и выход опухоли в мягкие ткани.

**Макроскопически:** ткань имеет биморфный характер: поля хрящевой ткани дольчатого строения серо-белого цвета чередуются с участками мяг-

кой ткани «мясистой» вида жёлто-коричневого цвета.

**Микроскопически:** ткань биморфного типа: участки хорошо дифференцированной хондросаркомы чередуются с полями низкодифференцированной саркомы (имеет гистологические свойства фибросаркомы или злокачественной фиброзной гистиоцитомы).

**Прогноз** неудовлетворительный.

#### ПЕРИОСТАЛЬНАЯ ХОНДРОСАРКОМА

Юкстакортикальная (периостальная) хондросаркома — редкая злокачественная хрящеобразующая опухоль, развивающаяся субпериостально вблизи кортикальной пластинки, локализуемая в основном в области диафиза длинных костей (чаще бедренной кости). Является хрящевым аналогом юкстакортикальной остеосаркомы. Встречается в молодом возрасте.

**Клинически:** боли различной интенсивности.

**Рентгенологически:** очаг с плохо различимыми границами и участками кальцификации, иногда — реактивное формирование спикул и остеофитов в виде треугольника Кодмэна.

**Макроскопически** опухоль прилежит к кортикальной пластинке.

**Микроскопически:** дольчатое строение, относительно хорошо дифференцированный хрящ с участками энхондральной оссификации, атипичные остеоид и кость отсутствуют.

**Прогноз** относительно лучше по сравнению с центральной хондросаркомой идентичной степени злокачественности.

#### МЕЗЕНХИМАЛЬНАЯ ХОНДРОСАРКОМА

Мезенхимальная хондросаркома — редкая злокачественная хрящеобразующая опухоль, составляющая около 6% всех хондросарком. Чаще встречается во 2–3-й декадах жизни, мужчины поражаются несколько чаще. Наиболее частая локализация — рёбра, кости лицевого скелета, черепа, таза, позвоночника, лопатка, проксимальные и дистальные концы бедренных костей; иногда обнаруживается несколько очагов; в 1/3 случаев располагается в мягких тканях.

**Клинически:** интенсивные боли, припухлость.

**Рентгенологически:** литический процесс, деструкция кортикального слоя, участки кальцификации, плохо различимые границы очага.

**Макроскопически:** участки ткани серовато-розового цвета с чередующимися участками от мягкой до плотной консистенции, очаги обызвествления, иногда некрозы и геморрагии.

**Микроскопически:** двухфазная структура ткани: островки гиалиноподобной хондроидной ткани различной степени дифференцировки располагаются среди малодифференцированных клеток (рис. 20-5 на вклейке); хондроидные участки могут обызвествляться и оссифицироваться; мнорморфные клетки опухоли выстраиваются вокруг сосудов.

**Прогноз** неблагоприятный; ранние метастазы в лёгкие, кости и мягкие ткани.

### Светлоклеточная хондросаркома

Светлоклеточная хондросаркома — редкая злокачественная хрящобразующая опухоль (около 2% от всех хондросарком скелета), локализующаяся в основном в проксимальных отделах (эпифизах) бедренной и плечевой костей, реже поражает кости таза и позвоночника. Возраст больных от 18 до 70 лет, чаще встречается у мужчин.

**Клинически:** непостоянные незначительные боли, медленно растущая опухоль.

**Рентгенологически:** литический очаг в основном в области эпифиза, ограниченный склерозированной костью; характерно вздутие кости, кортикальный слой разрушается редко, оссификация очага лишь в 25% случаев.

**Макроскопически:** хрящевая ткань голубовато-серого цвета с полупрозрачным матриксом, иногда видны кисты.

**Микроскопически:** двухфазная ткань дольчатого строения; зоны хрящевого матрикса чередуются с участками, содержащими многочисленные моноклеарные и многоядерные клетки; характерны крупные хондроциты; определяются участки высокодифференцированной хондросаркомы; встречаются костные трабекулы.

**Прогноз** благоприятнее по сравнению с центральной хондросаркомой.

## Гигантоклеточные опухоли Кости

**Доброкачественная гигантоклеточная опухоль кости** наиболее часто развивается из эпиметафизов длинных костей вокруг коленного сустава, в

проксимальной части плечевой и дистальной части лучевой кости (реже поражаются кости таза, позвоночника, челюсти, рёбра). Составляет около 9% всех первичных опухолей костей, в 75% случаев у больных 20–40 лет, несколько чаще встречается у лиц мужского пола, развивается после закрытия эпифизарной пластинки роста.

**Клинически:** локальная боль различной интенсивности.

**Рентгенологически:** рентгенопрозрачный очаг ячеистой структуры с чёткими границами; периостальная реакция отсутствует.

**Макроскопически:** на разрезе ткань мягкая или крошащаяся, бурого цвета с жёлтыми включениями, с некрозами и кистами.

**Микроскопически:** многочисленные многоядерные остеокластоподобные клетки среди моноклеарных клеток округлой или овальной формы; продукция матрикса отсутствует; истинные сосуды и реактивное костеобразование лишь в краях опухоли.

**Прогноз** относительно благоприятный; биологическое поведение опухоли непредсказуемо: иногда протекает доброкачественно, в других случаях — с выраженным инвазивным и деструктивным ростом, может метастазировать в лёгкие, часто развиваются рецидивы — от 10% (резекция *en bloc*) до 50% случаев (при выскабливании кости).

**Злокачественная гигантоклеточная опухоль** составляет около 7% от всех доброкачественных гигантоклеточных опухолей кости, проявляется в более пожилом возрасте. В анамнезе почти все больные имели леченную более 10 лет назад доброкачественную гигантоклеточную опухоль.

**Макроскопически:** обычно разрушение кортикальной кости, распространение опухоли в мягкие ткани, некрозы, кровоизлияния.

**Микроскопически:** выраженный полиморфизм одноядерных элементов, появление тяжёлой вытянутых клеток с атипичными митозами, мелких (с 3–8 ядрами) остеокластоподобных клеток.

**Прогноз** неблагоприятный.

## Костномозговые опухоли

### САРКОМА ЮИНГА

Саркома Юинга кости — относительно редкая (около 9% всех злокачественных опухолей скелета) злокачественная опухоль, в основном развивающаяся в детском и юношеском возрасте. Лица мужского пола поражаются несколько чаще. Расположена преимущественно в диафизах и метафизах длинных костей, костях таза, позвоночника, рёбрах.

**Клинически:** локальная боль; повышение температуры; анемия, лейкоцитоз.

**Рентгенологически:** крупноочаговое поражение диафиза с нечёткими контурами может быть литическим, склерозирующим или сочетать оба процесса; характерна выраженная периостальная реакция; на поздних стадиях развития — интенсивное разрушение кости с массивным мягкотканым компонентом.

**Макроскопически:** ткань опухоли мягкая, с многочисленными кровоизлияниями и некрозами.

**Микроскопически:** плотно расположенные однообразные мелкие клетки с ядром и без чётко очерченной цитоплазмы, последняя богата гликогеном (ШИК-положительна); межклеточный матрикс не выявляется; митозы не многочисленны.

**Прогноз** неблагоприятный; опухоль метастазирует в течение 1-го года заболевания, в первую очередь в кости, затем в лёгкие, лимфатические узлы.

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ЛИМФОМА КОСТИ

Злокачественная лимфома кости (неходжкенская лимфома) — относительно редкая (первичная и вторичная — около 4% всех злокачественных опухолей костей) злокачественная лимфоидная опухоль. *Первичная лимфома кости* (ретикулосаркома) — солитарное повреждение кости без вовлечения других костей или не костных локализаций в течение 6 мес от начала заболевания. Поражаются любые кости, наиболее часто — кости таза, позвоночника, черепа, нижняя челюсть, лопатка, длинные кости. Встречается в любом возрасте, но главным образом после 20 лет и чаще в 3-м десятилетии (*вторичная лимфома* — чаще после 40–50 лет).

**Клинически:** боль и припухлость; патологические переломы.

**Рентгенологически:** один или несколько литических очагов (без чётких границ) в костномозговом пространстве длинных или плоских костей; периостальная реакция не характерна; деструкция кортикального слоя и формирование крупных мягкотканых компонентов.

**Макроскопически:** ткань бело-серого цвета, от плотной до мягкой консистенции, по виду напоминает рыбе мясо.

**Микроскопически:** смесь клеток гистиоцитарного и лимфоцитарного типа; сеть ретикулиновых волокон вокруг клеток.

**Прогноз** первичной лимфомы кости относительно лучше, чем при вторичной лимфоме, при которой многие погибают в течение 2 лет.

## МИЕЛОМНАЯ БОЛЕЗНЬ

Миеломная болезнь — наиболее часто встречающаяся (по разным данным, от 20 до 43%) первичная злокачественная опухоль костей, чаще с множественными поражениями кос-

ти опухолевыми плазматическими клетками различной степени зрелости. Чаще встречается у мужчин, обычно в возрасте старше 40 лет и редко до 30 лет; солитарная миелома встречается в более молодом возрасте.

**Клинически:** слабость, повышение температуры тела, потеря веса, патологические переломы.

**Рентгенологически:** множество мелких литических повреждений одной или нескольких костей; периостальная реакция и остеосклероз вокруг повреждённых обычно отсутствуют.

**Макроскопически:** ткань мягкая, рыхлая, от красного до серо-белого цвета.

**Микроскопически:** миеломные клетки (схожи с плазматическими) различной степени зрелости (дифференцированная и недифференцированная миелома); пиронинофилия цитоплазмы; продукция матрикса не выражена.

**Прогноз** при множественной миеломе неблагоприятный, средняя выживаемость 2–4 года; солитарная миелома обычно переходит в множественную

## Другие соединительнотканые опухоли

### ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ФИБРОЗНАЯ ГИСТИОЦИТОМА КОСТИ

Доброкачественная фиброзная гистиоцитома кости — редкая опухоль, имеющая гистологическое строение, идентичное неоссифицируемой фиброме (в самостоятельную форму выделена на основании клинических данных). Встречается в возрасте от 15 до 60 лет. Наиболее частая локализация — диафизы или эпифизы длинных костей, кости таза.

**Клинически:** локальная болезненность.

**Рентгенологически:** хорошо ограниченное литическое повреждение без признаков оссификации, со склерозированными краями; при больших повреждениях может разрушаться кортикальный слой.

**Макроскопически:** плотная ткань от красновато-коричневого до жёлтого цвета.

**Микроскопически:** гистология идентична неоссифицируемой фиброме.

**Прогноз:** благоприятный.

### ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКАЯ ФИБРОМА

Десмопластическая фиброма — редкая локально агрессивная внутрикостная опухоль, характеризующаяся продукцией опухолевыми клетками пучков коллагеновых волокон. Встречается в любом возрасте (чаще у лиц моложе 30 лет) и с равной частотой у мужчин и женщин. Локализуется в основном в

эпифизах и метафизах длинных костей, плоских костях, нижней и верхней челюстях.

**Клинически:** боль и припухлость тканей в очаге поражения.

**Рентгенологически:** остеолитический очаг, вызывающий вздутие истончённой кортикальной пластинки.

**Макроскопически:** плотная эластическая ткань серовато-белесоватого цвета.

**Микроскопически:** преобладают пучки коллагеновых волокон, немногочисленные фибробласты маленьких размеров, низкая митотическая активность.

**Прогноз** благоприятный; после кюретажа обычно рецидивировать.

## ФИБРОСАРКОМА КОСТИ

Фибросаркома кости — относительно редкая (около 7% первичных злокачественных опухолей скелета) злокачественная опухоль, характеризующаяся формированием опухолевых клетками пучков коллагеновых волокон. Выделяют *центральную* (внутрикостную) и *периостальную* (паростальную) фибросаркомы кости (последняя встречается значительно реже). Встречается в различных возрастных группах, несколько чаще у мужчин. В основном локализуется в метафизах или эпифизах длинных костей нижнего конца бедренной или верхнего конца большеберцовой костей, а также часто в костях черепа и лицевого скелета. Может развиваться из предсуществующих повреждений (*вторичная фибросаркома*), таких как инфаркт кости, болезнь Педжета, но наиболее часто — после рентгенотерапии какой-либо опухоли.

**Клинически:** малоинтенсивные боли, отёчность тканей.

**Рентгенологически:** литический очаг с нечёткими контурами, разрушение кортикального слоя; вздутие кортикальной пластинки и изредка периостальная реакция.

**Макроскопически:** консистенция ткани от плотной резиноподобной серо-белесоватого цвета до мягкой и рыхлой, с участками кровоизлияний и некроза.

**Микроскопически:** веретеновидные клетки образуют муаровые структуры; при низкодифференцированной форме — мало коллагеновых волокон, многочисленны клетки с выраженным ядерным полиморфизмом и атипизмом, частые митозы.

**Прогноз** неблагоприятный; пятилетняя выживаемость — от 25 до 60%; часто метастазы в лёгкие (60%).

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ФИБРОЗНАЯ ГИСТИОЦИТОМА КОСТИ

Злокачественная фиброзная гистиоцитома кости — относительно редкая (около 2% первичных злокачественных опухолей скелета) злокачественная

опухоль с резко выраженным полиморфизмом веретеноклеточных элементов, лишённая каких-либо признаков гистологической дифференцировки. Встречается в молодом и старческом возрасте, несколько чаще у мужчин. Локализуется в основном в метафизах длинных костей, реже — в краниофациальных костях. Может развиваться на почве инфаркта кости, болезни Педжета, как осложнение рентгенотерапии.

**Клинически:** боль, болезненность при пальпации, часто патологические переломы.

**Рентгенологически:** остеолитический эксцентрично расположенный очаг без признаков обызвествления и чётких границ; периостальная реакция обнаруживается редко; обычно разрушение кортикальной пластинки и распространение опухоли в мягкие ткани.

**Макроскопически.** Участки геморрагичной мягкой ткани рыжевато-коричневого цвета чередуются с участками плотной консистенции серовато-белесоватого цвета; часто видны некрозы.

**Микроскопически:** комбинация гистиоцитарных и фибробластоподобных клеточных элементов, характерны гигантские многоядерные клетки; веретеноклеточные элементы формируют «муаровый» рисунок; выраженная цитологическая атипия (рис. 20-6 на вклейке); частые митозы (в том числе патологические).

**Прогноз** неблагоприятный.

## Прочие опухоли

### ХОРДОМА

Хордома — относительно редкая (3–4% всех первичных злокачественных опухолей скелета) и медленно растущая, локально агрессивная злокачественная опухоль, развивающаяся из остатков спинной струны. В крестцово-копчиковой области поражение в 2 раза чаще встречается у мужчин, в базально-затылочной области различия по половому признаку не выявлены. Наблюдается в любом возрасте, но обычно после 35 лет; при поражении крестцово-копчиковой области средний возраст — 50 лет. Отдельно выделена *хондронидная хордома* — располагается в базально-затылочной области, её гистологическое строение схоже с хондросаркомой; имеет более благоприятный прогноз (по сравнению с обычной хордомой).



**Клинически:** при крестцово-копчиковой локализации — длительный рост опухоли без проявления симптомов.

**Рентгенологически** — разрушение кости и наличие мягкотканного компонента; усиление рентгеноконтрастности за счёт обызвествления некротизированных участков опухоли.

**Макроскопически:** опухоль мягкая, желатиноподобной консистенции, серого или голубоватого цвета, иногда с кистами и зонами кальцификации; при распространении в мягкие ткани — инкапсулирована и дольчатого строения.

**Микроскопия.** Характерно формирование синцитиальных клеточных образований в виде гроздьев анастомозирующих между собой «физиформных» клеток (рис. 20-7 на вклейке), расположенных в мукоидном межклеточном матриксе; иногда — клетки с признаками анаплазии, митозы встречаются редко.

**Прогноз** неблагоприятный, опухоль часто рецидивирует, даёт поздние метастазы, в среднем через 3 года после возникновения опухоли.

## АДАМАНТИНОМА ДЛИННЫХ КОСТЕЙ

Адамантинома длинных костей — редкая (около 1% всех злокачественных опухолей костей) и медленно растущая злокачественная опухоль, по-видимому, эпителиального происхождения. Среди адамантинном выделяют: *дифференцированную и классическую формы.*

### Классическая форма адамантинномы длинных костей

Классическая форма адамантинномы длинных костей встречается в любом возрасте, но у женщин пик заболеваемости находится между 10 и 30, у мужчин — между 30 и 50 годами; несколько чаще поражаются мужчины. В основном локализуется в средней или дистальной части диафиза большеберцовой кости; редко могут поражаться и другие длинные и короткие кости. Адамантинома, по-видимому, относится к мультипотентным опухолям, способным дифференцироваться в эпителиальном и мезенхимальном направлениях, при этом наличие гистологических признаков остеофиброзной дисплазии отражает её способность формировать мезенхимальные элементы.

**Клинически:** локализованная отёчность и постепенно усиливающиеся боли.

**Рентгенологически:** участки деструкции с чёткими контурами и ячеистой структурой; иногда

разрушение кортикального слоя с прорастанием опухоли в мягкие ткани; может быть вздутие кости, периостальная реакция — редко; патологические переломы; картина часто расценивается как доброкачественный процесс.

**Макроскопически:** ткань серого или белого цвета, консистенция варьирует от плотной до мягкой; кортикальный слой истончён, иногда разрушен.

**Микроскопия.** На фоне соединительнотканной стромы — тяжёлые эпителиоподобной ткани (рис. 20-8 на вклейке); рыхлая соединительная ткань с элементами остеоида или кости; иногда — образование эпителиоподобными клетками «раковых» жемчужин с продукцией кератина; признаки явной цитологической атипичности выражены слабо.

**Прогноз** относительно благоприятный; часто рецидивирует (до 30% случаев), иногда многократно; развиваются метастазы в лёгкие (15%) и в лимфатические узлы (7%).

### Дифференцированная адамантинома длинных костей

Дифференцированная адамантинома длинных костей встречается в возрасте до 20 лет, рентгенологически формирует литический или склеротический дефект, располагающийся обычно внутрикортикально в переднебоковом отделе большеберцовой кости.

**Микроскопически:** картина, характерная для остеофиброзной дисплазии; в соединительно-тканной строме определяются маленькие, почти незаметные гнезда эпителиальных клеток.

## Опухолоподобные заболевания

### Фиброзный кортикальный дефект и неоссифицируемая фиброма

Фиброзный кортикальный дефект и неоссифицируемая фиброма — опухолоподобные поражения с гистологически идентичными, но несколько различными характеристиками.

Фиброзный кортикальный дефект — асимптоматичный (обычно солитарный) дефект преимущественно метадиафиза длинных костей, встречается у 30–40% всех детей в возрасте от 4 до 8 лет и редко требует оперативного лечения. Появляясь в метафизах длинных костей, по мере роста скелета очаг всё более удаляется от эпифизарной хрящевой пластинки в сторону диафиза. Этиология неизвестна.

Неоссифицируемая фиброма — также обычно случайно обнаруживаемый солитарный дефект (бывают и множественные поражения), составляет около 2% всех первичных опухолей кости, подверженных биопсии. В отличие от фиброзного кортикального дефекта, наиболее часто локализуется в метафизах, в 80% случаев у больных моложе 20 лет и редко у лиц старше 45 лет, чаще поражаются лица мужского пола. Очаг иногда прогрессивно увеличивается, вызывая боль или патологический перелом.

**Клинически** часто протекает бессимптомно.

**Рентгенологически:** очаг просветления с чёткими склерозированными границами, вздутие кортикального слоя.

**Макроскопически:** очаг неоссифицируемой фибромы продолговатой формы, локализуется эксцентрично в костномозговом канале и прилежащей кортикальной кости метафизов или метадиафизов, окружён краем реактивной кости.

**Микроскопически:** переплетающиеся пучки коллагеновых волокон (часто с «муаровым» рисунком), фибробласты, гистиоциты, ксантомные клетки, гемосидериновый пигмент, клетки остеокластоподобного типа (рис. 20-9 на вклейке), клеточные элементы воспалительной реакции (лимфоциты, плазматические клетки).

**Прогноз** благоприятный, большинство повреждённых подвержено спонтанному заживлению.

#### СОЛИТАРНАЯ КИСТА КОСТИ

Солитарная киста кости (простая или однокамерная киста кости; МКБ: М85.4 Единичная киста кости) — заболевание, представленное однокамерной полостью, заполненной прозрачной или кровянистой жидкостью. Основная локализация — проксимальные части плечевой (около 50%) и бедренной (около 30%) костей, значительно реже поражаются нижние метафизы длинных костей и другие кости. Несколько чаще встречается у лиц мужского пола. Поражение развивается у больных различных возрастных групп, но в основном в детском и юношеском возрасте. Однокамерная киста кости, по-видимому, образуется в результате временного прекращения формирования кости (в результате внутрикостной гематомы, обструкции лимфатических или венозных сосудов и др.) эпифизарной пластинкой роста. По мере удлинения кости киста смещается от эпифизарной пластинки роста в сторону диафиза.

**Клинически** чаще протекает бессимптомно, патологические переломы в области кисты.

**Рентгенологически:** очаг просветления в костномозговом канале с чёткими границами.

**Макроскопически:** стенка кисты представлена фиброзной тканью белесоватого или красновато-коричневого цвета; прилежащая кортикальная кость истончена, напоминает яичную скорлупу, легко режется ножом.

**Микроскопически:** соединительнотканная строма, содержащая фибробласты, гистиоциты, ксантомные клетки, отдельные остеокластоподобные клетки, костные трабекулы реактивного характера, микрокровоизлияния.

**Прогноз:** благоприятный; после кюретажа возможно рецидивирование.

#### АНЕВРИЗМАЛЬНАЯ КИСТА КОСТИ

Аневризмальная киста кости (МКБ: М85.6 Другие кисты костей) — деструктивное поражение кости (возможно, формируется на почве локальных гемодинамических расстройств), характеризующееся реактивным разрастанием соединительной ткани, содержащей наполненные жидкой кровью полости. Развивается в любом возрасте, но в основном у детей и подростков, более 50% больных в возрасте 10–20 лет. Может поражаться любая кость, наиболее частая локализация: кости позвоночника, затем дистальный отдел бедренной и проксимальные отделы большеберцовой и плечевой костей, кости таза. Заболевание несколько чаще встречается у мужчин.

*Вторичная аневризмальная киста (до 30% случаев) формируется на фоне ранее существовавшего поражения кости, наиболее часто развивается при хондробластоме, гигантоклеточной опухоли, фиброзной дисплазии и др. Отличительная особенность аневризмальной кисты кости — распространение патологического процесса в соседние кости (чаще кости позвоночника — до 12% случаев) и через эпифизарную пластинку роста.*

**Клинически:** усиливающиеся со временем и при физических нагрузках боли; возможны патологические переломы.

**Рентгенологически:** эксцентрично расположенный литический очаг костномозговой полости метафиза; склерозированные края, периостальная реакция.

**Макроскопически:** ткань геморрагична, бурого цвета, содержит кисты с несвернувшейся кровью.

**Микроскопия.** Кавернозные пространства ограничивают перегородки фиброгистиоцитарной ткани (рис. 20-10 на вклейке), содержащие остеокластоподобные клетки, костные балки различной степени зрелости, митотически делящиеся фиб-

робласты и остеобласты, кровоизлияния, зёрна гемосидерина.

**Прогноз** благоприятный; часто рецидивирует — до 50% случаев при кюретаже.

#### **Солидный вариант аневризальной кисты кости**

Солидный вариант аневризальной кисты кости составляет около 5–6% от всех аневризальных кист и отличается более агрессивным течением. Встречается в любом возрасте, чаще у лиц женского пола. Могут поражаться любые кости, наиболее часто — метаэпифизы длинных костей.

**Клинически:** нарастающий по интенсивности болевой синдром.

**Рентгенологически:** остеолитическая деструкция, вздутие и разрушение кортикального слоя с экстраоссальным компонентом, в детском возрасте — разрушение эпифизарной пластинки роста.

**Макроскопически:** ткань бурого цвета, отличается от обычной аневризальной кисты отсутствием визуально различимых полостей.

**Микроскопически:** гистологическое строение идентично аневризальной кисте кости, но без крупных полостей, заполненных кровью.

**Прогноз** благоприятный; рецидивирует чаще, чем обычная аневризальная киста кости.

#### **ГИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ РЕПАРАТИВНАЯ ГРАНУЛЕМА КОСТИ**

Гигантоклеточная репаративная гранулёма кости — доброкачественное, но локально-деструктивное поражение неизвестной этиологии. Наиболее часто это заболевание локализуется в нижней челюсти, затем (по мере убывания) в верхней челюсти, в костях кистей и стоп, наиболее редко — в костях позвоночника. Встречается как в раннем детском возрасте, так и у пожилых людей, но наиболее часто в возрасте от 15 до 25 лет. Среди больных преобладают мужчины. Большинство поражений наблюдается в фалангах пальцев кисти, плюсневых и пястных костях, реже — в костях запястья и предплюсны.

**Клинически:** локальные припухлость и болезненность.

**Рентгенологически:** деструкция остеолитического характера, вздутие кортикального слоя, чаще без его разрушения и периостальной реакции.

**Макроскопически:** кусочки мягкой ткани красновато-розового или охряно-жёлтого цвета с костными включениями.

**Микроскопически:** по гистологической картине во многом идентична солидному варианту аневризальной кисты кости.

**Прогноз** благоприятный; возможны рецидивы (до 50% случаев), редко — рецидивы более 1-го раза, но при этом повреждение по гистологической картине не становится более агрессивным.

#### **ФИБРОЗНАЯ ДИСПЛАЗИЯ**

Фиброзная дисплазия [МКБ: M85.0 Фиброзная дисплазия (избирательная, одной кости)] — заболевание, характеризующееся нарушением развития (дисплазия) скелета, при котором нормальная кость замещается фиброзной тканью с элементами диспластически изменённой кости. Выделяют *монооссальную* (около 85% случаев), *мономелическую* (поражено несколько соседних костей одной конечности, плечевого или тазового пояса) и *полиоссальную* (около 5% случаев) формы. Фиброзная дисплазия иногда сочетается с внескелетными расстройствами.

Полиоссальная форма поражения сочетается с преждевременным половым созреванием и пигментными пятнами типа «кофе с молоком» (синдром Олбрайта).

Сочетание фиброзной дисплазии с миксомами мягких тканей (Mazabraud's syndrome).

Фиброзная дисплазия встречается в любом возрасте, наиболее часто — в первые 3 десятилетия жизни. Монооссальная форма несколько чаще встречается у лиц мужского пола, при полиоссальной форме соотношение лиц мужского и женского пола 2:1. Поражается любая кость, наиболее частая локализация: проксимальная часть бедренной кости, большеберцовая и плечевая кости, рёбра, кости черепа, шейного отдела позвоночника.

**Клинически:** боли различной интенсивности, искривление и деформация костей, патологические переломы.

**Рентгенологически:** литическое повреждение с чёткими контурами и склерозированными краями; может быть вздутие кости, патологический перелом.

**Макроскопически:** плотная ткань бело-серого цвета с мелкими включениями костной плотности.

**Микроскопически:** соединительнотканная строма с костными трабекулами примитивного стро-

ения (рис. 20-11 на вклейке), миксоидными изменениями; иногда формируются структуры типа цементом, очаги хондронной ткани, кисты.

**Прогноз** благоприятный; озлокачествление фиброзной дисплазии наблюдается в 0,4% случаев, при синдроме Олбрайта — в 4% случаев, чаще в возрасте 30–40 лет.

#### Остеофиброзная дисплазия

Остеофиброзная дисплазия (оссифицирующая фиброма) — редкое диспластическое заболевание, поражающее большеберцовую, реже — малоберцовую кости у детей и подростков, имеющее сходство с монооссальной фиброзной дисплазией. Проявляется обычно у детей 1-го десятилетия жизни, с преобладанием лиц мужского пола. Наиболее частая локализация — диафиз большеберцовой кости, иногда поражается вся кость, а также обе кости голени.

**Клинически:** саблевидная деформация большеберцовой кости в связи с её эксцентричным вздутием, проходящие через очаг повреждения патологические переломы.

**Рентгенологически:** множественные просветления с очагами склерозирования кортикального слоя большеберцовой кости.

**Макроскопически:** очаг расположен преимущественно интракортикально, мягкой консистенции, на разрезе — гранулированная поверхность, от белесовато-жёлтого до красноватого цвета.

**Микроскопически:** костные трабекулы различной степени зрелости; коллагеновые волокна иногда формируют «муаровый» рисунок; «зональность» архитектоники патологического очага; костные трабекулы окаймлены активными остеобластами.

**Прогноз** благоприятный; при проведении оперативных вмешательств в детском возрасте, в отличие от фиброзной дисплазии, неизбежно рецидивировать.

#### ГИСТИОЦИТОЗ X

Гистиоцитоз X (гистиоцитоз, гранулематоз клеток Лангерханса; МКБ: D76.0 Гистиоцитоз из клеток Лангерханса, не классифицированный в других рубриках) объединяет 3 заболевания: болезнь Леттерера–Сиве (острый и подострый распространённый гистиоцитоз), болезнь Хэнда–Шюллера–Крисчена (хронический распространённый гистиоцитоз) и эозинофиль-

ную гранулёму. В основе этих заболеваний лежит патологическая пролиферация гистиоцитов — клеток Лангерханса, являющихся разновидностью дендритных макрофагов, дифференцирующихся из моноцитов костного мозга. При гистиоцитозе X патологический процесс может развиваться в различных органах, но наиболее часто (до 80% случаев) повреждаются кости. Локальной и наиболее доброкачественной формой, составляющей около 85% всех гистиоцитозов X, является эозинофильная гранулёма кости.

#### Эозинофильная гранулёма кости

Эозинофильная гранулёма кости может быть солитарной (около 80% всех гистиоцитозов) и множественной (приблизительно 6% всех гистиоцитозов). Преимущественно страдают дети и подростки. Чаще встречается у лиц мужского пола. Может быть поражена любая кость, однако в возрастной группе старше 20 лет в основном локализуется в рёбрах и нижней челюсти, у лиц моложе 20 лет — в костях черепа. Длинные кости в основном повреждаются у больных до 20 лет; несколько реже поражаются кости таза, позвоночника, лопатка и др. При множественных поражениях наиболее часто повреждаются кости черепа и бедро.

**Клинически:** боль, отёчность в области повреждения.

**Рентгенологически:** очаг литического характера с хорошо определяемыми границами, в основном без перифокального склероза; в губчатой кости имеет вид «пробойникового» дефекта; в длинных костях (чаще в диафизах или метафизах); могут формироваться многослойные перистальные наслоения; при локализации в позвоночнике — формирование плоского позвонка.

**Макроскопически:** ткань мягкой консистенции, от серо-рыжеватого до светло-красного или желтоватого цвета, может быть патологический перелом.

**Микроскопически:** ткань полиморфного клеточного состава; эозинофилы могут быть многочисленными или почти не обнаруживаются; клетки Лангерханса местами формируют фолликулоподобные образования (рис. 20-12 на вклейке); часто бывают некрозы; локальное повышение митотической активности.

**ЭМ:** в цитоплазме гистиоцитов — гранулы Лангерханса (тельца Бирбека).

**Прогноз** благоприятный; рецидивировать редко.

**ОССИФИЦИРУЮЩИЙ МИОЗИТ**

Оссифицирующий миозит (гетеротопическая оссификация; МКБ: М61 Кальцификация и оссификация мышцы) — заболевание, характеризующееся формированием новой кости на поверхности надкостницы или в отдалении от неё. Мышцы обычно не повреждаются и заболевание не имеет воспалительной природы, в связи с чем более правилен термин «гетеротопическая оссификация».

**Классификация.** Оссифицирующий миозит подразделяют на 2 формы.

*Прогрессивно оссифицирующий миозит* (врождённое наследственное заболевание с фатальным исходом).

*Ограниченный, или локализованный, оссифицирующий миозит*, в котором выделяют посттравматический миозит (миопериостит) и возникающий без предшествовавшей травмы оссифицирующий миозит. Последний бывает 2 видов: связанный с системными заболеваниями (параплегия, столбняк и др.) и идиопатический (псевдозлокачественная костная опухоль мягких тканей) оссифицирующий миозит.

Наиболее частая локализация: для миопериостита — область локтевого сустава, группы больших мышц бедра, ягодиц, плеча; для идиопатического оссифицирующего миозита — область бедра и ягодичных мышц. Встречается в основном во втором—третьем десятилетиях жизни, приблизительно в 2 раза чаще у мужчин.

**Клинически:** локализованная болезненность, ограничение движений в близлежащем суставе.

**Рентгенологически:** признаки однотипны для всех форм оссифицирующего миозита — плотный рисунок периферической и менее плотный центральной части повреждения.

**Макроскопически:** хорошо ограниченная масса костной ткани; на разрезе 2 зоны: плотная периферическая и относительно мягкая центральная, серовато-белого или желтовато-красного цвета.

**Микроскопически:** пролиферация клеток соединительной ткани; формирование остеоидных или грубоволокнистых костных балочек; наличие в оссификате отдельных мышечных волокон; феномен зональности; краевая зона состоит из костных балочек пластинчатого строения.

**Прогноз** благоприятный.

**ЗАБОЛЕВАНИЯ СУСТАВОВ**

Этиологически и патогенетически заболевания суставов могут быть подразделены на дефекты развития, дегенеративно-дистрофические, инфекционные, иммунологические, метаболичес-

кие болезни, опухоли и опухолеподобные заболевания.

**Дефекты развития суставов****ВРОЖДЕННЫЙ ВЫВИХ БЕДРА И ДИСПЛАЗИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА**

**Дисплазия тазобедренного сустава** (МКБ: М24.8 Другие уточнённые поражения суставов, не классифицированные в других рубриках) — врождённая неполноценность сустава, которая обусловлена его недоразвитием и может привести к подвывиху или вывиху головки бедренной кости. По степени выраженности дисплазия тазобедренного сустава подразделяется на 3 вида — предвывих, подвывих и вывих. При дисплазии (предвывихе) отмечается нарушение развития тазобедренного сустава без смещения сочленяющихся элементов сустава; при вывихе бедра — головка полностью теряет контакт с вертлужной впадиной; при подвывихе — контакт между головкой и вертлужной впадиной потерян частично.

**Врождённый вывих бедра** (МКБ: Q65.0 Врождённый вывих бедра односторонний, Q65.1 Врождённый вывих бедра двусторонний) — наиболее распространённый порок развития (составляет в среднем 2—3%). Вывих бедра редко бывает двусторонним, односторонний отмечают в 7 раз чаще, чем двусторонний. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Девочки поражаются в 8—10 раз чаще мальчиков, в 10 раз чаще наблюдают у детей, родившихся в ягодичном предлежании.

**Этиология и патогенез.** В большинстве случаев — результат дисплазии тазобедренного сустава со склонностью к последующему вывиху. Врождённый вывих бедра в состоянии предвывиха является первичным, а выраженное отставание в развитии тазобедренного сустава — вторичное явление.

**Клинически:** при одностороннем вывихе — неустойчивая походка, хромота; при двустороннем вывихе — «утиная» походка, усиление поясничного лордоза.

**Макроскопически:** вертлужная впадина уменьшена в размерах и уплощена, шейка бедренной кости укорочена; капсула сустава утолщена, связка головки гипертрофирована; часто недоразвитие ягодичной мускулатуры.

**Прогноз** благоприятный, с рождения проводят консервативное лечение (в запущенных случаях — оперативное).

**Осложнение:** остеоартрит.

## ОСТЕОХОНДРОПАТИИ

Остеохондропатии (МКБ: М91–М94 Хондропатии) — общее название болезней, характеризующихся развитием асептического некроза губчатой кости эпифизов или апофизов длинных костей (а также мелких костей) и проявляющихся болями, нарушением функции суставов, деформацией поражённой кости, формированием остеоартрита. Асептический некроз обычно развивается в результате расстройств кровоснабжения, к которым могут привести травма, инфекции, нарушение иннервации и обмена веществ.

**Генетические аспекты.** Большинство остеоохондропатий наследуется по аутосомно-доминантному типу с различной пенетрантностью (ОМIM \*165800).

**Эпонимы.** В зависимости от локализации остеоохондропатии подразделяют на следующие болезни: • Бернса — для локтевой кости, • Бланта — для проксимального эпифиза большеберцовой кости, • Брейлсфорда (головка лучевой кости), • Бьюкенена (гребень подвздошной кости), • Ван-Нека (седалищно-лобковый синхондроз), • Диаса (таранная кость), • Излена (V плюсневая кость), • Кальве — для тел позвонков, • Келера (Келера I, ладьевидная кость предплюсны); • Келера II — для головок II, III, IV плюсневых костей, • Кинбека (полулунная кость запястья), • Ларсена–Юханссона — для надколенной чашечки, • Легга–Кальве–Пертеса (головка бедренной кости), • Моклера — для головок костей пястья, • Осгуда–Шлаттера (бугристость большеберцовой кости), • Паннера — для головки дистального мыщелка плечевой кости, • Пирсона — для лонного сочленения, • Прейсера — ладьевидная кость кисти, • Ренандера–Мюллера — для сесамовидной кости плюснефалангового сустава I, • Севера — для пяточной кости, • Тиманна — для эпифизов фаланг (ОМIM 165700), • Фрайберга (Фриберга) — для головки II плюсневой кости, • Хааса — для головки плечевой кости, • Хаглунда — для аномальной кости, расположенной между ладьевидной костью предплюсны и головкой таранной кости; • Хаглунда–Шинца — для апофиза пяточной кости, • Шейермана — для акромиона лопатки (ОМIM 181440), • Шейермана–Мау — для апофизов грудных позвонков (Th<sub>7</sub>–Th<sub>10</sub>).

**Стадии процесса:** I — асептический некроз, II — вторичный компрессионный перелом, III — фрагментация и рассасывание участков некротизированного губчатого вещества, IV — репарация, V — стадия вторичных изменений.

**МКБ:** М42.0 Юношеский остеохондроз позвоночника, М91.0 Юношеский остеохондроз таза, М91.1 Юношеский остеохондроз головки бедренной кости [Легга–Кальве–Пертеса], М92.0 Юношеский остеохондроз плечевой кости, М92.1 Юношеский остеохондроз лучевой кости и локтевой кости, М92.2 Юношеский остеохондроз кисти, М92.4 Юношеский остеохондроз надколенника, М92.5 Юношеский остеохондроз большой и малой берцовых костей, М92.6 Юношеский остеохондроз предплюсны, М92.7 Юношеский остеохондроз плюсны.

## ОСТЕОХОНДРОПАТИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Остеохондропатия тазобедренного сустава (болезнь Легга–Кальве–Пертеса; МКБ: М91.1 Юношеский остеохондроз головки бедренной кости [Легга–Кальве–Пертеса]) — идиопатический асептический некроз головки бедренной кости (составляет от 0,2 до 3% всех остеоохондропатий и до 25% всех заболеваний тазобедренного сустава), наиболее часто встречающийся в возрасте 4–14 лет. Мальчики болеют в 3–4 раза чаще, чем девочки. В большинстве случаев процесс односторонний.

**Этиология и патогенез.** На основе популяционных исследований предполагают многофакторное наследование с риском для потомства от 2,5 до 3%. Может быть осложнением химиотерапии новообразований, наследственных и ненаследственных заболеваний (например, некоторых форм гемолитических анемий). В патогенезе заболевания выделяют 4 последовательных и взаимосвязанных звена: 1) сосудистые изменения с преимущественным локальным поражением в области тазобедренного сустава; 2) изменения в капсуле (синовит); 3) высокое внутрикостное давление; 4) локальные некрозы костей, образующих тазобедренный сустав. Травма, возможно, играет роль пускового механизма.

**Клинически:** незначительная болезненность в тазобедренном суставе, позже появляются усталость при ходьбе, боли в суставе, хромота, постепенно происходит укорочение конечности, иногда на 3–4 см.

**Макроскопически:** сжатие и нарушение формы (уплощение) головки бедренной кости, шейка бедренной кости укорочена и утолщена, форма вертлужной впадины изменена.

**Микроскопически:** некротизированные участки кости замещаются фиброзной и новообразованной костной тканью.

**Прогноз** переменный, продолжительность и исходы лечения находятся в прямой зависимости от возраста детей и стадии болезни к началу лечения.

**Осложнение:** ранний остеоартрит, подвывих бедра.

## ОСТЕОХОНДРИТ РАССЕКАЮЩИЙ

Остеохондрит рассекающий (болезнь Кенига; МКБ: М93.2 Рассекающий остеохондрит) — ограниченный асептический субхондральный некроз суставного отдела эпифиза; заболевание, в основе развития которого лежит нарушение васкуляриза-

ции ограниченного участка суставной поверхности кости. Наиболее часто поражаются лица мужского пола в возрасте 20–40 лет. Наиболее часто патологический процесс локализуется в коленном суставе, реже — в локтевом, голеностопном и тазобедренном суставах. Некротизированный участок отторгается в полость сустава в виде «суставной мышцы».

**Клинически:** перемежающиеся боли, дискомфорт, затем признаки ущемления, блокады коленного сустава.

**Рентгенологически:** пустая ниша, инородное тело в полости сустава.

**Патоморфология:** в полости сустава костно-хрящевой фрагмент («суставная мышца»), округлой или овальной формы, состоит из некротизированной костной ткани, покрытой хрящом.

## Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов

Дегенеративно-дистрофические поражения суставов — неинфекционные хронические заболевания суставов, характеризующиеся прогрессирующим течением. Обычно выделяют 3 формы: деформирующий артроз (остеоартрит), асептический остеонекроз и дегенеративно-дистрофическое поражение с кистовидной перестройкой.

### ДЕФОРМИРУЮЩИЙ АРТРОЗ

Деформирующий артроз (остеоартрит, остеоартроз; МКБ: М15–М19 Артрозы) — широко распространенное заболевание, характеризующееся непосредственным повреждением суставного хряща, прилежащих костной и мягких тканей сустава с прогрессирующими необратимыми структурными изменениями. В зарубежной литературе чаще используется термин «остеоартрит», поскольку очень часто заболеванию сопутствуют признаки воспаления. Заболевание преимущественно среднего и пожилого возраста. Наиболее частая локализация — крупные суставы нижних конечностей (тазобедренный и коленный суставы), а также проксимальные и дистальные межфаланговые суставы верхних конечностей, шейные и поясничные сегменты позвоночника.

**Первичные и вторичные остеоартриты.** При вторичных остеоартритах известны причины развития заболевания — врожденные аномалии, болезни накопления и др. Среди первичных выделяют полиостеоартриты — генерализованный (нодулярный) остеоартрит, «эрозивный» остеоартрит, диффузный идиопатический скелетный гиперостоз и локальные остеоартриты (тазобедренный сустав, шейный отдел позвоночника и др.).

Этиология и патогенез. Деформирующий артроз — полиэтиологическое заболевание, выделяют нижеперечисленные основные группы причин, способствующих его возникновению.

*Микротравматизация* суставной поверхности хряща, способствующая изменениям в связочном аппарате, суставной капсуле и других околоуставных тканях, а затем и в синовиальной оболочке, продуцирующей неполноценную синовиальную жидкость, что является основной причиной нарушения нормального состояния хрящевой ткани.

*Возрастные особенности:* снижение агрегации протеогликанов, что существенно снижает амортизационные характеристики хряща и способствует переносу механической нагрузки на хондроциты.

*Генетические факторы:* а) эрозивный остеоартрит, характеризующийся формированием в дистальных и проксимальных межфаланговых суставах, в значительной степени опосредован генетически; в 10 раз чаще развивается у женщин, что связано с аутосомно-доминантным наследованием признака у женщин и рецессивным у мужчин; б) обнаруженные дефекты гена коллагена типа II приводят к его дегенерации в суставном хряще.

*Воспаление:* выявление иммунных комплексов, фиксирующихся на поверхности суставного хряща, свидетельствует о способности антигенных компонентов разрушенного хряща индуцировать воспалительную реакцию.

*Ожирение* увеличивает нагрузку на суставы, особенно коленные и тазобедренные.

*Невропатии:* нарушение проприоцептивной импульсации приводит к снижению мышечного тонуса, увеличению нагрузки на сустав и остеоартриту.

*Болезни «накопления»* (например, гемохроматоз, окроноз и др.) вызывают отложение различных веществ в матриксе хряща, что может привести к прямому повреждению хондроцитов и нарушению амортизационной способности хряща.

**Клинически:** глубокие, тупые боли, усиливающиеся при физической активности и ослабевающие в покое; утренняя скованность длится не более 30 минут; крепитация; увеличение суставов за счёт пролиферативных изменений, а также отёка околоуставных тканей; при нодулярном остеоартрите, особенно у женщин в постменопаузальном периоде, образуются маленькие плотные узелки (остеофиты) дистальных межфаланговых суставов (узелки Гебердена).

**Макроскопически:** изменение цвета хряща от голубого до жёлтого вследствие потери протеогликанов; сужение суставной щели; увеличение суставных поверхностей за счёт краевых костно-хрящевых разрастаний (остеофиты); вертикальные трещины, истончение хряща вплоть до образования костных шлифов; фрагменты разрушающегося хряща в полости сустава; формирование субхондральных кист, остеопороз.

**Микроскопически:** снижение метахромазии суставного хряща; гибель хондроцитов, уцелевшие хондроциты расположены неравномерно, увеличены в размерах и сгруппированы; в капсуле сустава признаки хронического воспалительного процесса; остеосклероз субхондральной кости; в субхондральной зоне — очаги фиброза.

**АСЕПТИЧЕСКИЙ ОСТЕОНЕКРОЗ И ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ С КИСТОВИДНОЙ ПЕРЕСТРОЙКОЙ**

Асептический остеонекроз и дегенеративно-дистрофическое поражение с кистовидной перестройкой (МКБ: М87 Остеонекроз) — заболевания, в основе которых лежат ишемические нарушения. Возникают на фоне анатомо-функциональной неполноценности сустава, хронической функциональной перегрузки и прогрессирующих микроциркуляторных нарушений. Клинические проявления этих процессов схожи, но последующие восстановительные процессы различны. Наиболее часто остеонекроз развивается в результате травмы (особенно при переломах шейки и вывихах головки бедренной кости). Факторы, способствующие развитию остеонекроза: эмболия сосудов, нарушение свёртываемости крови (тромбоз или геморрагии), повторные механические стрессы изменённой (например, остеопорозной) кости. В неосложнённых случаях суставной хрящ остаётся живым, поскольку получает питание из синовиальной жидкости.

**Микроскопия.** Наиболее ранние изменения — некроз клеточных элементов кроветворного и жирового костного мозга; гибель остеоцитов костных трабекул; при асептическом остеонекрозе замещение некротизированного участка кости фиброзной тканью с признаками остеогенеза — грубоволокнистая кость формируется аппозиционно на поверхности мёртвых костных балок, а также путём интрамембранной оссификации; при дегенеративно-дистрофических поражениях с кистовидной перестройкой — резорбция некротической ткани, замещение её фиброзной тканью с последующим её вторичным некротизированием и формиро-

ванием кист, тогда как процессы остеогенеза выражены слабо.

**Исходы и осложнения:** некоторые остеонекрозы заживают без последствий, но большинство осложняется «коллапсом» некротизированного сегмента с последующим распластыванием и разрушением суставной поверхности (вторичные остеонекрозы) и развитием остеоартрита.

**Инфекционные заболевания суставов**

Инфекционные артриты вызывают различные бактерии, грибы, реже — вирусы и трепонемы. Обычно повреждается один крупный сустав: коленный, тазобедренный, локтевой; множественное вовлечение суставов — в 10% случаев. Предрасполагающие факторы в развитии инфекционного артрита: кортикостероидная терапия, СД, ревматоидный артрит.

**Бактериальный (септический) артрит** (МКБ: М00 Пиогенный артрит) — тяжёлое воспалительное поражение одного или нескольких суставов. Эти артриты подразделяют на гонококковые (около 50% артритов у взрослых, возбудитель — *Neisseria gonorrhoeae*, поражения малодеструктивны и хорошо поддаются лечению) и негонококковые. Негонококковые артриты наиболее часто вызывают золотистый стафилококк (быстро вызывает деструкцию сустава), β-гемолитический стрептококк группы А, *Haemophilus influenzae* (гемоглобинофильные бактерии), а также грамотрицательные и анаэробные бактерии.

**Клинически** гонококковый артрит — мало симптоматичное течение; негонококковый — острая боль, отёчность, нарушение подвижности сустава.

**Макроскопически:** сустав увеличен в размерах, увеличено количество синовиальной жидкости, утолщена синовиальная оболочка.

**Микроскопически:** диффузная лейкоцитарная инфильтрация синовиальной оболочки, очаги некроза и развития грануляционной ткани, наползающей в виде паннуса на суставной хрящ.

**Исход** относительно благоприятный.

**Осложнения:** анкилоз, параартикулярная флегмона, тромбофлебит.

**Туберкулёзный артрит** — хроническое заболевание, возникающее в основном путём гематогенного распространения микроорганизмов. Наиболее часто поражаются тазобедренный и коленный суставы, межпозвоночные диски (особенно в поясничном и шейном отделах).



В поздних стадиях развития характеризуется выраженной деструкцией кости.

## Иммунологические заболевания суставов

**Ревматоидный артрит**, см. главу 16.

**Анкилозирующий спондилит** (болезнь Бехтерева—Мари—Штрюмпелля; МКБ: М45 Анкилозирующий спондилит) — редкое хроническое заболевание суставов, межпозвонковых дисков и связочного аппарата позвоночника. Встречается в основном у мужчин в возрасте 30—50 лет. Заболевание начинается с воспаления (в основном лимфоцитарная инфильтрация) в области прикрепления связок к кости с последующим фиброзированием, оссификацией и развитием костных анкилозов в краях межпозвонковых дисков и других суставов. Поражаются крестцово-подвздошные, рёберно-позвоночные, грудино-ключичные и другие суставы. Поскольку заболевание системное, могут проявляться (в 25% случаев) и другие моноартикулярные артриты крупных суставов.

**Микроскопически:** картина ревматоидного артрита.

**Прогноз** относительно благоприятный.

**Осложнения:** остеоартрит, подвывихи и вывихи суставов, остеопороз, фиброзно-костные анкилозы, амилоидоз.

## Метаболические заболевания суставов

**Подагра** (МКБ: М10 Подагра) — заболевание, характеризующееся отложением солей мочевой кислоты в суставных хрящах и капсулах суставов, вызывающих воспаление и сопровождающихся гиперурикемией и расстройством метаболизма пурина. Чаще болеют мужчины (95%) в возрасте от 20 до 60 лет. Локализуется в межфаланговых суставах стоп и кистей, реже — в коленном, плечевом и других суставах. Подагрические узлы (отложение уратов) — тофусы — формируются в суставном хряще, синовиальной оболочке, в связках и капсулах суставов. Повышенный уровень мочевой кислоты в крови происходит за счёт повышенной её продукции при нормальной экскреции или в результате уменьшения экскреции при нормальной продукции.

**Клинически:** болезненность подагрических узлов, ограничение подвижности суставов.

**Рентгенологически:** рентгеноконтрастные отложения уратов.

**Макроскопически:** подагрические узлы — белые массы, заключённые в фиброзную капсулу; подкожные узлы могут нагнаиваться с образованием свищей.

**Микроскопически:** игольчатые кристаллы и зернистые массы, расположенные как внутри, так и внеклеточно; некроз соединительной ткани; лимфоцитарные, плазматические и гигантские клетки инородных тел.

**Прогноз** благоприятный.

**Осложнения:** остеоартриты.

**Хондрокальциноз** (ложная подагра; МКБ: М11.1 Наследственный хондрокальциноз, М11.2 Другой хондрокальциноз) — отложение кристаллов солей пирофосфатов кальция в суставном хряще и волокнистом хряще менисков и межпозвонковых дисков. Проявляется в виде острых и тяжёлых синовитов. Заболевание в основном множественное, в возрасте 20—50 лет, чаще поражается коленный сустав.

**Клинически:** боль, ограничение подвижности в суставах.

**Макроскопически:** мелово-белые пятна в различных тканях.

**Микроскопически:** внутри- и внеклеточное отложение кристаллов, обычно без выраженной клеточной реакции; слабopоложительное двойное лучепреломление при поляризационной микроскопии кристаллов (в том числе в синовиальной жидкости).

**Прогноз** благоприятный.

**Осложнения:** тяжёлые деструктивные остеоартриты.

**Охроноз** (МКБ: E70.2 Нарушения обмена тирозина) — заболевание, характеризующееся врождённым дефицитом оксидазы гомогентизиновой кислоты. Чёрно-коричневый пигмент откладывается в основном в хряще различной локализации (периферические суставы, межпозвонковые диски, хрящ ушных раковин). Отложение пигмента вызывает дегенеративные изменения хряща — фибрилляцию и фрагментацию, его отщепление.

**Макроскопически:** повреждённая ткань жёлто-коричневого цвета.

**Микроскопически:** в хрящевой ткани пигмент располагается внутри- и внеклеточно.

**Прогноз** относительно неблагоприятный.

**Осложнения:** тяжёлые полиартикулярные остеоартриты и спондилиты.

## Опухоли и опухолеподобные заболевания суставов

**Синовиальный хондроматоз** (остеохондроматоз суставов, синовиальный остеохондроматоз; МКБ: М67 Другие поражения синовиальных

оболочек и сухожилий) — заболевание, характеризующееся хрящевой метаплазией синовиальной оболочки. *Первичный синовиальный хондроматоз* встречается в любом возрасте, чаще локализуется в коленном, тазобедренном суставах, реже — в суставах запястья, пальцев. *Вторичный синовиальный хондроматоз* — отщепление хрящевых и костно-хрящевых фрагментов с последующей фиксацией их в синовиальной оболочке; формируется как следствие травмы, рассекающего остеохондрита, воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов.

**Клинически:** болезненность, припухлость, тугоподвижность суставов.

**Рентгенологически:** рентгенопрозрачные или рентгеноконтрастные тела, эрозия прилежащей кости.

**Макроскопически:** маленькие хрящевые массы в синовиальной ткани.

**Микроскопически:** фокусы беспорядочно расположенных хондроцитов с выраженной клеточной атипией; могут быть митозы, энхондральная оссификация.

**Прогноз** благоприятный.

**Осложнения:** гемартроз, остеоартрит; могут быть локальные рецидивы.

**Пигментированный ворсинчато-узловатый синовит и гигантоклеточная опухоль сухожильного влагалища** (доброкачественная синовиома) — обычно локализованные, моноартикулярные пролиферативные процессы, локализующиеся в синовиальных оболочках суставов и сухожильных влагалищ. Идентифицируют три формы синовита: *изолированное повреждение сухожильного влагалища* — гигантоклеточная опухоль сухожильного влагалища, *солитарный внутрисуставной узел* (локализованный нодулярный синовит) и *диффузное вовлечение синовиальной ткани*, часто с формированием ворсин и отложением пигмента (пигментированный ворсинчато-узловатый синовит). Эти три формы синовита имеют значительное сходство по гистологической картине и биологическому поведению. Заболевания не метастазируют, могут вызывать эрозию кости. Встречаются преимущественно в третьем—четвёртом десятилетиях жизни с равной частотой у мужчин и женщин. Наиболее часто повреждаются коленный сустав, пальцы рук, пальцы ног; редко — тазобедренный, локтевой, плечевой лучезапястный суставы. Проведённые цитогенетические исследования, показавшие наличие анеуплоидии и хромосомных aberrаций у больных с пигментированным ворсинчато-узловатым синовитом, с большей вероятностью свидетельствуют о неопластическом характере патологического процесса.

**Клинически:** боли, припухлость поражённой области, ограничение движений.

**Рентгенологически** кость обычно не изменена, очаги деструкции при прорастании в кость (до 10% случаев); изменения, характерные для остеоартрита.

**Макроскопически:** при диффузной форме — уплотнение синовиальной оболочки, при узловой — одиночные или множественные узлы, обычно инкапсулированные; на разрезе ткань от серовато-охряного до буро-коричневого цвета; рост образования не в полость сустава или сухожильного влагалища, а снаружи от них.

**Микроскопия.** Преобладают два типа клеток — гистиоцитоподобные клетки и продуцирующие коллаген синовиальные фибробласты; характерно наличие гигантских многоядерных клеток, также встречаются лимфоциты, ксантомные клетки и др.; фиброзирование (иногда гиалиноз) стромы.

**Прогноз** благоприятный; после хирургического лечения рецидивы развиваются при гигантоклеточной опухоли сухожильного влагалища до 30% случаев, при пигментированном ворсинчато-узловатом синовите — до 25% случаев.

**Синовиальная саркома** (злокачественная синовиома; МКБ: С49 Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей) — частая (около 10% сарком мягких тканей) злокачественная опухоль мягких тканей суставов и сухожильных влагалищ, встречающаяся в любом возрасте (чаще до 40 лет). В основном локализуется в области конечностей, особенно нижних, но может быть и в грудной клетке. Растёт не в полость сустава, а снаружи от него; опухоль, очевидно, эпителиального происхождения.

**Клинически:** боль, припухлость.

**Рентгенологически:** иногда интенсивное обызвествление патологической ткани.

**Макроскопически:** опухоль желтовато-серого цвета, часто плохо ограниченная, плотной консистенции, иногда имеет вид рыбьего мяса, часты кровоизлияния и некрозы.

**Микроскопически:** опухолевые клетки двух типов: эпителиальные клетки, схожие с карциномой, и веретеновидные (преобладают), напоминающие фибросаркому (бифазная форма опухоли); значительно реже — монофазные формы (в основном веретеноклеточные); митозы значительно чаще в низкодифференцированных опухолях; в 40% случаев очаги кальцификации опухоли.

**Прогноз** неблагоприятный; метастазы развиваются в 50% случаев (в основном в лёгкие, лимфатические узлы, костный мозг); пятилетняя выживаемость — от 25 до 63%.

**Ганглий** (синовиальная киста, сухожильно-синовиальная киста, при локализации в подколенной области — киста Беккера; МКБ: М67 Дру-

гие поражения синовиальных оболочек и сухожилий) — тонкостенное кистозное поражение мягких тканей, почти всегда связанное с капсулой сустава, синовиальным мешком или влагалищем сухожилия (но не сообщается с ними). Чаще локализуется на тыльной стороне кистей и стоп. Встречается в любом возрасте, несколько чаще у женщин. Развивается в результате дегенерации коллагеновых волокон. *Внутрикостный ганглий* — заболевание, при котором синовиальная киста путём эрозии кортикального слоя вызывает деформацию ко-

сти; обычна субхондральная локализация вблизи сустава.

**Клинически:** кистозное подвижное образование, иногда болезненное.

**Макроскопически:** полость с бесцветной вязкой жидкостью.

**Микроскопически:** стенка полости состоит из фиброзного слоя, выстилка имеет сходство с синовиальной оболочкой, но чаще выстилка отсутствует.

**Прогноз** благоприятный

**Осложнения:** может рецидивировать.

В этой главе рассмотрены острые респираторные инфекции, натуральная оспа, риккетсиозы, кишечные инфекции, лепра, антропозоозы, ВИЧ-инфекция, оппортунистические и генерализованные инфекции, а также болезни, вызываемые простейшими.

## Острые респираторные вирусные инфекции

### ГРИПП

Грипп (МКБ: J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа; J11 Грипп, вирус не идентифицирован) — высококонтагиозная острая воздушно-капельная вирусная инфекция, протекающая с симптомами общей интоксикации, катарально-го воспаления верхних дыхательных путей и респираторного синдрома с преимущественным поражением дыхательных путей (трахеи).

**Этиология.** Вирусы гриппа человека семейства *Orthomyxoviridae* включены в состав родов *Influenzavirus A*, *B* и *Influenzavirus C*. Вирусы содержат РНК, обладают токсичностью, агглютинирующей и энзиматической (нейраминидазной) активностью; неустойчивы в окружающей среде.

**Источник инфекции** — больной человек. Заболевший становится заразным за 24 ч до появления основных симптомов и представляет эпидемическую опасность в течение 48 ч после их исчезновения. Наибольшую эпидемическую опасность представляют вирусы гриппа А, вирус гриппа В вызывает локальные вспышки и эпидемии, вирус гриппа С — спорадические случаи.

**Путь передачи** — воздушно-капельный.

### ПАТОГЕНЕЗ

Инкубационный период длится 2–5 дней.

**Путь проникновения.** При попадании в организм вирус фиксируется (за счёт специфических рецепторов) на бронхиальном и альвеолярном эпителии и эндотелии капилляров, что приводит к вирусемии.

**Внедрение.** С помощью нейраминидазы вирус лизирует оболочку клетки и проникает внутрь клеток, где за счёт РНК-полимеразы запускает репродукцию вирусных частиц.

**Воздействие.** Вирусемия сопровождается множественными поражениями эндотелия капилляров с повышением их проницаемости. Способность вируса репродуцироваться к клеткам эндотелия может вызывать *геморрагический синдром*. В тяжёлых случаях наблюдают *обширные геморрагии* в лёгких, миокарде и различных паренхиматозных органах.

**Реакция иммунной системы.** Взаимодействие возбудителя с иммунокомпетентными клетками приводит к существенному нарушению функциональ-

ных свойств последних — *транзиторному иммунодефициту и аутоиммунопатологии.*

Вирус гриппа оказывает различные воздействия на организм человека:

- цитопатическое** (цитолитическое) — дистрофия, некроз и десквамация эпителия;
- вазопатическое** (вазопаралитическое) — полнокровие, стазы, плазмо- и геморрагии;
- иммунодепрессивное** — подавление фагоцитоза, хематоксиса, появление токсических иммунных комплексов, что определяет характер изменений и присоединение вторичной инфекции.

Для заболевания характерны:

- быстрое распространение с поражением большого числа людей в относительно короткий промежуток времени и эпидемии в зимний период, периодически приобретающие характер пандемий;
- развитие эпидемий и особенно пандемий связано с изменением структуры возбудителя (антигенный дрейф, или антигенный шифт);
- высокая восприимчивость человека к вирусу гриппа;
- типоспецифичность постинфекционного и поствакцинального иммунитета;
- отсутствие самостоятельного, чётко ограниченного во времени периода осложнений болезни (все болезненные состояния, отмечаемые после 7-го дня от начала гриппа, расценивают как интеркуррентные или присоединившиеся инфекционные заболевания другой этиологии, требующие самостоятельного лечения);
- подъём заболеваемости гриппом среди детей отстаёт от пика эпидемии среди взрослых, что необходимо учитывать в прогнозе;
- внедрение вируса не всегда ведёт к развитию острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), возможны латентные и хронические формы;
- клинические проявления: острое начало, высокая температура; суставные и мышечные боли, головная боль, катаральное воспаление носоглотки и конъюнктивы глаз.

### Патоморфология

Изменения при гриппе зависят от тяжести течения, типа вируса (тип А<sub>2</sub> всегда тяжелее), состояния организма.

- **Лёгкая форма** гриппа — поражение слизистой оболочки дыхательных путей с острым катаральным риноларинготрахеобронхитом.

**Макроскопически:** слизистая оболочка дыхательных путей набухшая, гиперемирована, покрыта серозно-слизистым экссудатом.

**Микроскопически:** нарушения микроциркуляции (полнокровие, отёк, стазы, диапедезные кровоизлияния, лимфоцитарная инфильтрация подэпителиального слоя), гидропическая дистрофия, некроз и слива-

ние мерцательного эпителия, усиление секреторной активности бокаловидных клеток и желёз.

**Имунофлюоресценция** мазков-отпечатков эпителия слизистой оболочки носа: мелкие (микроколонии вируса гриппа) цитоплазматические вирусные включения, обнаружение которых в раннем периоде гриппа имеет диагностическое значение.

**ЭМ:** очаговая деструкция органелл, которая на светоптическом уровне имеет вид оксифильных (фуксифильных) включений — результат цитопатического воздействия вируса.

- **Среднетяжёлая форма** гриппа характеризуется не только поражением дыхательных путей, но и респираторного отдела (рис. 21-1 на вклейке). Для этой формы характерны серозно-геморрагический или фибринозно-геморрагический ларинготрахеобронхит (реже — некротический трахеит) и *гриппозная пневмония* (геморрагический отёк лёгкого).

**Макроскопически:** слизистая дыхательных путей отёчна, гиперемирована, с множественными очагами кровоизлияний, тусклая, как бы посыпана опилками, в просвете мелких бронхов — большое количество густой вязкой массы, состоящей из пластов слущенного эпителия и экссудата. Лёгкое увеличено в объёме, тяжёлое, с участками уплотнений разного размера тёмно-красного или серо-красного цвета, зернистых на разрезе.

**Микроскопически:** в слизистой дыхательных путей, кроме изменений, описанных при лёгкой форме гриппа, наблюдают некроз поверхностных слоёв, рыхлые плёнки фибрина, множественные кровоизлияния. В лёгких — очаги пневмонии на фоне полнокровия, участков ателектаза и эмфиземы. В альвеолах — серозный или серозно-геморрагический экссудат, слущенный эпителий, эритроциты, единичные нейтрофилы, иногда — гиалиновые мембраны. Межальвеолярные перегородки утолщены за счёт лимфоцитарной инфильтрации и пролиферации клеток.

- **Тяжёлая форма** гриппа имеет 2 варианта: токсический и осложнённый вторичной инфекцией.

† **Токсическая форма:** характерно цито- и вазопатическое действие вируса.

В дыхательных путях развиваются *серозно-геморрагическое воспаление и некроз.*

В лёгких — мелкоочаговая ацинозная или дольковая *серозно-геморрагическая пневмония, массивные кровоизлияния, очаги острой эмфиземы и ателектазов.* При молниеносной форме — **геморрагический отёк лёгкого** (часто заканчивается летально). *Геморрагический синдром* проявляется кровоизлияниями в мозге, серозных и слизистых оболочках, коже и внутренних органах.

† Грипп, **осложнённый вторичной инфекцией** (стрептококк, стафилококк, пневмококк, синегнойная палочка), отличают более тяжёлые изменения в органах дыхания. В нижних дыхательных путях *фибринозно-*

геморрагический или некротический ларинготрахеит с изъязвлениями, деструктивный панбронхит и острые бронхоэктазы. В лёгких — ателектазы, острая эмфизема, бронхопневмония (ацинозная, дольковая, сливная). Часто развиваются абсцедирование, некроз, кровоизлияния.

Лёгкие увеличены в объёме, тяжёлые, с очагами уплотнений разного размера, на разрезе имеют пёстрый вид («большое пёстрое гриппозное лёгкое»), в полости плевры — серозный выпот, на висцеральной плевре часто видны сероватые плёнки фибрина.

В паренхиматозных органах — *полнокровие, жировая и белковая дистрофия*.

В головном мозге — *отёк, диапедезные кровоизлияния, периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, дистрофия нейронов*. Реже встречаются серозный менингит или менингоэнцефалит.

- **Особенности у детей.** У детей раннего возраста грипп протекает тяжелее, чем у взрослых, чаще даёт осложнения. Наиболее выражены *интоксикация, геморрагический синдром и поражение нервной системы*, могут развиваться *ложный круп* (отёк слизистой оболочки гортани с резким сужением её просвета) и *асфиксия*.

#### • Прогноз

Грипп лёгкой и средней тяжести протекает благоприятно, заканчивается (соответственно через 5–7 и 20–25 дней) полным выздоровлением с восстановлением структур и функций.

При тяжёлых и осложнённых формах грипп может привести к смерти.

Смерть может наступить на 4–5-й день от *кровоизлияния в жизненно важные центры, дыхательной и лёгочно-сердечной недостаточности и присоединения вторичной инфекции* (бактериальной пневмонии).

Наибольшую опасность грипп представляет для детей раннего возраста, стариков и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Кроме того, у больных гриппом (особенно пожилых) может наблюдаться активизация хронических заболеваний. В летальных случаях для вирусологического анализа берут кусочки трахеи и бронхов (в области бифуркации) и лёгких из внешне неизменённых участков (вне пневмонических очагов).

- **Осложнения:** бактериальная пневмония; гнойно-воспалительные процессы придаточных пазух носа, среднего уха, дыхательных путей; инфекции мочевыводящих путей. В лёгких могут развиваться карнификация, облитерирующий бронхит и бронхиолит, бронхоэктазы и пневмофиброз, хроническая обструктивная эмфизема. Часто наблюдают обострения хронических обструктивных заболеваний лёгких.

## ПАРАГРИПП

Парагрипп (МКБ: J12.2 Пневмония, вызванная вирусом парагриппа, J20.4 Острый бронхит, вызванный вирусом парагриппа) — гриппоподобное ОРВИ, вызывается вирусами парагриппа, характеризуется поражением дыхательных путей и умеренной интоксикацией. Распространён повсеместно, часто сопутствует эпидемиям гриппа, болеют преимущественно дети, хотя вирус парагриппа может поражать людей любого возраста.

**Этиология:** возбудители парагриппа — пневмотропные РНК-содержащие вирусы семейства *Paramyxoviridae*, среди которых выделяют 4 основных серотипа.

Типы 1, 2 и 3 антигенно родственны и перекрёстно реагируют с АТ к вирусу эпидемического паротита.

Вирусы типа 4 не имеют выраженного антигенного родства (этот тип некоторые авторы рассматривают как 5-й серотип) и имеют 2 подтипа.

**Путь передачи** вируса парагриппа — воздушно-капельный; доминирующий патоген — вирус парагриппа типа 3.

**Патогенез** сходен с патогенезом гриппа, инкубационный период составляет 3–6 сут. Основной метод диагностики — лабораторный, так как клинически дифференцировать эти заболевания практически невозможно.

### Клиническая картина

**Ларинготрахеобронхит** (с развитием ложного крупа) наиболее часто вызывают вирусы парагриппа 1 и 2.

**Бронхиолит и пневмония** чаще связаны с инфицированием вирусом парагриппа 3, первично поражающим детей до года жизни.

**Банальная «простуда»** — субклинический катар верхних отделов дыхательных путей. Поражения способны вызывать все вирусы парагриппа.

### Патоморфология

Парагрипп, вызванный вирусами типов 1 и 2, похож на грипп лёгкой степени тяжести, отличается тем, что часто наблюдаются *отёк гортани, ложный круп и асфиксия*.

Вирус парагриппа типа 3 вызывает *бронхит, бронхиолит, реже — пневмонию*.

Для поражения вирусом типа 4 характерна *выраженная интоксикация*.

**Микроскопия.** *Пролиферация эпителия* трахеи и бронхов, появляются *полиморфные клетки* (с пузырьковидными пикнотичными ядрами), образующие *подушкообразные разрастания*. В интерстиции лёгких — умеренная клеточная инфильтрация, реже наблюдаются диапедезные кровоизлияния. Может развиваться *менингоэнцефалит*.

**Осложнения:** бронхопневмония, ангина, отит, синуситы, евстахиит.

**Прогноз** в целом благоприятный, за исключением грудных детей, у которых возможна смерть от асфиксии (вызвана ложным крупом), генерализации процесса, присоединения вторичной инфекции (смерть от лёгочных осложнений).

## РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Респираторно-синцициальная инфекция (МКБ: B97.4 Респираторно-синцициальный вирус как причина болезней, классифицированных в других рубриках) — высококонтагиозная ОРВИ, проявляющееся преимущественным поражением нижних дыхательных путей у новорождённых и детей раннего возраста с развитием бронхоолита и/или пневмонии, а также невыраженной интоксикацией и ОРВИ у взрослых, часто имеет характер эпидемических вспышек. Частота респираторно-синцициальной инфекции среди прочих ОРВИ составляет 3–16%. Мальчики болеют в два раза чаще. Эпидемические вспышки наблюдают в осенне-зимний период; как правило, в детских учреждениях, особенно среди детей в возрасте 1–2 лет. Респираторно-синцициальный вирус вызывает ежегодные эпидемические инфекции дыхательных путей у новорождённых и детей раннего возраста, чаще инфицирование происходит в течение первых 6 мес жизни; заражение взрослых возможно, но течение инфекции у них лёгкое или бессимптомное.

**Этиология.** Возбудитель — респираторно-синцициальный вирус рода *Pneumovirus* подсемейства *Pneumovirinae* — относится к РНК-содержащим вирусам, обладает способностью формировать в культуре гигантские клетки и синцитий.

**Естественный резервуар вируса** — человек и приматы.

**Путь передачи** — воздушно-капельный, реже контактный.

**Патогенез.** Инкубационный период — 3–6 дней.

**Путь проникновения.** Возбудитель чаще всего попадает на слизистую оболочку верхних дыхательных путей.

**Воздействие.** Возбудитель реплицируется в эпителии воздухоносных путей, вызывая гибель заражённых клеток.

**Реакция иммунной системы.** Респираторно-синцициальный вирус проявляет выраженные иммуносупрессивные свойства, вызывает развитие иммунопатологии.

**Особенности протекания.** Практически всегда *первичный очаг* инфекции локализован в верхних дыхательных путях, где развивается поражение *слизистых оболочек носа и глотки* с развитием ОРВИ (у детей старшего возраста и взрослых вирус не распространяется из очага первичного поражения и на этой стадии процесс останавливается).

**У детей младше 8 мес.** Очевидно, из-за отсутствия IgA в дыхательных путях вирус проникает в нижние отделы дыхательных путей и лёгочную паренхиму, вызывая поражение слизистой оболочки бронхоолит (*бронхоолит*). Закупорка бронхоолит воспалительным экссудатом приводит к возникновению воспаления в нижележащих отделах (*бронхопневмония*).

**Распространение.** Вовлечение лёгочной ткани происходит при попадании мокроты, содержащей вирионы, в дистальные отделы дыхательных путей либо вследствие диссеминирования по кровеносным и лимфатическим сосудам.

**Клинически** характерны слабо выраженные симптомы интоксикации, сухой приступообразный кашель, умеренно выраженная гиперемия мягкого нёба, нёбных дужек.

## Патоморфология

**Микроскопически:** *очаговый некроз, десквамация эпителия* (с нарушением функций мукоцилиарного транспорта), *пролиферация эпителия* дыхательных путей и альвеолярных ходов в виде *симпластов* или *сосочков*. Гибель и слущивание эпителия воздухоносных путей вызывают развитие обструктивного компонента, которому способствуют эпителиальные пролифераты. Вследствие бронхообструкции развиваются *ателектазы* и *острая эмфизема*. Резко выражена клеточная интерстициальная инфильтрация. В составе экссудата в альвеолах находят большое количество крупных клеток, образующих симпласты.

**Иммунофлюоресценция** выявляет Ag респираторно-синцициального вируса в симпластах и сосочковых разрастаниях бронхов.

**Прогноз** у детей старшего возраста и взрослых благоприятный. У детей раннего возраста в тяжёлых случаях наступает смерть от пневмонии и лёгочных осложнений (вызваны вторичной инфекцией), а также от генерализации инфекции.

## АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Аденовирусная инфекция [МКБ: A08.2 Аденовирусный энтерит, A85.1+ Аденовирусный энцефалит (G05.1\*), A87.1+ Аденовирусный менингит (G02.0\*), B30.0+ Кератоконъюнктивит, вызванный аденовирусом (H19.2\*), B30.1+

Конъюнктивит, вызванный аденовирусом (H13.1\*), B97.0 Аденовирусы как причина болезней, классифицированных в других рубриках] — группа ОРВИ, которая характеризуется поражением дыхательных путей, конъюнктивы, лимфоидной ткани зева и глотки, реже — кишечника и лимфоузлов брюшной полости. Аденовирусная инфекция высоко контагиозна, чаще наблюдается у новорождённых и детей (около 75%); при этом 35–40% регистрируются у детей до 5 лет, остальные — у детей в возрасте до 14 лет.

**Этиология.** Возбудители — ДНК-содержащие вирусы семейства *Adenoviridae*.

**Источник инфекции:** больные и носители.

**Пути передачи:** воздушно-капельный и контактный.

**Патогенез.** Инкубационный период — 4–5 сут.

**Путь проникновения.** Вирус попадает на конъюнктиву, слизистую дыхательных путей, реже кишечника.

**Внедрение.** Вирус проникает в ядро эпителиальной клетки, где происходит его репродукция.

**Распространение.** После появления первых симптомов развивается непродолжительная вирусемия (вирусы, вызывающие латентные поражения, циркулируют в крови до 3 нед).

**Воздействие** — *цитопатическое* — проявляется в формировании внутриядерных включений, которые состоят из вирусных частиц.

**Осложнения.** Возможны *генерализация* процесса и присоединение вторичной инфекции.

**Клинически** характерны: головная боль, недомогание и чувство разбитости, боль в горле, кашель, лихорадка (от умеренной до высокой), рвота, диарея, циститы. *Пневмония* наиболее часто возникает в закрытых контингентах. Типичные признаки заболевания — фарингит, ринит, хрипы, тошнота, рвота. Основной метод диагностики — лабораторный.

#### Патоморфология

**Лёгкая форма:** *острый риноларинготрахеобронхит, фарингит, регионарный лимфаденит, острый конъюнктивит.*

**Макроскопически:** слизистая оболочка дыхательных путей отёчна, гиперемирована.

**Микроскопия.** Наблюдают лимфогистиоцитарную инфильтрацию, диапедезные кровоизлияния и выраженную десквамацию эпителия (в цитоплазме их содержатся *фуксинофильные включения*, а в ядрах — *включения вируса* — аденовирусные клетки). Возможен облитерирующий бронхиолит.

У детей 1-го года жизни может возникать *пневмония*. В альвеолах обнаруживается экссудат из жидкости и белка с незначительной примесью клеток (макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов и слущенного эпителия), обнаруживают также аденовирусные клетки и реже — гиалиновые мембраны. В интерстиции — клеточная инфильтрация и пролиферация.

**Тяжёлая форма.** Развивается *генерализация* с поражением эпителия кишечника, печени, почек, мочевыводящих путей, поджелудочной железы, ганглиозных клеток головного мозга. При этом находят нарушения микроциркуляции, воспаление и типичные *аденовирусные клетки*. Присоединение вторичной инфекции сопровождается развитием нагноений и некрозов.

**Прогноз** благоприятный, заболевание проходит самостоятельно практически без осложнений, исключая детей раннего возраста. У детей заболевание протекает в тяжёлой форме, иногда с летальным исходом. Образование бронхоэктазов и хронизацию лёгочного процесса (как осложнения пневмонии) наблюдают только у детей. Тяжёлое течение и летальный исход возможны также у больных с нарушениями иммунитета. Как **осложнение** при присоединении *вторичной инфекции* развиваются отит, синусит, ангина, пневмония. **Смерть** может наступить от *аденовирусной пневмонии, генерализации и лёгочных осложнений*, связанных со вторичной инфекцией.

## Натуральная оспа

Натуральная оспа (МКБ: B03 Оспа) — острое контагиозное вирусное заболевание из группы карантинных инфекций, протекающее с выраженной интоксикацией, кожными высыпаниями, поражением лёгких, реже — других органов. В настоящее время заболевание ликвидировано. Последний случай оспы зарегистрирован в 1977 г. в Сомали.

**Этиология.** Возбудитель — ДНК-содержащий вирус натуральной оспы рода *Orthopoxvirus*. Известно 2 штамма вируса: первый вызывает классическую оспу (*variola major*) с летальностью более 50%, второй — алястрим (*variola minor*) с более лёгким течением и летальностью не более 1%.

**Пути передачи:** воздушно-капельный и контактный.

**Источник инфекции:** больной человек.

**Патогенез.** Натуральная оспа — экзогенная моноциклическая инфекция.



**Путь проникновения.** Входные ворота — слизистая оболочка дыхательных путей. Инкубационный период — 5–15 сут (короче при контактном заражении).

**Внедрение.** Вирус проникает и размножается в клетках эпителия слизистых оболочек.

**Распространение.** Возбудитель проникает в кровь (первичная вирусемия), инфицируя различные ткани и органы, где размножается. Затем вновь с током крови (вторичная вирусемия) достигает кожи и слизистых.

**Воздействие.** Размножение вируса вызывает характерные поражения кожи и слизистых оболочек, первоначально папулёзные и трансформирующиеся в везикулёзно-пустулёзные.

**Клинические проявления:** головные боли, лихорадка, миалгии, поражения ЦНС. Вторичная лихорадочная волна обусловлена присоединением бактериальных суперинфекций и резорбцией пирогенных продуктов, образующихся при некрозе тканей. Симптомы разделяют на три стадии: предвестников (2–4 сут), высыпаний (4–5 сут) и нагноений (7–10 сут); период выздоровления составляет 20–30 сут. На 4-е сут заболевания температура тела снижается, улучшается самочувствие больного и появляются характерные высыпания. Элементы сыпи представлены пятнами, превращающимися в папулы, затем в везикулы и на 7–8-е сут заболевания — в пустулы. К этому времени температура тела вновь повышается, состояние больного ухудшается. На 14-е сут пустулы превращаются в корочки, после отпадения которых остаются рубцы. По тяжести течения выделяют *тяжёлую форму* (геморрагическая и сливная оспа), *среднюю* (дискретная оспа) и *лёгкую* (оспа без сыпи и вариолоид).

### Патоморфология

Различают 3 основные формы поражений: папулопустулёзную, геморрагическую и вариолоид.

- **Папулопустулёзная форма:** *папулопустулёзная сыпь* на коже головы, шеи, груди и спине. В слизистой дыхательного и пищеварительного трактов на фоне катаральных изменений наблюдаются *везикулы* и *пустулы*, часто с изъязвлением. В лёгких, яичках, реже в костном мозге и лимфоидной ткани возникают *мелкие очажки некроза, полнокровие, кровоизлияния*.

**Макроскопически:** на коже вначале образуются *папулы*, которые затем превращаются в пузырьки (везикулы) и гнойнички — *пустулы*. На 3-й нед они заживают, оставляя *рубчики* («оспины») разного размера, что зависит от глубины и обширности деструктивного процесса.

**Микроскопия:** полнокровие и отёк дермы, незначительная периваскулярная клеточная инфильтрация (на ранних сроках). Позже развиваются пролиферация, набухание, гидropическая и *баллонная дистрофия* клеток мальпигиева слоя эпидермиса («баллонизирующая дегенерация» эпидермиса). Поражённые клетки эпидермиса, сливаясь, образуют пузырьки, разделённые тяжами сдавленных, дистрофичных эпителиальных клеток (*ретикулярная дегенерация*). В окрашенных мазках выявляются колонии вируса — тельца Пашена–Гварнери в цитоплазме эпителиальных клеток.

**ЭМ:** в содержимом везикул выявляются характерные вирусы.

- **Геморрагическая форма** отличается тем, что к папулам и пустулам присоединяются сливные и крупнопятнистые *кровоизлияния*, а выраженный отёк кожи и полнокровие приводят к образованию множества пузырей. При вскрытии пузырей появляются кровотокающие дефекты кожи («чёрная оспа»). Эта форма характеризуется тяжёлым течением и высокой летальностью, что обусловлено формированием множественных очагов поражений, сопровождающихся геморрагиями, отёками и некрозом.
- **Вариолоид** — лёгкая форма оспы, которая у ревакцинированных лиц может протекать и без сыпи. Эта форма может провоцировать скрыто протекающие болезни и вызывать обострения хронических заболеваний.

**Прогноз** у привитых благоприятный. Геморрагическая форма чаще заканчивается летально.

**Осложнения:** энцефалиты, пневмонии, поражения глаз (развитие гнойников в конъюнктиве с разрушением роговицы и развитием слепоты), слизистой среднего уха (заканчивается глухотой), присоединение вторичной инфекции с развитием флегмоны кожи, сепсиса.

**Смерть** наступает от присоединения бактериальной инфекции и оспенного токсикоза.

## Риккетсиозы

Риккетсиозы — группа заболеваний (антропозоонозы), вызываемых патогенными риккетсиями, переносчики — вши, блохи и клещи, у которых в естественных условиях наблюдаются риккетсиозы. Кроме них, могут болеть некоторые дикие и домашние животные (резервуар риккетсиозной инфекции в природе). Основоположник современного учения о риккетсиозах — бразильский бактериолог да Роха-Лима, впервые применивший термин «риккетсия» для обозначения возбудителя сыпного

тифа. Больной человек является источником инфекции только при эпидемическом сыпном тифе и волынской лихорадке. Остальные риккетсиозы — *эндемические инфекции*, наблюдаются только в районах соответствующих природных очагов инфекции — энзоотии [120].

**Этиология.** Семейство *Rickettsiaceae* представлено небольшими плеоморфными (палочки, кокки и диплококки) микроорганизмами. Подавляющее большинство патогенных для человека риккетсий входит в состав родов *Rickettsia*, *Rochalimaea* и *Coxiella*; спорадические заболевания также вызывают виды семейства *Ehrlichia* (*E. chaffeensis* и *E. sennetsu*).

### ПАТОГЕНЕЗ

Патогенные риккетсии образуют **токсические вещества**, играющие важную роль в патогенезе риккетсиозов. Всем патогенным видам присущи **гемолитические свойства** в отношении эритроцитов. Патогенез всех риккетсиозов (исключая Q-лихорадку) носит черты несомненного сходства.

• **Путь проникновения** — с укусом членистоногого-переносчика или заноса инфицированных фекалий в место укуса (например, при расчёсывании). Возбудитель активно размножается в эндотелии прилегающих капилляров; эта **стадия раннего размножения** составляет **инкубационный период** заболевания длительностью 7–10 сут.

В течение нескольких первых суток инкубационного периода в месте укуса развивается реакция ГЗТ, иногда сопровождаемая лимфаденопатией.

Затем риккетсии диссеминируют по лимфотоку; до развития иммунных реакций основной барьер для возбудителя — фагоциты (преимущественно макрофаги), поглощающие их спонтанно. Однако неопсонированные риккетсии способны выживать и размножаться в их цитоплазме, так как синтезируют **фосфолипазы**, разрушающие фагосомы; следствие этого — воспалительные реакции в лимфатических узлах.

• **Распространение.** Через 7–10 сут возбудитель диссеминирует гематогенно, внедряясь в клетки эндотелия.

• **Воздействие.** Активное размножение риккетсий в ядрах и цитоплазме эндотелиальных клеток вызывает *вакулиты* с образованием периваскулярных мононуклеарных инфильтратов. Поражённые клетки содержат риккетсии в виде телец включения (тельца включения, или клетки Музера); при этом риккетсии Провацекка чаще расположены в цитоплазме,

а риккетсии Риккетса — в ядрах заражённых клеток.

По мере диссеминирования возбудителя *поражения сосудов принимают генерализованный характер*, что обуславливает клинические проявления — на коже появляется пятнисто-папулёзная сыпь, в сосудах отмечают диссеминированный *тромбоз* с развитием *ишемии* и *некротических изменений* в периваскулярных тканях.

Генерализованное поражение эндотелия приводит к повышению проницаемости сосудов, появлению *отёков* и *геморрагий* с развитием *гипотензивного шока*; повреждение эндотелиоцитов *активирует свёртывающую систему* крови с возможным формированием ДВС-синдрома. Смерть пациентов обуславливают **острая сердечная недостаточность** (основная причина), **поражения ЦНС** либо **расстройства кровообращения**, опосредованно приводящие к сердечной недостаточности.

**Классификация.** Согласно предложению П.Ф. Здродовского, по характеру вызываемых поражений представителей рода риккетсий разделяют на нижеперечисленные группы:

Группа возбудителей сыпного тифа (группа вшиноблошиного сыпного тифа) включает *R. prowazekii* и *R. typhi*. Возбудители размножаются только в цитоплазме; склонны к обильному размножению с образованием клеток Музера, первичный аффект отсутствует

- Эндемический (крысиный сыпной тиф, МКБ: A75.2 Тиф, вызываемый *Rickettsia typhi*)
- Пятнистая лихорадка Скалистых гор (МКБ: A77.0 Пятнистая лихорадка, вызываемая *Rickettsia rickettsii*)
- Марсельская лихорадка (МКБ: A77.1 Пятнистая лихорадка, вызываемая *Rickettsia conorii*)
- Клещевой сыпной тиф (МКБ: A77.2 Пятнистая лихорадка, вызываемая *Rickettsia siberica*)
- Североавстралийский тиф (МКБ: A77.3 Пятнистая лихорадка, вызываемая *Rickettsia australis*)
- Везикулярный (осповидный) риккетсиоз (МКБ: A79.1 Осповидный риккетсиоз, вызываемый *Rickettsia akari*)
- Лихорадка цуцугамуши (МКБ: A75.3 Тиф, вызываемый *Rickettsia tsutsugamushi*)
- Q-лихорадка (МКБ: A78 Лихорадка Ку)
- Волынская лихорадка (МКБ: A79.0 Окопная лихорадка)
- Клещевой пароксизмальный риккетсиоз (МКБ: A79.0 Окопная лихорадка).

В патологии человека особенно большое значение имеют эпидемический сыпной тиф, спорадический сыпной тиф и Q-лихорадка.

### ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ СЫПНОЙ ТИФ

Эпидемический (или вшивый) сыпной тиф (МКБ: A75.0 Эпидемический вшивый тиф, вызываемый *Rickettsia prowazekii*) — острый лихорадочный риккетсиоз, характеризуется поражением мелких сосудов, головного мозга, интоксикацией и распространённой розеолезно-петехиальной сыпью. Первое клинико-эпидемическое описание заболевания принадле-

жит Фракасторо (1546 г.) во время эпидемии в Европе; но лишь в середине XIX в. [благодаря работам Мёрчисона (1862 г.), С.П. Боткина (1868 г.) и Гризингера (1887 г.)] сыпной тиф был выделен в отдельную нозологическую единицу, дифференцирующую его от других «тифозных» поражений. Инфекционная природа заболевания и циркуляция возбудителя в крови доказаны О.О. Мочутковским (1876 г.) в опыте самозаражения кровью больного. Чаще регистрируют весной и летом. Смертность среди нелеченых пациентов — 10–60%. Эпидемия наибольшего масштаба зарегистрирована в России в период с 1914 по 1922 г., когда заболели более 25 млн. человек и 3 млн. погибли.

**Этиология.** Возбудитель — грамтрицательная бактерия *Rickettsia prowazekii*. Эпидемический сыпной тиф распространён повсеместно; *источник инфекции* — больной человек, эпидемическую опасность представляет начиная с последних 2–3 дней инкубационного периода и до 7–8 сут после нормализации температуры тела. *Путь передачи* — трансмиссивный, *переносчик* — платяные, реже головные вши. *Ворота инфекции* — мелкие повреждения кожи. Вошь заражается от больного тифом человека, а при укусе здоровых распространяет риккетсии (укус вызывает зуд, расчёсы кожи — втирание инфицированных фекалий). В отличие от прочих риккетсиозов, не имеет истинных эндемических очагов. Характерно сезонное увеличение заболеваемости в зимне-весенний период. В настоящее время болезнь регистрируют в основном в развивающихся странах Африки, Азии, Южной и Центральной Америки.

### Патогенез

**Путь проникновения.** Риккетсии попадают в кровоток с укусом переносчика или при втирании в ранку инфицированных фекалий. Инкубационный период — 7–14 дней.

**Распространение.** Попадание риккетсий в кровь сопровождается генерализованным поражением эндотелия сосудов микроциркуляторного русла различных органов, особенно резко выраженное в продолговатом мозге.

**Воздействие.** Размножаются риккетсии в эндотелии сосудов, вызывая *гранулематозную воспалительную реакцию* и *сегментарный* или *круговой некроз*. По мере диссеминирования возбудителя поражение сосудов принимает *генерализованный характер*, что обуславливает клинические проявления: на коже появляется *пятнисто-папулёзная сыпь*, в сосудах отмечают *диссеминированный тромбоз* с развитием *ишемии* и *некротических изменений* в периваскулярных тканях. Генерализованное поражение эндотелия приводит

к повышению проницаемости сосудов, появлению *отёков* и *геморрагий* с развитием *шока*; повреждение эндотелиоцитов *активирует свёртывающую систему* с возможным формированием ДВС.

**Динамика заболевания.** Развиваются *поражения ЦНС* (менингоэнцефалиты, параличи и парезы сфинктеров) и *ССС* (генерализованный васкулит), связанные с токсикопаралитическим поражением мелких сосудов с последовательным угнетением вазомоторного центра, симпатической нервной системы и надпочечников, что приводит к падению АД, нарушениям сердечной деятельности, дыхания и к смерти.

Возбудитель способен десятилетиями сохраняться в организме реконвалесцентов и при снижении иммунитета вызывать отдалённые рецидивы в виде болезни Брилля–Цинссера.

**Клинические проявления.** Для симптомокомплекса заболевания характерны *лихорадка, сильная головная боль, миалгия, сыпь* (первоначально появляется на туловище, позднее распространяется на конечности). При осмотре больных отмечают гиперемии кожи лица, шеи, верхнего отдела грудной клетки. Сосуды склеринъекцированы («синдром кроличьих глаз»); на 3-и сутки появляются пятна Киари–Авцины (багрово-синеватые пятна на переходной складке конъюнктивы). Ранний признак — *энантема Розенберга* в виде петехий на слизистой оболочке мягкого нёба и язычка (выявляют у 90% больных). В первом периоде заболевания *лихорадка постоянная*, а с 9–11-х сут — *ремиттирующая*; на пике развития температура тела достигает 40–41 °С.

### Патоморфология

**Макроскопически** характерных изменений не наблюдают. На коже и конъюнктиве — *красновато-коричневая сыпь* в виде пятен и точек. Мягкие мозговые оболочки тусклые, отёчные, головной мозг полнокровный, увеличена и полнокровна селезёнка, дистрофия паренхиматозных органов.

**Микроскопия.** В паренхиматозных органах, коже и ЦНС — **сыпнотифозный васкулит**. Вначале обнаруживают *набухание, деструкцию и слущивание эндотелия* и *тромбы* в артериолах и капиллярах, затем нарастает *пролиферация клеток* (эндотелия, адвентициальных, перицитов), появляются *экстравазаты* (преимущественно из лимфоцитов и единичных нейтрофилов) и *очаговый некроз* стенок сосудов. В зависимости от преобладания тех или иных процессов различают: *бородавчатый эндovasкулит, пролиферативный и некротический васкулит*, при их сочетании — *деструктивно-пролиферативный эндотромбоваскулит*.

Очаги эндо- и периваскулярной инфильтрации имеют вид узелков — **сыпнотифозные гранулёмы** Попова (впервые были описаны им в ЦНС в 1875 г.). Они обнаруживаются во всех органах, за исключением печени, селезёнки, лимфоузлов и костного мозга, хотя имеют несколько разное строение и считаются наиболее типичным признаком сыпного тифа. В ЦНС и симпатических ганглиях гранулёмы состоят из пролиферирующих клеток микроглии — **глиогранулёматоз**, в коже — из пролиферирующих клеток эндотелия, адвентиции, перицитов и периваскулярных инфильтратов из лимфоцитов с примесью единичных нейтрофилов. Сыпнотифозная экзантема также связана с васкулитом и формированием гранулём. При тяжёлом течении преобладают некротические васкулиты и появляются множественные геморрагии.

В головном мозге на фоне нарушений микроциркуляции (гиперемия, стазы) на 2-й нед появляются гранулёмы, которые локализуются в сером веществе продолговатого мозга и моста, ножках мозга, подкорковых узлах, задней доле гипофиза, наблюдаются также дистрофия нейронов и периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов и плазмочитов, эти изменения расценивают как **энцефалит**. Изменения исчезают на 6-й нед заболевания. В мозговых оболочках — отёк, полнокровие, незначительная инфильтрация (**серозный менингит**).

В симпатической нервной системе также развиваются сходные воспалительные изменения с более выраженными поражениями нейронов (**ганглионит**). Развитие воспаления в ПНС приводит к **невритам**.

В сердце наблюдают **интерстициальный миокардит** с очаговой инфильтрацией стромы лимфоцитами и плазмочитами и формированием гранулём. Реже воспаление носит диффузный характер. Могут поражаться артерии крупного и среднего калибра с развитием **некроза** (эндотелия, реже — мышечной оболочки) и **тромбоза**, которые приводят к нарушениям гемодинамики в различных органах (**гангрена, инфаркты, кровоизлияния**).

В эндокринных железах развиваются **межуточное воспаление, васкулиты, гранулёмы**. В мозговом веществе надпочечников — **очаги некрозов и кровоизлияния**.

**Прогноз** неблагоприятный. Смерть больных наступает от **острой сердечной недостаточности** (основная причина) и разнообразных **осложнений**, связанных с изменениями в ЦНС и сосудах (расстройства кровообращения, также опосредованно приводящие к сердечной недостаточности). Часто развиваются трофические расстройства. Так, в коже и подкожной клетчатке возникают очаги некроза (**пролежни, олеогранулёмы**). Возможно **вторичное инфицирование** (гнойный отит, паротит, пневмония, сепсис). Наивысшая летальность

наблюдается у людей старше 40 лет. У детей сыпной тиф протекает легко, летальность низкая.

## Кишечные инфекции

Кишечные инфекции — группа заболеваний, для которых основной путь заражения — фекально-оральный. К ним относятся брюшной тиф, шигеллёз (дизентерия), сальмонеллёз, иерсиниоз, холера.

### БРЮШНОЙ ТИФ

Брюшной тиф (МКБ: A01.0 Брюшной тиф) — острое инфекционное заболевание (антропоноз), характеризуется язвенным поражением лимфатического аппарата тонкой кишки, бактериемией; проявляется интоксикацией, типичной лихорадкой, розеолезными высыпаниями на коже, увеличением печени и селезёнки. Характерна летне-осенняя сезонность.

**Этиология.** Возбудитель инфекции *Salmonella typhi* — аэробная грамотрицательная палочка семейства энтеробактерий. Источники инфекции — больные люди и бактерионосители. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют бактерионосители и больные со стёртыми и лёгкими формами заболевания. Хронические бактерионосители — основной резервуар инфекции в природе. Путь заражения — фекально-оральный, наиболее часто возбудитель передаётся через молоко, молочные и мясные продукты. В возникновении эпидемических вспышек брюшного тифа основное значение имеет водный фактор. Контактнo-бытовой и пищевой пути передачи обуславливают спорадические случаи заболевания.

### ПАТОГЕНЕЗ

**Путь проникновения.** Сальмонеллы не могут самостоятельно проникать в эпителиальные клетки ЖКТ, а попадают в них посредством эндоцитоза в дистальном отделе тонкого кишечника.

**Распространение.** Бактерии мало приспособлены к размножению в эпителии и, достигая базальной мембраны, попадают в *l. propria*, откуда они проникают по лимфатическим путям в групповые и солитарные лимфатические узелки и регионарные лимфоузлы, где размножаются в макрофагах. Прорвав лимфатический барьер, сальмонеллы попадают в кровь (бактериемия). В результате бактерицидного действия крови часть микробов гибнет, выделяя эндотоксин.

**Воздействие.** Эндотоксин угнетает деятельность ЦНС (отсюда термин «тиф», от греч. *typhos* — туман, спу-

танное сознание). Воздействие эндотоксина может привести к развитию *миокардиодистрофии* и *инфекционно-токсического шока*. Затем микроорганизмы проникают в кровь (бактериемия наблюдается на 1-й нед болезни) и начиная со второй недели в крови определяются АТ к *S. typhi* (реакция Видаля); в этот период больной наиболее заразен (выделение возбудителей происходит с потом, мочой, жёлчью, калом, молоком — при лактации). Бактериемия вызывает *генерализованное инфицирование* различных органов (жёлчного пузыря, почек, печени, костного мозга, твёрдых мозговых оболочек и др.). Инфицирование различных органов сопровождается гибелью и слушиванием клеток либо образованием абсцессов. Возбудитель поселяется в жёлчных путях и усиленно там размножается (*бактериохолия*). Попадание сальмонелл с жёлчью в тонкую кишку приводит к вторичной инвазии эпителия кишечника (особенно групповых и солитарных фолликулов, вызывая их *воспаление и некроз*).

**Клинические проявления.** Различают периоды — инкубационный (в среднем 12–14 сут), начальный (4–7 сут), разгара болезни (1–2 нед), разрешения болезни (до 1 нед) и реконвалесценции (2–4 нед). Характерны лихорадка, интоксикация (анорексия, головная боль и бессонница, на высоте возможно развитие делирия, психотических состояний и расстройств сознания — *status typhosus*), поражение ЖКТ — утолщённый, обложенный серо-коричневым налётом язык с отпечатками зубов на боковых поверхностях (*тифозный язык*), возможен жидкий стул, но чаще — запор и метеоризм, *колотиф*. Типична розеолезная сыпь, выступающая над поверхностью кожи (*roseola elevata*), необильная, дискретная, появляется на 8–12-й день болезни, локализуется на коже груди и живота, сохраняется в течение 3–4 сут и исчезает бесследно. Могут развиваться гепатоспленомегалия, поражения ЦНС (менингиты и менингоэнцефалиты серозного и гнойного характера); ССС (брадикардия и дикротия пульса, умеренная артериальная гипотензия); органов дыхания (инфильтративные формы пневмоний, *пневмотиф*) и почек (симптомы нефрита или гемолитико-уремического синдрома, *нефротиф*). Возможны атипичные, стёртые, субклинические формы. По степени тяжести: лёгкая, среднетяжёлая и тяжёлая формы. По течению: неосложнённое, с осложнениями и рецидивами.

#### Патоморфология

- **Местные изменения** наблюдают в слизистой оболочке и лимфоидном аппарате тонкой кишки (рис. 21-2 на вклейке). Наиболее типичен *илеотиф*, который протекает в 5 стадий, каждая из которых длится около 1 нед.

**1. Стадия мозговидного набухания.** *Макроскопически*: на фоне катарального воспаления слизистой оболочки (энтерит) солитарные фолликулы увеличены в размерах, набухшие, серо-красного цвета, выступают в просвет кишки, поверхность их изрезана, образуя борозды и извилины (напоминает поверхность мозга). *Микроскопически* наблюдается пролиферация моноцитов, гистиоцитов и ретикулярных клеток во всех слоях стенки кишки, но особенно выраженная в области лимфоидного аппарата. Типично образование брюшнотифозных гранулём из пролиферирующих крупных макрофагальных клеток (брюшнотифозные клетки, фагоцитирующие *S. typhi*), вытесняющих лимфоидные элементы.

**2. Стадия некроза.** *Макроскопически* наблюдают вначале поверхностный, а затем и более глубоко проникающий некроз, который может достигать мышечной и реже — серозной оболочки. Некротические массы приобретают зеленовато-оливковый цвет (вследствие имбибиции жёлчью). *Микроскопически* наблюдают отёк и демаркационное воспаление вокруг очагов некроза в области лимфоидных фолликулов с геморрагическим и жёлчным пропитыванием. В интрамуральных сплетениях — дистрофия ганглиозных клеток и волокон.

**3. Стадия изъязвления** начинается с отторжения некротических масс, формируются *грязные язвы* с неровной, тусклой поверхностью. Появление их регистрируется вначале в дистальном отделе подвздошной кишки.

**4. Стадия чистых язв** характеризуется завершением отторжения некротических масс и образованием овальных или округлых язв с ровными и слегка закруглёнными краями и гладким дном.

**5. Стадия заживления** завершается формированием нежных рубчиков на месте язв и постепенным восстановлением лимфоидной ткани кишки.

В *лимфоузлах брыжейки* наблюдаются аналогичные изменения. Вначале узлы увеличиваются в размерах, становятся полнокровными, в них наблюдается пролиферация моноцитов и ретикулярных клеток с вытеснением лимфоидных элементов. Затем формируются брюшнотифозные гранулёмы с последующим некрозом, организацией и петрификацией некротических масс.

- **Общие изменения** проявляются в виде брюшнотифозной сыпи и гранулём в различных органах (селезёнке, лимфоузлах, костном мозге, лёгких, жёлчном пузыре, почках), наблюдаются также гиперплазия селезёнки и дистрофия паренхиматозных органов.

**Брюшнотифозная сыпь** имеет розеолезный характер, локализуется на коже груди и живота. При микроскопии наблюдают гиперемию, лимфоцитарные инфильтраты в сосочковом слое, в эпидермисе — явления гиперкератоза.

**Селезёнка** при брюшном тифе резко увеличена (в 3–4 раза), даёт обильный соскоб. При микроскопии наблюдают гиперплазию красной пульпы, пролиферацию моноцитов и ретикулярных клеток с формированием брюшнотифозных гранулём.

### Исходы и осложнения

При своевременном и адекватном лечении брюшного тифа и его осложнений прогноз благоприятный. Течение брюшного тифа — рецидивирующее. Рецидивы появляются в первые 1,5–3 нед периода реконвалесценции, а иногда позже — через 2–3 мес нормальной температуры тела их может быть несколько — от 1 до 9 (чаще — один). Каждый рецидив сопровождается бактериемией, и его клиническая картина не отличается от таковой при основной волне болезни. Принципиальное отличие — короткая продолжительность проявлений (7–10 дней).

### Осложнения

#### • Кишечные

*Кишечное кровотечение* развивается на 2–3-й неделе болезни, при массивном кровотечении возможны *анемия* и летальный исход.

*Перфорация кишечника* происходит на 3–4-й неделе болезни, может быть единичной и множественной. Как следствие, развивается *перитонит*. Причиной его могут быть также некрозы лимфоузлов и селезёнки.

#### • Внекишечные

*Инфекционно-токсический шок* характерен для тяжёлых форм, наблюдают в течение 1-й недели заболевания.

*Пневмония* обычно вызывается пневмококком, стафилококком (чаще в нижних долях), реже брюшнотифозной палочкой (*пневмотиф*).

*Гнойный перихондрит гортани* с развитием пролежней и пищеводных свищей возникает у ослабленных больных.

*Восковидный (ценкеровский) некроз* прямых мышц живота.

*Остеомиелит, внутримышечные абсцессы* развиваются относительно поздно.

Реже наблюдают холецистохолангит, тромбофлебит, менингит, паротит, артрит, пиелонефрит, сепсис, инфекционный психоз, поражение периферических нервов.

**Смерть** больных наступает от осложнений.

### САЛЬМОНЕЛЛЕЗ

Сальмонеллёз (МКБ: A02 Другие сальмонеллёзные инфекции) — острое инфекционное заболевание человека и животных (антропозооноз) с преимущественным поражением ЖКТ (реже наблюдают генерализованные формы), вызываемое сальмонеллами. Наиболее часто термин «сальмонеллёз» применяют к гастроэнтеритам, вызванным этими бактериями. Заболевания регистрируют повсеместно, в тёплый сезон (с мая по

ноябрь) отмечают подъём заболеваемости. Пик частоты приходится на июль–ноябрь. Выделение сальмонеллы происходит только в 1–10% случаев. Чаще развивается у лиц старше 70 и моложе 20 лет, самая высокая частота у детей до 1-го года жизни.

**Этиология:** возбудители — граммотрицательные бактерии рода *Salmonella* семейства *Enterobacteriaceae*. Основной возбудитель — *Salmonella enterica*, подвиды *typhimurium*, *heidelbergii*, *enterica*, *derby*. **Пути передачи** — контаминированные пищевые продукты и вода (реже отмечают контактный).

### ПАТОГЕНЕЗ

**Путь проникновения.** Сальмонеллы проникают в эпителиальные клетки ЖКТ посредством эндоцитоза.

**Распространение.** Бактерии мало приспособлены к размножению в эпителии и, достигая базальной мембраны, проникают в собственную пластинку слизистой оболочки, затем в лимфатические групповые и солитарные узелки и регионарные лимфоузлы, где размножаются в макрофагах и попадают в кровь (бактериемия). Бактериемия встречается часто, но обычно бывает кратковременной.

**Воздействие.** Размножение возбудителей в слизистой оболочке вызывает развитие местной воспалительной реакции и приток жидкости в очаг поражения. Считают, что проявления диарейного синдрома обусловлены выработкой энтеротоксинов, повышающих уровень цАМФ, активирующих синтез Пг либо нарушающих синтез белка (подобно токсинам шигелл). Эндотоксин оказывает *пирогенное*, *вазопаралитическое* и *цитотоксическое* воздействие.

**Клиническая картина.** Инкубационный период варьирует от 2–6 ч до 2–3 сут (в среднем — 7–24 ч). Начало заболевания острое: повышается температура тела, появляются озноб, диспептические расстройства (повторная многократная рвота, боли в животе, обильный водянистый жидкий стул, частота стула не превышает 10–15 /сут). В начальном периоде болезни на первый план выступают симптомы интоксикации (слабость, головная боль, ознобы и др.), симптомы поражения ЖКТ регистрируют гораздо реже. Отмечают также вялость, увеличение печени и селезёнки, бледность кожных покровов и инъекцию склер. На коже груди и живота может появиться розеолезная сыпь.

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

• **Гастроинтестинальная форма** (токсическая). При гастроинтестинальной форме сальмонеллёза в патологический процесс вовлекаются все отделы ЖКТ, развивается *острейший гастроэнтерит*. По течению

заболевание похоже на холеру, сопровождается развитием резкого обезвоживания. Характерны также *дистрофия* и *некроз кардиомиоцитов* и *поражение почек*. Причиной развития ОПН может быть нарушение кровообращения почек наряду с изменениями водно-электролитного баланса. Наибольшие отклонения отмечают при развитии инфекционно-токсического шока. Дегидратация, дисбаланс электролитов, нарушение микроциркуляции, а также гормональные сдвиги обуславливают развитие нарушений кислотно-основного равновесия (вплоть до метаболического ацидоза). В тяжёлых случаях развитие ДВС-синдрома может осложниться *сегментарными некрозами тонкой кишки* и *перитонитом*.

- **Генерализованная форма** (септическая) — сальмонеллёзный сепсис с формированием метастатических гнойников во многих органах (лёгкие, головной мозг, печень), развивается на фоне иммунодефицита.
- **Брюшнотифозная форма** характеризуется изменениями, сходными с брюшным тифом, но менее выраженными. Наиболее часто их находят в тонком кишечнике, лимфоузлах и селезёнке. Кишечные осложнения наблюдаются реже.
- **Бактерионосительство** рассматривают как субклиническую форму сальмонеллёза.

**Прогноз** благоприятный при своевременном лечении, осложнения чаще развиваются у детей и стариков. **Осложнения** (при неадекватном лечении) — *дегидратационный* и *инфекционно-токсический шок*, *гнойные осложнения*, *дисбактериоз*.

## ШИГЕЛЛЕЗ

Шигеллёз (дизентерия; МКБ: А03 Шигеллёз) — острое инфекционное заболевание, характеризующееся симптомами общей интоксикации и поражением преимущественно дистального отдела толстой кишки. У части больных может переходить в хроническую форму.

**Этиология:** возбудители — граммотрицательные неподвижные (родовой признак) бактерии рода *Shigella* семейства *Enterobacteriaceae*. Разновидности: *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*. В Индии преобладают поражения, вызванные *Shigella boydii*, в России — *Shigella flexneri*.

**Единственный природный резервуар** шигелл — человек. Вероятность развития заболевания более высока у лиц с ослабленной резистентностью и патологией ЖКТ.

**Источник инфекции** — больные лица и бактерионосители; период носительства — 1–4 нед, но может удлиняться.

**Пути передачи** — фекально-оральный и контактно-бытовой, через воду, пищевые продукты. Определённую роль играют насекомые-переносчики — мухи, тараканы, переносящие возбудитель конечностями на пищевые продукты. Дизентерию регистрируют

в течение всего года с подъёмом заболеваемости в тёплый сезон.

## ПАТОГЕНЕЗ

- **Путь проникновения.** Шигеллы проникают в ЖКТ и в клетки слизистой оболочки толстой кишки.
- **Воздействие.** Поражения обусловлены способностью шигелл размножаться в клетках слизистой оболочки и инфицировать соседние клетки, а также покидать фагосомы и выходить в цитоплазму нейтрофилов и макрофагов. Размножение шигелл в эпителиальных клетках вызывает их гибель и приводит к проникновению бактерий в подлежащие ткани с развитием дефектов слизистой оболочки (катаральные, катарально-геморрагические, реже катарально-язвенные поражения) и воспалительной реакции в подслизистой оболочке с выходом форменных элементов крови в просвет кишечника. **Фактор патогенности** — цитотоксин (токсин Шига), вызывающий гибель клеток и приток жидкости в очаг поражения. Токсин вызывает гибель клетки, нарушает синтез белка, всасывание  $\text{Na}^+$  и воды, что приводит к аккумуляции жидкости в подслизистой оболочке. Важная роль принадлежит *эндотоксину*, проявляющему весь спектр активности, характерный для эндотоксинов граммотрицательных бактерий. При гибели эпителия высвобождается энтеротоксин, который оказывает *вазонеуропаралитическое воздействие на сосуды* и *интрамуральные ганглии кишки*, что обеспечивает *смену катарального воспаления фибринозным и спастическое сокращение*.

**Клинические проявления.** Заболевание начинается остро после 3–7-дневного инкубационного периода с повышения температуры тела, интоксикации, однократной или повторной рвоты. Одновременно или несколько позже появляются симптомы колита. Характерны тенезмы (тянущие боли в области прямой кишки, отдающие в крестец, во время дефекации и в течение 5–15 мин после неё), ложные позывы на дефекацию. Первоначально стул обильный, вскоре значительно уменьшается в количестве и приобретает вид и запах *тёртого картофеля* (состоит из слизи и крови, позже — с примесью гноя). Характерно отделение последней порции, состоящей из слизи (*ректальный плевок*). Часто наблюдают увеличение печени, поражения поджелудочной железы и нарушения проницаемости сосудов.

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**Местные изменения** развиваются в слизистой оболочке (*рис. 21-3* на вклейке) дистального отдела толстого кишечника (преимущественно в прямой и сигмовидной кишке), выраженность изменений уменьшается по направлению к проксимальному отделу. В развитии колита различают 4 стадии.

- **Стадия катарального колита** длится 2–3 дня. *Макроскопически*: просвет кишки сужен, наблюдаются гиперемия и набухание слизистой кишки, участки мелкоочечных кровоизлияний и поверхностных некрозов. *Микроскопически* характерны нарушения микроциркуляции (отёк, гиперемия, диапедезные кровоизлияния), некроз и слущивание эпителия (в цитоплазме — шигеллы), лейкоцитарная инфильтрация слизистой оболочки.
- **Стадия фибринозного колита** (чаще дифтеритический) длится 5–10 дней. *Макроскопически*: просвет кишки резко сужен, стенка утолщена, на поверхности некротизированной слизистой оболочки видны характерные коричневато-зелёные плёнки. *Микроскопически* наблюдается некроз различной глубины, пронизанный нитями фибрина. Слизистая оболочка по периферии участков поражения и подслизистая основа отёчны, инфильтрированы лейкоцитами с участками периваскулярных диапедезных кровоизлияний. Характерны дистрофические и некротические изменения в нейронах (вакуолизация, каролизис) и волокнах интрамуральных нервных сплетений.
- **Стадия язвенного колита** начинается с 10–12-го дня заболевания и длится около 20 дней. Язвы возникают при отторжении фибринозных плёнок и некротических масс, они имеют неправильную форму и проникают на различную глубину.
- **Стадия заживления язв** начинается с момента их образования и продолжается после появления признаков клинического выздоровления.

В регионарных лимфоузлах — лимфаденит и явления миелоидной метаплазии.

Шигеллёз характеризуется поражением лимфоидного аппарата кишки. На фоне катарального воспаления резко увеличиваются за счёт гиперплазии клеток солитарные фолликулы, выступающие в просвет кишки над поверхностью слизистой оболочки — фолликулярный колит. Центры фолликулов могут расплавляться и некротизироваться с последующим изъязвлением — фолликулярно-язвенный колит. Возможно поражение ЦНС — нейротоксикоз (у детей).

**Прогноз** благоприятный. Острое течение с полным выздоровлением через 2–3 нед — наиболее частый исход дизентерии. Смерть больных наступает от осложнений.

**Кишечные осложнения:** кишечное кровотечение, перфорация кишечника (чаще микроперфорации), перитонит, парапроктит, реже — перитонит, флегмона или гангрена кишки (при присоединении гнойной или гнилостной, в том числе анаэробной, инфекции), токсический мегаколон, выпадение прямой кишки, инвагинация, дисбактериоз и рубцовый стеноз кишечника, пилефлебические абсцессы печени.

**Внекишечные осложнения:** нейротоксикоз и отёк головного мозга при нейротоксикозе у детей, инфекционно-токсический и гиповолемический шок, бронхопневмония, инфекция мочевыводящих путей (пиелиты и пиелонефриты), токсические артриты, амилоидоз, кахексия.

## ИЕРСИНИОЗ

Иерсиниоз (МКБ: A04.6 Энтерит, вызванный *Yersinia enterocolitica*, A28.2 Экстраинтестинальный иерсиниоз) — острое инфекционное заболевание, сопровождающееся диареей, гастроэнтеритом, имеющее склонность к генерализации процесса и поражению различных органов (могут развиваться псевдоаппендицит, илеит, узловатая эритема, сепсис, острый артрит). Относится к зоонозам, *природный резервуар* — насекомые, моллюски, ракообразные, птицы, грызуны, собаки, кошки, домашние сельскохозяйственные животные (*основные хозяева*). *Источник заражения* — больные и носители. Подъём заболеваемости отмечают в осенне-зимний сезон.

**Этиология.** Возбудители — *Yersinia enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* (*грамотрицательные факультативно-анаэробные палочки*) широко распространены в природе, их можно также обнаружить в воде многих рек и озёр. Инфицирование человека происходит фекально-оральным путём (через заражённые фрукты, овощи, мясо, молоко). Точные значения распространённости иерсиниоза до сих пор не установлены, так как высеваемость возбудителя из фекалий при гастроэнтеритах не превышает 0–3%. В Европе основной резервуар — свиньи (большинство достоверных случаев заражения связаны с употреблением недостаточно термически обработанной свинины); в Японии — рыбы и ракообразные. Среди *Y. enterocolitica* доминирует серотип O3; в Новом Свете до начала 1980-х гг. преобладали поражения, вызванные серотипом O8, но в настоящее время отмечают преобладание серотипа O3. Среди *Y. pseudotuberculosis* доминирует серовар 1. Бактерии способны размножаться при низкой температуре (от +2 до +12 °C).

## ПАТОГЕНЕЗ

**Путь проникновения.** После попадания в организм через ЖКТ микроорганизмы преодолевают желудочный барьер и внедряются в слизистую оболочку тонкого кишечника. Факторами вирулентности считают *адгезины* и *инвазины*, облегчающие взаимодействие с кишечным эпителием, *низкомолекулярные протенины*, ингибирующие активность бактерицидных факторов, и *энтеротоксин*.

**Распространение.** Бактерии проникают в слизистую оболочку тонкой кишки, размножаются в солитарных фолликулах и мигрируют в брыжеечные лимфатические узлы (возникают *энтериты* и *лимфадениты*). Далее они проникают в кровотоки, что приводит к *диссеминации инфекции*.



**Воздействие.** Диссеминация вызывает поражение внутренних органов и интоксикацию. Основной защитный барьер организма, скорее всего, — кислая среда желудка. Патогенез суставной патологии связан со способностью компонентов клеточной стенки взаимодействовать с молекулами HLA класса II, образуя суперантигены, что активирует Т-клетки и стимулирует их пролиферацию.

**Клиническая картина.** Возбудитель вызывает фарингит, тонзиллит, энтероколит с диареей, лихорадкой и болями в животе. Сопутствующая регионарная лимфаденопатия имитирует приступ аппендицита. Диарея обусловлена действием термостабильного энтеротоксина, стимулирующего синтез гуанилатциклазы. Кишечная инфекция может трансформироваться в септицемию с появлением скарлатиноподобной сыпи, поражением внутренних органов и тяжёлыми артритами (обычно возникают через 1–14 сут от начала болезни).

### Патоморфология

Выделяют 3 формы иерсиниоза: абдоминальную, аппендикулярную и септическую.

- **Абдоминальная форма** характеризуется развитием гастроэнтероколита, энтероколита, энтерита, гастроэнтерита, реже острого гастрита. Чаще всего возникает катаральный или катарально-язвенный терминальный илеит. Слизистая дистального отдела подвздошной кишки отёчна, гиперемирована, просвет её сужен, имеются изъязвления в области гиперплазированных пейеровых бляшек. В слепой кишке развивается катаральный колит. При микроскопии находят инфильтрацию всех оболочек кишечной стенки нейтрофилами и мононуклеарами с примесью эозинофилов и плазматических клеток. На дне язвенных дефектов обнаруживаются возбудители и ПЯЛ.

*Мезентериальные лимфоузлы* увеличены в размерах, отёчны, спаяны между собой с образованием пакетов. При микроскопии наблюдают выраженную инфильтрацию ПЯЛ, иногда с образованием микроабсцессов.

*Печень* увеличена, в гепатоцитах — дистрофические изменения, реже наблюдают развитие острого гепатита. *Селезёнка* резко увеличена, гиперплазирована. Изредка возникает поражение почек (*гломерулонефрит*).

- **Аппендикулярная форма** (некоторыми авторами рассматривается как вариант абдоминальной) характеризуется развитием острого аппендицита в сочетании с терминальным илеитом и мезаденитом. При микроскопии в стенке отростка обнаруживают выраженную воспалительную инфильтрацию с преобладанием эозинофилов и гистиоцитов. Изредка формируются иерсиниозные гранулёмы из макрофагов, эпителиоидных клеток с единичными гигантскими клетками типа Пирогова—Лангханса, в которых наблюдаются фокусы гнойного расплавления и некроза (с центральным кариорексисом лейкоцитов).

- **Септическая форма** возникает при генерализации инфекции, для неё характерны выраженная интоксикация, метастатическое поражение внутренних органов и суставов. Обычно её регистрируют у лиц с иммунодефицитами, анемиями, нарушениями обмена железа, заболеваниями почек, в 50% заканчивается летально. Часто развиваются поражения сосудов микроциркуляторного русла, имеющие иммунокомплексный механизм (*васкулиты, тромбоваскулиты, фибриноидный некроз*), следствием которых является скарлатиноподобная сыпь (у 95%).

**Прогноз** благоприятный, но может рецидивировать и принимать хроническое течение.

**Осложнения:** бактериальные инфекции органов дыхания и среднего уха, дисбактериоз кишечника, кишечное кровотечение, перфорация стенки кишки, инвагинация кишечника, артриты. Сравнительно редкие осложнения — поражения сердца и печени. Летальный исход наблюдают при септической форме.

### ХОЛЕРА

Холера (МКБ: A00 Холера) — высококонтагиозное острейшее карантинное инфекционное заболевание с преимущественным поражением тонкой кишки и желудка, протекающее с тяжёлой диареей, рвотой, приводящими к обезвоживанию организма. Единственный исторический эндемичный очаг холеры — бассейны Ганга и Брахмапутры. Выделяют 2 типа эпидемий холеры: эпидемии—вспышки с единичными источниками инфекции и путями распространения, характеризующиеся одномоментным появлением большого числа больных, и вялотекущие эпидемии с небольшой постоянной заболеваемостью и трудно выявляемыми путями передачи возбудителя. В большинстве случаев подъём заболеваемости наблюдают в тёплое время года.

**Этиология:** возбудитель — подвижная грамотрицательная бактерия *Vibrio cholerae* (холерный вибрион, или запятая Коха). Выделяют 3 типа возбудителей — *Vibrio cholerae asiaticae* (возбудитель классической холеры), *Vibrio cholerae eltor* (возбудитель холеры Эль—Тор) и серовар O139 (Бенгал) (возбудитель холеры в Юго-Восточной Азии). Холера — типичная кишечная инфекция. **Единственный природный резервуар** — больные и бактерионосители, **путь передачи** — фекально-оральный, реже контактный. **Факторы передачи:** пищевые продукты, вода, объекты окружающей среды. Определённую роль играют мухи, способные переносить возбудитель с испражнений на пищевые продукты.

## ПАТОГЕНЕЗ

**Путь внедрения.** В организм человека проникает через ЖКТ, большая часть вибрионов погибает под действием кислой среды желудка, и лишь их небольшая часть достигает тонкой кишки. Факторы патогенности, обеспечивающие колонизацию, — *жгутики* (обеспечивают подвижность), *муциназа* (разжижает слизь и облегчает достижение поверхности эпителия) и *нейраминидаза* (обеспечивает взаимодействие с микроворсинками). В ответ на проникновение бактерий эпителиальные клетки выделяют щелочной секрет, насыщенный жёлчью, — идеальная среда для размножения возбудителя.

**Воздействие.** Клинические проявления холеры обуславливает **способность к токсинообразованию**; холерные вибрионы образуют эндо- и экзотоксины. *Экзотоксин (холероген)* — термолabile белок, молекула токсина включает 2 компонента: компонент В взаимодействует с моносинальным ганглиозидным рецептором, что обуславливает проникновение в клетку компонента А. Компонент А составляют СЕ А<sub>1</sub> (активный центр) и СЕ А<sub>2</sub>, связывающая оба компонента. СЕ А<sub>1</sub> катализирует рибозилирование гуанилзависимого компонента аденилатциклазы, приводит к **повышению внутриклеточного содержания цАМФ и выводу жидкости и электролитов** из клеток либеркюновых желёз в просвет кишечника. Массированное образование цАМФ вызывает избыточную Na<sup>+</sup>-зависимую потерю ионов Cl<sup>-</sup> клетками и **нарушение всасывания Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>**. Токсин не способен реализовать своё действие на любых других клетках. Бактерии серовара O139 также продуцируют экзотоксин с аналогичными свойствами, но в меньших количествах. Определённую роль в поражениях, вызываемых биотипом Эль-Тор, играют *гемолизины*.

**Клинически** характеризуется общим недомоганием, болями в животе, рвотой и развитием выраженного диарейного синдрома (до 10 л/сут водянистых, бесцветных испражнений — *рисовый отвар*, со сладковатым, *рыбным* запахом). В тяжёлых случаях у больных резко снижается диурез с развитием ОПН.

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ

В развитии холеры различают 3 стадии: энтерит, гастроэнтерит и алгидный период.

**Холерный энтерит** носит *серозный* или *серозно-геморрагический* характер. *Макроскопически*: слизистая отёчная, набухшая, полнокровная, тусклая, с единичными или множественными кровоизлияниями, в просвете — большое количество жидкости, имеющей характерный вид (*рисовый отвар*). При *микроскопии* наблюдают выраженный отёк стенки кишки, вакуолизацию эпителиальных клеток, диапедезные кровоизлияния.

**Холерный гастроэнтерит** характеризуется присоединением *серозного* или *серозно-геморрагического гастрита*. Воспаление тонкого кишечника прогрессирует, эпителиальные клетки теряют микроворсинки, часть из них погибает и слущивается в просвет кишки. Нарастает обезвоживание, связанное с профузной диареей и неукротимой рвотой.

**Алгидный период** (при инфицировании *Vibrio cholerae eltor* не развивается) демонстрирует развёрнутую картину заболевания. *Макроскопически*: петли тонкой кишки розово-жёлтого цвета, растянуты, в просвете — большое количество жидкости (3–4 л без цвета и запаха), в которой можно обнаружить возбудителя. Серозная оболочка сухая, тусклая, как бы посыпанная мукой или отрубями, с мелкоточечными кровоизлияниями. Между петлями кишки — прозрачная липкая слизь, тянущаяся в виде нитей. При *микроскопии* наблюдают резкое полнокровие, отёк, некроз и слущивание эпителиальных клеток ворсин («голые ворсинки», эпителий сохраняется только в глубине крипт), инфильтрацию слизистой лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами, очаги кровоизлияний. В слизистой и подслизистой оболочках обнаруживается большое количество холерных вибрионов, располагающихся в виде «стай рыб». В солитарных фолликулах наблюдается гиперплазия клеточных элементов с кровоизлияниями вокруг. В интрамуральных ганглиях — дистрофические изменения.

**Внешний вид трупа:** резкое исхудание, особенно лица (*facies hippocratica*), кожа сухая, на пальцах сморщенная («руки прачки»), по всему телу выступают синюшно-багровые трупные пятна. Типично резко выраженное трупное очождение (наступает рано и держится долго — 3–4 дня), конечности трупа принимают согнутое положение с резко выступающей мускулатурой («поза гладиатора»).

При *внутреннем исследовании*: слизистые оболочки, подкожная клетчатка и мышцы сухие, тёмного цвета, кровь в венах густая, тёмная, поверхность серозных полостей клейкая, покрыта слизевидным налётом, который тянется в виде нитей. Это явление особенно отчётливо выражено на париетальной брюшине и кишечнике. Петли тонкого кишечника вздуты, их серозная оболочка полнокровна, тусклая, ярко розово-красного цвета с фиолетовым оттенком, в просвете до 3–4 л жидкости (в виде *рисового отвара*, *мучного супа* или *мясных помоев*). Наибольшее количество содержимого обнаруживается в подвздошной кишке.

При смерти от молниеносных форм («сухая холера») петли тонких кишок бывают спавшимися, а толстый кишечник вздут, содержит типичные для холеры жидкие массы. Слизистая оболочка тонкого кишечника набухшая, резко гиперемирована (интенсивность гиперемии нарастает по мере приближения к баугиниевой заслонке), встречаются кровоизлияния различной величины.

Селезёнка уменьшена в размерах, капсула её морщинистая, фолликулы атрофичные, наблюдается гемосидероз. В печени — дистрофия и некроз гепатоцитов, в жёлчном пузыре — прозрачная светлая густая тягучая жёлчь («белая жёлчь»). В почках — отёк, резкая гиперемия мозгового вещества и ишемия коры, признаки некротического нефроза. В миокарде и головном мозге — дистрофические и некротические изменения.

**Прогноз** переменный.

**Осложнения:** холерный тифоид и постхолерная уремия.

**Смерть** больных наступает в алгидный период от обезвоживания, комы, инфекционно-токсического шока и осложнений.

### КРИПТОСПОРИДИОЗ

Криптоспоридиоз (МКБ: А07.2 Криптоспоридиоз) — инфекционное заболевание ЖКТ, вызываемое простейшими паразитами (кокцидиями), характеризующееся диареей, судорогами, снижением массы тела, тошнотой, рвотой и лихорадкой. Чаще болеют дети первых лет жизни.

**Этиология:** *Cryptosporidium parvum* — кокцидия семейства *Cryptosporiidae* (подпорядок *Eimeriina*). Криптоспоридии широко распространены среди животных, служащих естественным резервуаром. *Заражение человека* возможно при употреблении инфицированной пищи, при контактах с животными и, возможно, аэрогенным путём.

**Клинически:** лихорадка, тошнота, рвота, диспептические расстройства и боли в животе, иногда с кровавым поносом.

**Патоморфология.** Характерен катаральный, реже серозно-геморрагический *гастроэнтерит*. При хроническом течении развиваются *атрофия ворсинок* слизистой оболочки и *синдром мальабсорбции*.

**Прогноз** переменный, заболевание протекает остро и обычно заканчивается спонтанным выздоровлением. У пациентов с иммунодефицитными состояниями часто приобретает хроническое течение.

## Лепра

Лепра (проказа, или болезнь Хансена; МКБ: А30 Лепра [болезнь Хансена]) — хроническая генерализованная гранулематозная инфекция с преимущественным поражением производных эктодермы (кожи, периферической нервной системы, глаз и некоторых внутренних органов). Чаще регистрируют у мужчин (2:1), преимущественно в развивающихся странах. Случаи заболевания у детей до одного года жизни крайне редки.

**Этиология.** Возбудитель — бактерия *Mycobacterium leprae* (палочка Хансена–Найссера). Заболевание **мало контагиозно**, что делает невозможным выявить в каждом конкретном случае путь заражения и источник инфекции.

**Единственный резервуар** — больной человек.

**Пути заражения** — непосредственные контакты, а также воздушно-капельный. Доказана возможность внутриутробного заражения, но дети, отделившиеся от больных родителей после рождения, не заболевают.

**Патогенез** поражения обусловлен образованием очагов гранулематозного воспаления в различных органах и тканях.

**Проникновение.** Возбудитель лепры проникает в организм через слизистые оболочки носоглотки и повреждённую кожу. Попавшие в организм бактерии не вызывают развития видимых поражений в месте внедрения.

**Распространение.** Бактерии проникают в нервные окончания, а оттуда — в лимфатические и кровеносные капилляры.

**Реакция организма.** В большинстве случаев возбудитель погибает и элиминируется, или болезнь протекает латентно, не проявляясь в течение всей жизни. Вероятность проявления заболевания прямо зависит от состояния факторов резистентности; при небольших отклонениях развивается *абортивная инфекция* в виде ограниченных гранулематозных высыпаний (иногда могут самопроизвольно исчезать).

**Формы заболевания.** У лиц с хорошим иммунитетом развивается относительно доброкачественная *туберкулоидная форма*. Последняя характеризуется образованием в коже и слизистых оболочках гранулём из эпителиоидных и гигантских клеток, окружённых лимфоцитарным валом, а также поражениями периферических нервов. Неблагоприятной и тяжёлой считается *лепроматозная форма* с образованием гранулём, содержащих «лепрозные клетки» (клетки Вирхова), плазмозиты, лимфоциты и фибробласты. Промежуточное положение занимает *недифференцированная форма*, встречаемая у лиц с неустойчивым иммунитетом.

**Роль генетических факторов.** У лиц с гаплотипами HLA-DR2 или HLA-DR3 чаще наблюдают туберкулоидную форму, а у лиц с гаплотипом HLA-DR2-DQW1 — лепроматозную; последняя составляет 30–50% поражений в странах Индокитая и в Японии, но лишь 10% в Африке.

**Клинические проявления.** Инкубационный период заболевания длится необычайно долго — 4–6 лет, но нередко затягивается до 10–15 лет и более, продромальные явления (лихорадка, слабость, потеря аппетита и боли в костях) часто отсутствуют, течение нестабильное.

**Туберкулоидная форма** начинается с появления в коже и слизистых оболочках слабопигментированных пятен с чёткими краями и пониженной чувствительностью. Часто наблюдают один очаг, являющийся иногда единственным проявлением болезни. Зрелые туберкулоидные лепромы асимметричны, чувствительность отсутствует полностью, имеют кольцеобразный вид; края приподняты над поверхностью кожи, центр лепромы атрофичен. Вокруг поражён-

ных участков снижено количество потовых желёз и волосяных фолликулов. В патологический процесс рано вовлекаются периферические нервы. Часты трофические язвы на подошвах ног. Иногда наблюдают кожные высыпания недифференцированной формы, они могут быть симметричными или асимметричными, с анестезией разной степени выраженности, часто наблюдают невриты локтевого, срединного, лицевого, ушного и других нервов. Поражение лицевого нерва приводит к развитию лагофтальма, кератита и изъязвления роговицы. Атрофия мускулатуры начинается с мелких мышц кисти; позднее возможны контрактуры верхних и нижних конечностей. При бактериальных суперинфекциях наблюдают инфекционные поражения рук и посттравматические язвы на подошвах. Возможна резорбция костей, приводящая к укорочению фаланг. Наблюдают у лиц с нормальной резистентностью. Возможны случаи спонтанного излечения.

**Лепроматозная форма** — генерализованное заболевание, затрагивающее кожу, слизистые оболочки носа и ротоглотки, переднюю камеру глаза, кожные и другие периферические нервы, ретикулоэндотелиальную систему, надпочечники и яички. Поражения локализуются преимущественно на лице и дистальных отделах конечностей в виде сплошных инфильтратов, имеющих красновато-бурую окраску; у больных часто наблюдают выпадение бровей и ресниц, а узлы и инфильтраты часто придают лицу своеобразное выражение, известное как «львиное лицо» (*facies leonina*). Также характерны поражения глаз в виде лимбитов, кератосклеритов, иридоциклитов и увеитов, приводящих к ослаблению зрения и слепоте. Отмечают заложенность носовых ходов, кровотечения, перфорации носовой перегородки (нос приобретает седловидную форму), ларингиты и охриплость голоса. Нередко отмечают лепроматозные периоститы и оститы, приводящие к остеопорозам и остеомалициям. Иногда отмечают гепатоспленомегалию. Анестезии гранулём обычно не наблюдают, они могут сохраняться многие годы, рассасываться или подвергаться рубцовым изменениям. Резистентность организма значительно снижена. Без лечения заболевание быстро прогрессирует.

**Недифференцированная форма** проявляется кожными высыпаниями и поражениями периферических нервных стволов; может трансформироваться в лепроматозный или туберкулоидный тип.

## Патоморфология

• **Туберкулоидная лепра** характеризуется появлением на коже и слизистых оболочках резко очерченных, отёчных, часто гиперпигментированных бляшек или плоских инфильтратов, представленных разрастаниями грануляционной ткани и милиарных гранулём в органах.

**Микроскопически** гранулём по строению напоминают туберкулёзные бугорки, но обычно не подвергаются казеозному некрозу. Неказеозные гранулём состоят из лимфоцитов, эпителиоидных клеток, а также гигантских клеток; микобактерии в них об-

наруживают редко. Туберкулоидные гранулём в нервных стволах обычно имеют крупные размеры и, напротив, часто подвергаются казеозному некрозу, в результате возникает абсцесс нерва. В исходе на месте гранулём образуются участки склероза, иногда с обызвествлением.

• **Лепроматозная лепра.** Поражения локализуются преимущественно на лице и дистальных отделах конечностей в виде сплошных гранулематозных выбухающих инфильтратов, имеющих красновато-бурую окраску. Кожа лица заметно утолщается, узлы увеличиваются в 1,5–2 раза, нередко вследствие разрушения хрящей западает спинка носа. На последней стадии проказа крайне обезображивает человека. Обширные инфильтраты и узлы изъязвляются, приводят к некрозу и гангрене с последующей мутиляцией (самоампутация) пальцев, кистей, стоп.

**Микроскопически** гранулём образованы лимфоцитами, плазматическими клетками, фибробластами, макрофагами, большими пенистыми клетками (лепрозные клетки Вирхова). В этих клетках (часто многоядерных) обнаруживают много светлых вакуолей, содержащих микобактерии, часто расположенные в виде пачек сигар или шаров. Лепрозные палочки также располагаются в больших количествах в межклеточных пространствах (рис. 21-4 на вклейке), в лимфатических капиллярах, образуя микробные пробки. Гранулём могут сохраняться многие годы, рассасываться или подвергаться рубцовым изменениям.

Почти всегда наблюдают поражения больших периферических нервов. В очагах поражения нерва в большом количестве обнаруживаются лепрозные клетки, содержащие множество возбудителей. Клетки воспалительного инфильтрата пронизывают периневрий и эндоневрий. Лимфатические узлы, особенно бедренные, паховые и локтевые, часто увеличены в объёме и также содержат значительное количество возбудителя. Во внутренних органах (селезёнка, яички, надпочечники и др.) обнаруживаются множественные лепромы с лепрозными клетками.

• **Недифференцированная лепра.** Состав гранулём варьирует от преобладания эпителиоидных клеток при погранично-туберкулоидной к доминированию макрофагов при пограничной лепроматозной лепре.

**Прогноз** для жизни благоприятный (при ранней диагностике и соответствующем лечении).

**Осложнения.** Деформация конечностей, укорочение фаланг пальцев вследствие травмы с вторичным инфицированием, слепота, вторичный амилоидоз, узловатая лепрозная эритема. Смерть больных наступает от сопутствующих заболеваний. Очень часто возникает туберкулёз, протекающий крайне неблагоприятно. Вторичное инфи-

цирование многочисленных незаживающих специфических язв приводит к образованию флегмон, абсцессов, сепсису.

## Антропозоозы

Антропозоозы — разнообразная группа заболеваний, которыми болеют животные и при определённых условиях (при контакте с заражёнными животными или продуктами их жизнедеятельности) может заболеть и человек.

### ЧУМА

Чума (МКБ: A20 Чума) — острейшее заболевание группы карантинных инфекций, протекающее с выраженной интоксикацией, лихорадкой, поражением лимфатических узлов, септициемией и пневмонией.

**Этиология:** возбудитель — неподвижная грамотрицательная бактерия *Yersinia pestis* семейства *Enterobacteriaceae*.

Основной природный **резервуар** — различные грызуны (крысы, белки, луговые собачки, сурки и т.д.), определённая роль в передаче возбудителя принадлежит кошкам.

**Путь заражения** — трансмиссивный, контактный, аэрогенный. В передаче чумы человеку ведущую роль играют взрослые особи крысиных блох (*Xenopsylla cheopis*), пожизненно сохраняющие возбудителя. Блохи инфицируются бактериями, питаются кровью грызунов в период бактериемии, предшествующей гибели животных (трансовариальная передача возбудителя у блох отсутствует, бактерии погибают при попадании в кишечник личинок). При температуре тела блохи 28 °С возбудитель не образует токсичных для человека продуктов.

### ПАТОГЕНЕЗ

**Путь проникновения.** Возбудитель внедряется в организм в месте укуса блохи, после втирания в кожу блошиных фекалий или масс, срыгиваемых при питании; при вдыхании инфицированного больным воздухом.

**Распространение** лимфогенное и гематогенное в регионарные лимфоузлы и органы. Чаще чумная палочка не вызывает воспалительных изменений кожи и мигрирует в ближайший лимфатический узел. Особо важное значение имеют бурное размножение возбудителя, его локализация около капилляров и сосудов, обуславливающая быстрое проникновение в кровотоки. При гематогенном распространении возникает вторичная пневмония, которая начинается с появления бактериальных эмболов в капиллярах межальвеолярных перегородок, откуда чумные бактерии проникают в просвет альвеол и быстро размножаются, становясь источником аэрогенного пути заражения.

**Воздействие.** В организме человека микроорганизмы, поглощённые нейтрофилами (в которых они персистируют), частично погибают, но выжившие бактерии

начинают синтезировать токсические субстанции (фибринолизин и гиалуронидаза). Патогенез заболевания до конца не изучен. Ни один Аг или токсин, вырабатываемый возбудителем, в отдельности не в состоянии вызвать болезнь.

### Особенности реакции иммунной системы

Проникшие возбудители активно поглощаются мононуклеарными и полиморфонуклеарными фагоцитами, однако *фагоцитоз носит незавершённый характер* и способствует дальнейшему распространению возбудителя (эндоцитобиоз).

*Аг чумной палочки близки к Аг тканей человека*, и, возможно, с этим связана медленная выработка АТ, не достигающих высоких титров.

**Механизм развития заболевания** включает 3 стадии.

Лимфогенный перенос от места проникновения до лимфатических барьеров вызывает множественный полиаденит.

Распространение бактерий из лимфатических узлов в кровотоки (бактериемия).

Распространение микробов до забарьерных клеточных систем (генерализованная септициемия).

**Клинические проявления.** Инкубационный период — 3–6 сут (при эпидемиях или септических формах сокращается до 1–2 дней). Заболевание начинается внезапным подъёмом температуры тела с головной болью и чувством разбитости; характерны налёт на языке (*натёртый мелом*), его отёк, в результате чего речь становится невнятной; в тяжёлых случаях развивается психоз. По клиническим проявлениям выделяют преимущественно локальные (кожная, кожно-бубонная и бубонная), генерализованные (первично- и вторично-септическая) и внешне диссеминированные формы (первичная и вторичная лёгочная, кишечная).

**Бубонная чума.** Кардинальный признак — бубон (чаще подмышечный или паховый), ранний признак — ощущение сильной боли в месте будущего развития бубона (часто больной вынужден принимать неестественные позы). Возможно развитие вторичной чумной пневмонии и/или генерализованного чумного сепсиса (пневмония осложняет 5–10% бубонных поражений и резко утяжеляет состояние больного); иногда — вторичного чумного (геморрагического) менингита (как правило, заканчивается смертью больного). Смертность при нелеченой бубонной чуме — 5%.

**Первично-лёгочная чума** — молниеносная и чрезвычайно контагиозная форма; распространяется воздушно-капельным путём и эпидемически наиболее опасна. Больной выделяет с мокротой большое число возбудителей, при этом объём мокроты может достигать огромных количеств. Показатель смертности в нелеченых случаях близок к 100%. Смерть наступает

через 2–6 сут после первичного аэрогенного контакта с инфекцией.

**Кишечная чума** проявляется профузной диареей с обильными выделениями крови и слизи, возможны сильные боли в эпигастральной области и чувство общего недомогания, обычно заканчивается смертью больного.

**Первично-септическая чума** характеризуется многочисленными геморрагиями на коже и слизистых оболочках; тяжёлые случаи характеризуются массивными кровотечениями из почек, кишечника и примесью крови в рвотных массах. Генерализация процесса возникает без местных проявлений; типичны исключительно быстрое диссеминирование возбудителя в организме, массивные интоксикация и бактериемия. Заболевание быстро заканчивается смертью больного.

**Вторично-септическая чума** — исход (осложнение) других форм болезни, протекает также крайне тяжело, клинически проявляется возникновением вторичных очагов инфекции, бубонов и признаками геморрагической септицемии. *Вторично-лёгочная форма* — осложнение бубонной чумы — клинически сходна с первичной.

## Патоморфология

При подозрении на чуму соблюдаются особые меры предосторожности во время вскрытия, для установления диагноза обязательно бактериологическое исследование.

Различают бубонную, кожно-бубонную (кожно-кишечную), первично-лёгочную, первично-септическую формы чумы.

• **Бубонная форма** возникает при проникновении возбудителя через кожу и характеризуется воспалением регионарных лимфоузлов (*первичный чумной бубон*). Чаще всего чумные бубоны локализуются в паховой и бедренной областях (у детей — в подмышечной области). Они могут быть единичными или множественными.

**Патогенетически** различают: *первичные бубоны 1-го порядка*, представляющие собой поражение регионарных лимфоузлов; *первичные бубоны 2-го и более порядков* при лимфогенном распространении инфекции; *вторичные, или гематогенные, бубоны* (возникают в процессе гематогенной генерализации инфекции).

### Макроскопически

*Кожа* над бубоном напряжена, лоснится, синевато-красного или тёмно-бурого цвета, величина бубона тем больше, чем резче выражен периаденит (чаще имеет размер куриного яйца или яблока среднего размера). Редко бубоны бывают расположены скрыто в глубине тканей.

*Лимфоузлы*, входящие в бубон, спаяны между собой, тестоватой консистенции, неподвижны.

Очертания их плохо различимы (окружающая клетчатка имеет вид отёчной, геморрагической, желеобразной массы). По внешнему виду лимфоузлы напоминают свёртки крови. На разрезе ткань узлов набухшая, тёмно-красного цвета, с очагами геморрагического пропитывания и некрозов различной величины. Увеличиваясь до 1–10 см в диаметре, лимфоузел размягчается, может нагноиться с последующим рассасыванием и рубцеванием, реже — спонтанно дренироваться, что сопровождается изъязвлением. При благоприятном исходе язвы рубцуются, но чаще наблюдается лимфо- и гематогенная генерализация процесса.

**Микроскопически** наблюдают картину серозно-геморрагического лимфаденита и периаденита. Воспаление всех тканей постоянно носит геморрагический характер. В синусах лимфоузлов обнаруживают огромное количество возбудителей. В первичных бубонах 2-го и дальнейших порядков наблюдаются аналогичные процессы, но интенсивность их менее выражена.

При развитии геморрагического некроза лимфатического узла и утрате барьерной функции в кровотоке поступает большое количество бактерий, что ведёт к **гематогенной генерализации** с развитием *чумной бактериемии, вторичной чумной пневмонии и септицемии*, проявлением которой являются *сыпь, множественные геморрагии, дистрофия и некроз паренхиматозных клеток внутренних органов* и появление *вторичных бубонов* (серозно-геморрагический и геморрагически-некротический лимфаденит).

Характерен **внешний вид трупа** — *кахексия*, резко выраженное трупное окоченение, на коже — геморрагическая, папулёзная и пустулёзная *сыпь*, часто с образованием *язв*, входные ворота на коже обычно не определяются. Мышцы сухие, тёмного цвета, на *слизистых и серозных оболочках множественные геморрагии*. В серозных полостях наблюдают скопление прозрачной жидкости. *Селезёнка увеличена* в 2–4 раза, дряблая, капсула напряжена, на разрезе тёмно-красного цвета с очагами некрозов, даёт обильный соскоб пульпы. В ткани селезёнки и под капсулой видны многочисленные *очаги кровоизлияний*.

**Лёгкие** увеличены, с очагами *серозно-геморрагической и гнойно-геморрагической пневмонии (вторичная чумная пневмония)* и множественными очагами *некрозов*. Вторичная чумная пневмония имеет важное эпидемиологическое значение. При кашле такие больные выделяют огромное количество чумных палочек, при вдыхании заражённого воздуха возникает первичная лёгочная чума.

**Печень** с мелкими очагами *некрозов и кровоизлияний* (чаще под капсулой), **почки** увеличены, полнокровны, с очагами кровоизлияний в корковом слое и в слизистой оболочке лоханки. В **надпочечниках** выраженная гиперемия, множественные очажки кровоизлияний и некрозов (как в коре, так и в мозговом веществе). В **мозговых оболочках** — гиперемия и отёк, скопление большого количества жидкости в субдуральном пространстве, иногда наблюдают обширные *кровоизлияния* и развитие энцефалитов, менингоэнцефалитов и абсцессов

мозга. В *симпатических ганглиях* — гиперемия, кровоизлияния. При микроскопии обнаруживают гиалиновые тромбы в мелких и более крупных сосудах, дистрофию и некроз в ганглиозных клетках.

- **Кожно-бубонная (кожная) форма** отличается тем, что имеется первичное поражение кожи в месте внедрения инфекта — *чумной геморрагической карбункулы* или «чумная фликтена» (везикула с геморрагическим содержимым), представляющие собой **первичный аффект**, к которому присоединяются также **лимфангит** и **лимфаденит** (первичный бубон). В месте развития первичного аффекта кожа отёчна, уплотнена, тёмно-красного цвета вследствие геморрагического пропитывания, с очагами некрозов. Карбункул затем изъязвляется, развивается *септицемия* с изменениями, описанными для бубонной формы.
- **Кишечная форма.** Характерны *серозно-геморрагический энтероколит* с поражением **лимфоузлов**; *множественные кровоизлияния* в коже, слизистых, серозных оболочках: реже — *массивные кровотечения* из кишечника и желудка; *дистрофия, некрозы и кровоизлияния* в паренхиматозных органах.
- **Первично-лёгочная форма** возникает при вдыхании инфицированного воздуха, характеризуется необычайно тяжёлым течением на фоне септических проявлений, основные изменения сосредоточены в лёгких. Возникает *долевая пневмония* с поражением плевры (*плевропневмония*). Обычно поражается одна или несколько долей. Поражённая ткань увеличена в объёме, плотная, плевра над ней резко гиперемирована с фибринозными наложениями и многочисленными кровоизлияниями, плевральный выпот — серозно-геморрагический. На разрезе ткань лёгкого однородно-гладкая, серовато-красного или желтовато-красного цвета, с участками некроза более бледной окраски. С поверхности разреза стекает мутная кровянистая жидкость, содержащая огромное количество чумных палочек. При микроскопии в начале заболевания отмечают полнокровие, в просвете альвеол — *серозно-геморрагический экссудат* (местами примесь эритроцитов столь значительна, что производит впечатление внутриальвеолярных кровоизлияний). В экссудате обнаруживают большое количество возбудителей (главным образом в виде муфт вокруг сосудов, бронхов и субплеврально), единичные альвеолярные макрофаги и нейтрофилы. Затем развиваются *стазы, тромбозы, очаги кровоизлияний и некрозов*, вокруг которых развивается *нагноение*.

Слизистая дыхательных путей набухшая, гиперемирована, с участками кровоизлияний, покрыта пенистой, кровянистой жидкостью.

Паратрахеальные и бронхиальные лимфоузлы увеличены, полнокровны, при микроскопии в их синусах находят огромное количество чумных палочек, очаги некрозов и кровоизлияний.

Во внутренних органах — резкое полнокровие, дистрофия, очаги кровоизлияний и некрозов.

- **Первично-септическая форма** характеризуется картиной сепсиса без видимого первичного аффекта, многочисленными геморрагиями на коже и слизистых оболочках; тяжёлые случаи характеризуются массивными кровотечениями из почек, кишечника и желудка.

**Прогноз** неблагоприятный. Первично-лёгочная, кишечная и септическая формы протекают молниеносно, почти всегда летальны.

**Осложнения:** прогрессирование бубонной формы до септической и лёгочной форм, некроз бубона, перикардит, РДСВ и менингит. **Смерть** наступает от интоксикации, кахексии (чумной маразм), лёгочных осложнений.

## ТУЛЯРЕМИЯ

Туляремия (МКБ: A21 Туляремия) — острое инфекционное природно-очаговое заболевание из группы бактериальных антропозоонозов, характеризующееся интоксикацией, лихорадкой и поражением лимфатических узлов, протекающее остро или хронически. Болезнь встречается в виде эпидемий у охотников, возможны спорадические случаи.

**Этиология.** Возбудитель — мелкие неподвижные грамотрицательные коккобациллы *Francisella tularensis*.

**Природный резервуар** — домовые мыши, полёвки, водяные крысы, ондатры и зайцы, среди которых появляются чумоподобные эпидемии. Человек заражается от больных животных, кровососущих членистоногих (клещей, слепней). Заражение от больных людей практически не наблюдается.

**Пути заражения** — контактный, трансмиссивный (при укусе переносчика), алиментарный и ингаляционный.

**Патогенез** имеет много общего с чумой («доброкачественная чума»).

**Путь проникновения.** Возбудитель проникает в организм через неповреждённые кожные покровы и слизистые оболочки. Инкубационный период 3–8 сут.

**Внедрение.** В месте внедрения изредка может возникать первичный аффект (пустула, изъязвление).

**Распространение.** Из места внедрения бактерии лимфогенно распространяются в регионарные лимфо-

узлы (чаще подмышечные или паховые), вызывая их воспаление (*первичные туляремийные бубоны*). Затем возбудитель распространяется лимфогенно и гематогенно. Генерализация процесса сопровождается появлением сыпи и происходит на фоне формирования иммунных реакций.

**Воздействие** — некроз с последующим развитием гранулематозной реакции.

**Клинические проявления.** Начало болезни острое и сходное при всех формах. Характерны озноб, высокая температура тела, упорная головная боль, мышечные боли. Отмечают пастозность и гиперемии лица, конъюнктив, слизистой оболочки рта и носоглотки, инъециацию склер. У большинства наблюдаются регионарные лимфадениты, у некоторых (чаще при затяжном течении) — сыпь в виде эритемы, розеол, петехий или папул, иногда на симметричных участках (*носки, чулки, перчатки и др.*). Высыпания сохраняются 8–12 сут, после них остаются шелушение и пигментация. С 3–5-х суток появляется сухой кашель. С первых дней болезни отмечают увеличение печени, а с 6–9-х суток — увеличение селезёнки. В моче умеренная альбуминурия, цилиндрурия и гематурия. В крови лейкоцитоз и увеличение СОЭ.

### Патоморфология

Различают 3 формы: *бубонную* (которая может быть в виде *кожно-бубонной, ангинозно-бубонной, абдоминальной, глазо-бубонной*), *генерализованную* (септическую) и *лёгочную* (возникновение их во многом зависит от пути проникновения, входных ворот инфекции). В морфологическом отношении реакция организма на инфекцию складывается из альтерации (первичного некроза ткани), экссудации с пропитыванием тканей серозным или фибринозным экссудатом и пролиферации с образованием гранулём.

• **Бубонная форма.** Первичный бубон формируется на 2–3-и сутки болезни. Чаще наблюдают подмышечные, шейные и подчелюстные бубоны. Лимфатические узлы мало болезненны, имеют чёткие контуры, спаяны между собой. При нагноении обычно через 2–4 нед бубон *вскрывается*, и отделяется густой сливкообразный *гной* через свищевой ход. Образующиеся язвы и свищи длительно не заживают, болезнь приобретает хроническое течение, в исходе образуются рубцы.

При **микроскопии** обнаруживают выраженный узелковый гранулематоз. *Туляремийные гранулёмы* состоят из эпителиоидных клеток, расположенных вокруг очага творожистого некроза; лимфоидных, гигантских, плазматических клеток и эозинофилов или нейтрофилов — в периферической зоне (напоминают туберкулёзные, отличаясь склонностью к нагноению).

Во внутренних органах наблюдаются *дистрофия*, при летальных случаях — множественные *очажки некроза* бело-жёлтого цвета, напоминающие милиарные бугорки. В печени, лёгких, надпочечниках, почках, костном мозге обнаруживают *гранулёмы*. Селезёнка увеличена, напоминает септическую, в ней находят большое количество гранулём и мелких очагов некроза.

• **Кожно-бубонная форма** развивается после трансмиссивной передачи. На месте укуса насекомого появляется *папула*, превращающаяся в неглубокую *язву*. Наблюдают также *лимфангоит* и *регионарный лимфаденит*.

При **микроскопии** обнаруживают некроз эпидермиса, в дерме — *туляремийные гранулёмы*.

• **Ангинозно-бубонную и абдоминальную формы** наблюдают при алиментарном пути заражения. При ангинозно-бубонной начиная с 4–5-х суток отмечают *гиперплазию миндалин, серовато-белые налёты* (чаще односторонние). Постепенно развиваются *некротические процессы*, и появляются глубокие медленно заживающие *язвы*. Одновременно поражаются регионарные лимфоузлы с развитием *лимфаденитов*.

При **микроскопии** в лимфоидной ткани обнаруживают *туляремийные гранулёмы*. Для абдоминальной формы характерны сильные боли в животе, рвота, метеоризм, задержка стула, иногда диарея. Наблюдают поражение *лимфоидного аппарата кишечника* и *брыжеечных лимфатических узлов*, в которых формируются описанные выше *гранулёмы*.

• **Глазо-бубонная форма** возникает в тех случаях, когда возбудитель проникает через конъюнктиву глаза. Протекает с характерным конъюнктивитом (*конъюнктивит Ларина*) и поражением группы лимфоузлов головы или шеи.

• **Лёгочная форма** возникает при воздушно-капельном заражении, протекает с развитием *бронхита* или *первичной туляремийной пневмонии* (мелко- и крупноочаговой, чаще двусторонней) и регионарного *лимфаденита*. Поражения в лёгких напоминают *очаги творожистого некроза* при туберкулёзе.

При **микроскопии** в лёгких обнаруживают серозно-фибринозный или *серозно-геморрагический экссудат* с примесью лимфоцитов и макрофагов, *участки не-*



кроза и гранулематоза, захватывающие обширные участки, иногда целую долю. В лимфоузлах также наблюдаются гранулёмы с очагами некроза в центре, имеющие склонность к нагноению.

- **Генерализованная (тифоидная) форма:** характерны тяжёлое тифоподобное или септическое течение при отсутствии первичного очага поражения и регионарного лимфаденита и образование гранулём во внутренних органах. Возможные осложнения — вторичная туляремийная пневмония, менингоэнцефалит, перитонит, перикардит, миокардиодистрофия (с формированием гранулём, мелкоочаговых некрозов и поражением сосудов). Для подтверждения диагноза необходимо бактериологическое исследование.

**Прогноз** при своевременном и адекватном лечении — благоприятный, наступает полное выздоровление. При генерализованной форме летальность достигает 3%, при лёгочной — до 10%.

**Осложнения** — абсцесс лёгких, образование каверн, РДСВ, поражения печени и почек, остеомиелит, менингит, эндокардит, перикардит, перитонит, медиастинит.

## СИБИРСКАЯ ЯЗВА

Сибирская язва (греч. *anthrax* — уголь; МКБ: А22 Сибирская язва) — острое инфекционное заболевание из группы бактериальных антропооозов, протекающее в кожной (с образованием карбункула и язвы) или генерализованной форме в зависимости от места внедрения возбудителя, обусловленного путём передачи инфекции. У человека заболевание связано с профессией (сельскохозяйственные рабочие, работники боен, шерстобиты и шёточники). Эндемичные районы — Азия, Южная Африка, Южная Америка и Австралия. Спорадические случаи регистрируют в странах Европы, в Российской Федерации и США. В сельских районах заболеваемость носит сезонный характер (пик заболеваемости — лето).

**Этиология.** Возбудитель — грамположительная неподвижная спорообразующая бактерия *Bacillus anthracis*. Споры сохраняют жизнеспособность несколько десятков лет (в воде — до 10 лет, в почве — до 30 лет), выдерживают кипячение в течение 1 ч, устойчивы к действию дезинфицирующих средств.

**Пути** заражения — вдыхание (формируется первично-лёгочная форма), заглатывание (кишечная форма) или проникновение через порезы и ссадины спор

*B. anthracis*. Значительную эпидемиологическую опасность представляют скотомогильники, особенно если трупы животных, павших от сибирской язвы, были зарыты без надлежащих предосторожностей. Определённая роль в распространении инфекции в летние месяцы принадлежит кровососущим насекомым — слепням и мухам-жигалкам.

## ПАТОГЕНЕЗ

**Входные ворота:** микротравмы кожных покровов и слизистых оболочек (конъюнктив, ЖКТ, дыхательные пути).

**Внедрение.** При попадании в организм человека или животного споры превращаются в вегетативные формы, способные вызвать заболевание.

**Реакция иммунной системы.** После проникновения в организм сибирезвевная бактерия образует капсулу, что препятствует фагоцитозу и формированию иммунитета, токсины и метаболиты возбудителя вызывают отрицательный лейкотаксис.

**Распространение** вначале происходит лимфогенно с накоплением бактерий в регионарных лимфоузлах, затем — гематогенно, что приводит к бактериемии и сепсису.

**Воздействие.** Токсины и метаболиты повреждают эндотелий лимфатических сосудов с развитием серозно-геморрагического воспаления, позднее приводящего к некрозу тканей. Проявление клинических признаков сибирской язвы опосредовано действием токсина. Аккумуляция токсина в тканях и его воздействие на ЦНС приводят к летальным исходам на фоне лёгочной недостаточности и гипоксии. После перенесённого заболевания развивается стойкая невосприимчивость к последующим заражениям.

**Клиническая картина.** Инкубационный период — от нескольких часов до 8 сут (в среднем 2–3 дня). Различают кожную, лёгочную (предлагается и другой термин — ингаляционную), кишечную и септическую формы, последняя может протекать в лёгочном или кишечном вариантах.

**Кожная форма** наблюдается у 95% больных. Наиболее часто очаг (*сибирезвевный карбункул*) локализован на верхних конечностях, голове, шее (кожа открытых частей тела поражается чаще, чем закрытых, особенно подвергающихся бритью). Больные отмечают зуд, температура тела высокая, характерны регионарные лимфадениты и лимфангиты, нарушения со стороны ССС: тахикардия, падение АД, тошнота, рвота и анорексия. При благоприятном течении температура держится 5–6 сут, затем критически снижается, происходит заживление местного очага. Может осложняться вторичной септиемией.

При **лёгочной форме** наблюдаются выраженная интоксикация, насморк, кашель, светобоязнь, сильная боль в груди, гиперемия конъюнктив и слезотечение, тахикардия, одышка, цианоз, обильное отделение, бред, судороги, падение АД. При быст-

ро развивающейся сердечно-сосудистой недостаточности смерть больного наступает на 2–3-и сутки.

**Кишечная форма** сибирской язвы характеризуется поражением ЖКТ, интоксикацией, рвотой и диарей с кровью, болями в животе, развивается воспаление брюшины, приводящее к появлению выпота, прободению кишечной стенки и перитониту. На коже часто появляются геморрагические высыпания и вторичные пустулы. Смерть больного наступает через 3–4 дня при прогрессирующей сердечной недостаточности.

**Септическая форма** с летальностью через 2–3 сут.

## Патоморфология

В зависимости от пути проникновения развиваются кожная (конъюнктивальная), кишечная, лёгочная, септическая формы.

**Кожная форма** развивается наиболее часто. В месте входных ворот инфекции формируется *первичный аффект*, сначала появляется красноватое *пятно*, быстро трансформирующееся в *папулу* медно-красного цвета. Через несколько часов на месте папулы образуется *везикула* 2–3 мм в диаметре, её содержимое сначала серозное, затем становится серозно-геморрагическим, тёмным, кровянистым (*pustula maligna*) и формируется *сибирязвенный геморрагический карбункул*, приподнимающий кожу в виде конуса. Из-за сильного зуда больные часто срывают везикулу, или она лопается сама, и на её месте образуется струп, быстро чернеющий или увеличивающийся в размерах. Характерно образование *дочерних пустул*, проходящих все этапы развития и сливающихся в один *коричнево-чёрный струп* с твёрдой, как бы обгорелой коркой. Струп окружает инфильтрат в виде багрового вала; как правило, к нему присоединяется отёк, охватывающий большие участки. В отёчных тканях обнаруживают большое количество возбудителей, экссудат беден клеточными элементами, некроз распространяется в толщу дермы и подкожной клетчатки. К первичному аффекту присоединяются регионарный *серозно-геморрагический лимфаденит* и *лимфангит*. Лимфатические узлы увеличены, на разрезе тёмно-красного цвета, резко полнокровные, *отёчны*, с *геморрагическим пропитыванием* ткани, в которой находят большое количество микробов (рис. 21-5 на вклейке). Клетчатка вокруг узлов также отёчна, с участками кровоизлияний. Через 2–4 нед струп отторгается с образованием язвы, отёчность тканей постепенно уменьшается, лимфадениты и лимфангиты исчезают, на месте зажившей язвы образуется плотный белый рубец.

К вариантам кожной формы относятся случаи, при которых локализованные первичные образования в виде карбункула не формируются, а возникает острое разлитое серозно-геморрагическое воспаление кожи. Опасной является локализация сибирязвенных поражений на лице и слизистой губ: возникающий воспалительный отёк может распространиться на шею и верхние дыхательные пути, вызвать асфиксию и смерть.

**Конъюнктивальная форма** (разновидность кожной) сопровождается *серозно-геморрагическим* воспалением тканей глаза (*офтальмит*), отёком окружающей его клетчатки. Часто процесс распространяется в полость черепа и развивается *сибирязвенный геморрагический менингоэнцефалит*, часто заканчивающийся летально. При этом вся выпуклая поверхность полушарий мозга бывает покрыта как бы чепчиком тёмно-красного цвета («шапочка кардинала»). В геморрагическом экссудате обнаруживается огромное количество возбудителей.

При тяжёлом течении кожная форма осложняется развитием *сибирязвенного сепсиса* и *менингоэнцефалита*, *геморрагической пневмонии*, *геморрагического энтерита* с поражением лимфоузлов и селезёнки.

**Лёгочная форма** сибирской язвы (*болезнь сортировщиков шерсти*) развивается при вдыхании спор и протекает крайне тяжело. Развивается *сливная геморрагическая пневмония*, остро развиваются *отёк лёгких* и *геморрагический плеврит*. В мокроте (обильная, пенная, кровавая, типа *малинового желе*) выявляют большое количество сибирязвенных палочек.

При **микроскопии** в просвете альвеол — *серозно-геморрагический экссудат* и *огромное количество сибирязвенных палочек*. Поражаются также бронхиальные лимфоузлы, они увеличены, имеют чёрно-красный цвет. Острые геморрагические изменения наблюдают в миндалинах и дыхательных путях в переднем средостении — *геморрагический медиастинит* с *характерным желеобразным отёком*.

**Кишечная форма** протекает очень тяжело (летальность до 100%), поражается дистальный отдел тонкой кишки, в котором появляются *обширные участки геморрагического пропитывания* и *поверхностные язвы*. *Выделяют очаговые (карбункулёзные), диффузные (отёчные) и смешанные формы поражения*. Брыжеечные лимфоузлы, ткань брыжейки и забрюшинная клетчатка резко отёчны, пропитаны серозно-геморрагическим экссудатом, имеют чёрно-красный цвет. В полости брюшины — *серозно-геморрагический выпот*.

При **микроскопии** обнаруживают *серозно-геморрагический энтерит*, *геморрагический лимфаденит* с множеством палочек в экссудате. Почти постоянно кишечную форму осложняет *сепсис*.

**Септическая форма** характеризуется общими проявлениями инфекции при отсутствии местных изменений и чаще всего заканчивается смертью. При вскрытии трупа всегда обнаруживается резкая венозная гиперемия внутренних органов, кровь тёмно-красная, не свёртывается, селезёнка увеличена, капсула её напряжена, на разрезе тёмно-вишнёвого цвета, пульпа даёт обильный соскоб, в мазках крови и соскобах селезёнки обнаруживают огромное количество сибирязвенных палочек. Часто обнаруживают *геморрагический менингоэнцефалит, лимфаденит, мелкие кровоизлияния и отёк слизистых оболочек и различных органов.*

При **микроскопии** находят разрушение стенок мелких сосудов, их разрывы, кровоизлияния, большое число возбудителей в различных органах и тканях.

**Прогноз** при кожной форме благоприятный, чаще всего заканчивается выздоровлением (в 25% развивается *сибирязвенный сепсис*).

**Смерть** больных сибирской язвой наступает при *лёгочной, кишечной и септической формах*, а также при развитии *менингита и пневмонии*, осложняющих кожную форму.

Частые **осложнения** всех форм заболевания — *бактериемии и вторичные инфекции.*

## Болезни, вызываемые простейшими

### ТОКСОПЛАЗМОЗ

Токсоплазмоз (МКБ: B58 Токсоплазмоз) — паразитарное заболевание, характеризующееся хроническим течением, протекающее с поражением нервной системы, глаз, увеличением печени и селезёнки, частым поражением поперечнополосатой мускулатуры. Заболевание распространено повсеместно. Риск заболевания токсоплазмозом увеличивается с возрастом, при профессиональных контактах с животными и птицами.

**Этиология:** возбудитель — простейшее *Toxoplasma gondii* класса споровиков. Жизненный цикл включает стадии полового и бесполого размножения.

**Первичные и основные хозяева** — домашние кошки и прочие представители семейства кошачьих, в организме которых происходит половое размножение возбудителя. Первичное заражение кошек происходит при поедании грызунов, содержащих ооцисты, из которых выходят паразиты (спорозоиты), проникающие в клетки кишечника и превращающиеся в тропозоиты, которые размножаются бесполом путём (шизогония). Половое размножение возбудите-

ля также происходит в клетках слизистой оболочки кишечника. Слияние разнополюх гаметозитов приводит к образованию зиготы (ооцисты). Ооцисты — округлые образования с плотной бесцветной двухслойной оболочкой и диаметром 9–14 мкм. Из организма кошек выделяются с испражнениями, хорошо сохраняются в почве; при их заглатывании заражаются животные, в том числе грызуны. Весь цикл репродукции в организме окончательного хозяина занимает 1–3 нед.

**Заражение человека** происходит алиментарным путём при проникновении ооцист или тканевых цист (при употреблении сырых или полусырых мясopодуков, а чаще с невымытыми овощами и фруктами), реже через кожу (при разделке туш, работах с лабораторным материалом) и трансплацентарно от матери плоду (1:2 на 700 нормальных родов). Токсоплазмы поражают человека, многих диких и домашних животных и птиц, в организме которых паразит проходит бесполой цикл развития и размножения.

### ПАТОГЕНЕЗ

- **Внедрение.** Из проникших в организм ооцист в кишечнике выходят паразиты, активно поглощаемые макрофагами. Они попадают в регионарные лимфатические узлы. Фагоцитоз — незавершённый.
- **Размножение.** В цитоплазме макрофагов начинается первый этап шизогонии. На более поздних этапах шизогонии макрофаги погибают и высвободившиеся паразиты (тахизоиты) инвазируют клетки организма (подвержены любые ядродержащие клетки).

Для *острой стадии инвазии* характерно образование в поражённых клетках скоплений токсоплазм (псевдоцисты). При их разрушении паразиты инвазируют соседние клетки, и цикл повторяется.

При *хронических процессах* возбудитель образует истинные цисты с плотной оболочкой (средний размер 100 мкм). Каждая циста содержит более сотни паразитов (брадизоиты), расположенных так плотно, что на препаратах видны одни ядра. Особенно в большом количестве цисты обнаруживаются в головном мозге и мышцах. Эта фаза — конечная для паразита в организме всех животных, исключая окончательного хозяина, в котором завершается жизненный цикл.

- **Распространение.** Возбудитель (спорозоиты) диссемирует по лимфатическим сосудам внутри макрофагов. Затем фаза лимфогенного заноса сменяется фазой гематогенной диссеминации в различные органы (паразитемия развивается только в острой стадии).
- **Воздействие.** В лимфоузлах паразиты вызывают гиперплазию, воспалительно-гранулематозный процесс. В острой стадии ведущий признак — увеличение лимфатических узлов. Воспалительные и дегенеративные изменения в тканях связаны как с непосредственным действием паразитов на клетки, так и с продуктами жизнедеятельности и вызываемой ими сенсибилизации организма. В очагах некроза могут откладываться соли кальция, вызывая образование кальцификатов. Цисты сохраняются в организме годами и десятилетиями. Токсоплазмоз имеет выраженную склонность к затяжному течению с периодическими обострениями.

- **Внутриутробное инфицирование** при гематогенном заражении плода приводит к различным поражениям в зависимости от сроков беременности и массивности инвазии. Наиболее тяжёлая патология развивается при инфицировании в период органогенеза в 1-м триместре беременности. При возникновении тяжёлого генерализованного процесса возможны гибель плода, самопроизвольный выкидыш, мертворождение или рождение ребёнка с клиникой хронического врождённого токсоплазмоза. В случае инфицирования в поздние сроки беременности у ребёнка вскоре после рождения развиваются симптомы острого токсоплазмоза с поражением внутренних органов.

**Клинические проявления.** Инкубационный период составляет 3–14 дней. В зависимости от способа заражения различают приобретённый и врождённый токсоплазмоз.

#### Патоморфология

- При **приобретённом токсоплазмозе** изменений в области входных ворот не наблюдают.
- При **лимфогенной диссеминации** (относительно лёгкая форма) наиболее часто поражаются **затылочные и шейные лимфоузлы**, которые увеличиваются в размерах, спаиваются между собой.

При **микроскопическом** исследовании лимфатических узлов выявляют триаду: реактивная диффузная фолликулярная гиперплазия, образование гранулём (рассеянные скопления эпителиоидных, плазматических клеток, гистиоцитов, эозинофилов и гигантских многоядерных макрофагов), фокальное расширение синусов с моноцитарными клетками. Некрозы наблюдаются редко. Возможно выявление *Toxoplasma gondii* в тканях мозга при ЭМ, в пероксидазно-антипероксидажном тесте либо различными иммунофлюоресцентными методами. Наибольшее распространение получил метод неяркой иммунофлюоресценции.

- При **гематогенной диссеминации** (наблюдается редко) развиваются **тяжёлая генерализованная форма** с поражением головного мозга, внутренних органов, сыпью и **латентная форма** (имеет большое значение как источник инфицирования плода, характеризуется отсутствием тканевой реакции, в органах обнаруживаются только цисты). При генерализованной форме во внутренних органах и головном мозге находят **очаговые некрозы, продуктивные васкулиты, интерстициальное или гранулематозное воспаление (межуточный миокардит, гепатит, интерстициальная пневмония). Менингоэнцефалит** характеризуется наличием псевдоцист ([рис. 21-6](#) на вклейке), глиальных рубчиков, участков кальциноза. В свежих очагах поражения обнаруживаются псевдоцисты из печёночных, нервных, мышечных и других

клеток, в цитоплазме которых находятся паразиты.

#### Врождённый токсоплазмоз

- **Клинически: острый врождённый токсоплазмоз** отличают симптомы интоксикации, повышение температуры тела, увеличение печени и селезёнки, желтуха, пневмония, миокардит, возможен геморрагический синдром. **Подострый врождённый токсоплазмоз** характеризуется развитием менингоэнцефалита; для **хронического** типичны более тяжёлое течение, различные дефекты развития, выраженные изменения со стороны ЦНС с кальцификатами головного мозга, определяемыми рентгенологически.

#### • Патоморфология

При **раннем врождённом токсоплазмозе** (развивается при инфицировании эмбриона в период органогенеза, в 1-м триместре беременности) возникает тяжёлый генерализованный процесс, возможны гибель плода, самопроизвольный выкидыш, мертворождение, не совместимые с жизнью врождённые пороки развития.

При **заражении в раннем фетальном периоде** (инфицирование во 2-м триместре беременности) наблюдают рождение ребёнка с **хронической формой врождённого токсоплазмоза** (остаточные явления поражения мозга — **ранняя фетопатия**). При этом обнаруживаются: **микроцефалия** (резкое уменьшение полушарий головного мозга) с **множественными мелкими кистами**, расположенными вдоль извилин и очагами **глиоза и кальциноза** (плотные, желтоватой окраски). Может наблюдаться **гидроцефалия**. **Микроскопически:** полость кист заполнена зернистыми шарами, в веществе мозга наблюдают пролиферацию нейроглии, мелкие очаги кальциноза и псевдоцисты шаровидной формы. Постоянно наблюдаются **микроофтальмия** с развитием **катаракты** и **очагового кальциноза** в сетчатой и сосудистой оболочках.

При **инфицировании в третьем триместре беременности** развивается **подострый менингоэнцефалит (поздняя фетопатия)**. В головном мозге обнаруживают **продуктивный энцефалит, менингит, эпендимит, очаги кровоизлияний, некроза** и мелкие участки **кальциноза**. В области некроза находят псевдоцисты и свободнолежащие паразиты. Возможно развитие гидроцефалии (часто значительной). В сетчатке и сосудистой оболочке глаза обнаруживают **продуктивно-некротический ретинит** и **увейт** с характерными псевдоцистами.

При **позднем врождённом токсоплазмозе** (развивается в случае инфицирования в раннем неонатальном периоде, во время родов) у ребёнка вскоре после рождения развивается **острый генерализованный токсоплазмоз** с поражением внутренних органов и головного мозга. Характерны гепато- и спленомегалия, желтуха, язвенный энтероколит, миокардит, интерстициальная пневмония. Может развиваться ге-

моррагический синдром. **Микроскопически:** в печени и селезёнке наблюдают реактивный миелоэритробластоз. В почках, печени, миокарде, эндокринных железах обнаруживают множественные очаги некроза, кальциноза, псевдокисты, очаговую и диффузную лимфогистиоцитарную инфильтрацию с примесью эозинофилов. В исходе может развиваться склероз, в печени наблюдается холестаза. Реже генерализованная форма протекает без поражения мозга (*висцеральный токсоплазмоз*).

### Прогноз

У больных с иммунодефицитом частые рецидивы после прекращения лечения. **Осложнения:** припадки или фокальные неврологические нарушения при токсоплазмозе ЦНС, частичная или полная слепота. Смерть больных наступает от прогрессирующего поражения головного мозга, генерализованных форм и от осложнений.

### АМЕБИАЗ

Амебиаз (МКБ: А06 Амебиаз) — протозойное антропонозное кишечное заболевание, протекающее с развитием язвенного колита и некроза внутренних органов. По рекомендации ВОЗ (1970 г.), выделяют *кишечный* и *внекишечный амебиаз*. Кишечный амебиаз может протекать в виде острого, хронического рецидивирующего и хронического непрерывного вариантов в различных по тяжести формах. Нередко амебиаз регистрируют в виде микст-инфекции (совместно с другими бактериальными и протозойными кишечными инфекционными заболеваниями). Наиболее высокую заболеваемость амебиазом регистрируют в зонах тропического и субтропического климата. Эндемичные регионы в России — юг Приморья и районы Закавказья. Заболеваемость амебиазом отмечают в виде спорадически регистрируемых случаев, эпидемические вспышки редки. Наиболее поражаемый контингент — взрослые и дети старших возрастных групп.

**Этиология.** Возбудитель — *Entamoeba histolytica*. Жизненный цикл состоит из 2 стадий — вегетативной и стадии покоя (цисты), сменяющих друг друга в зависимости от условий среды обитания. Основная роль в заражении человека и распространении амебиаза принадлежит цистам *E. histolytica*.

**Источник инфекции** — цистоноситель или больной хронической формой в период ремиссии. Носительство просветных форм и цист *E. histolytica* — распространённый природный феномен, регистрируемый повсеместно и формирующий уровень

инвазированности населения (по данным разных стран, 5–40%).

**Путь заражения** — фекально-оральный.

**Пути передачи:** пищевой, водный, контактный.

### ПАТОГЕНЕЗ

**Входные ворота** — слизистая оболочка кишечника.

**Внедрение.** В тонкой кишке оболочка цисты растворяется, каждое ядро делится, образуется восьмиядерная амеба, дающая начало 8 дочерним особям. Вирулентные штаммы *E. histolytica* проникают в подслизистую оболочку кишечника (прежде всего, в области слепой и верхней ободочной кишок), нарушая межклеточные взаимодействия.

**Воздействие.** Возбудитель выделяет *некротоксин*, разрушающий эпителиальные клетки кишечника и вызывающий коагуляционный некроз прилежащих тканей. Некротизированные ткани распадаются, и образуются характерные *кратерообразные язвы с подрывными краями* (первичные поражения).

**Распространение.** Сообщение с просветом кишечника приводит к вторичному бактериальному инфицированию. Проникнув в лимфатические и кровеносные сосуды, возбудитель может попадать в печень (через систему воротной вены), а также в другие органы.

**Реакция иммунной системы.** Иммуитет при амебиазе нестерильный, невосприимчивость к инфекции сохраняется только на период обитания возбудителя в кишечнике человека.

**Клинически:** инкубационный период — от 1–2 нед до нескольких месяцев. *Кишечный амебиаз* характеризуется синдромом колита. *Внекишечный амебиаз* характеризуется: амебными абсцессами печени, амебной пневмонией, которая имеет длительное течение и при отсутствии специфического лечения возможно формирование абсцесса лёгкого.

### Патоморфология

- *Кишечный амебиаз* характеризуют **макроскопически** отёк и набухание слизистой оболочки проксимального отдела толстого кишечника, многочисленные кровоизлияния, *некроз* с образованием выбухающих над её поверхностью *язв* грязно-серого или зеленовато-бутылочного цвета, с неровными, подрывными, нависающими краями (вследствие гистолиза клеток слизистой оболочки). Процесс имеет длительное течение — *хронический язвенный колит*, заживление язв идёт медленно с образованием рубцов и пигментации, возможны образование псевдополипов и формирование рубцовых стриктур кишки. При прогрессировании некроза размеры язв увеличиваются, нередко язвы образуются на всём протяжении

толстого кишечника и в дистальных отделах подвздошной кишки. Незарубцевавшиеся язвы имеют утолщённые края, на дне их видны грануляции.

**Микроскопия.** Зона некроза проникает глубоко в подслизистую и мышечную, реже — серозную оболочки; вокруг неё — полнокровие, диапедезные кровоизлияния. Трофозоиты выявляют ШИК-реакцией по периферии очага поражения в глубине крипт и в подслизистой оболочке стенки кишки. Клеточная воспалительная реакция в стенке кишки выражена слабо и усиливается при присоединении вторичной инфекции (возникает инфильтрат из нейтрофилов, появляется гной).

Иногда возникают *флегмонозная* и *гангренозная* формы колита, фибринозно-язвенный колит и проктосигмоидит; в пунктате слизистой оболочки выявляют тканевые формы паразита.

- **Внекишечный амёбиаз** возникает как осложнение кишечного, поражает *печень и лёгкие*, реже *головной мозг*, его *оболочки и кожу*. Характерны *амёбные абсцессы печени*, *амёбная пневмония*, которая протекает с воспалительными изменениями в лёгких и развивается в результате гематогенной диссеминации возбудителя из очагов поражения в толстой кишке или печени; имеет длительное течение и часто осложняется формированием *абсцесса лёгкого*. Размножение амёб вызывает некроз в окружающих тканях с последующим нагноением.

## Исходы и осложнения

**Прогноз** переменный, без лечения амёбиаз с инвазией возбудителя может приводить к смерти больного. При лечении улучшение обычно наступает в течение нескольких дней. У некоторых больных с амёбным колитом симптомы раздражения толстой кишки сохраняются в течение нескольких недель после успешного лечения заболевания, возможны рецидивы.

## Осложнения

**Кишечный амёбиаз:** перфорация стенки кишки с развитием перитонита, возможна пенетрация язв стенки толстой кишки в соседние органы (периколиты регистрируют у 9–10% больных). Характерно развитие слипчивого фибринозного перитонита в проекции глубоких язв стенки кишки (чаще слепой и восходящего отдела толстой кишки). *Амёбные аппендициты* (поражение червеобразного отростка связано с распространением специфического воспаления из слепой кишки). *Кишечная непроходимость* вследствие рубцовых стриктур толстой кишки. Другие осложнения — *кишечное кровотечение*, *полипоз толстой кишки*, *выпадение слизистой оболочки прямой кишки*.

**Внекишечный амёбиаз:** перфорация амёбного абсцесса (в 10–20% случаев амёбиаза печени, летальность

50–60%); прорыв абсцесса может произойти в брюшную полость, ограниченную спайками, поддиафрагмальную область, грудную клетку, жёлчные протоки, паранефральную клетчатку, подкожную клетчатку с образованием свища.

## ВИЧ-инфекция и СПИД

**ВИЧ-инфекция** (МКБ: В20–В24 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ]) — инфекция, вызываемая ретровирусами, обусловленная инфицированием лимфоцитов, макрофагов и нервных клеток; проявляется медленно прогрессирующим иммунодефицитом: от бессимптомного носительства до тяжёлых и смертельных заболеваний.

**Синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД)** — вторичный иммунодефицитный синдром, возникающий в результате ВИЧ-инфекции с тотальным угнетением иммунной системы, сопровождается развитием оппортунистических инфекций (вызываемых условно-патогенными возбудителями) и опухолей.

## Этиология

Возбудители — вирус иммунодефицита человека рода *Retrovirus* подсемейства *Lentivirinae* семейства *Retroviridae*. ВИЧ погибают при температуре 56 °С в течение 30 мин, но устойчивы к низким температурам; быстро погибают под действием этанола, эфира, ацетона и обычных дезинфицирующих средств. В крови и других биологических средах при обычных условиях сохраняют жизнеспособность в течение нескольких суток. Известно 2 типа вируса.

ВИЧ-1 (HIV-1) — основной возбудитель ВИЧ-инфекции (ранее был известен как HTLV-III или LAV) в Северной и Южной Америке, Европе, Азии, Центральной, Южной и Восточной Африке.

ВИЧ-2 (HIV-2) — менее вирулентный вирус; редко вызывает типичные проявления СПИДа; основной возбудитель СПИДа в Западной Африке.

**Источник инфекции** — человек в любой стадии инфекционного процесса. Вирус выделяют из крови, спермы, влагалищного секрета, слюны и других выделений.

**Пути передачи** — половой, парентеральный, трансплацентарный.

**Группы риска:** гомосексуальные и бисексуальные мужчины (43%), наркоманы, использующие наркотики в/в (31%), гетеросексуалы (10%), реципиенты крови и её компонентов, трансплантируемых органов (2%), больные гемофилией (1%), гетеросексуальные партнёры боль-

ных ВИЧ-инфекцией, дети, родители которых принадлежат к одной из групп риска.

### ПАТОГЕНЕЗ

При заражении вирус попадает в кровь непосредственно (при инъекции) или через повреждённую слизистую оболочку половых путей и избирательно связывается с клетками.

- **Популяции клеток, поражаемые ВИЧ.** ВИЧ поражает **активированные CD4<sup>+</sup>-клетки** (Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги и родственные клетки, экспрессирующие CD4-подобные молекулы), используя молекулу CD4 в качестве рецептора; эти клетки распознают Аг и выполняют функции Т-хелперов/амплификаторов. Инфицирование возможно при фагоцитозе иммунных комплексов, содержащих ВИЧ и АТ. Заражение моноцитов и макрофагов не сопровождается цитопатическим эффектом, и клетки становятся персистивной системой для возбудителя.
- **Резервуары ВИЧ в организме заражённого индивида.** Основной резервуар — **лимфоидные ткани**. Возбудитель репродуцируется постоянно, даже на ранних стадиях. В ЦНС — **микроглия**, в кишечнике — **эпителий** (кишечная инфекция может вызывать хроническую диарею, типичную для СПИДа).
- **Изменения в иммунной системе при ВИЧ-инфекции.**

В раннюю вирусемическую стадию вирус реплицируется в течение различных промежутков времени в небольших количествах. Наблюдается временное уменьшение общего числа CD4<sup>+</sup>-клеток и возрастание числа циркулирующих ВИЧ-инфицированных CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов. В бессимптомную стадию защитные системы организма эффективно сдерживают репродукцию возбудителя.

В стадию иммуносупрессии: **уменьшение количества циркулирующих CD4<sup>+</sup>-клеток**, что существенно для репликации интегрированного ВИЧ (**проявление цитопатического эффекта**, вызванного репликацией вируса, **стимуляция апоптоза и образование синцитиев**). Усиленная репликация ВИЧ ведёт к вторичной волне вирусемии, выявляемой более чем за 14 мес перед клиническим развитием СПИДа. Со второй волной вирусемии совпадает падение уровня АТ. На последних стадиях как вирусемия, так и титры АТ снова снижаются, отражая общее сокращение CD4<sup>+</sup>-клеточной популяции. Образование синцитиев обуславливает прямую передачу вируса от клетки к клетке и, вероятно, приводит к сокращению количества жизнеспособных Т-клеток (обычно показатель поздней стадии развития ВИЧ-инфекции связан с быстрым переходом в СПИД). **Появление вирусных гликопротеинов в мембране заражённых Т-клеток** — пусковое звено для запуска иммунных механизмов, направ-

ленных против подобных клеток за счёт активации цитотоксических Т-клеток и реакций АТ-зависимой цитотоксичности. **Аккумуляция неинтегрированной вирусной ДНК** в цитоплазме инфицированных клеток обуславливает бурную репликацию ВИЧ и гибель клеток. ВИЧ инфицирует клетки-предшественники в тимусе и костном мозге, что приводит к отсутствию регенерации и уменьшению пула CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Кроме того, инфицированные моноциты могут взаимодействовать с незаражёнными CD4<sup>+</sup> макрофагами и Т-лимфоцитами, внося вклад в сокращение количества неинфицированных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов.

- **Другие механизмы, вызывающие иммуносупрессию.**

**Падение активности Th1-субпопуляции Т-клеток и дисбаланс между субпопуляциями** клеток Th1 и Th2 предшествуют развитию СПИДа. Уменьшается активность цитотоксических Т-клеток и NK-клеток, что связано с дефицитом клеток-хелперов. Ответ В-клеток тоже ослабевает по мере численного сокращения Th2-субпопуляции. Развитие иммунных реакций способны ингибировать ЦИК из вирусных Аг и АТ. У ВИЧ-инфицированных моноцитов можно наблюдать нарушения хемотаксиса, способности к синтезу ИЛ и других функциональных свойств.

**Супрессия гуморальных иммунных реакций и стимуляция аутоиммунных реакций.** Дефекты гуморальных реакций на различные Аг обусловлены дефицитом Т-хелперов. В-лимфоциты находятся в состоянии постоянной поликлональной активации, вследствие этого и дефекта регуляторных механизмов они продуцируют АТ к Аг ВИЧ с низкой специфичностью, перекрёстно реагирующие с ядерными, тромбоцитарными и лимфоцитарными аутоантигенами.

- **Механизмы, позволяющие ВИЧ избегать действия факторов иммунологического надзора.**

Повышенный гуморальный анти-ВИЧ-ответ, ещё более выраженный на фоне СПИДа.

Интеграция генома ВИЧ в ДНК хозяина при минимальной экспрессии вирусных генов.

Мутации ВИЧ в эпитопе gp120. ВИЧ мутирует гораздо чаще, чем большинство других вирусов, так как обратная транскриптаза ВИЧ работает с ошибками и лишена корректирующей активности.

### Клинические проявления

В настоящее время выделяют 5 клинических стадий ВИЧ-инфекции.

**Острое заболевание, ассоциированное с сероконверсией в инкубационный период** в течение нескольких недель или месяцев после инфицирования (продолжительность зависит от путей и характера заражения, инфицирующей дозы, состояния иммунной системы на момент заражения): можно обнаружить в крови вирус

и вирусные Аг при отсутствии специфических АТ в сыворотке. Циркуляцию ВИЧ в крови выявляют в различные сроки; вирусемия достигает пика к 10–20 сут после заражения и продолжается до появления специфических АТ, когда количество ВИЧ резко уменьшается (у большинства инфицированных ВИЧ-1 через 3–6 мес после заражения) — **стадия сероконверсии**. Затем у 50–90% больных отмечают симптомы, напоминающие инфекционный мононуклеоз или простуду (головная боль, лихорадка, кожная сыпь и лимфаденопатия), спонтанно исчезающие в течение нескольких недель.

**Бессимптомная стадия** — отсутствие симптомов либо проявления минимальны (обычно диффузная реактивная лимфаденопатия и головная боль).

**Ранняя симптоматика ВИЧ-инфекции** (длится 3–5 лет) — лихорадка, повышенное ночное потоотделение, слабость, хроническая диарея, генерализованная лимфаденопатия и головная боль при отсутствии какой-либо специфической или оппортунистической инфекции. Затем развиваются сопутствующие инфекции: кандидоз ротовой полости, лейкоплакия слизистой оболочки полости рта (часто бессимптомная), инфекции верхних и нижних дыхательных путей, пиодермия и заболевания пародонта.

**Поздняя симптоматическая стадия ВИЧ-инфекции** (преСПИД, СПИД-ассоциированный комплекс, длится несколько лет): при прогрессирующем уменьшении CD4<sup>+</sup>-клеток на фоне умеренного иммунодефицита возрастает риск развития оппортунистических инфекций.

**Стадия прогрессирования заболевания** (стадия СПИДа длится около 2 лет) — полная дисфункция иммунной системы и развитие оппортунистических инфекций. Количество специфических АТ снижается, а вирусных Аг — нарастает. Характерны прогрессирующий синдром истощения у взрослых или задержка развития у подростков. Высвобождение ФНО $\alpha$  (кахеكتин) вносит свой вклад в *синдром истощения* (известен как *болезнь худобы* в Африке), характерный для прогрессирующего СПИДа. Специфичными признаны некоторые неопластические заболевания (например, саркома Капоши). Развиваются неврологические заболевания и психические расстройства (деменция; значительная задержка роста и нарушения развития у детей), а также лимфоцитар-

ные интерстициальные пневмониты у подростков и детей.

*Методы лабораторной диагностики* инфекции ВИЧ основаны на определении АТ и Аг в биологических жидкостях методами ИФА (иммунофлюоресцентный метод) и иммуноблоттинга.

### Патоморфология

Типичные изменения находят в *лимфоузлах, ЦНС, дыхательных и пищеварительных путях, коже* (характерные для оппортунистических инфекций) и в виде опухоли (саркома Капоши и лимфомы).

*Лимфоузлы* во второй период увеличены, в них наблюдается характерная **фолликулярная гиперплазия** (увеличение лимфоидных фолликулов и их герминативных центров), что отражает неспецифическую активацию В-клеток. Начиная с третьего периода лимфоузлы резко уменьшаются, определяются с трудом (развивается **полное истощение лимфоидной ткани**).

*ЦНС:* развивается **ВИЧ-энцефаломиелит**. Изменения наблюдают в белом веществе и подкорковых узлах. **Макроскопически:** находят очаги размягчения (чаще в боковых и задних столбах спинного мозга), белое вещество приобретает сероватый цвет. **Микроскопически:** характерны микроглиальные узелки, многоядерные симпласты, содержащие частицы ВИЧ, в белом веществе — вакуолизация и демиелинизация.

*Злокачественные опухоли* при ВИЧ-инфекции развиваются у 40% больных (преимущественно саркома Капоши).

**Саркома Капоши** у больных СПИДом имеет злокачественный характер, отличается генерализацией процесса, поражением лимфоузлов, ЖКТ, лёгких и других внутренних органов. **Макроскопически** представлена багрово-красными пятнами, изъязвленными бляшками и узлами на коже дистальных отделов нижних конечностей. **Микроскопически** состоит из хаотично расположенных тонкостенных сосудов и пучков веретенообразных клеток. В строме часто наблюдают кровоизлияния и скопления гемосидерина. При самопроизвольном рубцевании на месте опухоли остаются депигментированные пятна.

**Лимфомы** у больных СПИДом наблюдаются реже, преимущественно В-клеточные и лимфома Беркитта.

Сочетание различных инфекций и опухолей придаёт картине СПИДа выраженную полиморфность.



**Прогноз** неблагоприятный, **смерть** наступает от оппортунистических инфекций и генерализации опухолей (летальность — 100%).

## Оппортунистические инфекции

Оппортунистическими называются инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, характеризуются тяжёлым рецидивирующим течением, склонностью к генерализации, резистентностью к терапии.

**Этиология.** Оппортунистические инфекции вызывают простейшие (пневмоцисты, токсоплазмы, криптоспоридии), грибы (*Candida*, криптококки), вирусы (цитомегаловирусы, герпетические вирусы, вирусы медленных инфекций), бактерии (*M. avium-intracellulare*, легионелла, сальмонелла). За последние 20–30 лет существенно возросла роль энтеробактерий, которые всё чаще вызывают оппортунистические инфекции. При различных состояниях, сопровождающихся ослаблением резистентности организма, они способны проникать в ткани и тканевые жидкости и вызывать септицемию, гастроэнтериты и инфекции мочевыводящих путей (составляя от 60 до 80% всех случаев). При прогрессирующем уменьшении количества CD4-клеток риск возникновения оппортунистических инфекций возрастает.

### ПНЕВМОЦИСТНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Пневмоцистная инфекция (МКБ: B59 Пневмоцистоз) — разновидность оппортунистической инфекции, проявляется чаще всего в локальной (пневмония) либо диссеминированной форме на фоне иммунодефицита, составляет 43% всех оппортунистических инфекций при СПИДе (чаще болеют мужчины). При попадании в организм здорового человека заболевания не возникает. Может развиваться у недоношенных и новорождённых с гипотрофией, как правило, в течение первых 2 лет жизни.

**Этиология:** основной возбудитель — *Pneumocystis carinii*, занимает промежуточное положение между грибами и спорообразующими простейшими. Возбудитель выявляют повсеместно. **Источники:** человек, овцы, собаки, грызуны. **Пути передачи** — воздушно-капельный и вертикальный. Следует помнить, что пневмоцистные пневмонии развиваются не только у пациентов с ВИЧ-инфекцией, но и у больных с трансплантатами костного мозга и различных органов. *P. carinii* выделяют у

людей и животных в случаях явных или бессимптомных инфекций, это основной возбудитель спорадических интерстициальных пневмоний у пациентов с иммунодефицитами (поражает 25–50% пациентов). **Основной предрасполагающий фактор** — **стойкая иммунодепрессия**, например, вызванная длительным приёмом глюкокортикоидов и цитостатиков при лимфопролиферативных болезнях злокачественного роста, трансплантации органов, системных заболеваниях соединительной ткани. Проведение иммуносупрессивной терапии может активировать латентное заболевание.

**Патогенез** точно не установлен.

**Клинические проявления** разнообразны, что во многом опосредовано наложением других инфекций (в частности, у 25% пациентов выявляют цитомегаловирусную инфекцию).

**Патоморфология.** Характерно развитие *интерстициальной пневмонии*. Гистологически: внутриальвеолярный экссудат ацидофильный, имеет *пенистый* характер, содержит возбудителей. Наблюдается *воспалительный инфильтрат в межальвеолярных перегородках* (лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки). В экссудате при помощи специальных методов (импрегнация серебром, иммуноцитохимия) можно выявить цисты и спорозоиты *Pneumocystis carinii* (циста округлой формы, имеет диаметр 5–8 мкм, содержит 8 спорозоитов — клетки овальной формы, размером 2–3 мкм, окружённые слизистой капсулой; трофозоиты — плеоморфные клетки с тонкой клеточной оболочкой).

**Прогноз** неблагоприятный, смерть наступает от осложнений: дыхательная недостаточность (у 11% пациентов, 86% из них погибают), пневмоторакс, диссеминация процесса.

### ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ

Герпетическая инфекция (МКБ: B00 Инфекции, вызванные вирусом герпеса [*herpes simplex*]) — острая, хроническая и латентно протекающая оппортунистическая инфекция.

#### Этиология

Возбудители — герпес-вирусы — представлены структурно однородной группой сравнительно больших вирусов, патогенных для человека и животных. Патогенные для человека представители семейства *Herpesviridae* входят в состав подсемейств *Alphaherpesviruses* (ВПГ 1 и 2, вирус *varicella-zoster*), *Betaherpesviruses* и

*Gammaherpesviruses* (вирус Эпштейна–Барр). В состав семейства также включён неклассифицированный вирус герпеса 6. Среди этих вирусов наиболее известен ВПГ, вызывающий поражения практически у каждого человека.

**Единственный резервуар** ВПГ 1 и ВПГ 2 — человек.

Обычно *заражение* происходит в самые ранние месяцы жизни, например при поцелуях или попадании капель слюны. Принимая во внимание лабильность вирусов к действию факторов внешней среды, для возникновения первичной инфекции *необходим прямой контакт* с отделяемым или содержимым пузырьков. Исследования на наличие АТ подтвердили клинические наблюдения, что инфицирование ВПГ 1 (вызывающим *herpes labialis*) происходит в раннем возрасте, а ВПГ 2 (чаще вызывающий генитальные поражения) — после начала половой жизни. Большинство специалистов допускают передачу ВПГ 2 со спермой.

**Перинатальное заражение** происходит при прохождении плода по родовым путям; однако вирус способен инфицировать плод *in utero*, что обусловлено, очевидно, дефектами амниотической оболочки либо его возможностью проникать сквозь неё. Поражения появляются через 5–10 сут после первичного инфицирования; последнего можно избежать проведением *кесарева сечения*.

**Внутриутробное заражение** наблюдают достаточно редко, так как ВПГ с трудом проникает через плаценту; с другой стороны, для подобного заражения необходимо наличие вирусемии у беременной (вирусемия возникает лишь при первичном инфицировании, что во время беременности маловероятно). В случае внутриутробного заражения возникает серьёзный риск развития микроцефалии и органомегалий у плода.

## Патогенез

**Внедрение.** Для первичного проникновения возбудителя необходима его *прямая инокуляция* на слизистые оболочки; герпес-вирусы не способны проникать через неповреждённую кожу, что обусловлено отсутствием специфических рецепторов на клетках ороговевающего эпителия.

**Размножение.** После проникновения в эпителий слизистых оболочек возбудитель активно в них размножается. Механизмы репликации аналогичны таковым у основной части больших ДНК-содержащих вирусов — возбудитель взаимодействует со специфичными рецепторами (для ВПГ 1 он гомологичен ФРФ), проникает в клетку и запускает литический продуктивный тип инфекции клетки.

**Воздействие.** Гистопатологические изменения прежде всего характеризует очаговая баллонная дегенерация эпителия — клетки увеличиваются в размерах, приобретают округлую форму, разъединяются либо образуют гигантские клетки. Затем они погибают с образованием очагов некроза и местных воспалительных изменений в виде везикул.

**Распространение.** Мигрируя из первичного очага, возбудитель проникает в сенсорные ганглии: ВПГ 1 — в тройничный, а ВПГ 2 — в поясничный узлы, где ла-

тентно циркулируют; инфицированные лица сохраняют серопозитивность пожизненно (*латентная инфекция*).

**Рецидивы**, точнее клинические проявления заболевания, наблюдают довольно часто, но далеко не у всех инфицированных лиц. *Пусковые механизмы*: переохлаждение, избыточная инсоляция, менструации, нарушения питания (или употребление определённых продуктов) и стрессовые ситуации.

## Клинические проявления

Оба вируса вызывают аналогичные поражения, однако их локализация имеет некоторую специфичность, связанную с типом возбудителя.

**Первичный герпетический гингивостоматит.** Характерны поражения многослойного эпителия красной каймы губ, часто сопровождающиеся дисфагией и лихорадкой. Выздоровление обычно наступает через 7–10 сут. У детей в возрасте 1–3 лет чаще наблюдают стоматит с образованием характерных афт и лимфангиитом.

**Рецидивирующий *herpes labialis*.** Заболевание наблюдают в виде рецидивов первичных поражений, обычно после переохлаждения; часто сопровождаются недомоганием или лихорадкой (отсюда бытовое название *малярия*); иногда они носят генерализованный характер.

**Генитальный герпес.** Типичны характерные поражения гениталий, создающие дискомфортные ощущения; более тяжёлые случаи сопровождаются общим недомоганием и лихорадкой. Поражения обычно исчезают через 10–14 дней, но часто рецидивируют.

**Герпетические энцефалиты** характеризуются прогрессирующей демиелинизацией нервных волокон; первоначально у пациентов отмечают психические, а затем и неврологические нарушения.

**Герпетические менингиты** обычно протекают стёрто, больные выздоравливают без существенных осложнений после проведения симптоматической терапии.

**Герпетические кератиты** могут быть первичными и рецидивирующими, последние способны приводить к необратимой потере зрения вследствие развития дендритных язв роговицы, особенно в области зрачка.

**Герпес новорождённых** — тяжёлое генерализованное поражение, инфицирование происходит при прохождении через родовые пути.

## Патоморфология

• **Локализованная форма** наиболее часто поражает красную кайму губ, кожу лица, слизистую ротовой и носовой полостей, конъюнктиву глаз, гениталии.

**Макроскопически:** характерно появление припухлости, покраснения с последующим формированием *везикулы* или *множества мелких пузырьков*, окружённых отёком и гиперемией. Пузырьки заполнены серозным, реже — серозно-геморрагическим экссудатом, легко травмируются и вскрываются с образованием эрозий или язвочек (особенно быстро на

слизистых оболочках). При подсыхании везикул образуется отпадающая впоследствии корочка.

**Микроскопически** наблюдают баллонную дегенерацию и некроз эпителия, скопление серозного экссудата в эпидермисе. В дерме — гиперемия сосудов, отёк, периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты; по периферии очагов поражения — скопления гигантских клеток. Характерно обнаружение *внутриядерных базофильных включений*, окружённых зоной просветления (*тельца Каудри*). При ЭМ выявляются *капсиды вируса* в ядрах и в цитоплазме (заключены в вакуоли) поражённых клеток. При гибели клеток происходит высвобождение вирусных частиц.

- **Острый герпетический менингоэнцефалит** (вызывается ВПГ 2) встречается редко при гематогенной генерализации или распространении периневрально, даёт высокую летальность (80–90%), при выживании — деменцию. У детей возникает при первичном заражении в возрасте от 5 мес до 2 лет, сочетается с кожными поражениями.

**Макроскопически:** мозговые оболочки отёчны, гиперемированы, головной мозг дряблый, с *очагами серого размягчения*. В области височных долей полушарий могут встречаться кисты, заполненные серо-розовой кашицеобразной массой. Очаги поражения могут быть разного размера (от микроскопических до крупных, вплоть до тотального поражения), чаще локализуются в сером веществе полушарий, реже — в базальных ядрах (мозжечок, ствол и спинной мозг интактны).

**Микроскопически:** в мозговых оболочках — *гиперемия сосудов, отёк, незначительная лимфоцитарная инфильтрация*; в веществе мозга — аналогичные процессы и *множественные колликационные некрозы* разного размера. Характерны поражения сосудов микроциркуляторного русла с развитием *продуктивных васкулитов и тромбоваскулитов*, мелкие *диapedезные кровоизлияния*. При ЭМ находят *внутриядерные включения вирусных частиц* в нейронах. Иммунофлюоресценция обнаруживает Ag ВПГ 2.

Иногда процесс принимает затяжное, хроническое течение с обострениями, развивается *гидроцефалия*. При этом (наряду со свежими очагами некрозов) обнаруживают кисты, *очаги обызвествления и глиальные рубцы*, а при микроскопии находят зернистые шары и *пролиферацию глиальных элементов*.

- **Врождённая герпетическая инфекция** бывает *локальной* (в виде поражения слизистой и кожи или ЦНС) или *генерализованной* (с поражением многих органов и ЦНС).
- **Врождённая слизисто-кожная форма** проявляется распространённой везикулярной сыпью, постоянно появляющимися новыми элементами в течение 1–1,5 мес. Поражается вся кожа и слизистые ротовой и носовой полостей, ды-

хательных путей и конъюнктивы глаз. Постоянно возникает регионарный лимфаденит.

- **Врождённый генерализованный герпес** протекает в большинстве случаев без поражений кожи и слизистых оболочек. Типичны изменения *печени: увеличена, пёстрая на разрезе с желтоватыми мелкими очажками некрозов*. В коре *надпочечников — геморрагии*, в *лёгких — мелкоочаговая пневмония*, в *головном мозге — мелкие очажки некрозов* (преимущественно в лобных долях и промежуточном мозге), реже — гидроцефалия, очаговый глиоз. Микроскопические очаги некрозов и дистрофию паренхиматозных элементов находят в селезёнке, почках, надпочечниках, костном мозге, лёгких. По периферии некрозов наблюдается незначительная лимфоцитарная инфильтрация.

**Прогноз** переменный, зависит от формы поражения. Наиболее тяжело протекают врождённые формы (генерализованная даёт летальность до 80%, при изолированном поражении ЦНС — 50%), при слизисто-кожных формах — прогноз благоприятный.

**Осложнения:** генерализация (при локальных формах), присоединение вторичной инфекции, иридоциклиты и отслойка сетчатки (при поражении конъюнктивы). Реже наблюдаются герпетическую экзему (герпетиформные поражения Капоши), которая проявляется появлением герпетических пузырьков на месте предшествующих экзematозных поражений.

## ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ

Опоясывающий лишай (МКБ: V02 Опоясывающий лишай [*herpes zoster*]) — спорадическое заболевание, представляющее собой реактивацию латентной вирусной инфекции, протекающей с поражением задних корешков спинного мозга и межпозвоноковых ганглиев, лихорадкой, интоксикацией и везикулёзной сыпью по ходу чувствительных нервов. Заболеванию присуща сезонность (рост заболеваемости в холодные месяцы). В среднем общая заболеваемость составляет менее 10% первично инфицированных лиц.

**Этиология:** возбудитель — *вирус varicella-zoster (BV-Z)*, подсемейства *Alphaherpesviruses* семейства *Herpetoviridae* (вирус герпеса типа 3). Вне обострения локализация вируса — корешки спинномозговых ганглиев. Основные пути передачи вируса аналогичны таковым при ветряной оспе — воздушно-капельный и контактный (через отделяемое везикул).

**Патогенез:** развитие заболевания рассматривают как **результат реактивации** *BV-Z*, циркулирующего в чувствительных ганглиях лиц, переболевших ветряной оспой. Пусковые механизмы реактивации остаются неизученными, но к группе риска относят пациентов с иммунодефицитами, болезнями злокачественного роста, получивших различные травмы и наркоманов.

**Клинически** характеризуется высыпаниями по ходу отдельных чувствительных нервов; основным признаком, отличающим их от прочих герпетических кожных поражений, — наличие чёткой демаркационной зоны. Поражения исчезают в течение 2–4 нед, боль может персистировать в течение недель и месяцев. Особо тяжёлое течение наблюдают при поражениях в области иннервации первой ветви тройничного нерва (*пп. frontalis, nasociliaris, supraorbitalis*), часто в процесс вовлекается глазное яблоко. Своеобразную форму представляет синдром Ханта, обусловленный поражениями коленчатого ганглия. Крайне редко поражения встречаются у детей до 10 лет; заболеваемость возрастает пропорционально возрасту (заболевание возникает у 20% лиц, достигших 90-летнего возраста).

### Патоморфология

**Макроскопически** характерно появление по ходу ветвей чувствительных нервов вначале нечётких розоватых пятен (диаметром 3–5 см), на фоне которых через 18–24 ч образуются группы болезненных везикул, чётко отграниченных от непоражённой кожи. Наиболее часто поражения односторонние, локализируются на грудной клетке, но также могут располагаться по ходу любого чувствительного нерва.

**Микроскопически:** в отделяемом везикул (включая бронхоальвеолярную жидкость у больных пневмонией) выявляют клетки с внутриядерными включениями (тельца Липшютца). Возбудитель обнаруживается в содержимом пузырьков (элементарные тельца вируса — тельца Арагао).

**Прогноз** благоприятный, процесс завершается в течение 2–3 нед.

**Осложнения** включают *кератоувеиты*, развивающиеся при поражениях тройничного нерва, *постгерпетическую невралгию* (боль, существующая в течение месяца после исчезновения сыпи, заболеваемость резко возрастает с возрастом: 4% в возрасте 30–50 лет и 50% в возрасте старше 80 лет). Другие осложнения: *поражение структур глаза* при локализации на лице, *менингоэнцефалит*, *распространение* по кожным покровам, *суперинфекция* через кожные

поражения, *гепатит*, *пневмония*, мышечная слабость при поражении периферических нервов, сегментарный *миелит*, *синдромы поражения черепных нервов*, особенно зрительного и лицевого (синдром Рамсея Ханта), *изъязвление роговицы*, синдром Гийена–Барре.

На основании широкомасштабных сероэпидемиологических и вирусологических исследований можно считать доказанной этиологическую роль *ВПГ 2* в развитии рака шейки матки, но причинная взаимосвязь в данном случае выражена в меньшей степени, чем между вирусом Эпштейна–Барр и лимфомой *Беркитта*.

### ИНФЕКЦИОННЫЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Инфекционные лимфопролиферативные заболевания (МКБ: В33.8 Другие уточнённые вирусные болезни) — группа оппортунистических вирусных инфекций, для которых характерно поражение клеток крови с индуцированием лимфом. Наиболее часто заболевания отмечают в раннем детском возрасте. Возбудители распространены повсеместно; в частности, у 60% детей до года и 80–90% взрослых лиц можно выявить соответствующие АТ.

**Этиология.** Возбудитель — вирусы герпеса человека типов 6 и 7 (ВГЧ-6, ВГЧ-7). Вирус типа 6 выделен из моноцитов периферической крови больного СПИДом (1986); вирус типа 7 также открыт относительно недавно, и многие вопросы их биологии и патогенности остаются не изученными. Показано, что оба вируса инфицируют лимфоциты и способны вызывать *лимфопролиферативные заболевания*. Первоначально ВГЧ-6 был выделен из крови пациента, страдающего В-клеточной лимфомой, и назван «вирус В-лимфоцитов человека» (HBLV). Позднее была установлена его способность поражать Т-лимфоциты и другие клетки.

**В-клеточная лимфома** (МКБ: С85.1 В-клеточная лимфома неуточнённая). В 80–90% случаев В-клеточных лимфом в трансформированных клетках выделяют интегрированные фрагменты ДНК, гомологичные геному вируса, что даёт основания рассматривать его как возможный этиологический агент.

## ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Цитомегаловирусная инфекция (МКБ: В25 Цитомегаловирусная болезнь) — врождённая или приобретённая вирусная инфекция, протекающая латентно или вызывающая заболевание, характеризующееся лихорадкой, гепатитом, пневмонией (у новорождённых — тяжёлым поражением головного мозга). Цитомегаловирусная инфекция — самая распространённая внутриутробная инфекция ребёнка, одна из причин невынашивания беременности и одна из наиболее частых оппортунистических инфекций у больных с приобретёнными иммунодефицитами (СПИД, пациенты отделений трансплантации органов, получающих стероиды) и с неопластическими процессами.

**Этиология.** Возбудитель — ДНК-содержащий цитомегаловирус *Cytomegalovirus hominis* семейства *Herpetoviridae*. Инфицирование цитомегаловирусом распространено повсеместно, но оно редко проявляется клинически. Цитомегаловирусная инфекция — типичный антропоноз.

**Пути передачи:** парентеральный (гемотрансфузионный, трансплацентарный, трансплантационный); контактный (слюна, кровь); возможен пищевой путь передачи (заражение грудного ребёнка через инфицированное грудное молоко); половой.

**Фактор риска** развития тяжёлых манифестных форм цитомегаловирусной инфекции — состояние клеточного иммунодефицита (инфекции иммунной системы, онкологические процессы, иммуносупрессивная терапия).

### ПАТОГЕНЕЗ

**Внедрение.** Цитомегаловирус способен интегрировать свой генетический материал в ДНК хозяина в инфицированных клетках с пожизненной персистенцией в организме человека. Цитомегаловирус способен инфицировать иммунокомпетентные клетки и латентно в них персистировать.

**Воздействие.** Активная репликация вируса в клетках сопровождается изменением иммунологической реактивности (реакции ГЗТ, иммунодепрессия). Цитомегаловирус способен поражать практически все органы и ткани в различных сочетаниях, вызывая бессимптомное носительство либо клинически выраженные заболевания, что затрудняет создание чёткой картины патогенеза инфекции, а её разграничение на отдельные морфологические формы остаётся предметом дискуссии.

**Распространение.** При снижении иммунной реактивности наблюдаются виремия и гематогенная генерализация с поражением многих органов и васкулярами.

**Контроль санации** от возбудителя и активности инфекции обеспечивают компоненты клеточного иммунитета.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

**Врождённые формы** (перинатальное инфицирование).

*Врождённая острая форма* в период новорождённости: симптомы гепатита (желтуха, увеличение печени и селезёнки, гиперферментемия), анемии, тромбоцитопении (в том числе с клинически выраженным тромбогеморрагическим синдромом), поражения ЦНС (энцефалит, протекающий сравнительно нетяжело, но оставляющий резидуальные изменения). Возможно поражение ЖКТ (диспепсия) и прогрессирующая дистрофия почек, лёгких, поджелудочной и слюнных желёз. При *подострой форме* типичное поражение — атипичная интерстициальная пневмония.

*Врождённая хроническая форма:* резидуальные признаки со стороны органов, поражённых внутриутробно или в раннем неонатальном периоде (атрезия желчевыводящих путей, хронические пневмонии, цирроз печени, микроили гидроцефалия).

**Приобретённая форма** (все другие пути инфицирования).

*У иммунополноценных пациентов:* симптомы острого мононуклеозоподобного заболевания (длительная лихорадка, ангина, лимфаденопатия) и негнойного паротита (сиалоаденита).

*У пациентов с иммунодефицитными состояниями:* симптомы острого или хронического гепатита (у пациентов со СПИДом); симптомы острого серозного менингита (СПИД); симптомы острого инфекционного гастрита или колита (СПИД); симптомы тяжёлого генерализованного (диссеминированного) инфекционного процесса с лимфаденопатией и преимущественным поражением органов дыхания (характерно для онкологических больных и пациентов с трансплантацией органов, реже СПИДом), а также тканей глаза (увеиты и ретиниты у больных СПИДом).

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Различают *врождённую* и *приобретённую* формы, которые могут протекать *латентно, остро и хронически*, в *локальной* и *генерализованной* форме (рис. 21-7 на вклейке). *Характерная особенность возбудителя* — способность к образо-

ванию *гигантских цитомегалических* эпителиальных клеток (25–40 мкм) с включениями в ядре. Включение округлой формы, плотное, вначале эозинофильное, затем — базофильное, окружённое зоной просветления и резко очерченной ядерной оболочкой и остатками ядрышка и хроматина («совиный глаз»).

**Врождённая форма** характеризуется следующими признаками: *генерализованное поражение внутренних органов, ЦНС, геморрагический синдром, анемия, тромбоцитопения, желтуха*. Наблюдают развитие гепатита, цирроза печени, энцефалита, поражения ЖКТ, почек, лёгких, поджелудочной и слюнных желёз. В органах и в ЦНС находят цитомегалические клетки, периваскулярные инфильтраты, лимфогистиоцитарную инфильтрацию интерстициальной ткани. В ткани головного мозга обнаруживают также очаги кальциноза.

**Приобретённая форма** протекает как мононуклеозоподобное заболевание с поражением *миндалин, лимфоузлов и околоушной слюнной железы*. Возникают типичные цитомегалические клетки и лимфогистиоцитарная инфильтрация с последующим склерозом. В слюнной железе вирус длительно может существовать в виде *латентной инфекции*. При снижении реактивности возникает гематогенная генерализация с развитием васкулитов, цитомегалическими изменениями эндотелия и эпителия различных органов.

**Приобретённая генерализованная форма** (характерна для иммунодефицитных пациентов) отличается от врождённой отсутствием поражения головного мозга. Характерны генерализованная лимфаденопатия, поражение органов дыхания, ЖКТ (язвенный колит) и глаз.

**Прогноз** переменный, зависит от возраста, формы заболевания, состояния иммунитета. Смерть наступает от основного заболевания (опухоль, ВИЧ-инфекция), генерализованных форм. Врождённые генерализованные формы обычно заканчиваются летально.

**Осложнения:** присоединение вторичной инфекции, гидроцефалия, кахексия.

## Генерализованная инфекция

### СЕПСИС

Сепсис (МКБ: А40–А41 в зависимости от возбудителя) — тяжёлое общее инфекционное забо-

левание, обусловленное постоянным или периодическим поступлением в кровь микроорганизмов из очага гнойного воспаления. В клинической картине преобладают тяжёлые полиорганные нарушения, тогда как местные воспалительные изменения выражены слабо.

В отличие от других инфекций, сепсис:

*полиэтиологичен* [его могут вызывать преимущественно гноеродная флора — стафилококк, стрептококк, реже кишечная и синегнойная палочки, клебсиелла, смешанная инфекция; для некоторых инфекционных заболеваний (сальмонеллёз; скарлатина; менингококковая инфекция) характерно наличие так называемых *септических форм* (симптоматика сепсиса)];

*не заразен и не воспроизводится в эксперименте;*

*клиническая картина не зависит от этиологии* (проявления стереотипны, обусловлены генерализацией инфекции и неадекватной реакцией организма на инфекцию);

*основным морфологическим проявлением генерализации инфекции является метастатический очаг вдали от первичного фокуса;*

*отсутствуют цикличность течения, инкубационный период;*

*иммунитет не вырабатывается, преобладают гиперергические реакции.*

Таким образом, сепсис — особая форма взаимодействия микро- и макроорганизма.

### Классификация

Эпидемиологически различают *внутрибольничный* (послеродовой, послеоперационный, посткатетеризационный, постинъекционный, после гинекологических осмотров, сепсис новорождённых), *внебольничный* (криптогенный, тонзиллогенный, отогенный, одонтогенный, урогенный, генитальный, кишечный, ожоговый) сепсис.

Криптогенный (от греч. *kryptos* — тайный, скрытый) — при отсутствии септического очага.

*Клинически* учитывают этиологию, локализацию входных ворот инфекции, длительность процесса. Различают *молниеносный* (1–3 дня), *острый* (до 6 нед), *подострый* или *затяжной* (более 6 нед) сепсис.

*Основные формы:* септикопиемия, септический эндокардит.

### Этиология

Этиология сепсиса разнообразна: стафилококк, стрептококк, кишечная и синегнойная палочки,

клебсиелла, смешанная инфекция. Главная причина сепсиса — внедрение в организм патогенных микроорганизмов и их развитие на фоне изменённой реактивности организма. Вид микрофлоры в известной степени определяет течение раневого процесса.

**Преобладающий возбудитель** — стафилококк.

В последнее время возросла роль грамотрицательной флоры (синегнойная палочка, протей, кишечная палочка). Причинами роста грамотрицательного сепсиса и возрастания роли условно-патогенной флоры следует считать снижение сопротивляемости организма, расширение объёма и увеличение тяжести оперативных вмешательств, а также широкое и часто бессистемное применение антибиотиков. Грамположительная микрофлора, как правило, приводит к септикопиемии, а грамотрицательная способствует развитию явлений интоксикации (септицемия) и часто приводит к септическому шоку (бактериальному, 20–25% случаев), а грамположительная флора шок вызывает лишь у 5% больных.

### ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез сепсиса определяется сложным и тесным взаимодействием 3 факторов:

- **возбудитель** инфекции (вид, доза, вирулентность);
- **состояние первичного очага** инфекции (локализация, состояние тканей и кровообращения, лечение);
- **реактивность организма** (неспецифическая и специфическая). Нарушение реактивности организма является фоном, на котором местная гнойная инфекция переходит в генерализованную её форму — сепсис.

Для развития сепсиса необходимо:

- проникновение возбудителя через входные ворота (чаще травмированная кожа или слизистая оболочка) с развитием местной реакции (первичного аффекта) — *септический очаг* (как правило, первичный очаг полностью совпадает с входными воротами);
- лимфогенное распространение инфекции ведёт к развитию реактивного *лимфангоита*, *лимфотромбоза* и *лимфаденита*;
- гематогенное распространение инфекции вызывает развитие гнойного флебита и тромбоза с последующим расплавлением тромбов и *тромбобактериальной эмболией*, *бактериемией* и *токсемией*. Поражение сосудистой стенки на большом протяжении приводит к образованию инфицированных микротромбов, развитию метастатических очагов, обуславливающих *абсцессы* и *инфаркты* внутренних органов.

Для развития сепсиса характерно:

- **глубокое нарушение обмена веществ** вследствие выраженной интоксикации, преобладание процессов катаболизма (гипоальбуминемия, диспротеинемия, гипергликемия, дефицит эссенциальных жирных кислот, гиповитаминоз, метаболический ацидоз);

- **тяжёлые дистрофические изменения**, которые ухудшают функции органов, приводят к системной *полиорганной недостаточности* (на поздних необратимых стадиях сепсиса).

**Ведущий патофизиологический синдром:**

- тромбгеморрагический синдром (например, ДВС);
- септический (инфекционно-токсический) шок;
- токсико-дистрофический.

Взаимодействие перечисленных факторов, воздействие на организм возбудителей, их токсинов и продуктов распада тканей, всасывающихся в кровь из первичного и метастатических гнойных очагов, приводят к тяжёлой интоксикации больного, дистрофии внутренних органов и обуславливают клиническую картину заболевания.

**Клинически:** лихорадка ремиттирующего или интермиттирующего характера, озноб, профузный пот, частый пульс слабого наполнения, кожные покровы бледные, язык сухой, в крови умеренный лейкоцитоз и значительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, резкое повышение СОЭ, прогрессирующая анемия, желтуха, гепатоспленомегалия, бактериурия, протеинурия, цилиндрурия.

### Патоморфология

Различают общие и местные изменения.

**Местные изменения** (рис. 21-8 на вклейке) чаще всего находят в месте внедрения инфекции — *септический очаг* (гнойное воспаление, реже очаг отсутствует), *лимфангит*, *лимфаденит*, *флебит* и *тромбофлебит*. *Метастатические гнойники* обнаруживают в лёгких, *паренхиматозных органах* и *мягких тканях* (абсцессы печени, гнойничковый нефрит, абсцессы в мышцах и подкожной клетчатке, головном мозге), *костном мозге* (гнойный остеомиелит), *суставах* (гнойный артрит), *клапанах сердца* (острый бородавчатый эндокардит). Гнойное воспаление *может распространяться на соседние органы и ткани* (с развитием гнойного плеврита, перикардита, перитонита, перипаранефрита, флегмон подкожной клетчатки).

### Общие изменения

- **Дистрофии, некроз и некроз** (развиваются в паренхиме печени, почек, миокарде, мышцах, ЦНС).
- **Воспаление** чаще всего диффузное или очаговое *межуточное* (межуточный нефрит, гепатит, миокардит), *васкулиты*, на клапанах сердца возникает острый *полипозно-язвенный эндокардит*.
- **Гиперплазия** кроветворной и лимфоидной ткани (костного мозга, селезёнки, лимфоузлов). Жёлтый костный мозг трубчатых костей становится красным, гиперплазия наблюдается в костном мозге плоских костей.

Селезёнка увеличена, дряблая, красного цвета, даёт обильный соскоб (*септическая селезёнка*); наблюдают увеличение лимфоузлов, печени.

**Прогноз** вариабельный.

## СЕПТИЦЕМИЯ

Для септицемии (МКБ: А41 Другая септицемия) характерны быстрое течение (острое, острейшее), выраженная интоксикация, не сопровождающаяся образованием метастатических очагов гнойной инфекции, с расстройствами микроциркуляции и центральной гемодинамики, тромбгеморрагический синдром и септический (инфекционно-токсический, бактериальный) шок.

**Клинически:** *интоксикационный синдром, дисфункция ЖКТ, нарушения микроциркуляции* — бледность кожных покровов с *землистым* оттенком, геморрагическая сыпь, одышка, снижение диуреза, *гепатолиенальный и геморрагический синдромы*. При развитии септического шока за несколько часов до шока температура тела больного повышается до 39–40 °С, появляются нарушения ЦНС и психической сферы.

## ПАТОГЕНЕЗ

Грамотрицательная флора содержит *эндотоксин*, поступающий в кровь при разрушении бактерий (липополисахарид), большие дозы эндотоксина обуславливают **эндотоксиновый шок** и *сосудистый коллапс* с летальным исходом. Таким образом, по своей сути септицемия — это бактериальный шок.

*Нарушения сократительной функции миокарда* при токсическом шоке наступают на поздних сроках в результате длительной коронарной недостаточности. Кроме прямого влияния токсинов на миокард, имеет значение сгущение крови, особенно значительное при перитоните и панкреонекрозе.

*Дыхательная недостаточность* обусловлена синдромом *шокового лёгкого*. *Печёночная недостаточность* бывает обусловлена бактериемией, эндотоксемией, а также гипоперфузией и гипоксией органа. Истошаются фиксированные макрофаги (купферовские клетки), возникает портальная гипертензия.

*Нарушения реологии крови*, с одной стороны, и поражение печени приводит к уменьшению образования протромбина и повышению фибринолитической активности крови. С другой стороны, уровень фибриногена в крови остаётся высоким, а уровень эндогенного гепарина снижается. Поэтому *гиперкоагуляция* сохраняется и создаются условия для возникновения *ДВС*.

*Почечная недостаточность* при септическом шоке возникает в результате гиперкоагуляции, ишемии и воздействия токсинов. Быстро развиваются необратимые изменения, вплоть до массивного канальцевого некроза.

*Повреждения поджелудочной железы* имеют ишемическое происхождение. Вначале происходит *активация секреторной функции* с выбросом в кровоток протеолитических ферментов. На поздних сроках возможен *асептический панкреонекроз*. Дисфункция поджелудочной железы вызывает геморрагический гастроэнтероколит (в результате повышенной секреции протеаз в просвет кишечника и застоя крови в брыжейке).

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При септицемии септический очаг либо отсутствует, либо выражен слабо. Характерны:

- желтушность кожи и склер (*гемолитическая желтуха*), которая связана с гемолитическим действием бактериальных токсинов;
- петехиальная сыпь на коже, кровоизлияния в серозных и слизистых оболочках, внутренних органах (*геморрагический синдром*, который связан с развитием васкулитов, повышением сосудисто-тканевой проницаемости);
- *дистрофия* и *некроз* клеток паренхиматозных органов;
- апоплексия (кровоизлияние) надпочечников, некроз коркового слоя почек и некроз железистой доли гипофиза;
- незначительное увеличение лимфоузлов и селезёнки (*гиперплазия* лимфоидной и кроветворной ткани), изменение костного мозга (в диафизах становится красным, сочным за счёт усиленного кроветворения с появлением юных и незрелых форм), возникают очаги экстрамедуллярного кроветворения.

**Прогноз** неблагоприятный, высокая летальность.

## СЕПТИЧЕСКИЙ ЭНДОКАРДИТ

Септический (инфекционный, бактериальный) эндокардит (МКБ: I33.0 Острый и подострый инфекционный эндокардит) — особая форма сепсиса, для которой характерно воспалительное септическое поражение эндокарда (клапанов, реже пристеночного и хордального). Характерна гиперергическая реактивность с поражением преимущественно ССС.

Выделяют *острый* (до 2 нед, в настоящее время наблюдается редко), *подострый* (до 3 мес) и *затяжной (хронический)* — многие месяцы и годы) септический эндокардит. Кроме того, различают *первичный* (возникает на интактных клапанах) и *вторичный* (развивается на изменённых клапанах) септический эндокардит.

**Этиология.** Септический эндокардит возникает в результате инфицирования микроорганизмами (бактерии, грибы и риккетсии). Описано около 120 возбудителей септического эндокардита, более половины — грамотрицательные бактерии.



Септический эндокардит чаще вызывают золотистый стафилококк, пиогенный стрептококк, грамотрицательные бактерии; выделяют и L-формы коковой группы микробов.

При септическом эндокардите наркоманов — *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, другие грамотрицательные палочки, энтерококки, грибы рода *Candida*.

При септическом эндокардите искусственных клапанов наиболее распространённые этиологические агенты — золотистый стафилококк, *Staphylococcus epidermidis*,  $\alpha$ -гемолитические стрептококки, грамотрицательные палочки, грибы рода *Candida*, аспергиллы.

**Патогенез.** В основе развития лежат реакции гиперчувствительности, обусловленные воздействием токсических ЦИК, которые содержат Ag возбудителя. С этим связано появление васкулитов, резкое повышение сосудистой проницаемости, тромбоэмболический синдром, поражение почек.

**Клинически** септический эндокардит проявляется неспецифическим варибельным токсикоинфекционным синдромом. Температура тела — от нормальных до фебрильных значений. Кровоизлияния в конъюнктиву, геморрагическая сыпь, пятна Рота (на сетчатке глаза), узелки Ослера (на коже), симптом Джейнуэя (красные пятна на подошвах и ладонях).

#### Патоморфология

Характерны изменения в сердце и сосудах, селезёнке и почках, которые сочетаются с тромбоэмболиями, инфарктами, множественными гемморрагиями.

Наиболее часто наблюдают изолированный *эндокардит* в форме *полипозно-язвенного*. Вегетации эндокарда представлены обширными тромботическими массами серовато-бурого цвета, имеющими вид *полипов*, которые легко крошатся. Они состоят из организованного фибрина, осевших тромбоцитов, колоний микроорганизмов, характерна ранняя петрификация. Чаще поражается аортальный клапан, реже митральный. После удаления тромботичес-

ких масс обнаруживаются *язвенные дефекты* (поверхностные или глубокие) в склерозированных и деформированных клапанах, с нарушением целостности и деструкцией клапана — острые *аневризмы, перфорация, отрыв створок, разрыв сухожильных хорд*. Тромботические наложения обнаруживают на пристеночном эндокарде и интима аорты.

При **микроскопии** обнаруживают *очаги некроза, колонии микроорганизмов*, окружённые *лимфогистиоцитарной инфильтрацией* с примесью многоядерных макрофагов. В участках некроза наблюдают массивные тромботические наложения с явлениями организации. Созревание грануляционной ткани и петрификация приводят к *деформации клапанов* и формированию *порока сердца*. В миокарде — *гипертрофия кардиомиоцитов*, межучасточная лимфогистиоцитарная *инфильтрация* (диффузная и очаговая, напоминающая ревматические гранулёмы), *поражение сосудов* (плазматическое пропитывание, фибриноидный некроз стенок с явлениями эндо- и периваскулитов).

В сосудистой системе *альтеративно-продуктивные* изменения (плазматическое пропитывание, фибриноидный некроз).

Характерны микотические аневризмы как результат прямой инвазии микроорганизмами стенки аорты, сосудов внутренних органов, нервной системы. В сердце и в различных органах обнаруживают инфаркты, абсцессы и микроабсцессы.

**Прогноз** зависит от вида возбудителя септического эндокардита, сопутствующих заболеваний и тяжести осложнений, при отсутствии лечения — летальный исход.

**Осложнения.** а) сердечные: нарушение ритма, сердечная недостаточность, разрыв створок клапана сердца, аневризма синуса Вальсальвы, абсцессы устья аорты и миокарда, инфаркта миокарда, перикардит; б) внесердечные: инфаркты селезёнки, менингит, абсцессы головного мозга, септические инфаркты и абсцессы лёгких, гломерулонефрит и ОПН.

В главе рассмотрены патология пренатального и перинатального периодов, врождённые пороки развития и нарушения метаболизма, а также опухоли детского возраста.

### Патология пренатального периода

В разделе «Патология пренатального периода» приведены основные термины, относящиеся к пре- и перинатальному периодам развития, и рассмотрены недоношенность, переношенность, задержка внутриутробного роста и развития, внутриутробная гипоксия.

#### Основные понятия и термины

Онтогенез — полный цикл индивидуального развития каждой особи — начинается с образования зиготы и заканчивается смертью. В онтогенезе различают предзиготный (гаметогенез, предшествует образованию зиготы), пренатальный (антенатальный, до рождения) и постнатальный (после рождения) периоды.

**Гаметы** (половые клетки) содержат половинный ( $1n$ ) набор хромосом по сравнению с диплоидными ( $2n$ ) соматическими клетками. Половинный (гаплоидный) набор хромосом образуется в ходе мейоза — последовательных делений клеточного ядра в ходе гаметогенезов. В результате слияния яйцеклетки со сперматозоидом образуется зигота, в которой восстанавливается диплоидный набор хромосом.

**Зигота** — одноклеточная стадия развития многоклеточного организма. Начальный этап развития оплодотворённой яйцеклетки (зиготы) называется дроблением, которое заканчивается образованием бластулы.

**Бластула** имеет вид полости, окружённой двумя слоями клеток: поверхностный (трофобласт) представлен мелкими светлыми клетками, внутренний (эмбриобласт, или зародышевый узелок) — тёмными крупными клетками. Первый слой даёт начало оболочкам, которые участвуют в питании зародыша и в последующем образуют плаценту и провизорные органы, из второго слоя образуются зародыш и некоторые внезародышевые органы.

**Гастрюла.** Следующим этапом развития является гастрюляция, при которой за счёт пролиферации и перемещения клеток происходит образование 3 зародышевых листков: экто-, энто- и мезодермы. Дифференцированный на 3 эмбриональных листках зародышевый материал даёт начало гистогенезу (процесс образования тканей) и органогенезу (процесс образования органов). Органогенез заканчивается в основном в конце внутриутробного периода, однако дифференцировка органов продолжается и в постнатальном онтогенезе.

В зависимости от сроков возникновения внутриутробной патологии различают гамеопатии, бластопатии, эмбриопатии и фетопатии.

**Гаметопатии** — патологические изменения в половых клетках, возникшие до оплодотворения. Основная патология гамет, имеющая значение в нарушении внутриутробного развития, — изменения наследственных структур (мутации). Гаметопатии приводят к спонтанному прерыванию беременности, врождённым порокам развития, наследственным болезням.

**Бластопатии** развиваются при повреждении зародыша в первые 15 сут от момента образования зиготы. К бластопатиям относят нарушения имплантации (внематочная беременность, поверхностная или слишком глубокая имплантация), двойниковые пороки развития (симметричные и асимметричные не полностью разделившиеся близнецы), пустые зародышевые мешки (результат аплазии или ранней гибели и резорбции эмбриона), нарушения развития внезародышевых органов и ориентации эмбриобласта в бластоцисте. В большинстве случаев повреждение бластоцисты заканчивается спонтанным абортом, однако аборт реализуется не в момент повреждения, а на 1–3 нед позднее. Частота гибели зародышей в первые 2 нед достигает 50%.

**Эмбриопатии** — повреждения зародыша начиная с 16-го дня и заканчивая 75-м днём после оплодотворения. К эмбриопатиям относят большинство врождённых пороков развития, тератомы. Эмбриопатии часто заканчиваются гибелью зародыша.

**Фетопатии** — общее название болезней плода, возникающих с 76-го дня внутриутробного развития до его рождения. Проявления фетопатий: задержка внутриутробного роста плода, метаболические, инфекционные болезни, гемолитическая болезнь, врождённые пороки развития. К врождённым порокам развития, образующимся в фетальном периоде, относятся: а) персистенция эмбриональных структур (урахуса, кишечных свищей, овального окна); б) персистенция эмбриональных щелей (расщелины губы и нёба, позвоночника, уретры); в) сохранение первоначального расположения органов (крипторхизм, незавершённый поворот кишечника); г) гипоплазия и дисплазия органов и тканей (дисплазия почек, микроцефалия, гидроцефалия, нефронофтиз Фанкони).

Причины пренатальной патологии разнообразны: наследственные факторы — мутации, болезни матери (СД, ФКУ, анемия, пороки сердца, болезни почек и другие), химические и физические повреждающие факторы (радиация, алкоголь, никотин, химические вещества, применяемые в быту и промышленности); инфекционные агенты, акушерско-гинекологическая патология (гестозы, плацентарная недостаточность), иммунологические факторы (антигенная несовместимость матери и плода и другие), гиповитаминоз, дефицит микроэлементов у матери

Основные понятия, относящиеся к патологии перинатального периода, приведены ниже.

**Перинатальный период** — период с 22-й полной недели (154-го дня) внутриутробной жизни плода до 7 полных дней после рождения ребёнка.

**Неонатальный период** начинается с момента рождения и заканчивается через 28 дней жизни ребёнка.

**Живорождение** — полное изгнание или извлечение продукта зачатия из организма матери (независимо от продолжительности беременности), если плод имеет при рождении любой из 4 признаков жизни: самостоятельное дыхание, сердцебиение, пульсацию сосудов пуповины, произвольные движения мускулатуры.

**Мёртвоорождение** — смерть продукта зачатия, наступившая до его полного изгнания или извлечения из организма матери. Смерть, наступившая до начала родовой деятельности, — *антенатальная*, смерть во время родов — *интранатальная*. Смерть плода, наступившая ранее 28 нед беременности, — *ранняя* (до 20 нед) и *поздняя* (от 21 нед до 28 нед) смерть плода.

**Младенческая смертность** — число детей, умерших в возрасте до одного года, на 1000 живорождённых.

**Неонатальная смертность** — число детей, умерших в возрасте до 28 сут, на 1000 живорождённых.

- *Ранняя неонатальная смертность* — смертность новорождённых в течение первых 7 дней жизни;
- *Поздняя неонатальная смертность* — смертность новорождённых с 8-го по 28-й полный день жизни.

**Перинатальная смертность** — число родившихся мёртвыми и умерших в первые 6 дней после рождения на 1000 родившихся живыми и мёртвыми. Показатели перинатальной смертности значительно колеблются в разных странах — от 12 до 50‰, в России этот показатель в 1999 г. составил 14,3‰.

#### Гестационный возраст и масса плода

Срок беременности — гестационный возраст.

Продолжительность беременности измеряется с 1-го дня последнего нормального менструального периода. Срок беременности выражается в полных днях или полных неделях. Средняя продолжительность беременности составляет 280 дней (40 нед), считая от 1-го дня последней менструации. Доношенный ребёнок — родившийся на сроке беременности от 37 нед до 42 нед (259–293 дня).

#### НЕДОНОШЕННОСТЬ

Недоношенный ребёнок (МКБ: P07.3 Другие случаи недоношенности) — родившийся при сроке беременности менее 37 полных недель. Обычно недоношенные дети имеют массу менее 2500 г и рост менее 45 см, однако при оценке доношенности ребёнка нельзя принимать во внимание только его массу, так как установлено, что примерно 1/3 доношенных детей имеет массу менее 2500 г. Частота невынашивания с учётом детей, родившихся с массой более 500 г, достигает 60% от числа родившихся детей.

**Факторы риска** рождения недоношенного ребёнка: хронические соматические и гинекологические заболевания матери, гестозы, эндокринопатии, предшествующие медицинские

аборт, маленький интервал между беременностями, неблагоприятные социально-экономические условия. Часто сочетаются с невынашиванием врождённые пороки развития плода и внутриутробные инфекции.

### Заболееваемость и смертность

- Высокая заболеваемость недоношенных детей является серьёзной медико-биологической проблемой. Наиболее часто встречающиеся у недоношенных новорождённых заболевания и состояния: перинатальная асфиксия, внутричерепные кровоизлияния, гипотермия, бронхолёгочная дисплазия, гипогликемия, ретинопатия, синдром дыхательных расстройств, инфекции, аномалии водно-солевого обмена, открытый артериальный проток, гипербилирубинемия, некротизирующий энтероколит.
- Смертность недоношенных детей значительно выше, чем доношенных: чем меньше срок беременности и масса тела, тем выше смертность детей. Так, дети с массой тела ниже 1000 г составляют всего 0,3% от всех живорождённых, однако на их долю приходится более 80% смертей новорождённых. Многие недоношенные новорождённые нуждаются в интубации и ИВЛ сразу же после рождения.

### Морфологические признаки недоношенности:

пушковое оволосение лица, плеч и спины, мягкость ушных раковин из-за слабого развития хрящей, недоразвитие ногтевых пластинок, мягкие кости черепа, у мальчиков яички не опущены в мошонку; у девочек большие половые губы не прикрывают малые, отсутствие или недоразвитие ядер окостенения в эпифизах длинных трубчатых костей (у доношенного зрелого плода диаметр ядра окостенения нижнего эпифиза бедра достигает 5–6 мм).

### Морфо-функциональные особенности внутренних органов

• **Лёгкие.** Развитие лёгких плода в первой половине внутриутробной жизни происходит путём образования из эпителия передней кишки системы ветвящихся трубочек — предшественников трахеи, бронхов, бронхиол. С 16-й недели сегментация бронхов заканчивается, на их концах образуются ацинусы, выстланные кубическим эпителием. Дифференцировка альвеол начинается на 24-й неделе беременности. Альвеолы выстланы кубическим эпителием, в эпителиальных клетках появляются первые осмиофильные пластинчатые тельца. Между 26-й и 32-й неделями кубический эпителий уплощается, дифференцируется в альвеолоциты 1-го и 2-го типов. Альвеолоциты 2-го типа немногочисленные, расположены небольшими группами, в основном в местах ветвления аль-

веолярных ходов. Перегородки между альвеолами содержат много соединительной ткани, капилляры не имеют тесного контакта с просветом альвеол (рис. 22-1 на вклейке). Дальнейшая дифференцировка лёгких приводит к уменьшению количества соединительной ткани и увеличению количества капилляров, но даже у доношенного новорождённого альвеолы маленькие, а перегородки толще, чем у взрослого. Развитие альвеол продолжается и после рождения. Лёгкие ребёнка начинают соответствовать лёгким взрослого лишь к 8 годам жизни.

• **Головной мозг.** Извилины появляются на поверхности мозга начиная с 20-й недели внутриутробного развития. Вещество мозга мягкое, желатинообразное, граница между серым и белым веществом не выражена, что связано с незаконченной миелинизацией нервных волокон. У недоношенных детей под эпендимой желудочков располагается зародышевый слой из клеток—предшественниц нейронов, которые постепенно мигрируют в другие области головного мозга (рис. 22-2 на вклейке). Зародышевый слой исчезает к 34–36-й нед внутриутробного развития.

• **Почки.** У недоношенного ребёнка в субкапсулярной зоне располагаются примитивные клубочки, у которых париетальный и висцеральный листки капсулы Боумена выстланы кубическим эпителием (рис. 22-3 на вклейке). Число слоёв примитивных клубочков уменьшается с трёх в 22 нед до двух в 26 нед и одного в 34 нед. Гломерулогенез заканчивается к 36-й нед внутриутробного развития.

• **Печень** у недоношенных детей относительно большая, однако ферментные системы её незрелые. Физиологическая желтуха, которая развивается после рождения в связи с разрушением фетального Hb, у недоношенных детей бывает более выраженной и длительной из-за недостаточной активности глюкуронилтрансферазы. Характерна выраженность экстремедуллярного кроветворения.

• **Надпочечники.** Корковое вещество формируется к 21–22-й нед беременности. Особенность строения надпочечников плодов — наличие фетальной коры, состоящей из крупных полигональных клеток с крупными светлыми ядрами и пенистой цитоплазмой, расположенных в виде радиальных тяжей. После рождения ребёнка фетальная кора редуцируется. Дефинитивная кора состоит из субкапсулярно распо-

ложенных клеток клубочковой зоны, лишь у зрелых плодов можно увидеть начало формирования пучковой зоны. Мозговое вещество представлено небольшими группами базофильных клеток.

### ПЕРЕНОШЕННОСТЬ

Переношенный ребёнок — родившийся в 42 нед беременности и позже. Частота перенашивания составляет от 2% до 5%.

**Факторы риска:** первые роды старше 30 лет, предшествующие аборт или воспалительные заболевания матки, дефицит плацентарной сульфатазы, анэнцефалия.

### Заболеемость и смертность переношенных детей

- При перенашивании плод нередко становится крупным, что осложняет течение родов. В ряде случаев перенашивание сопровождается внутриутробной задержкой роста плода. У переношенных детей повышена частота интранатальной гипоксии, развития синдрома аспирации мекония, полицитемии, гипогликемии.
- Переношенность сочетается с высокой перинатальной смертностью. При сроке беременности 42 нед перинатальная смертность в 2 раза выше, а при сроке 43 нед — в 3 раза выше, чем у рождённых в срок детей. В связи с высокой перинатальной смертностью при сроке беременности более 42 нед производится стимуляция родов.

**Морфологические признаки переношенности:** отсутствие сыровидной смазки, сухость и шелушение кожи, возможная частичная мацерация кожи, появление ядер окостенения в проксимальных эпифизах большеберцовой и плечевой костей. В тяжёлых случаях наблюдается окрашивание кожи, ногтей и пуповины меконием.

### ЗАДЕРЖКА ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА И РАЗВИТИЯ

Задержка внутриутробного роста (МКБ: P05 Замедленный рост и недостаточность питания плода) диагностируется у детей, имеющих массу тела ниже 10 перцентилей для данного срока беременности (перцентиль — процент от среднестатистической величины массы младенца в данный срок беременности).

Адекватный рост зависит от обеспечения плода питательными веществами, которое может нарушаться при заболеваниях и дефектах питания матери, плацентарной недостаточности, заболеваниях самого плода. Рост плода также зависит от его эндокринного статуса. Гормоны роста и гормоны щитовидной железы не

влияют на рост плода. Анаболическую и ростовую функцию выполняют другие гормоны, в частности инсулин и соматомедины. Инсулин действует на плод как гормон роста, однако он не проникает через плаценту и должен секретироваться самим плодом. Гиперинсулинизм *in utero*, поражающий плод у женщин с СД, сопровождается повышением массы плода. При отсутствии продукции инсулина плодом (например, в условиях агенезии островков Лангерханса) рост плода замедляется. При гипотрофии плода в его крови снижено содержание С-пептида, связывающего проинсулин.

**Причины задержки внутриутробного роста** подразделяют на фетальные, материнские и плацентарные.

#### • Фетальные причины

Генетические: расовые, этнические, семейные, хромосомные болезни (трисомии 13, 18, 21, моносомия X, триплоидия), генные болезни [синдромы Рассела–Сильвера, блефарофимоз (в том числе и синдром Дубовица), лепречаунизм, хондродисплазии].

Женский пол (девочки весят на 150–200 г меньше, чем мальчики).

Внутриутробные инфекции (цитомегаловирусная, токсоплазмоз, герпес, краснуха).

• **Материнские причины:** гипертензия, токсикоз, дефекты питания, хроническая гипоксия (болезни лёгких, сердца, крови, курение), приём алкоголя и наркотиков, маленький рост; масса тела до беременности менее 50 кг, многоплодная беременность.

• **Плацентарные причины:** гипоплазия, отслойка, предлежание и инфаркты плаценты, инфекции, аномалии пуповины.

**Заболеемость и смертность** детей с задержкой внутриутробного роста выше по сравнению с детьми с нормальной для данного гестационного возраста массой тела. У детей с задержкой внутриутробного роста повышена частота асфиксии, гипотермии, гипогликемии, инфекционных заболеваний. Смертность в группе детей с задержкой внутриутробного роста в 3–5 раз превышает средние показатели.

**Гипопластический вариант** задержки внутриутробного роста наблюдается при симметричном отставании в росте, когда вес, длина и окружность головы снижены на равное количество перцентилей. Такой вариант наблюдается, если рост нарушается в 1-м и 2-м триместрах беременности. При этом в органах уменьшено количество клеток. Гипопластический вариант задержки внутриутробного роста характеризуется плохим прогнозом.

**Гипотрофический вариант** задержки внутриутробного роста наблюдается, если рост и окружность головы снижены меньше, чем масса ребёнка («асимметричная форма»). Развивается в последние 2–3 мес беременности. Прогноз более благоприятный, чем при гипопластическом варианте задержки внутриутробного роста.

## ВНУТРИУТРОБНАЯ ГИПОКСИЯ

Термином «внутриутробная гипоксия» (МКБ: P20 Внутриутробная гипоксия) обозначают состояние гипоксемии, которое возникает в результате нарушения маточно-плацентарного или плацентарно-плодного кровообращения и может быть острым или хроническим. Применявшийся ранее термин «асфиксия» (удушьё) не является корректным, так как у плода отсутствует лёгочное дыхание.

### Этиология

*Острая гипоксия* наступает при остром нарушении маточно-плацентарного или плацентарно-плодного кровообращения — преждевременной отслойке плаценты, множественных её инфарктах, выпадении пуповины, истинных узлах или обвитии пуповины вокруг шеи или конечностей плода. Чаще наблюдается во время родов.

*Хроническая гипоксия* является проявлением хронической плацентарной недостаточности (гипоплазия плаценты, её незрелость, недостаточная васкуляризация) и часто наблюдается при гестозах и некоторых соматических заболеваниях матери (анемия, декомпенсированные пороки сердца, хронические заболевания лёгких, СД и др.).

**Патогенез.** При недостатке кислорода в крови плода развивается метаболический и дыхательный ацидоз, в тканях растёт интенсивность гликолитических процессов и уменьшается количество гликогена. Вначале отмечается резкое повышение АД, которое сменяется падением сосудистого тонуса с развитием общего венозного полнокровия. Повышается сосудистая проницаемость, развиваются отёк и диапедезные кровоизлияния. В тяжёлых случаях активируется фибринолитическая активность крови, что усиливает геморрагический диатез. Гипоксия вызывает активацию дыхательного центра головного мозга, что активирует дыхательные движения плода и приводит к аспирации околоплодных вод. Раздражение блуждающего нерва вызывает усиление моторики кишечника и выделение мекония в околоплодные воды.

**Морфология внутриутробной гипоксии** определяется, в первую очередь, признаками об-

щего венозного полнокровия. Характерны множественные диапедезные кровоизлияния в слизистые и серозные оболочки, паренхимы внутренних органов. В полостях сердца и крупных сосудах тёмная жидкая кровь. В лёгких могут быть обнаружены элементы околоплодных вод и родовых путей — чешуйки ороговевшего эпителия, пушковые волосы (лануго), глыбки мекония, аморфные белковые массы (рис. 22-4 на вклейке). Через 12–16 ч после аспирации неинфицированных околоплодных вод в лёгких развивается макрофагальная реакция, на 2-е сут среди макрофагов появляются нейтрофилы. При аспирации инфицированных околоплодных вод (при хориоамнионите, эндометрите, вагините матери) среди аспирированных частиц определяется большое число микробов и материнских лейкоцитов. Проксимальные отделы толстой кишки (ободочная, иногда и сигмовидная) не содержат мекония. В головном мозге — отёк, стаз, диапедезные кровоизлияния. Характерны субарахноидальные кровоизлияния в височной, теменной долях, мозжечке. Возможны кровоизлияния под эпендиму желудочков с прорывом их в полость.

При длительной тяжёлой асфиксии к описанным изменениям присоединяются тяжёлые дистрофические и некротические изменения в паренхиматозных органах и нейронах головного и спинного мозга.

## ПАТОЛОГИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

В разделе «Патология перинатального периода» рассмотрены болезни лёгких перинатального периода, инфекционные болезни плода и новорождённого, гемолитическая и геморрагическая болезни новорождённых, а также разные болезни перинатального периода (лёгочная гипертензия, синдром плацентарной трансфузии и др.).

### Болезни лёгких перинатального периода

В этом разделе рассмотрены синдромы дыхательного расстройства новорождённых, массивной аспирации околоплодных вод и мекония, бронхолёгочная дисплазия, родовая травма и родовые повреждения гипоксического генеза.

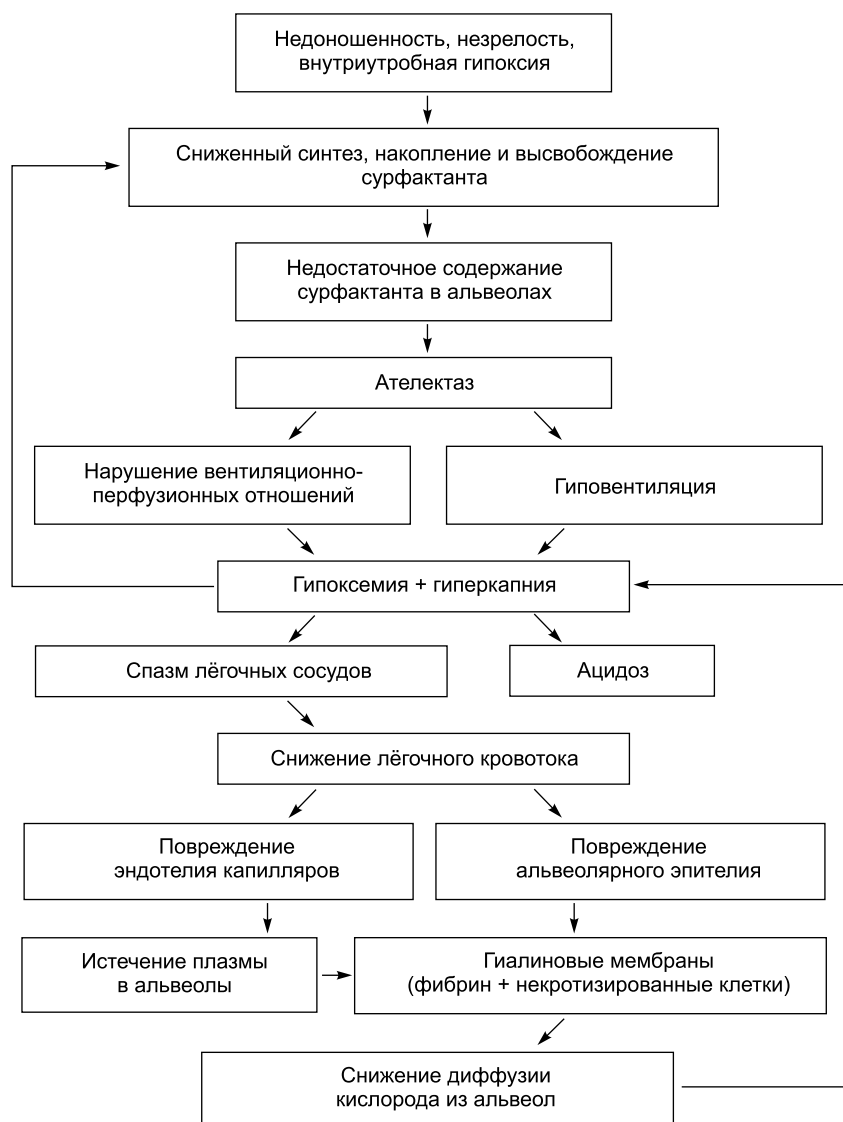


Рис. 22-5. Патогенез синдрома дыхательных расстройств.

### Синдром дыхательного расстройства новорожденных

Синдром дыхательного расстройства новорожденных (МКБ: P22 Дыхательное расстройство у новорожденного [дистресс]) — заболевания лёгких неинфекционной природы, развивающиеся в перинатальном периоде. Эти заболевания также часто обозначают термином «пневмопатия новорожденных».

**Патогенез.** Ведущим звеном в патогенезе синдрома дыхательного расстройства новорожденных (рис. 22-5) является дефицит сурфактанта.

- Сурфактант синтезируется пневмоцитами 2-го типа и бескаёмчатыми эпителиоцитами респираторных бронхиол. Незрелые предшественники этих клеток появляются в лёгких плода лишь в 20–24 нед, и в этот

период сурфактант начинает определяться в ткани лёгких и амниотической жидкости в незначительных количествах. Количество пневмоцитов 2-го типа и бескаёмчатых эпителиоцитов с признаками синтетической активности быстро увеличивается с 24-й нед и достигает максимума к 35-й нед беременности. До 32–34 нед внутриутробного развития синтез сурфактанта осуществляется в основном за счёт метилирования этаноламина, тогда как позднее — холиновым путём. Первый путь синтеза сурфактанта несовершенен и легко истощается под влиянием гипоксии, ацидоза, гипотермии, часто развивающихся у новорожденных, особенно у недоношенных.

- Важную роль в метаболизме сурфактанта играют гормоны. Глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, эстрогены ускоряют созревание лёгких и уменьшают риск развития пневмопатий у недоношенных плодов. Очень велика роль инсулина, рецепторы к которому обнаружены на пневмоцитах 2-го типа. Избыток инсулина приводит к замедлению созревания пневмоцитов 2-го типа, снижению содержания не-

насыщенного фосфатидилхолина, фосфатидилглицерина и сурфактантных апопротеинов. Если беременная женщина страдает СД, у плода развиваются гипергликемия и гиперинсулинизм. Поэтому у детей от женщин с СД значительно повышена частота возникновения синдрома дыхательного расстройства новорождённых (главным образом, болезни гиалиновых мембран).

- Недостаток сурфактанта приводит к низкому поверхностному натяжению альвеол и ателектазу, гиповентиляции и ряду последовательных изменений, представленных на рис. 22-5. Конечным результатом их является накопление в альвеолах богатого фибрином экссудата, выстилающего внутреннюю поверхность альвеол и получившего название гиалиновых мембран. Гиалиновые мембраны, нарушая газообмен, усиливают гипоксемию и способствуют снижению синтеза сурфактанта, таким образом формируя порочный круг.

**Факторы риска** — заболевания и состояния, приводящие к недостатку сурфактанта в лёгких новорождённого: недоношенность и незрелость, внутриутробная гипоксия, СД матери, кесарево сечение (при кесаревом сечении в предродовом и родовом периодах не выделяются катехоламины и не происходит адаптации лёгких плода к внеутробной жизни).

- **Первичный (врождённый) ателектаз** (МКБ: P28.0 Первичный ателектаз у новорождённого) проявляется у глубоко недоношенных новорождённых сразу после рождения. Макроскопически: лёгкие безвоздушные, синюшные, уменьшены в объёме. Края лёгких уплощены, заострены. Микроскопически: значительная часть лёгочной паренхимы безвоздушная, с отдельными расширенными респираторными бронхиолами и альвеолярными ходами.
- **Болезнь гиалиновых мембран** (МКБ: P22.0 Синдром дыхательного расстройства у новорождённого). Лёгкие безвоздушные, тёмно-красного цвета, имеют характерную «резиную» консистенцию. Микроскопически: внутренняя поверхность альвеол, альвеолярных ходов и терминальных бронхиол выстлана гиалиновыми мембранами — гомогенными эозинофильными массами, лежащими на эпителии или непосредственно на базальной мембране в местах гибели эпителия (рис. 22-6 на вклейке). Основой гиалиновых мембран является фибрин, в них также определяются значительные количества тирозин- $\alpha_1$ -антитрипсина и С3-компонента комплемента. Нередки кровоизлияния в строму и в просвет альвеол. Артерии сужены, вены и лимфатические сосуды расширены. Клеточная воспалительная реакция на гиалиновые мембраны не выражена. Уже через 36 ч после родов определяются первые

признаки репарации: регенерируют пневмоциты, мембраны фрагментируются и подвергаются фагоцитозу. Наблюдается активная пролиферация фибробластов, что приводит к частичной организации мембран и фиброзу межальвеолярных перегородок.

- **Отёк и кровоизлияния в лёгких** (МКБ: P26.8 Другие лёгочные кровотечения, возникшие в перинатальном периоде) чаще наблюдаются у новорождённых, проживших более 2 сут. Лёгкие плотные, тяжёлые, с крупными участками кровоизлияний. В трахее и бронхах — окрашенная кровью пенная жидкость. Микроскопически: альвеолы, бронхиолы и некоторые бронхи заполнены эритроцитами. Кровоизлияния могут сочетаться с гиалиновыми мембранами, аспирацией околоплодных вод, пневмонией.

#### **Синдром массивной аспирации околоплодных вод и мекония**

Синдром массивной аспирации околоплодных вод и мекония (МКБ: P24 Неонатальные аспирационные синдромы) развивается при внутриутробной гипоксии. При аспирации мекониальных вод лёгкие приобретают зеленоватый оттенок, в просвете трахеи и крупных бронхов встречаются мекониальные пробки. Микроскопически в просвете дыхательных путей обнаруживается содержимое околоплодных вод: слущенные клетки плоского эпителия, роговые чешуйки, пушковые волоски (лануго), частицы мекония. Основной патогенетический механизм синдрома связан с ингибированием меконием сурфактанта, последующим развитием ателектазов, нередко — гиалиновых мембран. Синдром аспирации околоплодных вод нередко сочетается с персистирующей лёгочной гипертензией.

#### **Бронхолегочная дисплазия**

Бронхолегочная дисплазия (МКБ: P27.1 Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде) является осложнением терапии пневмопатий у недоношенных детей, получающих в течение продолжительного времени кислород в высоких концентрациях и подвергающихся ИВЛ под высоким давлением. Характерно сочетание очагов эмфиземы и ателектаза (дисателектаз). Микроскопически выявляются некроз эпителия дистальных бронхов, бронхиол и альвеол, позднее — мононуклеарная воспалительная реакция, пролиферация фибробластов и миофибробластов, приводящая к выраженному фиброзу стромы (рис. 22-7 на вклейке). Регене-



рация эпителия бронхов и бронхиол, как правило, сопровождается гиперплазией и плоскоклеточной метаплазией эпителия. Мышечный слой бронхов и бронхиол подвергается гиперплазии. В тяжёлых случаях возникают облитерирующий бронхит и бронхиолит. Формируется фиброз межальвеолярных перегородок. Наблюдаются признаки персистирующей эмфиземы и лёгочной гипертензии. При бронхолёгочной дисплазии нарушаются процессы постнатального развития лёгких (отсутствие мультипликации альвеол), что ведёт к уменьшению размеров и объёма лёгких. Дети, страдающие бронхолёгочной дисплазией, отстают в физическом и умственном развитии, легко подвергаются вторичной лёгочной инфекции.

#### Родовая травма

Родовая травма (МКБ: P10–P15 Родовая травма) — разрушение тканей или органов плода, возникающее в процессе родов за счёт действия механических сил.

**Предрасполагающие факторы:** несоответствие размеров плода размерам таза матери (анатомически узкий таз, избыточная или недостаточная масса плода), недоношенность, стремительные или затяжные роды, аномалии положения и предлежания плода, различные акушерские манипуляции (наложение щипцов, применение вакуум-экстрактора, поворот плода на ножку и др.).

- **Родовая опухоль** (МКБ: P12 Родовая травма волосистой части головы) — подкожные кровоизлияния и отёк в области предлежащей части плода. Клинического значения обычно не имеет.
- **Кефалогематома** (МКБ: P12.0 Кефалогематома при родовой травме) — скопление крови под надкостницей костей свода черепа. Так как надкостница плотно прикреплена к кости в области черепных швов, скопление крови ограничивается пределами одной (чаще теменной) кости. В редких случаях скопление крови может нагнаиваться. Кефалогематому следует отличать от перелома костей черепа с последующим поднадкостничным кровоизлиянием.
- **Травма костей черепа** (МКБ: P13.0 Перелом костей черепа при родовой травме, P13.1 Другие повреждения черепа при родовой травме) проявляется переломами, трещинами, вклинениями костей, надрывами и разрывами швов (чаще теменных, лобных и затылочных костей). Встречается в настоящее время редко.

- **Эпидуральные кровоизлияния** (МКБ: P10.8 Другие внутричерепные разрывы и кровоизлияния при родовой травме) образуются при трещинах и переломах костей свода черепа, реже при разрыве средней менингеальной артерии.
- **Разрыв дубликатур твёрдой мозговой оболочки и крупных вен** (МКБ: P10.8 Другие внутричерепные разрывы и кровоизлияния при родовой травме) — самый частый вид смертельной родовой травмы черепа. Разрыв намёта мозжечка занимает 90–93% всех смертельных родовых травм. Часто сопровождается субдуральным кровоизлиянием в средней и задней черепных ямках. Реже наблюдаются разрыв серпа твёрдой мозговой оболочки большого мозга, разрывы верхних мозговых вен.
- **Родовая травма позвоночника** (МКБ: P11.5 Поражение позвоночника и спинного мозга при родовой травме) развивается в 2–3 раза чаще, чем внутричерепная. Проявляется в виде разрывов и растяжений межпозвоночных дисков, перелома позвоночника (чаще в области VI–VII шейных позвонков), отрыва тел позвонков и их отростков. Как правило, сопровождается массивным кровоизлиянием в окружающие ткани и может сопровождаться разрывом или размозжением спинного мозга, разрывом его оболочек. Повреждение спинного мозга чаще бывает связано не с механическим повреждением позвоночника, а с нарушением кровообращения в бассейне позвоночных артерий с развитием ишемии в области ствола мозга, мозжечка и шейного отдела спинного мозга. Травма спинного мозга наблюдается чаще, чем травма позвоночника. Ее клиническая симптоматика зависит от локализации и вида повреждения. При повреждении верхнешейных сегментов спинного мозга развивается спинальный шок или парез диафрагмы. Поражение на уровне позвонков C<sub>v</sub>T<sub>1</sub> приводит к различным типам парезов и параличей верхней конечности. Паралич грудного отдела позвоночника клинически проявляется дыхательными расстройствами.
- **Родовая травма периферических нервов** (МКБ: P14 Родовая травма периферической нервной системы). К ней относят паралич лицевого нерва (при наложении акушерских щипцов), паралич плечевого сплетения (при чрезмерном вытяжении или давлении пальцами акушера на область шеи и плечевого нервного пучка при извлечении плода), паралич диафрагмального нерва. Морфологически: отёк, эндо- и перинев-

ральные кровоизлияния, реже — разрывы нервов с массивными кровоизлияниями.

- **Перелом ключицы** (МКБ: P13.4 Перелом ключицы при родовой травме) — один из наиболее частых видов родовой травмы, встречается у 0,5–3% всех новорождённых. Чаще бывает поднадкостничным, требует наложения фиксирующей повязки и обычно срастается к концу 2-й недели жизни ребёнка.
- **Переломы плечевой кости и костей голени** (МКБ: P13.3 Перелом других длинных костей при родовой травме) развиваются при затруднении извлечения ручки плода (перелом плечевой кости) или при экстракции плода за ножку (перелом костей голени), встречаются редко. Они требуют более серьёзного лечения, так как из-за сильного мышечного напряжения, как правило, сопровождаются сильным смещением отломков.

#### Родовые повреждения гипоксического генеза

Гипоксические повреждения по своим проявлениям напоминают родовую травму, но в их генезе основную роль играют острая и хроническая гипоксия, развивающаяся в перинатальном периоде и приводящая к диапедезным кровоизлияниям, отёку, некрозу. Например, субкапсулярные гематомы в печени являются следствием гипоксии, могут достигать больших размеров, прорываться в брюшную полость. Кровоизлияния в надпочечники могут привести к смерти ребёнка от надпочечниковой недостаточности. Наиболее важным с клинической точки зрения является гипоксическое повреждение ЦНС.

**Особенности строения головного мозга плода, способствующие развитию гипоксических повреждений.** У 18–34-недельных плодов под эпендимой (преимущественно в области боковых желудочков) расположена зародышевая матриксная зона, представленная скоплением незрелых клеток — предшественниц нейронов. Зародышевый слой имеет густую сеть капилляров при почти полном отсутствии глиальных клеток. Сосуды зародышевого слоя обладают очень высокой чувствительностью к гипоксии, ацидозу, изменению давления, которые часто возникают у недоношенных детей. При повышении давления в связи с отсутствием стромы сосуды легко рвутся. Понижение давления может сопровождаться развитием ишемических некротических изменений. Геморрагическое повреждение возникает чаще, чем ишемическое. По мере развития плода зародышевый слой

уменьшается за счёт миграции клеток и исчезает к 34-й неделе внутриутробной жизни.

- **Геморрагические повреждения ЦНС гипоксического генеза** (МКБ: P52 Внутричерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорождённого). Кровоизлияния гипоксического генеза чаще развиваются у недоношенных и незрелых детей в первые 3 дня после рождения, но могут развиваться внутриутробно. У доношенных детей источником внутрижелудочковых кровоизлияний являются сосудистые сплетения желудочков. Частота кровоизлияний из сосудистых сплетений очень высока у детей с «синими» пороками сердца.

*Перивентрикулярные кровоизлияния* в зародышевую зону обычно локализуются в области отверстия Монро. Часто прорываются в просвет желудочков, иногда — в перивентрикулярное белое вещество.

*Внутрижелудочковые кровоизлияния* развиваются при прорыве перивентрикулярных кровоизлияний. Обычно они начинаются в области боковых желудочков, но быстро распространяются по всей желудочковой системе и могут целиком заполнять просвет желудочков (тампонада). Через отверстие в крыше четвёртого желудочка кровь может распространяться в субарахноидальное пространство основания мозга. Осложняются развитием обструктивной постгеморрагической гидроцефалии.

*Субарахноидальные и субпиаальные кровоизлияния* чаще развиваются в области височных долей полушарий мозжечка, существенного клинического значения не имеют.

- **Ишемические повреждения головного мозга** (МКБ: P91.0 Ишемия мозга). У новорождённых ишемические повреждения могут возникать в сером и белом веществе головного мозга. В развивающемся мозге наиболее чувствительны к гипоксии зрелые нейроны. Морфологическая и функциональная зрелость нейронов в различных отделах мозга плода значительно варьирует. Например, ядра черепных нервов уже полностью сформированы ко второй половине беременности, в то время как большинство нейронов коры до конца беременности остаются незрелыми. Различная степень созревания нейронов объясняет спектр ишемического повреждения серого вещества мозга у новорождённых: чаще всего поражаются ствол мозга, нейроны мозжечка, таламус и базальные ганглии. Незрелые нейроны коры больших полушарий относительно устойчивы к гипоксии и повреждаются редко.

- **Перивентрикулярная лейкомаляция** (МКБ: Р91.2 Церебральная лейкомаляция у новорождённого) — некроз белого вещества головного мозга у новорождённых. Повреждение обычно двустороннее, но не всегда симметричное, наиболее выражено в области боковых желудочков и может распространяться от перивентрикулярной зоны до субкортикальной. Макроскопически: очажки серо-белого цвета, нечётко отграниченные от окружающего белого вещества. Гистологически в поражённых участках определяется коагуляционный некроз с карипикнозом и отёком белого вещества. Границы некротических участков хорошо контурируются с помощью ШИК-реакции. В дальнейшем на месте очагов некроза формируются кисты или очаги глиоза. Перивентрикулярная лейкомаляция наблюдается у новорождённых с различной массой тела и на разных сроках беременности, но наиболее часто — у недоношенных детей и у детей с низкой массой тела при рождении.

## Инфекционные болезни плода и новорождённого

Внутриутробными инфекциями (МКБ: Р35–Р39 Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода) называют заболевания, которые вызываются возбудителями, проникшими к плоду от матери до родов (антенатально) или при прохождении ребёнка по родовым путям (интранатально). Не менее 10% новорождённых инфицируются до или во время родов, но лишь небольшая часть из них заболевает (по разным данным, от 1 до 10% инфицированных).

**Основные пути внутриутробного заражения плода.** Возбудитель может проникать к плоду трансцервикально (восходящая инфекция) и

трансплацентарно (гематогенная инфекция). Более редким является проникновение инфекции из маточных труб при сальпингите (нисходящая инфекция) и при амниоцентезе.

### Восходящая инфекция плода

**Этиология:** преимущественно бактерии, реже — хламидии, микопlasма, уреapлазма, вирусы, грибы, проникающие к плоду из влагалища и шейки матки.

**Предрасполагающие факторы:** вульвовагинит, цервицит беременной, преждевременный разрыв плодного пузыря, длительный безводный период, истмико-цервикальная недостаточность.

**Патогенез** восходящей инфекции плода представлен на рис. 22-8.

- **Хориоамнионит** (воспаление плодных оболочек) является почти постоянным признаком внутриутробной восходящей инфекции. При хориоамнионите действие протеаз лейкоцитов и самих бактерий приводит к преждевременному разрыву оболочек. В ответ на инфекцию повышается синтез макрофагами оболочек ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ8, ФНО, которые стимулируют синтез Пг в децидуальной и амниотической оболочках, ингибируют синтез прогестерона и тем самым усиливают сократимость матки и стимулируют роды. Поэтому для восходящей внутриутробной инфекции характерны преждевременные роды.

- **Гемолитический стрептококк группы В**, являющийся источником тяжёлой инфекции у новорождённых, редко вызывает при этом воспаление плаценты. Предполагается, что этот микроорганизм обладает способностью быст-

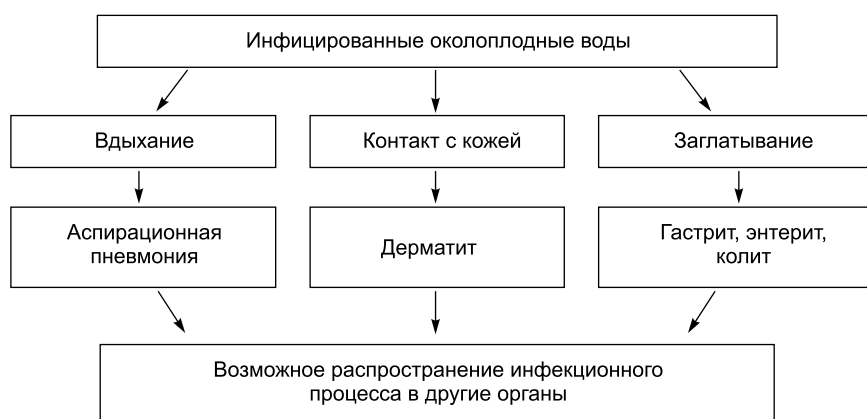


Рис. 22-8. Патогенез восходящего инфицирования плода.

ро проникать через оболочки, вызывая минимальный воспалительный ответ.

**Морфология восходящей инфекции.** Внутриутробная пневмония, при которой в просветах альвеол, кроме клеток воспаления (ПЯЛ, макрофагов), часто обнаруживают аспирированные частицы околоплодных вод, гастрит, энтерит, колит, возможны поражения кожи и глаз.

### Гематогенная инфекция

**Этиология.** Гематогенное проникновение возбудителя к плоду характерно для вирусных и паразитарных инфекций. Наиболее частыми возбудителями гематогенной инфекции у плода являются цитомегаловирус, вирусы герпеса, парвовирус и токсоплазма. Из бактериальных инфекций гематогенным путём передаются листериоз, сифилис и туберкулёз.

**Морфология гематогенной инфекции.** При гематогенном заражении возбудитель по пупочной вене попадает в печень плода, отсюда с током крови — в разные органы. У плодов и новорождённых развиваются интерстициальная пневмония, гепатит, менингит, энцефалит, хориоретинит, менингит. Для внутриутробных инфекций различной этиологии характерны общие признаки: ранний и выраженный фиброз, интенсивное экстрамедулярное кроветворение, геморрагический синдром, замедленное созревание тканей, задержка внутриутробного роста плода. Кроме того, при морфологическом исследовании обнаруживаются характерные для различных возбудителей изменения (гранулёмы при листериозе и туберкулёзе, псевдоцисты и петрификаты при токсоплазмозе, цитомегаловирусные клетки и др.). Возможно формирование врождённых пороков развития. При инфицировании на ранних сроках беременности наступает гибель плода.

### Врожденная краснуха

**Этиология.** Внутриутробное заражение вирусом краснухи (МКБ: P35.0 Синдром врождённой краснухи) происходит от больной матери в период виремии, что соответствует инкубационному периоду. Путь заражения — гематогенный. Риск поражения плода при заболевании краснухой беременной наиболее высок на ранних стадиях беременности. Так, при заболевании в первые 12 нед беременности поражение зародыша происходит в 80% случаев, в 13–14 нед — в 54%, в 25% случаев к концу 2-го три-

местра. При заболевании в 1-м триместре возможно развитие спонтанного аборта.

**Морфология:** задержка роста (пре- и постнатальная), гепатоспленомегалия, геморрагическая сыпь. Характерно развитие множественных врождённых пороков развития (глаз, сердца, ЦНС) и глухоты. Микроскопически: васкулиты, миокардит, энцефалит, интерстициальная пневмония, гигантоклеточный гепатит, продуктивный дерматит, множественные очаги экстрамедулярного кроветворения.

### Врожденный листериоз

**Этиология.** Возбудитель — *Listeria monocytogenes*. Заражение матери [МКБ: P37.2 Неонатальный (диссеминированный) листериоз] происходит от больных животных или чаще — через молочные продукты и овощи. Проникновение возбудителя к плоду осуществляется трансплацентарно, реже — восходящим путём.

### Морфология

- Гранулематозный сепсис — наиболее частая форма заболевания плода и новорождённого. Гранулёмы обнаруживаются во многих органах (печень, селезёнка, надпочечники, мозговые оболочки, кожа, кишечник), они серо-белого цвета, размерами от 1 мм до 10 мм. Микроскопически определяются очаги некроза с множеством грамположительных микробов, окружённых макрофагами, лимфоцитами и ПЯЛ. У глубоко недоношенных плодов клеточная воспалительная реакция не выражена, и в тканях определяются лишь очаги некроза с множеством листерий (рис. 22-9 на вклейке).
- Реже встречаются локализованные формы листериоза (менингит, пневмония) и септикопиемия с множественными очагами гнойного воспаления.
- Поражения плаценты (очаги некроза и гранулёмы) определяются в строме ворсин, при восходящей инфекции — в децидуальной и водных оболочках.
- Внутриутробное заражение может приводить к спонтанным абортam, преждевременным родам.

### Врожденный сифилис

**Этиология.** Заражение (МКБ: A50 Врождённый сифилис) происходит трансплацентарно, чаще при первичном сифилисе, развившемся у беременной. До 4-го месяца беременности заболевание развивается редко.

**Клиническая картина и морфология**

- Для раннего врождённого сифилиса наиболее характерны ринит, макулопапулёзная десквамативная сыпь с везикулами и буллами, гепатоспленомегалия, анемия, остеохондриты. При гистологическом исследовании в тканях определяются инфильтраты из плазматических клеток и лимфоидных фолликулов, васкулиты с последующим развитием фиброза. У глубоко недоношенных мёртвых плодов обнаруживают очаги некроза без клеточной воспалительной реакции.
- Для позднего врождённого сифилиса характерны триада Хатчинсона, седловидный нос, саблевидные голени.
- Глухота связана с поражением лабиринта, развивается в возрасте 7–14 лет.

**Врожденная цитомегалия**

**Этиология.** Частота внутриутробного инфицирования (МКБ: P35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция) цитомегаловирусом составляет от 0,5 до 2% живорождённых. Наиболее высок риск поражения у первородящих женщин с первичной инфекцией (серонегативные) во время беременности. Частота инфицирования при этом достигает 50%. У серопозитивных матерей риск инфицирования плода 0,5%. Заражение может происходить гематогенным и восходящим путями; риск трансцервикального заражения возрастает по мере увеличения срока беременности. Клинические симптомы заболевания выявляются примерно у 25% инфицированных новорождённых.

**Клиническая картина.** Клинические симптомы выявляются сразу после рождения или развиваются спустя месяцы жизни. К ним относятся гепатоспленомегалия, желтуха, гемолитическая анемия, геморрагическая сыпь. Из мочи, спинномозговой жидкости, слюны детей можно выделить цитомегаловирус.

**Патологическая анатомия.** Поражаются слюнные железы, лёгкие, печень, почки, головной мозг. В органах определяются лимфомакрофагальная инфильтрация и характерные поражённые цитомегаловирусом клетки — цитомегалы. Цитомегалические клетки очень крупные, с эксцентрично расположенным ядром, вокруг которого располагается просветление, придающее клетке вид «совиного глаза», в ядре и реже в цитоплазме определяются эозинофильные включения. Цитомегаловирусной трансформа-

ции подвергаются эпителиальные клетки, реже — эндотелий, глия.

**Врожденный токсоплазмоз**

**Этиология.** Возбудитель — *Toxoplasma gondii*. Заражение (МКБ: P37.1 Врожденный токсоплазмоз) происходит трансплацентарно при острой инфекции матери, чаще протекающей бессимптомно. При болезни матери в 1-м триместре риск поражения плода 20%, во 2-м и 3-м триместрах — 40 и 60% соответственно. В то же время 90% детей, инфицированных во 2-м и 3-м триместрах, не имеют клинической симптоматики.

**Клиническая картина.** Клинически характерна тетрада признаков: гидро- или микроцефалия, хориоретинит, судороги, очаги обызвествления в мозге, выявляемые рентгенологически.

**Морфология.** В головном мозге выявляются очаги некроза с петрификатами, кисты, глиоз, микроцефалия, умеренная гидроцефалия. Со стороны глаз — микроофтальмия, ано-фтальмия. Микроскопически: продуктивно-некротический менингоэнцефалит, хориоретинит, гепатит, пневмония, миокардит. В участках воспаления находят псевдоцисты — шаровидные образования диаметром 20–60 мкм, содержащие множество паразитов.

**Врожденный туберкулез**

**Этиология.** Заражение плода микобактерией туберкулёза (МКБ: P37.0 Врожденный туберкулёз) происходит трансплацентарно или восходящим путём при туберкулёзе половых органов матери. Встречается редко.

**Клиническая картина и морфология.** Клинические симптомы неспецифичны. Морфологически определяются очаги казеозного некроза в печени, селезёнке, фибринозный перитонит. Гистологическая картина характеризуется преобладанием казеозного некроза. Эпителиоидные и гигантские клетки Пирогова–Лангханса образуются крайне редко, в связи с чем диагноз заболевания без бактериологического подтверждения очень сложен.

**Пневмония**

Пневмонии могут возникать ante-, интранатально или после родов. К врождённой пневмонии (МКБ: P23 Врожденная пневмония) относят случаи заболевания в первые 72 ч жизни. Инфицирование до или во время родов может происходить при аспирации инфицированных около-

плодных вод, при этом в лёгких обнаруживаются элементы околоплодных вод. Гематогенное инфицирование сопровождается развитием интерстициальной пневмонии, оно наблюдается при врождённой цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмозе и других гематогенных инфекциях.

- Приобретённые пневмонии новорождённых вызывает разнообразная флора, чаще — условно-патогенная (кишечная, синегнойная палочка, клебсиелла, протей и др.).
- Макроскопические изменения в лёгких выражены незначительно.
- Микроскопические изменения при приобретённых пневмониях сходны с изменениями у детей старших возрастных групп и взрослых. Отличием являются преобладание некротических изменений и наличие в экссудате незрелых лейкоцитов. Пневмония, развивающаяся в первые дни жизни ребёнка, может сопровождаться образованием гиалиновых мембран, в генезе которых (в отличие от болезни гиалиновых мембран) ведущую роль играет повреждение альвеолярного эпителия микроорганизмами. В гиалиновых мембранах при пневмонии обнаруживают скопления микробов.

### Сепсис

- **Сепсис плода и новорождённого** (МКБ: Р36 Бактериальный сепсис новорождённого) может развиваться при внутриутробном инфицировании. Для внутриутробного сепсиса характерны желтуха, анемия, гепатоспленомегалия, ДВС-синдром, персистирование очагов экстрамедуллярного кроветворения, миелоз селезёнки и вилочковой железы. При септикопиемии наиболее характерно развитие гнойного менингита, перитонита. Относительно часто при сепсисе развивается остеомиелит, что связано с особенностями кровоснабжения костей новорождённого.
- **Пупочный сепсис** — наиболее частый вид сепсиса при постнатальном инфицировании. Первичным септическим очагом при пупочном сепсисе являются омфалит (воспаление пупочной ямки), артериит и/или флебит пупочных сосудов. При катетеризации пупочной вены, часто производимой новорождённым, возрастает риск развития тромбоза пупочной вены, который может служить первичным очагом при пупочном сепсисе. Пупочный сепсис

может протекать в форме септикопиемии и септицемии.

## Гемолитическая болезнь новорождённых

Гемолитическая болезнь новорождённых (эритробластоз; МКБ: P55 Гемолитическая болезнь плода и новорождённого) обусловлена иммунологическим конфликтом между матерью и плодом из-за несовместимости по эритроцитарным Аг, с чем связано развитие гемолитической анемии и желтухи. Встречается примерно у 0,5% новорождённых.

### Этиология

**Несовместимость по резус-фактору** (МКБ: P55.0 Резус-изоиммунизация плода и новорождённого) — самая частая причина гемолитической болезни новорождённых. Среди множества Аг системы резус (С, D, E, с, d, е) основное значение в возникновении конфликта имеет D-Аг. Гемолитическая болезнь развивается в том случае, если плод наследует от отца эритроцитарные Аг, отсутствующие в материнском организме. Попадание эритроцитов плода в кровь матери приводит к образованию в её организме АТ, которые, проникая через плаценту к плоду, фиксируются на его эритроцитах и приводят к их гемолизу.

При неосложнённой беременности и отсутствии предшествующей сенсibilизации трансплацентарное проникновение резус-Аг к матери и антирезусных АТ к плоду не носит выраженного характера. Поэтому первая беременность при резус-несовместимости матери и плода, как правило, заканчивается благополучно. Наиболее интенсивно процесс проникновения эритроцитов плода в кровь матери происходит во время родов, после чего начинается активная выработка АТ. Предшествующая сенсibilизация матери (повторные роды, аборт, переливание крови), а также осложнённое течение беременности, сопровождающееся повреждением плацентарного барьера, способствуют развитию более тяжёлых форм болезни.

**Несовместимость по Аг АВ0** (МКБ: P55.1 АВ0-изоиммунизация плода и новорождённого) — вторая по частоте причина гемолитической болезни новорождённых. Хотя АВ0-несовместимость наблюдается примерно у 20–25% беременных женщин, лабораторные признаки гемолитической болезни обнаруживаются лишь в одном из 10 таких случаев, а формы, требующие терапевтического вмешательства, — лишь в одном из 200. Это обусловлено тремя причинами: анти-А и анти-В АТ относятся преиму-

щественно к классу IgM, которые не проникают через плаценту; экспрессия А- и В- Аг на эритроцитах плода невысока; кроме эритроцитов, Аг А и В экспрессируются другими клетками, на которых частично фиксируются трансплацентарно проникшие АТ. Гемолитическая болезнь при АВ0-несовместимости возникает почти исключительно у новорождённых от матерей с группой крови I (0), так как у них иногда определяются анти-А и анти-В IgG без предшествующей очевидной сенсибилизации.

### ПАТОГЕНЕЗ

Ведущими являются два процесса, обусловленные избыточным разрушением эритроцитов, — анемия и желтуха (рис. 22-10). *Анемия* стимулирует экстрамедуллярный гемопоэз, что приводит к увеличению размеров печени и селезёнки. С анемией связано также гипоксическое повреждение сердца и печени. Повреждение миокарда приводит к развитию сердечной недостаточности с последующим возникновением отёков. Нарушение функции печени обуславливает гипопроотеинемия, что усугубляет степень отёчности. *Билирубин*, образующийся при гемолизе, представлен непрямой формой. Его конъюгация происходит крайне медленно в связи с несовершенством ферментных систем печени

новорождённого. Непрямой билирубин, нерастворимый в воде и обладающий аффинностью к липидам, легко проникает через гематоэнцефалический барьер (несовершенный у новорождённого) и, будучи токсичным, вызывает повреждение ЦНС ребёнка. Максимальная концентрация билирубина наблюдается в подкорковых ядрах, которые окрашиваются в жёлтый цвет, в связи с чем это тяжёлое осложнение гемолитической болезни новорождённых носит название *ядерной желтухи*.

Клинические признаки гемолитической болезни обычно появляются вскоре после рождения, на 1-й неделе жизни. Но при высоком уровне АТ и болезнях беременности, способствующих нарушению проницаемости плацентарного барьера, заболевание может развиваться ещё во внутриутробном периоде и привести к гибели плода до родов или к рождению ребёнка с выраженными проявлениями болезни.

### ФОРМЫ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

В зависимости от преобладания патологических изменений выделяют отёчную, желтушную и анемическую формы гемолитической болезни.

**Отёчная форма** характеризуется анасаркой и скоплением жидкости в полостях тела, бледно-

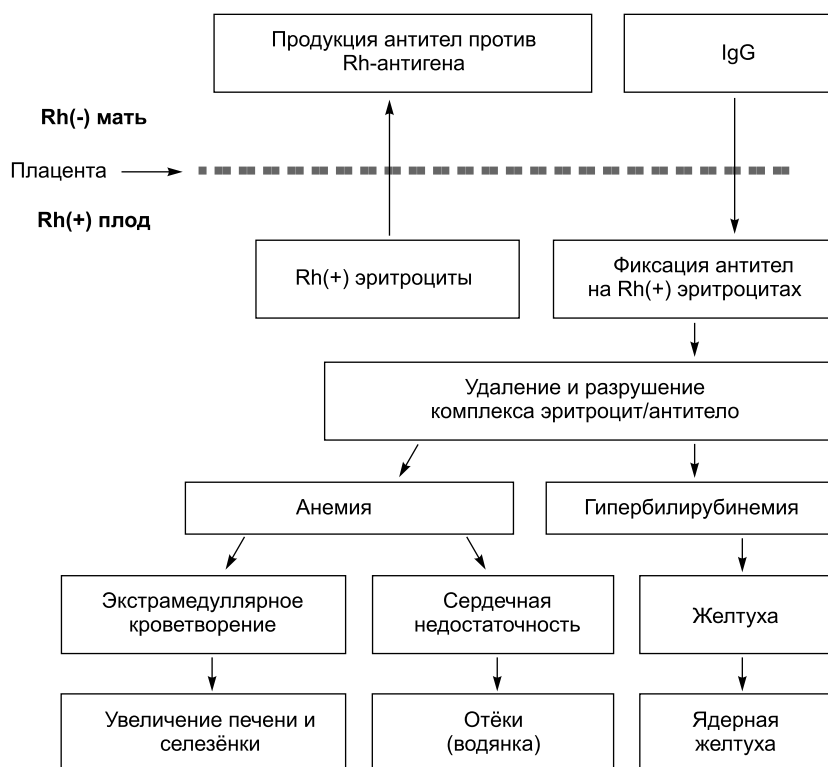


Рис. 22-10. Патогенез гемолитической болезни новорождённых.

стью кожных покровов, значительным увеличением печени и селезёнки. Смерть наступает от сердечной недостаточности в утробе матери или вскоре после рождения. Это наиболее тяжёлая форма гемолитической болезни.

**Желтушная** — самая частая форма гемолитической болезни новорождённых. Желтуха развивается на 1–2-е сутки после рождения. Эта форма часто осложняется ядерной желтухой.

**Анемическая форма** встречается у 10–15% детей с гемолитической болезнью, при этой форме гипербилирубинемия выражена незначительно.

### Морфология

Патологоанатомические изменения при гемолитической болезни зависят от тяжести гемолиза и, следовательно, от клинической формы болезни. Общим признаком для всех форм является увеличение печени и селезёнки, обусловленное реакцией на гемолиз и компенсаторным экстрамедуллярным эритропоэзом. Внутрисосудистый гемолиз приводит к образованию гемосидерина и накоплению его в печени, селезёнке, костном мозге, лимфатических узлах (общий гемосидероз). При ядерной желтухе головной мозг отёчен, на разрезе определяется ярко-жёлтое окрашивание преимущественно в области базальных ганглиев, таламуса, мозжечка, спинного мозга, реже — в области серого вещества головного мозга. Пигментация — нестойкая и исчезает в течение суток даже при оптимальной фиксации материала. Гистологически диагноз гемолитической болезни новорождённого основывается на обнаружении аномально высокой эритропоэтической активности. Повышается активность костного мозга, очаги экстрамедуллярного кроветворения обнаруживаются в печени и селезёнке, а нередко и в лимфатических узлах, почках, лёгких и даже в сердце. При этом в периферической крови возрастает количество ретикулоцитов, нормобластов, эритробластов. Плацента при гемолитической болезни увеличена, бледная. Микроскопически определяются выраженные незрелость её ткани и отёчность ворсин. В фетальных сосудах определяется множество нормобластов.

## Прочие болезни перинатального периода

В разделе рассмотрены геморрагическая болезнь новорождённых, стойкое фетальное кровообращение, некротический энтероколит, неиммунная

водянка плода и синдром плацентарной трансфузии.

### ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

Геморрагическая болезнь новорождённых (МКБ: P53 Геморрагическая болезнь плода и новорождённого) развивается вследствие дефицита витамина К и встречается у 0,25–0,5% новорождённых.

Термин «геморрагическая болезнь новорождённых» нередко ошибочно используют для характеристики группы болезней, связанных с повышенной кровоточивостью, обусловленных не только дефицитом витамина К, но и недостатком свёртывающих факторов (чаще наследственные коагулопатии) и тромбоцитов.

**Патогенез.** Витамин К активирует процессы  $\gamma$ -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в протромбине (фактор II), проконвертине (фактор VII), антигемофильном глобулине В (фактор IX), факторе Стюарта–Прауэр (фактор X), а также в белках С и S плазмы, остеокальцине и некоторых других белках, участвующих в антисвёртывающей системе. Витамин К плохо проникает через плаценту, его уровень в пуповинной крови всегда ниже, чем в крови матери. При недостатке витамина К в печени образуются неактивные акарбоксисоединения факторов II, VII, IX и X, которые не способны связывать  $Ca^{2+}$  и полноценно участвовать в свёртывании крови. Факторами, способствующими гиповитаминозу К у новорождённого, являются назначение матери антикоагулянтов непрямого действия, противосудорожных ЛС, антибиотиков широкого спектра действия, гестоз на фоне низкого синтеза эстрогенов, болезни печени и почек матери, недоношенность.

**Клиническая картина.** Типичны мелена и кровавая рвота, кожные геморрагии, носовые кровотечения, кефалогематомы. Ранняя форма геморрагической болезни может начаться ещё внутриутробно, и у ребёнка при рождении обнаруживают кожные геморрагии, кефалогематому, внутричерепные кровоизлияния. Кожный геморрагический синдром бывает особенно выраженным в предлежащей части. Провоцирующими факторами являются гипоксия, родовая травма.

**Морфологические изменения** неспецифичны.

### СТОЙКОЕ ФЕТАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ У НОВОРОЖДЕННОГО

Стойкое фетальное кровообращение у новорождённого (синдром персистирующего фетального



кровообращения, персистирующая лёгочная гипертензия; МКБ: P29.3 Стойкое фетальное кровообращение у новорождённого) характеризуется сохранением правого левого шунта через артериальный проток и/или овальное окно, при котором увеличивается доля венозной крови в системном кровотоке, что приводит к стойкой гипоксемии и цианозу, не поддающимся оксигенотерапии. Частота 1:1500 родов, в отделениях интенсивной терапии новорождённых встречается у 2–9% больных.

### Причины лёгочной гипертензии

Малые мышечные ветви лёгочной артерии после рождения не расправляются из-за перинатального стресса (кровотечения, гипогликемии, гипокальциемии, аспирация мекония, гипоксия, инфекции). Вначале развиваются спазм сосудов, позже склероз стенок сосудов, что препятствует вазодилатации.

При задержке внутриутробного созревания сосудов наблюдаются гипертрофия мышечной оболочки артерий ацинуса и распространение мышечной оболочки на дистальные лёгочные артериолы. Это обуславливает сохранение высокого сосудистого сопротивления и гипертензии. Такие изменения обнаруживают в сосудах у новорождённых, подвергавшихся внутриутробной гипоксии, при некоторых врождённых пороках сердца. Более чем в 30% случаев эти изменения имеют идиопатический характер. Лёгочные сосуды с гипертрофированной мышечной стенкой чрезвычайно подвержены спазму под влиянием гипоксии и ацидоза.

При врождённой диафрагмальной грыже отмечается одновременное недоразвитие лёгких и лёгочного сосудистого ложа с гипертрофией мышечной оболочки артериол.

**Морфология.** Характерна мускуляризация ацинарных ветвей лёгочной артерии (в норме в этих ветвях ГМК частично или полностью отсутствуют). Правый желудочек гипертрофирован.

### Некротический энтероколит

Некротический энтероколит (МКБ: P77 Некротизирующий энтероколит у плода и новорождённого) характеризуется язвенно-некротическим поражением кишечника. Развивается преимущественно у глубоко недоношенных детей; predisposing факторами являются пренатальная гипоксия, синдром дыхательных расстройств, катетеризация пупочной вены. Некоторые авторы придают ведущую роль инфекции в развитии некротического энтероколита и относят это заболевание к инфекционным.

**Морфология.** Поражаются все отделы кишечника, за исключением двенадцатиперстной кишки. Поражённая кишка расширена, изменён-

ные участки коричневатые, с кровоизлияниями, в стенке кишки содержится воздух. Брюшина покрыта фибрином. Микроскопически: отёк, кровоизлияния, тотальный некроз слизистой оболочки, распространяющийся на мышечную оболочку. Воспалительная инфильтрация незначительная.

### Неиммунная водянка плода

Неиммунная водянка плода (МКБ: P83.2 Водянка плода, не связанная с гемолитической болезнью) — проявление ряда заболеваний, не обусловленных иммунологическим конфликтом и сопровождающихся отёками плода. Основные причины неиммунной водянки плода перечислены ниже.

- **Хромосомные аномалии:** триплоидия, трисомия 21 (синдром Дауна), моносомия X (синдром Шерешевского–Тёрнера).
- **Генные болезни:** недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гомозиготная  $\alpha$ -талассемия, синдром Пена–Шокея (хондродисплазия метафизарная, OMIM 250300, p), синдром Нунан, синдром множественных птеригиумов, ахондрогенез, ахондроплазия, танатофорная дисплазия (карликовость).
- **Инфекции:** вирусный панкардит Коксаки, врождённый сифилис, цитомегалия, токсоплазмоз.
- **Сердечно-сосудистые дефекты:** врождённые пороки сердца, нарушения сердечного ритма, тромбоз полой вены, артериовенозные шунты.
- **Аномалии грудной полости:** врождённый кистозный аденоматозный порок лёгких, диафрагмальная грыжа, асфиксическая дисплазия грудной клетки.
- **Дефекты мочеполовой системы:** пороки развития почек и уретры, врождённый нефротический синдром.
- **Хориоангиома плаценты.**
- **Синдром плацентарной трансфузии.**

**Морфология** определяется причиной неиммунной водянки. Главные патогенетические механизмы отёков — сердечная недостаточность, гипопроотеинемия, анемия. Наблюдаются генерализованные отёки (анасарка) и водянка полостей. В отличие от гемолитической болезни плода, не происходит повышения эритропоэтической активности.

### Синдром плацентарной трансфузии

Синдром плацентарной трансфузии (фето-фетальный трансфузионный синдром; МКБ: P02.3 Поражения плода и новорождённого, обусловленные синдромом плацентарной трансфузии) является осложнением многоплодной беремен-

ности. Развивается у монохориальных диамниотических (реже моноамниотических) близнецов при образовании в плаценте глубоких артерио-венозных анастомозов. В этом случае долька плаценты одного из близнецов получает артериальную кровь из своей части плаценты, а отток крови происходит в вены той части плаценты, что принадлежит другому близнецу. При одностороннем направлении таких анастомозов развивается *синдром фето-фетальной трансфузии*: один близнец является донором, другой — реципиентом.

**Морфология.** Близнецы значительно отличаются размерами и массой, уровнем содержания Hb. У близнеца-донора развиваются анемия, гипотрофия, у близнеца-реципиента — гипертрофия, полицитемия, гипертрофия сердца, отёки. Отличаются и объёмы амниотической жидкости, проявляющиеся в многоводии у близнеца-реципиента и маловодии у близнеца-донора. Синдром фето-фетальной трансфузии сопровождается высокой смертностью близнецов, в первую очередь, близнеца-донора.

## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Врождённым пороком развития (МКБ: Q00—Q99 Врождённые аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения) называют морфологический дефект органа, его части или области тела, ведущий к нарушению функции органов. В случае, когда имеются изменения, выходящие за пределы нормальных вариаций развития, но не нарушающие функции органа, говорят о микроаномалиях или морфогенетических вариантах. Среди живых новорождённых частота пороков развития составляет 3%, при учёте микроаномалий она превышает 10%.

Среди причин смерти новорождённых врождённые пороки развития занимают одно из ведущих мест. Показатель удельного веса врождённых пороков развития в структуре смертности зависит от уровня медицинской помощи беременным и новорождённым. Чем меньше смертность новорождённых от родовой травмы, инфекций и других причин, тем больший удельный вес будут занимать пороки. В странах с высоким уровнем медицинской помощи врождённые пороки развития достигают 20% среди причин смерти новорождённых.

### Классификация

**Первичные пороки** возникают в результате непосредственного воздействия наследственного или экзогенного тератогенного фактора.

**Вторичные пороки** являются осложнением первичных и патогенетически связаны с ними. Например, при диафрагмальной грыже (первичный порок) развиваются гипоплазия лёгких и неправильное деление печени на доли (вторичные пороки). Для определения множественности учитывают лишь первичные пороки. Так, приведённый пример комплекса пороков не следует считать множественными пороками.

- **По распространённости** в организме врождённые пороки развития подразделяют на *изолированные* (т.е. возникающие в одном органе — например, порок сердца), *системные* (в пределах одной системы органов — например, хондродисплазии) и *множественные* (в органах двух и более систем — например, синдромы Патау, Эдвардса, Дауна).
- **По системам органов** классифицируют изолированные и системные пороки. Множественные пороки подразделяют на синдромы и неутончённые комплексы.

*Синдром множественных врождённых пороков развития* — устойчивое сочетание двух и более первичных пороков, при которых очевидна их патогенетическая связь и очерчена клиническая картина. Множественные аномалии, которые развиваются в виде «каскада» вслед за одним первичным нарушением, называют последовательностью.

- **По этиологии** врождённые пороки развития подразделяют на наследственно обусловленные, экзогенно обусловленные и пороки многофакторной этиологии.

**Причины и частота пороков разной этиологии:** моногенные болезни (20%), хромосомные болезни (10%), инфекции (1%), экстрагенитальная патология матери (1–2%), радиация в терапевтических дозах (<1%), ЛС и химические вещества (2%), многофакторные заболевания (35%), неустановленные причины (30%).

- **Наследственно обусловленные пороки** возникают вследствие хромосомных и геномных мутаций (хромосомные болезни) и геномных мутаций.

У человека обнаружены только 3 типа геномных мутаций: тетраплоидия, триплоидия и анеуплоидия. Из всех вариантов анеуплоидий встречаются только трисомии по аутосомным хромосомам и полисомии по половым хромосомам, из моносомий

встречается только моносомия X. Среди хромосомных мутаций выделяют делеции, дупликации, инверсии, транслокации. С клинико-цитогенетической точки зрения делеция одной из гомологичных хромосом обозначает частичную моносомию по этому участку, а дупликация — частичную трисомию.

Значительная часть хромосомных аномалий летальна и элиминируется на ранних стадиях эмбриогенеза. Хромосомные болезни, как правило, характеризуются комплексом множественных врождённых пороков развития.

## Хромосомные болезни

Хромосомные болезни — большая (более 300 синдромов) группа врождённых наследственных болезней, в основе которых лежат хромосомные и геномные мутации.

**Частота** хромосомных аномалий у живых новорождённых — 0,5%. Среди живых новорождённых с врождёнными пороками развития на долю хромосомных болезней приходится 10–15%. Ещё более высока доля хромосомных аномалий у мёртворождённых детей с пороками. Наиболее частыми хромосомными болезнями у новорождённых являются трисомии хромосом 21, 18 и 13, моносомия X. Большинство детей с трисомиями 18-й и 13-й хромосом умирает на первом году жизни, поэтому частота разных видов хромосомной патологии у более старших детей меняется: увеличивается доля заболеваний, связанных с нарушением половых хромосом, и синдромов частичных аутосомных анеуплоидий (моносомий и трисомий).

### Классификация

- Геномные aberrации (аномальное количество хромосом, кратное гаплоидному набору [23n]): триплоидия (у живорождённых), тетраплоидии (спонтанное прерывание беременности).
- Числовые аномалии (аномальное количество хромосом, не кратное гаплоидному набору) возникают вследствие нарушения расхождения хромосом при мейозе (как правило, у лиц со структурно повреждёнными хромосомами). С увеличением возраста женщины риск рождения у неё ребёнка с числовыми aberrациями увеличивается (особенно резко риск возрастает после 35 лет).
- † Моносомии аутосомные (наблюдают крайне редко).
- † Трисомии аутосомные: синдром Дауна (трисомия 21), синдром Эдвардса (трисомия 18), болезнь Патау (трисомия 13), трисомия 8. Моносомии по половым хромосомам: синдром Тёрнера (45X). Моносомии по хромосоме Y не бывает.
- † Трисомии (и полисомии) по половым хромосомам: трисомия и полисомия X (47XXX), синдром Кляйнфельтера (47XXY), поли-Y-синдром — случайная находка, не имеющая клинического значения.

- Структурные аномалии (нормальное количество хромосом со структурными изменениями хотя бы в одной из них). Все виды структурных аномалий, проявляющихся клинически (кроме нарушений репродуктивной функции), могут быть охарактеризованы как частичные моносомии, частичные трисомии или их сочетания. Виды структурных аномалий, не ведущие к утрате или избытку хромосомного материала, считают сбалансированными, но они могут вызывать аномальное расхождение хромосом в мейозе и приводить к нарушению репродуктивной функции.

† Делеции (потери хромосомного материала) приводят к частичным моносомиям: синдром *кошачьего крика*, синдром Вольфа–Хиршхорна, синдром делеции короткого плеча хромосомы 9 (описано около 70 случаев, отмечают тригоцефалию, остальные признаки напоминают синдром Дауна; прогноз для жизни благоприятный). Синдром 11p<sup>-</sup> — делеция короткого плеча хромосомы 11, особенно участка 11p13; проявляется врождённым отсутствием радужки (аниридия) и часто сочетается с опухолью Вильмса. Синдром 13q<sup>-</sup> — делеция длинного плеча хромосомы 13 (помимо множественных аномалий развития, сопровождается ретинобластомой, вызванной утратой гена-супрессора). Другие синдромы делеций: описаны делеции как коротких, так и длинных плеч хромосомы 18, приводящие к различным степеням задержки умственного развития и черепно-лицевым аномалиям. Утрата материала хромосом 19, 20, 21 и 22 обычно связана с образованием кольцевых хромосом. Синдромы, связанные с 21q<sup>-</sup> и 22q<sup>-</sup>, наиболее часты и могут иметь сходство с синдромом Дауна.

† Дупликация (вставка) — синдромы частичных трисомий вследствие вставки нового хромосомного материала.

† Инверсия и транслокация. Как инверсии, так и транслокации представляют собой перенос генетического материала с одного места на другое; в первом случае этот перенос касается только одной хромосомы, а во втором задействованы две или более хромосом. Сбалансированная транслокация (полный перенос) не сопровождается утратой или приобретением нового материала и не имеет клинического значения. Несбалансированная транслокация (частичный перенос, например синдром Дауна) проявляется клинически.

### Синдром Дауна

Трисомия 21 (синдром Дауна; МКБ: Q90 Синдром Дауна; OMIM #190685) — хромосомная болезнь, обусловленная трисомией по 21-й паре хромосом. При синдроме Дауна отмечаются задержка физического и умственного развития, снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета.

**Частота** среди новорождённых составляет 1:700–1:800. Вероятность рождения ребёнка с болезнью Дауна существенно возрастает у женщин старше 35 лет, а в возрасте 45 лет составляет 1:12.

**Основные внешние проявления:** монголоидный разрез глаз, плоская спинка носа, эпикант, крупный высунутый язык, брахицефалия, маленькие деформированные ушные раковины, клинодактилия мизинцев, четырёхпальцевая ладонная складка, пятна Брашфильда на радужке. Характерна мышечная гипотония.

**Пороки внутренних органов:** врождённые пороки сердца (дефекты перегородок, в том числе АВ-коммуникация — дефект межжелудочковой перегородки, сочетающийся с деформацией передней створки митрального клапана), пороки развития ЖКТ (атрезия или стеноз двенадцатиперстной кишки, пищевода, прямой кишки и ануса), пороки мочевой системы (гипоплазия или дисплазия почек, гидроуретер, гидронефроз), головного мозга (гипоплазия лобных долей, височных извилин, ножек мозга и моста, структурная дезорганизация коры больших полушарий головного мозга и мозжечка).

**Прогноз.** У детей с синдромом Дауна повышена частота лейкозов. Смерть часто наступает в первые годы жизни.

### Синдром Патау

Трисомия 13 (синдром Патау, трисомия D; МКБ: Q91.4 Трисомия 13, мейотическое нерасхождение; Q91.5 Трисомия 13, мозаицизм (митотическое нерасхождение); Q91.6 Трисомия 13, транслокация; Q91.7 Синдром Патау неуточнённый) — хромосомная болезнь, одна из форм анеуплоидий — встречается среди новорождённых с частотой 1:7000.

**Этиология:** нерасхождение хромосом в одном из делений (чаще в первом) мейоза.

**Основные внешние проявления:** выраженная пренатальная гипоплазия, низко расположенные и деформированные ушные раковины, расщелины губы и нёба (обычно двухсторонние), микрогения, скошенный низкий лоб, узкие глазные щели, дефекты скальпа, полидактилия кистей и стоп, крипторхизм, гипоплазия полового члена, гипоспадия, аномалии дерматоглифики.

**Пороки внутренних органов:** пороки ЦНС (микроцефалия, аринэнцефалия, голопрозэнцефалия, аплазия и гипоплазия мозолистого тела и мозжечка), сердца и сосудов, ЖКТ (эктопия фрагментов селезёнки в поджелудочную железу, дивертикул Меккеля), почек (характерная для данного синдрома чрезмерно дольчатая мелкокистозная почка), глаз (микрофтальмия, дисплазия сетчатки, колобомы радужки и сосудистой оболочки, пороки хрусталика).

**Прогноз:** большинство больных (до 90%) умирает вскоре после рождения или в первые месяцы жизни, лишь 5% больных детей живут более одного года.

### Синдром Эдвардса

Трисомия 18 (синдром Эдвардса) — хромосомная анеуплоидия [МКБ: Q91.0 Трисомия 18, мейотическое нерасхождение; Q91.1 Трисомия 18, мозаицизм (митотическое нерасхождение); Q91.2 Трисомия 18, транслокация; Q91.3 Синдром Эдвардса неуточнённый] — встречается среди новорождённых с частотой 0,14:1000, чаще у девочек (3:1).

**Основные внешние проявления:** пренатальная гипоплазия, долихоцефалия, микростомия, флексорное положение пальцев кистей, гипоплазия 1-го пальца кистей, «стопа-качалка», короткий и широкий 1-й палец стопы, частичная синдактилия стоп, крипторхизм, гипоспадия, гипертрофия клитора.

**Пороки внутренних органов:** пороки сердца (дефекты перегородок, имеющая диагностическое значение аплазия одного из парусов клапанов лёгочной артерии и аорты), головного мозга (гипоплазия и аплазия мозолистого тела, нарушение строения оливы, гипоплазия и дисплазия мозжечка), органов пищеварения (атрезия пищевода, незавершённый поворот кишечника, дивертикул Меккеля, эктопия ткани поджелудочной железы в стенку двенадцатиперстной кишки).

### Синдром триплоидии

Частота синдрома триплоидии (мальчики — 69XXY, девочки — 69XXX; МКБ: Q92.7 Триплоидия и полиплоидия) у новорождённых низкая; среди спонтанных абортусов более 20% имеют триплоидный набор хромосом.

**Основные внешние проявления:** микрофтальмия, расщелины губы и нёба, микрогения, низко расположенные деформированные ушные раковины, широко расставленные глазные щели, синдактилия кистей и стоп, косоплоскость.

**Пороки внутренних органов:** пороки головного мозга (прозэнцефалия, гидроцефалия, агенезия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка, лиссэнцефалия), спинномозговые грыжи, пороки мочевой системы (кистозная дисплазия почек, стеноз или атрезия устья мочеточников), пороки сердца, аномалии ЖКТ (нарушение поворота кишечника, грыжа пуповины, агенезия жёлчного пузыря), гипоплазия надпочечников, дисплазия яичек, аномалии наружных половых органов у мальчиков.

**Патология плаценты:** увеличение массы, кистозная трансформация ворсин хориона.

### Синдром Тернера

Частота синдрома Тернера (45X0 и другие варианты; МКБ: Q96 Синдром Тернера) 1:5000 живорождённых девочек. Живыми рождается только 1/10 часть зародышей с моносомией X, 9/10 зародышей погибают на стадии эмбрионального развития. Только 50% случаев синдрома Тернера обусловлены истинной моносомией — 45X0, 10% обусловлены изохромосомой 46X — i(Xq), в остальных случаях наблюдается мозаицизм.

**Основные внешние проявления:** низкий рост, короткая складчатая шея, избыток кожи на шее, низкая граница роста волос, лимфоотёк кистей и стоп. В старшем возрасте отмечается недостаточное развитие вторичных половых признаков, у большинства больных имеются первичная аменорея, бесплодие.

**Пороки внутренних органов:** пороки сердца (коарктация аорты, открытый артериальный проток), почечек (подковообразная почка, гипоплазия почечек, гидронефроз), дисгенезия гонад.

При мозаицизме клиническая картина синдрома стёрта.

### Трисомия хромосомы 8

Типичны аномалии опорно-двигательного аппарата и лица: асимметрия, выступающий лоб, широкая спинка носа, гипертелоризм, косо-глазие, вывернутая нижняя губа, высокое нёбо или расщелина нёба, оттопыренные ушные раковины, макроцефалия, длинное туловище и конечности, длинные и тонкие пальцы кистей и стоп, множественные контрактуры суставов, добавочные рёбра и позвонки, аплазия/гипоплазия надколенника, пороки развития сердца и мочевыводящей системы, снижение интеллекта, умеренная задержка моторного и речевого развития; в отличие от большинства других хромосомных синдромов, длина и масса тела при рождении часто нормальны. Преобладающий пол — мужской.

### Частичная трисомия

Под парциальной трисомией подразумевается наличие в кариотипе дополнительного хромосомного материала. Дополнительная часть может присоединиться к концу длинного или короткого плеча хромосомы или быть включена в нормальную хромосому в любом её участке. Часть дополнительной хромосомы может также быть расположена и отдельно от других хромосом, имея собственную центромеру, — *малая*, или *маркёрная*, хромосома. Фенотипические проявления определяются происхождением дополни-

тельного хромосомного материала. Если дополнительный участок хромосомы имеет аутосомное происхождение, клиническая картина заболевания обычно складывается из диспластических признаков, отклонений или задержки в физическом развитии ребёнка, врождённых пороков сердца.

## Генные болезни

Эти болезни многочисленны, в настоящее время известно 3500–4500 генных болезней. Они могут проявляться врождёнными пороками развития или нарушениями обмена веществ либо сочетанием пороков и метаболических нарушений. Генные болезни подразделяют на группы согласно типам наследования: аутосомно-доминантные (X), аутосомно-рецессивные (p), X-сцепленные (X) доминантные и рецессивные. Краткая характеристика некоторых генных синдромов множественных врождённых пороков развития представлена в таблицах 22-1 и 22-2.

### ЭКЗОГЕННО ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Экзогенно обусловленные врождённые пороки развития возникают при действии на зародыш тератогенов.

### Особенности действия тератогенов

- Тератогены могут вызывать гибель клеток, нарушения тканевого роста и дифференцировки.
- Для действия тератогенов характерно сочетание врождённых пороков развития с задержкой роста плода, нарушением функции различных органов (в первую очередь ЦНС).
- Тератогены часто вызывают внутриутробную гибель плода.
- Наибольшая чувствительность зародыша человека к действию тератогенов наблюдается в конце 1-й — начале 2-й недели беременности и между 3-й и 6-й неделями. Эти сроки называют *критическими периодами развития*.

**Таблица 22-1. Клинические признаки некоторых синдромов множественных врождённых пороков развития с аутосомно-доминантным наследованием**

Синдром	Признаки
Марфана	Высокий рост, арахнодактилия, вывих хрусталика, аневризма дуги аорты, пролапс митрального клапана
Стиклера	«Марфаноидная» внешность, миопия, расщелина нёба, артрит
Нуан	Низкий рост, дисплазия лица, кожные складки на шее, стеноз лёгочной артерии
Ногтей–надколенника	Дисплазия ногтей, гипоплазия/аплазия надколенной чашечки, нефропатия
Холт–Орама	Гипоплазия/аплазия 1-го пальца кисти, гипоплазия лучевой кости, пороки сердца
Эктродактилия	<i>Клешиевидные</i> кисти или стопы из-за отсутствия одного или нескольких пальцев, расщелина губы и нёба, гипоплазия ногтей, сухая кожа

**Таблица 22-2. Клинические признаки некоторых синдромов врождённых пороков развития с аутосомно-рецессивным наследованием**

Синдром	Клинические признаки
Целлвегера	Мышечная атония, аномалии головного мозга, кистозная дисплазия почек, гепатомегалия
Меккеля	Затылочная черепно-мозговая грыжа, поликистоз почек, кистофиброз печени, полидактилия
Эллиса–ван Кревельда	Симметричное укорочение конечностей, полидактилия, нарушение роста и строения ногтей, волос, зубов, пороки сердца
Смита–Лемли–Опитца	Микроцефалия, дисплазия лица, синдактилия 2–3-го пальцев стоп, полидактилия, пороки половых органов
Секеля	Карликовость, нос в форме клюва, микроцефалия, аномалии зубов

· Воздействие одного и того же тератогена в разные периоды эмбрионального развития может вызвать различные пороки, и наоборот — различные тератогены, применённые в одно и то же время, могут привести к формированию однотипных пороков. Однако некоторые тератогены обладают специфическим действием (например, талидомид поражает преимущественно зачатки мезодермального происхождения,

варфарин — эпифизы трубчатых костей, алкоголь — ЦНС и лицевые структуры).

Тератогенным эффектом обладают инфекционные агенты, ЛС и другие химические вещества, физические агенты, метаболические болезни матери (табл. 22-3).

**Таблица 22-3. Основные тератогены человека**

Тератогены	Основные проявления
<b>Инфекционные агенты:</b>	
краснуха	Глухота, катаракта, пороки сердца, ЦНС и др.
цитомегаловирус	Задержка роста и развития, микроцефалия, аномалии глазных яблок, глухота
токсоплазмоз	Гидроцефалия, умственная отсталость, слепота
ветряная оспа	Редукционные дефекты конечностей, мышечная атрофия, умственная отсталость, рубцы на коже
сифилис	Аномалии зубов и костей, умственная отсталость
герпес	Прерывание беременности, задержка роста и развития, аномалии глаз
<b>ЛС:</b>	
талидомид	Редукционные пороки конечностей, аномалии ушных раковин
диэтилстильбэстрол	Аденома/аденокарцинома влагалища
варфарин	Гипоплазия носа, пороки развития ЦНС, поражение эпифизов костей
гидантоин	Лицевые дефекты, гипоплазия ногтей, отставание физического и умственного развития
триметадон	Лицевые дефекты, задержка развития
аминоптерин и метотрексат	Прерывание беременности, гидроцефалия, низкий вес при рождении, лицевые дефекты
стрептомицин	Снижение слуха
тетрациклин	Пятна на зубах, гипоплазия эмали
вальпроевая кислота	Дефекты нервной трубки, лицевые дефекты
изотретионин	Прерывание беременности, гидроцефалия, аномалии ЦНС, гипоплазия тимуса, микроглия или аномалии крупных сосудов
антигипотиреоидные препараты	Гипотиреозидизм, зоб
андрогены и высокие дозы гестагенов	Маскулинизация наружных половых органов
карбамазепин	Дефекты нервной трубки
кокаин	Прерывание беременности, задержка роста, микроцефалия
<b>Химические вещества:</b>	
ртуть	Атрофия головного мозга
свинец	Прерывание беременности, повреждение ЦНС
полихлорбифенилы	Задержка внутриутробного роста, нарушение пигментации кожи

Продолжение таблицы 22-3.

<b>Заболевания матери:</b>	
СД1	Врождённые пороки сердца, недоразвитие каудального отдела, дефекты нервной трубки, дефекты конечностей, голопрозэнцефалия, прерывание беременности
гипо/ гипертиреозидизм	Зоб, задержка роста и развития
ФКУ	Прерывание беременности, микроцефалия, умственная отсталость, лицевые дизморфии, врождённые пороки сердца
гипертензия	Задержка внутриутробного роста
аутоиммунные болезни	Прерывание беременности, врождённые нарушения внутрисердечной проводимости
<b>Другие факторы:</b>	
курение	Прерывание беременности, низкий вес при рождении
гипертермия	Дефекты нервной трубки
хронический алкоголизм	Задержка роста и развития, микроцефалия, черепно-лицевые дефекты
радиация в терапевтических дозах	Задержка роста и развития, микроцефалия

**ОСНОВНЫЕ ТЕРАТОГЕНЫ ЧЕЛОВЕКА**

- **Вирус краснухи.** Поражение плода происходит, если беременная женщина заболевает краснухой. Проявления синдрома врождённой краснухи (краснушная эмбриофетопатия): внутриутробная задержка роста, врождённые пороки развития глаз (катаракта, пигментная ретинопатия, микрофтальмия, глаукома), ССС (открытый артериальный проток, стеноз лёгочной артерии и аорты, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок), аномалии ЦНС, глухота. Классической диагностической триадой являются *катаракта, пороки сердца и глухота*. Персистенция вируса в организме новорождённого сопровождается признаками внутриутробной инфекции.
- **Цитомегаловирусная инфекция.** Встречается у 5–6% беременных женщин; обычно протекает бессимптомно. У новорождённых, заражённых цитомегаловирусом, наблюдаются гепатоспленомегалия, желтуха, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, петехиальная сыпь, сопровождающиеся морфологическими признаками внутриутробной инфекции, а также врождённые пороки развития: ЦНС (микроцефалия, микрогирия, паравентрикулярные кальцификаты, глухота), глаз (хориоретинит, атрофия зрительных нервов, микрофтальмия).
- **Токсоплазмоз.** Заражение плода происходит в основном в случае острого заболевания беременной. В отличие от вирусных заболеваний, риск поражения плода увеличивается со сроком беременности. У поражённых новорождённых наблюдаются картина генерализованной инфекции, микро- и гидроцефалия, микрофтальмия. В более старшем возрасте у детей

наблюдаются умственная отсталость, церебральный паралич, нарушение зрения и слуха.

- **Радиация.** Дозы излучения, получаемые женщиной при диагностических манипуляциях, тератогенного действия обычно не оказывают (при этом следует помнить о мутагенном и онкогенном риске радиации, которые, как известно, не имеют пороговой дозы). Воздействие радиации вызывает поражение ЦНС, умственную отсталость, катаракты.
  - **Лекарственные средства.** Тератогенное действие ЛС зависит от его химического строения, способности проникать через плацентарный барьер, дозы ЛС, генетически обусловленной скорости его метаболизма в организме матери. В эксперименте можно получить тератогенный эффект при назначении очень высоких доз ЛС, однако в клинической практике такие ситуации встречаются крайне редко. Некоторые ЛС при длительном применении в невысоких дозах стимулируют выработку метаболизирующих ферментов, разрушающих ЛС и таким образом препятствующих тератогенному эффекту. Для других ЛС (например, гормонов) имеется обратная зависимость: длительное применение в малых дозах оказывает больший тератогенный эффект, чем однократное применение суммарной дозы.
- Талидомид** — транквилизатор, при введении которого в организм женщины на 4–10-й неделе беременности происходит тяжёлое нарушение развития конечностей, а также ушей и глаз. В настоящее время талидомид в медицинской практике не применяется.
- Варфарин** — антикоагулянт; при назначении беременной по поводу тромбоза в I-м триместре

беременности вызывает гибель плода или развитие у него пороков в 33% случаев. Период максимальной чувствительности к варфарину — 6–9-я нед. Характерные пороки: гипоплазия носа, атрезия хоан, микроцефалия, агенезия мозолистого тела, аномалии глаз, очаговая хондродисплазия.

**Дифенилгидантоин** — антиконвульсант; женщины, страдающие эпилепсией, вынуждены принимать его во время беременности. Вызывает пороки развития примерно в 10% случаев: недоразвитие срединных структур лица, задержка роста, высокий риск расщелин губы и нёба, гипоплазия дистальных фаланг и ногтей.

**Ретиноевая кислота** назначается при лечении акне; при применении во время беременности вызывает черепно-лицевые аномалии (микротия, анотия, расщелина нёба, аномалии лицевых костей), врождённые пороки сердца, пороки ЦНС, аномалии конечностей.

- **Алкоголь.** При хроническом приёме во время беременности в 40–50% случаев приводит к рождению ребёнка с *фетальным алкогольным синдромом*. Дети рождаются с низкой для гестационного возраста массой тела, в постнатальном периоде наблюдаются задержка умственного и физического развития, а также серьёзные неврологические нарушения. Внешние признаки: умеренная микро- и гидроцефалия, короткие и узкие глазные щели, эпикант, гипоплазия нижней челюсти. Повышена частота врождённых пороков сердца, скелета (воронкообразная грудная клетка), суставов и др.
- **Сахарный диабет матери.** СД у матери сопровождается комплексом врождённых пороков развития у плода (*диабетическая эмбриопатия*). Вероятно, тератогенный эффект СД обусловлен гипер- и гипогликемией, но не инсулином, который не проникает через плаценту. Наиболее характерны отсутствие крестца, коп-

чика, иногда бедренных костей, сиреномелия (слияние нижних конечностей). Повышена также частота пороков сердца, ЦНС, мочеполовой системы. Дети от матерей с СД обычно имеют большую массу тела за счёт избыточного развития подкожной клетчатки. При декомпенсированном СД возможна, напротив, пренатальная гипоплазия. Характерным гистологическим признаком является гиперплазия эндокринной части поджелудочной железы, обусловленная гипергликемией. У новорождённых от матерей с СД очень высок риск развития болезни гиалиновых мембран.

- **Фенилкетонурия матери.** У женщины, страдающей ФКУ, в крови значительно повышено содержание фенилаланина, фенилпировиноградной кислоты и других метаболитов, повреждающе действующих на плод. Дети женщин с ФКУ, не соблюдавших диету во время беременности, в 90% случаев имеют умственную отсталость, в 25% — врождённые пороки развития (главным образом, сердца).

#### МНОГОФАКТОРНЫЕ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Возникновение многофакторных пороков развития и болезней вызвано совместным действием наследственных и средовых факторов. К многофакторным порокам относят пилоростеноз, расщелины губы и нёба, некоторые пороки развития нервной трубки (анэнцефалия, *spina bifida*), врождённые пороки сердца, врождённый вывих бедра. Многофакторными являются также многие заболевания, развивающиеся в зрелом возрасте, — ГБ, язвенная болезнь, СД, атеросклероз, псориаз.

**Частота** большинства многофакторных заболеваний составляет примерно 1–1,5 на 1000 че-

Таблица 22-4. Повторный риск некоторых многофакторных врождённых пороков развития

Врождённый порок развития	Соотношение полов (м:ж)	Повторный риск (%)
Пилоростеноз	5:1	Мальчики: 2–5, Девочки: 7–20
Расщелина губы и/или нёба	1,6:1	Односторонняя: 4, Двусторонняя: 6,7
Расщелина нёба	1:1,14	3,5
Анэнцефалия/ <i>spina bifida</i>	1:1,5	2–3
Врождённые пороки сердца:	1:1	
дефект межжелудочковой перегородки		3
открытый артериальный проток		3
синдром гипоплазии левых отделов сердца		2



ловек. Для многофакторных заболеваний и пороков характерно различное соотношение пораженных лиц мужского и женского пола. В таблице 22-4 представлены некоторые частые многофакторные пороки развития с указанием риска повторного случая в семье, в которой один из родителей или ребенок имеет порок.

### ПАТОГЕНЕЗ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

**Клеточные механизмы тератогенеза:** нарушение пролиферации, миграции и дифференцировки клеток.

- В результате нарушений пролиферации клеток, обычно связанных со снижением митотической активности, развиваются гипоплазия или аплазия органа или части его. Этот же механизм может вызвать нарушение слияния эмбриональных структур, так как слияние происходит в строго определённые периоды, а в результате низкой пролиферативной активности контакт между эмбриональными структурами нарушается. Такой механизм лежит в основе некоторых дизрафий (незаращений анатомических структур по срединной линии) — расщелин губы и нёба, спинномозговых грыж. Проллиферация клеток развивающегося зародыша обусловлена теми же самыми регуляторными молекулами, которые участвуют в процессах регенерации и неоплазии. Установлено, что спонтанные или экспериментально индуцированные абберрации факторов роста вызывают развитие врождённых пороков. Например, описана мутация ТФРа, вызывающая расщелину нёба, мутации в некоторых генах из семейства ТФРб вызывают пороки у мышей.
- В результате нарушения миграции клеток могут развиться гетеротопии, агенезии и другие пороки. Миграция клеток при нормальном развитии происходит в межклеточном матриксе при участии молекул адгезии. Наследственные или экзогенно обусловленные изменения состава межклеточного матрикса, воздействуя на миграцию клеток, приводят к формированию врождённых пороков развития. Так, врождённые пороки развития характерны для мышей с наследственно обусловленными дефектами интегрин и/или фибронектина. При введении кадмия беременным мышам у эмбрионов нарушается образование коллагенового матрикса, в связи с чем не происходит миграции клеток нервного гребня в верхнечелюстные отростки, и у плодов образуются черепно-лицевые аномалии. С нарушением миграции клеток в эмбриональном периоде у человека связывают развитие синдромов Робинсу, ДиДжорджи, срединных расщелин лица.
- Нарушение дифференцировки клеток может вызвать разнообразные пороки в зависимости от того, на каком этапе эмбриогенеза произошла остановка. Остановка дифференцировки может повести за собой рост бесформенной массы недифференцированных клеток (у ранних абортусов), агенезию органов, их незрелость, персистенцию эмбриональных структур.

**Механизмы тератогенеза на тканевом уровне:** гибель клеточных масс, нарушение апоптоза в про-

цессе нормального эмбриогенеза и нарушение адгезии тканей.

- Апоптоз наблюдается при слиянии первичных анатомических структур (например, нёбных отростков), реканализации кишечной трубки, регрессии межпальцевых перепонки. При недостаточности этого процесса формируются атрезия кишечника, синдактилии (сращение пальцев), при избыточном апоптозе — дефекты перегородок сердца, свищи и другие пороки.
- Вторичная гибель клеток и тканей связана с циркуляторными расстройствами (тромбоз сосудов, их сдавление) или непосредственным цитолитическим действием повреждающего фактора (например, вируса).
- Нарушение механизма адгезии может наблюдаться даже в тех случаях, когда пролиферация тканей была нормальной. Этот механизм лежит в основе дизрафий.

Врождённые пороки развития, которые формируются на поздних этапах внутриутробного развития, **после окончания основного органогенеза**, — остановка в развитии (гипоплазия), задержка перемещения органа на место его окончательной локализации (крипторхизм), деформации — изменения, связанные с механическими воздействиями (деформация конечностей при маловодии, амниотические перетяжки).

## ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА

Врождённые нарушения метаболизма — большая группа болезней, при которых в организме происходят наследственно обусловленные отклонения в ходе нормального обмена веществ. В настоящее время известно более 400 таких аномалий с огромнейшим спектром клинических симптомов, тяжести и возраста их проявления, морфологических изменений.

Особенности метаболических болезней.

- Большинство болезней обмена являются рецессивными заболеваниями, чаще всего аутосомными, реже — сцепленными с X-хромосомой.
- Чаще всего эти болезни обусловлены качественным или количественным дефектом ферментов (цитоплазматических, лизосомных, пероксисомных) или транспортных белков. При этом происходит избыточное накопление вещества-предшественника, его токсических метаболитов или нехватка конечного продукта реакции. Болезни, при которых продукты нарушенного обмена накапливаются в клетках и тканях, называют болезнями накопления (тезауризмозами).
- Знание генной основы каждой болезни и последовательности биохимических изменений необходимо для разработки методов лечения, выявления гетерозигот-

ных носителей мутантных генов и пренатальной диагностики врождённых дефектов метаболизма.

- Специфическое и эффективное лечение метаболических болезней иногда возможно путём коррекции биохимических нарушений. Раннее начало специфической терапии нередко играет ведущую роль в определении прогноза заболевания, поэтому важно применение скрининговых методов диагностики.
- Несмотря на крайнее многообразие симптомов, большинство болезней обмена по преобладанию клинических проявлений можно объединить в относительно небольшое количество групп: 1) с преобладанием поражения ЦНС, 2) гепатоцеллюлярные болезни, 3) миопатии — скелетные и КМП, 4) нефропатии. Многие заболевания обладают особым фенотипом, не укладывающимся в данные клинические группы (например, синдром Леша–Найена, гомоцистинурия, семейная гиперхолестеринемия и др.).

Ниже рассмотрены фенилкетонурия (ФКУ), галактоземия и муковисцидоз, при которых ранняя диагностика и начало лечения являются определяющими для прогноза болезни.

## ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

### Этиология и патогенез

В основе болезни лежит нарушение обмена фенилаланина. В норме фенилаланин гидроксилируется под действием фенилаланин-гидроксилазы. Этот процесс происходит при участии ещё ряда веществ (в частности, дигидробиоптерина, превращающегося в тетрагидро-терин и восстанавливающегося при участии дигидроптеридин-редуктазы, рис. 22-11).

Наиболее распространённая форма — классическая ФКУ — обусловлена недостаточностью фенилаланин-гидроксилазы, вследствие чего нарушается превращение фенилаланина в тирозин. В крови, моче, поте больных повышается содержание фенилаланина и продуктов его дезаминиро-

вания — фенилацетата, фенилацетоуксусной, фенилпировиноградной кислот, нарушающих развитие ЦНС. Кроме того, от 3 до 10% случаев ФКУ обусловлено недостаточностью других ферментов, участвующих в метаболизме фенилаланина (гуанидин трифосфат циклогидролаза 1, дигидроптеридин редуктаза, 6-пирувоил тетрагидроптерин синтетазы).

### Клинические проявления

Дети с ФКУ рождаются здоровыми, но вскоре после рождения (в связи с поступлением фенилаланина с молоком матери) у детей появляются неврологические нарушения и отставание в умственном развитии. Наиболее полной симптоматика ФКУ становится выраженной к 3 годам жизни. ФКУ представлена тремя группами признаков: 1) отставание в умственном развитии (средней тяжести и тяжёлое); 2) неврологическая симптоматика (мышечный гипертонус, тремор, атаксия, гиперкинезы, эпилептиформные припадки); 3) гипопигментация, обусловленная блоком превращения фенил-аланина в тирозин (у больных светлые волосы, голубые глаза, бледная кожа с повышенной чувствительностью к солнечным лучам и склонностью к дерматитам и экземе). Физическое развитие детей страдает незначительно, возможны некоторое уменьшение размеров черепа и позднее прорезывание зубов. Больные имеют характерный мышинный запах, обусловленный выделением потовыми железами метаболитов фенилаланина (главным образом, фенилацетоуксусной кислоты).

### Терапия и профилактика

Основным методом лечения ФКУ является диета с ограничением фенилаланина. Раннее (на 1-м месяце жизни) назначение такой диеты полностью предотвращает поражение ЦНС. После 5-



Рис. 22-11. Метаболизм фенилаланина и основные варианты его нарушения при фенилкетонурии.

летнего возраста чувствительность головного мозга к фенилаланину и его метаболитам снижается, и ограничения в диете можно отменить. Таким образом, ранняя диагностика и своевременное назначенное лечение крайне необходимы при ФКУ, поэтому во всём мире широко распространены скрининговые программы для диагностики заболевания ещё в родильном доме.

При ФКУ, обусловленной недостаточностью дигидроптеридин редуктазы, наблюдается сочетанное нарушение метаболизма тирозина и триптофана (МКБ: E72.1 Нарушения обмена серосодержащих аминокислот, E70.8 Другие нарушения обмена ароматических аминокислот), что приводит к нарушению синтеза нейромедиаторов и вызывает неврологические нарушения, даже если с помощью диеты поддерживается нормальный уровень фенилаланина. Таким образом, эта форма ФКУ не излечивается только назначением диеты.

Особое внимание следует уделить беременным женщинам, больным ФКУ. При правильном лечении в детстве их состояние здоровья будет нормальным, но в крови сохраняется высокий уровень фенилаланина, который оказывает неблагоприятное влияние на развитие плода. Исключение из пищи фенилаланина в течение всей беременности (или даже до наступления предполагаемой беременности) предотвращает поражение плода.

### Морфология

Морфологические изменения неспецифичны. В головном мозге: демиелинизация, глиоз, скопление макрофагов с пенистой цитоплазмой, содержащей липиды.

### ГАЛАКТОЗЕМИЯ

Галактоземия (МКБ: E74.2 Нарушения обмена галактозы) — врождённое нарушение метаболиз-

ма в виде галактоземии и галактозурии, развития катаракты, гепатомегалии, отставания в умственном развитии. Характерны рвота, желтуха. Возможны нейросенсорная тугоухость, гипогонадотрофный гипогонадизм, гемолитическая анемия.

**Этиология:** врождённая недостаточность галактокиназы (ОМIM 230200, КФ 2.7.1.6), галактозоэпимеразы (ОМIM \*230350, КФ 5.1.3.2) или галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы (ОМIM \*230400, КФ 2.7.7.10).

**Патогенез** галактоземии приведён на рис. 22-12.

**Клинические проявления.** Дети, больные галактоземией, плохо переносят молоко и рано отказываются от груди. При тяжёлых формах клинические признаки появляются в первые дни после рождения. Вслед за кормлением у ребёнка возникают обильная рвота и понос. У детей прогрессирует гипотрофия. Рано появляются увеличение печени и желтуха, позднее присоединяются признаки портальной гипертензии. К 6–12 мес становятся очевидными признаки задержки умственного развития. Поражение ЦНС связывают не только с токсическим действием метаболитов галактозы, но также с нарушением образования сложных галактозосодержащих липидов, входящих в состав ЦНС. У новорождённых с галактоземией очень высока частота развития сепсиса, вызванного грамотрицательной флорой (в первую очередь, *Escherichia coli*).

**Диагностика** основывается на обнаружении в моче галактозы и галактозо-1-фосфата, для подтверждения диагноза желательное определение дефекта галактозо-1-уридилтрансферазы в эритроцитах.

**Терапия.** Галактоземия эффективно лечится диетой с исключением галактозы и лактозы. Раннее введение диеты позволяет предотвратить развитие катаракты и поражения печени, однако возможно некоторое отставание в умственном развитии. Гипофункция яичников и преж-

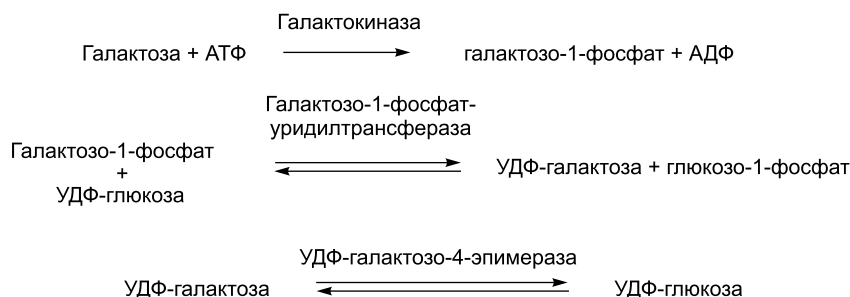


Рис. 22-12. Метаболизм галактозы.

двухлетний климакс отмечены у более чем 80% больных женщин. Больные, не получающие адекватного лечения, обычно умирают на первом году жизни от кахексии или коли-бактериального сепсиса.

**Морфологические проявления** галактоземии вариabельны, что, возможно, связано с генетической гетерогенностью заболевания. Наиболее постоянно повреждаются печень, головной мозг и глаза. Характерно раннее развитие гепатомегалии, вначале обусловленной преимущественно стеатозом с последующим развитием цирроза. В течение нескольких недель развивается катаракта. Поражение ЦНС неспецифическое, характеризуется отёком, глиозом, гибелью нейронов, особенно выраженным в области зубчатых ядер мозжечка и оливи.

## МУКОВИСЦИДОЗ

Кистозный фиброз (муковисцидоз; МКБ: E84 Кистозный фиброз) — врождённое нарушение метаболизма (МКБ: E84 Кистозный фиброз, ОМIM \*219700, ген *CFTR*, 7q31.3—q32, p; 4% носителей дефектного гена). Экзокринные железы при муковисцидозе вырабатывают чрезвычайно вязкую слизь, что вызывает обструкцию выводных протоков (включая панкреатические и жёлчные протоки, кишечник и бронхи); при этом в секретах возрастает содержание  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . Проходят клинические испытания методы лечения кистозного фиброза на базе введения нормального гена.

### Этиология и патогенез

Описано множество мутаций гена трансмембранного регулятора хлорной проводимости. У европейцев и евреев Ашкенази в большинстве случаев обнаруживается мутация, ведущая к потере фенилаланина (аллель *delF508*). Известно ещё 6 относительно частых мутаций гена муковисцидоза и более 300 редких. При аллеле *delF508* наблюдается тяжёлая форма заболевания; другие мутации вызывают более лёгкие клинические синдромы.

В нормальном слизиобразующем эпителии хлоридные каналы открываются в ответ на повышенную концентрацию цАМФ, активирующего протеинкиназу.

Фосфорилирование белка-регулятора приводит к открытию каналов, через которые происходит секреция хлоридов, воды и натрия. При мутациях гена *CFTR* белок-регулятор, как правило, отсутствует на клеточной поверхности, поэтому клетки не способны секретировать воду и хлориды, слизь становится

очень вязкой. Аномально густой вязкий секрет слизистых желёз закупоривает протоки желёз, что приводит к развитию патологии поджелудочной железы, лёгких, печени, кишечной непроходимости. В протоках потовых желёз дефект транспорта хлоридов приводит к снижению реабсорбции  $\text{NaCl}$ . Концентрация хлоридов в поте больных муковисцидозом повышена в 3–5 раз, что является основой для клинической диагностики.

### Клиническая картина

Особенность муковисцидоза — крайняя вариабельность клинических проявлений по локализации, возрасту манифестации и тяжести болезни. Выделяют 4 основные формы болезни.

- **Мекониальный илеус** проявляется избыточным накоплением в кишечнике густого вязкого мекония, что приводит к развитию полной кишечной непроходимости в первые дни жизни ребёнка. Илеус может осложниться заворотом, прободением, атрезией тонкой кишки, гангреной, мекониальным перитонитом. Иногда перфорация кишки происходит внутриутробно, и ребёнок рождается с признаками мекониального перитонита. Врождённая форма составляет не более 5–10% от всех случаев.
- **Кишечная форма** проявляется нарушением пищеварения в связи с недостаточным поступлением в кишечник ферментов поджелудочной железы, расщепляющих жиры. Дети отстают в развитии, живот вздут, стул обильный, зловонный, с обилием жира. В патологический процесс вовлекается печень (стеатоз, холестатический гепатит). В связи с нарушением всасывания липидов развивается тяжёлый дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, К). Частота кишечной формы 5–10%.
- **Бронхолёгочная форма** развивается в связи с образованием в просвете дыхательных путей вязкого секрета, что вызывает их обструкцию с развитием ателектазов и нарушает функцию мерцательного эпителия. Задержка секрета в просвете дыхательных путей приводит к быстрому присоединению бактериальной инфекции (рис. 22-13). У детей раннего возраста основным возбудителем является *Staphylococcus aureus*, однако у более старших детей ведущим возбудителем становится *Pseudomonas aeruginosa*. Очевидно, химический состав и pH секрета при муковисцидозе являются оптимальными для роста именно этого возбудителя. Другими относительно частыми возбудителями инфекции при муковисцидозе являются *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*. Часто наблюдается присоединение *Candida* и *Aspergillus fumigatus*, при этом появляется аллергический компонент. Повторные, хронические воспалительные процессы в лёгких приводят к обструкции дыхательных путей, преимущественно дистальных, бронхоэктазам, диффузной обструктивной эмфиземе. Возможен спонтанный пневмоторакс. Лёгочная гипертензия приводит к развитию «лёгочного сердца». Лёгочная форма встречается у 15–20% всех больных с муковисцидозом.

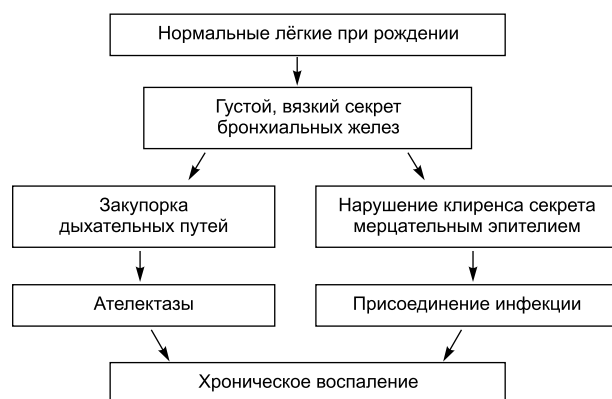


Рис. 22-13. Патогенез лёгочных изменений при муковисцидозе.

- **Смешанная форма** — наиболее распространённая (65–75% всех больных муковисцидозом). При этой форме наблюдается сочетание симптомов бронхо-лёгочной и кишечной форм.
- **Другие клинические проявления муковисцидоза.** У большинства больных наблюдается поражение воздухоносных пазух с признаками хронического синусита. Для больных муковисцидозом опасно перегревание: избыточное выведение электролитов потовыми железами делает высоким риск теплового удара. 95% мужчин с муковисцидозом бесплодны в связи с атрофией семявыносящих протоков. Яички гистологически нормальны. Способность женщин с муковисцидозом к зачатию несколько снижена в связи со сгущением слизистой пробки цервикального канала. На течении беременности могут неблагоприятно сказываться лёгочные проблемы.

### Морфология

**Поджелудочная железа** очень плотная, с множественными кистами, очагами некроза и жировой инфильтрации. Микроскопически эпителий желёз атрофирован, протоки закупорены секретом, в некоторых могут определяться камни, развивается прогрессирующий фиброз. У детей, умерших в раннем возрасте, изменения могут быть выражены минимально. У более старших детей и у взрослых может развиваться полная атрофия экзо-кринной части, при этом в поджелудочной железе определяются лишь островки Лангерханса среди фиброзной и жировой ткани. Атрофия эндокринной части поджелудочной железы наблюдается относительно редко; клинические признаки СД встречаются редко (5% больных муковисцидозом).

**Лёгкие** увеличены, эмфизематозно вздуты, с отдельными участками ателектаза. Бронхи и бронхиолы расширены, заполнены вязким экссудатом. Микроскопически отмечается диффузное расширение бронхов и бронхиол с почти полной закупоркой просвета слизистым

секретом с большим количеством воспалительных клеток и микроорганизмов. Слизеобразующие клетки эпителия бронхов гипертрофированы. Возможна плоскоклеточная метаплазия эпителия. Постепенно формируются цилиндрические бронхоэктазы. В лёгочной ткани — очаги бронхопневмонии, хронические абсцессы, пневмосклероз и эмфизема.

**Печень.** В печени наблюдаются холангит и очаговый фиброз. У 5% больных при длительном течении заболевания может развиваться билиарный цирроз.

**Мекониальный илеус.** Макроскопически: наблюдается резкое расширение петель тонкой кишки за счёт заполнения их густым вязким тёмно-зелёным меконием. Расширение более выражено в проксимальных отделах подвздошной кишки. Толстая кишка спавшаяся. Гистологически: ворсины сдавлены меконием, просветы слизистых желёз заполнены густым секретом. Эпителиальные клетки уплощены, атрофичны. Мекониальный перитонит, который может развиваться ещё внутриутробно, гистологически проявляется воспалительной реакцией с гигантскими клетками инородных тел, кальцификатами.

**Слюнные железы.** Наблюдаются прогрессирующее расширение протоков, плоскоклеточная метаплазия эпителия, атрофия желёз, фиброз. Возможно образование камней в протоках. Эти изменения могут быть не выражены в околоушных железах, так как они относятся к серозному типу желёз и не имеют слизеобразующих клеток.

## ОПУХОЛИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Опухоли у детей встречаются гораздо реже, чем у взрослых. Злокачественные опухоли детского возраста составляют всего 2% от всех злокачественных опухолей. Однако среди причин смерти у детей они занимают одно из ведущих мест. В экономически развитых странах смертность детей от злокачественных опухолей занимает второе место после несчастных случаев и составляет 10%.

### Особенности опухолей детского возраста

- Опухоли у детей часто возникают из эмбриональных тканей в результате нарушения формирования органов и тканей в период внутриутробного развития (дизонтогенетические опухоли). Так, 85% злокачественных опухолей

- детей до одного года жизни представлено дизонтогенетическими опухолями.
- Относительно часто имеется связь между развитием опухоли (онкогенезом) и пороками развития (тератогенезом). У 30% детей с опухолями различной этиологии диагностируются пороки развития. Так, опухоль Вильмса и гепатобластома часто сочетаются с гемигипертрофией, опухоли ЦНС — с пороками развития мозга, опухоли гонад часто встречаются одновременно с пороками половых органов.
  - Высока роль генетических факторов в развитии опухолей детского возраста. Известно более 100 наследственных синдромов, которые предрасполагают к развитию опухоли в детском возрасте. Доказано, что в этиологии ряда врождённых опухолей генетические факторы играют основную роль. Наследственный характер установлен для ретинобластомы, нефробластомы, нейробластомы.
  - Доброкачественные опухоли встречаются у детей гораздо чаще, чем злокачественные. Доброкачественные опухоли составляют более 80% опухолей детей до 14 лет (у взрослых злокачественные опухоли встречаются чаще доброкачественных).
  - Среди злокачественных опухолей у детей преобладают опухоли кроветворной ткани и ЦНС (см. табл. 22-5). Рак встречается относительно редко (не более 6%), в то время как у взрослых рак — самая частая злокачественная опухоль. Среди экстракраниальных злокачественных опухолей чаще всего встречается саркома.
  - Критерии, принятые в патологии для характеристики злокачественных и доброкачественных опухолей, не всегда применимы к детским опухолям. Так, резко выраженный клеточный атипизм и полиморфизм могут наблюдаться у детей при некоторых доброкачественных опухолях надпочечников. Многие доброкачественные опухоли у маленьких детей могут расти очень быстро (например, невусы, гемангиомы). В таких опухолях (несмотря на их доброкачественный характер) можно найти большое число митозов. Инфильтрирующий рост типичен для ювенильной фибромы, капиллярной гемангиомы, лимфангиомы. Напротив, некоторые злокачественные опухоли в первые годы жизни ребёнка растут очень медленно. Нефробластома и нейробластома обычно имеют тонкую капсулу и некоторое время растут в её пределах.
  - Уникальна способность некоторых опухолей детей к «дозреванию»: нейробластома превращается в ганглионеврому, злокачественная гепатобластома — в доброкачественную аденому, тератобластома — в тератому. Явление это — совершенно необыкновенное, противоречащее характерной для злокачественных опухолей опухолевой прогрессии, до конца не объяснено. Оно наблюдается в опухолях, развивающихся из эмбриональных тканей, задержавшихся в развитии по сравнению с другими тканями ребёнка, или из стволовых недифференцированных (камбиальных) клеток.
  - Имеет особенности и метастазирование. 1/3 или 1/2 сарком мягких тканей детей метастазирует лимфогенно, что противоречит классическому представлению о гематогенном метастазировании сарком. Напротив, эмбриональные гепатобластомы дают первые метастазы не в регионарные лимфоузлы, а в лёгкие. Большинство опухолей ЦНС не метастазирует за пределы черепа.
  - В целом прогноз при злокачественных опухолях у детей более благоприятен, чем у взрослых, что заставляет уделять больше внимания уменьшению неблагоприятных последствий и отдалённых эффектов химио- и лучевой терапии у выживших детей, включая развитие вторичных опухолей.

### Классификация опухолей у детей

При классификации опухолей у детей не всегда можно применить принятый для опухолей взрослых гистогенетический принцип, так как дизонтогенетические опухоли могут состоять из элементов разных зародышевых листков. В зависимости от происхождения опухоли у детей делят на 3 типа: дизонтогенетические, опухоли из камбиальных эмбриональных тканей и опухоли, возникающие по типу опухолей взрослых.

### Опухольеподобные состояния

От опухолей следует отличать опухольеподобные состояния.

**Хористома** (гетеротопия) — микроскопически нормальные клетки или ткани, расположенные в другом органе или в зоне того же органа, где их быть не должно: в стенке толстой кишки или желудка могут обнаруживаться очажки ткани поджелудочной железы; клетки надпочечника в лёгких, почках, яичниках и др. Хористомы, как правило, клинического значения не

имеют. Могут быть ошибочно приняты за новообразования.

**Гамартома** — опухолевидное локальное разрастание тканей, характерных для данного органа. Гамартумы являются пограничными образованиями между пороками развития и опухолями, граница между которыми нечёткая и по-разному интерпретируется. Так, одни исследователи расценивают гемангиомы, лимфангиомы, рабдомиомы сердца, аденомы печени как гамартумы, а другие — как истинные опухоли.

## Доброкачественные опухоли

Наиболее частые доброкачественные опухоли у детей — гемангиомы, лимфангиомы, фибромы. Морфология этих опухолей подробно описана в других разделах; в данной главе описаны особенности этих опухолей у детей.

**Гемангиома** [МКБ: (M9120/0) D18.0 Гемангиома] — наиболее частая доброкачественная опухоль детского возраста. Чаще всего у детей встречаются капиллярная и кавернозная гемангиомы или их комбинация. Локализуется в коже головы, шеи, туловища, реже во внутренних органах. Капиллярные гемангиомы могут увеличиваться в размерах, особенно быстрый рост наблюдается в первые месяцы жизни. В 1–3 года рост опухоли останавливается, к 5 годам она обычно подвергается спонтанной регрессии. Обладает инфильтрирующим ростом, в связи с чем возможны рецидивы. Гигантская гемангиома конечностей и туловища у детей раннего грудного возраста может сопровождаться развитием тромбоцитопенической пурпуры вследствие распространённого тромбоза сосудов гемангиомы (синдром Казабаха–Меррит). Гемангиомы являются одним из проявлений наследственного синдрома Хиппеля–Линдау.

**Лимфангиома** [МКБ: (M9170/0) D18.1 Лимфангиома] обычно выявляется у детей до 3 лет жизни. Наибольшее клиническое значение имеет, когда локализуется в глубоких областях шеи, подмышечной впадине, средостении, брюшинном пространстве. Несмотря на отсутствие клеточного атипизма, лимфангиомы обладают местнодеструктивным ростом и увеличиваются в размерах после рождения, в связи с чем могут повреждать жизненно важные органы (например, в средостении) или нервные стволы.

**Лимфангиэктазии.** Лимфангиомы (гамартумы или истинные опухоли) следует отличать от лимфангиэктазий — аномально расширенных предшествующих лимфатических сосудов.

Лимфангиэктазии проявляются диффузным отёком конечности или её части, вызывая её деформацию. В отличие от лимфангиом, лимфангиэктазии не прогрессируют, но могут вызывать серьёзные косметические проблемы.

**Фиброзные опухоли** у детей разнообразны и часто вызывают большие трудности в определении степени злокачественности. Фиброматозы, встречающиеся у детей, нередко характеризуются гиперцеллюлярностью, быстрым инфильтрирующим ростом, что делает их трудно отличимыми от фибросарком взрослых. Наблюдаются случаи спонтанной регрессии.

- *Инфантильный миофиброматоз* характеризуется наличием небольших плотных узелков в дерме, подкожной клетчатке, мышцах, внутренних органах. Узлы могут быть одиночными и множественными (более 50). При одиночных опухолях прогноз благоприятный, при множественных дети умирают на первом году жизни.
- *Ювенильная ангиофиброма* носоглотки встречается обычно у мальчиков старше 8 лет. Микроскопически состоит из полей фиброзной ткани с небольшим количеством фибробластов и тонкостенными кровеносными сосудами. Обладает инфильтрирующим ростом и иногда прорастает кости черепа. Локализация опухоли и характер роста затрудняют её радикальное удаление. При повреждении или при попытке удаления может развиваться профузное кровотечение. Опухоль «гистологически доброкачественная», метастазов не даёт. Может спонтанно регрессировать.

## ТЕРАТОМА

Тератома (МКБ: M9080/0 Тератома доброкачественная, M9080/1 Тератома БДУ) — опухоль из эмбриональных недифференцированных половых клеток, возникающая при нарушении их миграции в период морфогенеза половых желёз. Тератома представлена тканями трёх зародышевых листков, однако основную часть обычно составляют ткани эктодермального происхождения. В зрелой тератоме определяются эпидермис со всеми производными (волосы, железы), глиальная ткань, скопления ганглиозных клеток, жировая, мышечная ткани, хрящ, реже — другие ткани в самых разных сочетаниях. Может содержать также элементы трофобласта.

Тератомы имеют типичную локализацию: яичники и яички, крестцово-копчиковая область, средостение, брюшинное пространство, зев, основание черепа. У новорождённых и детей первых двух лет жизни преобладают крестцово-копчиковые тератомы, с 15–16-летнего возраста увеличивается частота яичниковых тератом; большая

часть тератом яичка манифестирует в возрасте 20–49 лет.

**Крестцово-копчиковая тератома** — основная разновидность тератом новорождённых и детей младшего возраста. Встречается у девочек в 3 раза чаще, чем у мальчиков. Часто сочетается с неиммунной водянкой плода, многоводием. Может вызывать затруднения при родоразрешении. Большая часть крестцово-копчиковых тератом — зрелые. Гистологически опухоль состоит из зрелых тканей, чаще с органной дифференцировкой. Злокачественные тератомы (тератобластомы) содержат элементы крупноклеточной карциномы, формирующей сосочковые структуры или растущей солидно. Для тератобластом характерно присутствие элементов опухоли эндодермального синуса. Такие опухоли имеют очень неблагоприятный прогноз.

## Злокачественные опухоли

Наиболее часто злокачественные опухоли у детей развиваются в кроветворной системе и в нервной ткани, мягких тканях, костях, почках. Распределение опухолей по органам находится в резком контрасте со взрослыми, у которых наиболее частой локализацией опухолей являются кожа, лёгкие, МЖ, простата, толстая кишка. Частота встречаемости различных злокачественных опухолей сильно различается в зависимости от возраста ребёнка. В таблице 22-5 представлены наиболее частые опухоли у детей.

Злокачественные опухоли у детей чаще всего дигногенетические, микроскопически они часто имеют признаки органогенеза, специфические для органа, в котором развилась опухоль. Такие опухоли часто обозначают с использованием термина «бластома»: нефробластома, нейробластома, ретинобластома.

## НЕЙРОБЛАСТОМА

Нейробластома (M9500/3 Нейробластома БДУ) — наиболее частая солидная опухоль у детей, развивающаяся за пределами ЦНС. Частота нейробластомы составляет от 6 до 8 на 1 млн. детей. Среди всех новообразований у детей она составляет 14%. Средний возраст заболевших — 2 года; 85–90% случаев обнаруживаются у детей моложе 5 лет. У девочек нейробластома встречается несколько реже и имеет лучший прогноз, чем у мальчиков.

Имеется наследственная предрасположенность к развитию нейробластомы, вероятно, в форме унаследованных мутаций в зародышевых клетках, предрасполагающих к индивидуальной восприимчивости к вторичным соматическим повреждениям. Частота опухоли повышена у близнецов и сибсов, при синдроме Бекуитта–Видеманна, нейрофиброматозе.

### Клиническая картина и биологическая характеристика

У маленьких детей опухоль, как правило, обнаруживается случайно при пальпации живота или при рентгенологическом обследовании по поводу каких-либо других заболеваний. У старших детей опухоль в большинстве случаев, к сожалению, диагностируется лишь при проявлении отдалённых метастазов. Диагностика нейробластомы основывается на клинических и морфологических данных. Результаты биохимических и цитогенетических исследований могут помочь в диагностике, но они недостаточно специфичны. В крови больных увеличена концентрация катехоламинов, соответственно повышена их экскреция с мочой у 90% больных. В клинической практике используют определение суточной экскреции ванилил-миндальной и гомованилиновой кислот.

Таблица 22-5. Злокачественные опухоли детского возраста

Опухоли	Частота (% от всех опухолей детского возраста)
Лейкозы	30
Лимфомы, в том числе лимфогранулематоз	14
Нейробластома	6,8
Рабдомиосаркома	6,5
Опухоль Вильмса	5,2
Медуллобластома	5
Ретинобластома	2,7
Гепатобластома	0,9



**Морфология**

Нейробластома развивается из клеток нервного гребня. Наиболее частая (до 40%) локализация — мозговое вещество надпочечника и параспинальные ганглии. Реже опухоль локализуется в области таза, шеи, груди. У взрослых редкие случаи нейробластомы локализуются в области головы, шеи, ног.

**Макроскопически** нейробластома имеет вид узла, размеры которого могут значительно варьировать. Некоторые нейробластомы чётко отграничены от окружающих тканей и могут иметь тонкую капсулу, другие же обладают выраженным инфильтрирующим ростом и быстро прорастают окружающие ткани (почки, почечная вена, нижняя полая вена, аорта). На разрезе опухоль представлена мягкими серыми тканями, напоминающими вещество мозга; в опухолях крупных размеров нередко очаги некроза, кровоизлияния, петрификаты.

**Гистологическая картина** нейробластомы зависит от степени дифференцировки опухоли. В большинстве случаев опухоль состоит из мелких лимфоцитоподобных клеток с тёмными ядрами и скудной цитоплазмой, расположенными солидными пластами (рис. 22–14 на вклейке). Более дифференцированные опухолевые клетки имеют эозинофильные нейрофибрилярные отростки и располагаются в фибриллярной строме. В некоторых опухолях можно наблюдать формирование псевдорозеток в виде венчика клеток, окружающих эозинофильные скопления нейрофибрилл. При ЭМ-исследовании в опухолевых клетках определяются нейросекреторные гранулы и нервные отростки с микротрубочками. Дальнейшая дифференцировка приводит к образованию клеток типа ганглиозных — крупных клеток с широким ободком эозинофильной цитоплазмы, большим пузырьковидным ядром с хорошо выраженными ядрышками; в ткани опухоли увеличивается количество фибриллярной стромы. Опухоль с законченной дифференцировкой представлена зрелыми ганглиозными клетками, окружёнными пучками соединительной ткани, нервных волокон, шванновскими клетками. Такие опухоли называют ганглионевромами. Опухоль может содержать участки с разной дифференцировкой, поэтому диагноз ганглионевромы может быть поставлен лишь при анализе множества срезов из разных участков опухоли. Некоторые нейробластомы подвергаются дифференцировке и созревают до ганглионевром или спонтанно регрессируют. Регрессия чаще наблюдается

при маленьких размерах опухоли. Метастазы наблюдаются в 50% случаев нейробластом у детей до одного года жизни и в 70% случаев у более старших детей. Наиболее характерны метастазы в лимфатические узлы, костный мозг, кости, печень, подкожную клетчатку.

**Прогноз**

Прогноз при нейробластоме variabelен и зависит от множества факторов. Существует ряд маркёров, которые могут помочь в определении прогноза опухоли.

- Возраст и стадия заболевания. Наилучший прогноз имеют дети до 1 года жизни (независимо от стадии заболевания). Суммарно их выживаемость составляет 85–90%, а у детей с нейробластомой стадий 1–2 достигает 98%. У детей старше года прогноз значительно хуже. При стадиях 3–4 заболевания выживаемость не превышает 10%.
- Делеция короткого плеча хромосомы 1 дистальнее р32, приводящая к потере супрессорного гена нейробластомы. Это наиболее типичная цитогенетическая аномалия при нейробластоме, однако она встречается и при других злокачественных опухолях. Описаны случаи потери гетерозиготности длинного плеча хромосом 13 и 14; значение такой генетической гетерогенности остаётся неясным.
- Амплификация онкогенов *N-myc* и *N-ras* свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Множественные копии *N-myc* (в некоторых случаях до 300) обнаруживаются в случаях диссеминации опухоли. Для опухолей с доброкачественным течением амплификация *N-myc* не характерна, но в некоторых случаях с единственной копией наблюдается быстрое прогрессирующее течение; таким образом, играет роль не простое увеличение количества копий, а уровень экспрессии гена.
- Пloidность опухолевых клеток. Гипердиплоидия сочетается с плохим прогнозом, анеуплоидия — с благоприятным.
- Высокий уровень экспрессии гена *Trk* увеличивает выживаемость больных. Дифференцировка нейробластов в более зрелые ганглиозные клетки частично происходит за счёт действия фактора роста нервов, рецептор которого кодируется протоонкогеном *Trk*.
- Имеется несколько сывороточных компонентов, повышение содержания которых указывает на неблагоприятный прогноз нейробласто-

мы: нейронаспецифическая енолаза, ферритин, лактатдегидрогеназа.

## РЕТИНОБЛАСТОМА

Ретинобластома [МКБ: М9510/3 Ретинобластома БДУ (С69.2), М9511/3 Ретинобластома дифференцированная (С69.2), М9512/3 Ретинобластома недифференцированная (С69.2)] встречается у одного из 20 000 новорождённых и составляет 2,5–4,5% всех злокачественных опухолей у детей. Может быть одно- и двухсторонней, одно- и многоочаговой, часто бывает врождённой. Ретинобластома, как и некоторые другие опухоли у детей, может подвергаться спонтанной регрессии.

Описаны семейные и спорадические случаи ретинобластомы. Ненаследственные случаи ретинобластомы всегда односторонние и одноочаговые. На долю семейных (наследственных) случаев приходится около 50%; опухоль при этом обычно двусторонняя, часто многоочаговая. Больные с генетическими формами ретинобластомы имеют предрасположенность к развитию и других видов злокачественных новообразований. Большая часть случаев ретинобластомы приходится на возраст до 4 лет.

**Патогенез.** Развитие ретинобластомы связано с мутацией гена *Rb* (13q14). Этот ген кодирует ядерный белок, который блокирует выход клетки из фазы G<sub>1</sub> клеточного цикла, а также играет роль в дифференцировке клеток. В генетически детерминированных случаях дети рождаются с одним нормальным и одним дефектным геном *Rb*, который унаследован от одного из родителей или явился результатом новой мутации в зародышевых клетках. Мутация второго гена — соматическая, она происходит в сетчатке. При ненаследственных (спорадических) случаях обе мутации соматические. Таким образом, в клетке сетчатки, дающей начало ненаследственной ретинобластоме, должно возникнуть две соматические мутации; так как уровень соматических мутаций низкий, у пациентов со спорадическими случаями имеется лишь единичный очаг опухоли.

У пациентов с семейной ретинобластомой повышен риск развития остеосарком и других опухолей мягких тканей. Инактивация гена *Rb* обнаружена также в мелкоклеточном раке лёгкого, раке мочевого пузыря, МЖ и простаты.

**Клиническая картина.** Проявления заболевания разнообразны. Первые клинические признаки ретинобластомы: беловатое свечение зрачка, расширение зрачка и ослабление его реакции

на свет, косоглазие. У больных снижается острота зрения. При прорастании сосудистой оболочки появляются боль в глазу, отёк роговицы. Нередко развитие воспалительных процессов (иридоциклит, увеит). Вследствие отёка орбитальной клетчатки развивается экзофтальм. При распространении ретинобластомы в полость черепа присоединяются мозговые симптомы.

**Морфология.** Ретинобластома развивается из клеток нейроэпителиального происхождения. Опухоль располагается в задней камере глаза как одиночное или множественное сосочковое образование розовато-белого цвета, с очагами некроза и петрификатами. Гистологически опухоль представлена мелкими округлыми клетками с гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой, иногда образующими лентовидные структуры. Более дифференцированные формы опухоли содержат кубические или невысокие призматические клетки, формирующие истинные розетки Флекснера–Винтерштайнера (рис. 22-15 на вклейке). Такие клетки содержат образования, напоминающие фоторецепторы. Вначале опухоль располагается в пределах сетчатки, по мере роста она разрушает стекловидную пластинку, распространяясь на сосудистую оболочку и стекловидное тело, может заполнить всю полость глазного яблока, разрушить костные стенки глазницы. По ходу зрительного нерва опухоль может прорасти в полость черепа. Метастазирует ретинобластома лимфогенно и гематогенно. Наиболее частая локализация лимфогенных метастазов — околоушные, подчелюстные, шейные лимфоузлы, гематогенных — кости черепа и трубчатые кости конечностей, печень. Возможна спонтанная регрессия опухоли, сопровождающаяся обызвествлением и выраженной воспалительной реакцией.

**Прогноз.** Успех лечения во многом зависит от возраста ребёнка. У детей до 1 года смертность составляет 7%, у более старших детей — около 20%. При этой опухоли, ограниченной глазом, имеются наибольшие шансы на выздоровление по сравнению с другими злокачественными опухолями. Ранняя диагностика значительно улучшает прогноз, при этом возможны органосохраняющие операции с сохранением зрения. При распространении ретинобластомы за пределы глазного яблока прогноз резко ухудшается. Больные с ретинобластомой умирают, как правило, от метастазов. Описаны случаи развития остеосаркомы глазницы после лучевой терапии ретинобластомы.

## ОПУХОЛЬ ВИЛЬМСА

Частота опухоли Вильмса [нефробластома; МКБ: M8960/3 Нефробластома БДУ (С64)] составляет 7,8 случая на 1 млн. детей в возрасте от 1 года до 14 лет. Среди всех злокачественных новообразований у детей на долю нефробластомы приходится 6–7%. Опухоль редко встречается у детей до 6 мес и после 5 лет. Наибольшая частота наблюдается в возрасте 2–3 года.

### ПАТОГЕНЕЗ, ГЕНЕТИКА, АССОЦИАЦИИ

Опухоль Вильмса может наблюдаться в виде спорадических, семейных и ассоциированных с синдромами форм. Большинство пациентов с опухолью имеют нормальный кариотип, но в ряде случаев прослеживается связь с делецией 11p13, где расположен ассоциированный с опухолью ген *WT-1*. Ген *WT-1* является геном опухолевой супрессии, его продукт — регулятор фактора транскрипции, связывающегося с ДНК. Белок *WT-1* экспрессируется почками и гонадами плода; трансгенные мыши с отсутствием обоих копий локуса *WT-1* имеют агенезию почек. В некоторых случаях опухоли Вильмса обнаружены другие аномалии: мутация гена *WT-2*, расположенного в коротком плече 11-й хромосомы дистальнее локуса гена *WT-1*, потеря гетерозиготности длинного плеча хромосомы 16.

Опухоль Вильмса часто ассоциируется с врождёнными пороками развития, наиболее постоянно это сочетание наблюдается при 3 нижеприведённых синдромах.

**WAGR-синдром** (комплекс WAGR, OMIM #194072, протяжённая делеция 11p13–11p16,  $\mathfrak{R}$ ; от **W**ilms' tumour, **a**niridia, **g**enital anomalies, **m**ental retardation) включает в себя пациентов с аниридией, аномалиями гениталий и умственной отсталостью. Риск развития опухоли Вильмса у таких больных составляет 33%.

**Синдром Дени–Дреша** характеризуется дисгенезией гонад (мужской псевдогермафродитизм) и нефропатией, приводящей к почечной недостаточности. У большинства этих пациентов развивается опухоль Вильмса. Генетическая аномалия у этих пациентов также локализована в 11p13, однако она представлена не делецией, а негативной доминантной мутацией гена *WT-1*, что нарушает способность ДНК к связыванию.

**Синдром Бекуитта–Видеманна** характеризуется увеличением размеров внутренних органов

(висцеромегалией), гемигипертрофией, кистами мозгового слоя надпочечников, аномально большими клетками коры надпочечников и высоким риском развития опухоли Вильмса. У этих пациентов повреждён локус 11p15.5, расположенный дистальнее локуса гена *WT-1*, названный геном *WT-2*. Функция гена *WT-2* остаётся неясной. У больных со спорадическими случаями синдрома Бекуитта–Видеманна выявлена потеря материнских аллелей в сочетании с отцовской дисомией в локусе 11p15.5, что указывает на роль геномного импринтинга в генезе опухоли. У пациентов с синдромом Бекуитта–Видеманна, кроме того, повышена частота развития гепатобластомы, рака коры надпочечников, рабдомиосарком, опухолей поджелудочной железы.

### Клиническая картина

Как правило, опухоль Вильмса проявляется впервые как объёмное образование в брюшной полости, случайно обнаруженное родителями или педиатром. Возможны боли в животе, обычно связанные с кровоизлиянием в опухоль, в 1/5 части случаев — кровь в моче, чаще микрогематурия. Может развиваться непроходимость кишечника. У ряда больных возникают симптомы, связанные с секрецией опухолью ренина: гипертензия, жажда и полиурия. К сожалению, у большей доли больных при первичном выявлении опухоли уже обнаруживают метастазы в лёгкие. Лечение опухоли Вильмса комбинированное, хирургическое с пре- и послеоперационной химио- и лучевой терапией.

### Морфология

Макроскопически нефробластома, как правило, представлена большим одиночным узлом, чётко отграниченным от ткани почки. На разрезе опухоль мягкой консистенции, серовато-розовая, с очагами некроза, кровоизлияниями и кистами. Многоочаговое и двухстороннее поражение встречается в 10% случаев.

Микроскопически опухоль Вильмса представлена производными нефрогенной ткани на разных стадиях дифференцировки. Для опухоли характерно сочетание 3 компонентов: бластемного, эпителиального и стромального. Бластемный компонент представлен округлыми мелкими клетками с гиперхромными ядрами и узким ободком цитоплазмы. Эпителиальный компонент опухоли обычно представлен различного вида трубочками, отражающими различные стадии

дифференцировки нефрона, реже — клубочками (рис. 22-16, слева на вклейке). Мезенхимальный компонент представлен рыхлой незрелой соединительной тканью (рис. 22-16, справа на вклейке), в которой могут встречаться участки гладких и поперечно-полосатых мышц, жировая ткань, хрящ и кости. Наличие в опухоли дифференцированных тканей не влияет на прогноз. Единственный гистологический признак, свидетельствующий о плохом прогнозе — наличие в опухоли анаплазии. Применительно к опухоли Вильмса понятие «анаплазия» означает появление клеток с увеличенными гиперхромными полиморфными ядрами и патологическими митозами. Метастазирует опухоль как лимфогенно, так и гематогенно. Лимфогенные метастазы — в лимфоузлы ворот почки и парааортальные, далее в лимфоузлы ворот печени и мезентериальные. Гематогенные метастазы преимущественно в лёгкие. Метастазы в кости не характерны (в отличие от других опухолей почек). В метастазах, как правило, преобладают неэпителиальные компоненты опухоли.

Во многих случаях опухоли Вильмса, а также в случаях различных врождённых и наследственных аномалий в почках находят очаги примитивных, недифференцированных клеток, формирующих тубулярные метанефрогенные структуры. В отличие от опухоли Вильмса, стромальные и эпителиальные структуры в них не встречаются, а митозы очень редки. Это очаги называют нефробластоматозом. В почках, удалённых по поводу опухоли Вильмса, такие очаги обнаруживают в 20–44% случаев. Такие очаги считают предшественниками опухоли Вильмса, однако известно, что в большинстве случаев очаги персистирующей бластемы в почках не дают развития опухоли.

### Прогноз

У детей с односторонней опухолью, не прорастающей капсулу, излечиваемость превышает 90%, у пациентов с отдалёнными лимфогенными или гематогенными метастазами — около 60%. У детей с двухсторонней опухолью прогноз, против ожидания, достаточно благоприятный.

## ГЕПАТОБЛАСТОМА

Гепатобластома [МКБ: (M8970/3) C22.2 Гепатобластома] встречается с частотой 1 на 100 000 детей до 15 лет. Среди опухолей детского возраста она составляет не более 5%. Мальчики пора-

жаются в 1,5 раза чаще девочек. Более половины случаев выявления опухоли приходится на возраст до 2 лет.

**Патогенез.** У детей с гепатобластомами описывают ряд хромосомных аномалий, но они не так постоянны, как при нейробластоме. Основные из них: потеря гетерозиготности 11p15.5, изо-хромосома i(8q), трисомия 20, трисомия 2, мутация гена *p53* в кодоне 249. Описаны семейные случаи гепатобластомы. Опухоль ассоциируется с некоторыми заболеваниями и состояниями: гемигипертрофией, семейным полипозом толстой кишки, меккелевым дивертикулумом. Не обнаружено связи опухоли с приёмом матерью во время беременности гепатотоксических веществ (алкоголь, нитрозамины, эстрогены), а также с заболеванием гепатитом во время беременности. В то же время в литературе есть указания на связь гепатобластомы с фетальным алкогольным синдромом.

**Клинические проявления.** Обычно опухоль обнаруживается случайно при пальпации живота. Сопровождается повышением содержания  $\alpha$ -фетопротеина в крови, что используется для диагностики опухоли и выявления рецидивов. Реже опухолевые клетки продуцируют хорионический гонадотропин, что может сопровождаться преждевременным половым созреванием. Типично развитие выраженного тромбоцитоза в связи с продукцией опухолью тромбопоэтина.

### Морфология

**Макроскопическая картина.** Обычно опухоль располагается в правой доле, иногда вовлекает обе доли. Имеет вид плотного, многоузлового образования желтовато-коричневого цвета, может быть окружена капсулой. Часты некроз с образованием кистозных полостей и кровоизлияний.

**Микроскопическая картина** может значительно варьировать в зависимости от степени зрелости опухолевых клеток и соотношения эпителиального и мезенхимного компонентов опухоли. Эпителиальный компонент опухоли может быть представлен крупными светлыми клетками с круглым ядром, напоминающими нормальные гепатоциты плода. Клетки образуют колонки, такие участки бывает трудно отличить от нормальной печени плода. В менее зрелых опухолях клетки с меньшим ободком цитоплазмы нередко образуют тубулярные

структуры; в таких опухолях часты митозы. Анапластические формы гепатобластомы могут быть крупно- и мелкоклеточными.

**Иммуногистохимически** в гепатобластомах обнаруживают  $\alpha$ -фетопроtein, в ряде случаев — рецепторы трансферрина; возможным маркером является также белок, связывающий жирные кислоты.

**Прогноз.** При сочетании хирургического лечения и комбинированной химиотерапии 18-месячная выживаемость достигает 80%. На прогноз влияет плоидность (диплоидные опухоли имеют лучший прогноз по сравнению с гиперплоидными). Как и при других эмбриональных опухолях, у маленьких детей прогноз лучше.

### Болезни уха

Ухо — орган слуха и равновесия — периферический отдел двух анализаторов.

*Слуховой анализатор* — единая система, берущая начало от наружного уха и заканчивающаяся в коре головного мозга. Восприятие звуков начинается во внутреннем ухе в рецепторном отделе улитки — спиральном (кортиево) органе — с последующей передачей импульсов по нервным проводникам в кору височной доли мозга. Этому предшествует проведение звуковой волны через структуры наружного и среднего уха и жидкостные системы лабиринта. Нарушения, возникающие на любом уровне этой системы, ведут к частичной или полной потере слуха. К основным свойствам органа слуха относится его способность различать высоту (частоту) звука, громкость и тембр. Ухо человека воспринимает полосу звуковых частот от 16 до 20 000 Гц.

*Вестибулярный анализатор* имеет рецепторы, которые находятся в полукружных каналах (ампулярный аппарат) и мешочках преддверия (отолитовый аппарат). Вестибулярный аппарат — орган равновесия — регулирует тонус мышц, поддерживает заданное положение тела, доставляет в кору мозга информацию о положении и перемещении тела в пространстве. Основной функцией вестибулярного аппарата является сигнализация о возникающих изменениях положения тела в пространстве под влиянием угловых или прямолинейных ускорений.

### ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НАРУЖНОГО УХА

- **Перихондрит** ушной раковины и хрящевой части наружного слухового прохода (МКБ: Н61.0 Перихондрит наружного уха) — воспаление перихондра вследствие осложнённых инфекцией травмы, отморожения, гематомы. Различают серозную, гнойную и пролиферативную формы. Серозный перихондрит заканчивается выздоровлением или переходом в гнойную либо пролиферативную форму. Исходом гнойного, как правило флегмонозного, перихондрита является секвестрация перихондра с последующим лизисом или обызвествлением секвестра, регенерация хряща (у детей) или рубцевание на месте краевых дефектов (у взрослых). Продуктивный перихондрит характеризуется разрастанием грануляционной ткани, иногда с гигантскими многоядерными клетками и затяжным течением. Вторичные изменения в хряще — некроз, обызвествление, образование костной ткани. Исходы — периостит, краевой остеомиелит с секвестрацией, экзостоз.
- **Злокачественный наружный отит** (МКБ: Н60.2 Злокачественный наружный отит) — заболевание, обычно вызываемое синегнойной палочкой на фоне инсулинзависимого диабета у пожилых лиц или у молодых людей на фоне иммунодефицита. Характеризуется некрозом тканей наружного уха с распространением

на подлежащую костную ткань. *Микроскопически*: разрастание грануляционной ткани с большим количеством клеток воспаления. *Осложнения*: остеомиелит, секвестрация костной ткани.

- **Экзостоз наружного слухового прохода** (МКБ: Н61.8 Другие уточнённые болезни наружного уха) — очаговое гиперпластическое разрастание костной ткани либо воспалительной природы, либо врождённое, возникшее вследствие нарушения процессов остеогенеза. *Макроскопически*: выступы неправильной формы с неровной поверхностью. *Микроскопически*: компактная или губчатая кость с беспорядочным расположением остеонов.

### СРЕДНИЕ ОТИТЫ

Средние отиты (МКБ: Н65 Негнойный средний отит, Н66 Гнойный и неуточнённый средний отит) — воспаление среднего уха при его полной дифференцировке (у детей — с 7-летнего возраста), местным проявлением которого является инфекционный воспалительный процесс в тканях барабанной полости, слуховой трубы и сосцевидного отростка. Одного микробного фактора для развития заболевания недостаточно, имеют значение также *предрасполагающие факторы* — местные (воспалительные процессы в верхних дыхательных путях, оперативные вмешательства в полости носа, околоносовых пазухах, носоглотке, ротоглотке) и общие (понижение реактивности организма, переохлаждение, неблагоприятные бытовые и производственные условия), а также путь проникновения инфекции в барабанную полость. Различают следующие формы среднего отита.

- В зависимости от пути проникновения инфекции: средние отиты тубарные (восходящее воспаление по слуховой трубе), гематогенные и контактные (распространение воспаления со стороны наружного уха).
- По этиологии: неспецифические (стафилококковые, стрептококковые и др.) и специфические (туберкулёзные, сифилитические, склеромные) отиты.
- По течению: острые, подострые и хронические отиты.
- **Острый экссудативный отит** может быть серозным, геморрагическим и гнойным (последний чаще кокковой этиологии). Стадия серозного воспаления быстро сменяется катаральным воспалением, а затем слизисто-серозный экссудат в барабанной полости приобретает слизисто-гнойный характер. Утолщённая слизистая оболочка за счёт клеточной инфильтрации и экссудат выполня-

ют все полости среднего уха, в результате чего слуховые косточки становятся почти неподвижными. Гидролитические ферменты гранулоцитов придают экссудату выраженные протеолитические свойства, позволяющие вызывать перфорацию барабанной перепонки и гноетечение из уха. В динамике заживления в слизистой оболочке развиваются макро-фагальные реакции, иммунные и фибропластические процессы.

**Исходы**: при остром негнойном среднем отите — полное выздоровление, при затяжном катаральном и гнойном среднем отите — перфорация барабанной перепонки, лакунарная резорбция костей, наружный отит, полипозные разрастания в наружном слуховом проходе, при атипической форме — экссудативно-некротический остейт.

- **Мастоидит** (МКБ: Н70 Мастоидит и родственные состояния) — острое гнойное воспаление клеточной системы сосцевидного отростка. Основными возбудителями болезни являются преимущественно патогенные разновидности стафилококка и полиморфная флора, состоящая из вульгарного протей, синегнойной палочки и стрептококка. В патогенезе мастоидита важную роль играют возраст больного и структура сосцевидного отростка. Заболевание чаще возникает при пневматической структуре сосцевидного отростка. Морфологически вначале отмечается мукоидное набухание стромы слизистой оболочки, лимфоидно-клеточная инфильтрация с последующим заполнением ячеек сосцевидного отростка гнойным экссудатом. Затем в процесс вовлекается костная ткань перемычек между ячейками, происходит их гнойное расплавление и слияние между собой с образованием костной полости, заполненной сливкообразным гноем.

**Осложнения**: субпериостальные абсцессы, внутричерепные осложнения (абсцесс головного мозга, менингит), кондуктивная тугоухость.

- **Хронический гнойный средний отит** (МКБ: Н66.1 Хронический туботимпанальный гнойный средний отит, Н66.2 Хронический эпителиально-антральный гнойный средний отит, Н66.3 Другие хронические гнойные средние отиты) — вялотекущее заболевание, характеризующееся отграничением воспалительного процесса на фоне изменения неспецифической реактивности организма и нарушения дренажной и вентиляционной функций слуховой трубы. Клинически характеризуется периодическим или постоянным истечением гноя из уха, стойкой перфорацией барабанной перепонки и тугоухостью. Различают 2

формы хронического гнойного среднего отита: *мезотимпанит* и *эпитимпанит*. Основными патоморфологическими проявлениями перфоративных форм хронического гнойного среднего отита являются кариозно-грануляционный процесс (остеит), холестеатома и катаральное, а также гнойно-катаральное воспаление (мукозит).

**Кариозно-грануляционный процесс** (остеомиелит, остеит) — гнойное расплавление кости в сочетании с разрастаниями грануляционной ткани. В период ремиссии очаговое разрастание соединительной ткани, богатой лимфоидными элементами, фибробластами и плазматическими клетками.

**Холестеатома** (МКБ: Н71 Холестеатома среднего уха) — плотное наслоение слущенных эпидермальных масс и продуктов их распада, главным образом холестерина, развивается вследствие пролиферации базальных клеток эпидермального матрикса в условиях замкнутого пространства. Холестеатома локализуется в антруме и аттике. Может быть ограниченной и распространённой. *Макроскопически*: образование белого цвета, обычно имеющее соединительнотканную оболочку — матрикс, покрытую многослойным плоским эпителием, которая плотно прилегает к кости и нередко врастает в неё. Под воздействием продуктов распада, коллагеназы и других ферментов происходит разрушение кости, в частности могут возникать обширные дефекты в височной кости. Различают несколько видов холестеатомы.

*Кистозная холестеатома* развивается из ретракционных эпидермальных карманов при блоке слуховой трубы; при последующем инфицировании воспалительный процесс переходит на слизистую оболочку, а затем на костную ткань. На образовавшуюся грануляционную ткань в последующем напоздаёт эпидермис.

*Стелющиеся холестеатомы* представлены мощным грануляционным валом и кариесом подлежащей кости. Они чаще бывают распространёнными.

**Мукозит** (катаральное и гнойно-катаральное воспаление) — перифокальный процесс, сочетающийся с остеомиелитом и остеитом, но может быть и самостоятельной формой хронического гнойного среднего отита.

**Осложнения:** парез и паралич лицевого нерва, разрастание фиброзной ткани (как результат репарации), холестероловые и эпителиальные кисты, хронический мастоидит, сепсис, лабиринтит, внутричерепные осложнения (синус-тромбоз, эпи- и субдуральные абсцессы головного мозга).

**Исходы:** дефекты слуховых косточек, понижение слуха, дефекты стенок барабанной полости, тимпаносклероз, новообразование костной ткани.

## Лабиринтиты

Лабиринтиты (МКБ: Н83.0 Лабиринтит) — группа воспалительных заболеваний внутреннего уха, при которых наблюдается ограничен-

ное и диффузное поражение периферических отделов слухового и вестибулярного анализаторов. Различают следующие формы лабиринтитов.

- По этиологии: неспецифические (все виды полиморфной микрофлоры), специфические (туберкулёзный, сифилитический).
- По патогенезу: отогенные, менингогенные, гематогенные.
- По течению: острые и хронические.
- По протяжённости воспаления: ограниченные и диффузные.
- По морфологической картине: серозные, гнойные, некротические.

**Серозный отогенный лабиринтит** развивается в результате проникновения токсинов через окна преддверия или улитки в перилимфатическое пространство. Эндост, выстилающий костный лабиринт, утолщается вследствие пропитывания серозным экссудатом, повышается проницаемость стенок сосудов, в перилимфатической жидкости появляется небольшое количество ПЯЛ. Повышение внутрилабиринтного давления может привести к разрыву вторичной барабанной перепонки и кольцевой связки стремени. В результате проникновения бактериальной флоры развивается диффузный гнойный лабиринтит, перепончатый лабиринт разрушается и гибнут все нейроэпителиальные образования внутреннего уха.

**Осложнения:** менингит, абсцессы мозжечка.

## НЕГНОЙНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ УША

### КОХЛЕАРНЫЙ НЕВРИТ

Кохлеарный неврит (МКБ: Н94.0\* Кохлеарный неврит при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках) — полиэтиологическое заболевание слухового анализатора, клинически проявляющееся нейросенсорной тугоухостью и субъективным шумом в ушах.

**Этиология.** Основными причинами являются инфекция (чаще вирусная), интоксикация (ототоксические ЛС, никотин, алкоголь, бензин, анилин, сероводород и др.), травма (механическая, акустическая, вибро- и баротравма, воздушная контузия), сосудисто-реологические нарушения, шумовибрационный фактор, генетическая предрасположенность.

**Патогенез и морфогенез.** Патогенез нейросенсорной тугоухости при многообразии причин



довольно единообразен: ишемия и расстройство питания нервных элементов вплоть до дегенерации в результате нарушения микроциркуляции в виде капиллярного стаза. Патоморфологические изменения в определённой степени зависят от этиологического фактора. Инфекционный агент первоначально вызывает серозно-фибринозное или геморрагическое воспаление вокруг нервных клеток и нервных волокон, в пери- и эндолимфатических пространствах, оболочках улиткового корешка с последующим распадом нервных элементов и замещением их соединительной тканью. Токсический фактор приводит к дистрофии нервной ткани в связи с нарушением в ней обменных процессов. Травмы вызывают механическое повреждение и гибель эпителиальных и сенсорных клеток внутреннего уха, западение и разрыв покровной мембраны с последующей атрофией нервных элементов. Сосудистые расстройства характеризуются разрывом внутренних мембран лабиринта, фиброзом, осификацией.

**Исход и прогноз** заболевания связан с этиологическим фактором.

### Отосклероз

Отосклероз (отодистрофия, отоспонгиоз; МКБ: Н80 Отосклероз) — заболевание органа слуха, обусловленное очаговым патологическим процессом в костном лабиринте, что приводит к фиксации основания стремени в окне преддверия и проявляется прогрессирующим (обычно двухсторонним) снижением слуха и шумом в ушах.

**Этиология** до конца не изучена, существует мнение, что заболевание выявляется у лиц, являющихся носителями генетических дефектов (ОМIM \*166800, \*605727, локусы 7q34–q36 и 15q26.1–qter, Я).

**Пато- и морфогенез.** При развитии отосклероза компактная, слабо васкуляризированная костная ткань энхондрального слоя лабиринтной капсулы преобразуется в спонгиозную. В начальной (активной) фазе процесса в отосклеротических очагах и в их окружении происходят развитие кровеносных сосудов и деминерализация костной ткани. Последняя рассматривается в качестве фактора, способствующего разрастанию отосклеротических очагов, распространяющихся как в сторону лабиринтных окон, так и в глубину улитки.

### Болезнь Меньера

Болезнь Меньера (МКБ: Н81.0 Болезнь Меньера) — заболевание внутреннего уха, обусловленное увеличением количества эндолимфы (водянка лабиринта), проявляющееся синдромом Меньера и прогрессирующим снижением слуха.

**Синдром Меньера** наблюдается при поражении рецепторного аппарата внутреннего уха и характеризуется периодическим возникновением приступов внезапного головокружения, нередко падением больного, тошнотой, рвотой, шумом в ушах, вегетативными нарушениями, нистагмом.

**Этиология** болезни Меньера неизвестна. Хотя генетические факторы (например, ОМIM \*156000, Я), вероятно, играют значительную роль, в одной семье редко удаётся обнаружить более 1 случая сочетания снижения слуха и головокружения.

**Патогенез.** В патогенезе болезни Меньера значительную роль отводят сосудистым расстройствам. Основным патогенетическим фактором считают дисфункцию вегетативной иннервации сосудов внутреннего уха, обуславливающую спазм или, наоборот, расширение сосудов и повышенную проницаемость их стенок.

**Морфогенез.** Патологоанатомические изменения при болезни Меньера характеризуются неравномерным расширением эндолимфатического пространства, главным образом улиткового протока, сферического мешочка, в меньшей степени эллиптического мешочка и ещё меньше — полукружных каналов. В ранней стадии заболевания эти изменения обнаруживают преимущественно в области апикального завитка улитки. Увеличение объёма эндолимфы вызывает смещение отдельных анатомических элементов внутреннего уха. Выявляются многочисленные свежие и зарубцевавшиеся разрывы стенок перепончатого лабиринта; кроме того, наблюдаются различной степени выраженности дистрофические изменения клеток внутреннего уха, чаще всего в улитке, реже в преддверии и полукружных каналах.

**Дифференциальная диагностика** болезни Меньера проводится с невриномой слухового нерва, лептоменингитом мостомозжечкового треугольника, специфическим лабиринтитом, сосудистым, токсикоинфекционным, травматическим поражением лабиринта.

## НОВООБРАЗОВАНИЯ УХА

### Опухолеподобные образования наружного уха

- **Кератомы** (старческая себорейная бородавка, сенильная кератома, кожный рог, *керато-акантома*) локализуются преимущественно у входа в наружный слуховой проход. *Макроскопически*: вид и гистологическое строение кератом не отличается от строения аналогичных образований другой локализации. Сенильная кератома, кожный рог и кератоакантома являются предраком.
- **Ушной (ауральный) полип** — полиповидная грануляционная ткань, которая выбухает в наружный слуховой проход из среднего уха через перфорационное отверстие в барабанной перепонке при хроническом гнойном среднем отите. Покров многослойным плоским эпителием, иногда эрозивным. В ткани полипа могут быть роговые чешуйки, кристаллы холестерина, гигантские многоядерные клетки типа инородных тел.
- **Келоид** — соединительнотканное образование, относящееся к фиброматозам, которое развивается после травмы или ожога. Представляет собой избыточное разрастание рубцовой ткани с гиалинозом пучков коллагеновых волокон.

### Доброкачественные новообразования наружного уха

**МКБ:** D23.2 Доброкачественное новообразование кожи уха и наружного слухового прохода.

- **Папилломы** локализуются в большинстве случаев в области наружного слухового прохода. Имеют характерный вид сосочкового образования на ножке. Гистологическое строение типичное.
- **Церуминовая аденома** (аденома серных желёз, церуминальная аденома, церуминома) локализуется в хрящевой части наружного слухового прохода, где сосредоточено основное количество серных желёз. Макроскопически выглядит как полип на широком основании, суживающий наружный слуховой проход. Гистологически: аденоматозное образование, состоящее из ацинарных и протоковых структур различных размеров и формы, нередко кистозно расширенных, выстланных цилиндрическим эпителием с признаками апокриновой секреции и окружённых миоэпителиальными клетками. Могут встречаться также пласты и тяжи эпителиальных клеток, в том числе с плоскоклеточной дифференцировкой. Рост опухоли медленный, капсулы она не образует и име-

ет склонность к инфильтрирующему росту, возможны рецидивы.

- **Остеома уха** встречается в двух формах: крупные остеомы пневматических пространств соцевидного отростка (мастоидальные губчатые остеомы) и маленькие компактные кортикальные остеомы, возникающие в костной части наружного слухового прохода. Маленькие остеомы наружного слухового прохода в основном обнаруживаются в молодом возрасте, растут медленно, выбухают в просвет, имеют широкое основание. Поверхность гладкая, жёлто-белого цвета. Остеомы бывают одиночные и множественные, могут сочетаться с хроническим средним отитом. Необходима дифференциальная диагностика с экзостозами.
- **Экзостоз.** При экзостозе гистологически в клеточно-волокнутой соединительной ткани между новообразованными костными балками обнаруживается умеренная воспалительная инфильтрация.

### Злокачественные опухоли наружного уха

Злокачественные опухоли наружного уха (МКБ: С44.2 Злокачественное новообразование кожи уха и наружного слухового прохода) представлены базальноклеточным и плоскоклеточным раком.

- **Базальноклеточный рак (базалиома)** растёт медленно, распространяясь по поверхности. Макроскопически имеет вид уплощённого узелка, который изъязвляется, образуя западение в центре. Края изъязвления валикообразно утолщены, нередко хрящевой плотности. Медленный рост, склонность к заживлению в центральной части изъязвления при прогрессирующей ulcerации по краю новообразования составляют характерные признаки базалиомышной раковины. Гистологическое строение типичное.
- **Плоскоклеточный рак наружного уха** развивается на основе старческого кератоза, атрофических изменений кожи. Растёт медленно, обнаруживая склонность к распаду и изъязвлению. Может распространяться на соседние участки кожи головы, прорастать стенку наружного слухового прохода, метастазировать в регионарные лимфатические узлы. Гистологическая форма — плоскоклеточный рак с выраженным ороговением.

**ХЕМОДЕКТОМА СРЕДНЕГО УША**

Хемодектома среднего уха (яремно-барабанная параганглиома, рецептома, гломусная опухоль; МКБ: D14.0 Доброкачественное новообразование среднего уха, полости носа и придаточных пазух) — редкая опухоль, которая развивается из гломусных телец, располагающихся в области яремной вены и дна барабанной полости. Гломусы являются нехромаффинными параганглиями, которые разбросаны по всему организму в виде скоплений специфических нейрорецепторных клеток, и локализуются преимущественно в адвентициальной ткани артерий и вен разного калибра. Клинические проявления зависят от локализации и стадии опухолевого роста.

- По гистологическому строению хемодектома является доброкачественной опухолью, обладающей деструктивным ростом. Капсула отсутствует. Выполняя полость среднего уха, опухоль выпячивает, а в дальнейшем разрушает барабанную перепонку и выходит за пределы барабанной полости в наружный слуховой проход в виде багрово-синюшного полипа, который легко кровоточит. Обычно опухоль растёт медленно, при разрушении костных структур врастает в заднюю черепную ямку. Радикально удалить опухоль практически невозможно, поэтому часто развиваются рецидивы. Микроскопически (рис. 23-1 на вклейке) хемодектомы среднего уха имеют органоидное строение, повторяя в общих чертах строение гломусного тельца. Комплексы опухолевых клеток образуют трабекулярные или альвеолярные структуры, тесно контактирующие с тонкостенными сосудами капиллярного или синусоидального типа.
- В зависимости от количества и взаиморасположения гломусных клеток, сосудов и фиброзных прослоек различают хемодектомы ангиомоподобного, альвеолярного, аденоподобного и компактного строения. Наиболее часто встречающимся морфологическим вариантом опухоли является *ангиомоподобный*, или *ангиоматозный*, как правило, с выраженным фиброзом стромы. Опухолевые клетки вытянутой формы с интенсивно окрашенными ядрами. Располагаются они в стенке сосудов и между ними. Сосуды синусоидального типа часто окружены гиалинизированной тканью, что придаёт хемодектоме сходство с кавернозной гемангиомой. *Альвеолярный*, или *железистый* (аденоподобный), тип строения встречается значительно реже. Гнёзда опухолевых клеток

окружены тонкими прослойками фиброзной ткани, включающей синусоидальные кровеносные сосуды. Клетки крупные, со светлой цитоплазмой. При рецидивах сохраняется морфологический вариант опухоли.

- На ранних этапах развития хемодектомы среднего уха дифференциальную диагностику следует проводить с невриномой слухового нерва, а при выходе за пределы барабанной полости — с ушным полипом, церуриной, кавернозной гемангиомой и банальными грануляциями, которые имеют место при хронических средних отитах.

**ХОРДОМА ВИСОЧНОЙ КОСТИ**

Хордома височной кости — опухоль, возникающая в затылочно-базиллярной области из персистирующих остатков хорды и в результате роста проникающая в область височной кости. Опухолевая ткань представлена серовато-розовыми массами студенистой консистенции, заполняющими ячейки сосцевидного отростка. Микроскопически опухолевые клетки образуют тяжи и гнёздные скопления, расположенные в миксоидном межклеточном матриксе. Минимальное содержание или полное отсутствие межклеточного вещества придаёт хордоме сходство с эпителиальной тканью. Основная масса опухолевой ткани представлена округлыми эпителиоидными клетками с компактной эозинофильной цитоплазмой и центрально расположенным круглым ядром. Цитоплазма некоторых клеток вакуолизирована небольшими мультивезикулярными структурами и разграничена мембраной. В отдельных клетках вакуоли, располагаясь вокруг ядра, образуют физалиформные структуры. Природа вакуолизированных и компактных клеток, по-видимому, одинакова, так как часто можно уловить переходные формы между компактными клетками и клетками, превратившимися в сплошную пеннистую массу. Содержимое вакуолей не окрашивается и представляется водянистым.

## Болезни носа и околоносовых пазух

Нос выполняет разнообразные функции, из которых основными являются дыхательная, защитная, резонаторная и обонятельная.

*Дыхательная* (респираторная) функция является основной; вдыхаемый воздух поднимается вертикаль-

но к переднему концу средней носовой раковины, разделяется на два потока, которые соединяются у верхнего края хоан, раковины способствуют образованию завихрений воздуха. Выдыхаемый из организма воздух идёт через хоаны. Достигая заднего конца средней носовой раковины, он делится на два потока, один из которых идёт по тому же пути, что и вдыхаемый воздух, другой — по среднему носовому ходу. При выдохе часть воздуха попадает в обонятельную область. Воздушная циркуляция в околоносовых пазухах связана с проникновением в них лишь выдыхаемого воздуха, проходящего через полость носа при повышенном давлении. Этот воздух согрет, очищен и увлажнён в организме человека. Нарушение носового дыхания отражается на различных функциях организма, чему способствуют многообразие иннервации носа и околоносовых пазух, разносторонность их рефлекторных связей. Нарушение функции внешнего дыхания ограничивает экскурсию грудной клетки, изменяет частоту дыхания, уменьшает содержание углекислоты в воздухе из бронхов, трахеи и лёгких и т.д.

**Защитная функция** носа непосредственно связана с дыхательной. Особенно большое значение имеют рефлекторные реакции, возникающие в связи с адекватным раздражением слизистой оболочки носа воздушной струёй (изменения давления воздушной струи, химический состав, температура, влажность, запылённость и другие свойства воздуха). Защитные реакции слизистой оболочки — остановка дыхания при действии химических веществ, чиханье и носовой кашель при попадании механических или химических раздражителей, колебания ресничек мерцательного эпителия, рефлекторное согревание поступающего воздуха, бактерицидные свойства носовой слизи.

**Резонаторная функция** полости носа обеспечивается наличием воздухоносных полостей (полость носа и околоносовые пазухи). Сила и тембр звука зависят от объёма полости носа и пазух.

**Обонятельная функция** осуществляется благодаря наличию специфического обонятельного эпителия в обонятельной области полости носа.

## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НОСА И ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ

### Гипертрофический ринит

Гипертрофический ринит (МКБ: J31.0 Хронический ринит) — хроническое воспаление слизистой оболочки полости носа, характеризующееся разрастанием слизистой оболочки, надкостницы и костного вещества носовых раковин и сопровождающееся нарушениями носового дыхания.

**Этиология:** хронические очаги инфекции в околоносовых пазухах, аденоиды, хронический тонзиллит, длительные химические травмы, длительное применение сосудосуживающих капель.

**Формы.** Различают 2 формы гипертрофического ринита — кавернозную (или сосудистую) и фиброзную. *Кавернозная форма*, как правило, бывает диффузной, *фиброзная* — очаговой.

**Пато- и морфогенез.** Морфологические изменения зависят от формы заболевания. Эпителиальный покров диффузно утолщён, эпителий местами гиперплазирован, наблюдается утолщение базальной мембраны. Вокруг желёз и сосудов выраженная лимфоидно-клеточная и плазматическая инфильтрация. Процесс фиброобразования начинается под эпителием в области расположения желёз. Фиброзная ткань сдавливает или расширяет пещеристые сплетения раковин, что способствует новообразованию сосудов. Сдавливание выводных протоков желёз приводит к образованию кист. Возможны костные разрастания в раковинах. Хронический отёк способствует полиповидным изменениям слизистой оболочки полости носа. Выраженная гиперплазия эпителия может приводить к образованию папилломатозных разрастаний с явлениями акантоза.

### Атрофический ринит

Атрофический ринит (МКБ: J31.0 Хронический ринит) — хроническое воспаление слизистой оболочки полости носа с локализацией процесса в его передних отделах, преимущественно в области перегородки. Причины до настоящего времени неясны.

**Факторы риска:** климатические условия (сухой, горячий, запылённый воздух), инфекция, травмы.

**Морфогенез.** В эпителиальном покрове исчезают бокаловидные клетки, цилиндрический эпителий теряет реснички, происходит метаплазия в многослойный плоский эпителий. В более поздних стадиях заболевания возникают воспалительные инфильтраты в под-эпителиальном слое, атрофируются слизистые железы, склерозируются стенки сосудов. Макроскопически слизистая оболочка истончена, поверхность её имеет «лаковый» вид, при дотрагивании или сморкании она легко кровоточит. Заболевание может осложняться перфорацией носовой перегородки.

### Озена

Зловонный атрофический насморк (озена; МКБ: J31.0 Хронический ринит) встречается в юношеском возрасте, чаще у лиц женского пола.

**Этиология** до настоящего времени не выяснена.

Одна из распространённых теорий — алиментарная. Чаще болеют люди, живущие в плохих санитарно-гигиенических условиях и плохо питающиеся, больные различными формами анемии.

**Пато- и морфогенез.** Морфологическая картина при озене характеризуется выраженной метаплазией цилиндрического эпителия в многослойный плоский с ороговеванием. Эпителий становится непроницаемым для жидкости, в связи с чем даже при наличии большого количества желёз слизистая оболочка лишена слизи. В подэпителиальном слое периваскулярно и вокруг желёз наблюдается выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Постепенно количество желёз уменьшается, они замещаются соединительной тканью. В стенках сосудов наблюдаются явления продуктивного артериита, иногда с полной облитерацией просвета. Костная основа раковин рассасывается и замещается соединительной тканью. Полость носа значительно расширена из-за выраженной атрофии не только слизистой оболочки, но и костных структур. Поверхность слизистой оболочки покрыта корками тёмно-зелёного цвета с буроватым оттенком за счёт примеси крови. Гноевидное отделяемое имеет характерный гнилостный запах. Заболевание нужно дифференцировать с туберкулёзом, сифилисом, склеромой, гранулематозом Вегенера.

#### **Хронические неспецифические синуситы**

Хронические неспецифические синуситы (МКБ: J32 Хронический синусит) — хроническое рецидивирующее воспаление слизистой оболочки придаточных пазух инфекционно-аллергической природы. Синуситы подразделяют на гипертрофические и атрофические формы. Чаще поражается верхнечелюстная пазуха (гайморит), реже — пазухи решётчатой кости (этмоидит), пазухи основной кости (сфеноидит) и синусы лобной кости (фронтит).

• **Гипертрофические риносинуситы.** Их характерными патологоанатомическими проявлениями являются метаплазия эпителия в многослойный плоский, полипообразные разрастания слизистой оболочки пазух, часто сочетающиеся с полипами носа, выраженная клеточная инфильтрация собственного слоя лимфоидными элементами, в том числе плазмócитами, тучными клетками и эозинофилами, различная степень выраженности фибро-

зирования с формированием кистозных изменений слизистых желёз и их протоков.

• **Атрофические риносинуситы** сопровождаются выраженным фиброзированием слизистых оболочек носа и пазух. Тонкая бледная слизистая оболочка покрыта метаплазированным многослойным плоским эпителием с признаками ороговения. Слизистых желёз мало, местами они совсем исчезают, клеточный инфильтрат незначительный (плазмócиты, лимфоидные элементы), секрет скудный в виде серовато-зеленоватых корочек на атрофичной слизистой оболочке.

**Осложнения:** изъязвления слизистой оболочки с последующей перфорацией носовой перегородки, при наличии препятствия к оттоку гноя — хроническая эмпиема, остеомиелит, менингит, абсцесс мозга.

#### **СКЛЕРОМА**

Склерома — хроническое заболевание верхних дыхательных путей, вызываемое палочкой Волковича—Фриша (*Klebsiella pneumoniae* подвид *rhinoscleromatis*). Заболевание начинается с сухости в дыхательных путях, чувства заложенности носа и появления густой слизи из носа, задержка которой приводит к образованию корок. В зависимости от степени поражения и сужения дыхательных путей наступает затруднённое дыхание. При морфологическом исследовании инфильтратов в виде узлов, бляшек и валиков выделяют 3 разновидности патологических нарушений: атрофию слизистых оболочек, образование специфических инфильтратов, рубцевание отдельных участков дыхательного тракта.

**Пато- и морфогенез.** В течении болезни различают 3 стадии.

• **Узелковая стадия** (рис. 23-2 на вклейке): на бледной слизистой оболочке дыхательных путей располагаются отдельные плотноватые узелки величиной от просяного зерна до горошины. Микроскопически они представлены грануляционной тканью с большим количеством плазматических клеток и сосудов.

• **Диффузно-инфильтративная, или специфическая, стадия.** Наблюдаются обширные плотные инфильтраты сероватого цвета, значительно суживающие различные отделы дыхательных путей или закрывающие их просвет. Большое количество корок сочетается с неприятным специфическим запахом. Микроскопически среди плазматических клеток мно-

го клеток Микулича, которые располагаются большими группами или рассеяны в грануляционной ткани. В цитоплазме клеток Микулича содержатся палочки Волковича–Фриша, ядро отодвинуто к периферии.

- **Рубцовая, или регрессивная, стадия** характеризуется преобладанием рубцовых изменений, возможны свежие узлы склеромной ткани, резкое сужение хоан или их полное заращение. Микроскопически: эпителий с явлениями выраженного ороговения на значительном протяжении истончен, изъязвлен, сосудов мало, единичные плазматические клетки, клетки Микулича могут отсутствовать.

### ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Гранулематоз Вегенера (МКБ: М31.3 Гранулематоз Вегенера) — аутоиммунное заболевание, входящее в группу системных ревматических заболеваний, с преимущественным первичным поражением верхних дыхательных путей и последующим вовлечением в процесс висцеральных органов.

**Пато- и морфогенез.** Макроскопически при поражении слизистой оболочки носа на её поверхности появляются массивные корки бурокоричневого цвета с характерным гнилостным запахом. После удаления корок слизистая оболочка, как правило, истончена, синюшно-красного цвета, местами некротизирована. В области средних и нижних носовых раковин, которая может полностью обтурировать хоану с одной или с обеих сторон (рис. 23-3 на вклейке). В передних отделах носовой перегородки слизистая оболочка изъязвляется до хряща. При прогрессировании процесса развиваются некроз хряща и перфорация носовой перегородки. При подостром и хроническом течении гранулематоза Вегенера язвенно-некротический процесс переходит на костную ткань раковины и латеральную стенку носа, которая одновременно является медиальной стенкой пазухи. Постепенно стенка некротизируется и образуется единая полость с носом. Некротизированная слизистая оболочка с большим количеством сухих корок с трудом удаляется в виде массивного слепка.

Важным обстоятельством является первичность поражения верхних дыхательных путей без видимой генерализации процесса, что повышает значимость морфологической диагностики биопсийного материала.

### НОВООБРАЗОВАНИЯ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

МКБ: С30.0 Злокачественное новообразование полости носа, D14.0 Доброкачественное новообразование среднего уха, полости носа и придаточных пазух.

- **Фиброзно-отёчный полип** — своеобразная форма воспалительной гиперплазии слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Чаще возникает у больных, страдающих хроническими риносинуситами на фоне аллергии. Макроскопически имеет вид мягких овальных образований на ножке, приплюснутых с боков, с гладкой поверхностью, серовато-белого или желтовато-розового цвета.
- **Хоанальные полипы** (обычно множественные) имеют относительно плотную консистенцию, длина их может быть более 5 см.

**Морфогенез полипов.** Ведущую роль играет рецидивирующее серозное воспаление, нередко протекающее на фоне аллергических реакций. Микроскопическое строение полипов соответствует отёчной слизистой оболочке с признаками диффузного хронического продуктивного воспаления: гиперплазия слизистых желёз, ретенционные кисты, явления ангиоматоза, лимфоидно-клеточная инфильтрация различной степени выраженности, явления фиброобразования. В соответствии с выраженностью того или иного компонента различают аденоматозные (железистые), железисто-кистозные, ангиоматозные и фиброзные полипы. Их покровный эпителий сохраняет строение многорядного мерцательного эпителия респираторного типа, часто с увеличением количества бокаловидных клеток. Определяются дегрануляция тучных клеток, массивная инфильтрация стромы эозинофилами, повышение проницаемости сосудистой стенки, резкий отёк, гиперсекреция и слушивание клеток покровного эпителия. В продуктивной фазе воспаления увеличивается количество лимфоидных и плазматических клеток (рис. 23-4 на вклейке), происходит замещение респираторного эпителия многослойным плоским эпителием переходного типа, его базальная мембрана может подвергаться гиалинозу. В длительно существующих полипах нарастают фиброзные изменения стромы, клеточная инфильтрация уменьшается.

### ПЕРЕХОДНОКЛЕТОЧНАЯ ПАПИЛЛОМА

Переходноклеточная папиллома (инвертированная папиллома, твёрдая папиллома, шнейдерова папиллома, сосочковая фиброэпителиома, папиллярная эпителиома, «ворсинчатый рак») — одна из наиболее частых опухолей носа. Источник опухолевого роста — слизистая оболочка средней носовой раковины. Образование может быть единичным и множественным.

**Морфогенез.** По характеру роста переходно-клеточная папиллома относится к пограничным новообразованиям, поскольку вызывает разрушение костных стенок полости носа и околоносовых пазух в результате давления на них. Обычно после удаления опухоли возникают рецидивы.

**Микроскопия.** Гистологически опухоль имеет вид полиповидного образования (рис. 23-5), выстланного многослойным плоским эпителием переходного типа, с многочисленными погружениями в подлежащую строму, что придаёт поверхности складчатый вид. Переходный эпителий имеет различные варианты строения: с пролиферацией базальных клеток, многослойный трёхзонный эпителий, многослойный эпителий с признаками ороговения, однослойный многорядный мерцательный эпителий. При погружном росте эпителиальных тяжей имеет место инвертированный тип роста, при наличии сосочковых разрастаний — экзофитный тип роста. В пределах эпителиального пласта, покрывающего сосочки и образующего погружения, могут наблюдаться явления дисплазии: нарушение стратификации, полиморфизм и повышенная митотическая активность клеток базального слоя, признаки дискератоза. Строма опухоли представлена отёчной фиброзированной тканью с наличием лимфоидно-клеточной инфильтрации.

#### Гемангиома

Гемангиома — наиболее частая доброкачественная опухоль носа. Излюбленная локализация — передний отдел носовой перегородки на границе костной и хрящевой её частей. Имеет вид ярко-красного полиповидного образования на широком основании с мелкобугристой поверхностью. Легко травмируется, поэтому часто кровоточит, почти всегда имеет изъязвленную поверхность и может напоминать кровоточащие грануляции.

**Микроскопия.** Гистологически опухоль состоит из большого количества сосудов капиллярного и синусоидного типа с небольшим количеством соединительнотканной стромы. При наличии изъязвления отмечается выраженная инфильтрация гемангиомы гранулоцитами. Опухоль часто рецидивирует, возможно в связи с нерадикальным удалением.

#### Ювенильная фиброма

Юношеская ангиофиброма носоглотки (ювенильная фиброма, назофарингеальная фиброма, ангиофиброма основания черепа, базальный фиброид) — одна из немногочисленных опухолей, являющихся специфичными для глотки. Наблюдается у юношей и мужчин в возрасте до 25 лет. Гистогенез опухоли остаётся неясным. Источником роста считают камбиальные элементы волокнистого хряща верхнего шейного позвонка или глоточно-базальной фасции. Способность к спонтанной регрессии при достижении 25-летнего возраста связывают с окончанием формирования черепа. Исходной локализацией служит область свода носоглотки, особенно вблизи назофарингеального кармана передней стенки клиновидной кости, реже в области крыловидно-челюстной и клиновидно-решётчатой зон.

**Морфогенез.** Макроскопически на ранних стадиях развития опухоль имеет вид округлого гладкого образования умеренной плотности, провисающего в носоглотку, которое клинически следует дифференцировать с хоанальным полипом. На поздних стадиях развития опухоль, как правило, бугристая и напоминает «слепок» тех анатомических полостей и каналов, в которых она растёт. Консистенция опухоли зависит от степени развития волокнистой соединительной ткани, цвет определяется её кровенаполнением. Масса может достигать 300 г. Микроскопическое строение опухоли варьирует в зависимости от длительности существования и определяется разным соотношением сосудистого и фиброзного компонентов. В активной фазе роста в опухоли преобладает сосудистый компонент. У её основания встречаются крупные и хорошо развитые сосуды, от которых беспорядочно отходят мелкие ветви. У поверхности появляются спонгиозные структуры в виде выстланных эндотелием щелей и синусоидов. Строма обычно отёчна, богата клетками звёздчатой или вытянутой формы, могут встречаться участки миксоидного характера. На поздних этапах роста сосудистый компонент становится менее заметным, строма содержит меньше клеток и больше волокон. В растущей опухоли часто можно обнаружить изъязвление поверхности с локальной воспалительной инфильтрацией. Для правильного выявления типа новообразования необходимо проводить изучение гистопограммы удалённой опухоли, так как она имеет различное строение в разных участках. Для рецидивирующих форм характерным яв-

ляется пролиферация мелких сосудов, возможно превращение ангиобластов в фибро-бласты и промежуточные формы. Ангиобласты отличаются от фибробластов тем, что они содержат несколько мелких ядрышек в ядрах. Опухолевые клетки могут фагоцитировать гемосидерин, что, по-видимому, свидетельствует об их макрофагальной функции. Эпителий, покрывающий ангиофибром, может быть цилиндрическим из полости носа и многослойным плоским из области глотки.

### Рак носоглотки

Носоглоточный (назофарингеальный) рак носит характер эпидермоидного. Источником опухолевого роста является респираторный эпителий, выстилающий слизистую оболочку носоглотки с расположенными здесь трубными и глоточной миндалинами. Эта опухоль обнаруживает тесную связь с местной лимфоидной тканью.

Выделяют несколько вариантов строения носоглоточного рака: *плоскоклеточный ороговевающий, плоскоклеточный неороговевающий и недифференцированный* рак. Последние два варианта отличаются значительной инфильтрацией стромы лимфоидными элементами, что послужило основанием для термина «лимфоэпителиальный рак», хотя лимфоциты относятся к местной лимфоидной ткани. При неороговевающем варианте комплексы опухолевых клеток окружены густым лимфоидным инфильтратом с проникновением лимфоцитов между клетками ракового эпителия. При ЭМ в лимфоэпителиальном раке найдены признаки плоскоклеточной дифференцировки. Область возникновения лимфоэпителиального рака ограничена уровнем носоглотки.

## Болезни глотки

Являясь частью дыхательной и пищеварительной систем, глотка играет существенную роль в реализации таких важнейших функций, как дыхание, проведение пищи, голосо- и речеобразование. Слизистая оболочка глотки выполняет также защитную функцию благодаря бактерицидным свойствам слизи и слюны, а также движению ресничек мерцательного эпителия, в результате чего со слюной и слизью удаляются попавшие в полость глотки микроорганизмы и пылеобразные вещества. Защитная функция глотки во многом осуществляется лимфоидным глоточным кольцом.

- Лимфоидное кольцо глотки представлено небными, глоточной, язычной и трубными миндалинами. Оно представляет собой основу лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками и участвует в создании иммунного барьера слизистого покрова верхних дыхательных и пищеварительных путей. Глоточная и небные миндалины, являющиеся наиболее крупными лимфоэпителиальными образованиями, играют роль своеобразного регионарного источника эффекторных клеток иммунной системы типа клеток памяти, поставляемых в контролируемые слизистые оболочки. Морфофункциональная единица небных миндалин (криптолимфоген) включает просвет лакуны (крипты), лимфатический фолликул с зародышевым центром (тимуснезависимая структура), диффузную лимфоидную ткань (тимусзависимая структура) с посткапиллярными венулами и зону лимфоэпителиального симбиоза на участке лакунарного эпителия над данным фолликулом.
- Тонзиллярные болезни (аденоиды, аденоидит, гипертрофия небных миндалин, тонзиллит) представляют собой перманентные иммунореактивные состояния лимфоидного кольца глотки, поддерживаемые антигенной стимуляцией содержимого лакун. Гипертрофию небных миндалин за счёт увеличения объёма фолликулярной лимфоидной ткани следует рассматривать как своеобразный приспособительный процесс при повышенной антигенной нагрузке в период формирования иммунитета у ребёнка. При хронизации этого процесса активно включается Т-клеточное звено иммунитета: увеличивается объём межфолликулярной лимфоидной ткани с выраженными проявлениями эндотелиоза в посткапиллярных венулах, связанными с усилением процессов рециркуляции лимфоцитов. Увеличение объёма разрастаний соединительной ткани, уменьшение количества лимфоидных фолликулов, их размеров следует связывать с понижением функции небных миндалин (рис. 23-6).

## ВОСПАЛЕНИЯ ТОНЗИЛЛЯРНОГО АППАРАТА

Хроническое воспаление тонзиллярного аппарата глотки делят на специфическое и неспецифическое.

### Хронический неспецифический тонзиллит

Хронический неспецифический тонзиллит (МКБ: J35.0 Хронический тонзиллит) — рецидивирующее заболевание инфекционно-аллергической природы, протекающее на фоне гиперплазии лимфоидной ткани или её угнетения. Различают гипертрофическую и атрофическую формы хронического тонзиллита.

**Этиология** заболевания связана с бактериальной обсеменённостью лакун небных миндалин.

### Морфогенез

- При гипертрофической форме в морфологической картине обращает внимание гипертрофия небных миндалин с широкими лакунами с большим количе-





Рис. 23-6. Стадии морфогенеза хронического тонзиллита.

ством лимфоцитов с незначительной примесью нейтрофильных лейкоцитов. Фолликулярная ткань представлена крупными лимфоидными фолликулами, содержащими много макрофагов по всей площади зародышевого центра. Фолликулярные структуры преобладают над межфолликулярной диффузной лимфоидной тканью. Разрастания стромы незначительны и носят очаговый периваскулярный характер. Воспаление локализуется в разветвлённых щелевидных лакунах со значительными скоплениями микроорганизмов и нейтрофильных гранулоцитов. Эпителий лакун, особенно в глубоких отделах, истончён за счёт выраженного лимфоэпителиального симбиоза и инфильтрации плазматическими клетками.

- При атрофической форме хронического тонзиллита преобладающей становится межфолликулярная лимфоидная ткань с выраженными явлениями эндотелиоза посткапиллярных венул. Лимфоэпителиальный симбиоз не выражен, количество плазматических клеток уменьшается. Соединительная ткань разрастается диффузно, нередко наблюдаются явления её дезорганизации с накоплением нейтральных мукополисахаридов, наличием тучных клеток, среди которых возрастает число дегранулирующих. Лимфоидные фолликулы средних размеров с незначительным количеством макрофагов в зародышевых центрах.

### Хронические специфические тонзиллиты

**Туберкулёзное поражение нёбных миндалин** (МКБ: A15.8 Туберкулёз других органов дыхания, подтверждённый бактериологически и гистологически) может встречаться как на самых ранних этапах заболевания, так и в результате генерализации инфекции. Иногда поражение миндалин может быть морфологическим субстратом хронического первичного туберкулёза у детей. Имеются неспецифические и специфические изменения в миндалинах.

*Неспецифические изменения:* гиперплазия лимфоидной ткани, лимфоидные фолликулы увеличены в размерах с большими центрами размножения, в межфолликулярной ткани выражены явления эндотелиоза посткапиллярных венул, очаговые и диффузные разрастания стромы, иногда значительные.

*Специфические гранулематозные изменения* наблюдаются, как правило, в межфолликулярной лимфоидной ткани, но иногда и в лимфоидных фолликулах. Изолированные и сливные эпителиоидно-клеточные гранулёмы имеют типичное строение. Фаза прогрессирования заболевания характеризуется преобладанием альтеративной и экссудативной тканевой реакций, формирование казеозного некроза происходит при генерализации процесса. Остаточные туберкулёзные изменения характеризуются наличием мелких звёздчатых рубчиков, связанных с капсулой и трабекулами миндалин и содержащих скопления эпителиоидных и макрофагальных клеток.

**Сифилитическое поражение нёбных миндалин** (МКБ: A53 Другие и неуточнённые формы сифилиса) возможно во все 3 периода заболевания. В первом периоде образование твёрдой язвы представляет собой небольшую одностороннюю эрозию, покрытую сероватым налётом. Микроскопически выражены васкулиты — стенки сосудов набухшие, просветы сужены, в стенках сосудов и вокруг них большое количество плазматических и лимфоидных клеток. Много вновь образованных сосудов, особенно по краям дефекта. В исходе — рубец с периваскулярными инфильтратами. В гуммозный период гуммы в нёбных миндалинах содержат очаг некроза, вокруг которого кровеносные сосуды с явлениями васкулита, лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты, эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки.

**Исходы:** обширные рубцы с деформацией органа.

### Тонзилломикоз

Микотические поражения нёбных миндалин (МКБ: B37.8 Кандидоз других локализаций) протекают как остро, так и хронически.

- **Этиология.** Основным инфекционным агентом при поражении грибами нёбных миндалин является дрожжеподобный гриб *Candida*, реже встречаются плесневые грибы — аспергиллы и пенициллы, актиномицеты.

- **Пато- и морфогенез.** Процесс чаще носит двусторонний характер, но возможно и одностороннее поражение, как правило, вызванное аспергиллами. Налёты на поверхности нёбных миндалин небольших размеров, чаще белые, по внешнему виду напоминают творог. При кандидозе налёты легко снимаются, обнажая гладкую гиперемизированную слизистую оболочку. При глубоких процессах после удаления налётов обнажается эрозия.
- **Микроскопия.** Дрожжевые и мицелиальные формы грибов могут быть обнаружены как в лакунах, что встречается нередко, так и непосредственно в ткани, что наблюдается значительно реже. Поражения эпителия лакун представлены в виде эрозий и небольших язв. В ткани возможна гранулематозная реакция с гигантскими многоядерными клетками типа инородных тел. При наличии изъязвления нёбной миндалины следует проводить дифференциальную диагностику с туберкулёзом, сифилисом, туляремией, саркоидозом и опухолью.

## ОПУХОЛЕВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ НЕБНЫХ МИНДАЛИН

- **Плоскоклеточная папиллома** — одиночное образование на ножке или широком основании, покрытое многослойным плоским эпителием с явлениями гиперкератоза, дискератоза и акантоза. Для папиллом этой локализации характерно отсутствие их малигнизации даже в случае папилломатоза. Следует отметить, что при выраженной гипертрофии нёбных миндалин у детей возможна очаговая гиперплазия лимфоидной ткани, макроскопически напоминающая папиллому.
- **Переходноклеточная опухоль** покрыта переходным эпителием, склонна к рецидивам, особенно при эндофитном типе роста, обладает деструкующим ростом, прорастая кости лицевого черепа. Метастазов обычно не даёт.
- **Интраэпителиальная карцинома, плоскоклеточный ороговевающий рак и недифференцированные раки** носоглоточного типа составляют группу злокачественных эпителиальных опухолей нёбных миндалин.

## Заболевания гортани

Гортань участвует в дыхательной, защитной, голосовой и речевой функциях.

*Дыхательная функция.* Количество воздуха, поступающего в нижние дыхательные пути, регулируется посредством расширения и сужения голосовой щели с помощью не-

вно-мышечного аппарата гортани. Дыхательный центр находится в продолговатом мозге и связан с блуждающим нервом, который осуществляет иннервацию гортани. Гортань, регулируя функцию внешнего дыхания, влияет на наполнение альвеол воздухом, диффузию в них газов, а также на кровенаполнение полостей сердца.

*Защитная функция.* При глотании надгортанник и другие элементы преддверия гортани прикрывают вход в неё и тем самым изолируют дыхательные пути от пищевода. Разделительная функция филогенетически, очевидно, самая древняя функция гортани. Из неё развился и другой защитный механизм: спазм входа в гортань и голосовой щели при поступлении с вдыхаемым воздухом инородных тел и вредных примесей. Важным защитным механизмом гортани является также рефлексорный кашель (форсированный выдох), который, как и откашливание, способствует эвакуации твёрдых и жидких частиц, а также газообразных веществ. Барьерную функцию выполняют мерцательный эпителий, лимфоидная ткань гортани и слизь, обладающая бактерицидными свойствами.

*Голосообразовательная (фонаторная) функция.* Образование звуков происходит на выдохе при смыкании голосовых складок, которые, ритмически сокращаясь, придают воздушной струе колебательный характер. В процессе образования звуков принимает участие весь дыхательный аппарат — от лёгких до носа: лёгкие, бронхи и трахея выполняют роль мехов, глотка, полости носа и рта — резонаторов. Голосовые складки колеблются со звуковой частотой благодаря сокращению голосовых мышц под влиянием ритмических импульсов, поступающих из центров головного мозга.

*Речевая функция.* В гортани формируется основной звук, речь же становится возможной вследствие артикуляционных движений губ, мягкого нёба, языка, нижней челюсти, гортани. Голос характеризуется силой, высотой и тембром. Сила голоса определяется мощностью выдыхаемого воздуха, степенью напряжения голосовых складок, амплитудой их колебаний. Высота голоса характеризуется количеством колебаний голосовых складок в 1 с, которое зависит от длины, упругости и толщины последних. Тембр определяет окраску голоса (теплоту, мягкость, благозвучность за счёт гармоник, образующихся в резонаторах).

Гортань — гормонально-зависимый орган, в котором происходят определённые изменения в период полового созревания и в климактерическом периоде. На фонаторную функцию гортани оказывают влияние гормоны щитовидной и половых желёз, надпочечников и гипофиза.

### ХРОНИЧЕСКИЙ ЛАРИНГИТ

Хронический ларингит (МКБ: J37.0 Хронический ларингит) — хроническое воспалительное заболевание с поражением голосовых складок и межчерпаловидной области.

**Этиология.** В развитии хронического ларингита основную роль играют вирусная инфекция, которая является не только пусковым механизмом большинства вос-

палительных заболеваний и некоторых опухолевых процессов дыхательных путей, но и резко угнетает функцию мерцательного эпителия.

**Факторы риска:** простудные заболевания верхних дыхательных путей, повышенная голосовая нагрузка, курение, производственные вредности, алкоголь, раздражающая пища.

Различают 3 формы хронического ларингита: гипертрофическую, атрофическую и смешанную.

- При гипертрофической форме увеличивается объём как эпителиального покрова, так и подслизистого слоя. Изменения часто носят ограниченный характер и макроскопически представлены в виде отдельных узелков, состоящих из утолщённого эпителия, иногда с явлениями пара- и гиперкератоза. Выраженная клеточная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки голосовых складок при хроническом гипертрофическом ларингите с последующим разрастанием соединительной ткани приводит к увеличению объёма тканей гортани. Возможны реактивные изменения вплоть до формирования пахидермий, лейкоплакий и микропапиллом. В основе пахидермии лежит выраженная сосочковая гиперплазия покровного эпителия в сочетании с воспалением, реактивной клеточной пролиферацией и фиброзом подлежащей соединительной ткани. Для лейкоплакии характерна плоская или сосочковая гиперплазия эпителия со значительным увеличением количества клеток в базальном и шиповидных слоях.
- При атрофической форме ларингита слизистая оболочка становится истончённой и суховатой вследствие атрофии железистого аппарата. Гистологически в собственном слое слизистой оболочки выявляют выраженную лимфоидноклеточную инфильтрацию, особенно под эпителием, вокруг желёз и периваскулярно. По мере развития процесса соединительная ткань уплотняется, исчезают железы, облитерируется просвет части сосудов, вследствие чего слизистая оболочка истончается. Такие заболевания гортани, как хронический гипертрофический ларингит и дискератозы слизистой оболочки гортани, относятся к предраковым состояниям.
- При смешанной форме наблюдаются очаги как гипертрофического, так и атрофического ларингита.

## ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ГОРТАНИ

- **Ларингеальный узелок** (нодозный хордит, певческие узелки, узелки проповедников; МКБ: J38.2 Узелки голосовых складок) — опухолеподобное образование голосовых складок, обусловленное нарушениями кровообращения, связанными с голосовой травмой или инфекцией.

**Морфогенез.** Морфологию очага поражения определяют изменения мезенхимально-сосудистых взаимоотношений, протекающих в определённой последовательности: нарушение вегетативной иннервации сосудистой стенки, расширение просветов и стаз сосудов капиллярного и синусоидального типа, как следствие этого — повышение проницаемости сосудистой стенки, отёк собственного слоя слизистой оболочки, расстройства кровообращения (стаз, тромбоз, плазморрагия, эритрооррагия), очаговая клеточная инфильтрация, очаговая пролиферация фибробластов. В зависимости от стадии развития реактивных изменений узелок вначале мягкий, отёчный, при расстройствах кровообращения и последующих процессах фиброобразования становится более плотным и может приобретать полилопообразную форму.

- **Кисты гортани** (МКБ: J38 Болезни голосовых складок и гортани, не классифицированные в других рубриках) среди опухолеподобных образований занимают второе место после ларингеальных узелков. Они бывают двух типов: ретенционные и врождённые.

*Ретенционные кисты* возникают при obturации выводного протока слизистой железы (обычно воспалительным экссудатом или микролитами). Кисты имеют тонкие стенки. Их внутренняя поверхность выстлана кубическим эпителием. Содержимое кист может быть водянистым, слизистым, вязким или атероматозным.

*Врождённая киста* развивается из рудиментарных остатков щитоязычного хода или при незаращении третьей жаберной щели. В последнем случае внутренняя поверхность представлена многорядным цилиндрическим мерцательным или многослойным плоским эпителием. При развитии кисты из ectopических эпителиальных тканей её внутренняя поверхность может быть выстлана различными видами эпителия и содержать кератин и холестерин.

- **«Контактные язвы» (гранулёмы) гортани** (МКБ: J38 Болезни голосовых складок и гортани, не классифицированные в других рубриках) представляют собой поверхностные изъязвления неспецифической этиологии с грануляциями или без них.

**Факторы риска:** хроническое воспаление верхних дыхательных путей, аллергия, повышенные голосовые нагрузки, курение табака, нервно-психическое перенапряжение.

**Морфогенез.** Протекают остро или хронически. На одной складке слизистой оболочки образуется утолщение, а на противоположной стороне — западение. Микроскопически «контактная язва» представляет собой изъязвление слизистой оболочки с воспалительным экссудатом и последующим образованием грануляционной ткани с большим количеством капилляров и лейкоцитов. Перехода в рак, как правило, не бывает, поэтому нет оснований относить эту форму опухолевидного образования к предракковым состояниям.

**Исход** при комплексном лечении в начале заболевания благоприятный — язва заживает, нередко после полного отдыха и голосового режима. В хронической стадии необходимо хирургическое лечение для удаления обширных грануляций.

- **Интубационная гранулёма** (МКБ: J38 Болезни голосовых складок и гортани, не классифицированные в других рубриках) развивается через 2–20 нед после операции и введения ларингоскопа. Она может быть одно- и двухсторонней. Наиболее типичным местом возникновения интубационной гранулёмы является область черпаловидных хрящей. Вместе с тем не исключено появление гранулёмы и в других отделах гортани (голосовые складки, комиссура, субхордальное пространство). Нередко интубационная гранулёма имеет ножку. Возможны спонтанный отрыв и аспирация гранулёмы на тонкой ножке или развитие стеноза гортани.

Интубационную гранулёму необходимо дифференцировать с «контактной язвой», так как ларингоскопическая картина и особенно патогистологическая характеристика этих образований имеет много общих черт.

- **Амилоидоз гортани** (МКБ: E85 Амилоидоз). Выделяют 2 формы местного амилоидоза: узловатую и инфильтративную (диффузную), которая встречается значительно реже. Симптоматика при локализованном амилоидозе гортани зависит от степени распространения и локализации амилоида и не имеет характерных клинических симптомов. Правильный предоперационный диагноз ставят очень редко. Амилоидная псевдоопухоль имеет характер инфильтрата светло-жёлтого, серо-розового или серо-красного цвета. Сами белковые массы бесцветны и полупрозрачны. Окраска поражённого участка зависит от кровенаполнения тканей и состояния эпителия. Лечение изолированного амилоидоза в основном хирургическое с максимальным щажением хрящевого скелета гортани. В постановке диагноза решающее значение имеет гистологическое исследование.

## ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ЛАРИНГЕАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

Эпителиальные гиперпластические ларингеальные поражения (эпителиальные аномалии: кератоз без атипии, кератоз с атипией — дисплазия) — предопухолевые процессы, характеризующиеся утолщением многослойного плоского эпителия без признаков атипии или с наличием атипии его клеток. Факторами риска развития эпителиальных аномалий гортани являются табачный дым, алкогольная интоксикация, гормональные нарушения и различные профессиональные раздражения.

Эпителиальные гиперпластические поражения гортани подразделяют на доброкачественные (МКБ: D14.1 Доброкачественное новообразование гортани) и потенциально злокачественные, что имеет важное значение для клинического ведения пациента. Выделяют 4 степени поражения эпителия гортани: 1) простая гиперплазия, 2) патологическая гиперплазия, 3) атипичная гиперплазия, 4) карцинома *in situ*.

- **Простая гиперплазия** характеризуется увеличением количества шиповидных клеток, при этом базальный слой остаётся без изменений.
- **Патологическая гиперплазия.** Увеличивается количество базальных и парабазальных клеток, располагающихся в среднем слое эпителиального пласта и ориентирующихся перпендикулярно к базальной мембране.
- **Атипичная гиперплазия.** Сохраняется стратификация эпителия, увеличивается количество клеток с базальной дифференцировкой, возрастает ядерно-цитоплазматическое соотношение, митозы немногочисленные (2–3 митоза в поле зрения), часто встречаются клетки с дискератозом, возможен апоптоз.
- **Карцинома *in situ*** представляет собой картину малигнизации без инвазии, стратификация эпителия отсутствует, имеет место высокая митотическая активность (свыше 5 митозов в поле зрения).

Макроскопически предопухолевые поражения гортани проявляются как хронический ларингит, лейкоплакия, кератоз, эритроплакия. Гистологический диагноз информирует клинициста о наличии у пациента доброкачественного (простая и патологическая гиперплазия), потенциально злокачественного (атипичная гиперплазия) или фактически злокачественного (карцинома *in situ*) поражения гортани.

**Папилломатоз гортани**

Папилломы гортани (МКБ: D14.1 Доброкачественное новообразование гортани) у детей и взрослых составляют 25% всех доброкачественных опухолей.

- **Этиология.** Не вызывает сомнения вирусная природа папилломатоза гортани, но наличие вируса не обязательно приводит к появлению папилломы, необходимо учитывать дополнительные влияния эндогенных и экзогенных факторов: химических канцерогенов (в том числе бензпирена, анилиновых красителей и др.), физических факторов (рентгеновское излучение, УФ как солнечного спектра, так и искусственного происхождения, особенно при частом использовании УФ-излучения в терапии простудных заболеваний), травмы, биологические факторы (инфекции, аллергия, патология ЖКТ).
- **Патогенез.** Отмечают различное течение папилломатоза у детей и взрослых. Папилломы у взрослых чаще малигнизируются. Папилломатоз у детей, как правило, не сопровождается

озлокачествлением, но может многократно рецидивировать.

- **Морфогенез.** По гистологическому строению выделяют мягкие и твёрдые папилломы.

При мягких папилломах имеют место разрастание эпителия, разрыхление подэпителиальной ткани, инфильтрация её лимфоидными и плазматическими клетками. Характерными для этого вида папиллом являются обильное развитие сосудов, увеличение митозов в клетках базального слоя, иногда явления гиперкератоза. Мягкие папилломы чаще встречаются в детском возрасте.

В структуре твёрдых папиллом строма подэпителиального слоя плотная, сосудов мало, значительно увеличен слой ороговевающего эпителия, иногда с образованием роговых луковиц. Соединительная ткань склонна к гиалинозу.

Наиболее выраженным признаком папилломатоза гортани является постоянная прогрессирующая охриплость, переходящая в афонию и затруднённое дыхание. После эндоларингеального удаления папиллом часто возникают их рецидивы. Больные привыкают к симптоматике своего состояния и могут длительно не обращаться к врачу, в связи с чем момент малигнизации папилломы установить бывает трудно.

Среди сенсорных рецепторных органов глаз человека является основным каналом информации, определяющим поведенческие реакции. Глаз имеет широкие корково-подкорковые связи, осуществляющиеся по ретино-текто-таламо-энцефальному и ретино-геникуло-кортикальным путям. Свет и световой режим относятся к пусковым моментам, активизирующим или тормозящим энергетику внутренних органов и тканей. Это объясняет связь глаза практически со всей их патологией. Значительная часть глазных болезней входит в качестве офтальмосиндромов во врождённые и системные поражения, сопровождается сердечно-сосудистую и опухолевую патологию, воспаление, эндокринные и инфекционные заболевания, травмы, гельминтозы и т.д. Исследование состояния глаза может облегчить диагностику этих заболеваний, и наоборот, знание фоновых состояний позволяет уточнить этиологию и патогенетические особенности глазных болезней.

Функционально среди анатомических структур глаза можно выделить следующие системы.

Оптическая и аккомодационная система, состоящая из роговицы, радужной оболочки, хрусталика с поддерживающим зонулярным аппаратом, цилиарным и стекловидным телом.

Световоспринимающая система: сетчатка со зрительным нервом, проводящими путями и зрительными центрами мозга, с пигментным эпителием сетчатки с оболочкой Бруха и питающей их хориоидеей.

Система оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) с передней и задней камерами, трабекулой, шлеммовым каналом, интрасклеральными выпускниками и структурами гематоофтальмического барьера (рис. 24-1 на вклейке).

Защитный аппарат органа зрения состоит из век, наружной фиброзной оболочки (склера и роговица) и конъюнктивы, выполняющей роль иммунной ткани. К вспомогательным структурам относятся слёзные органы, экстраокулярные мышцы, орбитальный жир и костные стенки орбиты.

**Роговица** — прозрачная передняя часть защитной передней оболочки. Толщина роговицы на периферии 0,67 мм, в центре 0,52 мм.

Прозрачность роговицы обеспечивается отсутствием сосудов, правильным кристаллоподобным расположением роговичных пластин, ограничением от ВГЖ десцеметовой мембраной, а от прероговичной слёзной плёнки боуменовой оболочкой и базальной мембраной эпителия. Иннервация необычайно плотная, обеспечивающая трофические процессы и сохранение прозрачности.

Поверхностный слой роговицы представлен неороговевающим эпителием, переходящим в области лимба в конъюнктиву глазного яблока. Поверхность эпителия ворсинчатая, покрыта слёзной плёнкой, содержащей лизоцим, лактоферрин и Ig. Эпителий формирует базальную мембрану, расположенную на боуменовой оболочке.

Строма составлена коллагеновыми пластинами, между которыми располагаются вытянутые кератоциты. Межклеточный матрикс образован кератан- и хондроитинсульфатами и сложными сахарами.

Задняя поверхность роговицы отграничена шестигранными эндотелиальными клетками, расположенными на прозрачной десцеметовой оболочке. Эндотелиальные клетки и кератоциты развиваются из элементов нервного гребня.

Иннервация роговицы осуществляется из длинных цилиарных нервов, содержащих волокна первой ветви тройничного, лицевого и скулового нервов. Нервные волокна достигают периферии роговицы — зоны лимба в количестве 70–80 нервных стволиков, теряющих миелиновую оболочку в средних слоях и образующих густую сеть в передних двух третях стромы; затем тонкие нервные волокна проходят сквозь базальную мембрану, теряя шванновскую оболочку, и оканчиваются на поверхностных мембранах практически каждой эпителиальной клетки.

**Хрусталик** — линза глаза эктодермального происхождения — расположен между зрачковой зоной радужной оболочки и стекловидным телом. В норме хрусталик прозрачен, не содержит сосудов и нервов, его питание осуществляется за счёт ВГЖ. Капсула линзы является производным эпителия, в области экватора в неё вплетаются зонулярные волокна, связанные цилиарными отростками. В процессе аккомодации при сокращении цилиарных мышц циннова связка, подвешивающая хрусталик, расслабляется, его преломляющая сила увеличивается, что даёт возможность видеть на близком расстоянии. Как и способность к аккомодации, с возрастом эластичность хрусталика уменьшается. Эпителий хрусталика однослойный кубический. В экваториальной зоне видны митозы, экваториальные клетки формируют волокна. Юные волокна образуют кортикальные слои, а старые сдвигаются в ядро хрусталика, где теряют ядра в результате апоптоза. Активность эпителия с возрастом уменьшается.

**Стекловидное тело** заполняет пространство между хрусталиком и сетчатой оболочкой, составляя около 2/3 объёма глазного яблока. Стекловидное тело не имеет сосудов и нервов, на 99% состоит из воды и представляет собой гидрогель (гиалуроновые кислоты, расположенные в ячейках коллагеновой сети) с высокой вязкостью.

**Радужная оболочка** — круглая диафрагма, расположенная перед хрусталиком между передней и задней камерами. В её центральной части имеется зрачковое отверстие, несколько смещённое медиально. Диаметр радужки 12 мм, ширина зрачка изменяется от 1,3 до 10 мм.

Подвижность зрачкового края меняется в зависимости от освещения и при патологии глаза или других органов. Цвет радужки — от тёмно-коричневого до светло-голубого, у альбиносов она розовая, окраска и рисунок радужки генетически детерминированы: коричневый цвет является доминантным, голубой — рецессивным. Корень радужки по всей окружности прикреплен к склеральной шпоре и передней поверхности цилиарного тела, остальная её часть свободно взвешена в ВГЖ. Вокруг зрачкового отверстия располагается сфинктер — мышца, суживающая зрачок. Дилататор, расширяющий зрачок, имеет вид тонкой мышечной мембраны на границе между пигментным эпителием и стромой. Он является дериватом клеток пигментного эпителия, цитоплазма его клеток полярна: базальная часть, обращённая к строме, специализирована как сократительный аппарат, апикальная — содержит ядро, пигментные гранулы и другие органеллы.

Радужная оболочка тонко регулирует световой поток, падающий на сетчатку, и поглощает избыток световой энергии. На радиальном срезе различают *передний пограничный слой*, представляющий собой конденсацию меланоцитов стромы, и *сосудистый слой*, являющийся частью стромы со сфинктером, а также два задних пигментных листка с дилататором.

В строме, сформированной коллагеновыми волокнами и свободно лежащими фибробластами и меланоцитами, имеются тучные клетки и макрофаги, являющиеся элементами иммунной системы. Межклеточный матрикс представлен кислыми гликозаминогликанами. В течение жизни может происходить ремоделирование стромы и сосудов, что формирует тополабильные знаки, используемые в иридологии. Иннервация осуществляется из 1-й ветви тройничного нерва. Сфинктер иннервируется парасимпатическими волокнами из ресничного узла, дилататор — симпатическими из цилиоспинального центра. Кровоснабжение радужки осуществляется из передних цилиарных артерий. Структурной особенностью сосудов стромы являются перивазальные муфты, препятствующие спадению просвета при расширении зрачка.

**Аккомодационный аппарат** образуют хрусталик с поддерживающим аппаратом и цилиарное тело, являющееся частью увеального тракта глаза, расположенного между радужкой и хориоидеей. Цилиарное тело состоит из плоской (*pars plana*), отростчатой (коронарной) частей и стромы, в которой находится кольцевидная цилиарная мышца с круговым (мышца Мюллера) и радиальным (мышца Брюкнера) расположением волокон. Эта мышца прикрепляется к склеральной шпоре, участвует в аккомодации и способствует оттоку ВГЖ. Обращённая внутрь глаза по-

верхность цилиарного тела выстлана слоем пигментного и беспигментного эпителия, продуцирующего ВГЖ.

**Сетчатая оболочка и зрительный нерв.** Сетчатка выстилает внутреннюю полость глаза от зубчатой линии (*ora serrata*, пограничная линия между плоской частью цилиарного тела и сетчаткой) до зрительного нерва. Она распластана на пигментном эпителии, с которым тесно связана структурно и функционально. Соответственно заднему концу оптической оси и снаружи от зрительного нерва располагается жёлтое пятно. Толщина сетчатки в макулярной зоне 0,5 мм, у экватора — 0,2–0,3 мм, в области зубчатой линии — 0,1–0,2 мм. При отслойках сетчатки разрывы следует искать в местах истончения. Горизонтальный диаметр макулы 2,0 мм, вертикальный — 0,88 мм, размер центральной ямки 0,1 мм. В жёлтом пятне — зоне наилучшего видения — сосредоточены только колбочки, каждая из которых связана с собственной ганглиозной клеткой.

**Система оттока внутриглазной жидкости и гематофтальмический барьер.** ВГЖ секретируется беспигментным эпителием цилиарного тела и заполняет заднюю камеру, ограниченную спереди задним пигментным листком радужки и отростками цилиарного тела, задней поверхностью хрусталика и его подвешивающим аппаратом. Через зрачок жидкость выходит в переднюю камеру, пограничными структурами которой являются радужная оболочка, роговица и хрусталик.

**Трабекула и шлеммов канал.** Роговично-склеральная трабекула располагается на стыке склеры, роговицы, радужки и цилиарного тела, формирующих угол передней камеры (УПК, рис. 24-1 на вклейке). Трабекулярная ткань состоит из перекрещивающихся коллагеновых волокон и выстлана эндотелиальными клетками, трабекула натянута между кольцевой склеральной шпорой и периферическим участком десцеметовой мембраны роговицы. Поры трабекулярной ткани примерно 20 мкм диаметром. ВГЖ фильтруется через них в кольцевой венозный синус — шлеммов канал, а затем через интрасклеральные выпускники в водянистые вены и вены конъюнктивы.

**Структуры гематофтальмического барьера** защищают полифункциональные ткани сетчатки, роговицы, радужной оболочки и цилиарного тела от повреждающих внешних и внутренних воздействий. Обмен ВГЖ и строма роговицы находится под контролем эн-

дотелия и десцеметовой оболочки. Артериолы и капилляры радужки, базальные мембраны пигментного эндотелия являются барьером для крупномолекулярных белков. Сетчатка защищена от высокопроницаемых хориоидальных капилляров оболочкой Бруха и пигментным эпителием. Сосуды сетчатки, питающие её внутренние слои, не содержат фенестр. Нарушение проницаемости структур гематофтальмического барьера лежит в основе ряда патологических процессов (макулодистрофии, отслойки сетчатки, увеиты и др.).

**Веки и конъюнктивa** выполняют защитную функцию. Анатомическая особенность век — нахождение в их толще волокнистого хряща и мейбомиевы железы, нарушение функции которых обуславливает ряд заболеваний (халазион, карцинома, мейбомит и др.).

**Конъюнктивa** является иммунокомпетентной тканью глаза, в строме которой постоянно присутствуют лимфоциты, плазматические клетки, моноцитарные макрофаги. При аллергических состояниях развиваются лимфатические фолликулы.

**Склера** вместе с роговицей — основная часть фиброзной оболочки глаза — защитная и опорная для внутренних оболочек ткань, состоящая из коллагеновых и эластических волокон. У детей склера эластична и растягивается при повышении ВГД (буфтальм). В области заднего полюса глаза располагается *lamina cribrosa* — самый тонкий участок склеры, через который выходят волокна зрительного нерва. Здесь может формироваться глаукоматозная экскавация, нарастающая при повышении ВГД. Через склеру проходят короткие (4–6) и длинные задние цилиарные артерии. Венозный отток осуществляется по венам, выходящим позади экватора. По склеральным (эмиссарным) выпускникам могут распространяться опухолевые и воспалительные процессы.

**Придаточный аппарат глаза** состоит из слёзных органов, мышц, костных стенок глазницы. Все эти ткани могут быть источником опухолей мягких тканей, аденом, аденокарцином. В них могут возникать острые и хронические воспалительные процессы и нарушения кровообращения.

## Аномалии развития глаза

Различают аномалии развития глаза (МКБ: Q10) Врождённые аномалии [пороки развития] века,



слёзного аппарата и глазницы) и поражение органа зрения при системных врождённых заболеваниях (табл. 24-1). Аномалии развития глаза связаны с хромосомными нарушениями. Особенно часто они вызваны дефектами X-хромосомы: альбинизм, пигментный ретинит, ретиношизис, хориодермия, болезнь Норри.

Мутантные гены могут быть причиной цветовой слепоты (протанопия, дейтанопия). У 1/3 детей в Западной Европе со снижением зрения обнаружена патология, специфичная для аномалий развития глаза, или генетические нарушения развития (табл. 24-1 и 24-2, приложение «Наследственные болезни»).

## Системные заболевания и патология органа зрения

Орган зрения может быть вовлечён в системные заболевания, такие как синдром Шёгрена (сухость роговицы и конъюнктивы, недостаточность слёзоотделения), СКВ, саркоидоз, множественная миелома, коллагеновая болезнь, болезнь Бехчета, дефицит витамина А и другие, главным образом инфекционные заболевания — туберкулёз, корь, коревая краснуха, бактериальный эндокардит и другие.

## Заболевания роговицы

Защитные механизмы роговицы настолько сложны, что не всегда удаётся определить уро-

Таблица 24-1. Аномалии развития глаза

Глазное яблоко	Хрусталик	Пигментная система
Анофтальм	Афакия	Локальная секторальная пигментация (меланоз)
Микрофтальм	Врождённая катаракта	конъюнктивы
зародышевой артерии стекловидного тела	неполное закрытие глазной зародышевой щели	склеры
Циклопия	Колобома	уvealного тракта радужки
Киста глазного яблока	хориоидеи	зрительного нерва
Гидрофтальм	сетчатки	Пигментная ретинопатия
Буфтальм	радужки	Атрофия хориокапилляров и ПЭС
Отслойка сетчатки	Ретиношизис	Альбинизм и невус Оты
Персистирующие остатки	Аниридия	

Примечание. ПЭС — пигментный эпителий сетчатки.

Таблица 24-2. Врождённые заболевания и патология органа зрения

Заболевание	Патология глаза
Синдром Стёрджа–Уэбера	Гемангиомы век, конъюнктивы, мягких тканей орбиты, увеального тракта
Синдром Дауна	Веко-носовая складка, кератоконус, астигматизм
Синдром Фабри	Ангиокератомы кожи век, задняя субкапсулярная катаракта
Синдром Луи-Бар	Телеангиэктазии кожи век и конъюнктивы
Олигофрения, синдром Шёгрена	Понижение слёзоотделения
Гепатолентикулярная дегенерация	Отложение пигмента зелёного цвета по периферии роговицы
Синдром Марфана	Прогрессирующая миопия, голубые склеры, подвывих и вывих хрусталика
Синдром Хиппеля—Линдау. Ангиоматоз почек, мозга, надпочечников	Ангиоматоз сетчатки

вень их нарушений. При любых видах повреждений большое значение имеют факторы роста и цитокины. Эпидермальный фактор роста и ФРФ8 являются митогенами эпителия. Ин-

тегрины при репарации регулируют процессы миграции и пролиферации клеток. Различные цитокины определяются на поверхности здорового глаза в слезе и прероговичной плёнке.

Изменения активности ферментов наблюдаются при раневом процессе. Потеря прозрачности роговицы и отёк связаны с аккумуляцией жидкости гидрофильными стромальными неклеточными молекулами, особенно дерматансульфатов.

**Кератоконус** (МКБ: Н18.6 Кератоконус) — наследственная (ОМIM 148300, Я; ОМIM 244510 и ОМIM 244600, ρ) или приобретённая эктазия роговицы, связанная с гиперпродукцией протеаз, вызывающих деградацию коллагена, и недостатком их ингибиторов. Фактором риска являются хронические воспалительные процессы в конъюнктиве, длительное ношение контактных линз, избыточное УФ-облучение. Всё это приводит к апоптозу кератоцитов стромы и нарушениям синтеза коллагена в роговичных пластинах. Базальная мембрана неравномерной толщины, наблюдаются разрывы боуменовой оболочки и субэпителиальные отложения амилоида. При остром кератоконусе возможны разрывы десцеметовой оболочки.

**Эпителиально-эндотелиальная дистрофия Фукса** (МКБ: Н18.5 Наследственные дистрофии роговицы) — утолщение десцеметовой оболочки, дегенерация эндотелиоцитов, бородавчатые разрастания десцеметовой оболочки, расплавление и апоптоз кератиноцитов, микрокисты, буллёзная отслойка эпителия, сопутствующее хроническое воспаление увеального тракта.

### Кератиты

Причиной воспалительных заболеваний роговицы (МКБ: Н16 Кератит) могут быть вирусы, бактерии, грибы, травмы и паразиты. По глубине проникновения инфекции различают эпителиальные, субэпителиальные и стромальные изъязвления.

**Аденовирусный конъюнктивит** [МКБ: В30.0+ Кератоконъюнктивит, вызванный аденовирусом (Н19.2\*)]. Возбудитель — аденовирусы типов 3, 4, 6, 8 и 19. Неизъязвляющийся кератит возникает в начале третьей недели и сопровождается увеличением предушного узла. Точечные субэпителиальные инфильтраты состоят из макрофагов и лимфоцитов, возникает отёк эпителия с разрывом полудесмосом. В ядрах эпителиальных клеток видны скопления вирусных частиц.

**Герпетические кератиты** (МКБ: В00.5+ Герпетическая болезнь глаз). Возбудитель — вирус

простого герпеса. Роговица детей может инфицироваться при прохождении родовых путей. Факторы реактивации вируса: эмоциональные и физические стрессы, УФ-облучение, избыточная инсоляция, менструация, вакцинация и др. Рецидив может развиваться на фоне высокого титра АТ и наличия специфического клеточного иммунитета. Морфологически: древовидные изъязвления эпителия, эозинофильные внутриядерные включения, десквамация эпителия, обнажение боуменовой оболочки, незначительные лимфоцитарные инфильтраты. При реактивации вируса возникает стромальный дисковидный кератит с инфильтрацией, отёком, иногда с васкуляризацией. Истончение стромы, обнажение десцеметовой мембраны.

**Диффузный вирусный кератит** может сопровождать лобно-орбитальную локализацию *herpes zoster*, корь, ветрянку. Паренхиматозный кератит может осложнять сифилис, туберкулёз, лепру. Патоморфологически: лимфоцитарная инфильтрация, некроз роговичных пластин, васкуляризация стромы, утолщение десцеметовой оболочки, дегенерация эндотелиальных клеток.

**Грибковый кератит** (МКБ: Н16.8 Другие формы кератита) чаще является осложнением вирусного или микробного кератита, длительно леченного антибиотиками и кортикостероидами. При окраске PAS-методом выявляется мицелий грибов. Характерны гранулематозное воспаление и распад гранулоцитов. Заболевание диагностируется без биопсии при помощи конфокальной микроскопии *in vivo*.

**Онкоцеркоз** — гельминтная инфекция, передаётся укусом инфицированных насекомых (чёрная муха). Эндемические области — Африка и Латинская Америка. Внутрироговичное внедрение микрофилярий вызывает воспаление и помутнение роговицы.

## Патология хрусталика

Помутнение хрусталика — **катаракта** (МКБ: Н25 Старческая катаракта) — является наиболее частой причиной снижения зрения и слепоты. Причины потери прозрачности хрусталиковыми волокнами не совсем понятны. Отдельные формы катаракты обусловлены наследственными заболеваниями. К факторам риска развития катаракты относят воздействия токсических веществ, УФ, высоких температур, радиации, ультразвука. В последнее время выявлено значение потери кальциевого гомео-

стаза, нарушения углеводного обмена при СД, когда высокий уровень сахара вызывает оксидативный стресс и деградацию белков хрусталика. При старческой катаракте наиболее вероятен механизм апоптоза, который продолжается в хрусталике всю жизнь. Дифференцировка его волокон сопровождается деградацией мембранных органелл и разрушением ядерного хроматина. Безъядерные уплотнённые волокна смещаются к центру, формируя плотное ядро. Любые процессы, ускоряющие апоптоз, укорачивают срок развития катаракты.

Основные изменения связаны с аномальной пролиферацией эпителиальных клеток и дегенеративными изменениями волокон и капсулы хрусталика. Изменённые волокна могут медленно резорбироваться или набухать. Набухший хрусталик может вызвать фактоморфическую глаукому, блокируя пути оттока ВГЖ. Деградация капсулы и хрусталиковых волокон может сопровождаться их колликвацией — перезрелая катаракта. Выход белков хрусталика в переднюю камеру также сопровождается блокадой оттока и фактоморфической глаукомой. В связи с тем, что развитие хрусталика идёт за капсуло-эпителиальным барьером, его белки являются антигенными для тканей глаза. При травме капсулы хрусталика возникает фактоморфическая реакция с формированием гранулематозной ткани, состоящей в основном из меланоцитов, макрофагов и лимфоцитов. Травмированный хрусталик может также явиться причиной аутоиммунной реакции контралатерального глаза.

**Пресбиопия** (возрастное ослабление аккомодационной способности глаза; МКБ: Н52.4 Пресбиопия) связана с уплотнением волокон хрусталика в результате апоптоза. Эластичность волокон уменьшается, процесс аккомодации нарушается, при зрении вблизи хрусталик перестаёт приобретать сферическую форму. Точка ясного видения удаляется от глаза, что может быть компенсировано очками.

## Патология увеального тела

**Воспалительные процессы** (МКБ: Н20 Иридоциклит). В тканях увеального тракта наблюдаются все виды воспаления и все его стадии. Особенностью глазного яблока является выход экссудата и мигрирующих клеток воспаления в практически бесклеточные пространства стекловидного тела, передней и задней камер. Это сопровождается отложением преципитатов, состоящих из лимфоцитов, макрофагов и эк-

ссудата на задней поверхности роговицы. При обильном выпоте в переднюю камеру формируется гипопион, состоящий из мигрирующих клеток воспаления и экссудата. Отёк и гиперемия радужки создают условия для слипчивого воспаления зрачкового края с капсулой хрусталика и формирования задних синехий или окклюзии (кольцевидного спаивания края зрачка с хрусталиком). Смещение вперёд иридохрусталиковой диафрагмы в результате экссудации приводит к возникновению в УПК передних синехий, препятствующих оттоку ВГЖ, провоцируя возникновение вторичной глаукомы. Инфильтрация и отёк цилиарного тела приводят к гиперсекреции ВГЖ и повышению ВГД, что может смениться гипотонией. Отёк плоской части цилиарного тела сопровождается отслойкой хориоидеи. Возможны инфильтрация и отёк цилиарной мышцы и зонулярного аппарата, осложняющиеся нарушением аккомодации и подвывихом хрусталика. Экстравазальное скопление экссудата в хориоидее приводит к отслойке пигментного эпителия сетчатки, серозной отслойке сетчатки. В макулярной области эти изменения наблюдаются чаще и выражены в большей степени.

Спецификой пролиферативной стадии воспаления является пролиферация пигментного эпителия сетчатки, который теряет способность синтезировать меланин и превращается в фибробластоподобные клетки. В радужке и цилиарном теле могут возникать скопления пигментного эпителия и реактивный ангиогенез. Присутствие крупномолекулярного белка в ВГЖ и лизис капсулы хрусталика приводят к вторичной катаракте, деструкции стекловидного тела, швартообразованию и вторичной отслойке сетчатки с развитием глиальной ткани.

**Симпатическая офтальмия** (МКБ: Н44.1 Другие эндофтальмиты) — специфическое для глаза двухстороннее воспаление увеального тракта, связанное с аутоиммунной реакцией на собственные увеоретинальные Аг. Заболевание начинается от 2 нед до 8 нед после травмы с пролапсом и размождением внутренних оболочек. Скрытый период до заболевания контралатерального глаза от 10 дней до нескольких лет. Увеальный тракт утолщён, инфильтрирован скоплениями эпителиоидных клеток, по периферии которых располагаются лимфоциты и эозинофилы. Гранулематозные узелки локализуются под мембраной Бруха, отслаивая её и вызывая разрушение и миграцию клеток пигментного эпителия сетчатки. Эпителиоидные клетки могут содержать гранулы пигмента. Ле-

чение кортикостероидами изменяет картину и затрудняет диагностику, серологические исследования её подкрепляют.

## Заболевания сетчатки

Дисциркуляторные процессы, возникающие на фоне ГБ, атеросклероза и СД, являются наиболее частой патологией сетчатки. Особенности кровоснабжения сетчатки заключаются в разных источниках питания внутренних (центральная артерия сетчатки) и наружных (короткие цилиарные артерии и хориоидея) слоёв, обуславливая различный патогенез заболеваний.

### ЗАБОЛЕВАНИЯ ВНУТРЕННИХ СЛОЕВ

#### Гипертоническая ретинопатия (МКБ: Н36.8\*

Другие ретинальные нарушения при болезнях, классифицированных в других рубриках) выражается в сужении просвета артерий мышечного типа (центральная артерия сетчатки и 2 её первые ветви) и артериол. В начале заболевания характерны спазматические состояния сосудов, со временем переходящие в склеротические. Стенки артерии утолщаются, что особенно заметно в местах их перекреста с венами и венулами, где сосуды имеют одну адвентициальную оболочку. Склерозированный артериальный сосуд сдавливает венозный, вызывая застойные явления. Длительная артериальная гипертензия приводит к нарушению проницаемости стенки сосудов, деэндотелизации, плазмо- и геморрагиям. При дистрофических изменениях мышечной оболочки возникает неравномерность толщины и создаются условия для окклюзий в местах сужения. Облитерация с утратой кровотока офтальмоскопически характеризуется как «серебряная проволока», а отложения в стенке балластных веществ и холестерина — как «медная». Кровоизлияния и плазморрагии в слое волокон свидетельствуют о нарушении эндотелиальной выстилки сосудов и переходе ангиопатии в ретинопатию с прогрессирующими ишемическими нейродегенеративными процессами в ретинальной ткани с нарастанием количества свободных радикалов и выраженности апоптоза.

Кровоизлияния и плазморрагии в зависимости от глубины распространения в слоях сетчатки имеют разную офтальмологическую картину. Кровоизлияния в слое волокон — полосчатые, имеют форму языков пламени, в сетчатом слое — округлые и т.д.

**Ишемическая ретинопатия** (МКБ: Н36.8\* Другие ретинальные нарушения при болезнях, классифицированных в других рубриках) про-

является временным или постоянным закрытием центральной артерии сетчатки или её ветвей. Офтальмоскопически определяется серо-белый отёк внутренних слоёв сетчатки. Макулярная область из-за истончения внутренних слоёв сохраняет свой обычный вид и по контрасту выглядит как «вишнёвая косточка». Гистологически в центральной артерии сетчатки определяются пролифераты эндотелиальных клеток и все типичные изменения, характерные для артерий мышечного типа и артериол. Гистологически в сетчатке определяются некрозы во внутренних слоях (волокон, ганглиозных клеток зернистом и плексиформном). Фоторецепторы остаются интактными. После резорбции некротической ткани глиоз минимален, сетчатка истончена. Причиной окклюзии центральной артерии сетчатки могут быть тромбозы (внутрисосудистое свёртывание крови), стеноз (атеросклеротическое утолщение стенок), эмболия при сужении сонных артерий, так как при повышенном содержании холестерина в крови в зоне бифуркации могут оседать кристаллы холестерина. При бактериальной эмболии возможно развитие эндофтальмита.

**Атеросклеротическая ретинопатия** (МКБ: Н36.8\* Другие ретинальные нарушения при болезнях, классифицированных в других рубриках) возникает вследствие длительной ишемии, картина изменений та же, что в поздних стадиях ГБ.

**Тромбоз центральной вены сетчатки и её ветвей** (МКБ: Н34 Окклюзия сосудов сетчатки) характеризуется множественными кровоизлияниями в слое волокон, в преретинальном пространстве и в глубже лежащих слоях. Причиной тромбоза могут быть флебиты (у молодых) и атеросклеротические изменения в центральной артерии сетчатки, что замедляет общий кровоток и создаёт условия для тромбоза. Вены застойно полнокровны и извиты, кровоизлияния связаны с дефектами в сосудистой стенке. Возможен перифокальный отёк ретинальной ткани и зрительного нерва из-за нарушения оттока межклеточной жидкости. В зависимости от калибра тромбированного сосуда очаг рецидивирующих кровоизлияний ишемической геморрагической ретинопатии может осложняться имбибицией стекловидного тела, частичным или полным гемофтальмом. Частым осложнением тромбоза центральной вены сетчатки является вторичная геморрагическая глаукома, возникающая на фоне неоваскуляризации — руброза радужной оболочки в ответ

на синтез в ишемизированной сетчатке ангиогенного фактора. В сетчатке — глиоз, формирование кист и фиброзных тяжей.

**Диабетическая ретинопатия** (МКБ: Н36.0\* Диабетическая ретинопатия) является одной из лидирующих причин слепоты в развитых странах. У 20–40% больных с начальной стадией СД имеется глазная симптоматика. Инсулинзависимый (тип I) и инсулиннезависимый (тип II) диабет сопровождается ретинопатией в непролиферативной или пролиферативной форме, коррелирующей с терапевтическим контролем за углеводным обменом. Чем меньше выражены нарушения углеводного обмена, тем меньше частота ретинопатий. Ведущими в патогенезе диабетических ретинопатий являются грубые нарушения микроциркуляторного русла, сочетающиеся с активацией лимфоцитарно-моноцитарного звена иммунитета. Миграция иммунокомпетентных клеток в ткань сетчатки усиливает структурные изменения микроциркуляторного русла (облитерация капилляров, микроаневризмы, новообразованные сосуды, окклюзия артериол). Ишемия сетчатки сопровождается пероксидазным повреждением клеточных мембран, инактивацией и трансформацией ферментов в результате усиления свободнорадикального окисления в тканях.

**Непролиферативная диабетическая ретинопатия** поражает задний отдел глаза. Вены извиты, имеются сегментарные сужения и расширения, паравазальные кровоизлияния. Вокруг микроаневризм в слое волокон формируются белковые преципитаты. С возрастом усиливается дезэндотелизация сосудов во внутренних слоях сетчатки.

**Прролиферативная диабетическая ретинопатия.** Особенностью течения пролиферативной формы диабетической ретинопатии является нарастающая ишемия сетчатки, следствием которой могут быть неоваскуляризация и глиоз, связанный с миграцией астроцитов вдоль стенки новообразованных сосудов. Неоангиогенез никогда не бывает полноценным. Формирующиеся сосуды тонкостенные, они имеют перегибы, сужения и расширения, что резко нарушает кровоток в микроциркуляторном русле и угрожает кровоизлияниями. В сетчатке образуются лакунарные полости, глиозные пролифераты. Сосуды вырастают в стекловидное тело, что осложняется гемофтальмом. Типичным для СД является присоединение гипертонических и атеросклеротических изменений сосудистой стенки, что утяжеляет состояние сетчатки и окружающих тканей. Развиваются диабетическая макулопатия, кровоизлияния в стекловидное тело с последующими фиброзом и тракционной отслойкой сетчатки. Резкое снижение зрения или слепота являются плохим прогностическим фактором в жизни пациента: через 6–10 лет он может по-

гибнуть от сердечной или почечной недостаточности.

**Диабетическая катаракта и иридопатия** (МКБ: Н28.0\* Диабетическая катаракта) являются частью диабетических изменений органа зрения. Для иридопатии характерно развитие фиброваскулярной плёнки с новообразованными сосудами на передней поверхности радужки (рубеоз) и в углу передней камеры, что ведёт к вторичной глаукоме с рецидивирующими кровоизлияниями — злокачественная геморрагическая глаукома.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ НАРУЖНЫХ СЛОЕВ СЕТЧАТКИ

**Старческая макулярная дистрофия** (МКБ: Н35.3 Дегенерация макулы и заднего полюса) входит в число лидирующих причин необратимого снижения зрения в развитых странах у людей старше 50 лет. Факторами риска являются атеросклероз с повышенными значениями содержания холестерина (240 мг/дл и выше), ГБ (АД 160/95 мм рт.ст. и выше), курение, степень пигментации глазного яблока и др. Анатомофизиологические особенности строения макулярной области создают предпосылки для возникновения патологического процесса при малейших дисциркуляторных процессах в микроциркуляторном русле наружных слоёв сетчатки. В макулярной области и особенно в её центральной ямке происходит истончение внутренних слоёв сетчатки. Исчезает слой нервных волокон, ганглиозные клетки сдвигаются к периферии, образованной фоторецепторной зоной наружного слоя и состоящей из крупных колбочек, каждая из которых напрямую связана с одной ганглиозной клеткой. Питание фовеолярной зоны зависит только от хориоидальных сосудов. Спецификой микроциркуляторного звена в этой области является наличие широкой хориокапиллярной сети, отграниченной от фоторецепторной зоны мощной базальной мембраной пигментного эпителия (мембрана Бруха).

В части капилляров мембрана Бруха является их непосредственной стенкой. Защищая сетчатку, она адсорбирует балластные белки: амилоидные, ЛП, холестерин при гиперхолестеринемии и другие токсические вещества, в том числе и некоторые ЛС. Другой структурной частью гематоретинального барьера является однорядный слой кубических клеток пигментного эпителия, тесно связанных между собой опоясывающими десмосомами. Эти клетки постоянно фагоцитируют отработанные липидные диски наружных отделов палочек и колбочек. В лизосомах пигментного эпителия сетчатки происходит их деградация. С возрастом возникает неполная деградация липидных дисков, вызывая накопление липофусцина, что приводит к нарастающей липидной пероксидации и дегенеративным

изменениям пигментного эпителия и фоторецепторов. Дальнейшая стадия старческой макулярной дистрофии связана с экссудацией и кровоизлияниями из хориокапиллярного слоя, появляются дефекты в патологически изменённой мембране Бруха, возможна отслойка пигментного эпителия, который мигрирует в сетчатку, образуя очаги гиперпигментации и продуцируя фиброзную ткань. Клинически развивается картина макулярной дегенерации с потерей центрального зрения, рецидивирующими кровоизлияниями, экссудацией, субретинально новообразованными сосудами. Проллиферативные процессы в пигментном эпителии и фибробластах хориоидеи могут имитировать внутриглазную опухоль (тумороподобные или дисквидные формы старческой макулярной дистрофии).

**Ретинопатия недоношенных** (ретролентальная фиброплазия; МКБ: Н35.1 Преретинопатия) является ятрогенным заболеванием недоношенных детей, которых 50 лет тому назад помещали в кислородные палатки. Гипероксия, перемежавшаяся с гипоксией, являлась причиной повреждения эндотелиальных клеток и нарушения развития сосудов сетчатки. При переходе на атмосферное дыхание в повреждённых сосудах активизируются процессы пролиферации, вызванные выделением в ишемизированной сетчатке ангиогенного фактора роста эндотелиальных клеток. Вазо-пролиферативные процессы приводят к тяжёлой патологии сетчатки и стекловидного тела, необратимой слепоте у недоношенных детей.

**Отслойка сетчатки** (МКБ: Н33 Отслойка и разрывы сетчатки). В эмбриогенезе (при образовании из глазного пузыря глазного бокала) происходит формирование соединения между пигментным эпителием и нейроэпителием сетчатки. В норме пространство между концевыми отделами фоторецепторов заполнено гликопротеинами, а реснички клеток пигментного эпителия входят в промежуточное пространство между палочками и колбочками, что даёт довольно прочное соединение, напоминающее «застёжку-молнию». Факторы риска отслойки сетчатки: миопия с увеличением переднезаднего диаметра глазного яблока, дегенерация сетчатки, травмы, тракции в связи с фиброзирующими процессами в стекловидном теле и др. При этой патологии возникает ослабление системы фиксации, что осложняется отслойкой сетчатки от пигментного эпителия. Наружные слои сетчатки оказываются изолированными от хориоидальных источников кровообращения и пигментного эпителия. Это приводит к дегенерации фоторецепторных клеток. Вот почему так важна срочная операция

при отслойке сетчатки. Площадь отслоённого нейроэпителия может быть разной — от локальной до секторальной и тотальной. Локальная отслойка сетчатки возникает вокруг дырчатых разрывов в результате дегенерации или травм. Блокада разрывов ведёт к рассасыванию субретинальной жидкости. Тракционная отслойка связана с формированием витреоретинальных тяжей при организации травм, с дегенерацией стекловидного тела и наиболее часто с пролиферирующей диабетической ретинопатией. Экссудативная отслойка сетчатки характерна для опухолей хориоидеи (меланома, гемангиома), она также возникает при воспалительных процессах и нарушении кровообращения в хориоидее.

## Глаукома

Глаукома (МКБ: Н40–Н42 Глаукома) — обширная группа заболеваний, основными симптомами которых является повышение ВГД с последующей невропатией зрительного нерва и сетчатки. В норме ВГЖ продуцируется беспигментным эпителием цилиарных отростков, заполняет заднюю камеру и через зрачок выходит в переднюю камеру глаза. По структурам УПК попадает через юкстаканаликулярную ткань в шлеммов канал, циркулярно расположенный на границе роговицы и склеры. УПК сформирован корнем радужки, роговицы, карнизом цилиарного тела. Наиболее функционально нагруженной является ткань трабекулы, имеющей сетевидное строение и натянутой между склеральной шпорой и периферической частью десцеметовой оболочки роговицы. В движении ВГЖ участвуют радужка (смещение зрачкового края при сужении и расширении зрачка), цилиарная мышца, сухожилие которой прикрепляется к склеральной шпоре. При натяжении трабекулы межтрабекулярное пространство увеличивается, отток улучшается. От шлеммова канала отходят примерно 20 интрасклеральных коллекторов, впадающих в вены конъюнктивы. Факторами риска развития глаукомы являются частичная или полная блокада зрачка (сращение его края с капсулой хрусталика), увеличение объёма хрусталика (СД, травма, воспаление увеального тракта), увеличение вязкости ВГЖ при экссудации и кровоизлияниях. Наиболее уязвимыми местами оттока ВГЖ является УПК — при смещении вперёд иридохрусталиковой диафрагмы он может быть закрыт корнем радужки. В фильтрационном аппарате трабекулы с возрастом развиваются дегенеративные изменения, создающие сопротивление оттоку. Юкстаканаликулярная

ткань по объёму фильтрационной поверхности значительно меньше трабекулы, она может блокироваться балластными белками (амилоид, ЛП, белки плазмы, гранулы меланина, эритроциты, фрагменты цитоплазмы разрушающихся клеток, кристаллы холестерина, кальция и др.). Увеличение объёма юкстаканаликулярной ткани приводит к сужению или облитерации просвета шлеммова канала. Другим механизмом изменения его просвета является отслойка и пролиферация эндотелиальных клеток. Те же изменения могут происходить в интрасклеральных сосудах, проходимость которых зависит от состояния окружающей их склеры. При нарушении синтеза коллагена и гликопротеинов в склероцитах возникает их облитерация в результате пролиферативных процессов и отложения балластных белков.

#### Классификация

- Первичная открытоугольная глаукома.
- Закрытоугольная глаукома.
- Врождённая глаукома (пороки развития УПК, радужки и цилиарного тела).
- Вторичная глаукома: а) с блокадой УПК, б) со зрачковым блоком, в) с цилиолентикулярным блоком (вывих хрусталика, синдром Марфана), г) глаукома с рубозом радужки (СД, ишемия радужки и сетчатки).
- Необратимая глаукома: прогрессивная эссенциальная атрофия радужки, иридошизис, внутриглазные опухоли.

**Первичная открытоугольная глаукома** (МКБ: Н40.1 Первичная открытоугольная глаукома) является лидирующей среди остальных форм. Наблюдается у 1% населения старше 40 лет. Препятствие оттоку ВГЖ начинается с трабекулярного аппарата и прогрессирующей дегенерации зрительного нерва. Заболевание иногда носит наследственный характер (см. приложение «Наследственные болезни»). Дексаметазональный тест может выявить первичную открытоугольную глаукому тогда, когда стойкое повышение ВГД ещё не наступило. Кортикостероиды нарушают экспрессию специфических молекул межклеточного матрикса (фибронектина, ламинина, эластина и коллагена), эти белки обеспечивают адгезию клеток и клеточно-матриксные связи. Одной из причин препятствия оттоку ВГЖ может быть отложение амилоида в трабекулярном аппарате, радужке и склере при локальном старческом амилоидозе, частота которого увеличивается с возрастом. Морфологически в трабекуле отмечаются сужение и облитерация межтрабекулярных пространств в результате деэндотелизации трабекул, расплавления коллагеновых остовов, появления волок-

нистых и амилоидных белков, а также меланиновых пигментных гранул в межтрабекулярных щелях. Развиваются склероз юкстаканаликулярной ткани, блокада и облитерация шлеммова канала. В склере наблюдаются дегенеративные процессы в ацеллюлярной и пролиферативной формах. При ацеллюлярной глаукоме уменьшается количество склероцитов, остальные дистрофически изменены, нарушен синтез гликопротеинов и коллагена. В радужной оболочке, содержащей большое количество артериол и венул, развиваются ишемические процессы, связанные с облитерацией микроциркуляторного русла вследствие отложения балластных белков, расщепления и утолщения базальной мембраны эндотелиальных клеток (рис. 24-2 на вклейке). Возникают очаговые некрозы в поверхностных и стромальных слоях, развивается дистрофия зрачковых мышц и меланоцитов — всё это сопровождается выходом в ВГЖ меланиновых гранул, фрагментов и органелл цитоплазмы. Меланиновые гранулы, попадая в ВГЖ, теряют отграничивающую мембрану. Токсические меланопротеиды лизирующе действуют на структуры УПК, увеличивая препятствие оттоку ВГЖ и провоцируя повышение ВГД. Ишемические процессы прогрессируют и в заднем отделе глаза, преимущественно в сетчатке и в зрительном нерве. Они связаны с нарушением кровообращения во внутренних слоях сетчатки в результате повышения ВГД. Компрессивная ишемия включает программу клеточной гибели ганглиозных клеток сетчатки, с которым связана передача нервных импульсов в мозг по достаточно длинному зрительному пути. Одновременно тормозятся механизмы, обеспечивающие выживаемость клеток. Апоптоз (запрограммированная клеточная гибель) может быть растянутым во времени, тогда его промежуточной стадией является дистрофия нейронов с нарушением их энергетического баланса. Недостаток кислорода ведёт к повреждению митохондрий, деградации аксонов, что клинически проявляется снижением остроты зрения и выпадениями в поле зрения.

**Эксфолиативная глаукома** (МКБ: Н40.8 Другая глаукома) наиболее часто связана с локальным старческим амилоидозом. Продукентами амилоидного белка могут быть пигментный эпителий и меланоциты радужки. Балластные фибриллярные белки выходят в межклеточный матрикс, скапливаются по краю зрачка и в передней капсуле хрусталика. С током ВГЖ они попадают в трабекулярный аппарат, блокируя его и вызывая повышения ВГД. Волокнистый белок

PAS-положителен, окрашивается Конго красным.

**Закрытоугольная глаукома** (МКБ: Н40.2 Первичная закрытоугольная глаукома) сочетается с генетически обусловленным узким профилем УПК, гиперметропией (короткая передняя ось глазного яблока), большими размерами хрусталика. Расширение зрачка при этих условиях может приводить к закрытию УПК корнем радужки, что блокирует отток ВГЖ. Для закрытоугольной глаукомы характерны возникновение острых приступов глаукомы с помутнением роговицы, снижением зрения, появлением радужных кругов вокруг источника света, покраснение глаза в связи с застойными явлениями в венозной системе глаза. Это острое состояние требует немедленного гипотензивного лечения, так как ишемия сетчатки в результате повышения ВГД может сопровождаться гибелью нейронов, особенно ганглиозных клеток, наиболее чувствительных к гипоксии. Повторные приступы приводят к формированию передних синехий в УПК, спаиванию его корнеосклеральной стенки и к стойкому повышению ВГД.

**Вторичная глаукома** (МКБ: Н40.3 Глаукома вторичная посттравматическая, Н40.4 Глаукома вторичная вследствие воспалительного заболевания глаза, Н40.5 Глаукома вторичная вследствие других болезней глаз, Н40.6 Глаукома вторичная, вызванная приёмом лекарственных средств) является синдромом, осложняющим травмы глазного яблока, увеиты, иридоциклиты, сопровождающиеся формированием окклюзии зрачка, возникновением передних и задних синехий. Наиболее тяжёлые формы вторичной глаукомы: повышение ВГД при рубцозе радужки, возникающем при крайних степенях ишемии внутренних оболочек глаза при пролиферирующей диабетической ретинопатии, тромбозе центральной вены сетчатки и её ветвей.

**Врождённая глаукома** (МКБ: Q15.0 Врождённая глаукома) диагностируется у детей первых лет жизни, обусловлена дефектами путей оттока разной степени выраженности. Проявляется растяжением роговицы и склеры и формированием буфтальма. Незначительные пороки фильтрационного аппарата сочетаются с врождённой близорукостью.

**Глаукома с низким давлением** (МКБ: Н40.8 Другая глаукома). Этиопатогенез далёк от разрешения. Клинически отмечены дефицит кровоснабжения в перипапиллярной области, развитие атрофических очагов вокруг зрительного нерва.

Может протекать на фоне общей гипотонии. ВГД не повышается.

Для всех форм глауком характерна глаукоматозная экскавация зрительного нерва, связанная с дегенерацией и атрофией нервных волокон, наступающая в результате ишемического апоптоза ганглиозных клеток. Глубокая глаукоматозная экскавация обусловлена прогибом решётчатой пластинки (*lamina cribrosa*) при высоких значениях ВГД. В роговице могут наблюдаться субэпителиальная фиброваскулярная плёнка и дегенеративные изменения эндотелия (рис. 24-2 на вклейке).

## Опухоли глаза

Специфическими опухолями органа зрения (МКБ: С69 Злокачественное новообразование глаза и его придаточного аппарата, D31 Доброкачественное новообразование глаза и его придаточного аппарата) являются ретинобластома, исходящая из сетчатки, и меланобластома, чаще наблюдающаяся в хориоидальной части увеального тракта. В области века наблюдаются практически все виды опухолей, исходящие из кожного эпителия и его придатков. Органную специфику имеют только аденокарциномы мейбомиевых желёз, располагающиеся в толще волокнистых хрящей верхнего и нижнего века. В клинической практике проводится дифференциальная диагностика между воспалительным процессом — халазионом и аденомой или аденокарциномой мейбомиевых желёз.

**Халазион** — опухолеподобное заболевание, патогенез которого заключается в закрытии просвета мейбомиевых желёз эпителиальными пробками или стужившимся секретом, что чаще развивается на фоне гипоавитаминоза А. Скопившийся в дольках железы секрет, основной составляющей которого являются липиды, выходит в межклеточный матрикс хряща и вызывает развитие гранулематозного воспаления — олеогранулёму. Инfiltrат состоит из лимфоцитов, моноцитов/макрофагов, нагруженных каплями жира, эпителиоидных клеток и ПЯЛ. Характерным является формирование «каверн» — пустот в инfiltrате в местах скопления липидных капель, растворяющихся при обработке препарата ксилолом и спиртами. Клиническая картина начальной стадии аденокарциномы и халазиона одинаковы. Рекомендуются гистологическое исследование рецидивирующих и сливных форм халазиона.

**Базалиома век.** Опухоли, располагающиеся на ресничном и маргинальном краях, при распро-



странении на слизистую оболочку век прогрессируют с разрушением всей толщи век, что требует неотложного лечения.

**Эпителиома Бовена и плоскоклеточная карцинома** являются наиболее частой формой предрака и рака конъюнктивы.

**Опухоли орбиты.** В содержимом орбиты и её костных стенок обнаруживаются все виды опухолей мягких тканей, периоста и костей.

## ВНУТРИГЛАЗНЫЕ ОПУХОЛИ

Злокачественные меланомы развиваются из меланоцитов увеального тракта, ретинобластомы — из незрелых нейронов сетчатки. Кроме меланобластомы и ретинобластомы, из внутренних оболочек глаза могут развиваться аденомы и аденокарциномы из цилиарного эпителия; глионевромы, нейрофибромы, шванномы из нервных волокон, гемангиомы и эндотелиомы.

### Меланома

Меланома (меланобластома) является наиболее частой внутриглазной опухолью. Пигментные невусы и меланомы чаще наблюдаются в заднем отрезке глаза. Источником их являются меланоциты увеального тракта, опухоли из пигментного эпителия сетчатки наблюдаются редко. Новообразование начинается в наружных слоях хориоидеи в виде пролиферата меланоцитарных клеток, инфильтрирующего все слои хориоидеи и сдавливающего хориокапиллярный слой. Клинически эта стадия соответствует появлению на глазном дне выступающего на 1–2 мм серовато-аспидного очага с застойными изменениями в сосудах хориоидеи по его периферии. Опухоль медленно увеличивается, нарастает её выстояние. В мембране Бруха появляются истончения и разрывы, через которые опухолевые массы выходят в субретинальное пространство. Темп роста опухоли увеличивается в связи с тем, что на её вершине прогрессируют клеточная анаплазия и неоангиогенез. Под сетчаткой — экссудативный выпот. Клинически возникает отслойка сетчатки на большом протяжении, падает острота зрения. Соответственно расположению опухоли возникают дефекты в поле зрения.

Микроскопически различают следующие формы меланом хориоидеи и радужки.

*Веретенноклеточные меланомы* (тип А, МКБ: (С69.4) М8773/3 Веретенноклеточная меланома типа А) состоят из однообразных вытянутых клеток с волокнистой цитоплазмой, содержащей гранулы меланина. Клетки формируют перекрещивающиеся

потоковые структуры. При серебрении выявляется густая аргентофильная сеть. Митозы редки, неоваскуляризация не выражена. Ядра с плотным хроматином, ядрышки отсутствуют. Выживаемость через 10 лет составляет 81,2%.

*Веретенноклеточные меланомы* (тип В, МКБ: (С69.4) М8774/3 Веретенноклеточная меланома типа В). Клетки менее вытянуты, содержат крупное овальное ядро с отчётливым ядрышком. Митозы более частые. Ядрышковые организаторы выявляются в большинстве клеток в количестве от 2 до 7. Клетки образуют перекрещивающиеся пучки, ячеистые структуры, гнездовые формирования, сходные с менингиомами или нейролеммомами. Волокна межклеточного матрикса менее упорядочены. Выражен ядерный полиморфизм. Содержание пигментных гранул различно. Выживаемость через 10 лет 73,6%.

*Эпителиоидные меланомы.* Крупные овальные или неправильной формы клетки с большим пузырьвидным ядром. Частые митозы. Контур ядер изрезанный, полиморфизм ядер и ядрышек. Ядрышковые организаторы от 10 до 20. Диссоциация клеток друг от друга. В цитоплазме клеток и межклеточных пространствах крупные меланиновые комплексы, отграниченные мембраной. В межклеточном матриксе — беспорядочные обрывки волокон, много новообразованных сосудов. Очаговые некрозы, единичные лимфоциты по периферии и вокруг сосудов. Выживаемость через 10 лет — 28%.

**Меланомы радужки** диагностируются рано, принадлежат в основном к веретенноклеточному типу, могут быть связаны со зрачковыми мышцами, являющимися дериватом пигментного эпителия радужки. При локализации в УПК характерен инфильтративный циркулярный рост по трабекулярной ткани (кольцевая меланома).

Меланомы инфильтрируют внутренние слои склеры, прорастают по эмиссариям (каналам в склере, через которые проходят сосуды и нервы) в эписклеру, ретробульбарное пространство и зрительный нерв. Меланомы радужки и цилиарного тела выходят под конъюнктиву глазного яблока. Рост опухоли сопровождается токсическим действием на окружающие ткани, вызывая кровоизлияния, тотальную отслойку сетчатки, катаракту и вторичную глаукому. Метастазирование гематогенное, наиболее часто в печень и лёгкие. При подозрении на опухоль печени следует исключить метастатический процесс, источником которого может быть глаз. При небольших размерах опухоли (диаметром не более 10–12 мм) и при толщине до 5–6 мм возможны органосохраняющие операции. Выживаемость больных после органосохраняющих операций выше, чем при энуклеации при тех же размерах новообразований. Меланомы одного клеточного типа наблюдаются редко, что связано с постепен-

ной трансформацией опухолевых клеток и нарастанием анаплазии. Микроскопически определяются смешанные веретеноклеточные опухоли типа А-Б, эпителиоидные и веретеноклеточные (рис. 24-3 на вклейке). Более редки некротические формы, в которых обнаруживаются многочисленные лимфоциты и макрофаги.

### **Ретинобластома**

Ретинобластома [МКБ: М9510/3 Ретинобластома БДУ (С69.2), М9511/3 Ретинобластома дифференцированная (С69.2), М9512/3 Ретинобластома недифференцированная (С69.2)] — злокачественная опухоль у детей от 1 года до 5 лет. Наиболее частым клиническим симптомом является жёлтое свечение зрачка (амавротический кошачий глаз). В 25% наблюдается наследственная форма. Источником ретинобластомы являются незрелые нейроэпителиальные клетки сетчатки — фоторецепторы. Рост мультифокальный, с формированием множественных сливных

узлов. Раннее прорастание в стекловидное тело. Диссеминация внутри глаза. Прорастание через склеру и зрительный нерв в орбитальные ткани. Метастазирование в костный мозг и лёгкие. Без лечения — гибель от прорастания в мозг и метастазов. При раннем выявлении и своевременном лечении (химио- и лучевая терапия) выживаемость до 90%. При наследственных формах отмечена предрасположенность к остеогенным саркомам, особенно после лучевой терапии. Другой особенностью врождённых ретинобластом являются двухсторонние формы, частота их составляет 6–8%. Опухоль белого цвета, с фокальными размягчениями и кальцификатами, частые кровоизлияния. Типичны, многоклеточность, гиперхромность клеток и ядер, часты митозы. Характерно формирование розеток разной величины и формы. Некоторые клетки имеют сходство с фоторецепторами сетчатки (рис. 24-4 на вклейке). Очаговые некрозы чередуются со скоплениями жизнеспособных клеток вокруг сосудов.

Кожа (рис. 25-1) состоит из двух слоёв: эпидермиса (эпителиальная ткань) и дермы, или собственно кожи (соединительная ткань). Глубже находится подкожная жировая ткань.

**Эпидермис** — наружный слой кожи — многослойный плоский ороговевающий эпителий. В его состав входят 4 основных типа клеток: кератиноциты, меланоциты, клетки Лангерханса и клетки Меркеля.

**Кератиноцит** — основной клеточный тип эпидермиса — эпителиальная клетка, соединяющаяся с соседними клетками при помощи десмосом и прикрепляющаяся к базальной мембране полудесмосомами. Кератиноциты образуют в эпидермисе несколько слоёв. Такое строение отражает постепенное (на протяжении приблизительно 30 дней) созревание кератиноцитов по мере их передвижения от базального слоя к поверхности кожи.

Базальный слой. Среди клеток базального слоя имеются стволовые клетки — родоначальницы пролиферативных единиц эпидермиса. Стволовая клетка характеризуется высокой митотической активностью, низкой вероятностью вступления в терминальную дифференцировку, выраженной экспрессией интегринов  $\beta 1$  и адгезионной способностью. Её дочерний кератиноцит образует вторую субпопуляцию пролиферирующих клеток эпидермиса, проходит от 3 до 5 циклов деления с последующей дифференцировкой.

Слой шиповатых клеток образован полигональными клетками с многочисленными отростками. Базальный и слой шиповатых клеток образуют мальпигиев слой (ростковый слой эпителия). Шиповатые клетки имеют гранулы, окружённые мембраной. Содержимое этих гранул освобождается в межклеточное пространство и скрепляет клетки между собой. Эти клетки, как и базальные, синтезируют десмоплакины, десмоглеины и десмоколлины — белки, входящие в состав десмосом.

Зернистый слой состоит из уплощённых клеток, в цитоплазме которых имеются голубоватые гранулы кератогиалина, пучки промежуточных филаментов, а также гранулы, аналогичные гранулам шиповатых клеток. Гранулы кератогиалина не окружены мембраной. Это — скопления промежуточных филаментов (цитокератин), соединённых белками, богатыми гистидином и цистином. В состав гранул кератогиалина входят специфические для кератиноцитов белки (например, лорикрин, инволюкрин). При рестриктивной дермопатии в кератиноцитах имеются аномальные гранулы кератогиалина и отсутствуют кератиновые филаменты.

Роговой слой образован плотно упакованными безъядерными роговыми чешуйками (корнеоциты, или сквамы), имеющими форму 14-гранной фигуры. В норме чешуйки не содержат ядер, но они присутствуют при паракератозе — аномалии, характеризующейся нарушением ороговения эпидермиса. Из всех слоёв эпидермиса наименее проникаем роговой слой. В предельно узких пространствах между образующими его роговыми чешуйками обнаружены холестерин, его эфиры, керамиды и свободные жирные кислоты. Наличие межклеточного липидного матрикса в роговом слое определяет проницаемость кожи для липофильных веществ. Роговая чешуйка окружена оболочкой, содержащей нерастворимые белки инволюкрин и лорикрин, которые ковалентно связаны с плазмолеммой.

Кератиноциты служат мишенями многочисленных гормонов и факторов роста. Наибольшее значение имеют эпидермальный фактор роста EGF, фак-

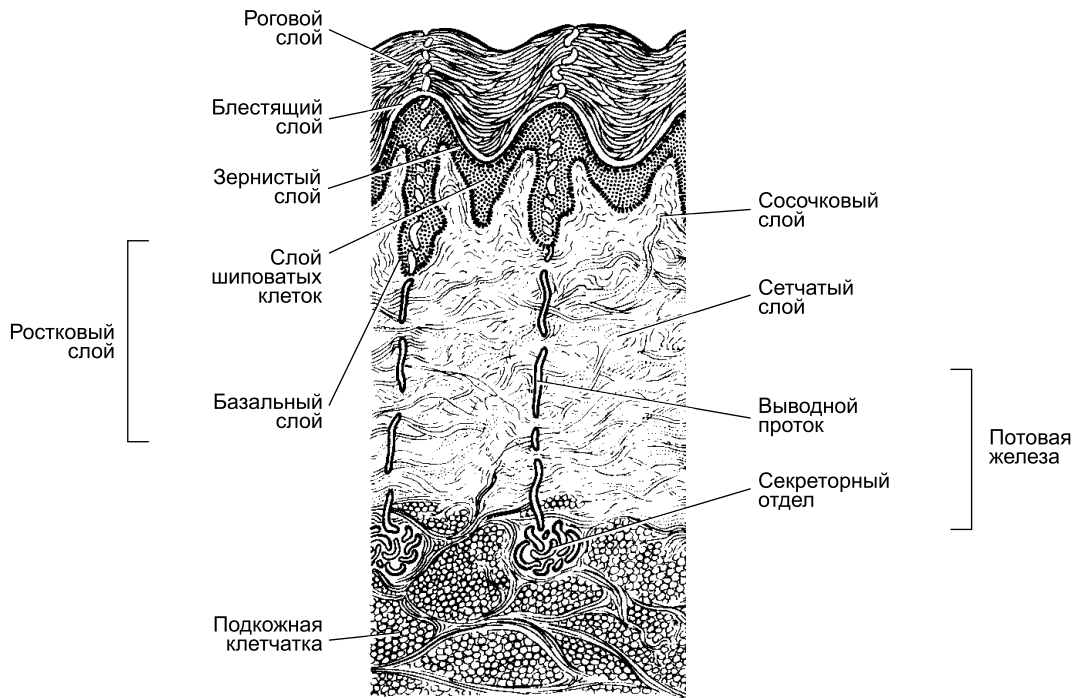


Рис. 25-1. Строение толстой кожи, для которой характерен толстый эпидермис с выраженным роговым слоем. Толстая кожа не содержит волосяных фолликулов и сальных желёз [105].

тор роста кератиноцитов (фибробластов фактор роста FGF7) и ТФР $\alpha$ , стимулирующие митозы кератиноцитов. Аналогичным действием обладает вещество Р, выделяющееся из терминалей чувствительных нервных волокон. 1 $\alpha$ ,25-Дигидроксихолекальциферол (кальцитриол) подавляет в кератиноцитах синтез ДНК и стимулирует терминальную дифференцировку. Применение кальцитриола при псориазе, когда нарушается процесс дифференцировки кератиноцитов и усиливается их пролиферация, даёт положительный лечебный эффект.

**Меланоциты** — пигментобразующие клетки — расположены среди клеток базального слоя. Меланоциты происходят из нервного гребня и синтезируют меланины, заключённые в специальные пузырьки — меланосомы.

**Клетки Лангерханса** — фагоцитирующие клетки. Располагаются случайным образом среди клеток всех слоёв эпидермиса. Имеют костномозговое происхождение и относятся к системе мононуклеарных фагоцитов. Клетки Лангерханса — Ag-представляющие клетки, несут на клеточной мембране гликопротеины МНС классов I и II и участвуют в иммунном ответе. Кожа рассматривается как полноценный иммунный орган; известна, например, концепция лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей, — SALT (Skin Associated Lymphoid Tissue) [74]. Кожа обладает антигенпредставляющими клетками, рециркулирующими лимфоцитами с набором рецепторов, обеспечивающих аффинитет к коже, и эпителиальным компонентом, продуцирующим каскад цитокинов, благодаря которым происходят пролиферация и дифференцировка лимфоцитов нужного подтипа и хемотаксис других иммунокомпетентных клеток. В совокупности это формирует иммунологическое обеспечение основных патологических реакций.

**Клетки Меркеля** — нейроэндокринные клетки; их точная функция неизвестна. Как и меланоциты, располагаются только среди клеток базального слоя эпидермиса. Клетка Меркеля соединяется с эпителиоцитами при помощи десмосом и формирует комплекс с нервными терминалями. Меланоциты, клетки Лангерханса и Меркеля имеют светлую цитоплазму и могут быть обнаружены только при помощи специальных методов окрашивания или ЭМ.

**Дерма** — соединительнотканная часть кожи — отделена от эпидермиса базальной мембраной. Содержит множество мелких кровеносных сосудов. Образована двумя слоями: сосочковым и сетчатым. В дерму погружены волосяные фолликулы, потовые и сальные железы. Потовые железы имеют собственные протоки, выводящие пот на поверхность кожи. Выводные протоки сальных желёз открываются в волосяную воронку. Дерма без резких границ переходит в подкожную жировую ткань.

**Сосочковый слой** дермы расположен под базальной мембраной эпидермиса и представлен рыхлой волокнистой соединительной тканью. В сосочковом слое присутствуют макрофаги, фибробласты, тучные клетки; небольшие пучки ГМК, не связанные с корнем волоса. Соединительная ткань содержит ретикулиновые, коллагеновые и эластические волокна.

**Сетчатый слой** образован плотной соединительной тканью. Условная граница между двумя слоями собственной кожи проходит на уровне расположения концевых отделов сальных желёз.

Нормальный кожный покров в максимальной степени отражает те задачи, которые должен

выполнять этот пограничный с внешней средой орган для поддержания гомеостаза организма.

Адаптационные возможности кожи в отношении многообразных экзо- и эндогенных воздействий чрезвычайно велики, что находит отражение в ряде её уникальных свойств, таких как механические, теплообменные, бактерицидные, сенсорные и т.д.

Превышение порога адаптационных свойств кожи под воздействием факторов внешней и внутренней среды ведёт к развитию патологических процессов самого различного типа. В коже, как в специализированной ткани, могут возникать и развиваться все известные стереотипные патологические процессы — воспаление во всех его вариантах, дистрофии, генетические нарушения, опухолевый рост и т.д.

Сложная морфо-функциональная организация кожи (вероятно, самая сложная среди пограничных органов) предопределяет чрезвычайное разнообразие клинических проявлений различных патологических процессов (по разным источникам, их насчитывают многие сотни), трудно поддающихся систематизации. В дерматологии часты ситуации, когда клинически схожие элементы имеют различную патогистологическую характеристику и наоборот, что делает гистологический контроль особенно актуальным.

В дерматологии примат клинических характеристик традиционно ставят во главу угла при классификации нозологических форм. В частности, выделяют [155] генодерматозы и болезни с наследственной предрасположенностью, буллёзные дерматозы, эритемато-сквамозные и папулёзные дерматозы, сосудистые заболевания кожи, инфекционные и неинфекционные пустулёзные заболевания, заболевания соединительной ткани кожи, атрофии кожи, опухолевые процессы.

## ПЕРВИЧНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ

Чрезвычайное разнообразие клинических проявлений патологических процессов в коже делает актуальной чёткую идентификацию первичного элемента, определение которого задаёт начало процессу диагностики в правильном направлении.

### Клинические первичные элементы

Клинические первичные элементы: **пятно** (лат. *macula*) — очаг, не выступающий над уровнем кожи и отличающийся по окраске; **папула** (лат. *papula* — узелок) — очаг до 1 см, солидного или кистозного характера, выступающий над уровнем кожи; **бляшка** (фр. *plaque*) — элемент, выступающий над уровнем кожи более 1 см, часто

результат слияния папул; **лихенификация** (лат. *lichenificatio*) — очаг утолщённой кожи с подчеркнутым кожным рисунком; **пурпура** (лат. *purpura* — пурпурный цвет) — окрашенная в результате кровоизлияния в красный цвет кожа; **волдырь** (лат. *urtica*) — временная папула или бляшка розового цвета, часто с псевдоподиями по периферии, бледнеющая при диаскопии, возникает вследствие повышенной проницаемости капиллярной стенки и экстравазации серозного экссудата.

### Клинико-патогистологические элементы

К элементам, которые имеют и клиническую, и патогистологическую характеристику, относятся: **абсцесс** (лат. *abscessus* — нарыв) — скопления нейтрофилов в любых структурах кожи в ответ на микробную инвазию или другие агенты; фолликулярный абсцесс — **фурункул** (лат. *furunculus*); слияние нескольких фурункулов — **карбункул** (лат. *carbunculus* — уголёк); **везикула** (лат. *flare* — пузырьёк) — скопление жидкости в или под эпидермисом; **пузырь** (лат. *bulla* — полость) — пузырьный элемент размером 1 см и более, расположенный внутри или под эпидермисом; **корка** (лат. *crusta*) — выпот плазмы, содержащий различные форменные элементы крови, кератиноциты, паракератотические чешуйки, фибрин, бактерии; **эрозия** (лат. *erosio* — разъедание) — частичное или полное отсутствие эпидермиса; **пустула** (лат. *pustula* — прыщ) — ограниченное скопление нейтрофилов и некротического детрита в эпидермисе, воронке фолликулов, реже выводном протоке потовых желёз; **чешуйка** (греч. *squama*) — скопления ороговевших клеток с явлениями орто- и паракератоза.

### Патогистологические элементы

Элементы, которые можно характеризовать только патогистологически: **цель** — пространство внутри или под эпидермисом, которое не содержит жидкости; **акантолиз** — потеря межклеточных контактов и образование свободных кератиноцитов округлой формы — акантолитических клеток; **акантоз** — увеличение толщины шиповатого слоя в результате гиперплазии и/или гипертрофии кератиноцитов; **балонирующая дистрофия** — внутриклеточный отёк эпидермиса и придатков; **дискератоз** — преждевременное ороговение кератиноцитов эпидермиса и придатков; **гипергранулёз** — увеличение числа рядов клеток зернистого слоя эпидермиса, воронки фолликула и верхней части протока потовой железы; **гиперкератоз** — увеличение толщины рогового слоя: не содержащий ядра — ортокера-

тотический гиперкератоз, содержащий ядра — паракератотический гиперкератоз; **спонгиоз** — межклеточный отёк эпидермиса и придатков.

## Наиболее распространённые заболевания кожи

### Псориаз

Псориаз (лишай чешуйчатый; МКБ: L40 Псориаз) — хронический рецидивирующий мультифакториальный наследственный дерматоз, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток. Идентифицировано не менее 7 локусов, определяющих чувствительность к заболеванию. Популяционная частота в России — 1,5%. Встречается одинаково часто у мужчин и женщин. Этот дерматоз характеризуется гиперпролиферацией кератиноцитов и воспалением с инфильтрацией активированными Т-хелперами, ПЯЛ, клетками Лангерханса и макрофагами с выделением медиаторов воспаления. Связь псориаза с определёнными аллелями HLA подтверждает гипотезу об его аутоиммунном генезе, 20-кратное увеличение риска возникновения псориаза установлено у носителей HLA-Cw6; при псориазе усиливается экспрессия нескольких низкомолекулярных белков, один из которых назван псориазином (I1 кД), белок содержит  $Ca^{2+}$ -связывающую последовательность и близок белку S100.

**Клиническая картина.** Мелкие пятна последовательно трансформируются в папулы, затем покрытые чешуйками бляшки, постепенно увеличивающиеся и сливающиеся в обширные по площади поражения. В зависимости от величины элементов различают точечный, каплевидный, монетовидный псориаз; от очертаний — кольцевидный, фигурный, серпигинозный и географический. Клинические разновидности: псориаз: ограниченный, распространённый, экссудативный, экзематозный, себорейный, ладоней и подошв, пустулёзный, артропатический и псориазическая эритродермия. При поскабливании элемента отмечают феномены «стеаринового пятна», терминальной плёнки и точечного кровотечения. Характерен симптом Кебнера — появление новых элементов на месте травмы, расчёса. Заболевание протекает в 3 стадии: прогрессирующая (появление новых элементов), стационарная (рост старых элементов), регрессирующая (разрешение в центре крупных бляшек или с периферии).

### Патоморфология (рис. 25-2 на вклейке)

**Ранняя стадия.** Незначительная периваскулярная, преимущественно лимфоцитарная инфильтрация, невыраженный отёк и расширенные и извитые капилляры сосочковой дермы, умеренно выраженный акантоз, увеличение числа митозов в надбазальном слое эпидермиса, некоторая спонгиозность с экзоцитозом единичных лимфоцитов в нижних отделах эпидермиса, в некоторых случаях спонгиозные и подроговые пустулы (микроабсцессы Мунро), очаговый гипогранулёз и паракератоз с нейтрофилами между чешуйками.

**Полностью развитый элемент.** Умеренные до выраженных периваскулярные и интерстициальные, преимущественно лимфоцитарные инфильтраты с примесью ПЯЛ и гистиоцитов, расширенные и извитые капилляры в дермальных сосочках, акантоз с удлинением и расширением на концах межсосочковых выростов, истончение эпидермиса над сосочками, незначительный спонгиоз в нижних отделах эпидермиса, возможны спонгиозные пустулы (микроабсцессы), отсутствие зернистого слоя в межфолликулярных участках эпидермиса, паракератоз на протяжении.

**Поздняя стадия.** Незначительная периваскулярная и интерстициальная лимфогистиоцитарная инфильтрация в дерме, расширенные извитые капилляры и лёгкая фиброплазия сосочковой дермы, неравномерный умеренно выраженный акантоз, надсосочковый эпидермис несколько истончён, очаговый гипергранулёз, особенно в зоне волосяных фолликулов.

### Красный плоский лишай

Красный плоский лишай (лишай Уилсона, истинный лишай; МКБ: L43 Лишай красный плоский; OMIM 151620 Лишай красный семейный) — хронический дерматоз неясной этиологии с папулёзными высыпаниями на коже и слизистых оболочках. Наблюдается во всех возрастных группах, чаще у женщин, с частотой от 0,72 до 2,4% среди других дерматозов. В части случаев происходит развитие ГЗТ на неизвестные Аг (в том числе при опухолевых процессах, билиарном циррозе, хронических гепатитах, язвенном колите, урологических инфекциях, СД).

**Основной клинический элемент** — полигональные, плоские, с гладкой поверхностью и центральным вдавлением папулы разнообразной цветовой гаммы — от слабо-розовых до фиолетовых. Патогномоничный признак — на поверхности некоторых папул заметен своеобразный сетчатый рисунок — сетка Уиккема, обусловленная неравномерным утолщением зернистого слоя эпидермиса, которая просматривается в глубине папулы после смачивания водой или смазывания маслом. Элементы могут группироваться в бляшки различного размера и формировать структуры различной конфигурации — линейной, кольцевидной, зостериформной.

**Клинические варианты:** классическая, или обычная, форма; гипертрофическая, или веррукозная, форма; атрофическая форма; пузырная форма; фолликулярный, или остроконечный, лишай; пигментная форма; эритематозная форма. Часто вовлекаются в процесс слизистые оболочки; их поражение может быть изолированным или сочетаться с поражениями кожи (у 17–57,7% больных). Частота поражения ногтей пластинок: от 5% до 15%, обычно проявляется при генерализованных формах.

#### **Патоморфология** (рис. 25-3 на вклейке)

При типичной форме характерны гиперкератоз, отсутствие паракератоза, гиперплазия и гипергранулёз зернистого слоя, акантоз «пилообразной» конфигурации, вакуольная дистрофия клеток базального слоя, диффузный полосовидный лимфоцитарный инфильтрат, тесно контактирующий с зоной базальной мембраны, что делает нечёткой дермо-эпидермальную границу, наличие различного количества меланофагов в инфильтрате, экзоцитоз единичных лимфоцитов в эпидермис, периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты с примесью меланофагов.

Для гипертрофической (веррукозной) формы типичны выраженный гиперкератоз с формированием роговых пробок в устьях волосяных фолликулов и углублениях папилломатозно изменённого эпидермиса, где могут иногда присутствовать паракератотические клетки; гиперплазия и гипергранулёз клеток зернистого слоя; акантоз межфолликулярного эпителия и выраженная гиперплазия фолликулярного эпителия в области воронки; густой инфильтрат с преобладанием лимфоцитов (особенно вокруг резко расширенных воронок волосяного фолликула).

Для атрофической формы характерна атрофия эпидермиса, сглаженность межсосочковых эпителиальных выростов, гиперкератоз и гипергранулёз выражены слабее, чем при классической форме, в дерме сплошной полосовидный инфильтрат отсутствует, имеются периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты (иногда с примесью меланофагов). Последних может быть очень много, что характерно для пигментной формы.

Пемфигоидная форма характеризуется атрофией эпидермиса при наличии гиперкератоза и гипергранулёза, скудными (в основном, периваскулярными) лимфоцитарными с примесью гистиоцитов инфильтратами, очагами гидропической дистрофии клеток базального слоя, сливающихся с формированием субэпидермальных щелей или пузырей.

Фолликулярный (остроконечный) лишай характеризуется незначительным утолщением межфолликулярного эпидермиса, скоплением роговых масс и гиперплазией зернистых клеток воронки фолликула, наличием единичных некротизированных кератиноцитов в эпителии фолликула, периваскулярными и перифолликулярными лимфоцитарными инфильтратами, особенно вдоль инфундибулярного сегмента фолликула с гидропической дистрофией кератиноцитов в зоне контакта.

#### **Болезнь Девержи**

Красный отрубевидный волосяной лишай Девержи (красный остроконечный лишай, универсальный многоформный кератоз, Девержи (DeVergie) остроконечный красный лишай; МКБ: L44.0 Птириаз красный волосяной отрубевидный; OMIM \*173200) — гетерогенное заболевание с фолликулярным гиперкератозом, отрубевидным шелушением, эритемой и кератодермией ладоней и подошв наследственного и приобретённого характера. Распространённость: 0,03% всех дерматозов. Болезнь возникает в любом возрасте, у мужчин несколько чаще, чем у женщин. В патогенезе предполагается патогенетическая роль недостаточности витамина А, обусловленная, в частности, дефектом ретинолсвязывающего белка; нарушение деятельности эндокринной и нервной системы.

**Клиническая картина.** Различают наследственную, возникающую в детском возрасте, и приобретённую формы. Клинически и гистологически они сходны, но последняя протекает тяжелее. Первоначально эритемато-сквамозные очаги возникают на волосистой части головы. Спустя месяцы и годы возникают остроконечные фолликулярные папулы желтовато-красного цвета, с роговой верхушкой на эритематозном основании. В центре папулы извитой пушковый волос. Элементы могут сливаться в бляшки, покрывающие обширные поверхности тела. В некоторых случаях развивается универсальная эритродермия. На ладонях и подошвах пластинчатый гиперкератоз, изредка глубокие болезненные трещины, исчерченность, помутнение, ломкость ногтей пластинок.

**Патогистология.** В эпидермисе неравномерный акантоз, гиперкератоз, очаговый паракератоз, формирование роговых пробок в устьях волосяных фолликулов. Гиперплазия зернистого слоя с вакуолизацией кератиноцитов. В роговых чешуйках высокое содержание липидов. В верхних отделах дермы отёк, сосуды дермы с расширенными просветами и периваскулярными лимфоцитарными инфильтратами.

#### **Почесуха**

Термин «почесуха» (МКБ: L28.1 Почесуха узловатая; L28.2 Почесуха; L28.2 Другая почесуха) применяют для обозначения зудящей папулы, клинического синдрома и самостоятельных нозологических форм с зудящими высыпаниями. Синонимы и близкие понятия: пруриго, детская почесуха (строфулюс), почесуха взрослых (простая, временная), узловатая почесуха.

Острая почесуха чаще возникает у молодых женщин. Этиология не выяснена.

**Клиническая картина.** Различают острую и хроническую почесуху. Для острой формы характерно появление сильно зудящих мелких узелков цвета кожи или бледно-розовой окраски с микровезикулами, в основном на коже разгибательных поверхностей предплечий, голеней, на коже живота и ягодиц. В результате расчёсов элементы покрываются корками. Процесс может переходить в хроническую форму с периодическими обострениями. При узловой почесухе на коже нижних конечностей крупные полушаровидные папулы, покрытые корками, нередко с гиперкератотическими наслоениями на поверхности. После разрешения элементов остаются гиперпигментация и рубцы.

**Патогистология.** При острой форме заболевания: акантоз, гиперкератоз, спонгиоз, везикулы в верхних отделах эпидермиса. В сосочковой и верхних отделах сетчатой дермы: периваскулярные лимфоцитарные (с примесью нейтрофилов и эозинофилов) инфильтраты. При хронической форме акантоз выражен умеренно, спонгиоз с формированием мелких везикул, в дерме умеренные периваскулярные, преимущественно лимфоцитарные инфильтраты. В элементах с расчёсами дефект эпидермиса может быть на всю его толщину, с признаками частичной или полной репарации и выраженной воспалительной реакцией в дерме. Корки, покрывающие места эксфолиации, содержат детрит из распавшихся клеток воспалительного инфильтрата. При узловой почесухе акантоз наиболее выражен и может сопровождаться неравномерно выраженным папилломатозом и гиперкератозом. В дерме периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, явления интерстициального фиброза и гиперплазии нервных волокон.

### Мастоцитоз

Мастоцитоз (пигментная крапивница, мастоцитоз пятнистый; МКБ: Q82.2 Мастоцитоз; OMIM 154800, 248910) — заболевание органного или системного характера с избыточным содержанием тучных клеток. Встречается в 0,1–1,0 случае на 1000 дерматологических больных, одинаково часто у мужчин и женщин, кожная форма мастоцитоза чаще возникает у детей. Для патогенеза важное значение имеет дегрануляция тучных клеток под воздействием иммунных (IgE) и неиммунных факторов — ЛС, микробных токсинов,

физических, химических, психоэмоциональных воздействий.

**Клиническая картина.** Различают поражения кожных покровов (практически 90% больных мастоцитозом), поражения кожи и костей, системный мастоцитоз с поражением кожи, системный мастоцитоз без поражения кожи, злокачественный лейкоэмический мастоцитоз (экспрессия протоонкогена *c-kit* — OMIM 164920, 4q12 — фактора роста тучных клеток).

*Крапивница пигментная* — самая частая форма мастоцитоза кожи. Первоначально возникают зудящие пятна розовато-красного цвета, затем трансформируются в волдыри и разрешающиеся формированием стойких буро-коричневых пятен и присоединением папулёзных элементов. Сыпь может распространиться на всю поверхность кожи (исключая ладони и подошвы), иногда с развитием эритродермического состояния. Воздействие различных физических факторов могут сопровождаться отёком и зудом (феномен Дарье–Унны при механическом трении элемента).

*Мастоцитоз узловатый* возникает обычно у детей в первые 2 года жизни. Различают ксантелазмоидную, многоузловатую и узловато-сливную разновидности.

*Мастоцитоз диффузный* — крупные очаги в подмышечной, паховой и ягодичной областях, плотной (деревянистой) консистенции, желтовато-коричневой окраски. Поверхностные трещины, изъязвления. Сильный зуд. Со временем могут трансформироваться в системный процесс.

*Мастоцитомы* развивается в первые недели жизни ребёнка. Бляшка диаметром 2–6 см, возвышающаяся над поверхностью кожи, упругой консистенции, с пористой поверхностью.

*Мастоцитоз эритродермический* — кожные проявления системного мастоцитоза.

*Телеангиэктазия пятнистая стойкая* — различной величины пятна, состоящие из телеангиэктазий на пигментированном фоне.

*Буллёзный мастоцитоз* как самостоятельная форма рассматривается. Может предшествовать или сопутствовать элементам мастоцитоза у детей.

**Патоморфология.** Прослеживается определённая корреляция между характером клинического элемента и особенностями распределения тучных клеток в дерме. При пятнисто-папулёзных и телеангиэктатических элементах тучные клетки располагаются вокруг сосудов поверхностного сосудистого сплетения, их количество невелико. Для более чёткого их выявления необходима дополнительная окраска толуидиновым синим. В бляшечных и узелковых элементах массивные скопления тучных клеток могут располагаться не только во всей дерме, но и в подкожной жировой ткани. При диффузной



форме мастоцитоза тучные клетки формируют густые полосовидные инфильтраты в верхних отделах дермы. Помимо тучных клеток, в инфильтратах могут присутствовать в различных количествах лимфоциты и эозинофилы. Довольно выраженный отёк сосочковой дермы, который при пузырьных формах мастоцитоза сопровождается возникновением везикул и пузырей, изначально расположенных под эпидермисом (по мере регенерации эпителия превращаются во внутриэпидермальные). В содержимом пузырей могут присутствовать единичные тучные клетки и эозинофилы.

### Красная волчанка

Волчанка — собирательный термин для обозначения ряда заболеваний различной этиологии, протекающих с поражением кожи. Термин «волчанка» (*lupus*) ранее применяли для описания эрозий кожи (напоминают волчьи укусы). В отечественной литературе различают волчанку обыкновенную (*l. vulgaris*, волчанка туберкулёзная), волчанку красную (*l. erythematosus*) и волчанку озноблённую (*l. pernio*) с дальнейшими подразделениями.

Красная волчанка (МКБ: L93 Красная волчанка) — системное заболевание соединительной ткани аутоиммунного характера с выраженной фоточувствительностью и полиморфизмом клинических проявлений. Возникает в любом возрасте, чаще болеют женщины молодого возраста. В патогенезе — широкий спектр нарушений иммунного гомеостаза. Хроническая красная волчанка включает ограниченные (дискоидные — МКБ: L93.0 Дискоидная красная волчанка) и множественные (диссеминированные) формы; СКВ включает острую и подострую формы.

### Клиническая картина

Дискоидная форма встречается наиболее часто. Стимулирующими факторами являются инсоляция, обморожение, механические воздействия. Преимущественная локализация — открытые участки лица и тела. Характерные признаки: эритема, гиперкератоз, атрофия. Первоначально возникают 1–2 эритематозных, с чётким контуром пятен. На лице пятна могут формировать контуры «бабочки». Позднее наступает фаза инфильтрации и шелушения с формированием остроконечных чешуек в устьях расширенных пор. В стадии атрофии поражённая кожа в центре очага истончена, депигментирована с множественными телеангиэктазиями. По периферии очага сохраняются инфильтрация и гиперпигментация. На волосистой части головы остаются очаги стойкого облысения. Клинические варианты дискоидной волчанки: *пигментная, гиперкератотическая (веррукозная), опухолевидная (тумидная), себорейная, мутилирующая*.

Для диссеминированной красной волчанки характерны множественные очаги с характерной триадой признаков (эритема, гиперкератоз, атрофия). Редким клиническим вариантом является глубокая красная волчанка, при которой (наряду с типичными дискоидными очагами или без них) в подкожной жировой ткани формируются плотные подвижные узловатые образования.

СКВ возникает изначально или как результат прогрессии кожных форм. В зависимости от преобладающей клинической симптоматики различают кожно-суставную, почечную, лёгочную, неврологическую, сердечно-сосудистую, гематологическую, печёночную формы.

### Патогистология

Изменения при дискоидной форме соответствуют стадийности процесса. Для ранних этапов острой стадии характерны отёк и сосудистые изменения в виде расширения просветов капиллярного русла, отёка эндотелия, очаговой экстравазации эритроцитов, нерезко выраженной периваскулярной инфильтрации с преобладанием лимфоцитов и некоторого количества нейтрофилов. Выражена гидропическая дистрофия клеток базального слоя эпидермиса. Для хронической стадии характерны истончение эпидермиса, гиперкератоз с формированием пробок в устьях волосяных фолликулов и потовых желёз, гидропическая дистрофия клеток базального слоя, периваскулярные и перифолликулярные инфильтраты, содержащие лимфоциты и плазматические клетки. Эпителиальный покров волосяных фолликулов может быть сильно повреждён; стержни волос, как правило, отсутствуют. В очагах скопления клеточного инфильтрата происходит отёк и деструкция коллагеновых волокон. Стенки сосудов утолщены, структура их гомогенизирована, имеет ШИК-положительную реакцию. Может наблюдаться ряд дополнительных гистологических признаков: при бородавчатых формах резко выраженный гиперкератоз, иногда с папилломатозом; пигментация очагов обычно сопровождается выраженной гидропической дистрофией с недержанием пигмента. При опухолевой (тумидной) разновидности (наряду с типичными изменениями в эпидермисе) имеются густые очаговые лимфоцитарные инфильтраты, местами формирующие фолликулярные структуры в дерме и подкожной жировой ткани. Базальная мембрана утолщена, при иммунофлюоресцентной микроскопии в ней определяют IgG, IgM, C3 и C1q. При пемфигоидном варианте в результате выраженной гидропической дистрофии базальных клеток формируются субэпидермальные щели, везикулы, пузыри.

При диссеминированной форме гистологические изменения сходны, но выражены гораздо интенсивнее. При глубокой форме эпидермис без особенностей, в нижних отделах дермы и подкожной жировой ткани изменения по типу панникулита с преобладанием лимфоцитов, плазматических клеток и примесью эозинофилов, очагами некроза и гиалинизацией септ.

При системной форме на ранних этапах незначительные сосудистые изменения. В дальнейшем картина напоминает таковую при дискоидной форме, но с более выраженными изменениями соединительной ткани и сосудов по типу пролиферативно-деструктивных васкулитов. В эритематозных очагах массивные отло-

жения фибрина в виде эозинофильных масс вокруг сосудов и между пучками коллагеновых волокон. Мукоидный отёк основного вещества вызывает утолщение коллагеновых волокон и меняет их тинкториальные свойства — жёлтый цвет при окраске пикрофуксином, метахромазия при окраске толуидиновым синим. Следующим этапом является фибриноидное набухание с резким повышением сосудистой проницаемости и деструкцией коллагеновых волокон и межучасточного вещества. Волокна дают резко положительную ШИК-реакцию. Изменения в подкожной жировой ткани сходны с таковыми при глубокой форме.

### СКЛЕРОДЕРМИЯ

Склеродермия (МКБ: М34 Системный склероз; L94 Другие локализованные изменения соединительной ткани) — термин для описания ряда заболеваний кожи, характеризующихся её диффузным или ограниченным уплотнением с последующим развитием фиброза и атрофией поражённых участков. Заболевание развивается в любом возрасте, чаще у женщин; частота: 32–45 случаев на 100 000 населения. В качестве пускового механизма рассматривается аутоиммунный процесс на Ag, предположительно содержащий компоненты базальной мембраны, коллагена типа IV. Избыточное накопление фибронектина является хемоаттрактантом для фибробластов, что ведёт к повышенному синтезу коллагена типов I и III. Различают ограниченные формы (бляшечная, линейная, болезнь белых пятен) и системную склеродермию (диффузная и CREST-синдром).

**Клиническая картина.** Очаги склеродермии проходят 3 этапа — эритемы, уплотнения кожи и атрофии. Первоначально пятно или несколько пятен имеют розовато-красный оттенок с венчиком фиолетового цвета по периферии. Позже в центре очага появляется уплотнение с изменением цвета на желтовато-сероватый. Уплотнение может быть разной степени выраженности и сопровождаться по мере разрешения процесса атрофией кожи, жировой и мышечной ткани. Редкой разновидностью ограниченной склеродермии являются буллёзная и эрозивно-язвенная формы.

**Патоморфология.** На ранних (воспалительных) этапах заболевания характерны умеренные периваскулярные и стромальные инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов, некоторого количества плазматических клеток и эозинофилов. Инфильтраты преимущественно локализуются в нижних отделах дермы, в септах подкожной жировой ткани, вокруг пило-себационных комплексов, потовых желёз, периферических нервов. В подкожной жировой ткани встречаются очаги вновь синтезированных коллагеновых волокон. В сетчатой

дерме пучки коллагеновых волокон увеличены в объёме и более интенсивно окрашиваются гематоксилин-эозином. В стадии уплотнения признаки воспаления сменяются процессами фиброзирования. При глубоком распространении процесса подкожная жировая ткань и жировая ткань, окружающая структуры потовых желёз, замещаются волокнами коллагена. В результате количество придатков кожи резко снижается, а оставшиеся смещены выше обычного для них уровня. Пучки коллагена сетчатой дермы резко утолщены, плотно прилегают друг к другу, гиалинизированы, структурный их рисунок стёрт, они плохо окрашиваются гематоксилин-эозином. Коллагеновые волокна сосочковой дермы гомогенизированы. Нормальная структура эластики резко изменена из-за выраженной фрагментации в нижних отделах дермы и полной атрофии в сосочковой дерме. Количество сосудов между пучками коллагеновых волокон резко уменьшено, стенки их утолщены, фиброзированы, просветы сужены. В редких случаях буллёзной формы склеродермии пузыри располагаются субэпидермально. При системной склеродермии гистологические изменения сходны с таковыми при ограниченной форме, что делает дифференциальный диагноз практически невозможным. Однако сосудистые изменения (в частности, при феномене Рейно) выражены гораздо значительнее.

### КОЛЬЦЕВИДНАЯ ГРАНУЛЕМА

При кольцевидной гранулёме (МКБ: L92.0 Гранулёма кольцевидная) предполагается важная роль инфекционно-аллергического и токсикоаллергического механизмов у лиц, страдающих туберкулёзом, ревматизмом, эндокринопатиями. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, несколько чаще у мужчин среднего возраста. Основные элементы: кожные и подкожные узелки.

**Клиническая картина.** Мономорфная сыпь из чётко отграниченных узелков различного уровня залегания, полушаровидной формы, розоватого оттенка или цвета нормальной кожи, плотноватой консистенции, диаметром до 5 мм. По мере периферического роста и инволюции в центре формируются очаги кольцевидной, овальной или полициклической конфигурации. Преобладающей локализацией являются тыльные поверхности кистей и стоп, реже область коленных и локтевых суставов, шеи, предплечий, ягодиц. Помимо типичных высыпаний, отмечены эритематозные, перфорирующие, подкожные, туберозные и лихеноидные формы.

**Патоморфология.** На ранних этапах заболевания: редкие лимфогистиоцитарные инфильтраты вокруг поверхностных и глубоких сосудов; в сетчатой дерме мелкие, палисадной конфигурации скопления гистиоцитов, в этих очагах определяется муцин. В зрелых элементах: чётко отграниченные очаги деструкции соединительной ткани в окружении гистиоцитов с палисадной ориентацией или располагающихся между волокнами коллагена и клетками гранулематозного воспаления. В центральных отделах очага могут наблюдаться скопления муцина, фибрина, разрушенного коллагена, нейтрофилов и ядерной «пыли». Степень деструкции может быть различной — от полного некроза до различной степени дистрофии типа мукоидного набухания. Эпидермис над очагами с признаками небольшого спонгиоза и очагового паракератоза.

При подкожной форме: скопления гистиоцитов с палисадной ориентацией находятся либо в септах подкожной жировой ткани, либо в самих жировых дольках. В центральной части гранулём много муцина, фибрина, разрушенного коллагена, ядерной «пыли». По периферии гранулём могут присутствовать грануляционная ткань с полиморфно-клеточным инфильтратом или очаговые скопления лимфоцитов.

При перфорирующей форме материал из центральной части гранулёмы подвергается экструзии через эпидермис на поверхность кожи. Эпидермис при этой форме подвергается изъязвлению.

### Липоидный некробиоз

Липоидный некробиоз (дислипозидоз кожи; МКБ: L92.1 Некробиоз липоидный, не классифицированный в других рубриках) — хроническое заболевание кожи, связанное с обменными нарушениями и сопровождающееся отложениями липидов в очагах некробиоза в дерме. Заболевание развивается в любом возрасте, чаще болеют женщины (3:1) в возрасте 20–40 лет. Этиология неизвестна. В патогенезе предполагают существенную роль нарушений углеводного (СД) и липидного обмена, ангиопатий. Основные кожные элементы: пятна, узелки, бляшки, язвы.

**Клиническая картина.** Чаще всего поражаются кожа лодыжек, реже верхних конечностей, туловища. Пятнистые и узелковые элементы с признаками периферического роста образуют выступающие над поверхностью кожи бляшки овальных или полициклических очертаний диаметром 2–10 см. Центр бляшек буровато-желтоватого оттенка с некоторым западением и телеангиэктазиями. По мере эволюции возникают склеродермоподобные уплотнения, атрофия, иногда изъязвления. Липоидный некробиоз может напоминать кольцевид-

ную гранулёму. Из редких форм отмечают папулёзную, пятнистую, папуло-некротическую и саркоидоподобную формы.

### Патоморфология

На ранних этапах заболевания основные изменения отмечаются в сосудистом русле в виде тромбоза некоторых сосудов средних и глубоких отделов сетчатой дермы, дистрофических изменений коллагеновых волокон и очагов некроза эпителиальной выстилки придатков кожи в зоне тромбоза, инфильтрации нейтрофилами септ подкожной жировой ткани, периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрации с примесью нейтрофилов в поверхностных и глубоких отделах.

В полностью сформированном элементе эпидермис истончён, со сглаженными межсосочковыми выростами. На всех уровнях сетчатой дермы и в септах подкожной жировой ткани очаги некробиоза коллагеновых волокон. Вокруг некротических очагов радиально расположенные гистиоциты с примесью различного числа гигантских многоядерных клеток и лимфоцитов в периферических отделах. Окраска суданом III выявляет в очагах некробиоза отложения липидов. Вокруг сосудов поверхностного и глубокого сплетения лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью плазматических клеток.

В старых элементах эпидермис истончён, утолщённые, плотно расположенные пучки коллагена, особенно в нижних отделах дермы и в септах подкожной жировой ткани. Слабо выраженные лимфогистиоцитарные периваскулярные и внутрисептальные инфильтраты. Нерезко выраженная инфильтрация гистиоцитами нижних отделов дермы.

**Дифференциальная диагностика.** 1. Кольцевидная гранулёма характеризуется отложениями в очагах дистрофии коллагена гликозаминогликанов, которые при окраске толуидиновым синим дают метакроматическое окрашивание. 2. Ревматоидный узелок характеризуется массивными отложениями фибрина, окружённого тонким ободком из гистиоцитов, расположенных палисадно. 3. Некробиотическая ксантогранулёма характеризуется наличием большого числа эпителиоидных клеток и гистиоцитов с «пенистой» цитоплазмой, расположенных палисадно вокруг зоны дистрофии коллагеновых волокон, и наличием большого количества внеклеточных липидов, массивным некрозом клеток воспалительного инфильтрата и адипоцитов.

### Истинная пузырчатка

Пузырчатка истинная (МКБ: L10 Пузырчатка; L10.0 Пузырчатка обыкновенная; L10.1 Пузырчатка вегетирующая; L10.2 Пузырчатка листовидная; L10.4 Пузырчатка эритематозная; OMIM 169610 Пузырчатка обыкновенная семейная; OMIM #169600 Пузырчатка хроническая доброкачественная [болезнь Хейли–Хейли]) — хроническое и в части случаев

аутоиммунное заболевание с образованием аутоантител к гликопротеину кератиноцитов (см. статью «Десмоглеины»). Распространённость: до 1% всех кожных заболеваний. Возникает в любом возрасте, но чаще страдают лица 40–60 лет, женщины чаще, чем мужчины.

**Клиническая картина.** Различают пузырчатку обычную, листовидную, себорейную (эритематозная, синдром Сенира —Ашера), вегетирующую. Заболевание начинается с появления на неизменённой коже или слизистой оболочке полости рта пузырей, которые быстро увеличиваются в размерах, а их стенки становятся дряблыми. У 60% больных процесс начинается и длительное время ограничивается слизистыми оболочками полости рта, имитируя стоматит. На месте повреждённых пузырей возникают болезненные эрозии. Последние могут появляться при механическом трении неизменённой кожи (симптом Никольского). В мазках—отпечатках с эрозированной поверхности обнаруживают акантолитические клетки. Эрозии быстро эпителизируются, оставляя после себя пигментированные пятна. Для себорейной пузырчатки характерно появление небольших пузырей на волосистой части головы, лице, спине, груди. Пузыри быстро ссыхаются в желтоватые корки, покрывающие эрозии, однако акантолитические клетки выявляются не всегда. При листовидной пузырчатке развивается эритематозно-сквамозный крупнопластинчатый дерматоз. Симптом Никольского резко положительный. При вегетирующей пузырчатке на эрозированной поверхности возникают обильные, иногда кровотокающие вегетации.

**Патогистология.** Процесс начинается с межклеточного отёка и деструкции десмосом в надбазальных слоях эпидермиса. Между кератиноцитами возникают микрощели и микровезикулы. Клетки базального слоя не теряют связи с базальной мембраной. Надбазальные щели и пузыри формируются и в эпителии волосяных фолликулов. В полости пузыря видны единичные и группы акантолитических клеток округлой формы с крупными пузырьковидными ядрами и бледной цитоплазмой. По мере эпителизации дно пузыря становится многослойным. Воспалительные изменения в подлежащей дерме выражены слабо. При прямой иммунофлюоресцентной микроскопии: чёткое свечение IgG и C3-компонента комплемента в межклеточных промежутках эпидермиса. При вегетирующей пузырчатке — выраженный акантоз, папилломатоз и внутриэпидермальные микроабсцессы из эозинофилов. При листовидной пузырчатке

акантолиз происходит в верхних слоях эпидермиса — зернистом и подроговом. Иногда роговой слой отслаивается без формирования пузыря. Щели могут формироваться и в средних отделах эпидермиса, следствием чего может быть надбазальная отслойка. При эритематозной пузырчатке изменения сходны с таковыми при листовидной. В старых элементах выявляется фолликулярный гиперкератоз с акантолизом и дискератозом в зернистом слое.

### Пемфигоид буллезный

Буллезный пемфигоид (неакантолитическая пузырчатка, пузырчатка хроническая доброкачественная, пемфигоид, пузырчатка вульгарная доброкачественная; МКБ: L12.0 Буллезный пемфигоид) — хронический доброкачественный аутоиммунный (?) неакантолитический пузырный дерматоз. Заболевание редкое, достоверной статистики нет; возникает в любом возрасте, чаще у лиц 60 лет и старше (дерматит герпетический сенильный), женщины болеют чаще мужчин (пемфигоид беременных, герпес беременных [МКБ: O26.4 Герпес беременных] — редкое заболевание [1:4 000–50 000 беременных]), характеризующееся образованием субэпидермальных пузырьков, возникающее во время беременности и послеродовом периоде.

**Клиническая картина.** На коже с эритематозно-отёчным фоном нижних конечностей, живота, реже слизистой оболочки полости рта возникают пузыри с напряжённой стенкой и прозрачным содержимым. После вскрытия пузырей образуются эрозии без тенденции к периферическому росту. Выделяют 3 типа буллезного пемфигоида — локализованный, везикулёзный и вегетирующий. При генерализации процесса клиническая картина полиморфная: очаги эритемы, свежие пузыри, эрозии с частичной эпителизацией. Симптом Никольского отрицательный. В мазках-отпечатках нет акантолитических клеток.

**Патогистология:** на начальном этапе резкий отёк дермы, под эпидермисом формируются многочисленные микровезикулы, которые — сливаясь — формируют пузырь, его крышей является полнослойный эпидермис. В более старых элементах пузырь оказывается внутриэпидермальным. В полости пузыря могут быть различные клеточные элементы — нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, а также нити фибрина. В зависимости от видимых изменений кожи, на которой возник пузырь, клеточная инфильтрация в дерме может быть выражена слабо или достаточно ин-

тенсивно с наличием значительного числа лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и признаками васкулита. Прямая иммунофлюоресцентная микроскопия выявляет отложения IgG и C3-компонента комплемента на базальной мембране.

#### ГЕРПЕТИФОРМНЫЙ ДЕРМАТИТ

Герпетиформный дерматит (полиморфный буллёзный дерматит, болезнь Дюринга; МКБ: L13.0 Дерматит герпетиформный; OMIM 601230) — хронический аутоиммунный буллёзный дерматоз с длительным рецидивирующим течением и герпетиформной группировкой элементов. Частота: 0,19–1,4% всех кожных заболеваний. Проявляется в любом возрасте, чаще у лиц 30–40 лет, при семейных формах чаще болеют женщины. Герпетиформный дерматит — полиэтиологический синдром, в части случаев рассматривается как проявление глютеновой целиакии (Ж, OMIM 212750) с экспрессией Ag HLA DQA1\*0501 и B1\*0201.

**Клиническая картина.** Характерны полиморфные высыпания — уртикарные, папулёзные, папуло-везикулёзные, везикулёзные, на эритематозном фоне, реже — буллёзные элементы. Покрышка пузырей плотная, содержимое прозрачное, затем мутнеет. Элементы имеют тенденцию к группировке и герпетиформному расположению. Везикулы превращаются в пустулы, вскрываются с образованием эрозий, на поверхности которых формируются корки. На местах регрессирующей сыпи остаётся стойкая пигментация. Симптом Никольского отрицательный, в крови — эозинофилия. Течение длительное циклическое, часто сопровождается интеркуррентными заболеваниями. Некоторые авторы рассматривают герпетиформный дерматит как паранеопластический процесс.

**Патогистология.** На ранних этапах заболевания скопления нейтрофилов и эозинофилов в верхних отделах сосочковой дермы с последующим формированием микроабсцессов, в которых имеются также отложения фибрина, и развитием некроза. Субэпидермально над вершущками сосочков образуются щели. Поскольку связь межпапиллярных выростов эпидермиса с дермой сохраняется, первоначально пузырь имеет мультилокулярный характер. В дальнейшем эти связи нарушаются, пузырь становится унилокулярным. Покрышкой пузыря является сплошной эпидермис. В содержимом пузыря видны эозинофилы и фибрин. По мере репарации базального слоя пузырь становится внутридер-

мальным. В подлежащей дерме умеренно выраженный воспалительный инфильтрат из нейтрофилов, эозинофилов и ядерной «пыли». Прямая иммунофлюоресцентная микроскопия обнаруживает отложения IgA в зоне базальной мембраны и на вершинах сосочков, чаще гранулярного типа, реже — линейного.

#### Сифилис

**Клинические проявления.** Изъязвлённые папула или узелок шанкра при первичном сифилисе; папулы и узелки, иногда покрытые чешуйками или корочками при вторичном сифилисе; бляшки с изъязвлением или атрофией в центре при гуммоном третичном сифилисе. Элементы при вторичном сифилисе могут быть распространёнными, захватывать кожу ладоней и подошв. Поражения слизистых оболочек ведут к формированию широких кондилом.

#### Патогистология

**Первичный сифилис.** Шанкр — язва, покрытая фибрином и корками, грануляционная ткань в основании изъязвления, отёчность верхних отделов дермы, количество сосудов поверхностного сосудистого сплетения увеличено, просветы их расширены, частичный тромбоз венозного русла, густой диффузный инфильтрат из плазматических клеток, лимфоцитов, гистиоцитов, нейтрофилов.

**Вторичный сифилис.** При развёрнутой картине в элементе — явления умеренно выраженного акантоза, поверхностные и глубокие периваскулярные лимфо-плазмоцитарные инфильтраты, инфильтраты лихеноидного типа с преобладанием плазматических клеток и гистиоцитов, местами группы эпителиоидных клеток окружены лимфоцитами и плазматическими клетками, иногда отмечаются единичные нейтрофилы в дермальных инфильтратах и эпидермисе.

**Широкая кондилома** — акантоз и папилломатоз эпидермиса с наличием спонгиозных и подроговых пустул, густые периваскулярные полиморфные инфильтраты из лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов с примесью большого числа нейтрофилов.

**Третичный сифилис.** Формирование бугорков из эпителиоидных клеток (гистиоцитов), окружённых скоплениями лимфоцитов и плазматических клеток, некроз в центре некоторых бугорков, явления артериита.

#### ИХТИОЗЫ И ИХТИОЗИФОРМНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ

Ихтиозы (МКБ: Q80 Врождённый ихтиоз) и ихтиозиформные дерматозы (ихтиозиформные эритродермии) — гетерогенная группа генетических болезней ороговения; разновидность кератоза с поражением обширных участков или

всего кожного покрова. Частота наиболее распространенных форм наследственных болезней ороговения — 1:3 000—1:4 500 населения.

**Генетические аспекты.** В каталоге профессора Виктора МакКьюсика (OMIM) по состоянию на 1 августа 2002 г. зарегистрированы 33 наследственные формы ихтиоза, ихтиозиформных дерматозов и близких состояний. Лишь для некоторых из них установлен молекулярный дефект (например, недостаточность арилсульфатазы и трансглутаминазы). В подавляющем большинстве случаев в основе патогенеза заболевания находятся дефекты кератинизации.

Аутосомно-доминантные формы: OMIM 113800 Эритродермия буллезная ихтиозиформная врожденная Брока; OMIM 146590 Ихтиоз Кэрта—Маклина; OMIM 146600 Ихтиоз тяжелый; OMIM 146700 Ихтиоз обычный; OMIM 146720 Ихтиоз-синдром «щёки и брови»; OMIM 146750 Ихтиоз пластинчатый аутосомный доминантный; OMIM 146800 Ихтиоз буллезный.

Аутосомно-рецессивные формы: OMIM 211965 Синдром камптодактилии-ихтиоза; OMIM 212400 Врожденный ихтиоз и катаракта; OMIM 242100 Эритродермия ихтиозиформная врожденная небуллезная 1; OMIM 242150 Эритродермия ихтиозиформная, поражение роговицы, глухота; OMIM 242300 Ихтиоз пластинчатый 1; OMIM 242400 Ихтиоз врожденный с атрезией желчных протоков; OMIM 242500 Ихтиоз врожденный типа «арлекиновый плод»; OMIM 242510 Ихтиоз, алопеция, эктропион, умственное отставание; OMIM 242520 Ихтиоз, гепатоспленомегалия, дегенерация мозжечка; OMIM 242530 Ихтиоз, умственное отставание, почечная недостаточность; OMIM 242550 Ихтиоз, секущиеся волосы, амино-ацидурия; OMIM 258840 Ихтиоз с дефектами рта и пальцев; OMIM 270220 Ихтиоз, подобный синдрому Шёгрена—Ларссона, без поражения ЦНС и глаза.

X-сцепленные формы: OMIM 300001 Ихтиоз X-сцепленный без недостаточности сульфатазы стероидов; OMIM 308050 Врожденная гемидисплазия, эритродермия ихтиозиформная, дефекты конечностей; OMIM 308100 Ихтиоз X-сцепленный; OMIM 308200 Ихтиоз и мужской гипогонадизм; OMIM 308205 Ихтиоз фолликулярный, атрихия, синдром фотофобии.

Разные фенотипы: OMIM 601039 Синдром ихтиоза—умственного отставания с большими гранулами кератогиалина; OMIM 601277 Ихтиоз пластинчатый 2; OMIM 601952 Линейный кератоз с врожденным ихтиозом и склерозирующей кератодермией; OMIM 602400 Ихтиоз, фолликулярная атрофодермия, гипо-трихоз и гипогидроз; OMIM 602540 Ихтиоз с глухотой; OMIM 604777 Ихтиоз пластинчатый 3; OMIM 604781 Ихтиоз врожденный непластинчатый и неэритродермический; OMIM 606545 Ихтиоз пластинчатый 5.

### Ихтиоз обычный

Ихтиоз обычный (*ichthyosis vulgaris*; МКБ: Q80.0 Ихтиоз простой) проявляется переменными поражениями: от ограниченных участков сухо-

сти кожи и небольшого шелушения до генерализованных форм с крупными, плотно прикрепленными полигональными чешуйками. Распространенность: наиболее часто встречающаяся форма ихтиоза. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте, чаще всего по истечении первых 3 месяцев жизни.

**Клиническая картина.** Поражаются преимущественно разгибательные поверхности конечностей, в складках кожи изменения отсутствуют или выражены слабее. Обычно кожа покрыта мелкими полигональными чешуйками. Ладони из-за усиления папиллярного рисунка и углубления складок выглядят старческими; возможен нерезко выраженный ладонно-подошвенный гиперкератоз. Нередко сочетается с атопией.

**Патогистология.** Гиперкератоз, истончение или отсутствие зернистого слоя, истончение шиповатого слоя (представлен мелкими или крупными клетками с явлениями вакуолизации). Гиперкератоз часто распространяется и на волосные фолликулы, что клинически проявляется фолликулярным гиперкератозом. В базальном слое возможно увеличение меланина. Митотическая активность нормальна или снижена. Количество волосных фолликулов уменьшено, сальные железы атрофичны. В дерме: увеличение числа мелких сосудов, редко выявляются небольшие периваскулярные инфильтраты из лимфоидных клеток и тканевых базофилов.

### Ихтиоз X-сцепленный

Ихтиоз, сцепленный с X-хромосомой (*ichthyosis nigricans*; МКБ: Q80.1 Ихтиоз, связанный с X-хромосомой [X-сцепленный ихтиоз]), проявляется формированием массивных гиперкератотических наслоений бурого цвета. Встречается с частотой 1:6000. Полная клиническая картина наблюдается только у мужчин. Может существовать с рождения, но чаще проявляется в первые недели или месяцы жизни.

**Клиническая картина.** Крупные, буроватые, плотно прикрепленные толстые чешуйки расположены на голове, шее, туловище, сгибательных и разгибательных поверхностях конечностей. Поражение кожи может сопровождаться помутнением роговицы. Поражаются складки кожи, процесс более выражен на сгибательных поверхностях конечностей и на животе.

**Патогистология.** Гиперкератоз с нормальным или слегка утолщенным зернистым слоем (при ЭМ обнаруживается уменьшение количества пластинчатых гранул). Роговой слой массивный,

сетчатого строения, местами в 70–90 раз толще нормального. Содержание меланина в базальном слое увеличено, в дерме изменений нет.

### Ихтиозиформные эритродермии

Ихтиозиформные эритродермии (МКБ: L53.9 Эритематозное состояние неуточнённое) — гетерогенная группа редких наследственных заболеваний. Их ведущими клиническими признаками являются эритродермия той или иной степени выраженности и шелушение кожи. Общими для всех ихтиозиформных эритродермий считаются развитие с рождения или в первые месяцы жизни, универсальность или симметричность поражения и снижение потоотделения. В ряде наблюдений спектр клинических проявлений может дополнять поражение кожи ладоней и подошв (в основном по типу диффузной ладонно-подошвенной кератодермии). Круг заболеваний, отнесённых к данной группе, довольно широк. Принято разделять коллодийный плод, плод арлекина, буллёзную врождённую ихтиозиформную эритродермию, иглистый ихтиоз, небуллёзную врождённую ихтиозиформную эритродермию, пластинчатый ихтиоз и ряд синдромов, включающих ихтиозиформную эритродермию в качестве одного из симптомов (синдром Шёгрена–Ларссона, VIDS-синдром, KID-синдром, синдром накопления нейтральных липидов, синдром Нетертона и др.).

### Буллёзная врождённая ихтиозиформная эритродермия

Эпидермолитический гиперкератоз (МКБ: Q80.3 Врождённая буллёзная ихтиозиформная эритродермия) — редкое врождённое расстройство кератинизации, основными клиническими признаками которого являются эритема и гиперкератоз различной степени выраженности и образование пузырей. Проявляется с рождения в виде яркой распространённой эритемы с образованием на её фоне крупных вялых пузырей, заживающих без образования рубцов. Причиной заболевания являются мутации генов кератинов 1 и 10.

Промежуточные филаменты клеток различных эпителиев имеют разные молекулярные формы цитокератина. Более того, в различных анатомических областях одного и того же эпителия могут экспрессироваться различные формы цитокератина. Например, кератиноциты ладони и подошвы синтезируют особые кератины, не встречающиеся в других частях тела. Известно более 20 форм кератина с  $M_r$  от 48 до 68 кД; каждая форма кодирована своим геном. По мере дифференцировки эпителиоцитов происходит перепрограммирование синтеза кератинов (например, в эпидермисе). Экспрессия некоторых кератинов — признак появления клеток, достиг-

ших состояния терминальной дифференцировки. Так, цитокератин 1 служит маркёром терминальной дифференцировки кератиноцитов. Иммуногистохимическое выявление конкретного цитокератина позволяет определить принадлежность исследуемого материала к тому или иному типу эпителиев, что имеет важное значение в диагностике опухолей и заболеваний кожи. Так, при поражении исключительно кожи туловища имеет место мутация цитокератина 10, а при поражении ладоней и подошв — цитокератина 1 и/или 9.

**Клиническая картина.** Постепенно симптомы эритемы и формирования пузырей отходят на второй план и проявляются лишь при обострениях, а гиперкератоз приобретает характер массивных наслоений серовато-коричневого цвета, образующих концентрические фигуры вокруг крупных суставов и собирающихся в «гребешки» в крупных складках туловища. У части больных имеется диффузная ладонно-подошвенная кератодермия. Изменения на лице незначительные, располагаются преимущественно в нижней его части.

**Патогистология** (рис. 25-4 на вклейке). Главным диагностическим критерием заболевания является наличие у больных гистологического симптомокомплекса эпидермолитического гиперкератоза, который включает 5 обязательных (акантоз, правильная структурная организация базального слоя, вакуолизация шиповатого и зернистого слоёв, «гранулёзная дегенерация» и гиперкератоз) и 3 вероятных признака (разрывы межклеточных соединений в шиповатом и зернистом слоях, фолликулярный кератоз и очаговый паракератоз). Под «гранулёзной дегенерацией» подразумевается увеличение количества кератогиалиновых гранул различного размера и очертаний в зернистом слое. В зависимости от степени тяжести заболевания вакуолизация цито-плазмы зернистых и шиповатых клеток может приводить к образованию пузырей. Митотическая активность эпидермиса усилена. В сосочковом слое дермы отмечаются отёк, расширение сосудов и умеренная периваскулярная лимфоцититарная инфильтрация с преобладанием лимфоцитов. Ультраструктурным маркёром заболевания является феномен гомогенизации и комкования кератиновых нитей в цитоплазме клеток супрабазального слоя эпидермиса. Пренатальная диагностика базируется на ультраструктурном исследовании биопсии на 19-й нед гестации и исследовании клеток амниотической жидкости.

### Эритрокератодермии

Эритрокератодермия (МКБ: Q82.8 Другие уточнённые врождённые аномалии кожи) — сочетание эритродермии с участками кератоза — клинически гетерогенная группа редких наследственных болезней ороговения с перекликающимися особенностями, включая гиперкератоз и эритему. Они занимают промежуточное место между диффузными и локализованными формами кератозов. Различают несколько форм заболевания: фигурную вариабельную Мендеса да Косты, врождённую прогрессирующую симметричную Готтрона, ихтиоз линейный огибающий Комеля, генодерматоз кокардовидный Дегоса и др.

### Лорикриновая эритродермия

Врождённая симметричная прогрессирующая эритрокератодермия Дарье–Готтрона — редкое врождённое заболевание, проявляющееся развитием симметричных высыпаний на фоне эритемы красно-коричневого цвета в виде пластинчатого шелушения, усиленного в краевой зоне, окружённой нередко венчиком гиперпигментации (вероятно, Ж). Причина заболевания — мутация гена лорикрина (OMIM 602036). Патогенез заболевания связывают с нарушением апоптоза при кератинизации. Предполагают, что инициирование апоптоза в данном случае основано на экспрессии филагрина.

**Клиническая картина.** Характерны поражение кожи лица вокруг рта и в носогубных складках, шелушение и эритема волосистой части головы, крупные бляшки на локтях и коленях, полосовидный гиперкератоз на сгибах суставов. Очаги медленно увеличиваются в размерах. Наблюдаются случаи гиперкератоза ладоней и подошв, описано сочетание с катарактой.

**Патогистология:** акантоз с неравномерным расширением и удлинением эпидермальных выростов, папилломатоз и гиперкератоз сетчатого строения. Могут наблюдаться очаговый паракератоз вблизи волосяных фолликулов и фолликулярный гиперкератоз. Зернистый слой несколько утолщён, возможна вакуольная дистрофия отдельных эпителиоцитов. В верхней части дермы — умеренные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты. При ЭМ обнаруживаются липидные капли и десмосомы в роговом слое, увеличение количества десмосом в базальном слое.

### Внутридермальный невус

Невусы (родинки, родимые пятна; МКБ: I78.1 Невус неопухольевый; Q82.5 Врождённый неопухольевый невус) — пигментированные пятна кожи, могут малигнизироваться; редко малигнизируются хорошо очерченные и однородно окрашенные невусы и родинки у детей. Родинки имеются практически у каждого человека, они могут быть врождёнными или возникать на протяжении всей жизни, особенно в пубертатном периоде, у женщин во время беременности, гормональных дисфункций. Характеристики разных невусов см. в статье «Невус».

**Клиническая картина** характеризуется чрезвычайном разнообразием числа, размеров, морфологического типа и степени пигментации отдельных элементов — пятен, узелков, бляшек — вплоть до

субтотального поражения кожного покрова при так называемых гигантских невусах. Крупными врождёнными невусами считают элементы >20 см или 2,5% поверхности тела, они рассматриваются как фактор риска малигнизации.

**Патогистология:** невусные клетки располагаются в виде гнездных скоплений различного размера и конфигурации в дерме, субэпидермально и между клеточными комплексами. Иногда скопления приобретают диффузный характер и располагаются очень близко к эпидермису вдоль базальной мембраны, при этом отмечаются атрофические изменения эпидермиса. Клетки крупные, различной формы и величины, с чётко видимым ядром, иногда несколькими гиперхромными ядрами, расположенными в виде «розеток» или комковатых скоплений. В некоторых элементах форма клеток веретеновидная, что придаёт невусу сходство с нейрофибромой. Содержание пигмента может быть различным. В «молодых» невусах стромальный компонент выражен слабо, со временем соединительнотканная строма начинает преобладать, и такой невус рассматривают как «фиброэпителиальный».

Локализация невусных клеток среди базальных кератиноцитов и в зоне базальной мембраны без её нарушения характерна для пограничного невуса, а в сочетании с внутридермальным компонентом — для смешанного невуса.

Голубой невус клинически представляет собой папулу или бляшку на широком основании, различного оттенка серо-голубого цвета. Гистологически в дерме находят скопления отростчатых меланоцитов с высоким содержанием пигмента, располагающиеся параллельно эпидермису, что и обуславливает оптический эффект голубизны при падении лучей видимого спектра.

### Меланома

Меланома (МКБ: C43 Злокачественная меланома кожи) — опухоль высокой степени злокачественности, состоящая из атипичных меланоцитов полиморфного строения с различным содержанием пигмента. Наследственность: см. приложение «Наследственные заболевания». Частота: 3 новых случая на 100 000 населения в год; с одинаковой частотой наблюдают в пожилом возрасте у мужчин и женщин; заболеваемость меланомой быстро растёт в течение последних нескольких десятилетий и составляет 2,5–10% от всех вновь выявляемых опухолей кожи; меланомой страдают чаще всего лица в возрасте 30–50 лет. Факторы риска: инсоляция, солнечные ожоги, особенно в детском возрасте. Патогенез: см. главу 7.



**Клиническая картина.** Различают 4 основных клинических варианта.

**Поверхностно распространяющаяся** меланома возникает у лиц в возрасте около 50 лет, у женщин чаще на конечностях, у мужчин — на туловище в виде бляшки с неровными контурами и неравномерной пигментацией.

**Нодулярная** меланома — в виде узла с чёткими границами, быстрым ростом и эрозированной поверхностью и кровоточивостью, часто с низким содержанием пигмента или без него.

**Злокачественная лентиго-меланома** обычно локализуется на лице или других открытых участках тела у пожилых людей, возникает в виде мелкого пигментного пятна, рост медленный, годами, прежде чем возникает инвазия.

**Акролентигозная** меланома с преимущественной локализацией на пальцах кистей и стоп в виде неравномерно пигментированных пятен с инфильтрацией.

**Патогистология.** При поверхностно распространяющейся опухоли единичные и сгруппированные в ячейки атипичные клетки локализуются вдоль дермо-эпидермальной границы и иногда в более высоких отделах эпидермиса, создавая «педжетоидную» структуру. У клеток высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, крупнозернистый ядерный хроматин, чёткое эозинфильное ядрышко. Много фигур митоза. В нижележащей дерме выраженная воспалительная реакция. При нодулярной меланоме опухолевые клетки расположены преимущественно в дерме в виде ячеистых скоплений различного размера и конфигурации. В разных полях зрения клетки могут быть веретеновидными или эпителиоидными. Очень много митозов, в том числе атипичных. Реактивная инфильтрация по периферии выражена слабо. При злокачественной лентиго-меланоме большинство атипичных клеток располагается в базальном слое эпидермиса. Последний с признаками атрофии. Инвазия выражена слабо. Преобладают мелкие плеоморфные веретеновидные клетки с ветвящимися отростками и крупнозернистыми гранулами меланина. Митозов мало. В дерме явления солярного эластоза и десмоплазии. При акролентигозной меланоме инвазия выражена в центральных отделах оча-

га, а по периферии атипичные меланоциты располагаются в эпидермисе. Клетки крупные, эпителиоидного типа и мелкие — веретеновидные. Митозов очень много.

Для дифференцировки малодифференцированных вариантов меланомы используется иммуноморфологическая реакция с АТ к белкам S-100, НМВ-45, тирозиназе (gp100, Melan A, Mage-3). Уровни инвазии опухоли представлены в таблице 25-1.

#### ДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ МЕЛАНОЦИТАРНЫЙ НЕВУС

Синдром атипичного невуса (МКБ: D22 Меланоформный невус; OMIM \*155600, #155601 [мутация гена *CDKN2A* ингибитора 2A циклин-зависимой киназы, OMIM 600160.0001]) — наследуемое заболевание (X) выраженного семейного характера. Распространённость: в США до 5% общей популяции имеют спорадическую форму диспластического невуса; в конце 1990-х годов зарегистрировано около 40 тыс. семейных случаев и 4,6 млн. спорадических форм.

**Клиническая картина.** Обычно пятнистые элементы, но встречаются папулёзные, бляшковидные с центральной папулой или микропапулами, овальной или неправильной формы, иногда с отростками, размером 5 мм и более, с мелкофестончатый чётким контуром, разной интенсивности коричневого цвета (вплоть до чёрного), с эритематозным венчиком по периферии.

**Патогистология.** Общепринятых критериев диагностики диспластического невуса не существует. Архитектоника диспластического невуса предполагает неравномерную гиперплазию эпидермальных отростков с гипертрофией концевых отделов. Ячейки меланоцитов соседних выростов часто соединяются. Среди эпидермальных меланоцитов отмечается спектр цитологических изменений: от умеренного плеоморфизма до явной атипичности. Выраженная степень последней может трактоваться как меланома *in situ*.

Таблица 25-1. Уровни инвазии меланомы по Кларку и Бреслоу

Уровень инвазии по Кларку	TNM, толщина по Бреслоу
I. Меланома <i>in situ</i>	pTis
II. Инвазия сосочковой дермы	pT1, 0,75 мм или менее
III. Инвазия до границы сосочковой и сетчатой дермы	pT2, 0,75–1,5 мм
IV. Инвазия сетчатой дермы	pT3, 1,5–4,0 мм
V. Инвазия подкожных тканей	pT4, >4,0 мм

### Ювенильный невус

Веретеночлещочный и/или эпителиоидно-клеточный невус (ювенильная меланома, доброкачественная ювенильная меланома, невус Спитц) — доброкачественный меланоцитарный невус, как правило, приобретенный, имеющий характерное гистологическое строение, отличное от меланоцитарных невусов других типов. Первоначально полагали, что возникает преимущественно у детей, но в настоящее время показано, что ювенильный невус чаще (до 60%) встречается у взрослых.

**Клиническая картина.** Обычно экзофитное образование полушаровидной формы, реже — плоское; плотной эластической консистенции, с чёткими границами; цвет — от светло-красного до тёмно-коричневого, иногда чёрного; поверхность гладкая или папилломатозная.

**Патогистология** (рис. 25-5 на вклейке). По своей архитектонике невус может быть пограничным, смешанным (наиболее часто), внутридермальным. По клеточному составу может быть веретеновидным, эпителиоидно-клеточным и чаще смешанным. Содержание пигмента в меланоцитах варьируемо. Характерно наличие эозинофильных скоплений — фрагментов базальной мембраны (так называемые тельца Камино). Веретенообразные меланоциты вытянутой формы с удлинённым ядром и крупным эозинофильным ядрышком. В эпидермисе меланоциты имеют длинные цитоплазматические отростки и формируют крупные эллипсоидные гнёзда, длинная ось которых обычно перпендикулярна к поверхности кожи. В дерме веретеновидные клетки чаще расположены параллельно друг другу в виде пучков или тяжей. Полигональные или округлые эпителиоидные клетки с обильной мелкозернистой, сетчатой или вакуолизированной цитоплазмой. Часто встречаются гигантские многоядерные клетки.

### Базалиома

Базальноклеточный рак (базальноклеточная эпителиома, канкроид кожи, карциноид кожи; МКБ: С44 Другие злокачественные новообразования кожи) — опухоль кожи полиморфного строения, гистогенетически связанная с эпидермисом и эпителием придатков кожи, обладающая местно-деструктивным ростом, практически не метастазирующая, в которой периферические клетки имитируют базальные клетки эпидермиса. Распространённость: 20—100 случаев на 100 000 населения. Базалиома обычно возникает у лиц 50 лет и старше.

**Клиническая картина:** Различают поверхностную, узелковую, кистозную, язвенную (*ulcus rodens*), пигментную и склеродермоподобную (тип *morphea*) формы. Поверхностная базалиома имеет вид пятна различной конфигурации и размеров, розовато-коричневатого цвета с поверхностным мелкопластинчатым шелушением. Очаги могут быть одиночными или множественными. Узелковая базалиома в виде солитарного экзофитного образования на широком основании, с эктазированными сосудами на поверхности и фокусами микроэрозий, покрытых корочками. Кистозная базалиома представлена узелковым элементом различного размера, покровная стенка которого полупрозрачна, покрыта мелкими эктазированными сосудами, за ней угадывается жидкое содержимое. Язвенная базалиома может возникать как первичный вариант опухоли или как результат углубления поверхностной эрозии. Центральная язва окружена приподнятым валиком розово-красного оттенка с чёткообразными утолщениями сероватого цвета («жемчужины»). Пигментная форма базалиомы сопровождается диффузной пигментацией, что в некоторых случаях создаёт трудности при дифференциальной диагностике с меланоцитарными новообразованиями. Склеродермоподобная базалиома может иметь вид плотной белесоватой бляшки с очагами активного роста по периферии.

**Патогистология.** Выделяют недифференцированную и дифференцированную базалиому. Первая представляет собой солидные скопления эпителиальных клеток различной конфигурации и размеров. В комплексах преобладают мелкие клетки с тёмной цитоплазмой, с нечёткими границами, без межклеточных мостиков. Ядра овальной или округлой формы с выраженной базофилией. По периферии комплексов клетки приобретают характерную радиальную ориентацию, в толще комплексов ориентация клеток произвольная. В поверхностных базалиомах чётко прослеживается связь комплексов с эпидермисом. По периферии комплексов выраженная стромальная и воспалительная реакция. В кистозных вариантах среди солидных скоплений могут находиться единичные или множественные кистозные полости. Дифференцированная базалиома может быть железистой (аденоидная), пилоидной и сальной, в некоторых случаях базалиома имеет сложное строение в результате сочетания различных структур. При склеродермоподобной базалиоме удлинённые тяжи опухолевых клеток заключены в обильную фиброзную строму. При пигментной базалиоме отмечают отложения пигмента среди клеточных скоплений и в меланофагах окружающей стромы.

**ПАРАПСОРИАЗ**

Парапсориаз (болезнь Брока, лишай пятнистый хронический, эритродерма макулопапулярная; МКБ: L41 Парапсориаз) — группа приобретённых дерматозов неясной этиологии. Общие признаки — поверхностный характер очагов поражения (обычно эритематозно-папулёзные шелушащиеся высыпания), преимущественно хроническое (иногда рецидивирующее) течение, отсутствие генерализованных проявлений и субъективных ощущений, резистентность к лечению. Развивается чаще у лиц старше 30 лет, около трети больных в возрасте 60–70 лет, мужчины болеют гораздо чаще (8:1). Некоторые варианты парапсориаза рассматривают как клональные дерматозы с 15% вероятностью трансформации в лимфому.

**Клиническая картина**

*Каплевидный парапсориаз* может быть острым, подострым, наиболее часто — хроническим. Характерно высыпание полусферических папул розовато-красного цвета на коже предплечий, плеч, боковой поверхности грудной клетки, живота, нижних конечностей. Элементы не группируются и не сливаются. При поскрабливании возникают отрубевидное шелушение и точечное кровоизлияние. При разрешении папулы остаётся чешуйка, отделяемая целиком (симптом облатки).

*Бляшечный парапсориаз* проявляется одним или несколькими пятнами (с последующим их увеличением и распространением) на коже предплечий, туловища, бёдер, голеней. Пятна существуют длительное время с некоторым усилением признаков в зимний период. Возможны спонтанные частичные ремиссии, изредка — полные. Поверхность пятен может быть гладкой, морщинистой, лихенизированной, разных оттенков розового и светло-коричневого цвета.

*Лихеноидный парапсориаз* встречается крайне редко в виде высыпаний конусовидных папул диаметром 1–2 мм различных оттенков красновато-желтоватого цвета, иногда с плотно сидящей чешуйкой на поверхности. Высыпания могут формировать полосы, пересекающиеся друг с другом в виде сети.

*Острый лихеноидный и вариолиформный парапсориаз* характеризуется полиморфизмом высыпаний, которые могут быть пузырьковыми, папулёзными, пустулёзными, оспенноподобными, геморрагическими, поражающими обширные кожные покровы, в том числе волосистую часть головы, ладони и стопы, что не характерно для других форм заболевания. В большинстве случаев течение острое с полной регрессией элементов, оставляющих после себя оспенноподобные рубчики.

**Патогистология** (рис. 25-6 на вклейке). На ранних этапах бляшечного парапсориаза отмечается небольшое утолщение эпидермиса с очаговым межклеточным отёком, экзоцитозом и умерен-

ными периваскулярными лимфогистиоцитарными инфильтратами.

**Грибовидный микоз**

Микоз грибовидный (Т-клеточная лимфома кожи, Т-хелперная лимфома кожи, Алибера болезнь, Алибера–Базена микоз, Гранулёма грибовидная; МКБ: С84.0 Грибовидный микоз) — первичная лимфома кожи низкой степени злокачественности с преимущественной пролиферацией зрелых клональных CD4<sup>+</sup> Т-хелперов. На поздних стадиях поражаются лимфатические узлы и внутренние органы. Частота: 0,3 случая на 100 000 населения. В качестве факторов риска называют носительство Т-клеточно-лимфотропного вируса типа I, вирус Эпштейна–Барр, лучевое воздействие, постоянный и длительный контакт с продуктами переработки нефти, тяжёлыми металлами и органическими растворителями, а также наследственную отягощённость (OMIM 254400, повышена частота HLA-Ag Aw31 и Aw32).

**Клиническая картина.** В классической трёхстадийной форме Алибера–Базена выделяют пятнистую, инфильтративно-бляшечную и опухолевую стадии, постепенно сменяющие друг друга, хотя на более поздних этапах заболевания могут присутствовать морфологические элементы всех трёх типов. Множественные эритематозные элементы с разной степенью инфильтрации, различных размеров и конфигурации могут охватывать различную площадь кожного покрова, вплоть до субтотального и тотального поражения, как это может быть при эритродермической форме. Течение процесса волнообразное, с частичными ремиссиями и формированием очагов пойкилодермии. Высыпания сопровождаются эксфолиацией и зудом, увеличением регионарных лимфатических узлов. В третьей стадии возникают различного размера узлы ярко-красного цвета с цианотичным оттенком, которые подвергаются изъязвлению.

**Патогистология** (рис. 25-7 на вклейке). На ранних этапах гистологические изменения носят неспецифический характер и напоминают картину острого или подострого дерматита, в частности экземы, псориаза. В эпидермисе акантоз, гиперкератоз с отшелушиванием, очаговый паракератоз, очаговый спонгиоз иногда с формированием микроабсцессов Потрие, экзоцитоз лимфоцитов, гидрическая дистрофия клеток базального слоя. В дерме небольшие инфильтраты из лимфоцитов и гистиоцитов с примесью плазматических клеток и эозинофилов. Проли-

ферация посткапиллярных венул с эндотелием призматической формы. На инфильтративно-бляшечной стадии пролиферат более выражен, приобретает диффузный, иногда полосовидный характер с выраженным эпидермотропизмом. Клеточный состав полиморфный с преобладанием лимфоцитов среднего размера, с овальными или церебриформными ядрами, часто гиперхромными. В некоторых случаях наблюдается эозиноцитоз мононуклеарных клеток не только в эпидермисе, но и в эпителии волосяных фолликулов с последующим отложением гликозаминогликанов (вторичный фолликулярный муциноз). В опухолевой стадии отмечаются вертикальный тип распространения пролиферата, отсутствие эпидермотропизма и атрофия эпидермиса. Среди клеток пролиферата появляются бластные формы и клетки с выраженной атипией. Характерный иммунофенотип: CD1-, CD2+, CD3+, рецептор Т-клеток TCRβ+, CD5+, CD4+, CD8-, CD30-. Изредка встречаются варианты с фенотипом CD3-, CD4-, CD8+.

**Синдром Сезари** (МКБ: С84.1 Болезнь Сезари) — лейкоэмический вариант грибовидного микоза, для которого характерна пролиферация CD4<sup>+</sup> Th2-лимфоцитов. Клинически проявляется в виде тотальной эритродермии, отёка и шелушения кожи, гиперкератоза ладоней и подошв, ониходистрофии, выпадения волос, сильного зуда, увеличения пакулов лимфоузлов и наличия в периферической крови более 1000 мл крупных атипичных лимфоцитов с церебриформным ядром — клеток Сезари. Только 10% больных синдромом Сезари выживают более 5 лет.

**Педжетоидный ретикулёз** (болезнь Woringer-Kollar при солитарном варианте и болезнь Ketrion-Goodman — при множественном поражении; МКБ: С85.7 Другие уточнённые типы неходженской лимфомы). Клинически представляет солитарную, медленно увеличивающуюся педжетоидную или псориазиформную бляшку, покрытую корками или кератотическими массами, обычно в дистальных отделах нижней конечности. Гистологически: эпидермис с псориазиформным акантозом содержит единичные или в виде гнездных скоплений крупные клетки со светлой цитоплазмой педжетоидного типа. Иммунофенотип солитарной формы такой же, что и при грибовидном микозе, при диссеминированном варианте отмечены случаи CD8<sup>+</sup> и TCRγ/δ<sup>+</sup>.

**Лимфоматоидный папулёз** клинически характеризуется персистирующими папулёзными высыпаниями, возникающими и разрешающимися в течение нескольких недель, оставляя после себя небольшие рубчики. Поверхность элементов может быть эрозирована. Гистологически в поверхностной или глубокой дерме нодулярные инфильтраты из малых, средних и иногда крупных плеоморфных лимфоцитов. Преобладающий фенотип CD30<sup>+</sup> Т-лимфоциты.

### **В-клеточные лимфомы кожи**

Распространённость В-клеточных лимфом (МКБ: С44 Другие злокачественные новообразования кожи) составляет 20–25% всех кожных лимфом.

**Клиническая картина.** Инфильтрированные, чётко отграниченные папулы, бляшки или узлы коричнево-красного цвета, обычно на ограниченном участке кожного покрова.

**Патогистология.** Лимфоцитарный пролиферат (обычно нодулярного типа с чёткими границами) локализован в средних и нижних отделах дермы с распространением в подкожную жировую ткань. Опухолевые клетки по цитологическим характеристикам могут соответствовать любому нормальному аналогу на этапе развития лимфоцита, от стволовой клетки до зрелого В-лимфоцита, т.е. центробласту, центроциту лимфоплазматической клетке, иммунобласту, плазматической клетке в любых их сочетаниях. Иммуногистохимические маркёры: CD19, CD20, CD22, CD79a. В соответствии с преобладанием клеток определённого типа выделены: *лимфома из клеток фолликулярного центра* — из мелких (центроцитов) или крупных (центробластов); *лимфома маргинальной зоны*; *иммуноцитома* — из мелких В-лимфоцитов, дифференцирующихся в плазматические клетки; *лимфома (центроцитарную) из мантийных клеток*, напоминающих центроциты; *крупноклеточная В-лимфома*. Последняя, в отличие всех остальных, имеет относительно плохой прогноз — пятилетний срок выживания у 50% больных.

В течение жизни человек может подвергаться воздействию различных экзогенных и эндогенных факторов чрезвычайной силы, продолжительности и/или необычного, непривычного характера. Действие экстремальных факторов приводит к развитию либо экстренной адаптации к данному фактору, либо экстремального, критического, неотложного состояния.

Экстренная адаптация характеризуется предельным напряжением механизмов адаптации организма, что препятствует сдвигу важнейших параметров и констант его жизнедеятельности за границы нормального диапазона. По своему содержанию состояние экстренной адаптации является стадией I процесса адаптации. После прекращения действия чрезвычайного фактора, устранения или компенсации его эффектов состояние организма нормализуется.

Экстремальное, критическое, неотложное состояние характеризуется значительными нарушениями жизнедеятельности организма, несмотря на предельную активацию механизмов адаптации. Самостоятельный выход организма из такого состояния, как правило, невозможен.

К наиболее частым и клинически значимым неотложным состояниям относят коллапс, шок, кому и отравления.

От экстремальных необходимо отличать терминальные состояния, которые представляют собой конечные этапы жизни организма, пограничное состояние между жизнью и смертью. К терминальным состояниям относят все стадии умирания — преагонию, агонию, клиническую смерть, а также начальный этап состояния после успешной реанимации. Терминальные состояния обычно являются следствием неблагоприятного течения экстремальных состояний. Если при терминальном состоянии не проводятся интенсивные врачебные мероприятия или они неэффективны, то развивается клиническая и далее — биологическая смерть (рис. 26-1).

#### **ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ\***

Экстремальные состояния вызывают особые патогенные факторы. Они получили название экстремальных (от лат. *extremus* — предельный, крайний). Экстремальные факторы отличаются от других патогенных агентов тем, что оказывают в данных конкретных условиях и при действии на данный организм крайне высокий, предельно интенсивный, часто разрушительный эффект.

##### **Виды экстремальных факторов**

Экстремальные факторы подразделяют на экзогенные и эндогенные.

\* Автор разделов «Общая этиология экстремальных состояний» и «Патогенез экстремальных состояний» — П.Ф. Литвицкий.

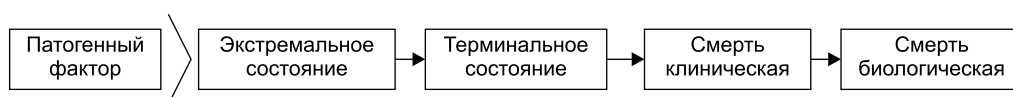


Рис. 26-1. Этапы расстройств жизнедеятельности организма при действии патогенного фактора.

† Экзогенные экстремальные факторы могут иметь физическую, химическую или биологическую природу.

‡ Факторы физической природы: механические, электрические, термические, барометрические, радиационные, гравитационные.

‡ Химические факторы: предельный дефицит/избыток: кислорода, субстратов метаболизма, жидкости; выраженные интоксикации ЛС, промышленными ядами, кислотами, щелочами.

‡ Биологические факторы: значительный дефицит/избыток экзогенных биологически активных веществ; микробы, паразиты и грибы (токсины, продукты их метаболизма и/или распада).

† Эндогенные (неблагоприятное, тяжёлое течение болезней и болезненных состояний): выраженная недостаточность функций органов и физиологических систем, значительная кровопотеря, массивные кровоизлияния в органы, избыток продуктов иммунных или аллергических реакций, существенный дефицит/избыток биологически активных веществ и/или их эффектов, психические перенапряжения, травмы.

**Условия, способствующие возникновению экстремальных состояний**

† Факторы, потенцирующие эффекты экстремальных агентов. Например, состояние сенсibilизированности организма может привести к более тяжёлому течению анафилактического шока при действии аллергена, последствия кровопотери усугубляются в условиях повышенной температуры воздуха, сердечная недостаточность при выполнении чрезмер-

ной физической нагрузки может привести к кардиогенному шоку и т.д.

† Реактивность организма часто является решающим условием при действии экстремального фактора. В отличие от нормергического реагирования, гипер- или гипергическое состояние организма существенно облегчает возникновение, усугубляет течение и исходы экстремального состояния.

**ПАТОГЕНЕЗ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ**

Экстремальные состояния характеризуются, как правило, динамичным, стадийным развитием. В большинстве случаев (за исключением остро и молниеносно развивающихся ситуаций, вызываемых сверхсильными экстремальными факторами, приводящими к быстрой гибели организма) в динамике нарастающих по тяжести экстремальных состояний можно выделить 3 стадии: активации адаптивных механизмов, их истощения и недостаточности, экстремального регулирования жизнедеятельности организма (рис. 26-2).

**Стадия активации адаптивных механизмов организма**

Эта стадия характеризуется закономерной генерализованной активацией функций тканей, органов и их систем. Это лежит в основе раз-

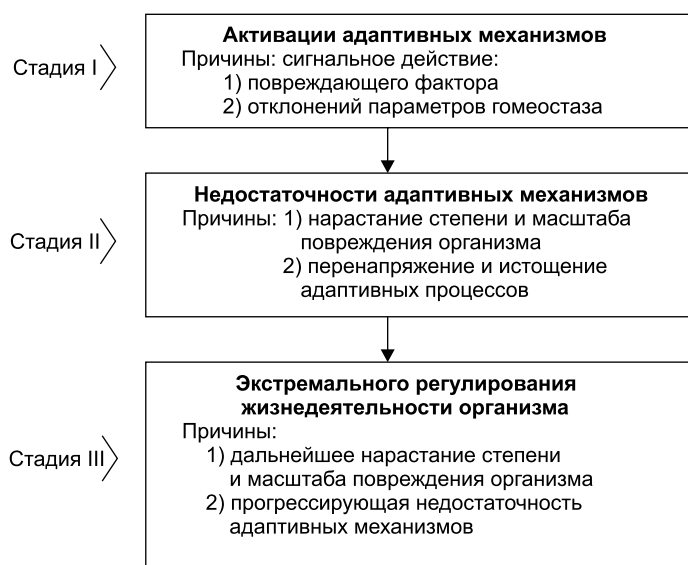


Рис. 26-2. Стадии экстремальных состояний.

вития адаптивных реакций разной степени выраженности и специфичности. Принципиально все эти реакции можно подразделить на 2 категории:

обеспечивающие специфическую адаптацию к данному конкретному экстремальному фактору (гипоксии, дефициту или избытку субстрата метаболизма, токсину, низкой или высокой температуре окружающей среды, гипотонии или гипербарии и другим);

реализующие неспецифические, стандартные процессы, развивающиеся при действии любого экстремального воздействия, т.е. стресс-реакция.

### Стадия недостаточности адаптивных механизмов

Главные особенности этой стадии: недостаточная эффективность адаптивных реакций и нарастание повреждающего действия экстремального агента.

#### Звенья патогенеза

- † Нарастающее снижение эффективности реакций приспособления, компенсации, защиты и репарации.
- † Прогрессирующее расстройство физиологических функций и распад функциональных систем организма.
- † Нарушение обмена веществ и физико-химических процессов.
- † Повреждение структурных элементов органов, тканей и клеток.
- † Торможение пластических процессов в них.

В результате указанных изменений большинство параметров гомеостаза отклоняется за пределы нормального диапазона и нередко значительно. Жизнедеятельность организма существенно нарушается.

В целом на стадии недостаточности механизмов адаптации при различных экстремальных состояниях развивается комплекс закономерных стереотипных взаимосвязанных изменений в организме. К главным среди них относят триаду характерных нарушений.

- † Расстройство и недостаточность функций органов и физиологических систем: нервно-гуморальной, дыхательной, ССС, крови, гемостаза и др.
- † Значительные отклонения от нормы показателей гомеостаза, в том числе жизненно важных, критических.

† Повреждение субклеточных структур, клеток и нарушение межклеточного взаимодействия (рис. 26-3).

#### Проявления

- † Расстройства функций нервной системы. Характеризуются различными по степени и характеру нарушениями чувствительности, контроля движений, интеграции деятельности органов, тканей и их систем, ВВД.
- ‡ При коллапсах (в связи со значительными нарушениями перфузии органов, в том числе и мозга) развивается состояние, характеризующееся безучастностью к происходящим событиям, угнетённостью и глубокой тоской.
- ‡ При шоковых состояниях (на стадии торможения) наблюдается значительная заторможенность, отрешённость, «уход в себя», утрата контакта с окружающими.
- ‡ При коме сознание нарушено. Вначале наблюдаются заторможенность и сонливость, а вскоре — потеря сознания, сочетающаяся с гипореклексией. Одновременно выявляются существенные расстройства кровообращения, дыхания и других жизненно важных функций. Последнее является результатом расстройства интегрирующей функции нервной системы.
- † Нарушение деятельности ССС. Проявляется аритмиями, признаками коронарной и сердечной недостаточности, различными расстройствами центральной, органной и микрогемодинамики. Последние приводят к развитию капилляротрофической недостаточности в различных органах. А это в свою очередь потенцирует недостаточность их функций — сердца, почек, печени, лёгких и других.
- † Отклонения в системе крови и гемостаза. Обуславливают нарушения объёма, вязкости и текучести крови; формирование агрегатов из её форменных элементов, феномена сладжа, тромбов. Частым следствием расстройств гемостаза являются тромбо-геморрагические состояния, нередко приводящие к гибели организма.
- † Расстройства системы внешнего дыхания. Усугубляют течение экстремальных состояний в связи с потенцированием гипоксемии, гиперкапнии и гипоксии. На стадии недостаточности механизмов адаптации, как правило, развиваются так называемые периодические формы дыхания (Биота, Чейна–Стокса, Куссмауля), а при тяжёлом течении — его полное прекращение — апноэ.

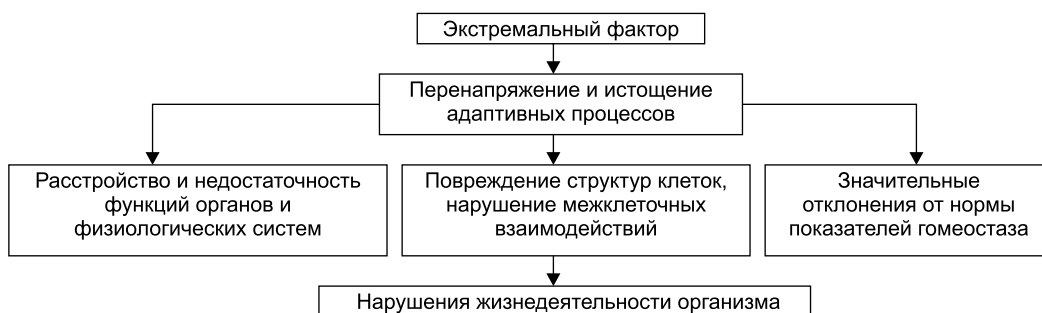
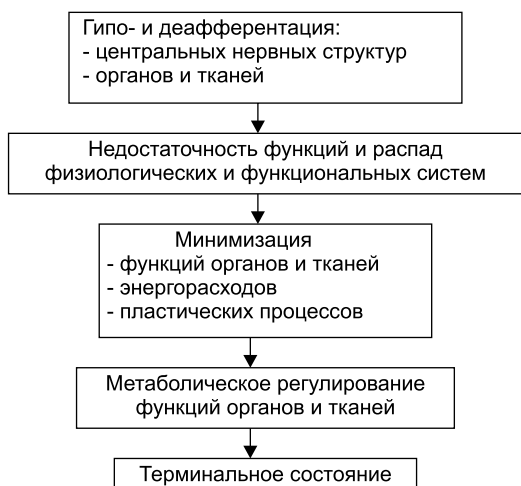


Рис. 26-3. Расстройства при экстремальных состояниях на стадии недостаточности механизмов адаптации.

- † Недостаточность функций почек. Проявляется олиго- или анурией, нарушением фильтрации, экскреции, секреции и других процессов в них. Нередко это приводит к уремии разной степени выраженности.
- † Нарушение функций печени. Обуславливает расстройство белкового, углеводного и липидного обмена, метаболизма жёлчных пигментов, процессов инактивации токсичных продуктов метаболизма, потенцирует нарушения в системе гемостаза. При длительно текущих экстремальных состояниях (например, коматозных) выраженная печёночная недостаточность может значительно ускорить переход в терминальное.
- † Расстройства функций органов ЖКТ. Развиваются, как правило, при тяжёлом течении таких экстремальных состояний, как шок и кома. Они проявляются нарушениями секреторной и моторной функций желудка и кишечника (вплоть до его пареза), полостного и мембранного пищеварения. В связи с этим у пациентов нередко развиваются синдромы кишечной аутоинфекции, аутоинтоксикации, а также мальабсорбции.
- † Значительные отклонения от нормального диапазона показателей гомеостаза организма. Являются закономерным проявлением недостаточности функций органов и их систем.

**Стадия экстремального регулирования жизнедеятельности организма**

Основные характеристики стадии экстремального регулирования жизнедеятельности организма приведены на рис. 26-4.



**Рис. 26-4.** Расстройства в организме при экстремальных состояниях на стадии экстремального регулирования.

**Причины:** нарастание степени и масштаба повреждения организма, прогрессирующая недостаточность механизмов адаптации.

**Патогенез**

Ключевые звенья патогенеза

- † Нарастающая (в условиях значительного энергодифицита, ацидоза, нарушений ионного баланса и других изменений в организме) гипо- и деафферентация центральных и периферических нервных структур, а также исполнительных органов и тканей.
- † Распад функциональных систем, обеспечивавших поддержание жизненно важных параметров организма.
- † Переход на элементарный — метаболический — уровень регуляции жизнедеятельности органов и тканей.

При прогрессировании указанных изменений развивается терминальное состояние и наступает смерть. Однако проведение на стадии экстремального регулирования эффективного лечения позволяет блокировать прогрессирование расстройств, восстановить и даже нормализовать состояние пострадавшего.

**КОЛЛАПС\***

Коллапс [МКБ: R55 Обморок (синкопе) и коллапс] — общее остро развивающееся состояние, возникающее в результате значительного несоответствия ОЦК ёмкости сосудистого русла. Характеризуется недостаточностью кровообращения, первично циркуляторной гипоксией, расстройством функций тканей, органов и их систем.

**Этиология**

Непосредственной причиной коллапса является быстро развивающееся значительное превышение ёмкости сосудистого русла по сравнению с ОЦК.

**Причины коллапса**

При снижении величины выброса крови из желудочков сердца в сосудистое русло развивается *кардиогенный коллапс* (рис. 26-5). Это наблюдается при острой сердечной недостаточности (вызываемой ишемией и инфарктом миокарда, значительной бради- или тахикардией); состояниях, затрудняющих приток крови к сердцу (при стенозах клапанных отверстий, эмболии или стенозе сосудов системы лёгочной артерии); наличии препятствий для выброса крови из левого желудочка (наиболее часто при стенозе клапанного отверстия устья аорты).

При уменьшении ОЦК развивается *гиповолемический коллапс*. К этому приводят острое массивное кровотечение, быстрое и значительное обезвоживание организма (при профузном поносе, отравлениях, повышенном потоотделении, неукротимой рвоте); потеря большого объёма плазмы крови (например, при обширных ожогах); перераспределение крови с депонированием значительного её количества в венозных сосудах, кровеносных синусах и капиллярах (например, при шоке, гравитационных перегрузках, некоторых интоксикациях).

\* Автор раздела «Коллапс» — П.Ф. Литвицкий.



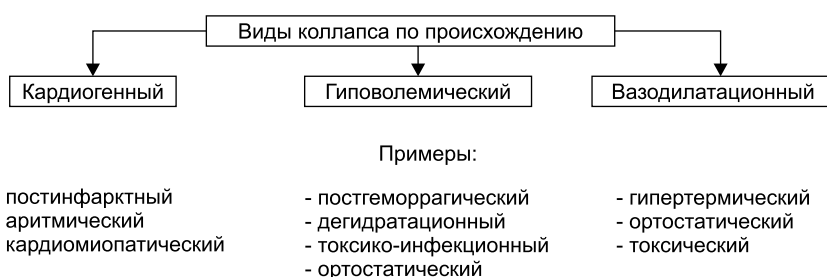


Рис. 26-5. Виды коллапсов по происхождению.

При снижении общего периферического сосудистого сопротивления развивается *вазодилатационный коллапс*. Это может произойти при тяжёлых инфекциях, интоксикациях, гипертермии, эндокринопатиях (при гипотиреозных состояниях, острой и хронической надпочечниковой недостаточности), неправильном применении ЛС (например, симпатолитиков, ганглиоблокаторов, наркотиков, антагонистов кальция), гипокании, избытке в крови аденозина, гистамина, кининов, глубокой гипоксии и ряде других состояний.

### Виды коллапса

Помимо наиболее частых — кардиогенного, гиповолемического и вазодилатационного коллапса, в практической медицине часто выделяют разновидности коллапса с учётом его конкретной причины или группы родственных причин: постгеморрагический, инфекционный, токсический, радиационный, панкреатический, ортостатический, гипоканический и др.

### Общий патогенез и проявления коллапса

Основные звенья патогенеза и проявления коллапса.

Нарушение функции ССС. Является инициальным и главным патогенетическим звеном коллапса и характеризуется неадекватностью кровоснабжения органов и тканей. Типичны следующие циркуляторные расстройства: сниженные ударный и сердечный выбросы крови, острая артериальная гипотензия, венозная гиперемия, перераспределение кровотока (депонирование крови в ёмкостных сосудах брюшной полости, лёгких, селезёнки и гипоперфузия мозга, сердца, других органов), нарушения микроциркуляции крови и лимфы, развитие капилляротрофической недостаточности.

Расстройство функций нервной системы. Имеет важную патогенетическую значимость. Коллапс, как правило, сопровождаются заторможенность, апатия, безучастность к происходящему, тремор пальцев рук, иногда судороги, гипорефлексия, обморок при значительной гипоперфузии и гипоксии мозга.

Нарушения газообменной функции лёгких. Об этом свидетельствуют частое и поверхностное дыхание, гипоксемия, гиперкапния в оттекающей от лёгких крови.

Расстройство экскреторной функции почек. Учитывая, что коллапс характеризуется острой системной артериальной гипотензией и в связи с этим гипоперфузией почек, у пациентов часто выявляются олигурия, гиперстенурия, гиперазотемия.

Расстройства систем крови и гемостаза: гиповолемия, повышение вязкости крови (в связи с выходом её жидкой части через стенки сосудов, проницаемость которых в условиях гипоксии увеличена), гиперагрегация тромбоцитов и эритроцитов, образование тромбов, развитие феномена сладжа.

Многие вышеописанные проявления коллапса обусловлены развитием гипоксии, вначале циркуляторной, а впоследствии смешанной (включая дыхательную, гемическую, тканевую, субстратную). При нарастании тяжести гипоксии могут развиваться значительные расстройства жизнедеятельности организма, чреватые смертью.

## ШОК\*

Шок (МКБ: R57 Шок, не классифицированный в других рубриках) — общее, крайне тяжёлое состояние организма, возникающее под действием сверхсильных экстремальных факторов. Характеризуется стадийным прогрессирующим расстройством жизнедеятельности организма в результате нарастающего нарушения функций нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других жизненно важных систем. Выход пациента из шокового состояния возможен, как правило, только при проведении экстренных и эффективных врачебных мероприятий. Без этого шок обычно приводит к терминальному состоянию.

### ЭТИОЛОГИЯ ШОКА

Важной отличительной чертой шока является то, что его вызывает экстремальный фактор большой силы, как правило, приводящий к различного масштаба разрушениям структурных элементов тканей и органов.

\* Автор раздела «Шок» — П.Ф. Литвицкий.

### Причины

Различные варианты травм (механическое повреждение — разрушение, разрывы, отрывы, раздавливание тканей; обширные ожоги, воздействие электрического тока и др.).

Массивная кровопотеря (как правило, сочетающаяся с травмой).

Переливание большого объёма несовместимой крови.

Попадание во внутреннюю среду сенсibilизированного организма аллергенов.

Значительная ишемия или обширный некроз органов (сердца, почек, печени, кишечника и др.).

### ВИДЫ ШОКА

Общепринятой классификации видов шока нет. В качестве критерия для дифференцировки шоковых состояний служит главным образом их причина. С учётом этого к наиболее частым и клинически значимым видам шока относят шок травматический (ранево-; МКБ: Т79.4 Травматический шок), ожоговый, посттрансфузионный, аллергический (анафилактический; МКБ: Т78.2 Анафилактический шок неуточнённый), электрический, кардиогенный, токсический, психогенный (психический) и др. В практической медицине шоковые состояния подразделяют в зависимости от тяжести их течения: шок I степени (лёгкий), шок II степени (средней тяжести), шок III степени (тяжёлый).

### ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ И ПРОЯВЛЕНИЯ ШОКА

Независимо от тяжести клинических проявлений различают 2 последовательно развивающиеся стадии шока.

Сначала наблюдается активация специфических и неспецифических адаптивных реакций. Эту стадию ранее называли стадией генерализованного возбуждения или эректильной. В последние годы её называют адаптивной, компенсаторной, непрогрессирующей, ранней.

Если процессы адаптации недостаточны, развивается вторая стадия шока. Её называли стадией общего торможения или торпидной (от лат. *torpidus* — вялый). В настоящее время её называют стадией деадаптации или декомпенсации. На этой стадии выделяют две подстадии: прогрессирующую (закрывающуюся в истощении компенсаторных реакций и гипоперфузии тканей) и необратимую (в ходе которой развиваются изменения, не совместимые с жизнью).

### Стадия адаптации

Стадия адаптации (компенсации, непрогрессирующая, эректильная) является результатом значительного по тяжести и масштабу повреждения органов и тканей экстремальным фактором, а также возникающих под его влиянием вторичных изменений в организме. Основные звенья патогенеза шока на стадии компенсации приведены на рис. 26-6, а проявления шока на этой стадии в табл. 26-1.

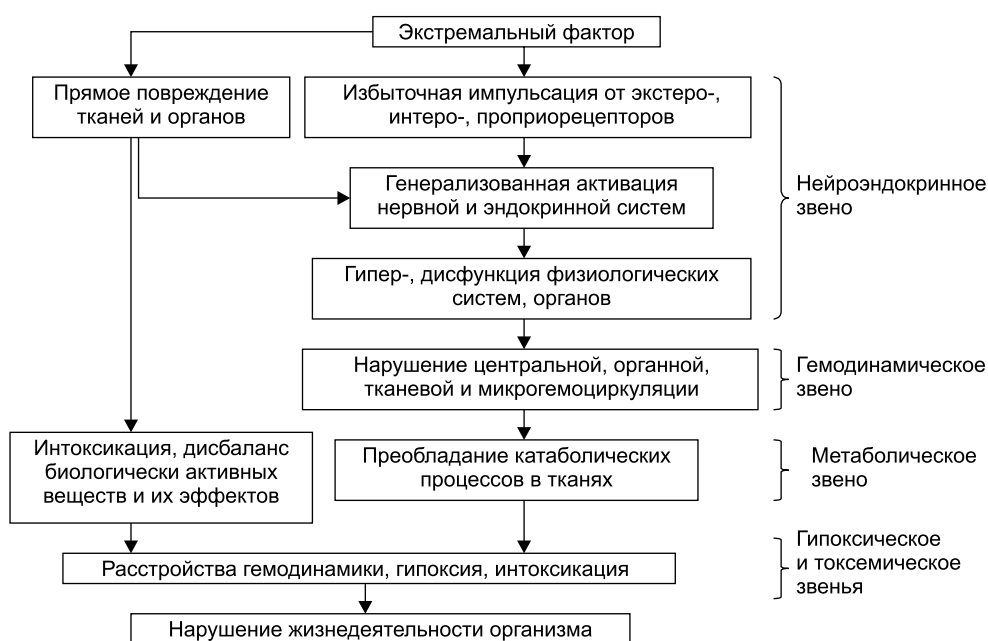


Рис. 26-6. Основные звенья патогенеза шока (стадия компенсации).

Таблица 26-1. Общие проявления шока (стадия компенсации)

Органы и их системы	Изменённые функции
Нервная и эндокринная	Психическое и двигательное возбуждение, активация симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, щитовидной железы; гиперрефлексия
Сердце и сосуды	Тахикардия, гипертензивные реакции, централизация кровообращения, расстройства органно-тканевой и микрогемодикуляции, аритмии
Лёгкие	Тахипноэ с развитием гипоксемии
Система крови и гемостаза	Уменьшение ОЦК, повышение вязкости крови, расстройства в системе гемостаза (гиперкоагуляционно-тромботическое состояние)
Печень	Активация гликогенолиза, снижение дезинтоксикационной функции
Почки	Олигурия, уремия

### Стадия декомпенсации

Стадия декомпенсации (деадаптации, прогрессирующая, необратимая, торпидная) — результат действия как самого экстремального фактора, так и прогрессирующей недостаточности функций тканей, органов, их систем, а также истощения адаптивных возможностей организма. Основные звенья патогенеза шока на стадии декомпенсации приведены на рис. 26-7, а проявления шока на этой стадии в таблице 26-2.

В отличие от стадии компенсации, степень, и масштаб расстройств значительно более выражены. Разнообразные патологические изменения развиваются одновременно и потенцируют друг друга. Наиболее часто наблюдается декомпенсация функций почек, лёгких, печени (синдромы «шоковых почек», «шоковых лёгких» и др.). В этих условиях недостаточность функции органов достигает крайней степени. Это может стать причиной смерти пациента.

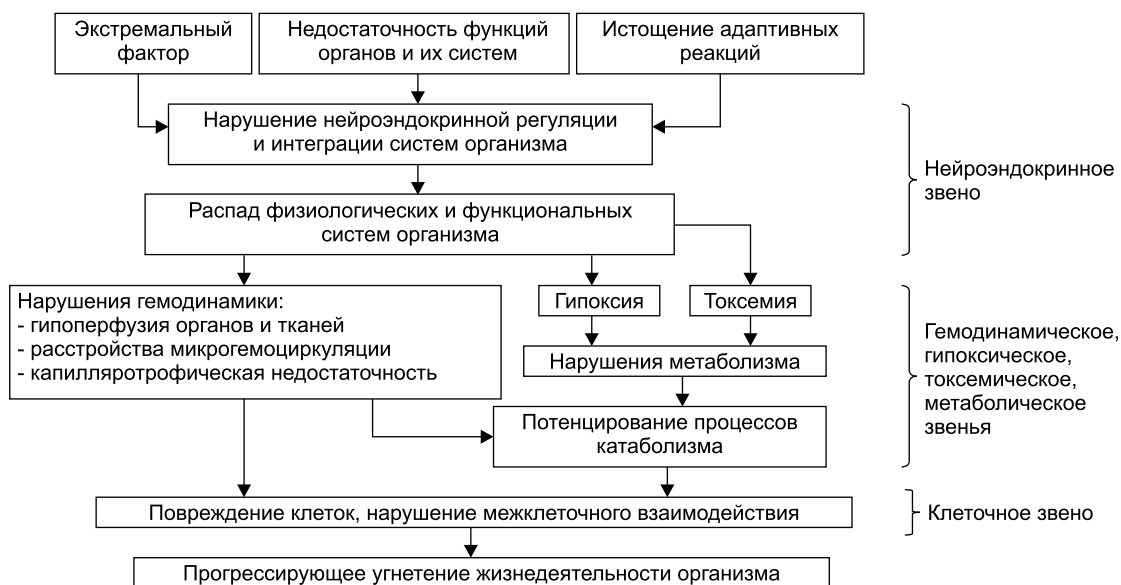


Рис. 26-7. Основные звенья патогенеза шока (стадия декомпенсации).

Таблица 26-2. Основные звенья патогенеза шока (стадия декомпенсации)

## КОМА\*

Коматозные состояния (МКБ: R40.2 Кома неуточнённая), возникающие при различных патологических процессах, можно разделить на следующие группы.

Обусловленные первичным поражением ЦНС (нейрогенные). К этой группе относят кому, развивающуюся при инсультах, черепно-мозговой травме, эпилепсии, воспалении и опухолях головного мозга и его оболочек.

Развивающиеся при нарушениях газообмена.

† Гипоксические. Связаны с недостаточным поступлением кислорода извне (удушение) или нарушением транспорта кислорода при тяжёлых острых расстройствах кровообращения и анемиях.

† Респираторные. Обусловлены гипоксией, гиперкапнией и ацидозом вследствие значительных нарушений лёгочного газообмена при дыхательной недостаточности.

Обусловленные нарушением метаболизма при недостаточной или избыточной продукции гормонов (диабетическая, гипотиреодная, гипокортикоидная, гипопитуитарная кома), передозировке гормональных препаратов (тиреотоксическая, гипогликемическая кома).

Токсогенные комы, связанные с эндогенной интоксикацией при токсикоинфекциях, недостаточности печени и почек (печёночная, уремическая кома), панкреатите или с воздействием экзогенных ядов (кома при отравлениях, в том числе алкоголем, ФОС и т.д.).

Первично обусловленные потерей воды, электролитов и энергетических веществ (гипонатриемическая кома при синдроме неадекватной продукции АДГ, хлоридпеническая, развивающаяся у больных с упорной рвотой, алиментарно-дистрофическая, или голодная, кома).

### НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ

Коматозные состояния характеризуются прежде всего нарушением сознания. Степень нарушения сознания нередко играет определяющую роль в исходе многих заболеваний и патологических процессов. Поэтому определение состояния сознания — один из основных моментов при обследовании больного, особенно в экстренных ситуациях. Нарушения (расстройства) сознания перечислены на рис. 26-8.

Нарушения сознания принято подразделять на изменения сознания и на угнетение сознания.

**Изменения сознания** — продуктивные формы нарушения сознания, развивающиеся на фоне бодрствования. Они характеризуются расстройством психических функций, извращённым восприятием окружающей среды и собственной личности, обычно не сопровождаются обездвиженностью. К ним относят

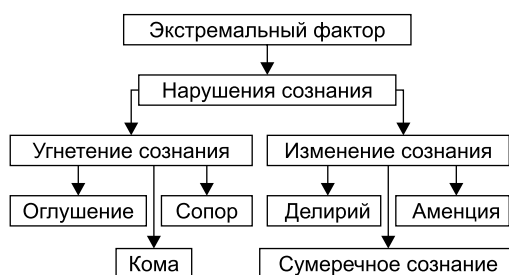


Рис. 26-8. Основные виды расстройств сознания.

делирий, аменцию и сумеречные расстройства сознания. Они являются ведущими проявлениями большинства психических заболеваний и рассматриваются в психиатрии.

**Угнетения сознания** — непродуктивные формы нарушения сознания, характеризующиеся дефицитом психической активности со снижением уровня бодрствования, отчётливым угнетением интеллектуальных функций и двигательной активности.

### ПРИЧИНЫ КОМЫ

Кому вызывают различные факторы. Их принято подразделять на экзогенные и эндогенные. Последние могут быть инфекционными и неинфекционными.

#### Экзогенные факторы

Экзогенные факторы (рис. 26-9) — патогенные агенты окружающей среды, как правило, чрезвычайной силы, токсичности и/или разрушительного характера.

#### Примеры

Различные травмирующие (как правило, головной мозг) факторы (электрический ток, механическая травма головы).

Термические воздействия (перегревание, солнечный удар, переохлаждение).

Значительные колебания барометрического давления (гипо- и гипербария).

Нейротропные токсины (алкоголь и его суррогаты, этиленгликоль, токсичные дозы наркотиков, седативные, барбитураты и др.).

Инфекционные агенты (нейротропные вирусы, ботулинистический и столбнячный токсины, возбудители малярии, брюшного тифа, холеры).

Экзогенная гипоксия и аноксия.

Лучевая энергия (большие дозы проникающей радиации).

#### Эндогенные факторы

Эндогенные факторы (рис. 26-10), приводящие к развитию комы, являются результатом тяжёлых расстройств жизнедеятельности организма. Они на-

\* Автор раздела «Кома» — П.Ф. Литвицкий.

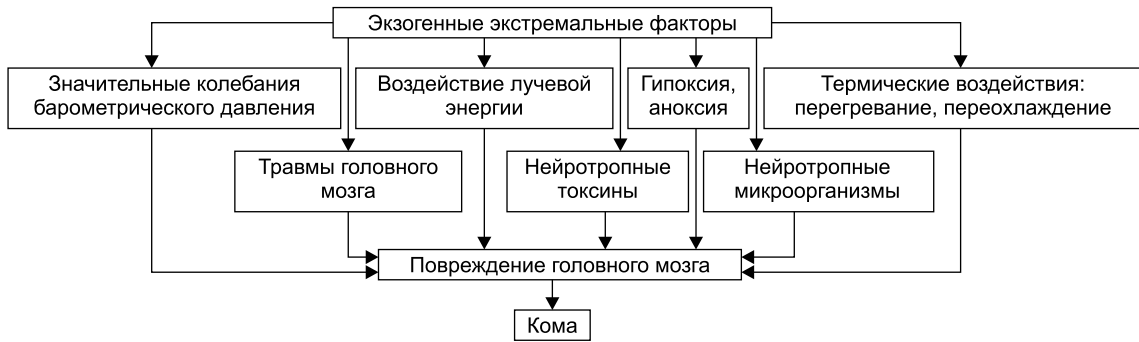


Рис. 26-9. Наиболее частые экзогенные причины комы.

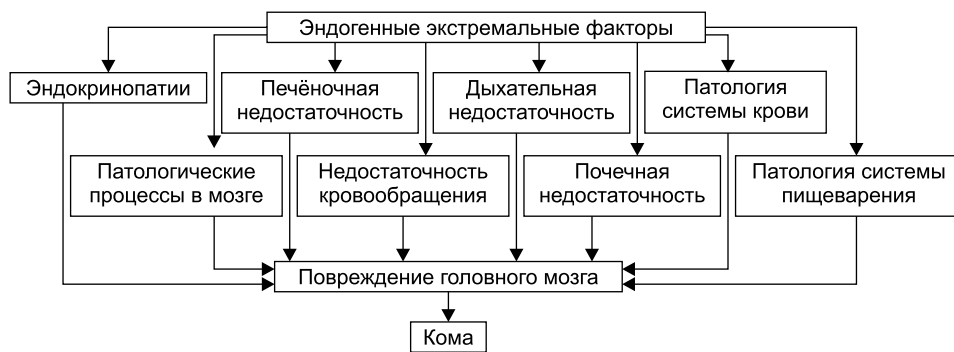


Рис. 26-10. Наиболее частые эндогенные причины комы.

блюдаются при неблагоприятном течении различных болезней и болезненных состояний. Эти состояния приводят к значительным отклонениям от нормы жизненно важных параметров и констант, избытку или дефициту субстратов обмена веществ и/или кислорода в организме.

#### Примеры

Патологические процессы в мозге (ишемия, инсульт, опухоль, абсцесс, отёк и т.п.).

Недостаточность кровообращения (гипоксия мозга).

Дыхательная недостаточность (гипоксия мозга при астматическом статусе, асфиксии, отёке лёгких).

Патология системы крови (массированный гемолиз эритроцитов, выраженная анемия).

Эндокринопатии (гипоинсулинизм, гипо- и гипертиреоидные состояния, надпочечниковая недостаточность).

Печёночная недостаточность, нарушения системы пищеварения (синдром мальабсорбции, кишечная аутоинтоксикация и/или аутоинфекция).

Почечная недостаточность.

Коматозные состояния развиваются в ряде случаев при тяжёлом прогрессирующем течении коллапса и шока.

#### ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ И ПРОЯВЛЕНИЯ

Патогенез коматозных состояний, независимо от вызвавших их причин, включает несколько общих ключевых звеньев, приведённых на рис. 26-11.

Общие проявления коматозных состояний представлены в табл. 26-3.

Гипоксия, нарушения процессов энергообеспечения клеток, интоксикация, расстройства КЩР, дисбаланс ионов и жидкости, нарушения электрического потенциала, дисбаланс содержания биологически активных веществ и их эффектов развиваются во всех органах и тканях. Однако в наибольшей мере они выражены в мозге. Именно поэтому обязательным признаком комы является потеря сознания. Повреждения других тканей и органов, тяжёлые нарушения нейроэндокринной регуляции их функций, обуславливают прогрессирующую полиорганную недостаточность и нарастающее угнетение жизнедеятельности организма в целом.

#### ГИПОКСИЯ И НАРУШЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ

Расстройство кислородного обеспечения тканей и органов является или причиной комы и/или её патогенетическим звеном. Наблюдающееся при

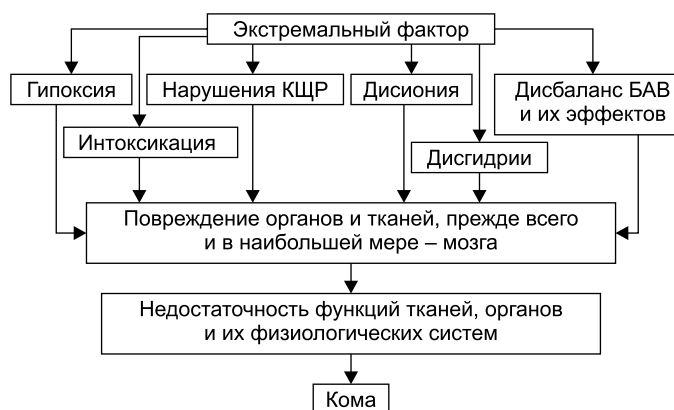


Рис. 26-11. Основные звенья патогенеза коматозных состояний.

Таблица 26-3. Общие проявления коматозных состояний

Органы и их системы	Изменённые функции
Нервная и эндокринная	Расстройства сознания, потеря сознания, гипо- и арефлексия, дисбаланс БАВ* и их эффектов
Сердце и сосуды	Сердечная недостаточность, аритмии, артериальная гипотензия и коллапс, перераспределение кровотока, капилляротрофическая недостаточность
Лёгкие	Дыхательная недостаточность
Система крови и гемостаза	Депонирование крови, изменение вязкости крови, тромбгеморрагический синдром
Печень	Печёночная недостаточность
Почки	Почечная недостаточность
Пищеварение	Недостаточность полостного и мембранного пищеварения, кишечная аутоинтоксикация, аутоинфекция

\*БАВ — биологически активные вещества.

её патогенетическим звеном. Наблюдающееся при этом нарушение субстратного обеспечения клеток обуславливает недостаточность биологического окисления в них.

Ресинтез АТФ в нейронах мозга обеспечивается в основном за счёт энергии окисления глюкозы в реакциях тканевого дыхания. Нейроны головного мозга, являющиеся и в норме наиболее кислородзависимыми структурами, в условиях гипоксии становятся самым уязвимым объектом в организме.

† На массу мозга, составляющую около 2% от массы тела, приходится примерно 20% (!) сердечного выброса крови. Вместе с тем в мозге (как и в сердце) отсутствуют запасы АТФ. В связи с этим прекращение (или уменьшение) доставки к мозгу кислорода и/или субстратов метаболизма исключает возможность его нормального функционирования.

† Прекращение мозгового кровообращения уже через 8–10 с приводит к критическому дефициту кислорода и нарушениям энергетического обеспечения нейронов. В результате происходит потеря сознания.

† Наступающее в течение последующих 4–7 мин истощение глюкозы, а также подавление (в связи с нарастающим ацидозом) анаэробного метаболизма сопро-

вождается невозможным расходом энергии АТФ. В связи с этим угнетается специфическая деятельность нейронов, утрачивается сознание и начинают развиваться быстро прогрессирующие дистрофические процессы.

† Распад в нейронах крупномолекулярных органических соединений, а также накопление в них избытка  $\text{Na}^+$  и некоторых других ионов ведёт к значительному повышению внутриклеточного осмотического и онкотического давления. Это, в свою очередь, приводит к гипергидратации нервных клеток, сочетающейся с выходом жидкости из сосудов в интерстиций (т.е. к отёку мозга), венозной гиперемией и кровоизлияниями в вещество мозга.

† Даже при поддержании мозгового кровотока на уровне около 20% от нормального развиваются делирий, сопор или кома.

Нейроны головного мозга в большей мере повреждаются в условиях ишемии, чем гипоксемии. При нормальном перфузионном давлении в сосудах мозга, даже при снижении  $p_a\text{O}_2$  до 30 мм рт.ст. и ниже, не обнаруживаются признаков некроза нейронов.

Повреждение клеток при коме усугубляется в связи с расстройством процессов транспорта энергии АТФ от мест их продукции в митохондриях (в процессе тканевого дыхания) и цитозоле (в процессе гликолиза).

Нарушение энергообеспечения клеток в конечном итоге обуславливает их дисфункцию, развитие дистрофии и расстройство пластических процессов в них. В наибольшей мере это выражено в мозге и сердце. В связи с этим у пациентов, находящихся в коме, утрачено сознание, снижена выраженность или отсутствуют рефлексы; развиваются аритмии и недостаточность сократительной функции сердца, а также артериальная гипотензия; нарушается частота и периодичность работы нейронов дыхательного центра, уменьшается объём альвеолярной вентиляции, что приводит к дыхательной недостаточности и усугублению гипоксии.

### Инттоксикация

Кома любого происхождения характеризуется накоплением в организме токсичных веществ. Они попадают в организм извне (при комах экзогенного генеза) и образуются в нём самом (при эндогенных комах). Ряд коматозных состояний вызывают нейротропные токсины, алкоголь и его суррогаты, этиленгликоль, токсины грибов; ЛС при их неправильном применении (например, наркотики, барбитураты, транквилизаторы).

### Расстройства КЩР

Отклонение показателей КЩР — закономерное явление при коме любого происхождения.

В большинстве случаев развивается ацидоз. Причины: гипоксия циркуляторного, респираторного, гемического и тканевого типа, нарушение функций почек (угнетение ацидо- и аммионогенеза, снижение экскреторной её функции), расстройство функций печени (подавление процесса инактивации кетоновых тел). Это увеличивает степень ацидоза.

Значительно реже и, как правило, временно регистрируется развитие алкалоза (например, в период гипервентиляции лёгких или при печёночной коме), сопровождающийся значительным увеличением содержания в крови ионов аммония.

### Дисбаланс ионов и воды

Нарушение содержания и соотношения между отдельными ионами в цитозоле, межклеточной и других биологических жидкостях является важным звеном патогенеза комы, особенно при её тяжёлом течении.

### Проявления

Потеря клетками  $K^+$  и развитие гиперкалиемии.

Увеличение в клетках  $[H^+]$  и  $[Na^+]$  и гипонатриемия.

Уменьшение  $[Cl^-]$  и/или  $[HCO_3^-]$ .

Некоторые варианты комы (например, почечная или печёночная) характеризуются иными изменениями ионного баланса. Названные варианты коматозных состояний могут сопровождаться увеличением в крови уровня альдостерона (в связи с его повышенным синтезом в надпочечниках или снижением инактивации

в печени), обуславливающего реабсорбцию  $Na^+$  и выведения  $K^+$  в канальцах почек с развитием гипернатриемии и гипокалиемии соответственно.

Гиперосмия и гиперонкия. Являются результатом гидролиза крупномолекулярных соединений (ЛП, протеогликанов, гликогена и других) до молекул среднего и малого размера (протеинов, аминокислот, глюкозы, молочной кислоты).

### Последствия

Гипергидратация клеток мозга и других органов (при гиперосмолярной диабетической коме, напротив, развивается гипогидратация клеток, потенцирующая их повреждение).

Увеличение содержания жидкости в межклеточном пространстве.

Возрастание объёма жидкости в сосудистом русле (гиперволемиа).

Отёк мозга и лёгких.

Диарея, рвота, полиурия (например, при гипохлоремической, диабетической, гиперосмолярной коме). Они могут вызвать прогрессирующую (вначале внеклеточную, а затем и тотальную) гипогидратацию.

Значительное повышение вязкости крови.

Нарушение органно-тканевой и микрогемодикуляции.

Диссеминированная агрегация форменных элементов крови, её гиперкоагуляция и тромбоз (ДВС-синдром).

## ТРАВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ\*

Травматическая болезнь (ТБ) — комплекс вторичных изменений, возникающих в организме в результате травмы. Понятие относится к механической травме. Для обозначения подобных состояний при других видах травм используются особые термины, например «ожоговая болезнь» и т.п.

**Классификация.** Различными авторами предлагается подразделять ТБ на лёгкую, среднюю и тяжёлую, но практического применения эти предложения до настоящего времени не нашли.

**Этиология.** Этиологическим фактором ТБ является механическая травма. Теоретически ТБ возникает при травмах любой степени тяжести, однако развивающийся при лёгких травмах комплекс вегетативных нарушений оказывается клинически малозначимым, поэтому как ТБ обычно не рассматривается.

### Патогенез

На начальном этапе ТБ основным патогенетическим фактором является активация симпатико-ад-

\* Автор раздела «Травматическая болезнь» — С.А. Повзун.

реналовой системы, представляющая собой эволюционно выработанную реакцию на возможную в этих случаях кровопотерю, а также на реализацию защитных инстинктов — *fight or flight* (драться или спастись бегством). Смысл такого рода адаптации состоит в перераспределении кровотока, при котором обеспечивается централизация кровообращения в условиях возможного снижения ОЦК, а также сохранение адекватной перфузии жизненно важных органов (сердца, головного мозга) за счёт *обкрадывания* других органов (кожа, печень и пр.). Не исключено также, что гипоксия, возникающая в этих органах, за счёт повышения проницаемости гистогематических барьеров должна облегчать в последующем необходимую аутогемодилюцию за счёт интенсивного поступления в кровь тканевой жидкости.

Вместе с тем (в силу несовершенства организма, который мог в процессе эволюции приспособиться лишь к относительно нетяжёлой травме) эта реакция, будучи адаптивной, на определённом этапе сама становится фактором, вызывающим функциональные и структурные изменения в различных органах, и может в связи с этим рассматриваться как пусковой механизм ТБ, участвуя в формировании изменений, характерных для 1-го периода ТБ — *периода первичных реакций на травму и ранних осложнений*. Этот период характеризуется: 1) выбросом массивных количеств гормонов надпочечниками и щитовидной железой, 2) спазмом резистивных сосудов в ряде органов и шунтированием кровотока в них, 3) реакциями мобилизации клеток-эффекторов со стороны костного мозга и вилочковой железы. Обеспечение при этом усиленного функционирования одних органов ведёт к развитию гипоксии и формированию начальных тканевых повреждений в других. Продолжительность этого периода определяется временем, необходимым для инактивации выделенных надпочечниками гормонов и наступления фазы истощения симпатико-адреналовой системы. При тяжёлой травме это время составляет около 30 мин. При лёгкой травме проявления ТБ на том и заканчиваются, а вызванные ими изменения в органах претерпевают обратное развитие. При тяжёлой травме, сопровождающейся развитием травматического шока, перечисленные изменения соответствуют эректильной фазе шока, вслед за которой развивается торпидная фаза шока. Изменения, характерные для этой фазы, определяют картину второго периода ТБ — *периода травматического шока*.

В периоде травматического шока бывшие спазмированными артериолы и мелкие артерии расширяются, а сфинктеры в венах, реагирующие на гистамин, выделившийся тучными клетками в условиях тканевой гипоксии, остаются закрытыми. В связи с этим возникает «кровоизлияние в собственные сосуды» — переполнение кровью капиллярного русла. Иллюстрацией выраженности перераспределения крови при этом является тот факт, что если, например, в 1 г ткани печени в норме содержится около 20 млн. эритроцитов, при кровопотере — 9–11 млн., то в торпидной фазе шока — 76–78 млн. [164а]. Резкое расширение капиллярного русла ведёт к несоответствию между его объёмом и ОЦК, относительной недостаточности ОЦК, децентрализации кровообращения и — в силу малого сердечного выброса — падению системного АД. Падение систолического АД ниже критических цифр, составляющих, например, для печени 80 мм рт.ст., для почек 60 мм рт.ст., ведёт к прекращению перфузии ряда органов, которое (наряду с замедлением кровотока и стазами в расширенных капиллярах) усугубляет гипоксию, начало которой было положено в первом периоде ТБ. Повреждающее действие на ишемизированные ткани оказывает не только продолжительная гипоксия, но и активация перекисного окисления липидов, связанная с развивающимся в этом периоде в ряде органов синдромом рециркуляции крови и сопровождающаяся нарушением целостности клеточных мембран и мембран органелл. Это проявляется повышением проницаемости микрососудов, а также дистрофическими и ранними некротическими изменениями, оказывающимися максимально выраженными и реализующимися в функциональной недостаточности (несостоятельности) органов и систем в третьем периоде ТБ — *периоде последствий первичных реакций и (или) шока*.

Период последствий первичных реакций и шока как нельзя лучше иллюстрирует тот факт, что системные изменения, возникающие вследствие травмы и вслед за ней, могут быть гораздо опаснее для организма пострадавшего, чем сама травма. Возникают множественные порочные круги. Так, например, острая дыхательная недостаточность, связанная с РДСВ или кардиогенным отёком лёгких, делает гипоксию не только дисциркуляторной, но и гипоксической. ОПН за счёт задержки в организме жидкости и увеличения ОЦК способствует гемодилюции и добавляет к дисциркуляторной и гипоксической гипоксии гемический компонент. В свою очередь, гипоксия усугубляет повреждение канальцевого эпи-



теля в почках, что сопровождается нарастанием ОПН. Повышение при последней концентрации в крови мочевины и шлаков способствует усилению проницаемости микрососудов и усугубляет мембраногенный отёк лёгких и, следовательно, гипоксию и т.д.

Кроме того, некротические изменения в тканях приводят к поступлению в кровотоки множества денатурированных белков и других чужеродных в антигенном отношении веществ, что за счёт вовлечения макрофагальной системы, вырабатывающей в ответ на стимуляцию ненормально большие количества биологически активных веществ, также отрицательно сказывается на состоянии организма и обозначается как *травматический эндотоксикоз*. Нарушение детоксикации в печени и почках сопровождается нарастанием в крови концентрации веществ, способных оказывать прямое токсическое действие на ткани. Таких веществ насчитывают не менее 11. Увеличение содержания этих веществ связано также и с избыточным поступлением некоторых из них из кишечника в условиях нарушения его функции. Помимо этого, ишемия кишечника сопровождается серьёзным изменением его барьерной роли для бактериальных эндотоксинов и продуктов жизнедеятельности кишечной микрофлоры, которые в избытке поступают в кровоток и усугубляют картину эндотоксикоза.

Если (несмотря на всё перечисленное) пострадавший выживает, то у него возникают изменения, характерные для *периода последствий первичных реакций на травму и (или) шока*, характеризую-

щегося постишемической дисфункцией и недостаточностью органов.

Последующие периоды ТБ обозначают как *период поздних осложнений травмы и период реконвалесценции и отдалённых последствий травмы*. Предшествовавшие изменения в органах могут проявляться тем, что полного восстановления их структуры может не происходить, и они в функциональном плане могут оставаться пожизненно неполноценными в отношении их адаптации и возможностей компенсации возникающих нагрузок.

На особенности течения ТБ безусловно накладывает свой отпечаток непосредственное повреждение при травме тех или иных внутренних органов и осложнения в зонах ран и повреждений костно-мышечной системы. К таковым относятся возникновение краш-синдрома, гнойных осложнений, тромбозов и тромбоэмболий, анаэробной инфекции, инфекционно-воспалительного эндотоксикоза (ИВЭ), так называемого раневого истощения и др. В начальных периодах важную роль играет также анемия, связанная с невосполненной кровопотерей. При этом следует иметь в виду, что массивная кровопотеря может отмечаться не только при открытых травмах или внутриполостных кровотечениях, но и при закрытых повреждениях [например, переломах бедренной кости (до 1,5 л) или костей таза (до 2 л)].

#### ПЕРИОДЫ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Периоды ТБ изложены по Н.Д. Клочкову [125] в таблицах 26-4, 26-5, 26-6, 26-7 и 26-8.

Таблица 26-4. Период I: первичных реакций на травму и ранних осложнений

ОБЩИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ РЕАКЦИИ					
Симпатикотония			Гиперкатехоламинемия		
КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ					
Реакции мобилизации гормональной секреции	Органые микроциркуляторные реакции	Гемокоагуляционные реакции	Гематологические реакции	Неспецифическая активация иммунной системы	Метаболические реакции
РЕАКТИВНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ					
Первичный гемостаз		Травматический отёк		Демаркационное воспаление	
ОСЛОЖНЕНИЯ					
Острые язвы ЖКТ, ОПН	Флеботромбозы, кровоточивость	Воздушная и жировая эмболия, тромбоэмболия		Постгеморрагическая анемия	Другие проявления
ОСЛОЖНЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА					
Гемоторакс, пневмоторакс, гемоперикард		Кровотечение, кровоизлияние	Тромбоз сосудов, ишемия	Реактивные перитонит, плеврит	Другие осложнения

Таблица 26-5. Период II: травматического шока

Системная гипотензия и органные перераспределения крови					
КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ					
Гипоциркуляторные ателектазы в лёгких	Ишемическая кардиомиопатия	Ишемическая энцефалопатия	Ишемическая нефропатия	Ишемическая гепатопатия	Другие проявления

Таблица 26-6. Период III: последствий первичных реакций и (или) шока

Постишемическая дисфункция и недостаточность органов							
КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ (ФОРМЫ)							
ОДН	ОСН	ОПН	ОПечН	Постишемическая энцефалопатия	Постишемическая гастроэнтеропатия	Посттравматическая иммуносупрессия	Другие проявления
ОСЛОЖНЕНИЯ							
Полисегментарная пневмония	Некрозы миокарда	Уремия	Отёк головного мозга	Желудочные и кишечные кровотечения	Имунопатологические реакции	Другие осложнения	
ОСЛОЖНЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА							
Нагноение ран, раневые инфекции	Менингоэнцефалит	Перитонит	Пневмония	Вторичные кровотечения	Другие осложнения		

Примечания. ОДН — острая дыхательная недостаточность; ОСН — острая сердечная недостаточность; ОПечН — острая недостаточность функций печени.

Таблица 26-7. Период IV: поздних осложнений травмы

Репарация постишемических повреждений внутренних органов и поздние инфекционные осложнения раневого процесса	
КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ (ФОРМЫ)	
Пневмосклероз	Гепатит
Нефросклероз	Сепсис
Фиброз печени	Флегмоны, абсцессы
Глиоз и рубцы в ЦНС	Перитонит, кишечная непроходимость
Вторичные иммунодефициты	Плеврит, эмпиема плевры
Очаговые пневмонии	Анаэробные инфекции
Пиелонефрит	Эндотоксикоз, раневое истощение
Другие формы	

Таблица 26-8. Период V: реконвалесценции и отдалённых последствий травмы

КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ФОРМЫ	
Астеновегетативный синдром	Хроническая пневмония
Гидроцефалия, травматическая эпилепсия	Поздние абсцессы внутренних органов
Парезы и параличи	Хронический остеомиелит
Спаечная болезнь	Вторичный амилоидоз
Другие формы	

## МОРФОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Характерные изменения в различных органах изложены в соответствии с периодами ТБ (см. выше).

### Период I

**Макроскопически регистрируемые изменения.** В периоде ранних реакций на травму (эректильной

фазы травматического шока) у погибших макроскопически отмечаются лишь бледность или мраморный рисунок кожи, являющиеся отражением снижения кровенаполнения её сосудов, а также бледная окраска кишечника и, возможно, печени и почек наряду со значительным количеством крови в крупных артериях и полостях сердца. При быстром наступлении смерти, обусловленном несовместимым с жизнью разрушением органов, могут не наблюдаться даже эти изменения.

**Микроскопически регистрируемые изменения**

**Спазм артериол.** Микроскопически в печени, почках, кишечнике отмечается спазм артериол, о котором можно судить по следующему показателю: если в норме соотношение диаметра артериолы и толщины её стенки составляет примерно 1:1–1,5:1, то при спазме — 1:2. Ядра эндотелиоцитов оказываются радиально ориентированными. Спазм артериол и прекапиллярных сфинктеров в веточках воротной вены ведёт к шунтированию кровотока, которое выглядит как полнокровие ветвей воротной вены и центральных вен в сочетании с обескровливанием синусоидов. Начиная с 5-й минуты после травмы появляется зернистая дистрофия гепатоцитов, обусловленная набуханием митохондрий, связанным с нарушением действий мембранных ионных насосов в условиях гипоксии и нехватки в клетках АТФ, а с 10-й минуты — проявляется апоптоз отдельных гепатоцитов, что ранее описывали как рассеянные моноцеллюлярные некрозы. Начиная с 5-й минуты и в сроки до 3 ч от момента травмы в синусоидах печени отмечается характерный лейкоцитоз (с преобладанием ПЯЛ) без краевого стояния лейкоцитов, возникновение которого может быть объяснено «аварийным» выбросом лейкоцитов из костномозгового депо.

**В почках** (помимо спазма артериол) отмечается зернистая дистрофия в эпителии проксимальных канальцев, но ставшая классической версия Труэты о шунтировании кровотока в почках не подтверждается.

**В лёгких** у умерших в этом периоде ТБ отмечается картина острого венозного и капиллярного полнокровия и у части пострадавших — кардиогенного отёка лёгких, характеризующегося низким содержанием белка в выявляемой внутри альвеол жидкости. У части пострадавших в капиллярах межальвеолярных перегородок отмечается лейкоцитоз.

**В кишечнике** (особенно в тонкой кишке) наряду со спазмом артериол отмечается отёк слизистой и подслизистой оболочек, связанный, по-видимому, с общим венозным застоем и нарушением лимфооттока, о чём свидетельствуют обнаружение расширенных лимфатических капилляров и полнокровие вен. Особенно заметен отёк на верхушках ворсин, где зачастую эпителий выглядит отделённым от стромы, но неразрушенным.

**В миокарде** отмечается снижение кровенаполнения в субэндокардиальных зонах. Резкое увеличение содержания катехоламинов в миокарде на фоне снижения поступления кислорода приводит к повреждению его мембран, которое выявляется, однако, только в ЭМ.

**В головном мозге** отмечается картина острого венозного полнокровия, перивазального отёка, а также картина, противоположная таковой в ряде других органов: пиллярные и радиальные артерии оказываются не спазмированными, а расширенными, что является компенсаторной реакцией, направленной на обеспечение максимально возможного кровоснабжения мозга в условиях нарушенной гемодинамики.

**В надпочечниках** наблюдается исчезновение зернистости в клетках мозгового вещества, что рассматривается как проявление интенсивного выброса ими катехоламинов.

**В щитовидной железе** отмечается спастическое сокращение мелких артерий и артериол.

**Период II**

**Макроскопически** в периоде шока у погибших отмечается увеличение печени и селезёнки за счёт их полнокровия, при этом масса печени может достигать 3 кг, а селезёнки — 400 г. В печени на разрезе могут отмечаться пёстрый рисунок и множественные мелкие западения, обусловленные развитием зональных (так называемых центрлобулярных) некрозов гепатоцитов. Магистральные вены оказываются переполненными кровью, тогда как крупные сосуды и полости сердца — запустевшими. Скелетные и сердечная мышцы выглядят малокровными.

**Микроскопически регистрируемые изменения**

**Печень.** Микроскопически в печени отмечается резкое переполнение кровью центральных вен и синусоидов, а в последних — сладж-феномен. В гепатоцитах наблюдаются жировая дистрофия наименее устойчивых к гипоксии гепатоцитов в центрах долек (в зонах III печёночных ацинусов), групповые их некрозы и прогрессирующее исчезновение гликогена, выявляемое при постановке ШИК-реакции, оказывающееся максимально выраженным к концу суток после травмы. Исходное содержание гликогена и темпы его исчезновения из гепатоцитов определяют способность гепатоцитов пережить гипоксию, связанную с нарушением системной гемодинамики и перфузии печени. Критическим для печени является снижение систолического АД до 80 мм рт.ст. и ниже на протяжении 3 ч подряд (без эпизодов повышения): после 3 ч такой гипотензии закономерно развиваются зональные некрозы гепатоцитов в зонах III печёночных ацинусов; при этом удельный объём некротизированной ткани может составлять до 42% объёма ткани печени [164а]. В зависимости от продолжительности гипоксии клетки синусоидной выстилки в зонах некроза могут быть сохранены или, реже, также некротизированы, а в зависимости от срока, прошедшего от возникновения некроза до момента смерти, в участках некроза может иметь место или отсутствовать лейкоцитарная реакция. Нередко зоны некроза продолжают из центра одной дольки к центру другой, образуя так называемые мостовидные некрозы. Некротические изменения гепатоцитов сопровождаются повышением активности в крови аланин- и аспартатаминотрансферазы, но эти изменения не отражают объёма некроза гепатоцитов, что связано с денатурацией в них белков, в том числе и трансаминаз, часть молекул которых в силу этого теряет свою активность и из-за этого не определяется в крови. В крови также повышается содержание обеих фракций билирубина с преимущественным повышением уровня несвязанного билирубина. Вместе с тем лёгкая желтушность тканей, которая может отмечаться при ТБ, наблюдается и при отсутствии массивных некрозов гепатоцитов и оказывается чаще связанной с обусловленной кровопотерей и гемодилюцией абсолютной недостаточностью альбумина, необходимого для удержания в крови и транспортировки в печень несвязанного билирубина (гипоальбуминемическая желтуха). Патогномоничность для шока описывавшихся ранее в печени так называемых свет-

лых клеток Краевского данными современных исследований не подтверждается.

**Почки.** Микроскопическая картина почек при шоке приводит неопытного патоморфолога в недоумение, поскольку при клинически регистрируемой тяжёлой ОПН он сталкивается с сохранённым кровенаполнением (а значит и кровотоком) в почечных клубочках. Это действительно так, но развитие ОПН в данном случае оказывается связанным не с клубочками, а с эпителием проксимальных канальцев. Будучи наиболее чувствительным к гипоксии, канальцевый эпителий страдает в первую очередь; причём, как показано в эксперименте, повреждение эпителия сводится не столько к некрозу, сколько к откреплению от базальной мембраны: до 30% эпителиоцитов, выделяющихся при этом с мочой, оказываются жизнеспособными. Десквамация эпителиоцитов проксимальных канальцев приводит к их скоплению в дистальных отделах нефронов в виде белковых цилиндров и к закупорке канальцев, что сопровождается их расширением, уплощением сохранившегося эпителия, растяжением боуменовых капсул и (за счёт снижения градиента давления между просветом клубочковых капилляров и просветом боуменовых капсулы ниже критических 30 мм рт.ст.) к прекращению фильтрации в данном нефроне. Постепенное выпадение функции всё новых и новых нефронов сопровождается олигурией, вплоть до анурии. В последующем, если пострадавший переживает этот период, цилиндры, обтурирующие канальцы, подвергаются разрушению за счёт аутолиза в прилежащих эпителиоцитах, выстилающих дистальный отдел нефрона, и анурия сменяется полиурией, поскольку реабсорбция мочи нарушена, и пострадавший фактически выделяет первичную мочу. Лишь после восстановления канальцевого эпителия фаза полиурии должна смениться нормурией.

**Лёгкие.** Изменения в лёгких характеризуются разнообразием. За счёт выраженной централизации кровообращения, синдрома малого сердечного выброса и нарастающего в малом круге кровообращения давления возникает кардиогенный отёк, сопровождающийся в большинстве случаев появлением трансудата в серозных полостях. Кроме этого, гипоксия, связанная с шунтированием кровотока в лёгких, и последующее восстановление циркуляции с активацией перекисного окисления липидов сопровождаются повреждением эндотелия в лёгочных капиллярах, с одной стороны, и десквамацией альвеолоцитов, с другой, что ведёт к выходу жидкой части крови в альвеолы даже при относительно нормальном давлении в капиллярах. Контакт белковой жидкости с сурфактантом приводит к частичному разрушению последнего, что способствует усугублению очаговых ателектазов. В соответствии с законом единства вентиляции и перфузии лёгкого в затопленных жидкостью участках лёгкого кровотоки редуцируются, что ещё больше усиливает локальную гипоксию и повышает проницаемость капилляров. Последняя оказывается выраженной настолько, что из сосудов выходят не только относительно мелкие молекулы альбумина, но и гораздо более крупные молекулы фибриногена, который, превращаясь в фибрин, откладывается на стенках альвеол в виде так называемых гиалиновых мембран. Помимо этого, в альвеолярной жидкости могут обнаруживаться эритроциты и появляются многочисленные макрофаги, пытающиеся утилизировать накопившийся здесь бе-

лок. Всё это составляет картину, характерную для РДСВ, которую иногда предлагают обозначать как альвеолит, что не совсем удачно, поскольку о воспалении здесь речи нет. Белковая жидкость при температуре 37 ° в условиях сниженной аэрации полузатопленных альвеол представляет благоприятную среду для размножения микробов, поэтому на фоне РДСВ, если пострадавшие не умирают от связанной с ним дыхательной недостаточности, закономерно развивается двусторонняя пневмония, носящая всегда симметричный диффузный мелкоочаговый характер.

**В миокарде** исчезает различие в кровенаполнении субэндокардиальной и других зон, появляются очаги некробиотических изменений, которые выявляются как очаги фуксинофилии и фуксиноррагии (при окраске гематоксилином-основным фуксином, пикриновой кислотой) или как участки сплошной анизотропии в цитоплазме кардиомиоцитов (при исследовании в поляризованном свете).

**В тонкой кишке** на фоне отёка отмечается некроз верхушек ворсин с поражением от 1/3 до 2/3 верхней части ворсин. От аутолитических изменений некротические отличаются тем, что в пограничной с некрозом зоне отмечается демаркационное воспаление в виде инфильтрации ПЯЛ, а основания ворсин оказываются практически неизменёнными, тогда как при аутолизе изменения должны были бы затронуть все отделы слизистой оболочки. Отёк всех оболочек кишки, наиболее выраженный в подслизистой основе, сопровождается расширением лимфатических капилляров, которые становятся заметными. Остаётся невыясненным, связан ли лимфостаз в кишке с общим венозным застоем или с нарушением перистальтики кишки, обусловленным гипоксическим повреждением ганглиозных клеток интрамурального нервного аппарата.

**В головном мозге** сохраняется характерное для предыдущего периода расширение пиальных и радиальных артерий; к перивазальному отёку, как правило, добавляется перичеллюлярный отёк. В нейронах отмечаются диффузно-очаговые аноксические изменения, при этом число таких нейронов может достигать 40% [125a]. В них отмечаются уплотнение ядрышка, повышение базофилии ядра и цитоплазмы, в дальнейшем — сморщивание клеток на фоне возрастающей базофилии. Ядра пирамидных клеток приобретают треугольную форму, что является выражением кардио- и плазмопикноза. В коре мозжечка наиболее ранним изменением является набухание отростков клеток Пуркинье, которые становятся отчётливо различимыми в препаратах. В этих клетках, наиболее чувствительных к гипоксии, возникают самые ранние дистрофические и некротические изменения в головном мозге.

**В щитовидной железе** на фоне расширения ранее спазмированных мелких артерий обнаруживаются многочисленные вакуоли резорбции и просветление коллоида, что косвенно свидетельствует об усиленном выделении в кровь гормонов.

**В вилочковой железе** наблюдаются отмечаемые ещё в периоде первичных реакций на травму, но достигающие максимальной выраженности в периоде шока отёк, расширение лимфатических капилляров, содержащих лимфоциты, расширение кровеносных капилляров с обнаружением в них стазов и сладж-феномена, резкое снижение содержания лимфоцитов, набухание и ли-

зис отдельных эпителиоцитов, а также колликвационный некроз увеличивающихся в размерах тимусных телец, которые в ряде случаев могут превращаться в кистовидные образования, ограниченные 1–2 слоями ретикулоэпителиоцитов. При этом характерно появление ПЯЛ, обнаруживаемых в зонах некроза. Расплавление элементов эпителиального ретикулома на отдельных участках может вести к образованию своеобразных кортико-медуллярных «потёков» паренхимы. В последующем на их месте остаются кистозные полости (псевдопротоки), обнаружение которых служит основанием для ретроспективной оценки тяжести стрессового воздействия при шоке [175a].

**В селезёнке** характерными являются расширение синусоидов и переполнение кровью красной пульпы, увеличение светлых центров в фолликулах белой пульпы.

### Период III

В периоде последствий первичных реакций и (или) шока обнаруживаются изменения, свойственные периоду шока, но ведущими в клинической и патоморфологической картине обычно бывают характерные для этого периода осложнения. При этом на первый план выступают явления травматического и инфекционно-воспалительного эндотоксикоза (ИВЭ), морфологически проявляющиеся системной реакцией фиксированных макрофагов печени, селезёнки, костного мозга и других в виде их набухания, вакуолизации и десквамации в просвет синусоидов. Последние два признака прогностически неблагоприятны в отношении жизни пострадавшего. В капиллярах различных органов и, в частности, синусоидах печени начиная с конца 1-х суток после травмы отмечается вторая волна лейкоцитоза, но уже с явлениями краевого стояния лейкоцитов, главным образом ПЯЛ, что связано с повышением адгезивности как эндотелия, так и самих лейкоцитов.

### Период IV

Период поздних осложнений травмы характеризуется картиной позднего ИВЭ, для обозначения которого ранее применяли термины «токсико-резорбтивная лихорадка» и «раневое истощение». В костном мозге отмечается угнетение кроветворения, и в первую очередь, эритропоэза, в лимфоидных органах — резкое обеднение их лимфоцитами, исчезновение фолликулов в селезёнке, белая пульпа которой оказывается представленной лишь мелкими периартериоллярными лимфоидными муфтами. В аденогипофизе отмечается перестройка с преобладанием базофильных клеток, что является отражением попытки стимулировать недостаточ-

ную функцию надпочечников, щитовидной железы, гонад. В надпочечниках наблюдается истончение коркового вещества, при этом граница между его слоями прослеживается с трудом. Признаки гипофункции щитовидной железы проявляются уплощением эпителия фолликулов, заполненных плотным, местами базофильным, растрескивающимся в препаратах коллоидом, отсутствием вакуолей резорбции. В матке отмечается резкая атрофия слизистой оболочки, в яичниках — отсутствие фолликулов, в яичках — угнетение сперматогенеза и расширение семенных канальцев за счёт их атрофии. Характерными являются изменения слизистых оболочек желудка и кишечника, в которых (помимо снижения их высоты) наблюдается практически полное прекращение продукции пепсиногена (главные клетки становятся плохо отличимыми от добавочных) и слизи. В толстой кишке нередкой бывает картина хронического атрофического колита, связанного с активизацией аутофлоры в условиях отсутствия защитного слоя слизи, иммунного дефицита, в развитии которого (помимо травмы и её инфекционных осложнений) не последнюю роль играет и массивная антибиотикотерапия. В поджелудочной железе объём цитоплазмы экзокриноцитов сокращается до узкого ободка, окаймляющего ядро. В печени имеет место истончение печёночных балок без накопления липофусцина, поэтому описываемой на материалах Великой Отечественной войны и ленинградской блокады бурой атрофии печени не наблюдается, что, возможно, связано с различными темпами нарастания истощения. При изучении лёгких обращают на себя внимание исчезновение бокаловидных клеток из эпителия бронхов, резкое уменьшение размеров бронхиальных желёз. В миокарде объём цитоплазмы кардиомиоцитов уменьшается, а объём ядер сохраняется, за счёт чего они занимают большую площадь в поле зрения, создавая поначалу обманчивое впечатление гипертрофии. В белом веществе головного и спинного мозга, помимо глиоза на месте гибели нейронов, отмечается появление гематоксилиновых шаров, что может быть результатом декомпозиции мембран глиальных клеток.

### Клинические проявления и исход

Клинические проявления ТБ характеризуются комбинацией выраженных в различной степени острой сердечной, лёгочной, почечной, энтеральной недостаточности, посттравматической иммуносупрессии. Хотя теоретически это возможно, убедительных данных, подтверждающих развитие клинически значимой острой печёноч-

но-клеточной недостаточности при ТБ, в литературе нет. Гораздо большее клиническое значение имеет макрофагальная недостаточность печени, поскольку звёздчатые ретикулоэндотелиоциты составляют около 90% всех резидентных макрофагов. В наступлении летального исхода при ТБ в периоде шока ведущее значение имеет острая сердечная и обусловленная РДСВ острая дыхательная недостаточность, в периоде последствий первичных реакций и шока — острая дыхательная недостаточность, связанная с пневмонией, и острая сердечная недостаточность, обусловленная кровотечениями из острых язв желудка и кишечника, в периоде поздних осложнений травмы — нарастающая сердечная недостаточность атрофированного сердца.

## ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭНДОТОКСИКОЗ\*

Инфекционно-воспалительный эндотоксикоз (ИВЭ) — синдром, вызываемый поступлением в кровотоки из местного воспалительного очага микробных токсинов и продуктов нестерильного распада тканей, реакцией макрофагальной системы, направленной на нейтрализацию чужеродных в антигенном отношении веществ, вторичным усилением сосудистой проницаемости под влиянием биологически активных веществ и характеризующийся совокупностью дистрофических и некробиотических изменений органов гипоксического и реактивного характера.

Используемый некоторыми авторами термин «синдром системного воспалительного ответа» (SIRS — Systemic Inflammatory Response Syndrome) лишь отчасти отражает суть происходящего в организме, поэтому вряд ли его можно считать удачным.

Эндотоксинемия (циркуляция в крови бактериальных эндотоксинов) может быть одной из составляющих ИВЭ, но в целом является только созвучным по названию состоянием.

**Классификация.** Различают ранний ИВЭ и поздний ИВЭ.

**Этиология.** Этиологическим фактором ИВЭ являются чужеродные в антигенном отношении вещества — бактериальные эндо- и экзотоксины, продукты нестерильного распада тканей и т.п., поступающие в кровоток из очага инфекционного воспаления, а также из кишечника, в

котором грамотрицательные бактерии составляют основу всей микрофлоры.

### ПАТОГЕНЕЗ

Ключевым моментом в патогенезе ИВЭ является стимуляция Аг клеток макрофагальной системы (рис. 26-12). Поглощение фиксированными (резидентными) макрофагами, среди которых около 90% составляют звёздчатые ретикулоэндотелиоциты печени, чужеродных Аг ведёт к их активации, выработке ими и выделению в кровь спектра биологически активных веществ: РАФ, Пг, тромбосанов, ИЛ1, ФНО и других. При относительно небольшой стимуляции макрофагов выделение этих веществ с биологической точки зрения целесообразно, поскольку они, повышая проницаемость микрососудов, обеспечивая местный отёк, стаз, адгезию, хемотаксис лейкоцитов, а также их мобилизацию из костного мозга, способствуют реализации классических механизмов воспаления, направленного на фагоцитоз и элиминацию чужеродных в антигенном отношении бактерий и частиц тканей. При массивной стимуляции макрофагов появление в крови чрезмерных количеств этих веществ само становится патогенным фактором.

При всём разнообразии свойств перечисленных биологически активных веществ у всех них есть 2 общих свойства: 1) расширять артериолы, воздействуя на миоциты их стенки, и 2) повышать проницаемость капилляров за счёт сморщивания эндотелиоцитов, расширения межэндотелиальных щелей и фенестр. Это ведёт к распространённому мембраногенному отёку тканей. Диффузия газов из крови в клетку прямо пропорциональна градиенту концентрации этого газа в капилляре и в клетке и обратно пропорциональна толщине биологической мембраны (в данном случае — расстоянию между капилляром и клеткой). Если это расстояние при отёке увеличивается, то диффузия газов ухудшается, поэтому отёк тканей ведёт к развитию тканевой гипоксии. Наряду с этим, из-за расширения артериол происходит расширение и переполнение кровью капилляров, чему способствует также выделение тучными клетками гистамина при дегрануляции. В расширенных капиллярах кровоток замедляется вплоть до образования стазов, в связи с чем тканевая гипоксия усугубляется дисциркуляторной. На клеточном уровне гипоксия ведёт к дистрофическим и некробиотическим изменениям клеток, что сопровождается нарушением функций ткани и органа. Из

\* Автор раздела «Инфекционно-воспалительный эндотоксикоз» — С.А. Повзун.

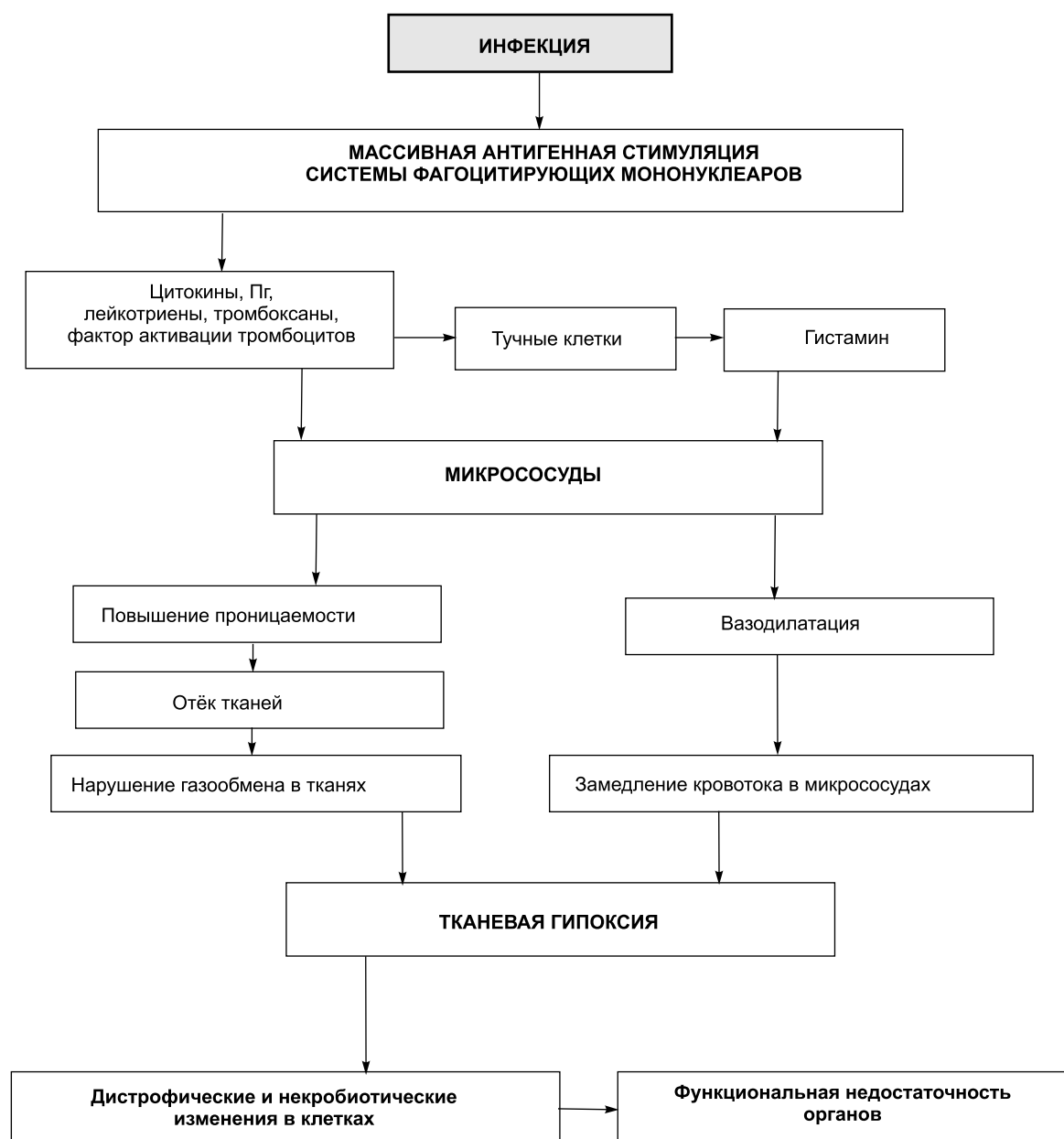


Рис. 26-12. Принципиальная схема патогенеза инфекционно-воспалительного эндотоксикоза [1646].

приведённой схемы, в которой для упрощения понимания сущности процессов, имеющих место при ИВЭ, опущен ряд факторов и их связей с другими факторами, становится ясным, почему между различными патологическими состояниями, вызываемыми весьма различающейся микрофлорой (и даже при асептическом воспалении), гораздо больше общего, чем различий.

При позднем ИВЭ к упомянутым изменениям присоединяются анемия, обусловленная угнетением костного мозга под действием высоких концентраций ИЛ1 и ФНО $\alpha$ , а также истощение. Последнее связано как с анорексигенным действием упомянутых медиаторов воспаления, так

и с тем, что под их действием процессы катаболизма белков начинают преобладать над процессами анаболизма (голодающий человек теряет 4 г азота в сутки, а больной сепсисом — 15 г!). Кроме того, установлено, что ФНО, блокируя синтез липопротеинлипазы адипоцитов, препятствует поглощению ими триглицеридов из плазмы крови, вызывая гипертриглицеридемию в условиях выраженного катаболизма липидов [8a]. Этот же фактор, воздействуя на поджелудочную железу, вызывает повышение синтеза глюкагона и инсулина, что сопровождается транзиторной гипергликемией, а затем гипогликемией [23a].

## Морфогенез и патологическая анатомия

**Макроскопические изменения** при раннем ИВЭ сводятся к мутному набуханию печени и почек и картине отёка лёгких или пневмонии. При позднем ИВЭ отмечаются атрофия мышц, охряный цвет атрофированной подкожной жировой клетчатки и остатков жировой ткани внутренних органов, масса которых оказывается уменьшенной.

## Микроскопически регистрируемые изменения

**Сердце.** Микроскопически в сердце отмечается отёк в виде разволокнения кардиомиоцитов при отсутствии явлений венозного полнокровия или лимфостаза. Тучные клетки — с явлениями их дегрануляции различной выраженности, иногда на их месте определяется лишь скопление базофильных гранул. Количество этих клеток оказывается увеличенным в среднем в 1,5 раза. Очевидно, что выделение этими клетками гистамина и других медиаторов, характерное расширение артериол влияют на выраженность отёка миокарда, о чем свидетельствует умеренная положительная корреляция между ними. Отёк миокарда сопровождается диффузными дистрофическими и некробиотическими изменениями кардиомиоцитов в виде исчезновения в них поперечной исчерченности, матовой окраски цитоплазмы части клеток. Эти изменения отчётливо выявляются при специальной окраске гематоксилином — основным фуксином-пикриновой кислотой в виде окрашенных фуксином в красный цвет участков цитоплазмы. Удельный объём поражённых участков миокарда может достигать 42% объёма мышцы. Некробиотические изменения кардиомиоцитов отчётливо выявляются при исследовании окрашенных гематоксилином и эозином микропрепаратов в поляризованном свете в виде диффузных очагов сплошной анизотропии в цитоплазме продольно расположенных в срезе кардиомиоцитов, которые при скрещивании поляридов выглядят белыми, тогда как неизменённая ткань миокарда — чёрной. Все перечисленные изменения оказываются более значительными у умерших больных, у которых наблюдался сердечный тип терминальных состояний (по сравнению с умершими с лёгочным типом терминального состояния). Таким образом, в основе острой сердечной недостаточности при ИВЭ лежат диффузные изменения миокарда некробиотического характера на фоне его отёка, связанного, помимо других факторов, с дегрануляцией тучных клеток.

**Лёгкие.** При микроскопическом исследовании лёгких может наблюдаться довольно пёстрая картина. В небольшом количестве случаев обнаруживаются лишь проявления острого венозного полнокровия, но в подавляющем большинстве наблюдений выявляются весьма существенные патологические изменения. Одним из таких изменений является картина, патогномичная для РДСВ. Как уже упоминалось, для ИВЭ характерно повышение проницаемости микрососудов с выходом за их пределы воды и других компонентов плазмы. При этом, если в других органах отёчная жидкость накапливается в тканях, то в лёгких она начинает затопливать альвеолы, поэтому в них обнаруживается жидкость, интенсивно окрашивающаяся эозином в розовый цвет за счёт высокого содержания в ней белка, чем мембраногенный отёк отличается от кар-

диогенного. Контакт белка с сурфактантом сопровождается разрушением последнего, что ведёт к частичному спадению альвеол. Это, а также нарушение аэрации альвеол (в соответствии с законом единства перфузии и вентиляции в лёгком) приводит к нарушению кровоснабжения данного участка и гипоксии, которая становится причиной десквамации альвеолярного эпителия, обнаруживаемого в виде отдельных свободно плавающих в отёчной жидкости клеток, уменьшения в объёме эндотелиоцитов, что ещё больше усиливает и без того повышенную проницаемость аэрогематического барьера и отёк. Возникает порочный круг, при котором чем выше проницаемость барьера, тем выраженной отёк, чем выраженной отёк, тем значительнее гипоксия и интенсивнее отёк. Альвеолярные капилляры настолько утрачивают свою барьерную функцию, что через них начинают просачиваться не только относительно небольшие молекулы альбумина, но и гораздо более крупные молекулы фибриногена. При этом фибрин, откладывающийся на стенках альвеол в виде так называемых гиалиновых мембран, ещё больше нарушает диффузию газов. Может также отмечаться и диapedез эритроцитов. Появление во внутриальвеолярной жидкости многочисленных макрофагов принято рассматривать как их попытку удалить из альвеол ставший чужеродным в антигенном отношении белок. Следует отметить, что РДСВ никогда не сопровождается появлением трансудата в серозных полостях.

Напротив, связанный с нарастанием острой сердечной недостаточности кардиогенный отёк лёгких примерно в каждом третьем случае сопровождается двусторонним гидротораксом. Для этого вида отёка, который встречается в лёгких при ИВЭ примерно с такой же частотой, как и мембраногенный, характерно низкое содержание белка, поскольку отёк носит гидростатический характер и возникает за счёт фильтрации плазмы под давлением через относительно нормальный аэрогематический барьер. В силу этого жидкость в альвеолах окрашивается бледно, а иногда вообще бывает малозаметна. Кардиогенный отёк отличается от мембраногенного тем, что отмечается всегда на фоне острого венозного и капиллярного полно-кровия, а также наличием отёка и разволокнения перивазальной и перибронхиальной соединительной ткани, что связано с лимфостазом, развивающимся параллельно острому венозному застою. Характерен также, хотя отмечается и не всегда, отёк висцеральной плевры, толщина которой может увеличиваться четырёхкратно, при этом в ней становятся отчётливо заметными расширенные лимфатические капилляры.

Ещё одним вариантом патологии в лёгких при ИВЭ является острая полисегментарная мелкоочаговая пневмония, развивающаяся к 3-м суткам от начала клинических проявлений ИВЭ на фоне РДСВ. Для этой пневмонии характерны равномерное и симметричное поражение обоих лёгких, отсутствие тенденции к агноению.

Помимо перечисленного, в каждом третьем наблюдении у умерших с ИВЭ отмечается картина бронхиолоспазма, вероятно, вследствие гипергистаминемии. Таким образом, к паренхиматозной дыхательной недостаточности, связанной с перечисленными состояниями, в ряде случаев добавляется и вентиляционная недостаточность. Следует отметить и тот факт, что при ИВЭ имеется значительная гипердиагностика острых пневмо-



ний как клиницистами, так и патоморфологами, расцениваемыми зачастую проявления РДСВ как пневмонию.

**Печень.** Изменения в печени при ИВЭ также нередко без всяких на то оснований клинически расценивают как проявления токсического гепатита. Этот факт свидетельствует о непонимании сущности ИВЭ и о патоморфологической неграмотности: поражения печени при каких-то тяжёлых интоксикациях, если они возникают, сопровождаются жировой, зернистой дистрофией и некрозом гепатоцитов, но не гепатитом, а гепатиты бывают связанными с инфекционными и аутоиммунными факторами, но не с интоксикацией. Характерными изменениями в печени являются набухание звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов (купферовских клеток), появление в них ШИК-положительного вещества, а также их вакуолизация и десквамация в просвет синусоидов. Это набухание в известной мере ответственно за увеличение объёма печени, но не является решающим фактором. Таковыми являются развивающийся по мере нарастания острой сердечной недостаточности острый венозный застой и лимфостаз в органе. Проявляется это расширением и полнокровием центральных вен и синусоидов, а также расширением пространств Диссе, отток тканевой жидкости из которых происходит в лимфатические капилляры, а не в синусоиды, как полагали ранее. Эти пространства между гепатоцитами и синусоидами (в норме заметные лишь на электронограммах) визуализируются, а параллельно с этим визуализируются также в норме незаметные лимфатические капилляры, расположенные в перипортальной соединительной ткани. В синусоидах также отмечается умеренный лейкоцитоз с явлением краевого стояния лейкоцитов.

Изменения гепатоцитов оказываются минимальными и заключаются в зернистой дистрофии и снижении содержания гликогена, что связано с дисциркуляторной гипоксией. Изредка встречающиеся некрозы гепатоцитов связаны не с самим ИВЭ, а с возможными критическими падениями системного АД и нарушением перфузии печени. Характерными для ИВЭ являются светлая окраска ядер с чётко различимым ядрышком («песочные ядра») и анизотропия части ядер гепатоцитов, наблюдаемая при исследовании микропрепаратов в поляризованном свете [1646], хотя природа этого феномена неясна.

**Почки.** В почках в качестве морфологического субстрата ОПН, развивающейся в большинстве случаев ИВЭ, отмечается картина обструктивной нефропатии. Характерный для ИВЭ мембраногенный отёк проявляется расширением площади интерстиция и субэпителиальным отёком в виде оптически пустых пространств вокруг почечных канальцев. Связанная с этим отёком тканевая гипоксия приводит к зернистой дистрофии и десквамации эпителиоцитов в наиболее чувствительных к гипоксии проксимальных канальцах. Скапливаясь в дистальных отделах нефронов, слущенные эпителиоциты образуют белковые цилиндры, нарушающие отток мочи. Некоторые авторы допускают, что при этом могут возникать микроразрывы канальцев и выход мочи в интерстиций, что ещё больше усугубляет отёк, но в любом случае принципиальным является не это, а снижение в клубочках градиента давления между капилляром и просветом боуменовской капсулы ниже минимально необходимых 30 мм рт.ст., что ведёт к прекращению фильтрации в

данном клубочке, хотя кровоток в нём сохраняется. На светооптическом уровне это проявляется расширением части канальцев выше места их обтурации, снижением высоты сохранившегося эпителия, заметным растяжением капсул клубочков, в просвете которых начинают определяться хлопьевидные эозинофильные белковые массы, коллапсом капиллярных петель, что проявляется более густым расположением в них ядер.

**Головной мозг.** Исследование головного мозга при ИВЭ уже на макроскопическом уровне обнаруживает в ряде случаев проявления отёка и набухания, наличие которых коррелирует со степенью нарушения сознания, имевшегося при жизни у этих больных. Несмотря на то, что многие патологоанатомы настроены скептически в отношении указанных признаков и склонны с осторожностью относиться к их интерпретации, результаты наших исследований показывают, что (независимо от сущности микроскопических изменений, лежащих в их основе) они оказываются полезными на практике. Микроскопически у умерших, у которых при жизни имелись нарушения психики, отмечаются расширение и визуализация многочисленных капилляров в сером веществе, перипеллюлярный отёк в виде оптически пустых пространств вокруг клеток, который не является искусственным: выраженность дистрофических и некротических изменений нейронов сильно коррелирует с количеством капилляров в стандартном поле зрения и выраженностью перипеллюлярного отёка. Дистрофические изменения нейронов заключаются в тигролизе и базофильной дегенерации, а некротические — в наличии в них кариопикноза, кариорексиса и кариолизиса. Количество таких изменённых нейронов у больных без нарушений сознания может достигать 16%, а с нарушениями — 49%. В ряде случаев вокруг погибших нейронов отмечается глиальная реакция.

**Кахексия.** Поздний ИВЭ характеризуется тяжёлой кахексией за счёт преобладания у больных процессов катаболизма над процессами анаболизма, выраженной анорексии, блокады липогенеза, а также другими и вызываемыми высокими концентрациями ИЛ1 и ФНО $\alpha$  метаболическими изменениями, которые вначале носят компенсаторно-приспособительный характер, но в последующем сами становятся фактором патогенеза. В этих условиях происходят не просто атрофические изменения, но возникает множество порочных кругов, разомкнуть которые бывает невозможно. Так, атрофия желёз желудка и ацинарных клеток поджелудочной железы ведёт к развитию синдрома мальдигестии, при котором пища, поступающая в организм, не может быть должным образом переварена, а следовательно и усвоена. Даже если она и переварена, она не может быть усвоена из-за синдрома мальабсорбции, связанного с атрофией слизистой оболочки тонкой кишки. Исчезновение из атрофированной слизистой оболочки толстой кишки бокаловидных клеток приводит к утрате кишечной слизи барьера, повреждению эпителия каловыми массами и в последующем — образующими микрофлору кишки условно-патогенными микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности, что сопровождается развитием колита, нарушением всасывания воды и поносами, в патогенезе которых также важную роль играет ускоренный пассаж по кишечнику недостаточно переваренного химуса. Атрофия тиреоцитов в щитовидной железе сопровождается гипотиреозом и сниже-

нием интенсивности обмена веществ и физиологической регенерации во всех тканях, при этом их атрофия оказывается связанной не только с недостатком пластических материалов, но и факторов, стимулирующих пролиферацию клеток — как эндокринных, так и пара- и аутокринных. Обусловленная слабостью сердечной мышцы нарастающая недостаточность кровообращения проявляется хронической дисциркуляторной гипоксией, которая также способствует атрофии тканей. Недостаточность функции атрофированного островкового аппарата поджелудочной железы в условиях сниженной выработки глюкокортикоидов атрофированными надпочечниками ведёт к нарушению усвоения глюкозы инсулинзависимыми органами, что также способствует их атрофии.

Перечисленные патоморфологические изменения относятся к тяжёлому ИВЭ, приводящему к летальному исходу. В случаях менее тяжёлого ИВЭ набор этих изменений и их выраженность могут значительно варьировать.

#### Клинические проявления и исход

Клинические проявления ИВЭ связаны с высокими концентрациями биологически активных веществ в крови и функциональной недостаточностью (несостоятельностью) различных органов. Так, доказана, в частности, роль ИЛ1 и ФНО в развитии лихорадки, анорексии, заторможенности (медленноволновый сон), лейкоцитоза в крови на ранних этапах и угнетения кроветворения на поздних, в изменении ряда других лабораторных показателей. Недостаточность функции тех или иных органов имеет различное танатологическое значение. Безусловно, ведущая роль в пато- и танатогенезе при ИВЭ принадлежит острой сосудистой недостаточности (многочисленными экспериментами показано, что применение ингибиторов синтеза, блокаторов и антагонистов или АТ против различных биологически активных веществ, участвующих в реализации ИВЭ, предотвращает или существенно снижает летальность у подопытных животных). «Критическими» органами при ИВЭ являются сердце и лёгкие. Так, для тяжёлого раннего ИВЭ характерна смерть на 3–4-е сутки от острой сердечной недостаточности или от острой дыхательной недостаточности, связанной с РДСВ. Второй пик, обусловленный дыхательной недостаточностью, связанной с полисегментарной пневмонией, приходится на 6–7-е сутки. Острая печёночная недостаточность и ОПН решающей роли в танатогенезе не играют. Мозговой тип терминального состояния если и встречается при ИВЭ, то связан не с ним, а с аноксической энцефалопатией, возникающей в случае успешной реанима-

ции после продолжительной клинической смерти.

В условиях позднего ИВЭ смерть обычно наступает от кахексии, при этом механизм смерти, который почти всегда бывает сердечным, связан с асистолией, в развитии которой существенную роль играют глубокие дистрофические изменения в ганглиозных клетках, осуществляющих вегетативную иннервацию сердца.

## ОЖОГОВАЯ БОЛЕЗНЬ\*

Ожоговая болезнь (ОБ; МКБ: T20–T25 Термические и химические ожоги наружных поверхностей тела, уточнённые по их локализации) — патологическое состояние, возникающее в организме вследствие ожогов.

**Классификация.** Выделяют ОБ средней степени тяжести, тяжёлую и крайне тяжёлую. Подразумевается также существование лёгкой ОБ, но — из-за малой клинической значимости — её, как правило, не рассматривают как ОБ и в диагнозе не выделяют.

**Этиология.** Этиологическим фактором ОБ являются глубокие термические и химические ожоги площадью не менее 10–15% поверхности тела.

#### Патогенез

Целесообразно выделять следующие периоды ОБ: 1) период ожогового шока, 2) период последствий шока, ожогового и инфекционновоспалительного эндотоксикоза, 3) период реконвалесценции. Некоторые авторы после периода шока выделяют периоды ожоговой токсемии и септикотоксемии, но вряд ли это рационально, поскольку разграничение этих периодов весьма условно.

**Ожоговый шок** может длиться до 2–3 сут. Он отличается от травматического главным образом тем, что при нём (помимо патологической аферентации) существенным фактором являются потеря жидкости и гемолиз. Сознание у пострадавших обычно сохранено. Нарушения гемодинамики характеризуются тахикардией, снижением центрального венозного давления, тогда как АД у половины пострадавших остаётся нормальным или снижается кратковременно.

Выделяют 3 степени тяжести течения ожогового шока. При шоке степени I отмечаются тахикардия (до 100 ударов в минуту), умеренная гемоконцентрация (Hb до 180 г/л). При шоке степени II тахикардия составляет до 130 ударов в минуту, отмечаются многократная рвота, выраженная гемоконцентрация, олигурия, азотемия, метаболический ацидоз. Шок степени III возникает при

\* Автор раздела «Ожоговая болезнь» — С.А. Повзун.

глубоких ожогах площадью более 40% поверхности тела. Тахикардия достигает 150 ударов в минуту, систолическое АД снижается до 90–80 мм рт.ст. Отмечаются олигоанурия, макрогематурия, парез кишечника, некомпенсированный метаболический ацидоз. Летальность при таком шоке достигает 80%.

Помимо возбуждения, а затем истощения симпатико-адреналовой системы, приводящего сначала к централизации, а затем децентрализации кровообращения и секвестрации крови, за счёт выделения при термическом воздействии на ткани тучными клетками биологически активных веществ (главным образом, гистамина) происходят резкое расширение микрососудов в зоне ожога, резкое повышение их проницаемости и выход плазмы в ткани. Потеря плазмы за счёт её выхода в обожжённые ткани, а также за счёт испарения и впитывания в повязки может достигать 30–40%, что ведёт к гиповолемии и гемоконцентрации. Выраженность гемоконцентрации при ОБ может быть проиллюстрирована тем фактом, что при ожоговом шоке пострадавшим необходимо переливать в ряде случаев по 8–12 л инфузионных растворов в сутки для коррекции развивающегося патологического состояния. Дисциркуляторная гипоксия и метаболический ацидоз при этом связаны не только с шунтированием кровотока в ряде органов, но и с повышением вязкости крови. К дисциркуляторной гипоксии добавляется гемическая гипоксия, обусловленная гемолизом, возникающим, вероятно, не только из-за нарушения целостности значительной части эритроцитов в зоне ожога, но и из-за потери эритроцитами эластичности и вследствие этого — усиленного их разрушения в селезёнке. Важным фактором патогенеза ОБ в этот период является также гиперкалиемия, связанная с массивным разрушением клеток.

**Второй период** ОБ характеризуется интенсивной антигенной стимуляцией продуктами некролиза и микробными токсинами клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров, которые выделяют в кровь массивные количества биологически активных веществ, обуславливающих развитие ИВЭ, поэтому лечебные мероприятия в этом периоде (помимо поддержания функции основных систем жизнеобеспечения) заключаются в выполнении некрэктомии и борьбе с инфекционными осложнениями. При тяжёлых ожогах, когда этот период оказывается продолжительным, у пострадавших развивается истощение, которое связано не только с факторами, характерными для позднего ИВЭ, но и со значительными потерями белка через обожжённые участки. На борьбу с этим, а также с генерализацией раневой инфекции направлена алло- и ксенотрансплантация, поскольку аутогенная трансплантация зачастую оказывается невозможной из-за дефицита донорской кожи. Анемия в этот период ОБ уже носит характер не гемолитической, а гипопластической из-за угнетающего действия на костный мозг циркулирующих в крови в высоких концентрациях ИЛ1 и ФНО, антибиотиков, применяемых для борьбы с инфекционными осложнениями, а также из-за недостатка пластических материалов. Определённое значение имеет и кровопотеря во время перевязок, хоть и не большая, но систематическая.

**Реконвалесценция.** Продолжительность периода реконвалесценции во многом определяется эффектив-

ностью дерматопластических операций. После восстановления кожного покрова трансплантатами и завершения эпителизации ран, не закрытых трансплантатами, начинается длительный период нормализации микроциркуляции и регенерации клеточных элементов в органах и системах.

## МОРФОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

**Макроскопические изменения** у умерших в период ожогового шока скудные. Непоражённая кожа бледная, сухая. Кровенаполнение внутренних органов неравномерное. В полостях сердца и крупных сосудах крови практически нет; там же, где она обнаруживается, она тёмная и необычно густая, вязкая. Органы и все ткани суховатые, мышцы вне проекции ожога выглядят подвяленными. Децентрализация кровообращения у погибших от ожогового шока выражена настолько, что под эндокардом левого желудочка могут отмечаться плоскостные кровоизлияния — пятна Минакова, как это бывает при быстро развивающейся массивной кровопотере. В серозных оболочках, а также в мягкой мозговой оболочке могут встречаться мелкоочаговые кровоизлияния (как проявление тяжёлой гипоксии). В слизистой оболочке желудка часто обнаруживаются острые эрозии и язвы, изменённая кровь в виде «кофейной гущи». В мочевом пузыре может содержаться незначительное количество буроватой мочи с запахом гари. Петли тонкой кишки оказываются паретически расширенными. Если смерть наступает в короткие сроки после ожога, полученного при пожаре, органы и особенно скелетные мышцы имеют ярко-розовый цвет из-за карбоксигемоглобина, что связано с сопутствующим ингаляционным отравлением окисью углерода.

**Микроскопически** у умерших от ожогового шока наблюдаются неравномерное кровенаполнение микрососудов в различных органах, стазы и сладж-феномен в капиллярах, проявления гипоксии в виде зернистой и вакуольной дистрофии гепатоцитов и эпителия проксимальных канальцев почек. Могут встречаться дисциркуляторные некрозы гепатоцитов в зоне III печёночных ацинусов с лейкоцитарной реакцией или без таковой. В просветах почечных канальцев обнаруживаются бурые гемоглибиновые цилиндры, обтурирующие дистальные отделы отдельных нефронов. В кардиомиоцитах при исследовании в поляризованном свете выявляются очаги сплошной анизотропии в цитоплазме кардиомиоцитов. В лёгких может наблюдаться картина РДСВ в виде наличия в альвеолах богатой белком жидкости со слушными аль-

веолцитами, макрофагами, эритроцитами, «гиалиновыми мембранами» на стенках альвеол, представляющими свёртки фибрина. Кардиогенный отёк лёгких в этом периоде практически не встречается, что, вероятно, связано, с одной стороны, со снижением объёма циркулирующей плазмы, из-за чего в капиллярах межальвеолярных перегородок не возникает высокого гидростатического давления, а с другой стороны, с тем, что при ожоговом шоке с большей вероятностью возникает асистолия, связанная с «синдромом пустого сердца» или с его остановкой за счёт нарушения электрической активности в условиях высокого содержания в крови ионов калия, нежели постепенно нарастающая сердечная недостаточность.

**Во втором периоде** изменения, характерные для ИВЭ, наслаиваются на изменения, возникшие в периоде шока. Макроскопически могут определяться гемосидероз, наиболее заметный в костном мозге, а также признаки истощения, картина очаговой пневмонии, оказывающейся наиболее частой причиной смерти в этом периоде. Нередкими бывают проявления желтухи, которую связывают с частыми переливаниями крови и усиленным по сравнению с нормой гемолизом донорских эритроцитов. Микроскопически в гепатоцитах, звёздчатых ретикулоэндотелиоцитах печени, в спленоцитах, в эпителии проксимальных канальцев почек, макрофагах костного мозга выявляется гемосидерин. В макрофагах (помимо гемосидероза) отмечаются также набухание, вакуолизация цитоплазмы. В почках повышение проницаемости капилляров клубочков приводит к повышению фильтрации альбумина, микроглобулинов, лизоцима, а также к проникновению в просветы боуменовых капсул крупномолекулярных белков и эритроцитов. В связи с усиленной нагрузкой, связанной с более интенсивной реабсорбцией белков, нефроциты проксимальных канальцев гипертрофируются и становятся более высокими. В миокарде наблюдаются отёк, разволокнение, частичная дегрануляция тучных клеток. В лёгких у умерших в этот период отмечается, как правило, картина гнойной пневмонии, реже — микротромбоэмболии ветвей лёгочных артерий. В костном мозге (помимо гемосидероза) обнаруживается уменьшение числа форменных элементов на единицу площади среза, в вилочковой железе, лимфатических узлах и селезёнке — атрофия лимфоидных структур. Помимо перечисленного, наблюдаются различной степени выраженности атрофические изменения в других тканях (как проявление истощения), а также времена-

ми диффузно-очаговые инфильтраты из нейтрофильных лейкоцитов (как проявление септицемии).

В этом периоде встречаются многочисленные осложнения в виде флегмон, абсцессов, пневмоний, сепсиса, острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки (в том числе с кровотечением и перфорацией), острого холецистита, тромбоза брыжеечных артерий, парентерально передающихся вирусных гепатитов, реактивации старых туберкулёзных очагов и первичного туберкулёзного комплекса, гломерулонефритов из-за избытка ЦИК, острых энтероколитов на фоне атрофии в лимфоидных органах и массивной антибиотикотерапии.

**В периоде реконвалесценции** описанные изменения претерпевают обратное развитие, причём этот процесс может растянуться на многие месяцы.

#### Клинические проявления и исход

Клинические проявления ОБ в период шока связаны с нарушениями ионного баланса, в первую очередь с гиперкалиемией, обуславливающей нарушения сердечного ритма, а также с функциональной недостаточностью дистрофически изменённых органов. Во втором периоде функциональная недостаточность органов усугубляется их гипоксическими изменениями, связанными с ИВЭ и сохраняющейся анемией. Развитие инфекционных осложнений нередко сопровождается септическим состоянием. Смерть при ОБ бывает обусловлена или ожоговым шоком, или инфекционными осложнениями, ведущими среди которых являются острая пневмония и сепсис. В случае длительного течения ОБ непосредственной причиной смерти может стать истощение. У пожилых людей, страдающих ИБС, смерть также может наступить от сердечной недостаточности, связанной с нарушениями микроциркуляции и гемической гипоксией, усугубляющими недостаточность коронарного кровотока.

### ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ\*

Лучевая болезнь (МКБ: Т66 Другие и неуточнённые эффекты воздействия внешних причин) — патологическое состояние, возникающее в организме после воздействия на него ионизирующего излучения.

\* Автор раздела «Лучевая болезнь» — С.А. Повзун.

### Классификация

В зависимости от того, развивается ли лучевая болезнь от кратковременного интенсивного лучевого воздействия на человека или длительно, но в малых дозах, различают острую лучевую болезнь (ОЛБ) и хроническую лучевую болезнь (ХЛБ).

**ОЛБ.** Возникновение тех или иных клиничко-морфологических форм ОЛБ зависит от поглощённой дозы. По преимущественному характеру поражения тех или иных органов и систем различают: 1) костномозговую форму (с преимущественным поражением кровеносных органов, возникающую при облучении в дозах 1-10 Гр), 2) кишечную форму (с преимущественным поражением органов ЖКТ при дозах 10–50 Гр), 3) токсемическую форму (с вторичным поражением ЦНС при облучении в дозах 50–80 Гр) и 4) церебральную форму (с первичным поражением ЦНС при поглощённой дозе более 80 Гр). Эти формы различаются при редкоизионизирующих излучениях, но не при нейтронном излучении, при котором дозовая зависимость гибели облучённого от тяжести поражения костного мозга не характерна.

**ХЛБ.** При ХЛБ различают не формы, а стадии. Для стадии I характерен астено-вегетативный синдром, для стадии II — стойкое нарушение функции различных систем. Стадия III характеризуется признаками декомпенсации различных органов и систем, прежде всего кровеносной.

**Этиология.** В качестве этиологического фактора ОЛБ могут выступать все виды ионизирующего излучения, но наиболее частой формой лучевой болезни является ОЛБ, возникающая в результате равномерного  $\gamma$ -излучения. ХЛБ развивается в результате длительного внешнего облучения организма в дозах, превышающих предельно допустимые (0,001 Гр), действие которых суммируется, достигая 3–4 Гр и более. ХЛБ может возникнуть также вследствие попадания радиоактивных веществ внутрь организма при условии, если поглощённая суммарная доза будет не менее 2,0 Гр.

### Патогенез

Поражающее действие ионизирующего излучения связано с радиолизом молекул воды в тканях с образованием свободных радикалов  $\text{OH}^\cdot$ ,  $\text{O}_2^\cdot$  и перекисных соединений ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{HO}_2^\cdot$ ), обладающих окислительной способностью. Наиболее выраженное повреждающее действие оказывают нейтроны. Известны 3 механизма их повреждающего действия на ткани.

1) Они инициируют перекисное окисление липидов. Удаляя атом водорода из ненасыщенных жирных кислот, входящих в фосфолипидные мембраны, они способствуют образованию свободных липидных радикалов, которые с молекулами кислорода образуют

липидные пероксидные радикалы. Последние действуют на фосфолипиды так же, как и гидроксильные радикалы. Результатом такого воздействия являются разрушение клеточных мембран и гибель клеток.

2) Они способствуют образованию дисульфидных мостиков между белками, входящими в состав клеточных мембран, что способствует, с одной стороны, образованию патологических ионных каналов в цитолемме, а с другой стороны, за счёт агрегации белков, входящих в состав цитолеммы, формированию в ней разрывов.

3) Они воздействуют на молекулы ДНК, угнетая их репликацию, т.е. играют роль цитостатиков.

Выраженность некротических изменений в тканях зависит от интенсивности излучения и продолжительности облучения и индивидуальной чувствительности тканей, связанной, в первую очередь, с функционированием антиоксидантных систем. Гистологические исследования, проведённые в ранние сроки после облучения, выявили неодинаковую чувствительность различных клеточных систем зрелого организма (в убывающем порядке): камбиальные клетки, лимфоциты, миелобласты, эритробласты, клетки кишечного эпителия, эпидермис, эпителий придатков кожи, хрящевые и костные клетки, гепатоциты, мышечные клетки, нервные клетки.

В клинической картине ОЛБ выделяют 4 периода: I — период первичной общей реакции, II — период мнимого благополучия (скрытый, латентный), III — период выраженных клинических проявлений заболевания (период разгара) и IV — период выздоровления.

В патогенезе ОЛБ ведущую роль играют 5 основных синдромов: 1) опустошение кровеносной ткани, 2) геморрагический синдром, 3) анемический синдром, 4) дистрофические изменения в паренхиматозных органах и 5) инфекционные осложнения.

Преимущественное поражение кровеносной ткани, связанное с высокой радиочувствительностью стволовых и клеток-предшественниц костного мозга, проявляется нарушениями их пролиферации и гибелью, а в результате этого — угнетением лимфомиелопоэза, опустошением костного мозга и лимфоидных органов. Тромбоцитопения, повышение проницаемости стенок микрососудов из-за нарастающей гипоксии и нарушение свёртывания крови способствуют развитию геморрагического синдрома. Угнетение кроветворения и связанное с ним состояние дефицита клеточного и гуморального иммунитета обуславливает развитие инфекционных ос-

ложнений в результате аутоинфекции. Дистрофические и некротические изменения в органах и тканях проявляются их функциональной неполноценностью. Развитию этих изменений способствует также отёк, возникновение которого связано не только с патологической проницаемостью микрососудов, но и с повышенной гидрофильностью тканей, обусловленной распадом под действием радиации полисахаридно-белковых комплексов и деполимеризацией гликозаминогликанов, входящих в состав основного вещества соединительной ткани. Следует подчеркнуть, что в реальной ситуации облучение оказывается далеко не всегда равномерным: на участках тела, обращённых в момент облучения к источнику, изменения тканей оказываются намного тяжелее. При этом, например, при прямом облучении области сердца могут превалировать признаки тяжёлого поражения миокарда, а при массивном локальном воздействии на область живота — явления перитонита вследствие некроза петель кишечника.

## МОРФОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

### Костномозговая форма ОЛБ

Наиболее типичной и изученной формой ОЛБ является костномозговая. В зависимости от величины дозы поглощённой энергии и клинического течения выделяют 3 степени тяжести костномозговой ОЛБ: 1) лёгкую ОЛБ, возникающую при относительно равномерном облучении в дозах 1–2 Гр, 2) ОЛБ средней степени тяжести — при дозах 2–4 Гр и 3) тяжёлую ОЛБ, возникающую при облучении в дозах 4–6 Гр.

### Макроскопические изменения

Макроскопические изменения при этой форме обнаруживаются уже при осмотре трупа в виде множественных кровоизлияний в коже, конъюнктиве, дёснах в сочетании с различными по локализации, размерам и тяжести радиационными поражениями кожи. При поглощённой дозе 7–8 Гр отмечается лишь выпадение волос, наступающее в разных участках тела в разные сроки, при 8–10 Гр — умеренное покраснение и отёк, при 10–15 Гр облучённые участки кожи выглядят бледными из-за сдавления отёчными тканями микрососудов, а на границе таких участков с внешне неповреждённой кожей различается зона гиперпигментации, при дозе 15–25 Гр отмечаются явления экссудативного дерматита, при дозе выше 25 Гр — ранний тотальный коагуляционный некроз кожи и подлежащих мягких тканей, напоминающий ожог III степени. Особенно быстро тотальный некроз наступает на голове, передней поверхности груди, передней поверхности голени и в других участках тела, где мягкие ткани составляют тонкий слой, тесно примыкающий к кости, что объясняют вторичным излучением и наличием местных усло-

вий для более выраженных нарушений микроциркуляции. В указанных местах некроз может возникать и при дозах менее 25 Гр. Отличительной чертой некротических изменений кожи при ОЛБ является отсутствие или слабая выраженность воспалительной клеточной реакции, хотя при микроскопическом исследовании в зоне некроза обнаруживаются скопления микроорганизмов.

**Скелетные мышцы** выглядят серовато-розовыми, тусклыми или отёчными. Надо иметь в виду, что поражения мышц нередко бывают более тяжёлыми, чем кожи над ними, что особенно характерно для нейтронного облучения, что связывают с эффектом вторичной ионизации содержащихся в них в особо большом количестве атомов водорода.

**В серозных оболочках, мягких тканях и внутренних органах** отмечаются множественные кровоизлияния, особенно в период разгара ОЛБ, при этом даже в условиях выраженного геморрагического синдрома в мозговой ткани и мозговых оболочках кровоизлияния наблюдаются редко. Распространённость и объём кровоизлияний во внутренних органах зачастую оказываются более выраженными, чем в коже. Наличие крови в серозных полостях не характерно, тогда как в желудке и в кишечнике может обнаруживаться значительное количество свёртков и жидкой крови. В плевральных полостях обычно содержится транссудат, который может иметь вид желтоватой студенистой массы из-за необычно высокой проницаемости микрососудов.

**В верхних дыхательных путях** (наряду с окрашенной кровью отёчной жидкостью) обычно содержится большое количество слизи, избыточная секреция которой связана не с воспалением, а, вероятно, с вагусными влияниями.

**Лёгкие** всегда имеют пёстрый вид из-за чередования кровоизлияний с участками компенсаторно развивающейся острой эмфиземы. Иногда зоны кровоизлияния могут быть весьма обширными, занимая часть доли или всю долю и напоминая изменения, характерные для крупозной пневмонии. У умерших в период разгара ОЛБ могут обнаруживаться очаги гангренозного распада лёгочной ткани без тромбоза регионарных кровеносных сосудов, связанного с жизнедеятельностью микроорганизмов в условиях почти полного отсутствия воспалительной реакции, но всё же наиболее частой находкой является пневмония, которая, например, у японцев, умерших спустя 3–6 нед после взрывов в Хиросиме и Нагасаки, отмечалась в 40–50% случаев.

**Сердце.** Поражение сердца заключается главным образом в наличии кровоизлияний во всех оболочках, иногда вплоть до сплошного пропитывания кровью стенок желудочков.

**Костный мозг.** Изменения в костном мозге оказываются максимально выраженными при воздействии нейтронного или  $\gamma$ -нейтронного излучения, при этом в наибольшей степени страдает эритроидный росток. У умерших в разгар ОЛБ костный мозг трубчатых костей имеет жидкую консистенцию и внешне выглядит гиперплазированным за счёт резкого полно-кровия и отёка, однако при микроскопическом исследовании обнаруживается, что это — проявление геморрагического синдрома, как и в других орга-

нах и тканях. Выраженность костномозгового синдрома при тяжёлой ОЛБ зависит также и от обширности деструкции мягких тканей или внутренних органов, особенно кишечника за счёт дополнительного токсического воздействия на костный мозг продуктов распада тканей. Аналогичные по характеру изменения наблюдаются в селезёнке, лимфатических узлах, миндалинах, вилочковой железе, внутриорганных лимфатических фолликулах. В разгар заболевания, не отягощённого инфекционными осложнениями, селезёнка оказывается значительно уменьшенной в размерах из-за опустошения белой пульпы. Орган имеет ржавый вид из-за гемосидероза. Восстановление лимфопоэза в селезёнке и лимфатических узлах происходит медленнее, чем в костном мозге.

**Ротоглотка.** В слизистых оболочках дёсен, языка, глотки отмечаются отёк и диапедезные кровоизлияния. На дёснах, особенно по альвеолярному краю, в слизистой оболочке рта, носоглотки, нёбных миндалин обычно обнаруживаются язвенно-некротические дефекты, покрытые грязным ихорозным налётом, с плохо выраженными признаками заживления. Если при жизни поражённого не проводилось тщательной санации полости рта, то обнаруживаются признаки кандидоза в виде грязно-серых плёнок. Признаки кандидоза могут обнаруживаться также в пищеводе, реже — в желудке.

**ЖКТ.** В полости брюшины практически всегда имеется некоторое количество транссудата, но не крови. Желудок и кишечник почти всегда вздуты, что связано с лучевым поражением интрамуральных нервных сплетений. В просвете желудка и кишечника большое количество вязкой слизи. Все слои стенки желудка отёчны, в слизистой оболочке встречаются эрозии. Печень имеет бурый цвет из-за гемосидероза, выраженность которого прямо пропорциональна объёмам трансфузировавшейся пострадавшего крови.

**Изменения эндокринных органов** заключаются в атрофии коркового вещества надпочечников, отёке органа, диапедезных кровоизлияниях в нём, а иногда и массивных кровоизлияниях в мозговом веществе.

**Гениталии.** В яичках и их оболочках отмечаются мелкоочаговые кровоизлияния, отёк тканей, в матке — кровоизлияния в атрофичном эндометрии.

**ЦНС.** Изменения в ЦНС сводятся к кровоизлияниям в оболочках и ткани мозга, которые никогда не бывают выраженными. При исследовании глаз обращает на себя внимание наличие блефарита (вплоть до некроза век), кератоконъюнктивита (иногда с образованием язв) и даже перфорации роговицы, субконъюнктивальных кровоизлияний. У 97% пострадавших с дозой облучения, превысившей 2 Гр, в сроки от 6 мес до 2,5 лет развивается катаракта.

### Микроскопические изменения

**Кожа.** Микроскопическое исследование поражённой кожи выявляет при поглощённой дозе 7–8 Гр атрофию волосяных фолликулов, сальных и потовых желёз. При дозе 8–10 Гр отмечаются истончение рогового и шиповатого слоёв эпидермиса, вакуолизация цитоплазмы эпителиоцитов базального слоя, небольшие щели и полости на месте разрушенных клеток базального слоя. В дерме определяются мукоидное набухание, истончение и гомогенизация коллагеновых волокон, уменьшение количества клеток, парали-

ческое расширение сосудов с плазматическим пропитыванием их стенок, некробиотические изменения придатков кожи, особенно сальных желёз. Облучение в дозе 10–15 Гр сопровождается, кроме описанного, отторжением эпидермиса. При поглощённой дозе 15–25 Гр, помимо отслоения эпидермиса и массивного отёка дермы, отмечаются периваскулярные кровоизлияния и некроз сосудов; при дозе выше 25 Гр — некрозы с наличием в некротизированных тканях микроорганизмов, без воспалительных явлений. Наряду с деструкцией, уже в разгар лучевой болезни (независимо от степени её тяжести) в краях язвенных дефектов кожи встречаются валлики из регенерирующего эпидермиса с нарушенной стратификацией, наползающие на некротизированную ткань.

**Изменения скелетных мышц** заключаются в обнаруживаемом на светооптическом уровне отёке, исчезновении поперечной исчерченности, слабой и неравномерной окраске миоцитов, их дискоидном и глыбчатом распаде без воспалительной реакции, плазматическом пропитывании стенок сосудов, что при выживании поражённых заканчивается их гиалинозом.

**Лёгкие.** При микроскопическом исследовании лёгких, помимо проявлений геморрагического синдрома, обнаруживаются явления пневмонии, которая никогда не бывает гнойной, а чаще оказывается серозной или фибринозной. Примечательно, что несмотря на тяжелейший иммунный дефицит, никто из авторов при ОЛБ не описывает признаков вирусного поражения лёгких, характерного для иммунодефицитов другой природы. Это, на наш взгляд, может быть связано с тем обстоятельством, что маркерами вирусной инфекции обычно служат проявления аномальной регенерации (появление цитомегалов, клеточных симпластов), которая в данном случае резко угнетена.

**В костном мозге** при его микроскопии определяются массивная инфильтрация эритроцитами, исчезновение кроветворных клеток — сначала преимущественно эритробластов, лимфоидных клеток, молодых форм миелоидного ряда, а затем и мегакариоцитов. Убыль кроветворных клеток сочетается с относительным увеличением количества ретикулярных и плазматических клеток. В макрофагах отмечаются эритрофагоцитоз, накопление гемосидерина. Опустошение костного мозга достигает максимума на 3–4-й неделе ОЛБ. Кровоизлияния и опустошение наблюдаются и в лимфоидных органах, при этом оно происходит в соответствии с различной чувствительностью к ионизирующему излучению разных популяций лимфоцитов: Т-лимфоциты оказываются более резистентными, чем В-лимфоциты. При нейтронном облучении это различие утрачивается. В период выздоровления восстановление лимфопоэза в селезёнке и лимфатических узлах происходит медленнее, чем восстановление костномозгового кроветворения.

**ЖКТ.** Микроскопические изменения в слизистых оболочках рта, глотки, носоглотки заключаются в десквамации эпителия, некрозе без нейтрофильной реакции, плазматическом пропитывании стенок сосудов, росте бактериальной и грибковой микрофлоры, чему способствуют некробиотические и некротические изменения в слюнных и слизистых железах. В желудке наиболее грубые изменения проявляются в главных железах тела желудка и выражаются в практически полном исчезновении обкладочных клеток, утрате микроскопической специфичности главными клетками.

**Изменения в печени** неспецифичны и заключаются в зернистой и вакуольной дистрофии гепатоцитов, исчезновении из их цитоплазмы гликогена, появлении в ней гемосидерина. Значительные накопления гемосидерина в звёздчатых ретикулоэндотелиоцитах могут способствовать макрофагальной недостаточности печени и проникновению в кровяной ток бактерий из просвета кишечника.

**Эндокринные органы.** В гипофизе обнаруживаются полнокровие и отёк стромы, мелкие кровоизлияния, некробиотические изменения и гибель клеток, преимущественно в передней доле, повышенное содержание коллоида и появление крупных базофильных клеток, сходных с так называемыми клетками кастрации. В щитовидной железе оказываются значительно уменьшенными количество и размер фолликулов, содержание в них коллоида, объём парафолликулярной ткани. Эпителий в фолликулах уплощён, коллоид растрескавшийся. Всё это — изменения, сопровождающиеся недостаточностью функции железы, которая в силу снижения обменных и пролиферативных процессов в тканях ещё больше усугубляет нарушения регенерации. Сходные изменения наблюдаются в надпочечниках. В поджелудочной железе дистрофические и атрофические изменения обнаруживаются преимущественно в секреторных клетках островков Лангерханса.

**Гениталии.** В яичках, помимо проявлений геморрагического синдрома и отёка, обнаруживаются полное угнетение сперматогенеза, набухание клеток Сертоли на поверхности набухших базальных мембран. В яичниках на первый план выступают атрезия и пикноз ядер развивающихся яйцеклеток.

**ЦНС.** В ткани головного и спинного мозга выявляются плазматическое пропитывание стенок микрососудов, перивазальный отёк, очаговые изменения нейронов в виде базофильной дегенерации, тигролиза, моноцеллюлярных некрозов. В эпендиме обнаруживается некроз эпендимоцитов, в нервных волокнах — распад миелиновых оболочек и разрушение осевых цилиндров. На высоте заболевания изменения встречаются практически во всех образованиях головного мозга, но особенно выраженными они бывают в клетках двигательных ядер черепных нервов, сетчатом веществе ствола мозга и ядрах гипоталамуса. Реактивные изменения отмечаются преимущественно в области гиппокампа, передних оливах, зубчатом ядре, клетках Пуркинье и молекулярном слое мозжечка, в клетках астроцитарной глии.

## Кишечная форма ОЛБ

При общем облучении в дозах 10–50 Гр возникает кишечная форма ОЛБ, в клинической и патологоанатомической картине которой ведущим является поражение ЖКТ. Эта форма лучевой болезни характеризуется очень коротким периодом мнимого благополучия и ранним проявлением кишечного синдрома в виде тяжёлого энтерита с профузным поносом, тяжёлым токсикозом.

Особенности изменений в органах при кишечной форме ОЛБ связаны главным образом с тем, что смерть при этой форме наступает раньше. Поражение кожи в виде отёка и гиперемии, равно как и отёк подлежащих мягких

тканей, отмечается лишь в зонах, подвергшихся наибольшему прямому воздействию. В слизистых оболочках рта, глотки, пищевода и желудка обнаруживаются такие же изменения, как и при костномозговой форме. Наиболее грубые изменения выявляются в тощей и подвздошной кишках. Просвет кишки паралитически расширен, что связано с поражением интрамурального нервного аппарата, стенка кишечника утолщена за счёт отёка и геморрагического пропитывания. Слизистая оболочка может быть сглажена и в остальном быть малоизменённой или содержать множественные геморрагические очаги, язвы (вплоть до обширных язвенных поверхностей). Такие дефекты имеют мягкие края, поскольку репаративные изменения отсутствуют. При достаточно глубоких язвах (даже без видимых признаков перфорации) может наблюдаться картина серозно-геморрагического перитонита. В отдельных случаях аналогичные изменения могут быть более выраженными в толстой кишке — объяснения этой особенности не существует. Макроскопические изменения в других органах не отличаются от таковых при костномозговой форме ОЛБ.

Микроскопически в кишке ведущим признаком являются некроз и десквамация эпителия, приводящая уже к концу 2-х суток к оголению ворсин и опустошению крипт. Подслизистая оболочка оказывается сплошь инфильтрированной плазматическими клетками и лимфоцитами, кровеносные сосуды расширены и переполнены кровью, все слои кишечной стенки резко отёчны, а в мышечных и ганглиозных клетках выявляются глубокие дистрофические и некробиотические изменения. На поверхности обнажённых ворсинок находится большое количество микроорганизмов без признаков воспалительной реакции. Спустя 1–2 сут после облучения в слизистой оболочке начинается abortивное восстановление эпителия. Эта фаза довольно быстро сменяется вторичным обнажением кишечных ворсин, что связано не с непосредственным действием ионизирующего излучения, а с гипоксией, обусловленной нарушением крово- и лимфообращения, и отёком.

Изменения в лёгких с большой условностью можно обозначить как пневмонию, поскольку нейтрофильных лейкоцитов в ткани нет. Просветы альвеол и мелких бронхов оказываются заполненными отёчной жидкостью, содержащей в большом количестве десквамированные альвеолоциты, макрофаги с гемосидерином, фибрин и микроорганизмы. Кровотворение угнетено ещё в большей степени, чем в при костномозговой форме, а изменения в других органах аналогичны.

## Токсемическая форма

При токсемической форме, возникающей от внешнего  $\gamma$ - и  $\gamma$ -нейтронного облучения в дозах 20–80 Гр, нет поражения определённых критических органов, а есть преимущественно вторичные функциональные нарушения. Изменения кожи и мягких тканей такие же, как и при кишечной форме. Геморрагический синдром проявляется в виде немногочисленных и небольших кровоизлияний в склере и конъюнктиве глаз, слизистых оболочках дёсен, под висцеральными листками плевры, в брюшине, под эпикардом, а при выраженных гипоксических



состояниях — и под эндокардом желудочков сердца, в слизистой оболочке желудка и кишечника, в жёлтом и красном костном мозге, в скелетных мышцах, подкожной клетчатке и коже. Микроскопически в костном мозге опустошение: выявляются лишь ретикулярные и плазматические клетки. В лимфоидных органах опустошение и большое количество макрофагов с гемосидерином. В головном мозге отёк, мелкие субарахноидальные кровоизлияния. Изменения в других органах — те же, что и при рассмотренных выше формах ОЛБ.

### ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ФОРМА ОЛБ

При церебральной форме ОЛБ макро- и микроскопическая картина оказывается довольно скудной ввиду коротечности заболевания. Во внутренних органах определяются признаки выраженного острого венозного застоя с незначительными мелкими кровоизлияниями, обусловленными гипоксией. В коре больших полушарий, в мозжечке, в гипоталамусе, а также в стволе мозга находят массивный отёк, дистрофические и некробиотические изменения и лизис нейронов, распад глиальных элементов, расширение и полнокровие капилляров.

### ХРОНИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

У умерших от ХЛБ при внешнем осмотре отмечаются резкое истощение, наличие кровоизлияний и некрозов в коже и слизистых оболочках, выпадение волос, ломкость ногтей. На высоте и в финале заболевания обнаруживаются в основном те же изменения, что и при ОЛБ, но отмечаются большая выраженность атрофических и склеротических процессов, а также проявления регенерации в костном мозге, селезёнке, лимфатических узлах.

**Костный мозг** выглядит отёчным, жёлто-бурого цвета, с очагами кровоизлияний. При ХЛБ (в отличие от ОЛБ) изменения в костном мозге часто бывают неоднородными. Среди бледно-жёлтого костного мозга даже невооружённым глазом можно отметить наличие участков кроветворения. Наряду с участками отёчной жировой ткани встречаются участки миелоидной ткани с различным клеточным составом: местами скопления эритро-бластов и клеток типа мегалобластов. Встречаются очаги кроветворения с нормальным клеточным составом. Мегакариопоэз отсутствует. Наблюдаются распад лейкоцитов и эритроцитов, явления эритрофагоцитоза с гемосидерозом, развитие фиброза в костном мозге.

**В селезёнке** обнаруживаются в основном те же изменения, что и при ОЛБ. Иногда выявляются признаки экстрамедуллярного кроветворения на фоне прогрессирующей редукции лимфатических фолликулов. В очагах кроветворения преобладают малодифферен-

цированные клетки, многочисленные плазматические клетки. Распад лимфоцитов и ПЯЛ выражен менее резко, чем при ОЛБ, а явления эритрофагоцитоза и гемосидероза более отчётливы. В финале заболевания селезёнка обычно уменьшена за счёт резкого обеднения её лимфоидной тканью.

**Лимфатические узлы** в начальном периоде заболевания несколько гиперплазированы. В последующем, до наступления фазы декомпенсации кроветворения, в лимфатических узлах может наблюдаться экстрамедуллярный гемопоэз с преобладанием малодифференцированных миелоидных клеток и большим количеством плазматических клеток. В финале заболевания лимфатические узлы уменьшаются в размерах, выглядят опустошёнными и постепенно склерозируются.

Таким образом, при ХЛБ происходят процесс постепенного угасания и качественное извращение костномозгового кроветворения и лимфопоэза с развитием в итоге картины опустошения всех органов кроветворения и фиброза кроветворных тканей. Постоянно наблюдается геморрагический синдром. Степень выраженности кровоизлияний сильно варьирует. Чаще обнаруживаются мелкоочаговые кровоизлияния с локализацией в коже и слизистых оболочках. Склеротические изменения сосудов являются одной из причин развития склероза и атрофии в ряде органов.

В сердце, помимо дистрофических изменений кардиомиоцитов, наблюдаются их атрофия, отёк и разрастание стромы. В лёгких (наряду с очагами фибринозно-некротической пневмонии) отмечаются склероз лёгочной ткани, плоскоклеточная метаплазия эпителия бронхов, в которых могут наблюдаться аденоматозные разрастания эпителия. В печени отмечаются истончение печёночных балок, зернистая и жировая дистрофия гепатоцитов, гемосидероз в звёздчатых ретикулоэндотелиоцитах и гепатоцитах. В почках при внешнем облучении преобладают явления белковой и жировой дистрофии эпителия канальцев, кровоизлияния. Почка уменьшаются в размерах, становятся плотными. Микроскопически определяются атрофия и частичная утрата эпителия проксимальных канальцев, склероз почечных клубочков. В поджелудочной железе отмечается атрофия паренхимы.

В слизистых оболочках ЖКТ (особенно при попадании радиоактивных веществ через рот) отмечаются эрозии, язвы, кровоизлияния, а также явления атрофии слизистых оболочек и перестройки желёз желудка. Также атрофии подвергается лимфоидный аппарат кишечника.

В гипофизе наблюдаются атрофия и перестройка железистой ткани, склероз стромы. В щитовидной железе вначале обнаруживаются пролиферация клеток эпителия фолликулов, разрастание интерфолликулярной ткани, затем преобладают явления атрофии. В надпочечниках происходит постепенное снижение содержания липидов в корковом веществе и хромофинных включений в клетках мозгового вещества. В

половых железах обнаруживаются явления угнетения сперматогенеза, атрофия фолликулов яичников.

Изменения нервной системы при хронической лучевой болезни сводятся к тяжёлым дистрофическим процессам в нейронах с явлениями тигролиза, пикнотизации ядер, нейрофагии. Поражения кожи в виде хронического лучевого дерматита проявляются чередованием атрофированных участков эпидермиса с гипертрофированными, имеющими выраженную склонность к ороговению. Придатки кожи оказываются почти полностью атрофированными. Нормальных сосочков нет, дерма выглядит гиалинизированной.

Таким образом, в основе органических изменений при ХЛБ лежат атрофия костного мозга и лимфоидных органов под действием ионизирующего излучения, а также атрофия всех прочих органов, в развитии которой ведущим фактором является хроническая гемическая гипоксия, обусловленная хронической гипопластической анемией.

#### **Отдаленные последствия лучевой болезни**

В литературе имеется описание следующих отдалённых последствий облучения: склонность к развитию гипопластических анемий с латентным периодом от 4 до 7 лет; нейрососудистый астенический синдром (послеатомный невроз); аллергические заболевания; эндокринные заболевания (ожирение, тиреотоксический зоб); половые расстройства (дисменорея, аспермия); отставание в развитии организма у детей; склонность к инфекционным заболеваниям, связанная с ослаблением иммунных реакций; катаракта; лучевое поражение костей (остеопороз, остеонекроз, остеолит); келоидные рубцы, лучевые язвы мягких тканей, опухоли, в том числе лейкозы. Среди развивающихся злокачественных опухолей наиболее часто отмечаются рак щитовидной и молочных желёз. Лучевые саркомы возникают главным образом после инкорпорации радиоизотопов. Частота лейкозов у жертв облучения, а также у радиологов и лиц, подвергавшихся рентгенотерапии, значительно выше, чем в целом в популяции. Латентный период при лучевых лейкозах довольно продолжителен и колеблется от года до 5–9 лет и более.

#### **Клинические проявления и исход**

При костномозговой форме ОЛБ смертельные исходы наступают главным образом при тяжёлой и средней формах соответственно у 40–80% и 10–20% пострадавших спустя 15–30 сут, если им не проводилось комплексного лечения. Смерть обычно наступает от инфекционных осложнений. При кишечной форме ОЛБ смерть наступает в течение первых 2 нед, чаще на 5–9-е сут от обезвоживания и нарушений ионного баланса. При токсемической форме больные умирают обычно на 4–8-е сут от отёка головного мозга, паралича центров продолговатого мозга, дыхательной недостаточности центрального генеза, острой сердечной недостаточности. Церебральная форма ОЛБ приводит к смерти в течение первых 3 сут, а при дозах 300–500 Гр — к мгновенной гибели или к смерти в первые часы.

ХЛБ в стадии I проявляется астено-вегетативным синдромом с жалобами на головные боли, дрожание рук, повышенную потливость, неприятные ощущения в области сердца. В периферической крови лейкоцитоз сменяется лейкопенией, количество эритроцитов остаётся нормальным или несколько снижается. На стадии II деятельность пищеварительных и половых желёз оказывается подавленной. Больной худеет. Появляются кровоточивость дёсен, кровоизлияния в коже, иногда носовые кровотечения. Может присоединяться вторичная инфекция. Количество лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови снижается до 70–50% от нормального уровня. В стадии III отмечаются резкая лейкопения (до  $0,4–0,2 \times 10^9/\text{мл}$ ), гиперхромная анемия, тромбоцитопения. Явления геморрагического синдрома нарастают. Присоединяются вторичные инфекции — ангина, пневмония, сепсис, которые обычно и становятся непосредственной причиной смерти. Смерть также может наступать от кровоизлияния в жизненно важные органы, особенно в условиях развития у больных злокачественной гипертензии.

Прогресс медицины связан с созданием и применением определённых обозначений болезней и причин смерти, с их учётом и последующим статистическим анализом для решения задач здравоохранения. Традиционно сложившиеся в разных странах названия болезней, травм, синдромов и патологических состояний плохо приспособлены для решения этих проблем из-за их разнообразия. В каждой стране имеется своя национальная номенклатура болезней. В наступившем веке очень важно использовать общепринятую в мире медицинскую терминологию, сохранять соотношения между родом патологии и входящими в него видами заболеваний.

Например, недопустимо оформление диагноза в таком виде: «ИБС: острый инфаркт миокарда», как это рекомендуется в некоторых руководствах. «Инфаркт миокарда» как кодируемый вид болезни входит (наряду с другими) в состав родового понятия «ИБС», включённого в класс IX «Болезни системы кровообращения». Статистик должен кодировать только первое видовое понятие.

Появление международных классификаций причин смерти населения, а затем и болезней, с периодическим их пересмотром, связано с усилиями ВОЗ создать общепринятую систему изучения заболеваемости и смертности населения, получения возможности сравнительного анализа данных разных стран. Мировой опыт обусловил необходимость построения классификации на компромиссных условиях с учётом этиологии, анатомической локализации, обстоятельств возникновения болезни и ряда других факторов, связанных с проблемами здоровья. В числе последних — учёт требований демографической статистики, лечебных и профилактических учреждений, организаций санэпиднадзора, социального страхования, судебно-правовых, юридических и других органов [93, 115].

Таким образом, задачи, решаемые с помощью Международной классификации болезней, из чисто медицинских превратились в медико-социальные. Диктуется настоятельная необходимость адаптации всех медицинских данных требованиям медицинской информатики, использующей согласованные классификации. Международная классификация болезней десятого пересмотра (МКБ-10) как система рубрик, отражающих заболеваемость и причины смерти населения, вполне соответствует указанным требованиям.

## Требования медицинской информатики

*Медицинская информатика* изучает закономерности информационных процессов, включающих в себя сбор, передачу, накопление, хранение, поиск и доведение до потребителя медицинских сведений. В условиях научно-технического прогресса информатика становится важнейшим экономическим ресурсом, так как

способствует оптимизации принятия адекватных решений и оценке их эффективности. При изучении заболеваемости и смертности населения обычно рассматриваются 3 аспекта информации: технология, прогноз развития и управление изучаемым процессом. Решение задач здравоохранения может быть успешным только на основе использования согласованных в международном и национальном плане однообразных методик сбора сведений о заболеваемости и причинах смерти населения. Эффективность сбора сведений для информационного фонда по этим проблемам оценивается полнотой, точностью и стоимостью обработки первичного документа (заключительных клинических, патологоанатомических диагнозов и свидетельств о причине смерти). Все данные должны быть индексируются — однообразно закодированы средствами информационного языка, на базе унифицированных обозначений всех видов изучаемой патологии. Укажем, что многие широко распространённые названия болезней, которые не полностью отвечают указанным критериям, сохранены как синонимы, но при условии, что они не являются неправильными, не вводят в заблуждение врача и не противоречат рекомендациям международных специализированных организаций [93].

Названия всех заболеваний и причин смерти приводятся в Международной номенклатуре болезней (МНБ) и в Алфавитном списке МКБ-10, которые должны использоваться в повседневной медицинской практике [145].

Для выполнения этой задачи клинические и патологоанатомические диагнозы должны быть рубрифицированы с выделением основного заболевания, осложнений и сопутствующих заболеваний. Причём обозначение каждого заболевания в диагнозе должно начинаться с ключевого слова — «**унитерма**», имеющегося в международной номенклатуре. Это даёт возможность однообразно кодировать анализируемый материал. Указанный термин должен иметь однозначность, достаточную семантическую силу, т.е. способность точно и полно отражать смысл обозначения болезни, её причину, а также одинаково учитывать и причины смерти [93, 115].

## Международная медицинская номенклатура

20-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения утвердила и ввела в действие с 1 января

1968 г. «Положения о номенклатуре (в том числе о составлении и публикации статистических данных), относящиеся к болезням и причинам смерти». В статье 2 «Положений» предлагается всем странам при анализе заболеваемости и смертности населения руководствоваться текущим пересмотром МКБ. В статье 5 требуется утверждать форму медицинского свидетельства о причине смерти, которая позволяет зафиксировать заболевания или травмы, вызвавшие смерть или способствовавшие ей, ясно указывая при этом первоначальную причину. Эти положения подтверждены и в МКБ-10.

В томе 3 МКБ-10, которая вступила в силу с 1 января 1993 г., медицинская номенклатура представлена Алфавитным указателем болезней и травм по их характеру [145]. Том 3 содержит больше терминов, чем основной — 1-й том. Предполагается, что Указатель включает в себя подавляющую часть диагностических терминов, используемых в настоящее время в повседневной медицинской практике. Однако этот том пока содержит и многие неточные и нежелательные термины, которые иногда бытуют в медицинской документации. Поэтому наличие таких терминов в Указателе не всегда следует расценивать, как признание возможности его использования в качестве общепринятого медицинского термина.

### Алфавитный указатель

Алфавитный указатель (МКБ-10, том 3) включает в себя следующие 3 раздела [145]:

Указатель болезней, синдромов, патологических состояний, травм и других проблем, послуживших причиной обращения в службы здравоохранения;

Указатель внешних причин травм, содержащий медицинские диагнозы, описание обстоятельств, при которых произошло событие (пожар, взрыв, падение, причинение телесных повреждений, утопление и др.);

Перечень ЛС, биологических средств и химических веществ, вызвавших отравления или другие неблагоприятные реакции.

В качестве словесных единиц информации используются отдельные слова и согласованные словосочетания. В некоторых формулировках патологическое состояние выражается в форме прилагательного или сочетания существительного и прилагательного.

В Алфавитном указателе приводятся ведущие термины, расположенные по левому краю колонки, а соподчинённые — правее, по степени

детализации основного термина. Полное терминологическое гнездо может состоять из нескольких строк.

Только ведущий термин («ключевое слово», «унитерм») — название болезни, травмы, патологического состояния, синдрома, ятрогенной патологии — подлежит кодировке. Стоящие под ним «термины-модификаторы» относятся либо к вариантам этого состояния или к анатомической локализации патологического процесса, либо к обстоятельствам, влияющим на его кодирование. Анатомическая локализация указывается в качестве ведущего термина в редких случаях. Иногда используется перекрёстная ссылка на диагноз болезни. Обычно предпочтение отдаётся следующим типам определений:

в первом разделе — инфекционным, паразитарным, злокачественным неопластическим, психогенным, истерическим, врождённым, травматическим, осложняющим беременность, роды или послеродовый период, влияющим на плод или новорождённого.

во втором — выделяют определения, которые характеризуют транспортные несчастные случаи, осложнения терапевтических и хирургических процедур, намеренное самоповреждение, повреждения вследствие нападения и предусмотренные законом и полученные во время военных действий.

Кодовые номера — буквенно-цифровые, для каждого состояния, четвёртый знак после точки служит для обозначения соответствующих этому состоянию вариантов. Скобки после ведущего термина используются для уточняющих терминов [142, 143]. Если для термина предусмотрена двойная классификация, отражающая этиологию (+) или проявления болезни (\*), то используют эти два кода в зависимости от выставленного диагноза. Например, «туберкулёзный менингит» (A17+) и «менингит туберкулёзный» (G01\*).

Новым для номенклатуры и классификации явилась реализация предложений по множественным диагнозам, содержащим два и более состояний, указанных вместе и имеющих соответствующий отдельный код или коды (например, «Грипп с пневмонией» J 11.0, «Острый аппендицит с генерализованным перитонитом» K 35.0). Кроме того, рекомендуется использовать четырёхзначные коды для двух сосуществующих патологических состояний (в России — для случаев «комбинированного основного

заболевания, состоящего из двух нозологических единиц) [93]. Обозначение НКДР — «не классифицируемый в других рубриках» — ставится в рубриках «другие» и «неуточнённые», предупреждая об отсутствии возможности кодировки, без надлежащих уточнений в других разделах.

Отметим, что вопросам применения требований МКБ и МНБ в медицине и при подготовке врачей и среднего медицинского персонала уделяется внимание только в последние годы. Имеющиеся учебные пособия и медицинская терминология нуждаются в соответствующей модификации с учётом требований Международных классификаций болезней и достижений отечественной науки и практики.

## Международные классификации болезней

Благодаря большой работе, проведённой ВОЗ, в настоящее время во всех странах мира широко используются следующие классификации.

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр) — МКБ-10.
2. Международная классификация онкологических болезней (второе издание) — МКБ-О.
3. Международные гистологические классификации опухолей (№ 1—№ 25).
4. Различными ассоциациями выпущены Международные классификации по отдельным медицинским дисциплинам (дерматология, зубоврачебное дело и стоматология, неврология, ревматология и ортопедия, психические расстройства и другие), которые используют дополнительные пятые и шестые знаки с целью детализации рубрик МКБ-10.

### МЕЖДУНАРОДНАЯ СТАТИСТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ (ДЕСЯТЫЙ ПЕРЕСМОТР) — МКБ-10

Классификацию болезней определяют как систему рубрик, включающих в себя патологические состояния в соответствии с определёнными критериями. Для построения такой классификации (в зависимости от цели) существует много возможных осей, и выбор позиции зависит от задач сбора статистических данных. Статистическая классификация должна вместить в себя информацию о десятках тысяч болезней и патологических состояний в огра-

ниченное число рубрик. В 9-м пересмотре МКБ таких рубрик была тысяча, в 10-м пересмотре введена алфавитно-цифровая система кодирования, позволяющая значительно расширить рамки классификации и объём рубрик, а также проводить дальнейший пересмотр классификации без нарушения цифровой системы. Отметим, что в каждой стране имеются сложившиеся названия болезней и причин смерти, поэтому не следует во всех случаях копировать и использовать терминологию МКБ, которая в ряде случаев противоречит сложившимся отечественным представлениям. Все национальные традиции должны быть сохранены, однако для международного взаимопонимания и принятия решений по медицинским проблемам необходимо относить каждое заболевание и причину смерти, по аналогии, только к соответствующему коду МКБ, независимо от того, принят ли данный термин в отечественной медицинской практике. Патологоанатомы также должны строго следовать рекомендациям 3-го тома МКБ, запрещающего к использованию ряд рубрик в качестве причин смерти.

МКБ-10 содержит 3 тома: специальный перечень для статистической разработки (том 1), сборник инструкций (том 2), алфавитный указатель (том 3). Классификация была принята 43-й сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения и введена в действие с 1 января 1993 г. Ассамблея поддержала рекомендации по концепции и применению блока классификаций болезней и проблем, связанных со здоровьем, в качестве базы для создания дополнительных классификаций и расширения международной номенклатуры болезней.

В классификации для кодирования используются 25 букв латинского алфавита (одна оставлена вакантной для последующих дополнений). Каждой букве соответствует до 100 трёхзначных рубрик.

### Том 1

Основную часть тома 1 занимает базовая классификация, состоящая из перечня трёхзначных рубрик с полным перечнем трёхзначных рубрик с четырёхзначными подрубриками [142]. В томе содержится раздел «Морфология новообразований», коды которого могут быть дополнительно использованы для детализации сведений класса «Новообразования». Далее приводятся специальные перечни для сводных статистических разработок, определения и номенклатурные правила.

МКБ-10 [142, 143] содержит 21 класс заболеваний и проблем, связанных со здоровьем (том 1).

- I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00–B99).
- II. Новообразования (C00–D48).
- III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50–D89).
- IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90).
- V. Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99).
- VI. Болезни нервной системы (G00–G99).
- VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00–H59).
- VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка (H60–H95).
- IX. Болезни системы кровообращения (I 00–I 99).
- X. Болезни органов дыхания (J00–J99).
- XI. Болезни органов пищеварения (K00–K93).
- XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00–L99).
- XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00–M99).
- XIV. Болезни мочеполовой системы (N00–N99).
- XV. Беременность, роды и послеродовой период (O00–O99).
- XVI. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00–P96).
- XVII. Врождённые аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99).
- XVIII. Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (R00–R99).
- XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00–T98).
- XX. Внешние причины заболеваемости и смертности (V01–Y98).
- XXI. Факторы, влияющие на состояние здоровья и обращения в учреждения здравоохранения (Z00–Z99).

Каждое заболевание или травма шифруется соответствующим трёхзначным или четырёхзначным кодом. Круглые и квадратные скобки содержат дополнительные термины, позволяющие точнее отобразить нужный код. Союз «и» обозначает «или». Знак «–» указывает на то, что имеется четвёртый знак и его надо использовать. Четвёртый знак «.8» используется для групповых понятий — «других» основных состояний и причин смерти, относящихся к данной трёхзначной рубрике. Знак «.9» — неуточнённая информация, служит для неполных, неопределённых и недетализированных понятий данной трёхзнач-

ной рубрики или не несёт никаких дополнительных сведений (обозначение БДУ — «без дополнительных уточнений»). Особенностью кодирования является также учёт срока заболевания (острое, хроническое), шифровка обострений хронических заболеваний в качестве острых (срок до 28 дней — 4 нед). В конце некоторых классов имеется перечень рубрик, предназначенных для учёта нарушений, возникших после различных медицинских вмешательств (эндокринные и метаболические расстройства после удаления органа, демпинг-синдром и др.). Состояния после медицинских процедур с внезапными осложнениями (воздушная эмболия, послеоперационный шок и др.) вынесены в класс XIX — «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин».

Согласованы определения, касающиеся антенатальной, перинатальной, неонатальной и младенческой смертности. Даются дефиниции живорождения, мертворождения, недоношенности (беременность сроком менее 259 дней), доношенности (259–293 дня), переношенности (294 дня и более). Перинатальным периодом считают срок со 154-го дня до 7-го полного дня жизни после рождения. Неонатальный период (период новорождённости) заканчивается через 28 полных дней после рождения.

Уточнены определения, связанные с материнской смертностью. Случаи материнской смерти подразделяют на две группы: непосредственно связанные с акушерской причиной и косвенно связанные с акушерской патологией (болезни, существовавшие до беременности или возникшие во время неё, вне связи с акушерской причиной).

Материнская смерть диагностируется в случаях, обусловленных непосредственно беременностью, или в течение 42 дней после её окончания от какой-либо причины, но в срок не позже года после родов. Поздняя материнская смерть устанавливается при обнаружении непосредственной акушерской причины или косвенно связанной с ней причины в период после 42 дней после родов, но не позже, чем через год после родов.

Смерть, связанная с беременностью, регистрируется, если она наступила в период беременности или в течение 42 дней после родов, независимо от причины смерти.

## Том 2

Том 2 МКБ-10 [144] представляет собой сборник инструкций, регламентирующих регистрацию, кодировку получаемых материалов. Здесь

дают описание МКБ-10 и правила пользования классификацией.

Даются инструкции по кодированию смертности и заболеваемости, а также по представлению статистических данных.

## Том 3

Том 3 МКБ-10 [145] Алфавитный указатель уже охарактеризован выше в разделе Международная номенклатура болезней.

## МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ (ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ) — МКБ-О.

Указанная классификация представляет собой расширенный второй класс — «Новообразования» МКБ-9 с детализированной гистологической характеристикой опухолей. МКБ-О [141] отличается от МКБ-10 (последняя характеризует только топографию опухолей) детализацией сведений о доброкачественности и злокачественности новообразований наличие рака *in situ* или доброкачественная или злокачественная природа опухоли остаётся неясной.

Все опухоли и опухолеподобные образования классифицируются по топографии (Т), на основании класса 2 «Новообразования» МКБ-10 четырёхзначными кодами — от C00.0 до C80.9.

Морфологические термины (М) имеют пятизначные коды от 8000/0 до 9989/1. Первые четыре знака означают специфический гистологический термин, устанавливаемый патологом. Пятый знак после косой черты (/) обозначает «поведение» опухоли:

- /0 — доброкачественное;
- /1 — неясно, доброкачественное или злокачественное (пограничной злокачественности, низкой злокачественности);
- /2 — рак *in situ* (внутриэпителиальный, неинфильтративный, неинвазивный);
- /3 — злокачественное, первичный очаг;
- /6 — злокачественное, метастатический очаг. Злокачественное, вторичный очаг;
- /9 — злокачественное, неясно то ли первичный, то ли метастатический очаг.

Все опухоли регистрируют по локализации первичного очага.

Например, инфильтрирующий внутрипротоковый рак верхненаружного квадранта молочной железы кодируется следующим образом:

C50.4

М — 8500/3,

а фиброаденома в этой же области железы:

М 9010/0.

Если локализация первичного очага неизвестна («Неизвестный первичный очаг»), используют код C80. В классификации даются указания для кодировки различных единичных и множественных новообразований.

### МЕЖДУНАРОДНЫЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ КЛАССИФИКАЦИИ

Важной предпосылкой для сравнительного изучения проблем рака является международное соглашение о гистологических критериях классификации типов опухолей и о стандартизированной номенклатуре. Известны разнообразные синонимы для обозначения одних и тех же опухолей, имеются противоречия при трактовке стадий канцерогенеза в морфологическом плане и связанная с этим клиническая тактика.

Начиная с 1956 г. ведётся работа по созданию в разных странах мира центров ВОЗ, которые занимаются сбором опухолевых тканей и гистологической классификацией опухолей человека. Главными задачами этих центров являются разработка гистологической диагностики опухолей и содействие повсеместному принятию единой номенклатуры.

В результате этой деятельности разработаны и продолжают совершенствоваться 25 руководств по гистологической классификации опухолей, предназначенных для патологоанатомов всего мира при диагностике опухолеподобных образований и опухолей с применением унифицированных обозначений и кодировок.

Используются следующие руководства по Международной гистологической классификации [140].

- №1 Гистологическая классификация опухолей лёгких.
- №2 Гистологическая классификация опухолей молочной железы.
- №3 Гистологическая классификация опухолей мягких тканей.
- №4 Гистологическая классификация опухолей полости рта и ротоглотки.
- №5 Гистологическая классификация одонтогенных опухолей, челюстных кист и родственных заболеваний.
- №6 Гистологическая классификация костных опухолей.

№7 Гистологическая классификация опухолей слюнных желёз.

№8 Цитология женского полового тракта.

№9 Гистологическая классификация опухолей яичников.

№10 Гистологическая классификация опухолей мочевого пузыря.

№11 Гистологическая классификация опухолей щитовидной железы.

№12 Гистологическая классификация опухолей кожи.

№13 Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта.

№14 Гистологическая и цитологическая классификация опухолевых болезней кроветворной и лимфоидных тканей.

№15 Гистологическая классификация опухолей кишечника.

№16 Гистологическая классификация опухолей яичка.

№17 Цитологическая классификация опухолей (кроме опухолей женского полового тракта).

№18 Гистологическая классификация опухолей пищевода и желудка.

№19 Гистологическая классификация опухолей верхних дыхательных путей.

№20 Гистологическая классификация опухолей печени, жёлчных путей и поджелудочной железы.

№21 Гистологическая классификация опухолей ЦНС.

№22 Гистологическая классификация опухолей предстательной железы.

№23 Гистологическая классификация опухолей эндокринной системы.

№24 Гистологическая классификация опухолей глаза и его придатков.

№25 Гистологическая классификация опухолей почек.

### ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ МКБ-10 К ОФОРМЛЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ДИАГНОЗОВ

Наличие в странах различных медицинских школ и традиций требует проведения большой работы по упорядочению весьма важного в юридическом аспекте вопроса, связанного с порядком оформления клинических и патологоанатомических диагнозов. Необходимо сохранить однообразие в характере и в структуре диагноза, являющегося базовым документом для оформления всей последующей медицинской документации.

Любой диагноз должен содержать 3 основные рубрики, начинающиеся с унитермов (нозологических единиц, синдромов, патологических состояний): основное заболевание, осложнения, со-



путствующие заболевания. При проведении реанимации, если эти мероприятия не стали решающим фактором танатогенеза, их записывают в диагнозе отдельной строкой: «Реанимационные мероприятия» или «Интенсивная терапия в течение...», которая помещается после рубрики сопутствующих заболеваний.

Унифицированные диагнозы (с учётом рекомендаций МКБ) облегчают проведение клинико-анатомических сопоставлений, статистических исследований, экономического и правового обеспечения оказания медицинской помощи, решения страховых и судебных проблем [115]. К сожалению, многие врачи пока не обращают внимания на все стороны социального значения своей деятельности, считая себя только хорошими специалистами в медицинской области, хотя такой подход в ряде случаев чреват неблагоприятными юридическими и финансовыми последствиями.

### Клинический диагноз

Для решения этих важных задач при изучении заболеваемости и смертности населения МКБ-10 рекомендует повсеместно использовать базовые понятия: *основное состояние* и *первоначальная причина смерти*.

**Основное состояние** соответствует отечественному понятию основного заболевания и трактуется при анализе заболеваемости по единичной причине как *состояние, по поводу которого проводилось лечение или обследование во время соответствующего эпизода обращения за медицинской помощью*. При оформлении заключительного клинического диагноза в качестве основного учитывают состояние, диагностированное в *конце эпизода* оказания медицинской помощи, по поводу которого главным образом пациента лечили или обследовали. При наличии у больного более одного заболевания выбирают то, на долю которого пришлась наибольшая часть использованных ресурсов.

В тех случаях, когда диагноз не был установлен, в качестве основного состояния выбирают ведущий синдром, симптом, отклонение от нормы или проблему.

**Другие состояния** — заболевания, которые существуют или возникают в ходе данного эпизода медико-санитарной помощи и оказывают влияние на лечение пациента. Следует иметь в виду важное ограничение этой рубрики: *состояния, которые связаны с более ранним эпизодом и которые не оказывают влияния на текущий*

*эпизод, регистрировать в клиническом диагнозе не следует*.

Эквивалентом основного заболевания в определённых случаях могут быть и обстоятельства несчастного случая (и при ятрогенной патологии), в практике судебно-медицинской экспертизы — акт насилия, вызвавший смертельную травму.

В процессе лечения характер основного заболевания может меняться, однако для кодировки и статистического анализа должен быть представлен только заключительный клинический диагноз. Особенно важно учитывать это требование при летальных исходах, так как представленный заключительный клинический диагноз будет сравниваться с патологоанатомическим, будут также решаться вопросы совпадения или расхождения диагнозов [115]. Заметим, что учёт для статистики только одного основного состояния связан с потерей части информации о заболевании пациента, поэтому в МКБ рекомендуется проводить кодирование и анализ заболеваемости не только по одной причине, но и по множественным причинам (учёт двух и большего числа нозологических единиц), это проводится при наличии «комбинированного основного заболевания», включающего в себя две нозологические единицы, а также при полипатиях, т.е. при множественных сочетаниях болезней и травм.

Важной особенностью МКБ-10 (в отличие от 9-го пересмотра) является признание возможности кодирования не только одной нозологической единицы, а также двух сосуществующих заболеваний (бикаузальные случаи). Эти состояния в патологоанатомической службе, по предложению Г.Г. Автандилова, выделяются в России с 1971 г. в качестве «комбинированного основного заболевания». Последнее включает в себя или два конкурирующих или два сочетанных заболевания, или сосуществование основного с фоновым заболеванием. Эти две нозологические единицы объединены общим танатогенезом [93, 115]. Кодирование указанных двух нозологических единиц проводят с помощью двух обычных четырёхзначных кодов.

При обнаружении у больного более двух заболеваний устанавливают наличие мультикаузальной патологии (полипатии); эти заболевания могут быть представлены или «семействами болезней», т.е. патогенетически между собой связанными состояниями, или «ассоциациями» болезней — случайно совпавшими по времени развития у одного больного. В этих случаях основное забо-

левание выделяют по ведущей клинической симптоматике и необходимости затрачивать на его лечение наибольшие медицинские ресурсы. При летальных вариантах в этих случаях следует выделить только одно заболевание, которое предшествовало непосредственной причине смерти (нозологическую единицу, но не проявления механизма смерти). Это заболевание принимается в качестве одной первоначальной причины смерти и соответствующим образом кодируется. Следовательно, при полипатиях кодируют основное состояние. Все остальные болезни считаются сопутствующими.

При оформлении клинического диагноза в качестве основного заболевания (и первого заболевания в «комбинированном основном заболевании» и основного заболевания при полипатиях) при прочих равных условиях отдаются предпочтение:

- 1) нозологической единице, имеющей наибольшую вероятность быть причиной смерти;
- 2) нозологии, более тяжёлой по течению и характеру осложнений и более высокой по вероятности смертельных исходов;
- 3) болезни, более значимой в социальном и санитарно-эпидемиологическом отношении (инфекции, новообразования);
- 4) нозологической единице, выставленной первой в клиническом диагнозе, в профильном отделении медицинского учреждения.

При летальных исходах в заключительном клиническом диагнозе необходимо выделить заболевание (травму), которое само или через связанное с ним осложнение привело больного к смерти, т.е. явилось первоначальной причиной смерти, подлежащей статистическому учёту.

Выполнение этих рекомендаций МКБ-10 служит достижению основной клинической цели — своевременному, адекватному и эффективному лечению больного с достаточным экономическим и правовым обеспечением лечебного процесса.

### Патологоанатомический диагноз

Главными задачами патологоанатомической службы являются установление причин смерти больных и уточнение структуры смертности населения. В последнее время для повышения качества статистического анализа материалов о смертности населения на врачей-патологоанатомов возложены функции по шифровке причин

смерти умерших в стационарах и оформлению свидетельств о смерти поликлинических больных.

Соблюдение принципов оформления патологоанатомического диагноза в свете требований МКБ-10 весьма важно, так как содержание и рубрификация диагноза являются базовыми для всей последующей медицинской и юридической документации (оформление свидетельства и заключения о причине смерти). Поэтому во всех документах должна строго сохраняться определённая терминология, ибо существенные отклонения от содержания и трактовки патологоанатомического диагноза могут в определённых условиях рассматриваться органами следствия как умышленный подлог и искажение фактов.

*Патологоанатомический диагноз* имеет такую же рубрификацию, как и клинический диагноз, но в качестве основного заболевания в нём выставляется *первоначальная причина смерти*. 20-я Всемирная ассамблея здравоохранения определила причину смерти, которая должна регистрироваться в медицинском свидетельстве о смерти, как «все те болезни, патологические состояния или травмы, которые привели к смерти или способствовали её наступлению, а также обстоятельства несчастного случая или акта насилия, которые вызвали любые такие травмы». Это определение было сформулировано с целью обеспечить однотипную регистрацию связанной со смертью информации, *чтобы лицо, заполняющее свидетельство о смерти, не выбирало при записи одни состояния и исключало другие лишь по собственному усмотрению*. Определение не предусматривает включение в свидетельство симптомов и явлений, сопровождающих наступление (механизм) смерти.

По МКБ-10 **первоначальной причиной смерти** следует считать:

- а) болезнь или травму, вызвавшую последовательный ряд болезненных процессов, непосредственно приведших к смерти;
- б) обстоятельства несчастного случая или акта насилия, которые вызвали смертельную травму.

При монокаузальном диагнозе основное заболевание это — первоначальная причина смерти, представленная одной нозологической единицей (болезнью, травмой, синдромом, патологическим состоянием, ятрогенной патологией), кодируемая по унитарму диагноза. Унитарм в этой же строке обосновывается морфологичес-

кими (клинико-лабораторным, клиническим) данными, располагаемыми в патогенетической последовательности.

При бикаузальном диагнозе кодируют две причины или при анализе заболеваемости и смертности по одной причине из «комбинированного основного заболевания» кодируют первое заболевание, а второе состояние — записывают и кодируют во второй части свидетельства о смерти как болезнь, способствовавшую наступлению смерти. Следует иметь в виду, что «комбинированное основное заболевание» может включать в себя два конкурирующих, два сочетанных и основное заболевание с фоновым.

*Конкурирующими заболеваниями* считают заболевания, которыми одновременно страдал умерший и каждое из них привело бы его к смерти.

*Сочетанными* считают болезни, случайно совпавшие у пациента по времени и взаимно отягощающие друг друга. Неблагоприятное сочетание обусловило наступление летального исхода.

*Фоновое заболевание* может быть не связано с основным заболеванием этиологически, но включается в его патогенез и создаёт неблагоприятный фон для течения основного заболевания и смертельного исхода.

При *полипатиях* оформление патологоанатомического диагноза проводится, как это рекомендовалось выше, для клинического. Определяют непосредственную причину смерти и предшествующую ей первоначальную, которую и принимают за основное заболевание и соответствующим образом его кодируют.

*Осложнениями* основного заболевания считают нозологические единицы, травмы, синдромы и патологические состояния, которые патогенетически связаны с первоначальной причиной смерти, но не являются её проявлениями. Осложнения перечисляются в патогенетической последовательности с выделением смертельного осложнения, регистрируемого в качестве *непосредственной причины смерти* больного.

При анализе случаев насильственной смерти дополнительно анализируют причину смерти, предшествовавшую первоначальной.

*Сопутствующие заболевания* — одна или несколько нозологических единиц, которые не связаны ни с основным заболеванием, ни с танатогенезом, но тем не менее могут оказывать некоторое влияние на течение основного заболевания.

*Реанимационные осложнения* характеризуют отдельно патологоанатомические изменения, возникшие

в связи с реанимационными вмешательствами. Эти осложнения не могут рассматриваться в качестве первоначальной причины смерти, как это иногда выставляется в исках к лечебным учреждениям.

При оформлении патологоанатомического диагноза следует иметь в виду ряд требований МКБ-10. Широко распространённый в прошлом клинический и патологоанатомический диагноз «атеросклероз» не давал представления ни о заболеваемости, ни о причинах смертности населения, так как этот патологический процесс обнаруживался у всех пожилых людей. Поэтому ВОЗ предложила считать в качестве основных заболеваний такие нозологические единицы, как инфаркт миокарда и мозга. В этих случаях атеросклероз как длительно существовавший патологический процесс должен только морфологически обосновывать диагноз ишемических поражений и входить в состав основного заболевания после двоеточия, а не указываться отдельно как вторая фоновая нозологическая единица.

Например, «Острый инфаркт миокарда стенки левого желудочка: тяжёлый атеросклеротический стенозирующий коронаросклероз с тромбозом передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии». При диагнозе «щеребральный атеросклероз» после двоеточия указывают «тяжёлый атеросклероз мозговых артерий», при «хронических сосудистых заболеваниях кишки» — «мезентериальный атеросклероз» при «лёгочной артериальной гипертонии» — «выраженный атеросклероз лёгочных артерий».

Вместе с тем ГБ, в динамике которой развивается инфаркт миокарда или инсульт мозга, указывается в диагнозе как фоновое заболевание. Последствия разных форм цереброваскулярных болезней учитывают в качестве остаточных состояний (в течение года и более после начала заболевания).

Важно обратить внимание на рекомендацию МКБ: рассматривать операции как прямые последствия хирургического заболевания и считать послеоперационными осложнениями патологию, возникшую в течение 4 нед после хирургического вмешательства. В числе послеоперационных осложнений обычно учитываются пневмонии, кровотечение, тромбоз, эмболия, тромбоз, септицемия, остановка сердца, ОПН, аспирация, ателектазы, инфаркты и др.

Следовательно, правильно оформленный клинический и патологоанатомический диагнозы несут в себе реализацию медицинских, статистических и социально-правовых требований, т.е. являются медико-социальными. В заключение раздела приводим таблицу базовых структур клинического и патологоанатомического диагноза (табл. 27-1).

Таблица 27-1. Основные схемы клинического и патологоанатомического диагноза [93]

	Монокаузальный	Бикаузальный	Мультикаузальный
1	Основное заболевание (первоначальная причина смерти)	Комбинированное основное заболевание (первоначальная и другая причина смерти): а) два конкурирующих б) два сочетанных в) основное и фоновое заболевания	Полипатии: а) этиологически и патогенетически связанные между собой несколько болезней («семейство болезней») б) случайные сочетания нескольких заболеваний («ассоциация болезней») (Выбирают одну первоначальную причину смерти)
2	Осложнения, включающие непосредственную причину смерти	Осложнения, включающие непосредственную причину смерти	Осложнения, включающие непосредственную причину смерти
3	Сопутствующие заболевания	Сопутствующие заболевания	Сопутствующие заболевания
4	Реанимационные осложнения	Реанимационные осложнения	Реанимационные осложнения

Рекомендуется также в конце эпикриза патологоанатомического протокола отдельным абзацем оформлять заключение о причине смерти больного (фамилия, имя, отчество, возраст), в котором кратко сообщить о первоначальной и непосредственной причинах смерти больного. В случаях смерти от комбинированного основного заболевания даётся разная формулировка: при конкурирующих — в качестве причины смерти указывается первое заболевание (с наличием второго), при сочетанных — сочетание первого со вторым и при комбинации основного с фоновым заболеванием — отмечается неблагоприятное влияние фоновой нозологической единицы на первое заболевание.

#### МЕДИЦИНСКОЕ СВИДЕТЕЛЬСТВО О ПРИЧИНЕ СМЕРТИ

Весьма важным документом, базирующимся на патологоанатомическом диагнозе, является Международное медицинское свидетельство о причине смерти. Врач, подписывающий свидетельство, записывает непосредственную причину смерти в первую строку — а) — части I свидетельства, ниже — в строку б) — помещают первоначальную причину смерти, которая и будет кодироваться, если она привела к непосредственной смерти. В других случаях первоначальную причину помещают в строке в). Если между ними имелось ещё промежуточное состояние, его записывают в строку б). Четвёртая строка свидетельства — г) — предназначена для указания обстоятельств внешних воздействий (травма, отравления и т.д.), предшествовавших первоначальной причине смерти.

Во вторую часть свидетельства — II — записывают прочие важные состояния, способствующие смерти (вторые заболевания из «комбинированного основного заболевания»). Сюда не включают симптомы и явления, сопровождающие наступление

смерти (механизм смерти), такие как сердечная недостаточность и др.

Заполнение свидетельства о причине перинатальной смерти производится на мертворождённых и живорождённых, умерших в течение 168 ч (одной недели) после рождения. В строку а) вносят основное наиболее важное заболевание или патологическое состояние ребёнка, которое кодируется и учитывается как причина смерти; в строку б) — все остальные заболевания и патологические состояния ребёнка, в строку в) — основное заболевание или состояние матери; в строку г) — остальные патологические состояния матери, оказавшие неблагоприятное влияние на плод или ребёнка; в строку д) — другие обстоятельства, имевшие отношение к смерти плода или ребёнка.

### Классификация OMIM

OMIM (от англ. *Online Mendelian Inheritance in Man* — менделевское наследование человека в Сети, <ftp://ftp.ncbi.nih.gov/repository/OMIM/>) — постоянно пополняемая и ежедневно обновляемая база данных о генных локусах, фенотипах (включая наследственные заболевания), развиваемая в Университете Джона Хопкинса (США). Представляет собой совокупность статей (не менее 14 000 на 1 июля 2002 г.). Каждой статье в классификации OMIM присваивается уникальный шестизначный номер, первая цифра которого указывает на способ наследования.

- 1 — (100000—...) означает аутосомно-доминантный тип наследования — X (статьи, составленные до 15 мая 1994 г., но постоянно обновляемые).
- 2 — (200000—...) — аутосомно-рецессивное наследование — p (статьи, составленные до 15 мая 1994 г., но постоянно обновляемые).
- 3 — (300000—...) — локусы и фенотипы, связанные с X-хромосомой (X).

4 — (400000—...) — локусы и фенотипы, связанные с Y-хромосомой.

5 — (500000—...) — локусы и фенотипы, связанные с митохондриальным (цитоплазматическим) наследованием.

6 — (600000—...) — аутосомное наследование (статьи, составленные после 15 мая 1994 г.).

Аллели (аллельные варианты) гена обозначаются шестизначным номером основной статьи (статья гена), за которым следует четырехзначный номер, обозначающий данный аллель. Например, аллельные варианты (мутации) локуса, кодирующего образование фактора IX свёртывания крови (приводящие к гемофилии В), имеют обозначения от 306900.0001 до 306900.0101 (306900 — обозначение самого локуса).

Звёздочка (\*) перед номером локуса или фенотипа означает, что способ наследования для данного локуса или фенотипа доказан (по мнению авторов и редакто-

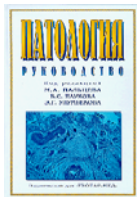
ров). Отсутствие звёздочки означает, что способ наследования окончательно не установлен.

Символ # перед статьёй означает, что данный фенотип может быть вызван мутацией каким-либо из двух (названных) или более генов.

Классификация ОМІМ в научном (отчасти клиническом) сообществе стала *de facto* общепринятой при обозначении и идентификации различных наследственных заболеваний человека.

\* \* \*

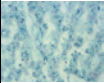
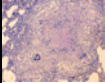
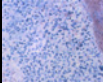
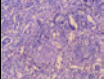
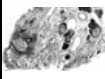
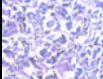
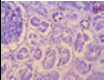

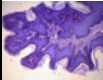
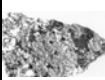
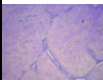
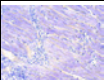
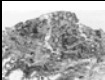

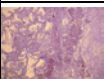
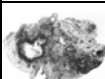

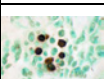
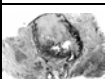
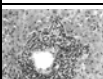
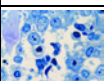
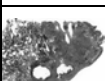
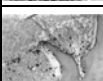
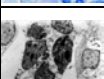

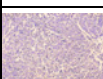
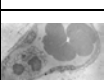

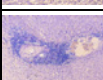





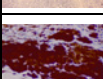
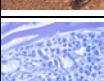
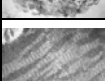
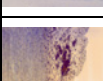
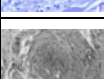
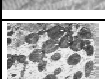

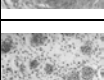
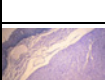
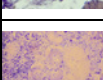
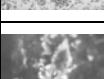

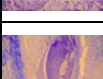

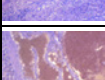

Представленный материал свидетельствует о многообразии сочетаний патологических процессов у человека и демонстрирует необходимость дифференцированного подхода к оформлению клинических и патологоанатомических диагнозов (в соответствии с требованиями международных классификаций болезней) для последующей их правильной кодировки и статистического анализа.

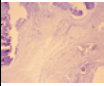
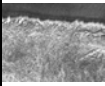
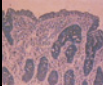
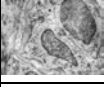
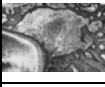



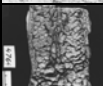

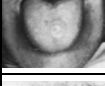

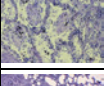

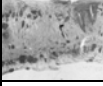
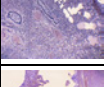
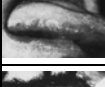

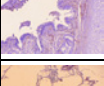
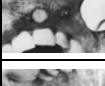
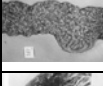
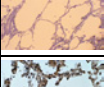


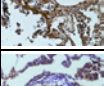
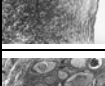
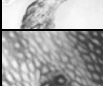
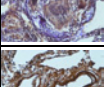
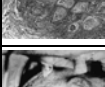

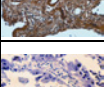
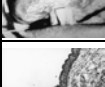

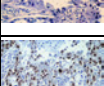
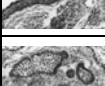

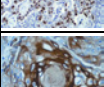
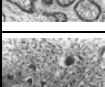

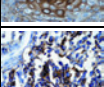
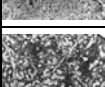
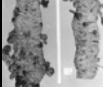
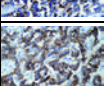
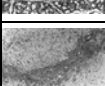
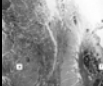
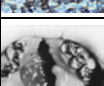
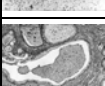
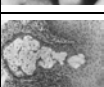
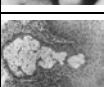
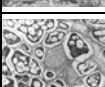


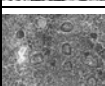
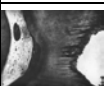
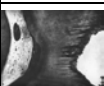






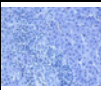
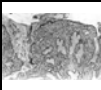
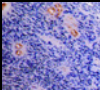
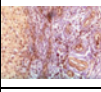
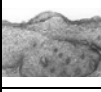
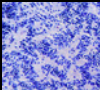
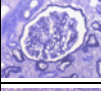
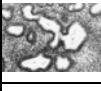
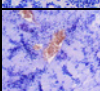
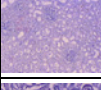

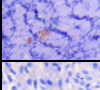
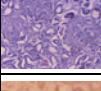
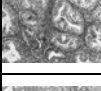
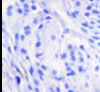
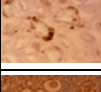
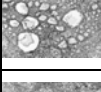
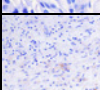
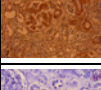
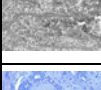
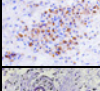
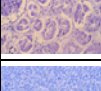
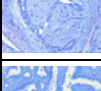
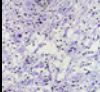
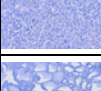
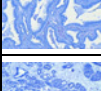
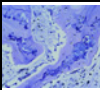
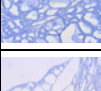
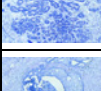


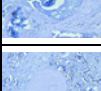
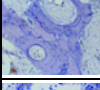
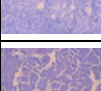
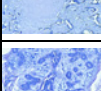
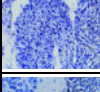

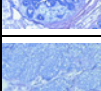
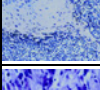
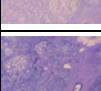
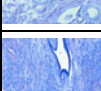
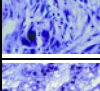
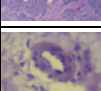
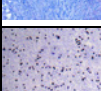
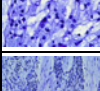
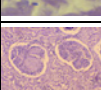
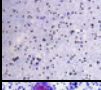
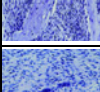
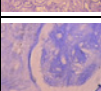
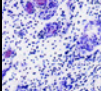
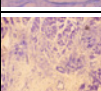
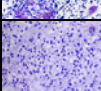
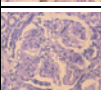
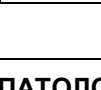
# ПАТОЛОГИЯ: Руководство

Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова

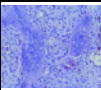
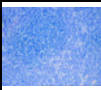

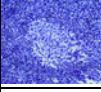
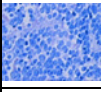
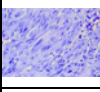

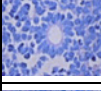
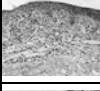
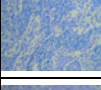
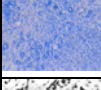
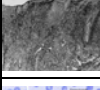
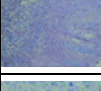
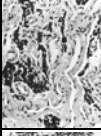
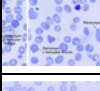
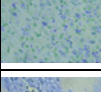
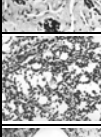
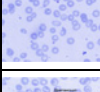
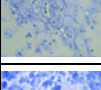
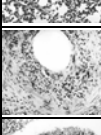
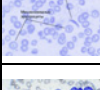
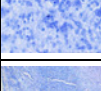
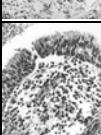
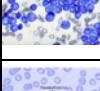
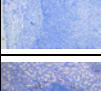
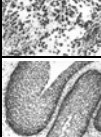
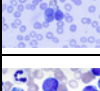
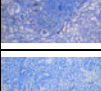
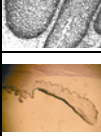
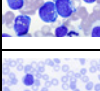
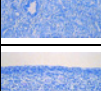
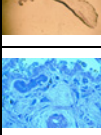
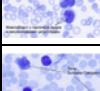
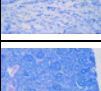
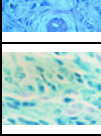
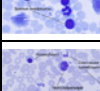
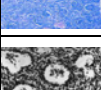
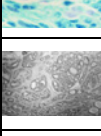
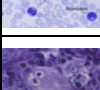
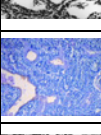
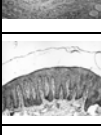
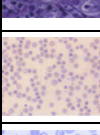
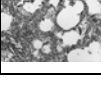
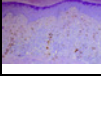
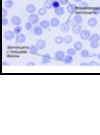


## Каталог иллюстраций

 Рис. 2-1. Гемосидероз печени.	 Рис. 4-10. Туберкулёзное воспаление: казеозный фокус с эпителиоидно-гигантоклеточным валом (туберкулезная гранулёма).	 Рис. 7-4. Мультиформная глиобластома.
 Рис. 2-2. Метастатическое обызвествление в почке.	 Рис. 4-12. Первичный туберкулёзный комплекс с начинающейся кавернизацией первичного аффекта.	 Рис. 7-5. Меланома.
 Рис. 2-19. Некроз эпителия проксимальных и дистальных канальцев почки.	 Рис. 4-13. Острый милиарный туберкулёз.	 Рис. 7-12. Папиллома кожи.
 Рис. 2-20. Ишемический инфаркт почки.	 Рис. 4-14. Хронически текущий гематогенный туберкулёз лёгких.	 Рис. 7-13. Интраканаликулярная фиброаденома молочной железы.
 Рис. 2-21. Инфаркт миокарда. Некротическая стадия.	 Рис. 4-15. Мягкоочаговый туберкулёз лёгких.	 Рис. 8-1. Острый монобластный лейкоз.
 Рис. 2-22. Геморрагический инфаркт лёгкого.	 Рис. 4-16. Инфильтративный туберкулёз с переходом в кавернозную форму.	 Рис. 8-2. Острый миелобластный лейкоз.
 Рис. 2-25. Апоптоз в мелкоклеточном раке лёгкого.	 Рис. 4-17. Туберкулёма лёгких с краевым распадом.	 Рис. 8-3. Острый лимфобластный лейкоз.
 Рис. 2-26. Апоптоз в мелкоклеточном раке лёгкого.	 Рис. 4-18. Лобарная казеозная пневмония с кавернизацией.	 Рис. 8-4. Острый лимфобластный лейкоз.
 Рис. 2-27. Апоптоз в мелкоклеточном раке лёгкого.	 Рис. 4-19. Кавернозный туберкулёз.	 Рис. 8-5. Печень при хроническом миелоидном лейкозе.
 Рис. 4-1. Реологические изменения крови и распад нейтрофильного лейкоцита в просвете капилляра.	 Рис. 4-20. Фиброзно-кавернозный туберкулёз.	 Рис. 8-6. Печень при хроническом лимфоидном лейкозе.
 Рис. 4-2. Фибриновый экссудат в альвеоле при крупозной пневмонии.	 Рис. 4-21. Фиброзно-кавернозный туберкулёз с цирротической деформацией и бронхоэктазами.	 Рис. 8-7. Лимфогранулематоз лимфатического узла.
 Рис. 4-3. Абсцесс в ткани почки при эмболическом гнойном нефрите.	 Рис. 4-22. Посттуберкулёзный распространённый пневмосклероз.	 Рис. 9-2. Липидоз интимы артерии.
 Рис. 4-4. Диффузный межучастковый миокардит.	 Рис. 5-3. Гиперплазия внутриклеточных структур кардиомиоцита при гипертрофии сердца.	 Рис. 9-3. Фиброзная бляшка в интиме артерии.
 Рис. 4-5. Склероз и облитерация сосудов грануляционной ткани при хроническом воспалении.	 Рис. 5-4. Кластеры митохондрий, соединённых между собой межмитохондриальными контактами.	 Рис. 9-8. Гиперэластоз в стенке артериолы при гипертонической болезни.
 Рис. 4-6. Гнойные васкулиты сосудов грануляционной ткани при обострении хронического воспаления.	 Рис. 7-1. Фиброма пищевода.	 Рис. 9-9. Артериосклеротический нефросклероз.
 Рис. 4-7. Фиксация циркулирующих иммунных комплексов в стенке сосуда и в периваскулярной грануляционной ткани.	 Рис. 7-2. Лейомиома матки.	 Рис. 9-10. Стенозирующий атеросклероз венечной артерии с обтурацией её просвета тромбом.
 Рис. 4-8. Хаотичное расположение эластических волокон в трофической язве.	 Рис. 7-3. Кавернозная гемангиома печени.	 Рис. 9-11. Участок некроза мышечной ткани, вокруг которого демаркационное воспаление в виде выраженной лейкоцитарной инфильтрации и гиперемии сосудов.

	Рис. 9-12. Полипозно-язвенный эндокардит склерозированного клапана.		Рис. 11-5. Диффузный гнойный пульпит.		Рис. 12-3. Глютеновая энтеропатия.
	Рис. 9-15. Экссудативный капиллярит кожи при системной красной волчанке.		Рис. 11-6. Хронический апикальный гранулематозный периодонтит.		Рис. 12-4. Микроскопические изменения при неспецифическом язвенном колите.
	Рис. 9-16. Проплиферативный капиллярит кожи при системной красной волчанке.		Рис. 11-7. Периодонтит взрослых.		Рис. 12-5. Болезнь Крона.
	Рис. 10-1. Крупозная пневмония. Стадия серого опеченения.		Рис. 11-8. Твёрдый шанкр языка.		Рис. 12-6. Поражение толстой кишки при болезни Крона.
	Рис. 10-2. Крупозная пневмония. Карнификация лёгкого.		Рис. 11-9. Молочница слизистой оболочки рта.		Рис. 12-7. Некроз поверхностного эпителия и верхних отделов крипт при ишемическом колите.
	Рис. 10-3. Бронхопневмония.		Рис. 11-10. ВИЧ-инфекция.		Рис. 12-8. Псевдомембранозный колит.
	Рис. 10-5. Бронхоэктазы и пневмосклероз.		Рис. 11-11. Рецидивирующий афтозный стоматит.		Рис. 12-9. Болезнь Хиршспрунга.
	Рис. 10-7. Хроническая обструктивная эмфизема лёгких.		Рис. 11-12. Сетчатый плоский лишай.		Рис. 12-10. Микроаденома толстой кишки.
	Рис. 10-10. Идиопатический фиброзирующий альвеолит.		Рис. 11-13. Плоский лишай слизистой оболочки рта. Гиперкератоз.		Рис. 12-11. Аденома толстой кишки.
	Рис. 10-11. Саркоидоз лёгких. Саркоидные гранулёмы в паренхиме лёгкого.		Рис. 11-14. Хорошо дифференцированный плоскоклеточный рак языка.		Рис. 12-12. Опухоли толстой кишки.
	Рис. 10-12. Идиопатический фиброзирующий альвеолит (классический вариант). Стадия сотового лёгкого.		Рис. 11-15. Язвенная форма рака вентрально-латеральной поверхности передних 2/3 языка.		Рис. 12-13. Ювенильный полипоз толстой кишки.
	Рис. 10-13. Бронхиоло-альвеолярный рак.		Рис. 11-16. Паракератозная одонтогенная кератокиста.		Рис. 12-14. Продольный кристаллеровский срез стенки анального канала.
	Рис. 10-14. p53 в раковых клетках умеренно дифференцированной аденокарциномы лёгкого.		Рис. 11-17. Амелобластома (фолликулярный вариант).		Рис. 12-15. Внутренний геморроидальный узел.
	Рис. 10-15. Панцитокератины в раковых клетках высокодифференцированного плоскоклеточного рака лёгкого.		Рис. 11-18. Центральная гигантоклеточная гранулёма.		Рис. 13-2. Внутриклеточный холестаз при хроническом гепатите.
	Рис. 10-16. Хромогранин А в отдельных раковых клетках мелкоклеточного рака лёгкого.		Рис. 11-19. Синдром Шёгрена.		Рис. 13-3. Внутриклеточный холестаз и желчные тромбы в междольковых желчных протоках при атрезии внепечёночных желчных путей.
	Рис. 10-17. Хромогранин А в эпителиальных клетках типичного карциноида лёгкого.		Рис. 11-20. Плеоморфная аденома.		Рис. 11-1. Срединная расщелина нёба, имеющая связь с полостью носа.
	Рис. 11-1. Срединная расщелина нёба, имеющая связь с полостью носа.		Рис. 11-21. Низкоклеточный мукоэпидермоидный рак.		Рис. 11-2. Складчатый язык.
	Рис. 11-2. Складчатый язык.		Рис. 11-22. Аденокистозный рак криброзного типа с периневральным характером роста.		Рис. 11-3. Несовершенный амелогенез.
	Рис. 11-3. Несовершенный амелогенез.		Рис. 11-23. Доброкачественное лимфоэпителиальное поражение.		Рис. 11-4. Фиссуральный кариес.
	Рис. 11-4. Фиссуральный кариес.		Рис. 12-1. Многочисленные <i>Helicobacter pylori</i> в мазке слизи желудка, полученной brush-способом через эндоскоп.		

	Рис. 13-4. Лимфоцитарная инфильтрация при хроническом неактивном гепатите неясной этиологии.		Рис. 17-1. Цервикальная эктопия.		Рис. 19-4. Эпендимома.
	Рис. 13-5. Фиброз портального тракта и пролиферация жёлчных протоков при хроническом гепатите С-вирусной этиологии.		Рис. 17-2. Папилломавирусная инфекция.		Рис. 19-5. Медуллобластома.
	Рис. 14-1. Мембранозная нефропатия.		Рис. 17-3. Сложная (аденоматозная) гиперплазия эндометрия.		Рис. 19-6. Невринома.
	Рис. 14-2. Экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит.		Рис. 17-4. Простая атипичная железистая гиперплазия эндометрия.		Рис. 19-7. Менингиома.
	Рис. 14-3. Фибропластический гломерулонефрит. Вторично-сморщенная почка.		Рис. 17-5. Сложная атипичная железистая гиперплазия эндометрия.		Рис. 19-8. Глиоз.
	Рис. 14-4. Амилоидоз почки.		Рис. 17-6. Гранулёзноклеточная опухоль (взрослый тип) яичника.		Рис. 19-9. Демиелинизирующий процесс, имитирующий глиому.
	Рис. 14-5. Амилоидоз почек.		Рис. 17-7. Гонадобластома яичника.		Рис. 20-1. Формирование костной трабекулы непосредственно на поверхности частиц гидроксиапатита препарата Коллапан.
	Рис. 14-6. Некротический нефроз.		Рис. 17-8. Фиброаденома молочной железы интраканаликулярного типа.		Рис. 20-2. Остеомаляция.
	Рис. 15-9. Эозинофильная аденома гипофиза.		Рис. 17-9. Внутрипротоковая папиллома молочной железы.		Рис. 20-3. Болезнь Педжета.
	Рис. 15-11. Диффузный токсический зоб.		Рис. 17-10. Склерозирующий аденоз.		Рис. 20-4. Телеангиэктатическая остеосаркома.
	Рис. 15-13. Узловой коллоидный зоб.		Рис. 17-11. Внутрипротоковый рак молочной железы.		Рис. 20-5. Мезенхимальная хондросаркома.
	Рис. 15-17. Тиреоидит Хашимото.		Рис. 17-12. Тубулярный рак молочной железы.		Рис. 20-6. Злокачественная фиброзная гистиоцитома кости.
	Рис. 15-18. Папиллярный рак щитовидной железы.		Рис. 17-13. Угревидный рак молочной железы.		Рис. 20-7. Хордома.
	Рис. 15-23. Светлоклеточная аденома надпочечника.		Рис. 17-14. Дольковая карцинома in situ молочной железы.		Рис. 20-8. Адамантинома длинных костей.
	Рис. 15-33. Поджелудочная железа при сахарном диабете типа II.		Рис. 17-15. Дольковый рак.		Рис. 20-9. Неостеогенная фиброма кости.
	Рис. 15-34. Диабетическая микроангиопатия.		Рис. 19-1. Фибриллярная астроцитомы.		Рис. 20-10. Аневризальная киста кости.
	Рис. 15-37. Узелковый гломерулосклероз.		Рис. 19-2. Глиобластома.		
	Рис. 15-38. Диффузный гломерулосклероз.		Рис. 19-3. Олигодендроглиома.		
	Рис. 16-1. Ревматический миокардит. Гранулёмы Ашоффа–Талалаева.				
	Рис. 16-2. Диффузный волчаночный гломерулонефрит.				



 Рис. 20-11. Фиброзная дисплазия.	 Рис. 22-9. Врождённый листериоз у 26-недельного плода.	 Рис. 25-4. Икhtiоформная эритродермия.
 Рис. 20-12. Эозинофильная гранулёма кости.	 Рис. 22-14. Нейробластома.	 Рис. 25-5. Доброкачественная ювенильная меланома.
 Рис. 21-1. Грипп. Геморрагия в лёгкое.	 Рис. 22-15. Ретинобластома.	 Рис. 25-6. Параспориаз.
 Рис. 21-2. Брюшнотифозные клетки в солитарном узелке тонкой кишки.	 Рис. 22-16. Опухоль Вильмса.	 Рис. 25-7. Опухолевая стадия грибовидного микоза.
 Рис. 21-3. Шигеллёз. Пронизанный нитями фибрина некроз слизистой оболочки толстой кишки.	 Рис. 23-1. Хемодектома уха.	 Рис. п1. В <sub>12</sub> -дефицитная анемия.
 Рис. 21-4. Лепра.	 Рис. 23-2. Склерома.	 Рис. п2. Железодифицитная анемия.
 Рис. 21-5. Сибирская язва.	 Рис. 23-3. Гранулёматоз Вегенера.	 Рис. п4. Серповидноклеточная анемия.
 Рис. 21-6. Токсоплазмоз.	 Рис. 23-4. Полип носа.	 Рис. п7. Лимфобластный лейкоз.
 Рис. 21-7. Цитомегаловирусная инфекция.	 Рис. 23-5. Инвертированная переходноклеточная папиллома носа.	 Рис. п8. Лимфобластный лейкоз.
 Рис. 21-8. Сепсис.	 Рис. 24-1. Угол передней камеры.	 Рис. п9. Лимфобластный лейкоз.
 Рис. 22-1. Лёгкое 24-недельного плода.	 Рис. 24-2. Ишемия радужки с сужением просвета и облитерацией сосудов.	 Рис. п10. Миелобластный лейкоз.
 Рис. 22-2. Головной мозг недоношенного новорождённого (32 недели).	 Рис. 24-3. Клеточные типы меланом хориоидеи.	 Рис. п11. Хронический лимфолейкоз.
 Рис. 22-3. Почка 26-недельного плода.	 Рис. 24-4. Ретинобластома.	 Рис. п12. Хронический миелолейкоз.
 Рис. 22-4. Лёгкое 28-недельного новорождённого с аспирацией околоплодных вод.	 Рис. 25-2. Псориаз.	 Рис. п13. Клетки Березовского-Рид-Штернберга.
 Рис. 22-6. Болезнь гиалиновых мембран.	 Рис. 25-3. Красный плоский лишай.	 Рис. п14. Наследственный сфероцитоз
 Рис. 22-7. Бронхолёгочная дисплазия.		 Рис. п15. Талассемия

# ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

*Helicobacter pylori* 166, 335, 336, 338

## **А**

- Абеталипопротеинемия 761  
Абсцесс 101  
    Бродя 572  
    кожи 702  
    мозга бактериальный 558  
    при периодонтите 294  
Авторадиография 14  
Агаммаглобулинемия 761  
Агранулоцитоз 762  
Адамантинома кости 586  
Адаптационный процесс 129  
Адаптация 128  
Адгезия  
    нарушения 763  
    молекулы 763, 810, 812, 823, 830, 860, 882  
Аденоз склерозирующий 524  
Аденома  
    базальноклеточная 321  
    молочной железы 523  
    печени 379  
    плеоморфная 321  
    почки 417  
    предстательной железы 538  
    толстой кишки 357, 358  
    тубулярная 358  
    церуминозная 675  
Аденоматоз  
    семейный 358  
    полиэндокринный 454, 912  
    соска флоридный 527  
Аденомиоз матки 500  
Адреналин 763  
Адренолейкодистрофия 763  
Адренорепцептор 858  
Адренохром 36  
Азота оксид 842  
Азотемия  
    обструктивная 386  
    пострениальная 386  
    рениальная 385  
Аквапорины 763  
Акромегалия 433  
Актиномикоз  
    шейки матки 492  
    шейно-лицевой 299  
Алкалоз 60, 764  
    метаболический 60  
    респираторный 60  
Алкаптонурия 764  
Альбинизм 37, 764, 912, 931  
Альвеококкоз 124  
Альвеолит фиброзирующий 272  
Альдостерон 765  
Амёбиаз 622  
    церебральный 559  
Амелобластома 314  
    злокачественная 316  
Амелогенез несовершенный 289  
Амилоз 765  
Амилоид 28  
    ALAPP 460  
    классификация 29  
Амилоидоз 28  
    VI 913  
    AA 30  
    AL 29  
    ATTR 31  
    альцгеймеровский 32  
    генетика 913  
    гортани 685  
    диализный 31  
    классификация 29  
    печени 32  
    почечный 398  
    почки 32  
    селезёнки 32  
    сердца 33  
    эндокринный 31  
Аминоацидемия 765  
Аминоацидурия 765  
Амиотрофия 766  
Аммонигенез 59  
Анафилаксия 155  
Ангиогенин 766  
Ангиодисплазия 360  
Ангиомионеврома 253  
Ангиопатия диабетическая 463  
Ангиопоэтин 766  
Ангиосаркома 253  
    молочной железы 527  
    печени 380  
Ангиотензин 766, 858

- Ангиотензиноген 858, 869  
 Аневризма  
   атеросклеротическая 242  
   врождённая 239  
   интракраниальная 239  
   микотическая 243  
   приобретённая 242  
   расслаивающая 243  
   сифилитическая 242  
   травматическая 243  
 Анемия 193, 766  
   апластическая 197  
   врождённая 193  
     микросфероцитарная 193  
   гемолитическая 767  
     аутоиммунная 195  
   гипопластическая 767  
   дизэритропоэтическая 196  
   железодефицитная 196, 767  
   Кули 768  
   острая 193  
   пернициозная 196  
   серповидно-клеточная 194  
   средиземноморская 194  
   Фанкони 769  
   фолиеводефицитная 769  
   хроническая 193  
 Анизоцитоз 769  
 Аномалия  
   дентина 290  
   желудка врождённые 334  
   зубов 288  
   лёгкого врождённая 257  
   лица 286  
   пищевода врождённые 327  
   плацентации 528  
   почек врождённые 419  
   развития глаза 689  
   хромосомные 650  
   Шедьяка–Штайнбринка–Хигаси 762  
   эмали 289  
   языка 287  
 Анорексия 769  
 Антиген 769  
 Антитело 770  
 Антитрипсин 270, 771, 834  
 Антитромбин 771  
 Антракоз 771  
 Антропозооноз 614  
 Апоптоз 66, 771, 828  
   p53 849  
   белки 774  
   незавершённый 70  
 Апоптосома 772, 774  
 Аппендицит 364  
 АПФ 766  
 Арренобластома 772  
 Артериит  
   височный 251  
   гигантоклеточный 126, 251  
   Такаясу 126, 250  
 Артериопатия плексогенная 259  
 Артрит  
   ревматоидный 474  
   септический 593  
 Артроз деформирующий 592  
 Асбестоз 772  
 Аспергиллёз 121  
   мозга 559  
 Аспергиллёма 121  
 Астма бронхиальная 271  
 Астроцитомы 547  
 Асцит 371  
 АТ  
   антинейтрофильные 771  
   антинуклеарное 771  
   антифосфолипидное 771  
   антиядерные 878  
   моноклональное 771  
 Ателектаз 257  
   компрессионный 257  
   очаговый 257  
   резорбционный 257  
 Атероматоз 209  
 Атеросклероз 204  
   аорты 211  
   формы 211  
 Атриопептин 878  
 Атрофия 132  
   ворсинок 348  
 АТФаза 763  
   кальциевая 763  
   плазмолеммы 763  
   ретикулула 763  
   натрий, калиевая 763  
   протонная, калиевая 763  
 Аутизм 772  
 Аутопсия 9  
 Ахондрогенез 772  
 Ахондроплазия 772  
 Ацидогенез 59  
 Ацидоз 60, 772  
   метаболический 60, 772  
   почечный канальцевый 773  
   респираторный 60, 773  
 Ацидурия 774
- ## Б
- Багассоз 774  
 Базалиома 715  
 Базофил 774  
 Баланс  
   водный, нарушения 39  
   электролитный, нарушения 55, 60  
 Белок  
   Araf1 774  
   Bcl2 774  
   BMP 774  
   С-реактивный 774  
   G 775  
   GFAP 775  
   GMP 775  
   GMP140 828, 860, 876

- Ras 775  
 S100 775  
 Бенс-Джонса 775  
 глиальный фибриллярный кислый 775  
 кальцийсвязывающий 774  
 миелина 775  
 морфогенетический 774, 775  
 острой фазы воспаления 30, 65, 93, 775  
 плотных контактов 775  
 прионный (PrPC) 854  
 тау 555  
 цистинозин 884  
 Беременность внематочная 531  
 Бесплодие 775  
 женское 775  
 мужское 544, 776  
 Бешенство 560  
 Билирубин 35  
 Биопсия 10  
 аспирационная 15  
 по Свенсону 356  
 прицельная 337  
 тонкоигольчатая 15  
 Бластомикоз 122  
 Блефарофимоз 777  
 Болезни  
 адаптации 132  
 артерий 241  
 аутоиммунные 160, 777  
 вен 243  
 витаминной недостаточности 777  
 генные 654  
 гиперчувствительности 154  
 глазные 687  
 глотки 681  
 гранулематозные 106  
 инфекционные 107  
 неинфекционные 124  
 неясной этиологии 124  
 дёсен 294  
 детского возраста 635  
 жёлчного пузыря 366  
 зуба 290  
 иммунокомплексные 157  
 интерстициальные лёгких 272  
 инфекционные 597  
 новорождённых 644  
 плода 644  
 классификация 748  
 легионеров 779, 823  
 внутрибольничная 779  
 лимфатических сосудов 245  
 мужской половой системы 535  
 накопления 777  
 номенклатура 748  
 носа 676  
 обструктивные лёгких 266  
 органов дыхания 255  
 периодонта 294  
 печени 366  
 почек  
 кистозные 420  
 прионовые 561  
 ревматические 469  
 рестриктивные лёгких 266  
 тяжёлых цепей 190  
 уха 671  
 хромосомные 652  
 эндокринные 431  
 Болезнь  
 Аддисона 37, 777  
 Айзенменгера 235  
 алкогольная печени 373  
 Альцхаймера 555  
 Андерсен 25, 799  
 Базедова 440  
 Берже 396  
 Брилла—Симмерса 190  
 бронзовая Шилдера 763  
 бронхоэктатическая 268  
 Брутона 762  
 Бюргера 251  
 Вагнера 481  
 ван Бухема 568  
 Венсана 299  
 гемолитическая новорождённых 647  
 геморрагическая новорождённых 649  
 гестационная трофобластическая 532  
 гиалиновых мембран 641  
 гипертоническая 211  
 доброкачественная 214  
 злокачественная 215  
 формы 215  
 Гирке 24, 799  
 Гоше 23, 778  
 гранулематозная хроническая 762, 780  
 Грейвса 440  
 Дарлинга 123  
 Дауна 652  
 Девержи 704  
 Дента 778  
 Деркума 778  
 Джилкрайста 122  
 Дюринга 710  
 желчнокаменная 381  
 Иценко—Кушинга 433  
 ишемическая сердца 216  
 формы 217  
 хроническая 222  
 Кавасаки 250  
 Кароли 372  
 Кашина—Бека 778  
 Кенига 591  
 кистозная  
 молочной железы 523  
 почки 420  
 кленового сиропа 778  
 Кори 25, 799  
 коронарная сердца 216  
 Костманна 762  
 кошачьих царапин 120  
 Кристмаса 786  
 Кройтцфельдта—Якоба 561, 854  
 Крона 126, 352

- курчавых волос 865  
 Лайма 779  
 Легга–Кальве–Пертеса 591  
 Лери 569  
 Леттерера–Сиве 779  
 Линдау 779  
 лучевая 741  
 Лютембаше 235  
 МакАрдла 25, 799  
 Менетрие 337  
 Мёнкеберга 779  
 Меньера 674  
 миеломная 189, 404, 584, 923  
 миелопролиферативная хроническая 186  
 Минковского–Шоффара 871  
 мраморная 568  
 накопления 23  
     лизосомная 23, 777  
     пероксисомная 777, 869  
 нестабильного гемоглобина 779  
 Ниманна–Пика 23, 779  
 Норри 779  
 Норума 841  
 ожоговая 739  
 Олбрайта 779  
 Олпорта 779  
 острова Наксос 779  
 Паркинсона 556, 915  
 Педжета 485  
     костей 576  
     соска 527  
 Пика 555  
 поликистозная почек 421  
 Помпе 24, 777  
 Пфайфера–Уэбера–Крисчена 779  
 Рейно 241  
 Реклингхаузена 779  
 Рефсума 779, 915, 926  
 Роже 233  
 рыбьего глаза 841  
 Сезари 188, 717  
 Сокольского–Буйо 469  
 сывороточная 157  
 Такаясу 250  
 Танжье 780  
 травматическая 728  
 Тэя–Сакса 23  
 Уилсона–Коновалова 373  
 Уиппла 349  
 Фабри 780  
 фон Виллебранда 200, 780  
 фон Гирке 24, 799  
 Форбса–Кори 25, 799  
 Хантингтона 556  
 Хартнапа 874  
 Хейли–Хейли 780, 915  
 Хиришпрунга 356  
 Ходжкена 192  
 Хортонна 251  
 Хэнда–Шюллера–Крисчена 780  
 Шарко–Мари–Тута 780  
 Шилдера 763  
     язвенная 338  
     Янского–Бильшовского 871, 922  
 Ботриомикома 253  
 Брадикинин 96, 780  
 Бронхит хронический 267  
 Бронхопневмония 261, 263  
 Бруцеллёз 118  
 Булимия 781  
 Буфер  
     гемоглобиновый 58  
     гидрокарбонатный 57  
     фосфатный 57
- ## В
- Вазопрессин 781  
 Васкулит 246  
     вторичный 251  
     геморрагический 251  
     гранулематозный 126  
     иммунокомплексный 248  
     ревматический 473  
     системный 247  
 Вещество Р 781  
 Взрыв респираторный 781, 847  
 Вирус 781  
     ЕСНО 781  
     Коксаки 781  
     парвовирус 781  
         В19 781, 823  
     Эпштейна–Барр 781  
 Витамин 782  
     В<sub>12</sub> 782, 786  
     С 792  
     D 782  
     К 782  
     РР 793  
 Витилиго 37  
 ВИЧ-инфекция 623  
     оральная 302  
 Водянка плода 650  
 Волчанка 782  
     кожная красная 306  
     красная 706  
     озноблённая 782  
     системная красная 306, 476  
 Воспаление 89  
     альтерация 97  
     геморрагическое 102  
     гнилостное 102  
     гнойное 101  
         абсцесс 101  
         флегмона 101  
         эмпиема 102  
     гранулематозное 106  
     дифтеритическое 101  
     и иммунитет 90  
     и нейтрофилы 847  
     иммунное 127  
     катаральное 102  
     крупозное 101  
     местные реакции 92

острое 94  
 продуктивное 102  
 пролиферативная стадия 99  
 серозное 100  
 тканевые медиаторы 96  
 фибринозное 100  
 хроническое 103  
 экссудативное 100  
 экссудация 98

## Г

- Галактоземия 660  
 Ганглиозидоз 782  
 Гарголизм 25, 783  
 Гастрин 783  
 Гастронома 468  
 Гастрит 334  
 Гельминтоз 124  
 Гемангиобластома 551  
 Гемангиома 252  
   кавернозная 252  
   капиллярная 252  
   носа 680  
   печени 379  
   плаценты 532  
   склерозирующая 252  
   у детей 664  
 Гемангиоперицитомы 253  
 Гематины 36  
 Гематокрит 83  
 Гематома  
   субдуральная 562  
   эпидуральная 562  
 Гемоглобин 34, 783  
   С 783  
   F 783  
   S 785  
 Гемоглобинопатии 194  
 Гемоглобинурия 785  
   парксизмальная ночная 195  
 Гемодиализ 413  
 Гемопоз 785  
 Геморрагия 72  
   васкулиты 251  
   воспаление 102  
   диатезы 199  
   инсульт 552  
   лейкоэнцефалопатия 554  
   синдромы 198  
 Геморрой 362  
 Гемосидерин 34  
 Гемосидероз 34, 883  
 Гемофилия  
   А 786  
   В 786  
 Гемохроматоз 35, 373  
 Гепарин 787, 819  
 Гепатит 374  
   алкогольный 373  
   аутоиммунный 377  
   вирусный 374  
   острый 375  
   хронический 376  
   фульминантный 375  
 Гепатобластома 669  
 Гепатоз жировой 22  
 Герпес  
   врождённый 628  
   генитальный 627  
   губной 300  
 Гестоз 530  
 Гиалин 26  
 Гиалиноз 26  
   соединительной ткани 27  
   сосудов 27  
 Гиардиоз 345  
 Гибридизация 15  
 Гигантизм 433  
 Гингивит 294  
   гранулематозный 295  
   язвенно-некротический 299  
 Гингивостоматит герпетический 300  
 Гинекомастия 528  
 Гиперальдостеронизм 450  
 Гипервитаминоз  
   А 787  
   D 787  
 Гиперволемия 84  
 Гипергидратация 42  
   гиперосмоляльная 42  
   гипоосмоляльная 42  
   изоосмоляльная 42  
 Гипергонадизм 542  
 Гиперемия  
   активная 94  
   артериальная 74  
   венозная 74  
   пассивная 94  
 Гиперкалиемия 49, 787  
 Гиперкальциемия 51, 788  
 Гиперкортицизм 433  
 Гиперлизинемия 788  
 Гиперлипидемия 205  
 Гипермагниемия 54  
 Гиперметионинемия 841  
 Гипернатриемия 47, 788  
 Гипернефрома 417  
 Гиперостоз 568  
 Гиперпаратиреоз 448, 575, 779, 857  
 Гиперплазия 133  
   внутриклеточных структур 133  
   гортани эпителиальная 685  
   коры надпочечника 451, 789  
   микрожелезистая 492  
   плоскоклеточная 484  
   предстательной железы 789  
   эндометрия 500  
   яичника стромальная 510  
 Гиперпролактинемия 435, 789  
 Гиперпролинемия 789  
 Гиперрегенерация 134  
 Гипертекоз 510  
 Гипертензия

- артериальная 211, 216
    - гемодинамическая 216
    - кардиоваскулярная 216
    - реноваскулярная 216
    - симптоматическая 216
    - эндокринная 216
  - лёгочная 259
  - портальная 371
  - реноваскулярная 399
    - вторичная 259
    - первичная 259
    - персистирующая 650
  - Гипертиреоз 789
  - Гипертрофия 133, 134
    - викарная 134
    - заместительная 134
    - и гиперплазия 133
    - компенсаторная 134
    - ложная 134
    - миокарда 223
    - нейрогуморальная 134
    - патологическая 134
    - предстательной железы 537
    - регенерационная 134
    - сердца 133
    - физиологическая 133
  - Гиперурикемия 790
  - Гиперфосфатемия 53, 790
  - Гиперчувствительность
    - классификация 154
    - типы 154
  - Гипоальдостеронизм 791
  - Гиповитаминоз
    - А 791
    - В12 792
    - С 793
    - РР 793
  - Гиповолемия 84
  - Гипогидратация 40
    - гиперосмоляльная 41
    - гипоосмоляльная 40
    - изоосмоляльная 41
  - Гипогликемия 794
  - Гипогонадизм 543, 794
  - Гипокалиемия 50, 795
  - Гипокальциемия 52, 795
  - Гипоксия 726
    - внутриутробная 639
  - Гипомагниемия 54, 795
  - Гипонатриемия 48, 796
  - Гипопаратиреоз 447
  - Гипоплазия
    - артерий 240
    - билиарная 372
    - почки 420
    - эмали 289
  - Гипорегенерация 134
  - Гипотиреоз 445, 796
  - Гипофосфатемия 53, 797
  - Гистамин 798, 819
  - Гистидинемия 838
  - Гистион 798
  - Гистиоцитоз 126, 589
  - Гистиоцитомы 584, 585
  - Гистоплазмоз 123
  - Глаукома 695
  - Гликогенозы 24, 798
  - Гликокаликс 876
  - Глицинемия 799
  - Гломерулонефрит
    - воспалительный 392
    - мезангиокапиллярный 393
    - постинфекционный 393
    - терминальный 397
    - экстракапиллярный пролиферативный 394
  - Гломерулопатия 387
    - воспалительная 392
    - классификация 388
    - мембранозная 390
    - минимальная 389
    - первичная 389
  - Глюкоганомы 467
  - Глюкокортикоиды 800
  - Гомогентизинурия 764
  - Гомоцистинурия 800
  - Гонадобластома 519
  - Гонадолиберин 800
  - Гормон
    - гонадотропный 801
    - йодсодержащий 801
    - лютеинизирующий 801
    - рилизинг 801
    - роста 802
    - тимуса 802
    - тропный 803
    - фолликулостимулирующий 801
  - Гранулёма 106, 803
    - Ашоффа–Талалаева 803
    - гортани 684
    - интубационная 685
    - кольцевидная 707
    - кости
      - репаративная 588
      - эозинофильная 589
    - Молларе 120
    - паховая 803
    - пиогенная 253, 310
    - ревматическая 471
    - саркоидная 353
    - силиконовая 522
    - сыпнотифозная 605
    - центральная гигантоклеточная 318
  - Гранулематоз Вегенера 125, 679
  - Грипп 597
- ## Д
- ДВС-синдром 79, 200
    - морфология 81
    - патогенез 79
    - стадии 80
  - Дегенерация гепатолентикулярная 373
  - Дегидроэпиандростерон 803
  - Дезоксикортизол (11-) 803

- Дезоксикортикостерон (11-) 803  
 Декстрокардия 236  
 Дентиногенез несовершенный 290, 918  
 Депо кальция 763, 774  
 Дерматит герпетиформный 710  
 Дерматомиозит 481  
 Дефект  
   аполипопротеинов 803  
   дентина 290  
   катаболизма лейцина 804  
   межжелудочковой перегородки 233  
   межпредсердной перегородки 234  
   метаболизма кобаламина 774  
   окисления жирных кислот 804  
   постнейруляционный 563  
   развития  
     скелета 566  
     суставов 590  
   фиброзный кортикальный 586  
   эмали 289  
 Дефензин 805  
 Деформация 806  
 Диабет 898  
   беременных 462  
   гестационный 462  
   митохондриальный 462  
   несахарный 436, 805  
   сахарный 456  
     MODY 461, 918  
     генетика 460, 918, 919  
     классификация 456  
     тип 1 457  
     тип 2 459  
     ювенильный 461, 918  
   транзиторный новорождённых 463  
 Дивертикул  
   желудка 334  
   Меккеля 806  
   пищевода 328  
   толстой кишки 356  
 Дивертикулёз толстой кишки 356  
 Дигидротестостерон 806  
 Дизентерия 608  
 Дизрупция 807  
 Дийодтирозин 806  
 Дисгерминома 517  
 Дисплазия 307, 806  
   CIN 493  
   бронхолёгочная 641  
   бумеранговая 850  
   Мелника–Нидлса 849  
   множественная эндокринная 454  
   остеофиброзная 589  
   предопухолевая 173  
   тазобедренного сустава 590  
   фиброзная кости 588  
   фибромускулярная 400  
 Диспротеиноз 25  
   стромально-сосудистый 25  
 Дистрофия 19  
   адипозогенитальная 435  
   баллонизирующая 602, 702  
   баллонная 21, 369, 602, 807  
   вакуольная 20  
   водяночная 20  
   гиалиновокапельная 20  
   гидропическая 20  
   жировая 22  
     печени 22  
     миокарда 22  
     почки 22  
   зернистая 20  
   клеточная 20  
   мезенхимальная 25  
   мышечная  
     Беккера 807  
     Дюшенна 807  
     прогрессирующая 766  
   паренхиматозная 20  
   пигментная 33  
   роговая 21  
   слизистая 24  
   стромально-сосудистая 25  
   углеводная 24  
 ДОФА 807  
 ДОФА-декарбоксилаза 807  
 Дофамин-бета-гидроксилаза 807  
 Дуоденит 344
- Ж**
- Желтуха 368
- З**
- Занос пузырьный 532  
 Зигомикоз 123  
 Зоб 440  
   диффузный токсический 440  
   нетоксический коллоидный 441  
   семейный 442, 920  
   узловой токсический 441  
 Зуб  
   аномалии 288  
   импактный 288  
   натальный 289  
   окрашенный 289  
   ретенированный 288  
   сверхкомплектный 288  
   тауродонт 289  
   Тёрнера 289  
   Хатчинсона 289  
   шелковичный 289
- И**
- Иерсиниоз 119, 609  
 Иминоглицинурия 765  
 Иммунитет  
   гуморальный 148  
   клеточный 149  
   противоопухолевый 179  
 Иммуноглобулины  
   А 808



- D 808  
E 808  
G 807  
M 807
- Иммунодефицит 161, 761, 808  
и мальабсорбция 349  
классификация ВОЗ 817  
первичный 817  
приобретённый 560
- Инволюкрин 810
- Ингибитор протеазы 771
- Индекс  
Пинье 810  
эритроцитарный 810
- Инсулин 810
- Инсульт 551
- Интегрин 810, 826, 827  
GP IIb-IIIa 810, 877
- Интерлейкины 810
- Интерфероны 812
- Инфаркт  
миокарда 219  
осложнения 221  
формы 219, 221  
мозга 551  
плаценты 530  
почки 400
- Инфекция  
аденовирусная 600  
генерализованная 631  
герпетическая 626  
оппортунистическая 626  
плода гематогенная 645  
пневмоцистная 626  
респираторно-синцитиальная 600  
цитомегаловирусная 630  
врождённая 646
- Иридоциклит 692
- Ихтиоз 21, 710, 921  
X-сцепленный 711, 921  
ламеллярный 921  
обычный 711  
чернеющий 711
- Ишемия 71
- К**
- Кадгерин 812
- Кальмодулин 812
- Кальсеквестрин 812
- Кальцидиол 782, 812
- Кальциноз 37
- Кальцитонин 812
- Кальцитриол 782, 812
- Кальцифилаксия 38
- Кальция депо 763, 774
- Канал ионный 812, 827  
калиевый 812  
кальциевый 813  
лигандзависимый 813  
натриевый 813  
рецепторзависимый 813  
хлорный 813
- Кандидоз 121, 301, 864  
вульвы 491  
кожно-слизистый 302  
мозга 559
- Канцерогены 164  
физические 164  
химические 164
- Кардиомиопатия 222  
алкогольная 224  
вторичная 224  
генетика 921  
гипертрофическая 223  
дилатационная 223  
обструктивная 223  
первичная 222  
правожелудочковая 224  
рестриктивная 223
- Кариес  
дентина 292  
зубов 290  
цемента 292  
эмали 291
- Карциноид 364, 468, 519
- Каспазы 814
- Катаракта 691
- Канцерогенез. См. Онкогенез
- Квашиоркор 22, 814
- Кератит 691
- Кератокиста одонтогенная 312
- Кератоконус 691
- Кетоацидоз диабетический 814
- Кинины 96
- Кислота  
арахидоновая 815  
фолиевая 786, 815
- Киста  
аневризмальная кости 587  
Беккера 595  
гортани 684  
жёлчного протока 372  
зубная 312  
инклюзионная владалища 487  
лёгкого врождённая 257  
Наботова 493  
носонёбного канала 313  
одонтогенная 312  
печени 379  
почки 420  
радикулярная 313  
ретенционная слюнной железы 319  
синовиальная 595  
солитарная кости 587  
ЦНС 550  
яичника 509
- Классификация  
OMIM 757  
REAL 815  
болезней 748  
международная медицинская 750  
лейкозов 180  
FAB 180, 815

- наследственных заболеваний 757  
 острого лейкоза 817  
 острого лимфобластного лейкоза 818  
   иммунофенотипы 818  
 острого миелоидного лейкоза 817  
 онкологических болезней 752  
   гистологическая 753
- Клетка**  
 антигенпредставляющая 150, 819, 826  
 гигантская 819, 869  
 Гоше 23, 199  
 дендритная 819  
 ксантомная 23  
 Лангерханса 819, 869  
 Панета 342  
 пенистая 23  
 перстневидная 22  
 Пика 23, 819  
 Пирогова–Лангханса 819  
 тучная 819  
 фон Купффера 869  
 Хофбауэра 820, 869  
 энтероэндокринная 820
- Коарктация аорты 240**  
**Кокцидиоидомикоз 123**  
**Колит 351**  
   ишемический 353  
   коллагенозный 354  
   лимфоцитарный 355  
   микроскопический 355  
   неспецифический язвенный 351  
   псевдомембранозный 354  
   радиационный 355
- Коллапс 721**  
   общий патогенез 722  
   проявления 722
- Кольцо**  
 Вальдейера–Пирогова 820  
 Кэбота 820
- Кома 725**  
   диабетическая 820  
   гиперосмолярная 820  
   гиперосмолярная некетоацидотическая 820  
   микседематозная 820  
   молочнокислая 821  
   типы 725
- Компенсация 129**  
**Комплекс 821**  
   иммунный 821  
   мембраноатакующий 821  
   околочлужечковый 821  
   юкстагломерулярный 821
- Комплемент 155, 821**  
**Кондилома**  
   гигантская 363  
   инвертированная 491  
   остроконечная 363, 484, 487  
   широкая 710
- Копропорфирия 840**  
**Кортиколиберин 822**  
**Кортикостероиды 822**  
**Кортикостерон 822**
- Кортикотропин 822**  
**Краниофарингиома 550**  
**Краснуха врождённая 645**  
**Криз**  
   апластический 822  
   гемолитический 823  
   надпочечниковый 822
- Криптококкоз 122**  
   церебральный 559
- Крипторхизм 540**  
**Криптоспоридиоз 612**  
**Кроветворение 785**  
**Кровоизлияние 72**  
   в мозг 552  
   субарахноидальное 552
- Кровопотеря 85**  
   виды 88
- Кровотечение 72**  
   синдромы 198, 199
- Ксантинурия 840**  
**Ксантуренацидурия 840**  
**Ксеродерма пигментная 37, 164, 823, 922**
- Л**
- Лабиринтит 673**  
**Лаймоборрелиоз 779**  
**Лактатдегидрогеназа 840**  
**Ламинин 823**  
**Ларингит 683**  
**Лёгкое**  
   ателектаз 257  
   киста врождённая 257  
   птицевода 823  
   работника зернохранилища 823  
   рабочего, обрабатывающего солод 823  
   фермера 823
- Лейкемид 823**  
**Лейкемия 823**  
**Лейкодистрофия метахроматическая 823**  
**Лейкоз 180**  
   волосато-клеточный 188  
   острый 180  
     лимфобластный 182  
     миелобластный 182  
     монобластный 182  
     недифференцированный 183  
     промиелоцитарный 183  
     эритромиелоз 183  
   хронический 184  
     лимфолейкоз 187  
     лимфоцитарный 187  
     миелоидный 184  
     моноцитарный 185
- Лейкоплакия 307**  
**Лейкоцит**  
   базофильный 774  
   эозинофильный 887
- Лейкоэнцефалопатия**  
   острая геморрагическая 554  
   прогрессирующая многоочаговая 554
- Лейомиома матки 499**

- Лейомиосаркома матки 504  
 Лепра 117, 612  
 Лепречаунизм 863  
 Лептин 824  
 Лимфангиома 253  
     печени 379  
     у детей 664  
 Лимфангит 245  
 Лимфогранулематоз 192  
 Лимфолейкоз хронический 187  
 Лимфома 190  
     кости 584  
 Лимфосаркома 190  
     Беркитта 192  
     диффузная 191  
     иммунобластная 191  
     лимфобластная 191  
     лимфоплазмочитарная 191  
     лимфоцитарная 191  
     нодулярная 190  
     пролимфоплазмочитарная 191  
 Лимфостаз 88  
 Лимфотактин 824  
 Лимфотоксин 824  
 Лимфоцит 824  
     В-лимфоцит 824  
     CD4-лимфоцит 824  
     CD8-лимфоцит 824  
     NK-лимфоцит 825  
     Т-киллер 825  
     Т-лимфоцит 824  
     Т-супрессор 824  
     Т-хелпер 824  
 Липидоз  
     клеточный 22  
     паренхиматозный 22  
         врождённый 23  
     системный 23  
 Липодистрофия 825  
 Липофусцин 36  
 Листерииоз врождённый 645  
 Лишай  
     опоясывающий 628  
     плоский 305  
         красный 703  
     склеротический 484  
     Уилсона 703  
 Лорикрин 825  
 Люлиберин 800  
 Лютеома 510  
 Лютропин 801  
 Лямблиоз 345
- М**
- Макроглобулинемия Вальденстрёма 189  
 Макроглоссия 288  
 Макрофаг 825, 826  
 Малокровие артериальное 73  
 Мальтома 341  
 Мальформация 807  
     Арнольда–Киари 563  
     артериовенозная 239, 553  
     Денди–Уокера 563  
 Маркёр  
     CD 818  
     гранулематоза Вегенера 771  
     ХМЛ 184  
 Маркёры 826  
     CD 826  
     опухоли 178  
         прогрессия 178  
         рака лёгкого 280  
 Мастит 521  
     ретенционный 521  
 Мастоидит 672  
 Мастоцитоз 705  
 Мегакариоцит 828  
 Мегаколон 355  
 Медиатор воспаления 96, 829  
 Медуллобластома 548  
 Медуллоэпителиома 548  
 Меланин 36  
 Меланома 698, 713, 923  
 Мелореостоз 569  
 Менингиома 550  
 Менингит  
     бактериальный 558  
     герпетический 627  
     менингококковый 558  
     туберкулёзный 111  
 Металлопротеиназы матриксные 829  
 Метаплазия 134  
     желудочная кишечного эпителия 345  
     плоскоклеточная цервикальная 489  
     эндометрия 502  
     эпителия мочевого пузыря 428  
 Метгемоглобинемия 785, 841  
 Метилакриладурия 837  
 Миастения тяжёлая псевдопаралитическая 829  
 Миелоз фуникулярный 829  
 Миелопероксидаза 847  
 Миелофиброз 186  
 Микобактериоз 115  
 Микоз 120, 559  
     грибовидный 716  
     орофациальный 301  
     пищевода 328  
 Микоплазмоз 492  
 Микроглоссия 288  
 Микродиссекция 17  
 Микроскопия  
     люминесцентная 12  
     поляризационная 12  
     световая 11  
     электронная 13  
 Миксома 232, 315  
 Миозит оссифицирующий 590  
 Миокардит 227  
     Абрамова–Фидлера 228  
     бактериальный 228  
     вирусный 228  
     гигантоклеточный 229  
     дифтерийный 229

- идиопатический 228
- инфекционно-аллергический 229
- лекарственный 230
- паразитарный 229
- ревматический 472
- токсический 229
- Миопатия
  - Броди 830
  - немалиновая 830
  - митохондриальная 830
- Монилиаз 121
- Моноцит 831
- Муковисцидоз 661
  - фетальный 831
- Мукополипидоз 25, 831
- Мукополисахаридоз 25, 831, 923
- Н**
- Набухание
  - мукоидное 26
  - мутное 20
  - фибриноидное 26
- Нанизм 435, 813
- Нарушения
  - кома 725
  - объёма крови 83
  - сознания 725
- Невринома 549
- Невропатия 557
  - диабетическая 466, 557
  - многофокусная гипертрофическая 557
- Невус 310, 833
  - веретенноклеточный 715
  - внутридермальный 713
  - меланоформный 714
- Недоношенность 636
- Недостаточность
  - антитрипсина 834
  - антитромбина 834
  - витамина
    - А 792
    - С 793
    - РР 793
  - иммунологическая 161
  - кардии 328
  - коры надпочечников 452
    - острая 452
    - хроническая 452
  - митральная 237
  - полигландулярная аутоиммунная 454
  - печёночная 370
    - острая 370
    - хроническая 370
  - полиорганная 92
  - почечная 385
    - острая 385, 386
    - хроническая 386
  - протеина
    - С 834
    - S 835
  - сердечная 230
  - и жировая дистрофия 22
    - острая 231
    - хроническая 231
- СТГ 802
- ферментов 835
  - дыхательной цепи 845
  - цикла мочевины 845
  - фолиевой кислоты 846
  - эритропоэтина 768
- Незарастение артериального протока 236
- Нейробластома 665
- Нейролейкоз 183
- Нейротоксин
  - ботулинический 873
  - столбнячный 874
- Нейротрофин 878
- Нейрофиброматоз 846
- Нейтропения
  - семейная 762
  - циклическая 762
- Нейтрофил 847
  - респираторный взрыв 847
- Некробиоз 63
- Некроз 61
  - восковидный 66
  - казеозный 66
  - коагуляционный 65
  - колликвационный 66
  - острый канальцевый 402
  - творожистый 66
  - ценкеровский 66
- Неоплазия
  - внутриэпителиальная
    - влагалищная 487
    - вульвы 485
    - цервикальная 493
  - эндокринная множественная 454
- Непереносимость
  - аспирина 848
  - лактозы 848
  - сахарозы 848
  - фруктозы 882
- Нефрит
  - наследственный 391
  - тубулоинтерстициальный
    - острый 401
    - хронический 402
- Нефробластома 418, 668
- Нефроз липоидный 389
- Нефрокальциноз 406
- Нефролитиаз 409
- Нефронофтиз 423
- Нефропатия
  - IgM 397
  - амилоидная 398
  - гипокалиемическая 407
  - диабетическая 465
  - уратная 405
- Нефросклероз 411
  - злокачественный 412
- Номенклатура
  - болезней 748

международная медицинская 749  
 Нормоволемиа 83  
 полицитемическая 84

**О**

## Обмен

воды 38  
 калия 49  
 кальция 51  
 ионный 46  
 магния 54  
 натрия 47  
 фосфора 53  
 электролитов 46

## Обструкция

бронхиальная 271  
 выводных протоков слюнной железы 318  
 жёлчных путей 369  
 лимфатических сосудов 246  
 мочеточника 423  
 общего жёлчного протока 381

## Обызвествление

дистрофическое 37  
 метастатическое 38  
 патологическое 37

## Одонтома 316

## Ожирение

алипотропное 22

## Озена 677

## Оксалоз 848

Оксид азота 842  
 синтетаза 842

## Окситоцин 848

## Олигодендроглиома 548

## Онковирусы 165

## Онкоген 166, 849

клеточный 166  
*bcl* 281  
*erb* 280  
*myc* 280  
*ras* 281  
 рак лёгкого 280  
 супрессор рака 169  
*p53* 169, 282, 849  
*Rb* 169, 283  
 онкостатин М 849

## Онкогенез 162

вирусный 165  
 дисплазия 173  
 и наследственность 166  
 инвазия 174  
 метастазирование 174  
 трансформация 173

## Онкостатин М 849

## Онкосупрессор 849

*p53* 849

## Оофорит 508

## Опухоль

автономность 170  
 гистогенез 175  
 доброкачественная 162

ангиогенез 177  
 атипизм 171  
 морфология 171  
 заболеваемость 163  
 злокачественная 162  
 маркёры 178, 828  
 прогрессии 178  
 метастазы 174  
 патогенез 163  
 прогрессия 173  
 строма 175  
 эпидемиология 163  
 этиология 163

## Орексин 849

## Орхит 541

## Оспа 601

## Остеобластома 577

## Остеогенез 566

несовершенный 567, 927

## Остеодисплазия Мелника–Нидлса 849

## Остеодистрофия

наследственная 779  
 паратиреоидная 448, 575  
 почечная 413, 857

## Остеокальцин 850

## Остеома 577

## Остеомаляция 574

## Остеомиелит 311, 571

## Остеонектин 850

## Остеопетроз 568

## Остеопойкилоз 569

## Остеопороз 573

## Остеосаркома 578

## Остеохондрома 580

## Остеохондропатия 591

## Отёк 43

ангионевротический 850  
 лёгких 257  
 геморрагический 598

## Квинке 850

классификация 43

лимфатический 88

патогенез 43

яичника 510

## Отит

наружный 671

средний 672

## Отосклероз 674

## Отслойка

плаценты 639

сетчатки 695

## Офтальмия симпатическая 692

## Охроноз 594, 850

**П**

## Пангипопитуитаризм 438

## Парагрипп 599

## Паракокцидиоидомикоз 122

## Паранекроз 63

## Парапсориаз 716

## Паратиреоидин 850

- Паркинсонизм 556  
 Пемфигоид 709  
 Пенициллёз 121  
 Пентада Фалло 235  
 Пентозурия 840  
 Пептид  
   УУ 850  
   глюкагоноподобный 850  
 Перелом кости 569  
 Переносчик железа 874  
 Переносимость 638  
 Периартериит узелковый 249, 480  
 Перикардит 230  
   бактериальный 230  
   вторичный 230  
   первичный 230  
   ревматический 473  
   туберкулёзный 230  
 Периодонтит 293, 296  
 Печень  
   гусиная 22  
 Пигменты 33  
   липидогенные 36  
   тирозиногенные 36  
 Пиелит 423  
 Пиелонефрит  
   острый 407  
   хронический 408  
 Пикнодизостоз 569  
 Пинеалома 439  
 Пиноцитоз 851  
 Пироген 851  
 Пищевод Берретта 330  
 Плазморагия 73  
 Пневмокониоз 124  
   асбестовый 772  
 Пневмонит гиперчувствительный 852  
 Пневмония  
   крупозная 262  
   лобарная 262  
   фридлендеровская 263  
   новорождённого 646  
   острая 260  
   межуточная 264  
   очаговая 263  
 Пневмокиоз 851  
 Пневмоцистоз 626, 853  
 Подагра 594  
   ложная 594  
 Полиартериит узелковый 249, 480  
 Полиартрит ревматический 470  
 Полимиозит 482  
 Полиомиелит 560  
 Полип  
   анального канала 363  
   мочевого пузыря 426  
   носа 679  
   плацентарный 531  
   толстой кишки 358, 360  
   тонкой кишки 346  
   ушной 675  
   фиброэпителиальный мочеточника 424  
   шейки матки 492  
   эндометрия 499  
 Полипептид вазоактивный интестинальный 850  
 Полициемия 84  
   истинная 186  
 Поллиноз 853  
 Полнокровие  
   артериальное 74  
   венозное 74  
 Порок  
   аортального клапана 238  
   митрального клапана 237  
   развития  
     врождённый 651, 833  
     многофакторный 657  
     нервной системы 563  
     орофациальный 286  
     почки 419  
     предстательной железы 535  
     сосудов 239  
     сосудов ЦНС 552  
     черепа 563  
     щитовидной железы 445  
     яичка 540  
   сердца  
     врождённый 232  
     приобретённый 237  
 Порфирия 34, 853  
 Почесуха 704  
 Почка  
   амилоидно-сморщенная 399  
   большая белая 399  
   большая сальная 399  
 Приспособление 128  
 Прогнатизм 287  
 Пролактин 789  
 Проопиомеланокортин 855  
 Простагландин 855  
 Простатит 536  
 Простаглицлин 855  
 Протеосома 855  
 Проток  
   артериальный 855  
   мезонефрический 855  
   парамезонефрический 855  
 Протоонкоген 167, 855  
 Псевдогиперальдостеронизм 856  
 Псевдогипопаратиреоз 447, 779, 795, 929  
 Псевдоподагра 594  
 Псевдотуберкулёз 119  
 Псориаз 703  
 Пузырчатка  
   некантолитическая 709  
   обыкновенная 306, 708  
   рта и конечностей 301  
 Пульпит 292  
 Пурпура 856  
   тромбоцитопеническая  
     идиопатическая 198, 856  
     тромботическая 199, 856  
   Шёнляйна—Геноха 856  
 Пучок

Бахмана 856  
 Венкебаха 856  
 Джеймса 856  
 Кента 857  
 Махейма 857

**Р**

## Равновесие

кислотно-щелочное 55  
 буферы 57  
 расстройства 60  
 показатели 56

## Рак

аденокистозный 323  
 ациноклеточный 322  
 влагалища 488  
 вульвы 486  
 гортани 685  
 губы 309  
 желудка 340  
 жёлчного пузыря 383  
 жёлчных протоков 383  
 лёгкого 276  
 маркёры 280  
 онкогены 280  
 лимфоэпителиальный 324  
 маточной трубы 507  
 молочной железы 525  
 мочевого пузыря 429  
 мукоэпидермоидный 322  
 наружного уха 675  
 носоглотки 681  
 печёночно-клеточный 380  
 пищевода 331  
 почечно-клеточный 417  
 предстательной железы 538  
 слизистой оболочки рта 308  
 слюнной железы 322  
 толстой кишки 359  
 шейки матки 494  
 щитовидной железы 445  
 эндометрия 502  
 языка 309

## Расщелина

верхней губы 286  
 лицевая 286  
 нёба 287

## Рахит 574, 857

## Реакция

Артюса 158  
 гиперчувствительности 153  
 замедленная 150, 159  
 клеточно-опосредованная 159  
 комплементзависимая 155  
 немедленная 154  
 тип II 155  
 тип III 157  
 иммобилизации бледной трепонемы 858  
 компенсаторная 129  
 принципы обеспечения 136  
 стадии 135

Перлса 34, 858  
 полимеразная 16  
 приспособительная  
 принципы обеспечения 136  
 отторжения трансплантата 160, 415  
 ШИК 858  
 фон Вассерманна 858

## Ревматизм 469

## Ревмокардит 470

## Регенерация 134

репаративная 134  
 патологическая 134  
 физиологическая 134

## Ренин 858

## Репарация ДНК 170, 858

## Реституция 134

## Ретинобластома 667, 699

## Ретинопатия

атеросклеротическая 693  
 гипертоническая 215, 693  
 диабетическая 464, 694  
 ишемическая 693  
 недоношенных 695

## Рецептор 858

## IgE 858

## адренергический 858

## ацетилхолина 860

## витамина D3 859

## гамма-аминомасляной кислоты 859

## глициновый 859

## дофамина 859

## инозитолтрифосфата 859

## мембранный 859

## опиатный 859

## опиоидный 859

## ретиноидов 859

## сиротский 859

## стероидных гормонов 859

## тиреоидных гормонов 859

## фактора некроза опухоли 859

## формилметилпептидов 860

## холинергический 860

## эндотелина 860

## ядерный 860

## Риккетсиоз 602

## Ринит 677

**С**

## Сальмонеллёз 607

## Сальпингит 505

## Сап 118

## Саркозинемиа 843

## Саркоидоз 125

## и миокардит 229

## лёгких 275

## Саркома Капоши 625

## Саркома

## остеогенная 578

## синовиальная 595

## эндометриальная 504

## Юинга 583

- Секвестрация бронхолёгочная 257  
 Селектин 847, 860  
 Р 876  
 Сепсис 631  
 новорождённого 647  
 пупочный 647  
 Септицемия 633  
 Сердце  
 тигровое 22  
 Сиаладенит 319  
 Сиалолитиаз 318  
 Силикоз 124  
 Силкотуберкулёз 114  
 Синдром  
 BIDS 861  
 CREST 479  
 MELAS 861  
 MERRF 861  
 Rh-ноль 861  
 SIRS 92  
 WAGR 668, 861  
 адаптационный 130  
 адреногенитальный 861  
 антифосфолипидный 248  
 Арнольда–Киари 563  
 аспирации мекония 641  
 аутоиммунный полигландулярный 454  
 Бада–Киари 244  
 Барта 862, 921, 930  
 Барттера 862, 930  
 Бекуитта–Видеманна 668  
 Бернара–Сулье 862  
 Блума 862  
 Броун–Секара 862  
 Ван дер Вуда 287  
 Вермера 454  
 Вернера 862  
 Вискотта–Олдрича 863, 919, 931, 934  
 Гайсбёка 863  
 геморрагический 198  
 генерализованной липодистрофии 455  
 гепаторенальный 371, 385, 863  
 Гийена–Барре 557  
 гиперстимуляции яичников 509  
 гиперэозинофильный 863  
 голубой пелёнки 875  
 Горлина 454  
 Грисчелли 762  
 Грубера 865  
 Гудпасчера 396, 863  
 Дабина–Джонсона 369  
 Дауна 652  
 ДВС 79, 200  
 морфология 81  
 патогенез 79  
 стадии 80  
 Дени–Дреша 668  
 ди Ферранте 832  
 длительного раздавливания 864  
 длительного славления 864  
 Донохью 863  
 Дресслера 221  
 дуги аорты 211  
 дыхательного расстройства новорождённых 640  
 Жакку 470  
 Жибо–Венсела 568  
 Жильбера 368  
 Золлингера–Эллисона 337  
 иммунопролиферативный 350  
 Иценко–Кушинга 449  
 Йова 864  
 Казабаха–Мерритт 81, 664, 864  
 Картагенера 864, 866  
 Киммельштиля–Уилсона 465, 864  
 Кляйнфелтера 864  
 кошачьего крика 864  
 краш-синдром 864  
 Криглера–Найара 368  
 Лайелла 305  
 ленивых лейкоцитов 762  
 Лериша 211  
 Леша–Найена 864  
 Лея 864  
 Лиддла 864  
 Лоу 865  
 Луи-Бар 865  
 Лэмберта–Итона 864  
 мальабсорбции 347  
 Марото–Лами 832  
 Марфана 865  
 Махейма 857  
 Меккеля 865  
 Менкеса 865  
 Меньера 674  
 Моркио 832  
 мочевой 865  
 нарушенного всасывания 347  
 неадекватной секреции АДГ 436, 865  
 неподвижных ресничек 866  
 нефритический 384  
 нефротический 384  
 Нунан 866  
 Оллгрова 866  
 Олпорта 391  
 Опитца 866  
 отмены гипертензивных препаратов 866  
 ошпаренной кожи 305  
 паранеопластический 179, 866  
 гематологический 866  
 эндокринный 866  
 Пархона 865  
 Патау 653  
 Пейтца–Егерса 360  
 перекрёстный 479  
 пиквикский 867  
 плацентарной трансфузии 650  
 позиционный 864  
 поликистозных яичников 509  
 постинфарктный 221  
 Прадер–Вилли 867  
 пустого турецкого седла 867  
 Райтера 867  
 Райфенштайна 795, 833  
 Рандю–Ослера–Вебера 241



- распада опухоли 791  
 Рассела–Сильвера 867  
 резистентных яичников 776, 867  
 Рейно 241  
 респираторного дистресса взрослых 258  
 ретикулярной дисгенезии 762  
 Рея 867  
 Робена 287  
 Робиноу 867  
 Россоломо–Мелькерссона 288  
 Ротора 369  
 рыбьего запаха 765  
 Санфилиппо 832, 923, 932  
 Сезари 188, 717  
 Сиппла 454  
 системного воспалительного ответа 92  
 Слая 832  
 слизисто-кожный 250  
 Смита–Лемли–Опитца 868  
 солитарной язвы 361  
 Стёрджа–Уэбера 553, 868  
 Стивенса–Джонсона 305  
 Стиклера 868  
 Силла 868  
 Тёрнера 653  
 тестикулярной феминизации 544, 868  
 токсического шока 868  
 триплоидии 653  
 Труссо 244  
 Уотерхауса–Фридрихсена 868  
 Фанкони 868, 884  
 Фелти 869  
 Хантера 832  
 Холт–Орама 869  
 Хюрлер 832  
 Целлвегера 869, 925, 933  
 цереброгепаторенальный 869  
 Черджа–Стросс 250  
 Шая 832  
 Шая–Дрейджера 869  
 Шеана 869  
 Шёгрена 320  
 Шёгрена–Ларссона 869  
 Шедьяка–Штайнбринка–Хигаси 762  
 Шерешевского–Тёрнера 869  
 Шмидта 454  
 Эдвардса 653  
 Элерса–Данло 869  
 Эллиса–ван Кревельда 869  
 Синовииома 595  
 Синусит 678  
 Сирингомиелия 557  
 Система  
   иммунная 146  
   каликреин-кининовая 869  
   моноклеарных фагоцитов 869  
   ренин-ангиотензин-альдостерон 869  
 Сифилис 117, 710  
   врождённый 645  
     поздний 289  
   миндалин 682  
   мозга 559  
     орофациальный 299  
 Склеродермия системная 478, 707  
 Склероз  
   боковой амиотрофический 556  
   диффузный 554  
   многоочаговый острый 554  
   рассеянный 553  
   системный 306  
   туберозный 870  
 Склерома 678  
 Сладж 77  
 Соматолиберин 870  
 Соматомедины 870  
 Соматостатин 870  
 Соматостатинома 468  
 Состояния  
   коматозные 725  
   экстремальные 718  
 СПИД 623  
   церебральный 560  
 Спирали Куршманна 870  
 Спондилит  
   анкилозирующий 594  
 Спру 348  
 Стаз 77  
   лимфостаз 88  
   холестаз 369  
 Стеноз  
   аорты 236  
   водопровода мозга 563  
   лёгочной артерии 236  
   митрального клапана 237  
   мочеточников 420  
   пищевода 327  
   привратника 334  
   уретры 420  
 Стенокардия 218  
 Стоматит  
   аллергический контактный 304  
   ангулярный 302  
   афтозный 303  
   везикулярный 301  
   гангренозный 299  
   медикаментозный 304  
   при зубных протезах 301  
 Стресс 142  
 Субституция 134  
 Сульфоцистинурия 843  
 Суперантиген 871  
 Сфероцитоз наследственный 193  
 Сфероцитоз 871  
   наследственный 871  
 Сфинголипидоз 871  
   церебральный 871
- ## Т
- Талассемия 194  
 Тезаурисмоз 23, 658, 777  
 Текома 515  
 Телеангиэктазия 240, 252, 552  
 Тельце

- апоптозное 871  
 Ауэра 871  
 Барра 828, 871  
 Дёле 871  
 Жолли 872  
 Каунсилмена 375, 871  
 Леви 556, 871  
 Массона 871  
 Мэллори 871  
 Пика 556  
 Хайнца 872  
 Хауэлла—Жолли 872  
 Тератогены 655  
 Тератома 518, 664  
 Тест  
   TUNEL 69  
   гистаминовый 872  
   дексаметазоновый 872  
   каптоприловый 872  
   Папаниколау 872  
   с нитросиним тетразолием 872  
   связывания T<sub>3</sub> 872  
   толерантности к глюкозе 872  
   Шиллинга 872  
 Тестостерон 872  
 Тетрада Фалло 235  
 Тиреоидит 442  
   аутоиммунный 444  
   де Кервена 442  
   острый 442  
   подострый 442  
   Риделя 444  
   Хашимото 444  
   хронический 443  
 Тирозинемия 873  
 Тирозиноз 21, 873  
 Тироксин 801, 873  
 Тиролиберин 873  
 Тиротропин 873  
 Тиф  
   брюшной 605  
   вшивый 603  
   сыпной 603  
   эпидемический 603  
 Токсоплазмоз 620  
   врождённый 646  
   церебральный 559  
 Тонзиллит 681  
 Тонзилломикоз 682  
 Травма 728  
   костей 569  
   мозга 561  
   периферических нервов 563  
   родовая 642  
   спинномозговая 562  
 Трансплантат костный 570  
 Трансплантация почки 413  
 Транспозиция  
   внутренних органов 864  
   магистральных сосудов 235  
 Транспорт аксонный 874  
 Трансферрин 34, 874  
 Трансформация 173  
 Триада Фалло 235  
 Триада  
   Уиппла 467, 794  
   Хатчинсона 300  
 Трийодтиронин 874  
 Триметиламинурия 765  
 Триптофанурия 874  
 Трисомия  
   частичная 654  
   8 654  
   13 653  
   18 653  
   21 652  
 Трихомоноз 491  
 Тромбангиит облитерирующий 251  
 Тромб 78  
   виды 78  
   исходы 79  
 Тромбастения Глянцманна 875  
 Тромбоз 77  
   в плаценте 530  
   вен 243  
 Тромбоксан 875  
 Тромбообразование 78  
 Тромбопластин 875  
 Тромбопоэтин 875  
 Тромбофлебит 243  
 Тромбоцит 876  
   гликокаликс 876  
 Тромбоцитемия  
   геморрагическая идиопатическая 187  
 Тромбоэмболия 82  
   лёгочной артерии 82  
 Туберкулёз 107  
   абдоминальный 112  
   вакцинация 110  
   врождённый 110, 646  
   вторичный 113  
   гематогенный 110  
   глаз 113  
   иммунопатология 108  
   инфильтративный 113  
   казеозный 113  
   кожи 112  
   костей и суставов 111  
   маточных труб 506  
   мозга 558  
   нёбных миндалин 682  
   нозокомиальный 115  
   орофациальный 300  
   первичный 109  
   половых органов 112  
   цирротический 114  
   эндометрия 498  
   яичника 508  
 Туберкулёма 113  
   мозга 111  
 Туляремия 616  
 Тургор 44

## У

Убиквитин 62, 877  
 Уремия 387, 412  
 Уретерит 423

## Ф

Фавизм 194, 877  
 Фагоцитоз 155, 826, 847  
 Фактор  
   агрегации тромбоцитов 877  
   активации тромбоцитов 877  
   анафилактики медленно реагирующий 877  
   ангионенза 877  
   антигемофильный 878  
   антиядерный 878  
   внутренний 782  
   волчаночный 476, 878  
   гемопоза 786  
   Касла 782, 786, 878  
   колониестимулирующий 878  
   натриуретический 878  
   нейротрофический 878  
   плазменный свёртывания крови 879  
   подавляющий миграцию макрофагов 879  
   пропердиновый 879  
   роста 879  
   стволовых клеток 881  
   транскрипции 881  
   фон Виллебранда 881  
   хемотаксиса нейтрофилов 881  
 Фанероз 20  
 Фелиноз 120  
 Фенилкетонурия 21, 657, 659, 838, 839, 843, 844, 881, 925, 926, 934

## Феномен

  Артюса 158, 881  
   волчаночный 477  
   Вольфа—Чайкоффа 882  
   йод Базедов 882  
   молекулярной мимикрии 882  
   первой дозы 882  
   сладжа 77, 870  
   Харгрейвса 477

Феохромоцитомы 453, 882

Ферритин 882

Фибриноид 26

Фиброз кистозный 661

## Фиброма

  амелобластическая 315  
   десмопластическая 584  
   неоссифицируемая 586  
   одонтогенная 315  
   оссифицирующая 317  
   ротовой полости 309  
   хондромиксоидная 581  
   ювенильная 680  
   яичника 515

## Фиброматоз

  десневой 297

  инфильтрирующий 528

Фибронектин 882

Фибросаркома 585

Фикомикоз 123

Филаггрин 882

Флебит 243

Флеботромбоз 244

Флегмона 101

Фоллитропин 801

Фруктоземия 882

ФСГ 801

## Х

Халазион 697

Хемодектома 676

Хемокины 882

Херувизм 317

Хламидиоз 491

Холангиокарцинома 380

Холера 610

Холестаз 369

Холестеатома 673

Холестистит 381

Холинорецептор 860

Хондробоастома 581

Хондрокальциноз 594

Хондрома 580

Хондроматоз синовиальный 594

Хондросаркома 581

Хордома 549, 585, 676

## Хорея

  малая 473

  Сиденхэма 470

  Хантингтона 556

Хориоамнионит 644

Хориокарцинома 533

Хроматин половой 828, 871

Хромосома филадельфийская 184

## Ц

Целиакия 347

## Цервицит

  острый 490

  хронический 490

Церулоплазмин 883

## Цирроз печени

  алкогольный 374, 378

  билиарный 377

Цистиноз 21, 883

## Цистит

  железистый 428

  острый 425

  полипоидный 426

  хронический 426

  эозинофильный 426

Цитокератин 712

Цитокины 884

  малые индуцибельные 884

Цитофлюориметрия 15

**Ч**

Чума 614

**Ш**

Шигеллёз 608

Шок 722, 884

- анафилактический 884
- виды 723
- геморрагический 885
- инфекционно-токсический 886
- кардиогенный 886
- обструктивный 887
- общий патогенез 723
- ожоговый 739
- плевропульмональный 887
- септический 887
- стадии 723
- токсический 868
- травматический 729
- эндотоксиновый 887
- этиология 722

**Э**

Эзофагит 328

Эктопия

- почки 420
- цервикальная 488

Эмболия 82

виды 82

Эмпиема 102

Эмфизема лёгких 269

Эндартериит

- облитерирующий 241
- пролиферативный 215

Эндокардит 225

- бактериальный 225
- инфекционный септический 225

Лёффлера 227

минимальный 226

ревматический 227, 472

септический 225, 633

затяжной 226

Эндометриоз 361, 430, 493, 511

Эндометрит 498

Эндорфин 859

Эндотелин 887

Эндотоксикоз инфекционно-воспалительный 735

Энтерит 343

Энтероколит новорождённого 650

Энхондроматоз 567

Энцефалит

герпетический 561

цитомегаловирусный 561

Энцефаломиелит

при ВИЧ 625

острый диссеминирующий 554

Эозинофил 887

гранулы 888

Эотаксин 888

Эпендимома 548

Эпулис 309

Эритема многоформная 305

Эритремия 84, 186

Эритрокератодермия 712

лорикриновая 713

Эритромиелоз 183

Эритроплакия 307

Эритроциты патологические 888

Эрозия шейки матки 490

Эстрогены 888

Эхинококкоз 124

костей 573

**Я**

Язва сибирская 618