

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ТОМ 2. ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ



Аннотация

Учебник написан группой опытных преподавателей кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова при участии ведущих специалистов ряда других медицинских университетов. Изложение проблем общей и частной патологической анатомии основывается на принципе единства структуры и функции. Авторы старались показать не только морфологическую основу патологических процессов и болезней, но и их связь с изменениями функций организма, что проявляется в определенных симптомах заболеваний, показать динамику их развития. Это создает базу для последующего изучения всех клинических дисциплин.

В книге, кроме патологической анатомии, описаны общемедицинские понятия, правила написания клинического и патологоанатомического диагнозов, категории и причины расхождения диагнозов и др. Все это способствует развитию у студентов клинического мышления, которое возможно только на основе глубоких знаний и понимания закономерностей развития патологических процессов в больном организме. Тем самым патологическая анатомия является важнейшим этапом подготовки врача, и учебник "Патологическая анатомия" соответствует этой задаче.

Предназначен студентам лечебного, педиатрического, медико-профилактического и стоматологического факультетов медицинских вузов.

Библиография

Патологическая анатомия. Т. 2. Частная патология [Электронный ресурс]: учебник: в 2 т. / под ред. Паукова В.С. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020.

Содержание

Список сокращений.....	3
Глава 16. Инфекционные и паразитарные болезни.....	6
Глава 17. Заболевания нервной системы.....	101
Глава 18. Заболевания мужской половой системы.....	128
Глава 19. Заболевания эндокринной системы.....	149
Глава 20. Болезни женских половых органов и молочных желез.....	176
Глава 21. Патология беременности.....	200
Глава 22. Заболевания опорно-двигательного аппарата.....	210
Глава 23. Заболевания кожи.....	237
Глава 24. Болезни детского возраста.....	259
Глава 25. Детские инфекции.....	288
Глава 26. Опухоли у детей.....	299
Глава 27. Болезни зубочелюстной системы и органов рта.....	315

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - алкогольный гепатит

АД - артериальное давление

АДГ - антидиуретический гормон

АКТГ - адренокортикотропный гормон

АНЦА - антинейтрофильное цитоплазматическое антитело

АТФ - аденозинтрифосфат

АФК - активная форма кислорода

БООП - облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией

БПГН - быстро прогрессирующий гломерулонефрит

ВГD - вирусный гепатит D

ВГG - вирусный гепатит G

ВГА - вирусный гепатит A

ВГВ - вирусный гепатит B

ВГЕ - вирусный гепатит E

ВГС - вирусный гепатит C

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВПГ - вирус простого герпеса

ВПЧ - вирус папилломы человека

ГБМ - гломерулярная базальная мембрана

ГЗТ - гиперчувствительность замедленного типа

ГНТ - гиперчувствительность немедленного типа

ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДГПЖ - доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗВУР - задержка внутриутробного роста

ИБЛ - интерстициальное заболевание легких

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИЛ - интерлейкин

ИФ - интерферон

ИФА - идиопатический фиброзирующий альвеолит ЛП - липопротеины

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

Источник KingMed.info

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

МКБ - Международная классификация болезней

МПГН - мембранопролиферативный гломерулонефрит

МЭН - множественная эндокринная неоплазия

НПВП - нестероидный противовоспалительный препарат

НР - *Helicobacter pylori*

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

ПБЦ - первичный билиарный цирроз

ПН - печеночно-клеточная недостаточность

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РДСВ - респираторный дистресс-синдром взрослых

РНК - рибонуклеиновая кислота

СДР - синдром дыхательного расстройства новорожденных

СКВ - системная красная волчанка

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

ТФР - трансформирующий фактор роста

УФ - ультрафиолетовый

ФНО - фактор некроза опухоли

ФСГС - фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХГС - хронический гепатит С

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ХЦР - холангиоцеллюлярный рак

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

цГМФ - циклический гуанидинмонофосфат

ЦИК - циркулирующий иммунный комплекс

ЦНС - центральная нервная система

ЦП - цирроз печени

цТЛ - цитотоксический Т-лимфоцит

ШИК - Шифф-йодная кислота

ЭКГ - электрокардиография

ЭПР - эндоплазматический ретикулум

APUD-система - диффузная нейроэндокринная система (*Amine Precursor Uptake, Decarboxylase*)

CD - кластер дифференцировки (*cluster of differentiation*)

CIN - цервикальная интраэпителиальная неоплазия (*cervical intraepithelial neoplasia*)

Источник KingMed.info

CREST-синдром - кальциноз (*Calcinosis*) мягких тканей, синдром Рейно (*Raynaud*), поражение пищевода (*Esophageal dysmotility*), склеродактилия (*Sclerodactyly*), телеангиэктазии (*Telangiectasia*)

HAV - вирус гепатита А

HBV - вирус гепатита В

HCV - вирус гепатита С

HDV - вирус гепатита D

HELLP-синдром (от *Hemolysis* - гемолиз, *Elevation of Liver Enzymes* - повышение активности печеночных ферментов, *Low Platelet Count* - уменьшение количества тромбоцитов)

HLA - лейкоцитассоциированные антигены (*human leukocytes antigenes*)

Ig - иммуноглобулин

MHC (от *major histocompatibility complex*) - главный комплекс гистосовместимости

NK - естественные киллеры (*normal killers*)

TNM - *tumour, lymph nodules, organ metastases*

UACL - язвенно-ассоциированная клеточная линия (*ulcer associated cells lineage*)

Глава 16. ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ

Инфекционные болезни относят к самым распространенным на Земле заболеваниям. В разных странах распространение и характер инфекций различны, и в этом большую роль играют социально-экономические факторы. В странах с низким уровнем жизни значительно больше инфекционных болезней, чем в экономически развитых странах, где лучше социальные условия, профилактика болезней и хорошо организовано санитарное просвещение. Однако даже в странах с очень высоким уровнем цивилизации возникают вспышки инфекционных болезней, эпидемии, периодически по всему земному шару распространяются пандемии, захватывая как экономически отсталые, так и богатые страны.

В России XIX в. основной медицинской проблемой были инфекционные заболевания, прежде всего туберкулез, сифилис, крупозная пневмония, детские инфекции. К концу XIX в. благодаря блестящим исследованиям Л. Пастера, Р. Коха, И.И. Мечникова, достижениям микробиологии и клинической медицины, заболеваемость инфекционными болезнями и смертность от них значительно снизились. Однако для начала XX в., особенно в период Гражданской войны, характерны экономическая разруха, почти полное отсутствие медицинской помощи, обнищание населения, голод, миграция больших людских масс. В результате этих процессов вспыхнули эпидемии сыпного и брюшного тифа, широко распространилось катастрофическое течение туберкулеза, отмечалась огромная смертность населения. Укрепление экономики страны, организация и развитие здравоохранения, в том числе санитарно-эпидемиологической службы, системы санитарно-эпидемиологических станций, фтизиатрической и педиатрической помощи, всеобъемлющей вакцинации детей, создание системы противочумных, противомаларийных и других эпидемиологических станций, специальных научно-исследовательских институтов, таких как институты полиомиелита, гриппа, микробиологии и эпидемиологии, значительно улучшили эпидемиологическую обстановку. Резко упала заболеваемость туберкулезом, возросла эффективность его лечения, стала значительно ниже заболеваемость дизентерией, корью, скарлатиной, дифтерией, клещевым энцефалитом, почти исчезли брюшной, сыпной и возвратный тиф, малярия, сифилис, благодаря профилактическим прививкам произошел терапевтический патоморфоз многих заболеваний.

Однако в конце XX в. в связи со сменой политического строя вновь произошло резкое ухудшение социально-экономической ситуации в нашей стране.

Вновь туберкулез принял характер эпидемии, резко возросла заболеваемость венерическими болезнями, быстро растет инфицированность ВИЧ и смертность от СПИДа, вновь возникли эпидемии дифтерии, менингита. Изношенность водных и канализационных коммуникаций периодически в разных регионах страны приводит к вспышкам брюшного тифа, дизентерии и других кишечных инфекций. Этому способствует общий упадок уровня здравоохранения, в том числе системы профилактики инфекционных заболеваний. Однако весь мировой опыт и опыт нашей страны показывают, что укрепление экономики вновь создает возможности эффективной профилактики и борьбы с инфекционными заболеваниями.

Помимо четкой связи распространенности и спектра инфекционных болезней с социально-экономическими условиями жизни населения, у этих заболеваний есть еще одна особенность - они не исчезают навсегда. Более того, постоянно возникают новые инфекционные болезни. Однако под влиянием различных воздействий (медицинских, социальных, экологических и др.) происходит их естественный и индуцированный патоморфоз.

Естественный патоморфоз, т.е. изменение общей панорамы инфекционных заболеваний, связан с появлением в конце XX в. новых болезней, особенно вирусных (ВИЧ, геморрагические лихорадки), инфекций, вызванных микроорганизмами, например, легионеллами и др. Резко изменился спектр инфекционных болезней - среди возбудителей этих заболеваний стали преобладать вирусы. Отдельные возбудители по-прежнему вызывают крупные эпидемии. Значительно возросла заболеваемость тропическими инфекциями и инфекционными болезнями, вызванными условно-патогенными микроорганизмами.

Индукцированный патоморфоз инфекционных заболеваний связан с комплексом долгосрочных социально-медицинских мероприятий. Так, к концу XX в. в Центральной Европе доля инфекционных заболеваний как причины смерти стала существенно меньше. Удалось снизить заболеваемость детскими инфекциями. На всем земном шаре в настоящее время нет оспы. Однако история борьбы человечества с инфекционными болезнями показывает, что их индуцированный патоморфоз нестойк. При ухудшении

социально-экономических условий возвращаются, казалось бы, уже побежденные инфекции, причем нередко в виде эпидемий и пандемий.

Для понимания сути инфекционных болезней к ним надо подходить с общебиологических позиций, с учетом того, что микроорганизмы - это представители окружающей человека среды. Организм обладает естественной защитой от воздействия окружающей патогенной флоры в виде анатомических барьеров - кожи и слизистых оболочек, покрытых секретом с антимикробными свойствами (лизоцимом, некоторыми органическими кислотами). Имеются и физиологические барьеры - мукоцилиарный клиренс, кашель, кислая реакция желудочного сока, перистальтика кишечника, постоянный ток мочи и др. Наконец человек обладает иммунными барьерами - резидентными клетками иммунной системы (лимфоцитами, макрофагами) в дерме, на поверхности эпителия слизистых оболочек, в альвеолах легких. В собственном слое слизистых оболочек располагается лимфоидная ткань, а на поверхности эпителия происходит секреция IgA.

Инфекционное заболевание по существу - это конфликт организма с внешней средой, особая форма симбионтных отношений макро- и микроорганизмов (Н.Ф. Гамалея). Однако симбионтные отношения между макро- и микроорганизмами необходимы для нормальной жизни человека и животных. Человеческий организм заселяет масса микробов, с ними возникает определенные отношения. Например, нормальная функция кишечника невозможна без кишечной палочки. Если врач, забывая об этом, дает пациенту лекарства, губящие кишечную флору, у последнего возникает дисбактериоз, ведущий к тяжелым последствиям. Бактерии постоянно присутствуют в полости рта, трахее, бронхах, половых путях и др. Они создают оптимальный pH среды, помогающий тканям и органам выполнять их физиологические функции. Определенные микроорганизмы и сами могут участвовать в метаболических процессах. Таким образом, между человеком и многими микроорганизмами существует симбиоз, отношения невосприимчивости, приобретенного и врожденного иммунитета. Это состояние невосприимчивости в значительной мере определяет состояние здоровья.

Вместе с тем надо иметь в виду, что симбиоз не всегда характеризует невосприимчивость организма к возбудителям, это понятие достаточно емкое, оно включает в себя и **мутализм**, т.е. взаимную выгоду возбудителя и хозяина, и **комменсализм** - выгоду одного партнера, а также **паразитизм** - антагонистический симбиоз, при котором наносится вред хозяину.

Инфекционная патология обусловлена микроорганизмами, с которыми нет симбионтных отношений или эти отношения почему-либо нарушены. Для понимания особенностей взаимодействия макро- и микроорганизмов используют ряд специальных терминов.

- **Патогенность** - способность микроорганизмов вызывать инфекционное заболевание. Патогены - микроорганизмы, вызывающие инфекционное заболевание.
- **Инфективность** - способность микроорганизмов преодолевать защитные механизмы (клеточные, тканевые, гуморальные и др.) человека или животного.
- **Инвазивность** - способность патогенных микроорганизмов к размножению и распространению по организму.
- **Токсичность** - способность микроорганизмов вырабатывать и выделять различные токсины, что также определяет их патогенность.
- **Вирулентность** - степень патогенности микроорганизма, зависящая от многих условий: особенностей штамма, способа его попадания в организм, иммуногенности, токсичности и др.
- **Инфицирование** (заражение) - попадание возбудителя инфекционной болезни в клетки или ткани организма.

Эти свойства микро- и макроорганизмов позволяют сформулировать понятие об инфекционной болезни и инфекционном процессе.

Инфекционная болезнь, или инфекция (от лат. *infectum* - заражать), - внедрение и размножение микроорганизмов в макроорганизме с развитием различных форм их взаимодействия: от носительства возбудителей до выраженной болезни.

Инфекционный процесс - комплекс реакций макроорганизма на внедрение и размножение в нем патогенных микроорганизмов, направленных на восстановление гомеостаза и равновесия с окружающей средой.

Восприимчивость к инфекции - способность человека или животного реагировать на внедрение возбудителя развитием заболевания или носительства.

Отношения между человеком и микроорганизмами зависят от разных причин. Часть микроорганизмов приспособлена только к человеку, отношения между ними возникли в ходе эволюции. Не исключено, что появление дизентерии и холеры связано с первыми поселениями по берегам рек и возможностью обмена микрофлорой через воду. Когда люди стали жить более тесным сообществом, возникли воздушно-капельные инфекционные заболевания. Очевидно, между микроорганизмами и животными также существуют определенные симбиотные отношения. Нарушение этих отношений вызывает болезни животных (сап, сибирскую язву, бруцеллез, чуму и др.). Человек начал заниматься скотоводством, и микроорганизмы, адаптированные к организму животных, стали попадать в организм человека, чего не было прежде. Так возникли болезни, свойственные и человеку, и животным. Часть микроорганизмов животных теперь вызывает человеческие заболевания, например, сыпной тиф.

Между человеком и другими животными постоянно происходят взаимодействие и, следовательно, обмен микрофлорой. Выделяют следующие группы инфекционных заболеваний:

- *антропонозы* - большая группа заболеваний, характерных только для человека;
- *зоонозы* - болезни животных;
- *антропозоонозы* - заболевания, характерные для людей и животных;
- *биоценозы* - инфекционные заболевания человека, возникающие при наличии промежуточного хозяина.

К биоценозам относят, например, малярию. Заражение малярией происходит по схеме: больной человек - комар рода *Anopheles* - здоровый человек. Биоценозы близки антропонозам, однако для их возникновения необходим промежуточный хозяин - представитель иного животного мира, существующий в определенном регионе. Биоценозы представляют собой географическую патологию, они могут развиваться лишь там, где есть этот третий партнер. Биоценозы относят к инфекционным заболеваниям с природной очаговостью (Е.Н. Павловский).

Инфекционное заболевание невозможно без возбудителя инфекции, он - причина болезни. В зависимости от этиологии инфекционные болезни делят на прионные, вирусные, микоплазменные, риккетсиозные, бактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные, вызываемые членистоногими.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Возбудители инфекционных болезней имеют определенные патогенные механизмы действия: они могут вызывать непосредственную гибель клеток организма, выделять токсины и ферменты, повреждая клетки и сосуды вдали от места проникновения в организм, приводят к воспалительным, часто специфическим реакциям, повреждающим органы и ткани.

Механизмы взаимодействия разных возбудителей и макроорганизма не однозначны. Так, вирусы проникают в клетки благодаря наличию на своей поверхности специфических белков, способных связываться с рецепторами наружной мембраны ряда клеток. Вирусы содержат лишь геном и полимеразы, иногда еще белковую оболочку. После прикрепления к плазмолемме вирус перемещается в цитоплазму. Там он теряет оболочку, встраивается в мембрану эндосом, а его геном - в геном клетки хозяина. Размножаясь за счет полимераз, специфичных для каждого вида вирусов, белков и ферментной системы клеток, вирус начинает репродуцироваться. Механизмы гибели клеток хозяина различны и в значительной степени зависят от особенностей вируса.

Микроорганизмы оказывают повреждающее действие на ткани в зависимости от способности прикрепляться к клеткам с помощью белков адгезии, проникать в клетки, а также выделять экзотоксины и эндотоксины.

- **Эндотоксин** - липополисахарид внешней части стенки грамотрица-тельных микроорганизмов. Его молекула состоит из липида А, связанного со стержневой цепью сахара, и изменчивой углеводной цепью (О-антигена). Все биологические свойства липополисахаридов, повышающих температуру тела, иммуногенность В-лимфоцитов, активирующих макрофаги, обусловлены липидом А и стержневым сахаром. Их действие опосредовано цитокинами (ИЛ-1, ФНО и др.).
- **Экзотоксины** - различные ферменты микроорганизмов (лейкоцидины, гемолизины, гиалуронидазы, фибринолизины и др.).

Способность возбудителя к прикреплению и выделению токсинов определяет его вирулентность. Прикрепление микроорганизмов к клеточной поверхности происходит с помощью своеобразных белков - *адгезинов*. Особенности адгезинов определяют избирательность поражения клеток и специфичность инфекции. Так, специфические реснички поверхности грамположительных кокков связывают их с клетками тканей. Внутриклеточные бактерии (шигел-лы, иерсинии, микобактерии туберкулеза и др.) заражают в основном эпителиальные клетки и макрофаги. Многие бактерии прикрепляются к клеточным интегринам - белкам плазмолеммы, предназначенным для связывания с комплементом или белками внеклеточного матрикса. Затем происходит фагоцитоз микроорганизмов макрофагами или поглощение с помощью эндоцитоза эпителиальными клетками. Находясь внутри клеток хозяина, одни бактерии губят их, нарушая белковый синтез, другие подавляют окисление, необходимое для лизиса поглощенного материала в фагоцитарной вакуоли, третьи быстро размножаются в фаголизосомах, а затем лизируют клетки. Однако при достаточно высокой резистентности организма и активности иммунной системы макрофаги и лейкоциты уничтожают возбудителей.

Существует несколько механизмов, позволяющих микроорганизмам избегать иммунных воздействий организма хозяина:

- недоступность для иммунных реакций;
- устойчивость к лизису и фагоцитозу;
- изменение или утрата антигенов;
- подавление иммунитета.

Недоступны для иммунных реакций микроорганизмы - симбионты, заселяющие организм, а также возбудители, проникающие в клетки еще до активизации иммунного ответа. Более крупные паразиты, например личинки ленточных червей, образуют цисты, покрытые плотной капсулой, защищающей их от иммунных реакций хозяина. Многие возбудители (пневмококки, менингококки, гемоглобинофильные бактерии) имеют на поверхности углеводную капсулу, защищающую бактериальные антигены, что затрудняет их фагоцитоз и повышает вирулентность. Другие бактерии (например *Pseudomonas*) выделяют лейкотоксин, разрушающий нейтрофильные лейкоциты. Имеется и ряд иных особенностей микроорганизмов, позволяющих им ускользать от защитных механизмов хозяина.

Своеобразие каждого возбудителя вызывают характерные клинические и морфологические изменения. От специфики микроорганизма зависит и способ передачи инфекции, так как каждый микроорганизм может существовать только в определенных органах и тканях.

Механизмы передачи возбудителя:

- фекально-оральный;
- воздушно-капельный, или аспирационный;
- трансмиссивный (передача микроорганизмов живыми-переносчиками через кровь);
- трансплацентарный;
- контактный;
- смешанный механизм передачи инфекции (попадание возбудителя в организм разными путями, например, воздушно-капельным и контактным при туберкулезе, туляремии).

В зависимости от клинико-морфологических особенностей выделяют группы инфекционных болезней. Для каждой из них характерно преимущественное поражение определенных органов и систем.

- Инфекции с преимущественным поражением кожи (пиодермия, рожа, оспа, грибковые поражения и др.).
- Инфекции дыхательных путей (пневмонии, грипп, трахеиты, бронхиты).
- Инфекции пищеварительного тракта (брюшной тиф, паратифы, амебиаз кишечника, дизентерия, сальмонеллез и др.).
- Инфекционные заболевания нервной системы (полиомиелит, цереброспинальный гнойный лептоменингит, энцефалиты и др.).
- Трансмиссивные инфекции, связанные с системой крови (возвратный тиф, малярия, геморрагические лихорадки и др.).
- Инфекции с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы (сифилис, бруцеллез).
- Инфекции мочеполовой системы (гонорея, паховый лимфогранулематоз, пиелонефрит).

Кроме того, выделяют группу **условно-патогенных** или **оппортунистических** (от франц. *opportunisme* - приспособляемость) инфекций, вызываемых нор-

мальной микрофлорой человека. При снижении естественного иммунитета человека эти микроорганизмы могут вызывать инфекционные заболевания, причем без нозологической специфики, характерной для всех других инфекций. Например, один вид микроорганизмов может вызвать воспаление разных органов и тканей или, наоборот, разные условно-патогенные микроорганизмы вызывают одинаковое воспаление в одном и том же органе. Условно-патогенная инфекция возникает у недоношенных или ослабленных детей, у людей с пониженным иммунитетом при тяжелых соматических заболеваниях, после серьезных оперативных вмешательств, применения иммунодепрессантов (гормонов, цитостатиков и т.п.) или антибиотиков широкого спектра действия. Эти и другие препараты способны изменить биологические свойства микроорганизмов - симбионтов человека. Условно-патогенные микроорганизмы - наиболее частая причина внутрибольничных инфекций.

Возбудитель заболевания может попасть в организм либо из внешней, либо из внутренней среды организма. По этому признаку все инфекции делят на **экзогенные** и **эндогенные**.

Входные ворота - место, где возбудитель инфекции проникает в организм (кожные покровы, слизистые оболочки, кровь и др.). Во входных воротах обычно находят морфологические изменения, специфичные для определенного возбудителя и характерные для соответствующего инфекционного заболевания (развитие воспаления, нередко - очага некроза).

Первичный аффект - первичная локализация возбудителя и воспалительные изменения вокруг него. Первичный аффект развивается в той ткани, к которой адаптирован возбудитель. На повреждение прежде всего реагирует первый защитный барьер - лимфатическая система. Сами возбудители, продукты их жизнедеятельности и распада тканей, токсины поступают по лимфатическим сосудам в лимфатические узлы. В них возникает воспаление, развиваются лимфангит и регионарный лимфаденит.

Первичный инфекционный комплекс - возникшая триада изменений: первичный аффект, лимфангит и регионарный лимфаденит. Это характерный и необходимый компонент всех инфекционных болезней. Например, при туберкулезе в одном из сегментов легкого локализуется первичный аффект (небольшой очаг казеозного некроза и перифокального серозного воспаления), туберкулезный лимфангит и регионарный лимфаденит (казеозный некроз перибронхиального лимфатического узла). Первичный аффект при сифилисе - твердый шанкр в области половых органов, лимфангит и лимфаденит паховых лимфатических узлов.

Первичный аффект и первичный инфекционный комплекс - не просто местная реакция на инфекцию, а местное проявление общей реакции организма на фоне уже генерализованной инфекции, поэтому нельзя излечить болезнь иссечением первичного аффекта (твердого шанкра при сифилисе, чумной фликтены или сибиреязвенного карбункула). Первичный инфекционный комплекс - выражение реакции организма,

направленной на локализацию и ограничение инфекционного начала, возбудителей, проникших в организм и распространившихся в нем. В ответ происходит изменение реактивности организма, включение механизмов неспецифической и специфической защиты, нарастает иммунитет. Это дает возможность локализовать инфекцию в области входных ворот. Таким образом, инфекционные заболевания имеют *местные* и *общие* проявления, зависящие от реактивности организма.

Патогенез и морфогенез инфекционных заболеваний, а также их исходы зависят не только от возбудителя, но, в большей степени, от реакции на него организма человека. Поэтому инфекционная болезнь - это нарушение отношений между микро- и макроорганизмами, что проявляется в особой, повышенной реакции организма на возбудителя и называется **аллергией**. Она проявляется в виде **гиперергии**, т.е. реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) или замедленного типа (ГЗТ). Однако возможно также снижение реактивности - **гипоэргия** и даже отсутствие реакции организма на возбудитель - **анергия**. Если анергия является результатом невосприимчивости организма, то такая реактивность - цель вакцинаций и других медицинских мероприятий, повышающих иммунитет. Однако анергия может означать истощение приспособительных и компенсаторных возможностей организма, его беззащитность. Все эти виды реактивности наблюдают при инфекционных заболеваниях. Аллергия проявляется на всех этапах болезни, постоянно меняясь. При попадании инфекта в организм возникает нормергическая реакция, но патогенное действие возбудителя способствует появлению и нарастанию гиперергии. Изменение реактивности - закономерный процесс при любом инфекционном заболевании, поэтому общие проявления инфекционного процесса связаны в первую очередь с гиперергией. Например, при сифилисе вначале возникает твердый шанкр - результат первой встречи возбудителя и человека, и поэтому ответная реакция является нормергической. Одновременно с образованием твердого шанкра происходит размножение в крови бледной спирохеты, возникает сенсibilизация организма, которая нарастает и, наконец проявляется гиперергической реакцией в виде сифилидов.

Таким образом, благодаря аллергии организм справляется с инфекцией, чаще всего локализует ее, что проявляется образованием первичного инфекционного комплекса. Затем гиперергию сменяет гипоэргия, т.е. снижение ответа организма на патогенное воздействие возбудителя. В этот момент возникают не только общие проявления болезни, обусловленные аллергической реакцией, но и местные изменения, специфичные для данного заболевания и отличающие его от других. Появление гипоэргии - показатель становления иммунных реакций, того, что в финале заболевания разовьется иммунитет, на фоне которого будут протекать репаративные процессы, обеспечивающие выздоровление. Таковы общие, стереотипные реакции организма на внедрение любого патогенного агента.

Из этой последовательности событий следует, что инфекционная болезнь - борьба, когда на одном этапе болезни начинает побеждать макроорганизм, а на другом - инфект, и возникает необходимость постоянного изменения реактивности макроорганизма. Смена реактивности определяет совершенно особый, общий для всех инфекционных заболеваний признак - **цикличность их течения**, поэтому инфекционные болезни имеют определенные периоды, или фазы.

- **Инкубационный (скрытый) период** - время, когда инфект попадает в организм и проходит цикл своего развития, в том числе размножение. Длительность периода зависит от особенностей возбудителя. В это время еще отсутствуют субъективные ощущения болезни, но уже происходят реакции между инфектом и организмом, мобилизация защитных сил организма, изменение гомеостаза, усиление окислительных процессов в тканях, нарастают аллергия и гиперчувствительность.

- **Продромальный, или начальный период болезни.** Характерны первые, неясные симптомы заболевания: недомогание, часто озноб, головная боль, небольшие мышечные и суставные боли. В области входных ворот нередко возникают воспалительные изменения, умеренная гиперплазия лимфатических узлов и селезенки. Длительность этого периода - 1-2 сут. При достижении высшего уровня гиперергии наступает следующий период.

- **Период основных проявлений болезни.** Отчетливо выражены симптомы конкретного инфекционного заболевания и характерные морфологические изменения. Этот период имеет следующие стадии.

- Стадия нарастания проявлений болезни.

- Стадия разгара, или максимальной выраженности симптомов. В этот период болезнь может протекать без осложнений или с осложнениями, может наступить и смерть больного. Если этого не происходит, болезнь переходит в следующий период.

- Стадия угасания проявлений болезни. Этот период отражает уже начало гипоэргии, указывает на то, что организму удалось в какой-то мере ограничить инфекцию и в области ее локализации наиболее ярко проявляются специфика и интенсивность инфекции. Если в этот период не происходит развитие осложнений или смерть больного, наступает следующий период болезни.

Период угасания болезни - постепенное исчезновение клинической симптоматики, нормализация температуры и начало репаративных процессов.

Период реконвалесценции (выздоровления), который может иметь разную длительность в зависимости от формы болезни, ее течения, состояния пациента. Часто клиническое выздоровление не совпадает с полным восстановлением морфологических повреждений, которое нередко более продолжительно.

Выздоровление может быть **полным**, когда восстановлены все нарушенные функции, и **неполным**, если есть остаточные явления (например, параличи после полиомиелита). Кроме того, после клинического выздоровления бывает **носительство** возбудителей инфекции, связанное, очевидно, с недостаточным иммунитетом выздоравливающего, неправильным лечением или другими причинами. Носительство возбудителей ряда болезней возможно годами (например, у перенесших малярию) и даже всю жизнь (у перенесших брюшной тиф). Носительство возбудителей инфекций имеет большое эпидемиологическое значение, так как носители, не знающие о выделении ими микроорганизмов, могут стать невольным источником заражения окружающих, а иногда источником эпидемии.

МОРФОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В патогенезе всех инфекционных заболеваний развиваются общие и местные морфологические изменения.

Общие изменения, характерные для всех инфекций, возникают в начале заболевания. Гиперергическая реакция проявляется в виде экссудативно-некротических изменений стенок сосудов, чему способствует их сенсibilизация при циркуляции в кровотоке возбудителей уже в инкубационный период болезни, а также иммунных комплексов, как выражение гуморального иммунитета при многих инфекциях. В результате этих воздействий развиваются васкулиты, фибриноидный некроз стенок мелких сосудов, геморрагии, геморрагический диатез, и, следовательно, **сыпь**, в основе которой лежит воспаление сосудов кожи с геморрагиями. Эти изменения микрососудов возникают не только в коже, но и во внутренних органах, в том числе в головном мозге, что обуславливает головную боль и неврологическую симптоматику при различных инфекционных болезнях.

Однако гиперергия проявляется не только сосудистыми изменениями. Это также реакция лимфоидной и всей ретикулоэндотелиальной системы. Микроорганизм содержит антиген, вызывающий выработку антител. Следовательно, в развитии инфекционного заболевания обязательно участвует иммунная система. Поэтому при любой инфекции бывает гиперплазия лимфатических узлов и селезенки, где происходит трансформация В-лимфоцитов в плазматические клетки, возрастают количество и дифференцировка Т-лимфоцитов, а также гиперплазия костного мозга. При инфекционных заболеваниях всегда увеличены лимфатические узлы и селезенка, а также печень, играющая барьерную роль.

Гиперергия сопровождается интоксикацией, нарастающей по мере генерализации инфекции. Возникают обменные нарушения, прежде всего жировая дистрофия паренхиматозных органов. Этому способствует и гипоксия, обусловленная васкулитами. Изменения, связанные с интоксикацией, различны: от реактивного серозного воспаления стромы органов (межуточный миокардит, серозный гепатит, межуточный нефрит и т.п.) до развития токсического (бактериального) шока и ДВС-синдрома. Интоксикация способствует, кроме того, гемолизу эритроцитов и развитию анемии, что также стимулирует гиперплазию костного мозга.

Общие морфологические изменения, вызванные гиперергией, протекают с неспецифическими клиническими проявлениями инфекционных заболеваний в виде повышения температуры тела, общего недомогания, головной боли, отклонений в гемограмме и др.

Местные изменения возникают по мере снижения гиперергической реакции, смены ее пониженной реактивности, локализации инфекции обычно в области входных ворот в виде первичного инфекционного комплекса, клинических проявлений конкретной инфекционной болезни. В местных изменениях инфекты проявляют свои особенности.

Если в развитии инфекционного заболевания преобладает гиперергическая реакция, то общие изменения представлены очень ярко, с ними может быть связан ряд осложнений. Однако по разным причинам возможно быстрое истощение реактивности, и организм становится беззащитным. В такой ситуации происходят развитие некроза тканей, нагноение, микробизм, и эти изменения рассматривают как осложнения инфекционного заболевания. Таким образом, осложнения связаны со сменой реактивности в ходе инфекционного процесса.

Врачу важно знать, что картина любой инфекционной болезни состоит из общих и местных изменений. В период, когда еще нет местных изменений, вряд ли можно поставить правильный диагноз, потому что начало всех инфекционных болезней выражается в общих проявлениях, обусловленных нарастающей сенсибилизацией организма и гиперергией. Врач лишь может и должен поставить диагноз инфекционного заболевания и принять соответствующие меры, в том числе карантинного характера. Только через несколько дней, после появления местных изменений и характерных симптомов, можно поставить правильный диагноз и назначить этиологическое лечение.

В развитии инфекционных заболеваний огромная роль принадлежит иммунитету. При благоприятном исходе он завершает болезнь и обеспечивает репарацию возникших повреждений. Становление иммунитета происходит по-разному, что зависит от возбудителя и реакции организма. Развитие иммунитета обеспечивает либо возвращение к нормальным симбиотным отношениям, либо развитие отношений между микро- и макроорганизмом на новом, нередко более высоком уровне - уровне невосприимчивости, иногда пожизненной, иногда определяющейся более или менее длительным сроком. Таким образом, можно суммировать **основные закономерности инфекционных заболеваний**, которым подчинены почти все инфекции, за незначительными исключениями (сепсис, чума).

- Наличие специфического возбудителя.
- Заразность.
- Определенные пути передачи инфекции.
- Наличие входных ворот.
- Образование первичного инфекционного комплекса.
- Изменение реактивности организма и нарастание аллергии в динамике заболевания.
- Цикличность развития болезни.
- В патогенезе и морфогенезе всех инфекционных заболеваний развиваются *общие* изменения, связанные со сменой реактивности и интоксикацией, и *местные* изменения, обусловленные специфическим действием возбудителя.
- Образование постинфекционного иммунитета.

Наряду с этими закономерностями, свойственными всем инфекционным болезням, особенности возбудителя создают специфические морфологические и клинические проявления конкретной инфекции, что позволяет проводить ее диагностику.

ИНФЕКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Это группа наиболее частых инфекционных заболеваний с преимущественно воздушно-капельным механизмом передачи возбудителей. Среди них особое положение занимают вирусные инфекции, протекающие обычно остро и нередко носящие характер эпидемий и пандемий. Источник заражения - больные люди. Инфекции поражают верхние дыхательные пути, вызывая их воспаление, а также нижние отделы респираторного тракта, что способствует их обструкции. Наиболее распространены грипп,

парагрипп, аденовирусные и респираторно-синтициальные инфекции, составляющие большинство в группе острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

Грипп

Грипп (от франц. *grippe* - схватывать) - острое высококонтагиозное заболевание, вызываемое РНК-вирусом (семейство *Orthomyxoviridae*), имеющим сродство к эпителию дыхательных путей. Заболевание возникает обычно в холодное время года.

Эпидемиология. Болезнь может быть вызвана одним из трех вирусов гриппа: А, В, С. Серотип А наиболее эпидемически опасен, он заражает человека, свиней, лошадей и птиц. Серотип В вызывает спорадические вспышки и эпидемии, а серотип С приводит лишь к спорадическим вспышкам гриппа, преимущественно у детей.

С помощью специфических липогликопротеидных рецепторов (капси-дов) вирус фиксируется на поверхности эпителиальных клеток слизистой оболочки дыхательных путей. Затем антиген **гемагглютинин** в липидной оболочке возбудителя позволяет ему проникать в цитоплазму эпителиоцитов, связываться с белками эндосом и липидами мембран. Вирус претерпевает рН-зависимые структурные изменения, далее следуют его внедрение в цитозоль и начало репродукции вируса с помощью РНК-полимеразы. Другой антиген оболочки вируса - **нейраминидаза** - лизирует клеточные мембранные структуры, обеспечивая выход вируса из клетки. Именно к этим антигенам - гемагглютинину и нейраминидазе организм вырабатывает антитела, предупреждающие повторное инфицирование гриппом или снижающие ее интенсивность. Освобождение организма от вирусов происходит с помощью цитоксических Т-лимфоцитов (цТЛ), разрушающих инфицированные клетки, или цитокинов - β - и γ -ИФ, вызывающих образование в макрофагах противогриппозного белка Mx1.

Для вируса гриппа А характерны мутации генов гемагглютинина и нейраминидазы (A_1 , A_2 и т.д.), что каждый раз меняет их антигенные детерминанты, позволяя избежать действия уже существующих антител. Это явление называется **антигенный дрейф**, или **антигенный шифт**. В результате каждый раз происходит встреча организма как бы с новым вирусом гриппа, что объясняет эпидемии и пандемии этого заболевания, например, пандемию 1918-1920 гг., когда от гриппа («испанки») погибли более 20 млн человек.

Заболевший человек заразен за 24 ч до появления клинических симптомов и в течение 2 суток после клинического выздоровления.

Патогенез гриппа включает несколько стадий.

- Внедрение и первичная репродукция вируса в эпителии дыхательных путей соответствуют инкубационному периоду болезни. Длительность - от нескольких часов до 2-4 сут.
- Вирусемия сопровождается продромами и соответствует продромальной стадии болезни.
- Вторичная репродукция вируса в эпителиальных клетках, приводящая к генерализации инфекции, соответствующая разгару болезни. Клинически характерны повышение температуры, головная боль, катаральный ринит, кашель, конъюнктивит, нередко суставные и мышечные боли.

Патогенез и морфогенез гриппа объясняют следующие свойства вируса:

- **цитопатическое**, приводящее к баллонной дистрофии эпителия дыхательных путей, его слущиванию и лизису, нарушению дренажной функции бронхов;
- **иммунодепрессивное**, способствующее развитию иммунодефицита (снижение хемотаксиса, фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, появление циркулирующих иммунных комплексов);
- **вазопатическое (вазопаралитическое)**, вызывающее гиперемию, стаз, плазматическое пропитывание стенок сосудов, периваскулярный отек и диапедезные кровоизлияния.

В динамике заболевания все эти воздействия взаимосвязаны. Так, повреждение клеток возрастает за счет вазопаралитического и нейропатического действия вируса. Нейропатический эффект усиливает сосудистые реакции, понижает тонус бронхиальных мышц и дренажную функцию бронхов.

Иммунодепрессивное влияние вируса способствует развитию вторичной бактериальной инфекции, усугубляющей течение гриппа.

Различают легкую, средней тяжести и тяжелую формы гриппа.

Легкая форма гриппа встречается наиболее часто. Характерны острый катаральный риноларингит или риноларинготрахеобронхит. Слизистые оболочки носа и гортани гиперемированы, с обильным серозно-катаральным экссудатом, иногда точечными кровоизлияниями. Мерцательный эпителий теряет реснички, в нем наблюдается гидропическая дистрофия, происходит слущивание клеток, появляются скопления вирусов в виде округлых базофильных телец (их выявляют с помощью иммунофлюоресцентного метода), определяются скопления продуктов реакции клеток на вирус в виде эозинофильных телец. Отмечают умеренную лимфоплазмоцитарную инфильтрацию слизистой и подслизистой оболочек, усиление секреторной активности бокаловидных клеток и желез (рис. 16.1). Общие изменения обусловлены вирусемией и интоксикацией. Длительность заболевания - 5-6 сут, исход - выздоровление и репарация слизистых оболочек. Иногда возможно прогрессирование процесса и развитие осложнений.



Рис. 16.1. Гриппозный трахеит. Отек и лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистого (B) и подслизистого слоев, слущивание мерцательного эпителия (A). D-хрящ. C - стенка бронха. Окраска гематоксилином и эозином

Грипп средней степени тяжести. Характерно распространение воспаления на все отделы бронхиального дерева, иногда до альвеол. Воспаление серозно-геморрагическое или фибринозно-геморрагическое, с инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами, единичными нейтрофильными лейкоцитами, с участками некроза. Слущенный эпителий и обильная густая слизь образуют пробки, закупоривающие мелкие бронхи, что приводит к развитию ателектазов и пери-фокальной эмфиземе легких. Способствующий фактор - снижение выработки пневмоцитами сурфактанта. На таком фоне возможно развитие очаговой или межочечной пневмонии. При этом легкое увеличено в размерах, с плотными безвоздушными участками синюшно-багрового или багрового цвета. В большинстве случаев через 3-4 нед наступает выздоровление, однако возможны бронхолегочные осложнения.

Тяжелый грипп протекает в 2 вариантах: токсический грипп и грипп с легочными осложнениями.

- *Токсический грипп.* Характерны тяжелые общие изменения и усиление серозно-геморрагического воспаления с нарастанием геморрагического и некротического компонентов воспалительной реакции. Этому способствует резкое усиление вазопатических свойств вируса. Возможны не только геморрагический отек легких, но и геморрагический синдром, т.е. множественные кровоизлияния в мозг, слизистые и серозные оболочки, внутренние органы, кожу, а также серозно-геморрагический менингит,

отек головного мозга. При этом происходит незначительная гиперплазия лимфоидной ткани, нарастает жировая дистрофия паренхиматозных органов. Изредка у детей могут быть кровоизлияния в надпочечники с развитием синдрома Уотерхауса-Фри-дериксена, отек слизистой оболочки гортани со стенозом ее просвета и асфиксией (ложный круп).

- *Грипп с легочными осложнениями* возникает при присоединении вторичной бактериальной инфекции с развитием тяжелой очагово-сливной бронхопневмонии, обычно через неделю после начала заболевания. Для бактериальной инфекции характерно гнойное воспаление, вначале серозно-геморрагическое, затем гнойно-геморрагическое с некрозом и расплавлением легочной ткани. В гортани и трахее - фибринозно-геморрагический (иногда некротический) ларинготрахеит, в бронхах - серозно-гнойный или геморрагически-гнойный бронхит с поражением всех слоев стенки бронха, нередко с расплавлением ее участка (сегментарный деструктивный панбронхит). Пораженное легкое резко увеличено, неравномерной воздушности и плотности за счет чередования красно-серых выбухающих и западающих синеватых или красно-серых участков ателектазов, вздутых светло-серых участков эмфиземы, грязно-серых абсцессов, темно-красных кровоизлияний (рис. 16.2). Такое легкое называют большое пестрое легкое. Селезенка увеличена незначительно, дает лишь небольшой соскок пульпы, лимфаденит выражен слабо.

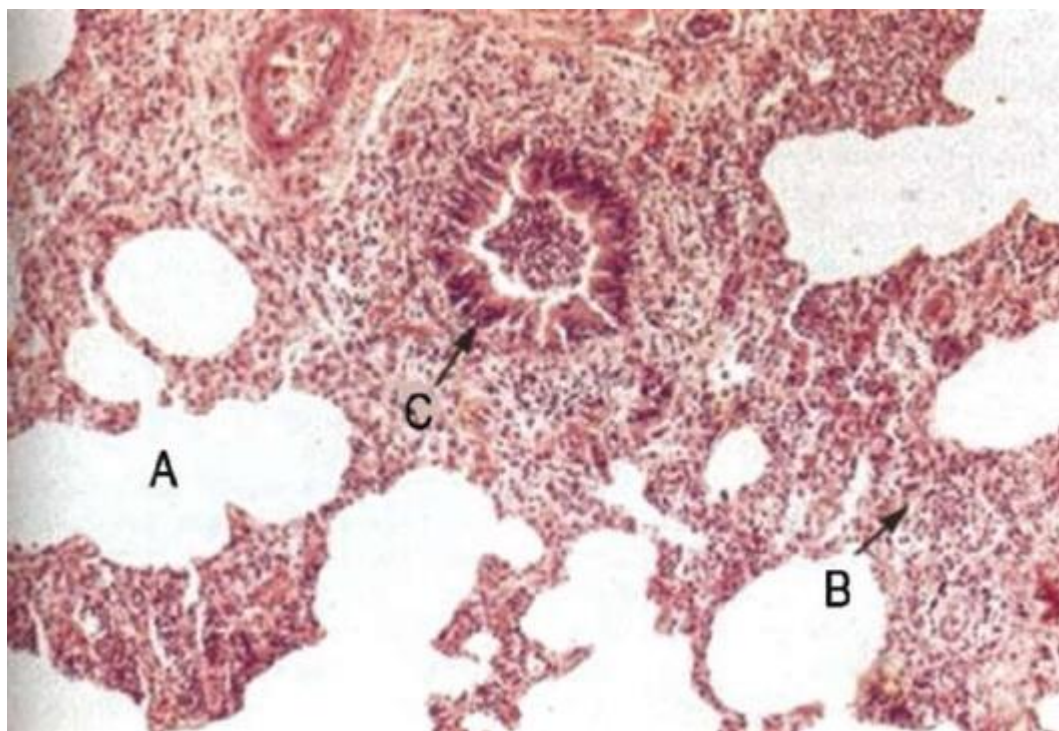


Рис. 16.2. Гриппозная очагово-сливная пневмония. Спазм бронхиолы, перибронхиальный отек, чередование очагов пневмонии и участков эмфиземы. А - альвеола; В - утолщенная и инфильтрированная межальвеолярная перегородка; С - экссудат в бронхиоле. Окраска гематоксилином и эозином

Осложнения при гриппе могут быть легочными и внелегочными.

- *Легочные осложнения* связаны с бронхопневмонией, она может протекать с гнойным плевритом, вплоть до развития эмпиемы плевры. Гнойный бронхит нередко приводит к появлению отдельных бронхоэктазов, иногда - к бронхоэктатической болезни, пневмосклерозу, хронической обструктивной эмфиземе легких.

- *Внелегочные осложнения.* Опасно развитие гнойного медиастинита и перикардита, токсического миокардита, острого бородавчатого эндокардита. Иногда возникает серозный менингит, гнойный энцефалит, катарально-гнойный отит, фронтит, этмоидит, гайморит, серозные невриты, гломерулонефрит. Васкулиты нередко приводят к тромбозу сосудов с развитием инфарктов внутренних органов. При токсическом гриппе на 4-5-е сутки заболевания из-за выраженного васкулита возможно кровоизлияние в головной мозг. В таких случаях говорят о *молниеносной форме* гриппа. **Исходы.** Грипп легкой и средней тяжести протекает благоприятно, исходом (через 5-7 и 20-25 дней соответственно) является полное выздоровление. При тяжелых и осложненных формах гриппа возможна смерть на 4-5-й

день от сердечно-легочной недостаточности на фоне прогрессирования пневмонии и ее осложнений, кровоизлияний, интоксикации, геморрагического отека легких. Наиболее опасен грипп для детей раннего возраста, пожилых лиц, пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. У детей возможно развитие ложного крупа и смерть от асфиксии, у пожилых - обострение хронических заболеваний.

Парагрипп

Парагрипп (риновирусные инфекции) составляет до 50% ОРВИ. Эти инфекции в основном поражают респираторный эпителий верхних дыхательных путей и вызывают умеренную интоксикацию. Вирус парагриппа распространен повсеместно, болеют чаще дети.

Этиология. Возбудители парагриппа - пневмотропные РНК-содержащие пикорнавирусы семейства *Paramyxoviridae*. Они связываются с поверхностью эпителиальной клетки в области локализации адгезивных молекул ICAM-1 из группы Ig. Выделяют 4 основных серотипа, но наибольшее значение имеет серотип 3. Путь передачи вируса парагриппа - воздушно-капельный.

Патогенез сходен с патогенезом гриппа. Инкубационный период составляет 3-6 сут. Основной метод диагностики - лабораторный, так как клинически дифференцировать эти заболевания с другими воздушно-капельными вирусными инфекциями чрезвычайно трудно. Заболевание протекает обычно в течение недели.

Клиническая картина: недомогание, сильный насморк, чихание, боль в горле, субфебрильная температура, иногда головная боль, охриплость голоса, кашель. После заболевания возникает нестойкий иммунитет.

Патологическая анатомия напоминает изменения при легком гриппе, но с развитием серозно-катарального ларинготрахеобронхита. Он протекает с отеком и спазмом гортани, что у детей может привести к развитию ложного крупа. Слизистые оболочки гиперемированы и отечны. Микроскопически видны лимфоидноклеточная инфильтрация, отдельные плазмциты и макрофаги, изредка диапедезные кровоизлияния. На фоне гидропической дистрофии происходит пролиферация эпителия трахеи и бронхов, появляются полиморфные клетки с пузырьковидными пикнотичными ядрами, образующие подушкообразные разрастания. В интерстиции легких умеренная клеточная инфильтрация, реже диапедезные кровоизлияния.

Осложнения: бронхопневмония, ангина, отит, синуситы, евстахиит, не исключен менингоэнцефалит.

Прогноз в целом благоприятный, однако у новорожденных возможна смерть от асфиксии, вызванной ложным крупом, генерализации процесса, присоединения вторичной инфекции.

Респираторно-синцитиальная инфекция

Респираторно-синцитиальная инфекция - высококонтагиозная ОРВИ. У новорожденных и детей раннего возраста она проявляется преимущественным поражением нижних дыхательных путей с развитием бронхоли-та и/или пневмонии, у детей старшего возраста и взрослых - поражением верхних дыхательных путей. Характерна слабо выраженная интоксикация. У взрослых нередко заболевание имеет характер эпидемических вспышек. Частота респираторно-синцитиальной инфекции среди прочих ОРВИ составляет 3-16%. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек. Эпидемические вспышки наблюдают в осенне-зимний период, обычно в детских учреждениях, особенно среди детей в возрасте 1-2 лет. Чаще инфицирование происходит в течение первых 6 мес жизни. Течение инфекции у взрослых - легкое или бессимптомное.

Этиология. Возбудитель - респираторно-синцитиальный вирус рода *Pneumovirus* подсемейства *Pneumoviridae*. Это РНК-содержащий вирус, способный образовывать гигантские клетки и синцитии. Естественный резервуар - человек и приматы. Путь передачи - воздушно-капельный, реже контактный.

Патогенез. Инкубационный период - 3-6 дней. Возбудитель обычно попадает на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, репликация происходит в эпителии, вызывая гибель зараженных клеток. При этом вирус проявляет выраженные иммуносупрессивные свойства, приводя к развитию иммунодефицита.

Первичный очаг инфекции - практически всегда верхние дыхательные пути, где развивается поражение слизистых оболочек носа и глотки с клиническими проявлениями ОРВИ. У детей старшего возраста и взрослых вирус из очага первичного поражения не распространяется, и на этой стадии процесс останавливается. У детей младше 8 мес, вероятно, из-за отсутствия IgA в слизистых оболочках респираторного тракта вирус проникает в нижние отделы дыхательных путей и легочную паренхиму, вызывая серозно-катаральный бронхолит. Закупорка бронхолит воспалительным экссудатом и мокротой, содержащей вирионы, приводит к возникновению бронхопневмонии. Возможно попадание вируса в легкие вследствие диссеминирования по кровеносным и лимфатическим сосудам.

Клинические признаки: слабо выраженные симптомы интоксикации, сухой приступообразный кашель.

Патологическая анатомия. Отмечают умеренно выраженную гиперемию мягкого нёба и нёбных дужек. Микроскопически видны очаговый некроз эпителия, его десквамация, пролиферация эпителия дыхательных путей и альвеолярных ходов в виде симпластов или сосочков. Последние состоят из гигантских клеток с большими светлыми округлыми ядрами и скоплениями вируса в цитоплазме в виде мелких базофильных включений. Нарушение функций мукоцилиарного транспорта в сочетании с гибелью и слущиванием эпителия, пролиферацией эпителия в воздухоносных путях ведет к обструкции мелких бронхов и бронхолит. В результате возникают ателектазы, острая перифокальная эмфизема легких, мелкоочаговая серозная пневмония. В состав экссудата входят макрофаги, нейтрофилы и крупные клетки, образующие симпласты. Часто возникает интерстициальный пневмонит с выраженной диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией межальвеолярных перегородок. Метод иммунофлюоресценции выявляет антиген респираторно-синцитиального вируса в симпластах и сосочковых разрастаниях бронхов.

Осложнения: межочечное воспаление внутренних органов (почек, печени, поджелудочной железы, кишечника) с сосочковыми разрастаниями их эпителия. Возможно развитие менингоэнцефалита.

Прогноз у детей старшего возраста и взрослых - благоприятный. У детей раннего возраста в тяжелых случаях наступает смерть от пневмонии и легочных осложнений, вызванных вторичной инфекцией, а также от генерализации инфекции.

Аденовирусная инфекция

Аденовирусные инфекции - группа ОРВИ с поражением дыхательных путей, конъюнктивы, лимфоидной ткани ротоглотки, реже - кишечника, лимфатических узлов брюшной полости. Аденовирусная инфекция высоко контагиозна, поражает лиц любого возраста, примерно в 75% случаев ее наблюдают у новорожденных и детей раннего возраста. В 35-40% случаев она возникает у детей до 5 лет и в 60-65% наблюдений - в возрасте до 14 лет. Почти все дети к возрасту 7-9 лет имеют антитела к аденовирусам, что обеспечивает стойкий иммунитет и ограничивает распространение заболевания. Аденовирусная инфекция составляет 25-50% всех ОРВИ.

Этиология. Возбудители - ДНК-содержащие пневмотропные вирусы семейства *Ade noviridae*. Источник инфекции - заболевшие и носители. Пути передачи - воздушно-капельный и контактный. Основной метод диагностики - лабораторный.

Патогенез. Длительность инкубационного периода - 4-5 сут. Вирус попадает на конъюнктиву, слизистую оболочку дыхательных путей, реже кишечника, проникает в ядра эпителиальных клеток, где происходит его размножение.

Характерно выраженное цитопатическое действие аденовируса. В результате возникают внутриядерные включения, состоящие из вирусных частиц. Это приводит к тяжелым дистрофическим и некротическим изменениям эпителия. При гибели клеток вирус высвобождается и попадает в кровь. Наступает виремия, обычно непродолжительная, но при латентном течении заболевания вирус циркулирует в крови до 3 недель. Характерны общие симптомы интоксикации: слабость, головная боль, субфебрильная температура, недомогание, тошнота, рвота, диарея, а также специфическая симптоматика (фарингит, ринит, боль в горле, хрипы, кашель).

Патологическая анатомия. Изменения зависят от тяжести заболевания.

Легкая форма. Характерны острый катаральный риноларинготрахео-бронхит, фарингит, регионарный лимфаденит, острый конъюнктивит. Слизистая оболочка дыхательных путей отечна, гиперемирована с

точечными диапедезными кровоизлияниями. Наблюдают лимфаденит и умеренное увеличение селезенки. Микроскопически - лимфогистиоцитарная инфильтрация слизистых оболочек, выраженная десквамация эпителия, содержащего в цитоплазме фуксинофильные включения, а в ядрах - включения вируса (так называемые аденовирусные клетки). У детей первого года жизни может возникать серозная бронхопневмония. В альвеолах обнаруживают экссудат с незначительной примесью клеток (макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, слущенного эпителия), аденовирусные клетки и, реже, гиалиновые мембраны. В интерстиции - лимфогистиоцитарная инфильтрация и пролиферация эпителия. Позже происходит глыбчатый распад клеток экссудата и пораженного эпителия с образованием базофильных округлых телец.

Тяжелая форма возникает, как правило, у детей первого года жизни. Происходит генерализация инфекции и вторичная репродукция вирусов в эпителии кишечника, печени, почек, мочевыводящих путей, поджелудочной железы, ганглиозных клетках головного мозга с образованием типичных аденовирусных клеток. При этом в органах возникают нарушения микроциркуляции и межуточное воспаление. Вторичное инфицирование вызывает развитие нагноений и некрозов, выраженную общую симптоматику.

Осложнения в основном бывают при тяжелой форме болезни (присоединение вторичной инфекции, развитие бронхопневмонии). Возможны облитерирующий бронхиолит, ателектазы и перифокальная эмфизема легких. У детей встречаются образование бронхоэктазов и хронизация легочного процесса как осложнение пневмонии. Присоединение вторичной инфекции вызывает развитие отита, синусита, ангины, пневмонии.

Прогноз благоприятный, заболевание проходит самостоятельно практически без осложнений, исключая детей раннего возраста. У детей заболевание протекает в тяжелой форме, иногда с летальным исходом. Смерть может наступить от аденовирусной пневмонии, генерализации инфекции, легочных осложнений, связанных с вторичной инфекцией. Тяжелое течение и летальный исход возможны у больных с нарушениями иммунитета.

Микозы

Инфекции, вызываемые диморфными грибами - *Histoplasma capsulatum* и *Coccidioides immitis*, характерны для США, Мексики, регионов Карибского моря и долины Миссисипи. Диморфные грибы во внешней среде образуют споры, а в легких человека имеют вид сферических дрожжей. Они вызывают гранулематозное воспаление, несколько напоминающее туберкулез.

Гистоплазмоз

Эпидемиология микоза несложна. Грибы попадают в почву с пометом летучих мышей или птиц и в земле образуют споры. При вдыхании почвенной пыли они попадают в легкие и проникают в основном в макрофаги как факультативные внутриклеточные паразиты. Гистоплазмы имеют длину 2-5 мкм, устойчивы в тканях, хорошо выявляются при серебрении препаратов.

Патогенез. Гистоплазмы связываются с рецепторами интегринов LFA-1 и MAC-1. Затем происходят их поглощение неактивированными макрофагами, размножение в фаголизосомах. Накопившиеся в цитоплазме грибы разрушают макрофаги. Возбудитель распознают Т-лимфоциты по антигену его стенки и белкам теплового удара. Т-лимфоциты выделяют γ -ИФ, активирующий макрофаги, после чего они способны убивать грибы.

Клинико-морфологические проявления гистоплазмоза:

- образование одиночного первичного аффекта, протекающего латентно, преимущественно в верхушке легкого;
- формирование первичного инфекционного комплекса;
- развитие вторичных форм с поражением верхушек легких и хроническим прогрессирующим течением;
- субфебрильная температура, повышенная потливость ночью, кашель;
- внелегочные осложнения - поражения средостения, надпочечников, печени, оболочек мозга;

• возможность диссеминации (у больных с иммунодефицитом). **Морфология.** В легких гистоплазмы образуют эпителиоидноклеточные

гранулемы, которые некротизируются и сливаются друг с другом. Образуются крупные очаги некроза, которые, достигая бронха, вовлекают его в воспалительный процесс. В результате некроза образуется дефект в стенке бронха, и некротические массы из перибронхиальной легочной ткани попадают в его просвет. В легких возникает каверна. При высокой резистентности больного и соответствующем лечении возможны рубцевание очагов некроза их обызвествление и склерозирование плевры.

Дифференциальную диагностику с туберкулезом проводят на основании кожных проб, по рентгенологической картине поражений легких, идентификации возбудителя после выделения его из мокроты.

Кокцидиомикоз

Споры этих грибов также присутствуют в почве. При вдыхании пыли они попадают в легкие, их фагоцитируют альвеолярные макрофаги, в которых грибы блокируют слияние фагоцитарных вакуолей и лизосом, избегая уничтожения. Первичное инфицирование в большинстве случаев протекает латентно, но у пациентов нарастает реакция ГЗТ. При вторичном инфицировании возникают лихорадка, пневмония, кашель, боли в груди, узловатая эритема.

Морфология микоза сходна с изменениями при гистоплазмозе. Возбудителя обнаруживают в виде сферических образований диаметром 20-60 мкм, содержащих эндоспоры, в макрофагах и гигантских клетках. При сниженной сопротивляемости пациента возможны прогрессирование и генерализация микоза. Гранулематозные и гнойные очаги находят в мозговых оболочках, коже, костях, надпочечниках, лимфатических узлах, селезенке, печени.

Исход микозов при соответствующем лечении благоприятный. О бактериальных респираторных инфекциях, пневмониях, вызываемых кандидами и пневмоцистами, легионеллезе - см. гл. 11.

Орнитоз

Орнитоз (пситтакоз), или респираторный хламидиоз - антропозооноз, возникающий при передаче человеку от птиц *C. psittaci* (*psittacus* - попугай). Птицы выделяют хламидии во внешнюю среду с калом и носовой слизью. Путь заражения - аэрогенный (вдыхание возбудителей с пылью) или контактный (передача возбудителя через перья и яйца).

Патогенез. Возбудитель поражает эпителий бронхов и легких, лимфоидную и ретикулоэндотелиальную ткань. Он размножается внутриклеточно, что через 2-3-е суток приводит к распаду клеток, в том числе макрофагов, выходу хламидий и попаданию их в кровь. Это вызывает нарастающую интоксикацию, развитие аллергии и поражение внутренних органов. На таком фоне нередко происходит активация оппортунистической инфекции в легких.

Морфология. В легких развивается очагово-сливная бронхопневмония. Легкие увеличены в размерах, плотные, с множественными очаговыми кровоизлияниями. В альвеолоцитах видны возбудители, приводящие к сливанию клеток в просвет альвеол, в экссудате - фибрин, лимфоциты, единичные нейтрофилы. Инфильтрат распространяется на интерстициальную ткань. Иногда воспаление захватывает долю легкого. Нарастают нарушения микроциркуляции с появлением диапедезных кровоизлияний во внутренних органах. Перибронхиальные и бифуркационные лимфатические узлы увеличены, развиваются гепато- и спленомегалия. В миокарде, печени, почках, нейронах головного мозга отмечаются дистрофические изменения. При затяжном течении в легких возможно развитие ателектазов и пневмосклероза.

При атипичном течении орнитоза с выраженной генерализацией инфекции возможно возникновение больших очагов некроза в печени и селезенке.

Осложнения бывают редко, иногда развивается серозный менингит. **Исход**, как правило, благоприятный. Изредка при эпидемиях орнитоза отмечают смертельные случаи.

Туберкулез

Туберкулез (от лат. *tuberculum* - бугорок) - инфекционное заболевание человека и животных со склонностью к хроническому рецидивирующему течению. Заболевание распространено повсеместно (убиквитарная инфекция). Хотя туберкулез не относят к высококонтагиозным заболеваниям, у 25-50% людей, тесно и длительно контактирующих с выделителями бактерий, происходит инфицирование *M. tuberculosis*.

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируют 10-12 млн новых случаев заболевания, причем в 95% случаев - это жители развивающихся стран. От разных форм туберкулеза умирают 4-5 млн человек в год, что составляет около 6% всех причин смерти. С 1984 г. отмечено увеличение заболеваемости во всем мире, что связано с ростом числа ВИЧ-инфицированных больных и распространением лекарственно-устойчивых микобактерий. Заболеваемость туберкулезом в России выросла с 1992 г. в 2 раза. Как причина смерти среди взрослого населения туберкулез составляет до 80% среди всех инфекционных заболеваний.

Этиология. Возбудители туберкулеза - микобактерии *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Существуют измененные варианты *M. tuberculosis* в виде L-форм и ультрамелких, микрококковых форм. Микобактерии - кислотоустойчивые облигатные аэробы, неспорообразующие и неподвижные, рост их медленный, он заторможен при pH менее 6,5 и наличии жирных кислот с длинными цепями. Восковая капсула обеспечивает устойчивость возбудителя к кислотам и воспринимает красный карболовый фуксин Циля (рис. 16.3).

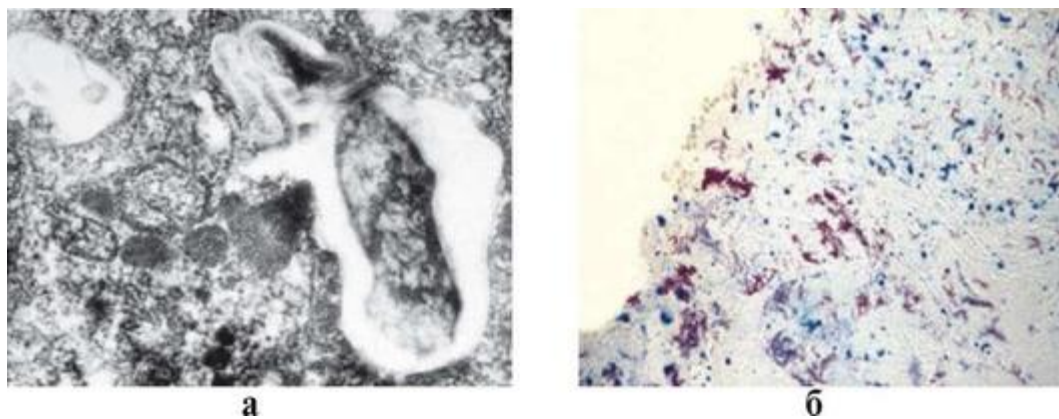


Рис. 16.3. *M. tuberculosis*: а - сигарообразная палочка с широкой восколипидной капсулой, электронограмма ($\times 30\,000$); б - *M. tuberculosis*: окраска по Цилю-Нильсону

Бактерии трудно обнаружить в центре очагов казеозного некроза, где нет кислорода, низкий pH и увеличено количество жирных кислот. Для человека патогенны несколько видов микобактерий.

- *M. tuberculosis* (устар. - палочка Коха, туберкулезная бацилла) - вид микобактерий, вызывающий туберкулез у человека в 92-95% случаев, был открыт в 1882 г. Робертом Кохом. У взрослых, впервые заболевших туберкулезом, можно обнаружить не только классические формы *M. tuberculosis*, но и ее измененные варианты (L-формы, ультрамелкие, микрококковые формы).
- *M. bovis* - вид микобактерий, вызывающий туберкулез как у крупного рогатого скота, так и у человека при употреблении молока от животного, больного туберкулезным маститом. Этот возбудитель вызывает до 5% случаев туберкулеза у человека (в различных регионах варьирует). Туберкулез с первичным поражением слизистой оболочки рта, небных миндалин, глотки или кишечника при употреблении молока, инфицированного *M. bovis*, в развитых странах в связи с пастеризацией молочных продуктов встречается редко.
- *M. africanum* - основной возбудитель туберкулеза в Африке, морфологически и культурально сходен с *M. bovis*.
- *M. avium*, *M. intracellulare* и другие потенциально патогенные микобактерии вызывают менее распространенные, чем туберкулез, болезни человека - *микобактериозы*.

Эпидемиология. Резервуар возбудителя - люди, больные активным туберкулезом с поражением легких. Существует несколько путей инфицирования, однако основной путь - непосредственная передача

возбудителя с каплями инфицированной слюны от больного - здоровому, но предрасположенному к болезни человеку (воздушно-капельный путь). Заражение происходит при вдыхании возбудителя из воздуха в составе аэрозоля, возникшего при отхаркивании, чихании, контакте с зараженными секретами больного. Особенно заразны пациенты, страдающие туберкулезом гортани, бронхов и деструктивными формами легочного туберкулеза. Возможны другие пути заражения - пищевой, водный, внутриутробный, через кожу (перкутанный путь), а также при медицинских вмешательствах. Однако эти способы заражения крайне редки.

Различают понятия «инфицирование туберкулезом» и «заболевание туберкулезом», так как даже при попадании микобактерий в организм заболевают только 3-15% людей, а у остальных формируется нестерильный иммунитет. При инфицировании туберкулезом формируется первичный аффект, обычно в легком, представляющий собой очаг некроза, окруженный перифокальным серозным экссудатом. При этом микобактерии фагоцитируются альвеолярными макрофагами, которые передают информацию об их антигенных детерминантах в иммунную систему, что приводит к развитию ГЗТ. Затем образуется первичный инфекционный комплекс, но гомеостаз не нарушается, т.е. заболевание не развивается. Как правило, единственным свидетелем первичного инфицирования остается кальцинированный лимфатический узел, в котором десятилетиями может сохраняться возбудитель. При этом сохраняется и реакция ГЗТ, что выявляет проба с туберкулином (концентрированной водно-глицериновой вытяжкой культуры микобактерий) - *реакция Манту*. Однако проба Манту не позволяет провести дифференциальный диагноз между инфицированием и болезнью, так как возможны ложноотрицательная и ложноположительная реакции.

- Ложноотрицательная реакция (кожная анергия) может быть связана с развитием иммунодефицита, обусловленного вирусной инфекцией, саркоидозом, сниженным питанием, болезнью Ходжкина, а также развитием активного туберкулеза.
- Ложноположительная реакция может быть вызвана инфицированием атипичной микобактерией.

В настоящее время вместо туберкулина применяют очищенный белковый дериват (PPD) *M. tuberculosis*. В течение 2-4 нед после инфицирования внутрикожная инъекция 0,1 мл PPD вызывает видимое и пальпируемое уплотнение (не менее 5 мм в диаметре), достигающее максимума через 48-72 ч. В ряде случаев для получения реакции нужно вводить большую дозу, но иногда введение PPD приводит к некрозу значительного участка кожи.

Заболевание развивается у небольшого количества ранее не инфицированных людей: у 3-4% - в течение первого года после положительной кожной пробы, позже - у 15%.

Патогенез. В большинстве случаев фокус асимптоматической инфекции возникает в легком, но иногда первичный туберкулез проявляется лихорадкой или вовлечением в воспалительный процесс плевры. Как правило, единственное свидетельство перенесенной первичной инфекции - кальцинированный лимфатический узел. В таких фокусах жизнеспособный возбудитель может сохраняться десятилетиями, возможно, всю жизнь, поддерживая нестерильный иммунитет. Эти люди инфицированы, но у них нет собственно заболевания, они не могут заражать других людей. Однако при снижении защитных сил организма возможны активизация инфекции и развитие болезни.

Патогенез туберкулеза у впервые контактирующего с микобактерией человека, обладающего нормальной иммунной системой, основан на развитии клеточно-опосредованного нестерильного иммунитета, который обеспечивает резистентность организма и приводит к возникновению тканевой гиперчувствительности к антигенам возбудителя (клеточно-опосредованной гиперчувствительности IV типа). Появление тканевой гиперчувствительности сигнализирует о приобретении иммунитета.

Существуют, по крайней мере, 2 концепции патогенеза туберкулеза.

Согласно **наиболее распространенной**, особенности течения и морфологии заболевания связаны с дефектом функции макрофагов, которые не могут завершить фагоцитоз возбудителя, в результате чего в них развивается эндо-цитобиоз. Считают, что *M. tuberculosis* - факультативный внутриклеточный паразит, который инфицирует макрофаги. Возбудитель присоединяется к клеточному интегину, протеину плазматической мембраны, которая содержит CR3 - рецептор к компоненту C₃БИ. Блокада микобактерией этого рецептора служит одной из причин нарушения завершеного фагоцитоза.

Возбудитель получает возможность жить и неконтролируемо размножаться в цитоплазме макрофагов (эндоцитобиоз).

У *M. tuberculosis* не выявлено каких-либо эндотоксинов, экзотоксинов или гистолитических ферментов. Их патогенное действие связано главным образом со способностью избегать губительного влияния макрофагов и вызывать реакции ГЗТ. Это обеспечивают компоненты клеточной стенки туберкулезной палочки: сульфатиды (серосодержащие гликолипиды), фактор, подавляющий активацию макрофагов (LAM); белок теплового шока с молекулярной массой 65 кД, комплемент, опсонизирующий возбудителей и облегчающий их поглощение макрофагом, корд-фактор. При этом корд-фактор поражает мембраны митохондрий макрофага, а сульфатиды ингибируют фагосомо-лизосомальное слияние, вследствие чего фагоцитарные реакции носят незавершенный характер. Образуется недостаточно эффективная фаголизосома.

Резидентные макрофаги, постоянно пребывающие в просветах альвеол, не способны уничтожить поглощенного ими возбудителя. Ранняя фаза первичного туберкулеза (менее 3 недель от момента инфицирования) протекает в несенсибилизированном организме, характерен неконтролируемый рост бактерий внутри легочных макрофагов и в просветах альвеол. В течение этого периода, предшествующего возникновению специфического иммунитета, происходит сначала появление микроорганизмов в лимфатических узлах (попадают туда по лимфатическим сосудам внутри макрофагов), затем - бактериемия и гематогенная диссеминация, появление очагов отсева. Несмотря на бактериемию, у пациентов клинические симптомы незначительны.

Развитие клеточно-опосредованного иммунитета занимает около 3 недель после инфицирования. Хотя макрофаг не осуществляет заверченный фагоцитоз, он секретирует цитокины (ИЛ-12) и выполняет роль антиген-представляющей клетки. Под влиянием секретируемого макрофагом ИЛ-12 клетки подтипа Th0 превращаются в CD4⁺-Т-лимфоциты подтипа Th1, способные секретировать γ -ИФ. Последний играет важнейшую роль в активации новой генерации моноцитов - макрофагов. Активированные макрофаги, в свою очередь, начинают синтезировать и секретировать многочисленные цитокины, прежде всего ИЛ-1, -6, -12, а также ФНО- α и вещества, уничтожающие микроорганизмы, - активные метаболиты кислорода (O₂, OH, OCl⁻, H₂O₂) и производные азота (NO, NO₂). Именно выброс медиаторов вызывает общие реакции острой фазы воспаления - лихорадку, снижение аппетита, сонливость, а также неспецифические реакции (васкулиты, артриты, серозиты). Оксид азота - мощный окислитель, способствует появлению свободных радикалов и полному разрушению ими микобактерий. Бактерицидная активность макрофагов отражает наличие иммунитета.

Кроме активации макрофагов, CD4⁺-Т-лимфоциты также способствуют активации и накоплению CD8⁺ цитотоксических Т-клеток, способных разрушать макрофаги, содержащие бактерии. Дефекты на любой стадии клеточного ответа приводят к нарушению формирования гранул, отсутствию резистентности и прогрессии заболевания. Активированные Th1-лимфоциты в качестве клеток памяти могут сохраняться годами.

Эта теория патогенеза туберкулеза вызывает ряд вопросов, на которые она не может дать ответ. Так, если макрофаги не могут разрушить микобактерию, то как иммунная система получает информацию об антигенных детерминантах *M. tuberculosis*? А если макрофаги способны разрушать возбудитель, то каким образом поддерживается нестерильный иммунитет? В чем биологический смысл появления эпителиоидных клеток? И в чем смысл развития при туберкулезе именно гранулематозного воспаления? Эти вопросы в какой-то степени получают разрешение в другой концепции патогенеза заболевания.

Другая современная концепция туберкулеза исходит из того основополагающего факта, что при этом заболевании развивается нестерильный иммунитет. Это означает, что для поддержания ГЗТ в организме необходимо сохранение живых возбудителей, которые постоянно стимулируют иммунную систему. Несомненно, при попадании *M. tuberculosis* в организм к ней устремляется макрофаг, который с помощью описанных выше механизмов не только фагоцитирует, но и убивает возбудителя, определяя, таким образом, его антигенные детерминанты. Эта информация поступает в иммунную систему, где формируется ГЗТ и клеточный иммунитет.

После того как антигены возбудителя становятся известны иммунной системе, возникает необходимость их сохранения, но при этом важно, чтобы их существование, а также их количество контролировались

организм. Для этого нужны клетки, которые обладали бы фагоцитозом, но при этом не уничтожали бы бактерии. Поэтому макрофаги трансформируются в эпителиоидные клетки, фагоцитирующие микобактерии. Однако в отличие от макрофагов в эпителиоидных клетках почти нет лизосом, они не образуют фагоцитарную вакуоль (рис. 16.4). Незначительное количество лизосом в эпителиоидных клетках, вероятно, необходимо для поддержания собственного метаболизма. Однако в процессе жизнедеятельности микобактерии разрушают эпителиоидную клетку и выпадают в ткань. По всей вероятности, именно микобактерии вызывают творожистый некроз, хотя это и противоречит концепции микробиологов. Однако ни при каких других заболеваниях не образуется такой творожистый некроз, несмотря на то что сочетание лимфоцитов, макрофагов и гигантских клеток встречается весьма часто, в том числе и при ГЗТ, но вызванной другими факторами. Не исключено, что именно для сохранения *M. tuberculosis* и поддержания нестерильного иммунитета в воспалении при туберкулезе не участвуют полиморфно-ядерные лейкоциты, которые разрушают не только микроорганизмы, но и все, чего достигают их гидролазы, в том числе полноценные клетки и ткани. Они могли бы уничтожить и макрофаги, и эпителиоидные клетки, и *M. tuberculosis*, без которых нет нестерильного иммунитета. Пока неясно, какую функцию выполняют гигантские клетки Пирогова-Лангханса, но если они действительно образуются путем слияния эпителиоидных клеток, понятно, почему в их цитоплазме находят живых возбудителей туберкулеза. Кроме того, для поддержания нестерильного иммунитета наиболее целесообразно именно гранулематозное воспаление, при котором возбудители сохраняются в эпителиоидных клетках, но вместе с тем из-за наличия в гранулеме Т-лимфоцитов и отсутствия в ней сосудов ограничена их возможность распространения в организме. А количество микроорганизмов, вероятно, контролируется макрофагами, присутствующими в гранулемах и обеспечивающими количество антигенов, необходимое для поддержания нестерильного иммунитета.

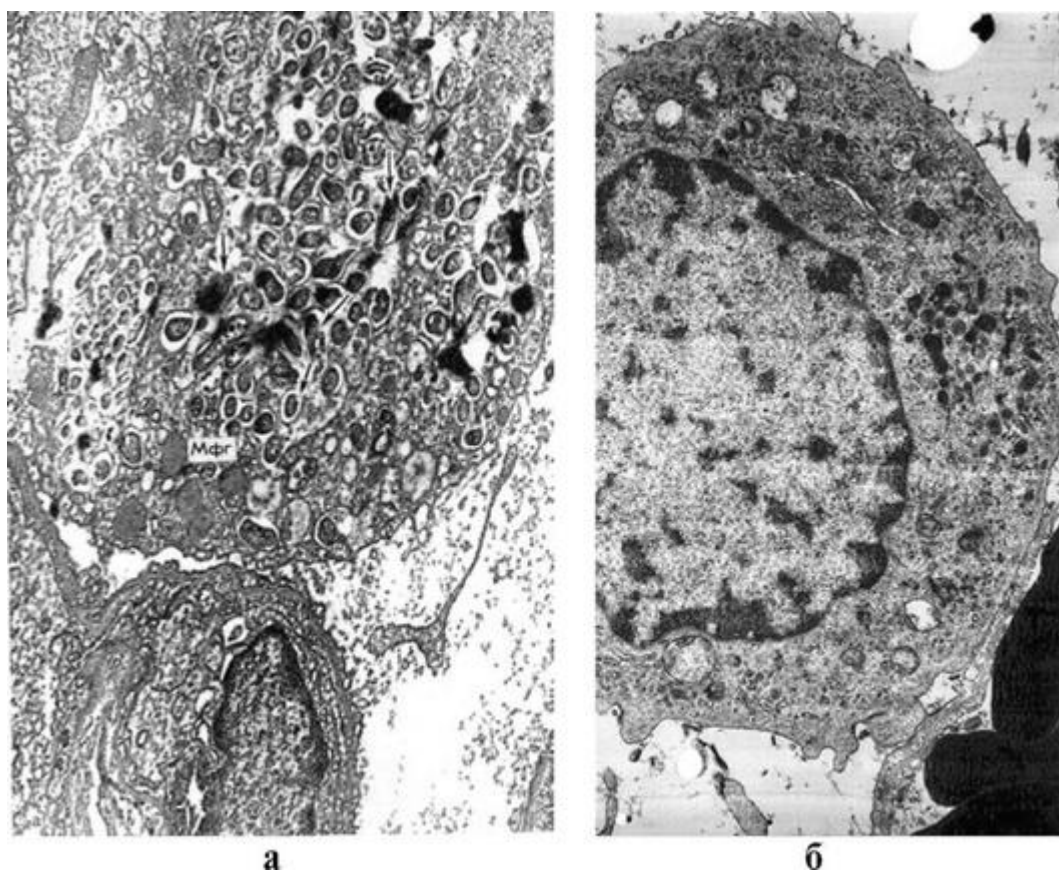


Рис. 16.4. Клетки туберкулезной гранулемы: а - активный макрофаг, в цитоплазме которого *M. tuberculosis* (стрелки) и много лизосом; б - эпителиоидная клетка. В цитоплазме *M. tuberculosis* и лишь единичные лизосомы. Электронограммы ($\times 21\,000$)

Эта концепция патогенеза туберкулеза более логична, исходит из целесообразности всех реакций организма и показывает, что образование туберкулезной гранулемы носит черты приспособления организма к новым условиям жизни.

Сформированная туберкулезная гранулема содержит в центре зону творожистого некроза, вокруг которого в виде палисады расположены трансформированные макрофаги - эпителиоидные клетки. За ними расположены сенсibilизированные Т-лимфоциты, а среди них - многоядерные гигантские клетки Пирогова-Лангханса, возникающие в результате слияния эпителиоидных клеток. В цитоплазме эпителиоидных и гигантских клеток при окраске по Цилю-Нильсену или флюорохромом аураминум нередко обнаруживаются *M. tuberculosis*. Внешние слои бугорка представлены фибробластами (рис. 16.5).

При неблагоприятном течении возможно увеличение бугорка, иногда значительное, за счет расширения зоны казеозного некроза (казеификация), при благоприятном (заживлении туберкулезных очагов) отмечаются фиброз, петрификация (обызвествление, кальцификация) и инкапсуляция. Предполагается, что в развитии казеозного некроза в центре гранулемы развиваются как некроз, так и апоптоз клеток бугорка и это имеет защитное значение, так как оба процесса ограничивают рост микобактерий.

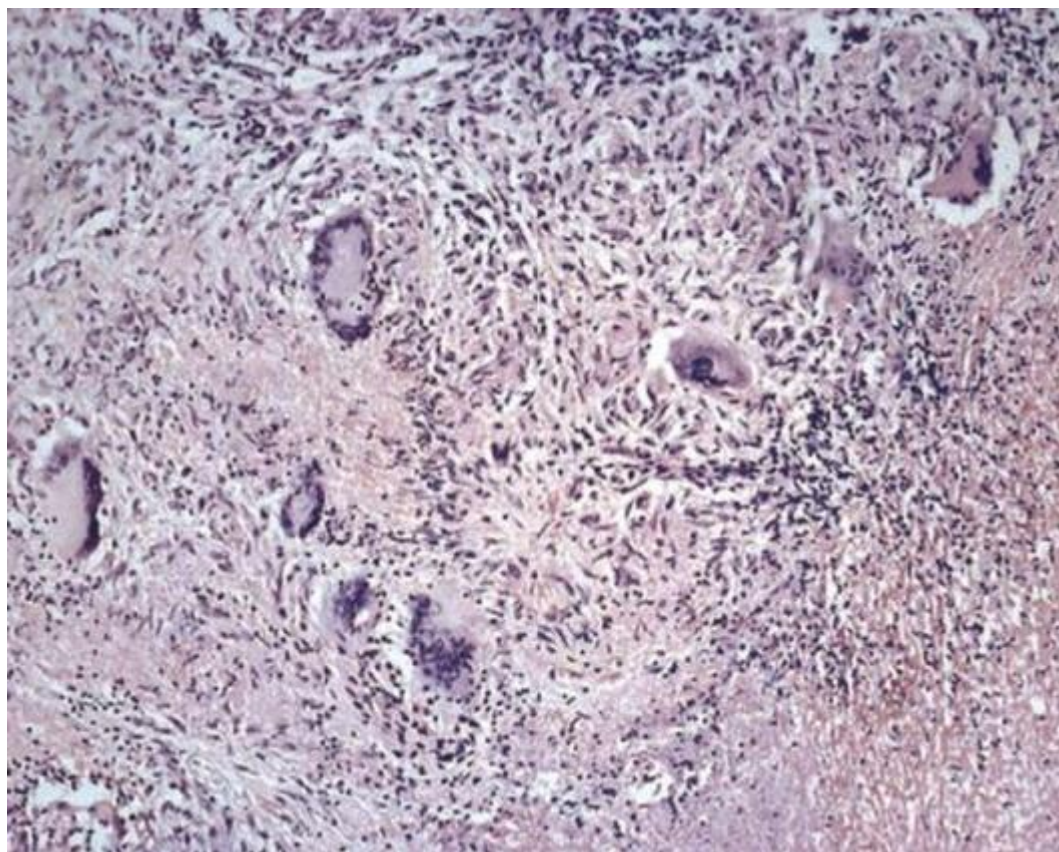


Рис. 16.5. Туберкулезная гранулема. Виден казеозный некроз, окруженный эпителиоидными клетками, среди которых много гигантских клеток Пирогова-Лангханса. В центре бугорка - сенсibilизированные Т-лимфоциты, на периферии гранулемы много фибробластов. Окраска гематоксилином и эозином

Механизмы формирования и поддержания иммунитета при туберкулезе еще далеки от полного понимания. Очевидно, формированию иммунитета при инфицировании *M. tuberculosis* предшествует образование первичного аффекта в виде казеозного некроза и перифокального воспаления. При этом резидентные макрофаги фагоцитируют возбудителей и активизируются, выделяя ряд цитокинов. Среди них ФНО- α , который играет важную роль в модулировании экспрессии легкими специфических иммунных факторов, вызывает общие реакции острой фазы воспаления (лихорадку, снижение аппетита, сонливость). Макрофаги фагоцитируют и разрушают микобактерии, выявляют их антигенные детерминанты и информируют иммунную систему, после чего начинает формироваться клеточный иммунитет. Однако для его поддержания необходимо сохранение какого-то количества микобактерий. Для этого часть макрофагов трансформируется в эпителиоидные клетки, обладающие фагоцитозом, но не способные к уничтожению возбудителей. По всей вероятности, количество сохраненных микобактерий регулируется организмом, а лишние возбудители уничтожаются макрофагами. Они продуцируют γ -ИФ, который совместно

с ФНО включает в работу ген, запускающий синтетазу оксида азота. Это увеличивает количество оксида азота - мощного окислителя, способствующего появлению свободных радикалов, и полному разрушению микобактерий в макрофагах. Кроме того, действие цитокинов способствует скоплению лимфоцитов: γ -, δ -, α -, β -CD4⁺-Т-лимфоцитов; α -, β -CD8⁺ Т-лимфоцитов. γ -, δ -Т-лимфоциты секретируют γ -ИФ, которые могут исполнять роль цитотоксических эффекторных клеток, вызывающих разрушение инфицированных макрофагов.

Характерно продолжительное развитие гиперчувствительности, появление резистентности организма. Гиперчувствительность ведет к деструктивным тканевым реакциям, а реактивация или новое инфицирование предварительно сенсибилизированной ткани - к быстрой мобилизации защитных систем. Гиперчувствительность и резистентность существуют параллельно, снижение гиперчувствительности может означать снижение резистентности (при негативной пробе с туберкулином у лиц, ранее туберкулин-положительных).

Не исключена и важная роль *апоптоза* в казеификации туберкулезных гранул, что, вероятно, связано с секретируемым макрофагами ФНО- α . Он инициирует прокаспазу-8, включающую аутокаталитическую активацию смерти клетки. Т-лимфоциты могут индуцировать апоптоз макрофагов, экспрессируя лиганд смерти FasL (используя Fas/FasL взаимодействия) или при помощи перфоринов - трансмембранных молекул, образующих поры с последующим экзоцитозом протеазы гранзима В, способной активировать клеточные каспазы. У многих макрофагов в зоне некроза практически не найден анти-апоптотический протеин bcl-2, лишь избыток проапоптотического протеина BAX. Изменяя экспрессию протеинов семейства bcl-2, сами микобактерии могут запускать апоптоз макрофагов. Неоднократный контакт активированных Т-клеток с антигенами возбудителя приводит к апоптозу лимфоцитов.

Клинико-морфологические формы туберкулеза

Значительный вклад в изучение туберкулеза внесли отечественные патологоанатомы - А.И. Абрикосов, А.И. Струков, В.Г. Штефко, В.В. Серов и другие. Предложенная А.И. Струковым клинико-морфологическая классификация классических форм туберкулеза и сейчас не теряет своего значения. Она отражает естественное течение и морфогенез заболевания, так как формы туберкулеза были изучены в период, когда антибиотиков еще не было. Выделяют первичный, гематогенный и вторичный туберкулез.

Первичный туберкулез

Первичный туберкулез - заболевание, совпадающее с периодом первичного инфицирования. Особенности первичного туберкулеза: детский возраст (возможен у инфицированных ВИЧ или резко ослабленных пациентов), выраженная сенсибилизация, наличие неспецифических реакций (васкулитов, артритов, серозитов), склонность к гематогенной и, особенно, лимфогенной генерализации, возможность самоизлечения при формировании иммунитета, что носит название **инфицированность туберкулезом**.

При аэрогенном заражении в хорошо аэрируемых сегментах (III, VIII, IX и X) легкого, обычно правого, образуется **первичный аффект**, т.е. очаг казеозного некроза и серозного воспаления вокруг него. Очаг может занимать либо несколько альвеол (альвеолит), либо ацинус, дольку и даже сегмент. Чаще он расположен под плеврой, поэтому характерен фибринозный или серозно-фибринозный плеврит. Массы казеозного некроза, макрофаги, содержащие микобактерии, возбудители из казеозных масс, серозный экссудат отводятся лимфатическими сосудами в регионарные лимфатические узлы. При этом появляется лимфостаз, и возникает **туберкулезный лимфангит** с туберкулезными бугорками в периваскулярной ткани. Возбудители туберкулеза, инфицированные микобактериями макрофаги попадают в регионарные лимфатические узлы, поэтому сначала в одном, а затем и в других бронхопульмональных, бронхиальных и бифуркационных лимфатических узлах развивается продуктивное воспаление с казеозным некрозом - **лимфаденит**. Изменения в лимфатических узлах всегда более выражены по сравнению с первичным аффектом. Таким образом, развивается **первичный туберкулезный комплекс**, состоящий из первичного аффекта, лимфангита и лимфаденита. Первичный туберкулезный комплекс - морфологическое выражение первичного туберкулеза (рис. 16.6).



Рис. 16.6. Схема вариантов течения первичного туберкулеза (по А.И. Струкову и В.В. Серову) (схема)

При алиментарном заражении первичный туберкулезный комплекс возникает в кишечнике. Первичный аффект в виде язвы расположен в лимфоидной ткани нижнего отдела тощей или слепой кишки, в регионарных лимфатических узлах - лимфаденит, по ходу лимфатических сосудов - лимфангит. Возможен первичный туберкулезный аффект в миндалинах или коже (в виде язвы) с лимфангитом и регионарным туберкулезным лимфаденитом.

Варианты течения первичного туберкулеза: затухание процесса и заживление очагов первичного комплекса, прогрессирование с генерализацией процесса, хроническое течение первичного туберкулеза.

Затухание первичного туберкулеза. В зоне первичного аффекта образуются рубчик или петрификация и инкапсуляция. В окружающей широкой фиброзной капсуле могут быть очаги оссификации. Заживший первичный аффект в легком называется **очагом Гона**. Он редко превышает 1 см и служитместилищем неактивного возбудителя у носителей инфекции. В зонах первичного комплекса, где развился творожистый некроз, происходят фиброзирование и петрификация. Так образуется **комплекс Гона** (петрификат на месте первичного аффекта, фиброз по ходу лимфангита, петрификат в лимфатическом узле). В кишечнике при заживлении на месте первичной язвы возникает рубчик, в лимфатических узлах - петрификаты.

Прогрессирование первичного туберкулеза возможно в следующих формах: рост первичного аффекта (первичная легочная чахотка), гематогенная (милиарная, крупноочаговая) форма, лимфогенная (лимфожелезистая), смешанная.

Рост первичного аффекта (или лимфожелезистого компонента первичного комплекса) - наиболее тяжелая форма прогрессирования первичного туберкулеза (рис. 16.7). Увеличение первичного аффекта может привести к казеозной пневмонии. При распространении воспаления на стенку бронха она некротизируется, разрушается, и массы творожистого некроза выпадают в просвет бронха. При этом в легких образуется острая каверна - *первичная легочная каверна*. Возможно развитие эмпиемы плевры. При прогрессирующем лимфадените могут возникать бронхолегочные осложнения, бронхиальные свищи, аспирация масс творожистого некроза с развитием ателектаза легких. Если процесс принимает хроническое течение, развивается первичная легочная чахотка, напоминающая вторичный фиброзно-

кавернозный туберкулез. Обширная казеозная пневмония, часто имеющая характер лobarной, заканчивается смертью от «скоротечной чахотки».

Гематогенная генерализация развивается при раннем попадании микобактерий в кровь (диссеминация) из первичного аффекта или из пораженных лимфатических узлов. Микобактерии попадают в различные органы и вызывают образование в них бугорков с казеозным некрозом. В зависимости от их величины выделяют следующие формы этой генерализации:

- милиарный (от лат. *miliarius* - просяной) туберкулез с генерализацией процесса и появлением просовидных очажков в легких и других органах;
- крупноочаговый туберкулез с образованием бугорков величиной с горошину и больше;
- базиллярный лептоменингит (поражение мягких мозговых оболочек).

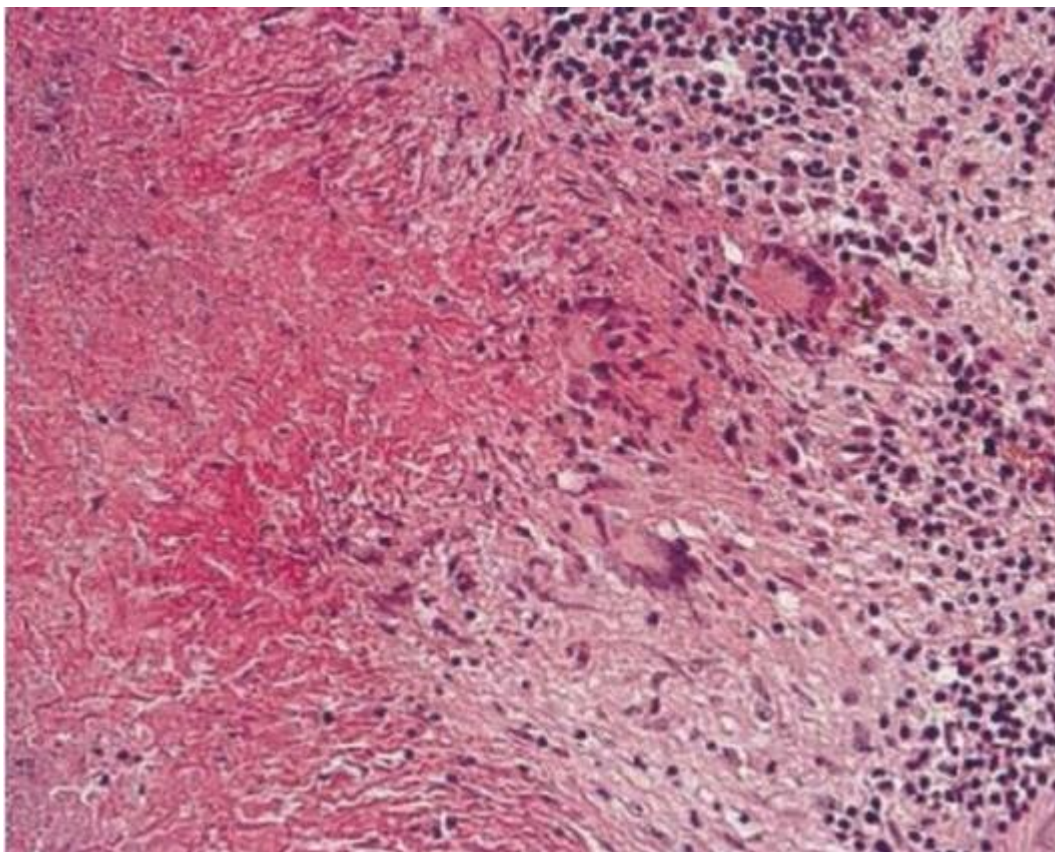


Рис. 16.7. Рост первичного аффекта: увеличение объема казеозных масс, снижение количества эпителиоидных и лимфоидных клеток. Видны гигантские клетки ПироговаЛангханса. Окраска гематоксилином и эозином

Очень редко возникает острый туберкулезный сепсис в сочетании с менингитом. При гематогенной генерализации возникают очаги отсева. Иногда спустя много лет после затихания первичной инфекции они могут стать источниками реинфицирования. Обычно очаги отсева локализованы в легких (мелкие симметричные петрификаты в верхушках легких - *очаги Симона*), почках, половых органах и костях.

Лимфогенное (лимфожелезистое) прогрессирование проявляется специфическим воспалением бронхиальных, бифуркационных, паратрахеальных, надпอดключичных, шейных и других лимфатических узлов. При этом в клинике говорят о *туберкулезном лимфадените*. Увеличение пораженных шейных лимфатических узлов, вызывающее утолщение шеи, называют *скрофулезом* (от лат. *scrofula* - свинка). Осложнения туберкулезного бронхоаденита: обструкция бронха при прорыве содержимого казеозного лимфатического узла в бронх (аденобронхиальные свищи), сдавление бронха с возникновением очагов ателектаза, бронхоэктазы.

Хронически текущий первичный туберкулез в наши дни бывает редко, в основном у молодых (25-35 лет) социально неустроенных людей. В основе этой формы лежит медленное прогрессирование специфического воспаления в лимфатических узлах, иногда при уже зажившем первичном аффекте.

Характерно вовлечение все новых групп лимфатических узлов, длительное течение с периодическими обострениями. Изредка возможно образование кожных свищей с хронической лимфореей. Диагноз устанавливают, как правило, при хирургической биопсии и морфологическом исследовании лимфатического узла.

Классики фтизиатрии рассматривали казеозно измененные лимфатические узлы как резервуары инфекции. Они могут стать не только источником прогрессирования, но и началом новых форм туберкулеза.

Гематогенный туберкулез

Гематогенный туберкулез (послепервичный) развивается у людей, имеющих иммунитет к микобактериям туберкулеза. Он возникает из очагов дремлющей инфекции (в незаживших фокусах первичного комплекса или очагах гематогенного отсева при прогрессировании первичного туберкулеза). Характерны преобладание продуктивной тканевой реакции (из-за наличия нестерильного иммунитета у больных), склонность к гематогенной генерализации, поражение различных органов и тканей.

Выделяют 3 разновидности гематогенного туберкулеза: с преимущественным поражением легких, преимущественно внелегочными поражениями, генерализованный (рис. 16.8).

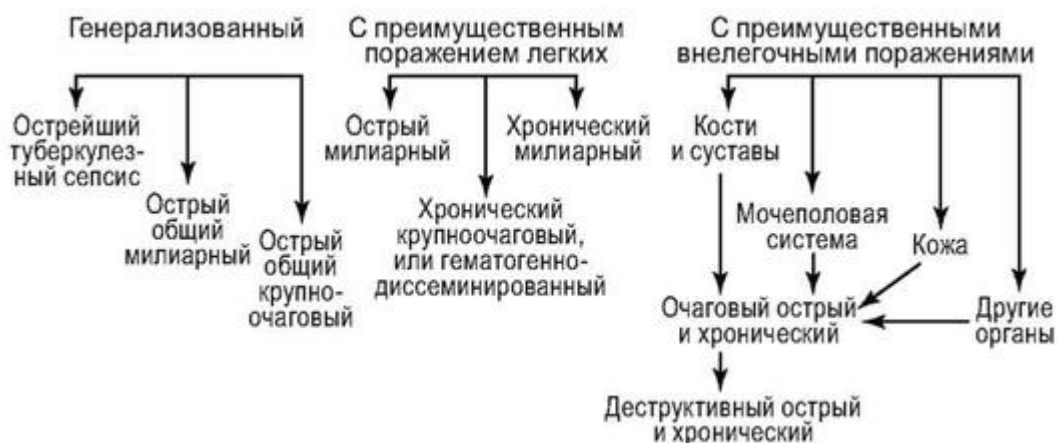


Рис. 16.8. Основные виды гематогенного туберкулеза (по А.И. Струкову и В.В. Серову) (схема)

Гематогенный туберкулез с преимущественным поражением легких

При этой форме преобладают высыпания бугорков разного размера в легких. В других органах гранулемы единичны или отсутствуют. Заболевание течет остро или хронически. Отличия гематогенных поражений от форм вторичного туберкулеза легких: наличие внелегочного очага, симметричное поражение обоих легких, склонность к прогрессирующему перифокальному фиброзу («штампованные» очаги или каверны), отсутствие «этажности» поражений в легком. В зависимости от размеров очага выделяют милиарную и крупноочаговую формы гематогенного туберкулеза.

Милиарный туберкулез легких (острый и хронический). Характерно наличие многочисленных мелких бугорков. Легкие пушистые, вздутые (за счет пери-фокальной эмфиземы), во всех отделах обоих легких видны желтовато-белые бугорки размером с просыное зерно. При микроскопическом исследовании бугорки - гранулемы, в центре - казеозный некроз, окруженный валом из эпителиоидных клеток. Видны гигантские многоядерные клетки Пирогова-Лангханса. На периферии гранулемы - вал из лимфоцитов. Кровеносные сосуды в гранулеме отсутствуют. От милиарного варианта гематогенного прогрессирования первичного туберкулеза данную форму можно отличить по полностью зажившим компонентам первичного туберкулезного комплекса. При хроническом течении происходит рубцевание бугорков, мелкоочаговый и диффузный пневмосклероз, эмфизема легких, вызывающие формирование легочного сердца с гипертрофией правого желудочка.

Крупноочаговый (гематогенно-диссеминированный) туберкулез легких бывает у взрослых, протекает обычно хронически. Эта форма подробно изучена А.И. Струковым. Характерны наличие внелегочного туберкулезного очага, в обоих легких - расположенные субплеврально симметричные крупные очаги с формированием при их распаде «очковых» каверн, развитие сетчатого пневмосклероза, эмфиземы,

легочного сердца. Причина смерти - хроническая легочно-сердечная недостаточность. Часто при вовлечении плевры в воспалительный процесс развивается туберкулезный плеврит с образованием на листках плевры туберкулезных бугорков. В США эту клиническую форму часто наблюдают у лиц старше 35 лет (сопровождает туберкулез легких у каждого третьего пациента).

Гематогенный туберкулез с преимущественно внелегочными поражениями

Заражение происходит из гематогенных отсеков при генерализации первичного туберкулеза. Различают очаговую и деструктивную формы, протекающие остро и хронически. Наиболее часто бывают поражены опорно-двигательный аппарат и мочеполовая система, реже - ЦНС, органы чувств, кожа, эндокринные железы, печень и другие органы.

Костно-суставная форма обычно представлена туберкулезными спондилитом, кокситом и гонитом. Микобактерии попадают в позвоночник гематогенным путем, реже по лимфатическим сосудам из плевральной полости и паравертебральных лимфатических узлов. Возбудитель колонизирует тело позвонка и разрушает межпозвонковые диски. Как правило, поражена средняя часть позвоночного столба. Спондилит начинается с первичного остита с поражением тела позвонка и его деструкцией. Для прогрессирующего спондилита характерно распространение процесса за пределы позвонка с вовлечением прилежащих позвонков и тканей, искривление позвоночного столба, появление «холодных» абсцессов, спинномозговых расстройств и остеомиелита. Инфекция приводит к формированию параспинальных и эпидуральных очагов, вызывающих компрессию спинного мозга. Эрозия передней поверхности тел позвонков вызывает их спадение и искривление позвоночника (рис. 16.9) с образованием горба (*gibbus*) в виде кифосколиоза (горба, обращенного кзади) или лордосколиоза (горба, обращенного кпереди). Может возникать параплегия.

Туберкулез суставов поражает крупные суставы - бедренный (коксит) и коленный (гонит). Попадание в сустав микобактерий приводит к формированию в его тканях сливных туберкулезных гранул с казеозным некрозом. Туберкулезный синовит возможен как самостоятельная патология или в сочетании с туберкулезным артритом при распространении воспалительного процесса с эпифиза на ткани сустава. Хронический процесс приводит к деформации и тяжелой деструкции с облитерацией суставного пространства и фиброзным анкилозом, т.е. неподвижностью сустава в результате сращения суставных поверхностей. *M. tuberculosis* поражает также эпифизы трубчатых костей, плоские кости таза и грудной клетки, кости и суставы черепа и лица.



Рис. 16.9. Туберкулезный спондилит с казеозным некрозом и компрессией тел поясничных позвонков, поражением спинного мозга и образованием кифосколиоза

Туберкулез мочевыводящей системы может поражать любой отдел как у мужчин, так и у женщин. Он бывает острым, хроническим, с атипичными симптомами. Туберкулез почек возникает чаще у молодых людей или в пожилом возрасте, проявляется интерстициальным туберкулезным нефритом. Находят мелкие и крупные очаги поражения, расположенные в корковом, а при прогрессировании процесса - и в мозговом веществе почки, образование полостей - каверн. Туберкулез мочеточников и мочевого пузыря - обычно следствие распространения микобактерий с мочой. Иногда возникает стриктура мочеточников. *Туберкулез половой системы* у мужчин начинается с придатка яичка, после чего возможно его распространение на семенник. В большинстве случаев одновременно развиваются туберкулезный простатит и везикулит (воспаление семенных пузырьков). Течение может быть от острого до бессимптомного. Для туберкулезного простатита и эпидидимита характерны безболезненные узелковые уплотнения, выявляемые при объективном исследовании. У женщин возможны туберкулез маточных труб (сальпингит), прогрессирующий туберкулез придатков матки (сальпингоофорит или аднексит), распространенный туберкулез половых органов с переходом процесса из придатков на тело матки и эндометрий (туберкулезный хронический эндометрит), туберкулез наружных половых органов. При туберкулезном сальпингите отмечают деформацию стенок трубы, сужение и обтурацию просвета казеозными массами, в стенке - многочисленные гранулемы, имеющие характерное строение. Туберкулез женских половых органов - одна из причин первичного или вторичного бесплодия.

Туберкулезное поражение мозга протекает в виде туберкулезного менингита и туберкулемы.

Туберкулезный менингит. Практически всегда возбудитель достигает субарахноидального пространства гематогенным путем, при милиарном обсеменении или распространении из туберкулезного очага. Туберкулезные микобактерии могут попадать в субарахноидальное пространство из очагов костно-суставных поражений, особенно при деструктивном спондилите. Клинически туберкулезный менингит в большинстве случаев протекает в подострой форме. Экссудат имеет студенистый или творожистый (казеозный) вид. Больше всего его в цистернах основания мозга и вокруг спинного мозга (цистерны -

расширения подпаутинного пространства в бороздах и углублениях основания мозга). В сосудистой и паутинной оболочках вблизи от кортикальных сосудистых ветвей можно обнаружить мелкие (диаметром 1-2 мм) белесоватые бугорки. Развивается обструкция тока ликвора, в результате чего почти всегда возникает выраженная в той или иной степени гидроцефалия. Экссудат имеет фибринозно-казеозный характер с большим количеством лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Изредка можно встретить гигантские клетки Пирогова-Лангханса. Как правило, отмечают облитерирующий эндартериит, приводящий к значительному сужению просвета пораженных артерий. Следствие этого - мелкие инфаркты мозга или корешков черепных нервов.

Туберкулема - инкапсулированный очаг казеозного некроза. У взрослых лиц ее, как правило, обнаруживают в больших полушариях головного мозга, у детей - чаще в мозжечке. Макро- и микроскопически находят довольно широкую соединительнотканную капсулу, в ее толще хорошо заметны обычные туберкулезные бугорки с гигантскими клетками Пирогова-Лангханса. В казеозном некротическом центре лишь изредка выявляют микобактерии.

Туберкулез кожи и подкожной клетчатки - редкая форма, может проявляться первичной или вторичной скрофулодермой, острым милиарным туберкулезом кожи либо хроническим прогрессирующим туберкулезом кожи (волчанкой *Lupus vulgaris*).

Поражение надпочечников обычно сопровождается обширными легочными процессами. Двустороннее поражение коры надпочечников приводит к развитию надпочечниковой недостаточности - синдрому Аддисона.

Генерализованный гематогенный туберкулез

Эта разновидность туберкулеза в настоящее время бывает в основном у пациентов с иммунодефицитом. Форму с появлением некротических очагов во всех органах называют *острейшим туберкулезным сепсисом* (в прошлом - тифо-бациллез Ландузи). Острый общий милиарный туберкулез вызывает появление в органах мелких продуктивных бугорков, часто с развитием менингита (рис. 16.10). Для общего острого крупноочагового туберкулеза характерны крупные (до 1 см в диаметре) туберкулезные очаги в различных органах.

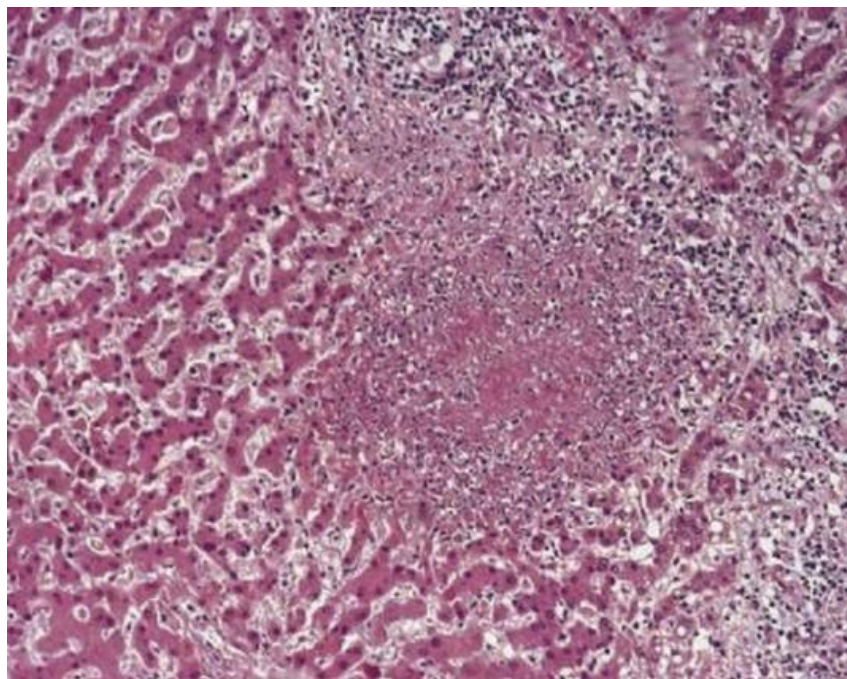


Рис. 16.10. Генерализованный гематогенный туберкулез. Множественные некротические очаги в печени. Окраска гематоксилином и эозином

Вторичный туберкулез

Вторичный туберкулез - самая частая форма туберкулеза взрослых. До настоящего времени нет единого мнения об источнике инфекции. Предполагают, что вторичный туберкулез - следствие повторного

заражения легких (реинфицирования) или реактивации возбудителя в старых очагах (через 20-30 лет после первичного инфицирования), возможно, без клинической симптоматики.

Особенности вторичного туберкулеза:

- поражение легких (легочный туберкулез) без вовлечения в процесс лимфатических узлов;
- процесс начинается в верхушечных I и II сегментах правого (реже левого) легкого; иногда - в верхнем сегменте нижней доли (VI сегмент);
- контактное или каналикулярное (по бронхам) распространение;
- смена клинико-морфологических форм (фаз) туберкулезного процесса в легком.

В организме возникают различные проявления активных иммунных реакций и реакции ГЗТ, что выражается в разнообразных морфологических формах поражения легочной ткани. Распространенность поражения варьирует от очагов и малых инфильтратов (не всегда проявляющихся клинически) до обширных процессов с образованием крупных каверн, пневмофиброзом, кахексией, развитием легочного сердца и легочно-сердечной недостаточностью.

В России различают 8 морфологических форм (они же переходящие одна в другую фазы) вторичного туберкулеза: острый очаговый, фиброзно-очаговый, инфильтративный, туберкулема, казеозная пневмония, острый кавернозный туберкулез, фиброзно-кавернозный, цирротический (рис. 16.11).

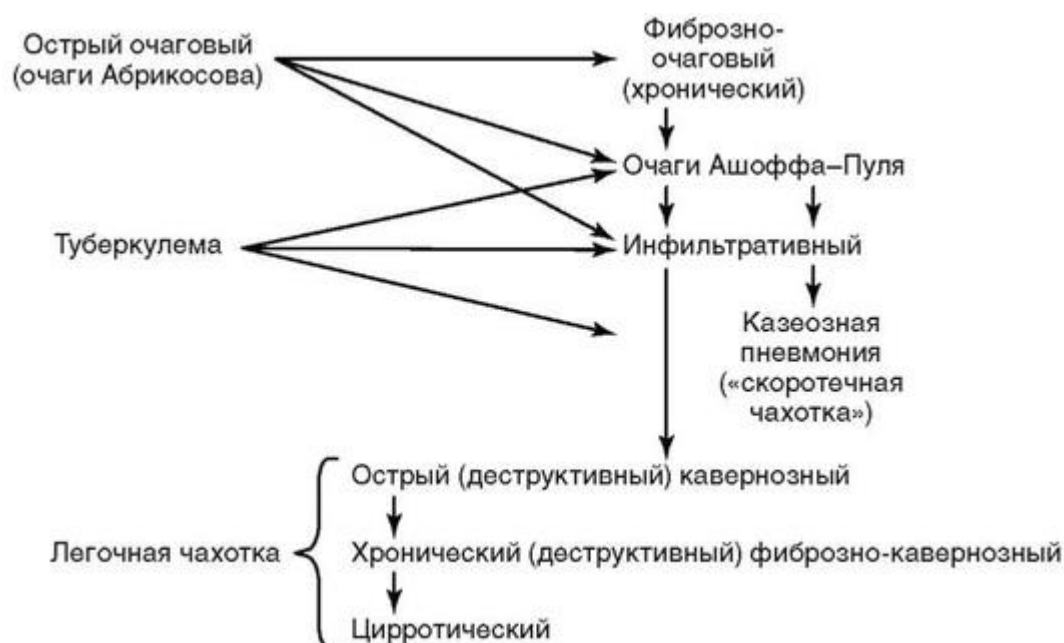


Рис. 16.11. Схема форм вторичного туберкулеза (по А.И. Струкову и В.В. Серову)

Острый очаговый туберкулез (очаги реинфекта Абрикосова). А.И. Абрикосов (1904 г.) показал, что начальные проявления вторичного туберкулеза появляются в области *очагов Симона*, располагающихся в верхушках (в I и во I сегментах) правого, реже левого легкого. Иногда наблюдают двустороннее симметричное поражение верхушек с более мелкими очагами. Очаги Абрикосова представлены специфическим эндобронхитом, мезобронхитом и панbronхитом внутридолькового бронха. Это подтверждает мнение о ре-инфекционной природе вторичного туберкулеза. 1-2 два очага Абрикосова имеют вид фокусов уплотнения диаметром менее 3 см. В центре - некротические массы, по их периферии расположены слои эпителиоидных клеток, затем Т-лимфоцитов и клетки Пирогова-Лангханса. В дальнейшем развивается ацинозная или дольковая казеозная бронхопневмония. При заживлении очагов Абрикосова возникают инкапсулированные петрификаты без оссификации - *очаги Ашоффа-Пуля*.

Фиброзно-очаговый туберкулез развивается на основе заживающих, т.е. инкапсулированных и даже петрифицированных очагов Абрикосова, фактически из очагов Ашоффа-Пуля. Такие вновь «ожившие» очаги могут дать начало новым ацинозным или лобулярным фокусам казеозной пневмонии. Поражение ограничено несколькими сегментами одного легкого. Микроскопически видны фокусы казеозного

некроза и гранулем, инкапсулированные петрифи-каты, очаги пневмосклероза. Сочетание процессов заживления и обострения характерно для этой формы туберкулеза.

Инфильтративный туберкулез (*очаг Ассманна-Редекера*) - дальнейшая фаза прогрессирования острой очаговой формы или обострения фиброзно-очагового туберкулеза. Фокусы казеозного некроза небольшие, вокруг них на значительной площади - перифокальный клеточный инфильтрат и серозный экссудат, иногда занимающий целую долю (лобит). Специфические черты (эпителиоидные и гигантские клетки Пирогова-Лангханса) в инфильтрате не всегда четко выражены. Именно на этой стадии при рентгенологическом исследовании чаще всего выявляют вторичный туберкулез (округлый или облаковидный инфильтрат).

Туберкулема - инкапсулированный очаг творожистого некроза диаметром до 5 см, располагающийся в I или II сегменте верхней доли, чаще справа. Это своеобразная форма эволюции инфильтративного туберкулеза, когда исчезает пери-фокальное воспаление, а очаг казеозного некроза окружен тонкой капсулой.

Казеозная пневмония - обычно продолжение инфильтративной формы. Масштаб поражения - от ацинозного до лobarного. Характерен массивный казеозный некроз с последующим его распадом и отторжением. Легкое увеличено, плотное, на разрезе желтой окраски с фибринозными наложениями на плевре. Казеозная пневмония возможна в терминальном периоде любой формы туберкулеза у ослабленных больных.

Острый кавернозный туберкулез развивается при быстром формировании полости в казеозных массах. Каверна диаметром 2-7 см расположена обычно в области верхушки легкого и сообщается с просветом сегментарного бронха. Через бронх с мокротой при кашле происходит удаление содержащих микобактерии казеозных масс. Это создает опасность бронхогенного обсеменения легких. Стенки каверны изнутри покрыты творожистыми массами, за ними - слой эпителиоидных клеток с рассеянными клетками Пирогова-Лангханса.

Фиброзно-кавернозный туберкулез (*легочная чахотка*) имеет хроническое течение, это - развитие предыдущей формы. В верхушке чаще правого легкого - каверна с толстой плотной стенкой, ее внутренняя поверхность неровная, содержит казеозные массы. Полость пересекают склерозированные сосуды и бронхи. В среднем слое много эпителиоидных клеток, многоядерных гигантских клеток Пирогова-Лангханса и лимфоцитов. Наружный слой образован фиброзной капсулой (рис. 16.12). Процесс распространяется в апико-каудальном направлении. При этой форме (особенно в период обострения) характерна «этажность» изменений: под каверной можно видеть очаговые поражения, более старые в верхних и средних, более свежие - в нижних отделах легкого. Видны очаговый и диффузный склероз, петрифи-каты, очаги казеозной пневмонии. По бронхам с мокротой процесс переходит на второе легкое. Во втором легком также обнаруживают фокусы казеозной пневмонии, очаги распада с образованием каверн, пневмосклероз. Характерно постоянное или рецидивирующее выделение полирезистентных штаммов

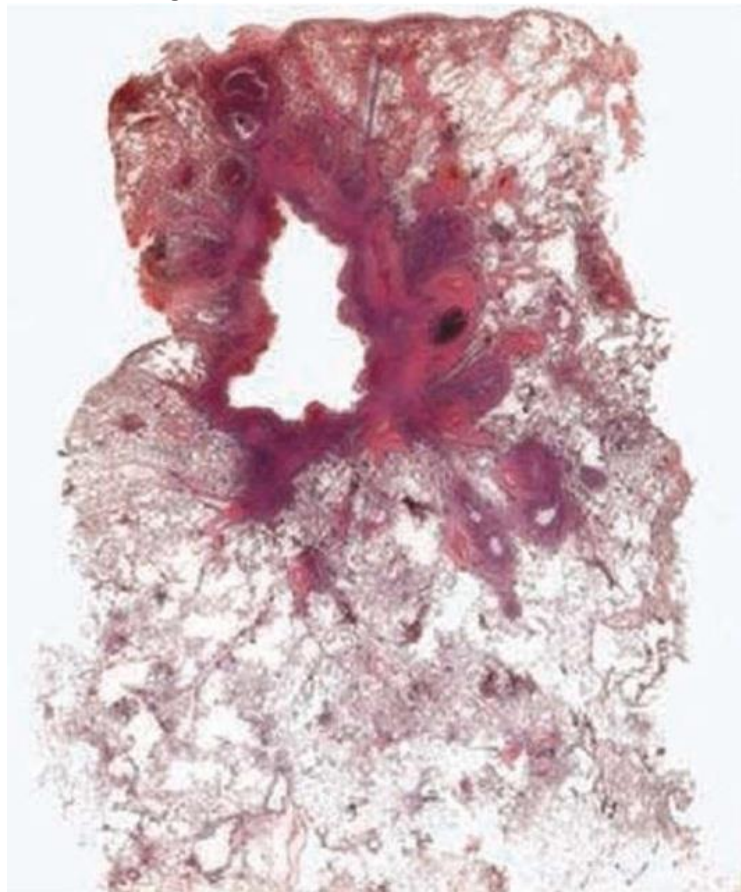


Рис. 16.12. Фиброзно-кавернозный туберкулез легкого. Каверна с толстыми, плотными, неровными стенками, покрытыми с внутренней стороны казеозными массами. В стенке каверны и вокруг нее - разрастание соединительной ткани (препарат И.П. Соловьевой). Окраска гематоксилином и эозином *M. tuberculosis*. Больные фиброзно-кавернозным туберкулезом легких представляют наибольшую угрозу для здорового населения, требуют изоляции и длительной химиотерапии. На аутопсии эта форма вторичного туберкулеза - самая частая.

Цирротический туберкулез - конечная форма вторичного туберкулеза с мощным развитием рубцовой ткани. На месте зажившей каверны возникает линейный рубец. Выражен очаговый и диффузный пневмосклероз, легкое деформировано, плотное, малоподвижное, с межплевральными спайками и многочисленными бронхоэктазами. Излечение таких больных практически невозможно.

При вторичном туберкулезе вследствие распространения инфекции кана-ликулярно или контактно происходит поражение бронхов, трахеи, гортани, ротовой полости, кишечника. Часто бывает туберкулез бронхов, который клинически проявляется кашлем и незначительным кровохарканьем, при этом больные очень заразны. Туберкулез гортани наиболее часто наблюдают у больных с запущенными формами туберкулеза легких, он возникает вследствие попадания микобактерий на слизистую оболочку гортани во время откашливания мокроты. Процесс начинается с поверхностного ларингита, затем происходит изъязвление и образование гранулем. Иногда возможно поражение надгортанника. Дисфония - основной признак туберкулезного ларингита. Барьером для туберкулезной инфекции является желудок. Заглатывание даже большого количества вирулентных бацилл не приводит к развитию болезни. Редко, обычно при обширном деструктивном туберкулезе легких и выраженном истощении, проглоченные микроорганизмы достигают подвздошной и слепой кишок с развитием туберкулезного илеита - спутогенное поражение кишечника, вплоть до развития язв, при постоянном заглатывании инфицированной мокроты (*sputum* - мокрота).

Гематогенное распространение инфекции при вторичном туберкулезе наблюдают редко. Это возможно в терминальном периоде болезни при снижении защитных сил организма.

Осложнения вторичного туберкулеза связаны главным образом с кавернами. Кровотечения из поврежденных крупных сосудов, особенно повторные, могут привести к смерти от постгеморрагической

анемии. Разрыв каверны и проникновение ее содержимого в плевральную полость вызывают развитие пневмоторакса, плеврита, туберкулезной эмпиемы, бронхоплевральных свищей.

При долговременном волнообразном течении вторичного туберкулеза легких и хроническом деструктивном внелегочном туберкулезе может развиваться вторичный амилоидоз. Он особенно часто бывает при фиброзно-кавернозной форме и иногда приводит к смерти от почечной недостаточности. Хроническое воспаление в легких с развитием пневмосклероза и эмфиземы может вызвать формирование хронического легочного сердца и смерть от хронической легочно-сердечной недостаточности.

Одна из особенностей туберкулеза - невозможность полного восстановления ткани после излечения. Всегда сохраняются остаточные явления - деформация грудной клетки, рубцы, очаговый или диффузный пневмосклероз, инкапсулированные петрификаты, в них никогда нельзя полностью исключить наличие «дремлющей» инфекции. Носители таких изменений считают себя здоровыми, но фактически они - инфицированные пациенты, всегда имеющие риск развития туберкулеза.

ИНФЕКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Кишечные инфекции - группа заболеваний, основной путь заражения которыми - фекально-оральный.

Брюшной тиф

Брюшной тиф (от греч. *typhos* - туман, спутанное сознание) - острое инфекционное заболевание из группы антропонозов.

Этиология. Возбудитель инфекции *Salmonella typhi* - аэробная грамотрицательная палочка семейства энтеробактерий. Источником инфекции являются больные люди и бактерионосители. Хронические бактерионосители - основной резервуар инфекции в природе. Заражение происходит алиментарным путем: возбудитель с зараженной водой или пищей попадает в тонкую кишку. Эпидемические вспышки брюшного тифа возникают в основном при передаче с водой. Контактнo-бытовой и пищевой пути передачи вызывают спорадические случаи заболевания.

Патогенез. Сальмонеллы попадают в слизистую оболочку дистального отдела тонкого кишечника, выделяют эндотоксин, затем интраэпителиально, не повреждая энтероциты, они достигают базальной мембраны, попадают в ее собственную пластинку, откуда проникают в лимфатические сосуды, достигают солитарных и групповых лимфатических фолликулов (пейеровых бляшек) и регионарных лимфатических узлов. Возникает первичный инфекционный комплекс. Здесь бактерии размножаются в макрофагах. Происходит первый контакт возбудителя с иммунной системой больного, отвечающей нормергической реакцией. На 1-й неделе болезни, прорвав лимфатический барьер, сальмонеллы попадают в кровь (*бактериемия*), где часть микробов гибнет, выделяя эндотоксин. Эндотоксин угнетает деятельность ЦНС, может вызвать развитие миокардиодистрофии и инфекционно-токсического шока. Диагноз можно поставить, выделив сальмонеллу из крови (*гемокультура*). С бактериемией связана генерализация инфекта. При этом он вновь контактирует с иммунной системой, в том числе с лимфоидными образованиями кишки и брыжейки, вызывая их сенсибилизацию. Нарастает аллергия, что характеризует становление иммунитета. Начиная со 2-й недели в крови с помощью реакции Видаля определяют антитела к *S. typhi*.

Бактериемия вызывает генерализованное инфицирование различных органов, однако размножение возбудителя в основном происходит в желчном пу-

зыре и желчевыводящих путях (*бактериохолия*). С желчью сальмонеллы вновь попадают в тонкую кишку. С этого момента их обнаруживают в кале, моче, поте, молоке при лактации, фекалиях (копрокультура служит диагностическим тестом). Пациент в этот период особенно заразен. Попадание сальмонелл с желчью в кишечник вновь приводит к их проникновению в групповые и одиночные фолликулы, развитию в них воспаления и некроза. Эта 3-я встреча возбудителя с уже сенсибилизированными тканями вызывает реакцию ГНТ в виде некроза лимфатических фолликулов (феномен Артюса) с образованием на их месте острых язв.

Патогенез заболевания характеризуется 5 достаточно четкими периодами:

- инкубационный - длится в среднем 12-14 сут;
- начальный (4-7 сут);

- разгара болезни, который продолжается 1-2 нед;
- разрешения болезни - длительностью до 1 нед;
- реконвалесцентный, продолжительностью 2-4 нед.

По степени тяжести заболевание может быть легким, среднетяжелым и тяжелым.

По течению брюшной тиф может протекать как неосложненный, с осложнениями и с рецидивами.

Патологическая анатомия. Местные изменения развиваются в слизистой оболочке и лимфоидном аппарате подвздошной кишки (**илеотиф**). Бывает поражена толстая кишка (**колотиф**), нередко и тонкая, и толстая кишка (**илеоко-лотиф**). При этом изменения в толстой кишке выражены слабее.

Брюшной тиф - циклическое заболевание, его патогенез и морфогенез изменений в кишечнике состоят из следующих стадий.

Стадия мозговидного набухания пейеровых бляшек, возникающая на 1-й неделе заболевания. На фоне катарального воспаления слизистой оболочки (энтерит) солитарные фолликулы увеличены в размерах, набухшие, серо-красного цвета, выступают в просвет кишки. Поверхность их неровная, образует борозды и извилины, напоминающие поверхность мозга. Микроскопически наблюдают острое продуктивное воспаление в виде пролиферации моноцитов, гистиоцитов, ретикулярных клеток в области солитарных фолликулов. Типична пролиферация крупных макрофагальных клеток, фагоцитирующих *S. typhi* (брюшнотифозные клетки). Эти клетки вытесняют лимфоидные элементы и образуют брюшнотифозные гранулемы, которые являются выражением реакции ГЗТ (рис. 16.13).

Стадия некроза пейеровых бляшек развивается на 2-й неделе болезни. Возникает вначале поверхностный, а затем более глубокий некроз, достигающий мышечной и даже серозной оболочки. Некротические массы приобретают зеленовато-оливковый цвет вследствие пропитывания желчью. Микроскопически видны отек и демаркационное воспаление вокруг очагов некроза в области лимфоидных фолликулов с геморрагическим и желчным пропитыванием. В интрамуральных нервных сплетениях определяется дистрофия ганглиозных клеток и волокон.

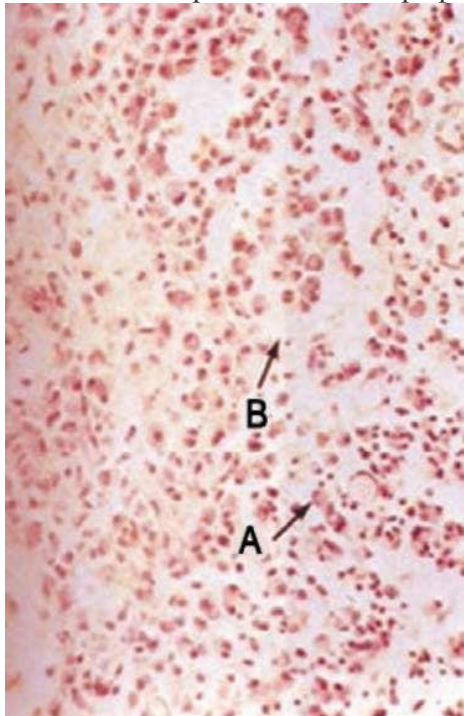


Рис. 16.13. Солитарный фолликул при брюшном тифе. Количество лимфоцитов (А) снижено. Брюшнотифозные клетки (В) образуют гранулемы. Окраска гематоксилином и эозином

Стадия изъязвления начинается на 3-й неделе заболевания с отторжения некротических масс. Образуются «грязные» язвы, повторяющие форму фолликулов, с неровной тусклой поверхностью. Края

язв нависают, дно покрыто некротическим детритом (рис. 16.14). Язвы возникают вначале в дистальном, затем - в проксимальном отделе подвздошной кишки.



Рис. 16.14. Брюшной тиф. Изъязвление пейеровых бляшек - «грязные язвы»

Стадия чистых язв (на 4-й неделе заболевания). Происходит завершение отторжения некротических масс, образование овальных или округлых язв с ровными, слегка закругленными краями и гладким дном. Иногда дном язвы является тонкая серозная оболочка кишки, что может вызвать перфорацию кишки и развитие перитонита.

Стадия заживления язв начинается на 5-й неделе болезни. Она завершается формированием нежных рубчиков на месте язв и постепенным восстановлением лимфоидной ткани кишки. Репарация происходит по типу реституции. В этой стадии нередко остаточные морфологические изменения в кишечнике не соответствуют хорошему самочувствию пациентов.

В лимфатических узлах брыжейки наблюдают аналогичные изменения. Вначале узлы увеличены в размерах, полнокровны, в них происходит пролиферация моноцитов и ретикулярных клеток с вытеснением лимфоидных элементов. Затем следует образование брюшнотифозных гранулем с последующим некрозом, организацией и петрификацией некротических масс.

Общие изменения обусловлены персистирующей бактериемией и проявляются в виде брюшнотифозной сыпи и гранулем в различных органах (селезенке, лимфатических узлах, костном мозге, легких, желчном пузыре, почках). Брюшнотифозная сыпь имеет розеолезный характер, расположена на коже груди и живота, возникает на 8-12-й день болезни, сохраняется в течение 3-4 сут и исчезает бесследно. При микроскопии видны гиперемия сосудов дермы, лимфоцитарные инфильтраты в сосочковом слое, в эпидермисе обнаруживаются явления гиперкератоза.

Селезенка при брюшном тифе увеличена в 3-4 раза, дает обильный со-скоб. Выражена гиперплазия красной пульпы, пролиферация моноцитов и ретикулярных клеток с формированием брюшнотифозных гранулем. Возможна гепатомегалия В паренхиматозных органах - преимущественно жировая дистрофия.

Клиническая картина. Характерны лихорадка, интоксикация, которая проявляется анорексией, головной болью, бессонницей, нередко брадикардия, умеренная артериальная гипотензия. На высоте

заболевания возможно развитие делирия, психотических состояний и расстройств сознания - *status typhosus*. Характерен утолщенный обложенный серо-коричневым налетом язык с отпечатками зубов на боковых поверхностях (**тифозный язык**), возможен жидкий стул, но чаще наблюдаются запор и метеоризм.

Иногда при брюшном тифе преобладают общие клинические проявления. Их вызывают в основном атипичные формы течения брюшного тифа: очагово-сливная пневмония (**пневмотиф**), гранулематозное воспаление гортани (**ларинготиф**) или желчных путей (**холангиотиф**). В почках возможно развитие нефрита или гемолитико-уремического синдрома (**нефротиф**). Существуют стертые, субклинические формы.

Осложнения брюшного тифа бывают кишечными и внекишечными.

Кишечные - кровотечения (обычно на 3-й неделе заболевания) и перфорация чистых язв (4-5-я неделя болезни) с развитием перитонита.

Внекишечные осложнения - преимущественно присоединение вторичной инфекции с развитием бронхопневмонии или внутримышечных абсцессов, менингита и менингоэнцефалита. Иногда при некрозе мезентериальных лимфатических узлов или разрыве капсулы селезенки, в случае субкапсулярного расположения брюшнотифозных гранул развивается перитонит. Очень редко возникают гнойный перихондрит, восковидный некроз прямых мышц живота, остеомиелит, артриты, цистит, простатит и т.п. Не исключен брюшнотифозный сепсис. При нем изменения в кишечнике практически отсутствуют, но ярко выражен тифозный статус (бред, помрачение сознания, гектическая лихорадка, нарушение слуха). **Прогноз** в целом благоприятный, осложнения редки. Смерть наступает в 1-3% случаев в основном от кишечных осложнений. Заболевание оставляет стойкий иммунитет, однако возможно бактерионосительство, иногда пожизненное.

Сальмонеллез

Сальмонеллез - острое инфекционное заболевание человека и животных (антропозооноз), поражающий преимущественно ЖКТ, хотя возможны и генерализованные формы. Пик заболеваемости - период с июля по ноябрь. Чаще заболевают люди старше 70 и моложе 20 лет, особенно дети до 1 года.

Этиология. Возбудители заболевания - бактерии рода *Salmonella*. Основной возбудитель - *S. enterica* и ее подвид - *S. typhimurium*, однако изредка возбудителями могут быть и другие подвиды этой сальмонеллы. Путь передачи - фекально-оральный, преимущественно через пищу и воду.

Патогенез. Попадая в тонкую кишку, сальмонеллы путем эндоцитоза проникают в эпителиальные клетки, затем в собственную пластинку слизистой оболочки, из нее - в одиночные, групповые и регионарные лимфатические узлы. Длительность инкубационного периода варьирует от 2-6 ч до 2-3 сут. При размножении в макрофагах лимфатической системы кишечника сальмонеллы прорывают лимфатический барьер и проникают в кровь. Возникает кратковременная бактериемия с непродолжительным продромальным периодом и проявлениями интоксикации. Нарастает аллергия, возникают симптомы поражения ЖКТ, что характеризует разгар болезни. Размножение возбудителей в слизистой оболочке кишки и выработка ими энтеротоксинов повышает уровень цАМФ и активирует синтез простагландинов, что обеспечивает приток жидкости в очаг поражения - появляется диарея.

Формы сальмонеллеза: гастроинтестинальная (токсическая), генерализованная (септическая), брюшнотифозная, бактерионосительство (субклиническая форма).

Гастроинтестинальная форма протекает с развитием острейшего гастроэнтерита. Возникают озноб, многократная рвота, боли в животе, обильный жидкий стул до 10-15 раз в сутки, признаки обезвоживания организма и нарушения электролитного баланса. Нарушения микроциркуляции и изменения гормонального статуса приводят к сдвигу кислотно-основного равновесия с развитием метаболического ацидоза.

Генерализованная форма (сальмонеллезный сепсис) бывает на фоне иммунодефицита. Она протекает по типу септикопиемии с образованием в кишечнике септического очага и метастатических гнойников во внутренних органах (легких, головном мозге, печени и др.).

Брюшнотифозная форма сходна с брюшным тифом, но морфологические и клинические изменения выражены меньше.

Осложнения. Нарастающая интоксикация может вызывать инфекционно-токсический шок и ДВС-синдром, с которым связано развитие сегментарных некрозов тонкой кишки и перитонита. Возможны тяжелые дистрофические изменения и очаговый некроз кардиомиоцитов. Нарушение кровообращения в почках и электролитные изменения ведут к развитию острой почечной недостаточности.

Прогноз благоприятный при своевременном лечении. Осложнения, иногда приводящие к смерти, чаще бывают у детей и пожилых лиц.

Бактериальная дизентерия

Бактериальная дизентерия (шигеллез) - острое инфекционное заболевание с симптомами общей интоксикации и поражением преимущественно дистального отдела толстой кишки. В настоящее время название «дизентерия» нередко заменяется термином «шигеллез».

Этиология. Возбудители дизентерии - 4 типа шигелл: *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*, *S. sonnei*. Кроме того, шигеллез может быть вызван О-типом энтеротоксичной *E. coli*. В геноме шигелл есть гены, регулирующие механизмы проникновения возбудителей в кишечник и повреждение эпителиальных клеток, а также цитотоксический и вазопаралитический эффекты. При этом *S. dysenteriae* обладает в 100-1000 раз более мощным энтеротоксическим действием, чем другие типы шигелл.

Дизентерия - антропоноз, ее источник - больной человек или бактерионоситель. Заражение происходит фекально-оральным и контактно-бытовым путями через воду и пищу. Определенную роль играют насекомые, например тараканы, переносящие шигелл.

Патогенез. Попадая через рот в ЖКТ, шигеллы достигают толстой кишки, где сначала происходит их адгезия, а затем проникновение в колоноциты. Шигеллы способны размножаться в клетках слизистой оболочки и разрушают их, в результате чего возбудители инфицируют соседние колоноциты. Макрофаги и нейтрофилы фагоцитируют шигелл, но они покидают фагосо-мы и выходят в цитоплазму и этих клеток. После разрушения колоноцитов бактерии проникают в собственную пластинку слизистой оболочки и подслизистый слой, вызывая катаральное воспаление с образованием эрозий в слизистой оболочке толстой кишки. Фактор патогенности - цитотоксин (токсин Шига). Он вызывает гибель клеток, нарушение синтеза белка, всасывание ионов натрия и воды, что приводит к скоплению жидкости в подслизистом слое стенки кишки. При гибели шигелл происходит выделение энтеротоксина. Его вазонейропаралитический эффект вызывает нарушение кровотока в сосудах пораженной области, повышение проницаемости их стенок, плазморрагию и фибринозное воспаление. Кроме того, токсин действует на интрамуральные ганглии кишки, вызывая ее спастическое сокращение.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 3-7 дней. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела, интоксикации, рвоты. Одновременно или несколько позже возникают симптомы колита. Характерны тенезмы (тянущие боли в области прямой кишки с иррадиацией в крестец во время дефекации и в течение 5-15 мин после нее), ложные позывы на дефекацию. Стул сначала обильный, вскоре в меньшем количестве, с видом и запахом тертого картофеля (состоит из слизи и крови, позже с примесью гноя). Характерно отделение последней порции, состоящей из слизи (ректальный плевок). Часто наблюдают увеличение печени, поражение поджелудочной железы, нарушение проницаемости сосудов.

У детей при дизентерии в первую очередь бывает поражен лимфоидный аппарат кишки. На фоне катарального воспаления за счет резкой гиперплазии клеток увеличены солитарные фолликулы, они выступают над поверхностью слизистой оболочки (фолликулярный колит). Возможен некроз, а затем изъязвление центров фолликулов (фолликулярно-язвенный колит). После удаления гноя на месте каждого фолликула возникает небольшая язва с нависающими краями и узким выходным отверстием.

Дизентерия, вызванная *S. flexneri* и *S. sonnei*, протекает легче, часто в виде катарального гастроэнтероколита.

Иногда дизентерия приобретает хронический характер. Однако большинство инфекционистов отрицают возможность хронического течения болезни, а изменения в кишке в виде атрофии и воспалительных полипов рассматривают как постдизентерийный колит.

Патологическая анатомия включает общие и местные изменения. Местные изменения в виде воспаления слизистой оболочки (*колита*) развиваются в дистальном отделе толстой кишки, преимущественно в прямой и сигмовидной кишке. Изменения менее выражены по направлению к проксимальному отделу кишки.

В развитии дизентерийного колита, особенно вызываемого *S. dysenteriae*, различают следующие стадии.

- **Стадия катарального колита** (2-3 сут). Просвет кишки сужен, заполнена кашицеобразными или жидкими каловыми массами, содержащими слизь, иногда - кровь. Слизистая оболочка гиперемирована, набухшая, покрыта белесоватой слизью, видны участки мелкоочечных кровоизлияний и некроза эпителия. Микроскопически характерны нарушения микроциркуляции в виде стазов в венулах и сладжей в капиллярах, плазморрагий, диапедезных кровоизлияний. Обнаруживают некроз и слущивание эпителиальных клеток (в их цитоплазме видны шигеллы), диффузную лейкоцитарную инфильтрацию слизистой оболочки.
- **Стадия фибринозного (дифтеритического) колита** (5-10 дней). В это время просвет кишки резко сужен, стенка утолщена, на поверхности некротизированной слизистой оболочки видны характерные коричневато-зеленые пленки. При прогрессировании процесса их сменяют грубые грязно-зеленые корки. Микроскопически наблюдают участки различной глубины некроза стенки кишки, пронизанные нитями фибрина. Слизистая и подслизистая оболочки по периферии очагов поражения отечны, инфильтрованы лейкоцитами, выражены диапедезные кровоизлияния. Характерны дистрофические и некротические изменения в нейронах (вакуолизация, кариолизис) и волокнах интрамуральных нервных сплетений.
- **Стадия язвенного колита** появляется на 10-12-й день заболевания и длится около 20 сут. Язвы возникают при отторжении фибринозных пленок и некротических масс, имеют неправильную форму и проникают на различную глубину.
- **Стадия заживления язв.** Она начинается с момента их образования, продолжается после клинического выздоровления. Дефекты стенки кишки заполнены грануляционной тканью, созревая, она превращается в зрелую соединительную ткань. Обширные, глубокие язвы оставляют рубцы, суживающие просвет кишки (рубцовый стеноз). В регионарных лимфатических узлах - лимфаденит, явления миелоидной метаплазии.

Общие изменения при дизентерии не специфичны: умеренная гиперплазия пульпы селезенки, жировая дистрофия миокарда и печени. При тяжелом течении заболевания возможны мелкоочаговые некрозы в печени и некроз эпителия канальцев почек.

Осложнения дизентерии могут быть кишечными и внекишечными.

- **Кишечные** - кишечное кровотечение, перфорация кишечника, пери-и парапроктит, реже - перитонит, флегмона или гангрена кишки. При присоединении гнойной или гнилостной инфекции - токсический мегаколон, выпадение прямой кишки, инвагинация, дисбактериоз и рубцовый стеноз кишечника.
- **Внекишечные** - пилефлебические абсцессы печени, отек головного мозга при нейротоксикозе у детей, инфекционно-токсический и ги-поволевмический шок, бронхопневмония, инфекция мочевыводящих путей (пиелит, пиелонефрит), токсические артриты, амилоидоз, кахексия.

Прогноз благоприятный. Острое течение обычно заканчивается полным выздоровлением.

Иерсиниозный энтерит

Иерсиниозный энтерит - заболевание, вызываемое *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*, родственными *Y. pestis*. Оба возбудителя - внутриклеточные паразиты, разрушающие клетки с помощью специальных ферментов. Источник иерсиниозов - грызуны и кошки. В России эти иерсиниозы в виде эндемической инфекции наблюдают на Дальнем Востоке, спорадические случаи бывают повсеместно. Путь передачи - фекально-оральный, чаще болеют дети.

Патогенез. Обычно вначале псевдотуберкулезная палочка поражает миндалины, поэтому началом болезни является тонзиллит или фарингит. Затем возбудители распространяются по пищеварительному тракту, поражают терминальные отделы подвздошной кишки и слепую кишку.

Патологическая анатомия. Выделяют 3 формы заболевания.

- **Абдоминальная форма** характеризуется развитием катарального или катарально-язвенного гастроэнтерита, гастроэнтероколита, терминального илеита. Стенка кишки инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, небольшим количеством эозинофилов и плазмодитов. Происходит гиперплазия и изъязвление пейеровых бляшек. Мезентери-

альные лимфатические узлы инфильтрированы лейкоцитами (*мезаде-нит*), они спаяны между собой, образуют пакеты. Иногда в них возникают микроабсцессы. Селезенка гиперплазирована.

- **Аппендикулярная форма.** Характеризуется развитием острого аппендицита в сочетании с терминальным илеитом и мезаденитом.

- **Генерализованная форма** развивается при иммунодефицитах различного происхождения, анемиях, особенно железодефицитных, заболеваниях почек. Часто развиваются васкулиты, тромбоваскулиты, которые проявляются в виде сыпи. При этой форме иерсениоза погибают 50% больных.

Изредка формируются **иерсениозные гранулемы (псевдотуберкулез)**. В слизистой оболочке кишки на фоне катарального или катарально-эрозивно-го воспаления и диффузной эозинофильной инфильтрации возникают некротические гранулемы с центральным кариорексисом, напоминающие туберкулезные. В них встречаются эпителиоидные клетки, макрофаги, иногда - гигантские клетки типа Пирогова-Лангханса. В отличие от туберкулеза, в гранулемах при псевдотуберкулезе происходит нагноение с последующим развитием абсцессов. В дальнейшем на месте гранул и абсцессов образуются рубчики.

Осложнения. Возможны бактериальные инфекции органов дыхания и среднего уха, дисбактериоз, кишечное кровотечение, перфорация стенки кишки.

Прогноз обычно благоприятный, но может рецидивировать и принимать хроническое течение. Иногда при генерализованной форме может наступить смерть.

Анаэробные инфекции

Это группа инфекций, вызываемых анаэробными возбудителями (спорообразующими и неспорообразующими).

Инфекции, вызываемые спорообразующими анаэробами

Клостридиоз

Клостридиозы - наиболее важные заболевания этой группы инфекций. Их вызывают клостридии (*Clostridium*), грамположительные спорообразующие микроорганизмы, растущие в анаэробных условиях и сохраняющиеся в земле. Фактор их вирулентности - различные токсины. Для человека патогенны *C. perfringens*, *C. septicum*, *C. tetani*, *C. botulinum*.

- *C. perfringens* и *C. septicum* инфицируют травматические и хирургические раны, вызывают газовую гангрену, анаэробный целлюлит, некроз миомертия после криминальных абортов, некроз стенки кишки при ее ишемическом повреждении, способствуют развитию сепсиса. Повреждающее действие *C. perfringens* связано с его токсинами. Так, b-токсин разрушает эритроциты, тромбоциты, миоциты и вызывает некроз. Благодаря сфин-гомиелиназе, он разрушает нервные волокна. Q-токсин связывает холестерин в клеточных мембранах, вызывает их дефекты, способствуя лизису лейкоцитов, макрофагов. Энтеротоксин образует поры в плазмолемме эпителия, способствуя разрушению клеток.

- *C. tetani* паразитирует в загрязненных ранах и выделяет сильнейший нейротоксин - тетаноспазм. Происходит связывание его молекулярных доменов с ганглиозидами, их проникновение в периферические нервы и восприятие нейронами. Последние могут быть блокированы ингибиторными нейротрансмисситами, в норме предупреждающими развитие судорог. Возникают судорожные сокращения скелетных мышц (столбняк).

- *C. botulinum* растет в пищевых продуктах, выделяет самый мощный ней-ротоксин, блокирующий ацетилхолин в синапсах. Нейротоксин также разрушает парасимпатические концевые пластинки вегетативной нервной системы, вызывая паралич дыхательной и скелетной мускулатуры. Выделение этого токсина происходит при гибели возбудителей.

Газовая гангрена

Газовая гангрена - тяжелое заболевание, вызываемое *C. perfringens*. Уже к концу первых суток после ранения развиваются резкий отек, серозное воспаление и некроз мышц в области поражения. В результате процессов брожения возникают мелкие пузырьки газа, а затем и крупные пузыри. По мере прогрессирования гангрены и протеолитического действия ферментов клостридий мышцы становятся влажными, рыхлыми, синюшно-черного цвета. Выражен гемолиз эритроцитов, в сосудах видны тромбы. Возможна гематогенная генерализация инфекции и образование во внутренних органах очагов некроза с пузырьками, заполненными газом.

Клостридиозная флегмона

Клостридиозная флегмона развивается в ранах. Характерно образование скудного серозного экссудата, обширных зон некроза и зловонный запах. По периферии некротических участков - медленно и плохо созревающая грануляционная ткань. Причина смерти, как и при газовой гангрене, - тяжелая интоксикация.

Инфекции, вызываемые неспорообразующими анаэробами

Неспорообразующие анаэробы - многие сапрофиты человека, грамотрицательные бактероиды, фузобактерии, грамположительные микроорганизмы, актиномицеты. Возбудители этой группы не вырабатывают токсины. В большинстве случаев возникают оппортунистические инфекции. Самостоятельное значение имеет *Bacteroides melaninogenicus*, способный вызывать абсцессы в легких, средостении, головном мозге, полости рта, глотке.

ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Сифилис

Сифилис (*syphilis, lues*) - венерическое заболевание, вызываемое бледной спирохетой (*Treponema pallidum*). Характерно генерализованное специфическое воспаление различных органов и тканей. Механизм передачи - контактный. Бледную спирохету обнаруживают в материале, полученном от больного, при импрегнации серебром или с помощью иммунофлюоресценции. Сифилис может быть приобретенным и врожденным.

Приобретенный сифилис

Эпидемиология. Входные ворота инфекции - головка полового члена, шейка матки, вульва, стенки влагалища, а также анус, слизистая оболочка губ или полости рта.

Патогенез приобретенного сифилиса состоит из первичного, вторичного и третичного периодов. Инкубационный период составляет 3 нед, после чего в области входных ворот возникает первичный аффе́кт - **твердый шанкр** (от франц. *chancr* - язва), или **сифилома** (рис. 16.15).



Рис. 16.15. Первичный сифилис. Твердый шанкр полового члена

• **Первичный сифилис.** Твердый шанкр - красноватое уплотнение слизистой оболочки величиной 3-5 мм. Через 1-2 нед оно превращается в поверхностную язву со скудным гнойным экссудатом. Твердый шанкр - проявление нормергической реакции организма на первичный контакт с возбудителем, отражает преимущественно реакцию ГЗТ. Образование специфических антител позволяет проводить серологическую диагностику сифилиса с помощью реакции связывания комплемента (реакция Вассермана). Однако ни клеточные, ни гуморальные реакции иммунитета не способны уничтожить все бледные спирохеты, так как их оболочка лишена иммуногенных молекул и может нарушать регуляцию Th1-лимфоцитов. Одновременно с твердым шанкром возникает первичный инфекционный комплекс с вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов. Затем возбудители проникают в кровь и происходит их гематогенное распространение, а твердый шанкр через 8-12 нед заживает, оставляя небольшой рубец. • **Вторичный сифилис** (вторичный период) развивается через 8-10 нед после появления твердого шанкра. Этот период связан с циркуляцией и размножением возбудителей в кровотоке. Эндотелий сосудов с помощью молекул фибро-нектина, взаимодействующего с рецепторами капсулы возбудителей, связывает трепонемы, и они оседают на эндотелии. Возникает сенсibilизация организма, нарастающая при повторных контактах спирохет с эндотелием. Итог процесса - развитие реакции ГНТ с образованием васкулитов и сифилитической сыпи на коже и слизистых оболочках (рис. 16.16). Она представлена сифилидами, вначале имеющими вид розеол, затем папул и пустул, наполненных бледными спирохетами. При изъязвлении пустул спирохеты попадают во внешнюю среду, поэтому во вторичном периоде сифилиса пациенты весьма заразны. По мере нарастания иммунитета сифилиды заживают, иногда с образованием малозаметных рубчиков.



Рис. 16.16. Вторичный сифилис. Сифилитическая сыпь

- **Третичный сифилис** (висцеральный, гуммозный) развивается через 3-6 лет после заражения с вовлечением в процесс многих органов, где возникает гранулематозное воспаление как выражение ГЗТ. Наибольшее значение имеет поражение сердца, аорты и нервной системы. Сифилис сердца приводит к сердечной недостаточности, а сифилитический мезоартит характеризуется развитием аневризмы грудного отдела аорты с последующим ее разрывом. Нейросифилис приводит к тяжелым расстройствам функций головного и спинного мозга.

Морфология

Морфологические изменения зависят от периода заболевания.

- **Первичный период сифилиса.** Твердый шанкр - выражение продуктивно-инфильтративной реакции. Дно язвы гладкое, края хрящевидной консистенции. Воспалительный инфильтрат в дне и по краям язвы расположен в основном вокруг мелких сосудов и состоит из лимфоцитов, плазмодитов, небольшого количества нейтрофилов и эпителиоидных клеток, между ними много трепонем. В мелких сосудах - пролиферация эндотелия, вплоть до облитерации просветов. В регионарных лимфатических узлах происходит гиперплазия фолликулов. Через 1,5-2 мес в твердом шанкре созревает соединительная ткань, он заживает с образованием небольшого рубца, лимфатические узлы склерозируются.

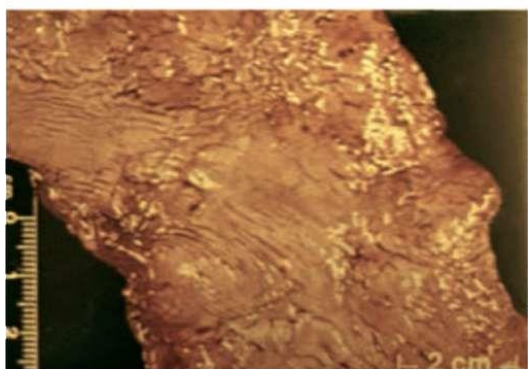
- **Вторичный период** заболевания характеризуется появлением сифилид с отеком кожи и слизистых оболочек, васкулитами. Признаки васкулита - фибриноидный некроз стенок сосудов, периваскулярная инфильтрация лимфоцитами, плазмодитами с примесью нейтрофилов. Если твердый шанкр не успел зажить, он трансформируется в приподнятую красновато-коричневую бляшку диаметром 2-3 см (*широкая кондилома*). В лимфатических узлах отмечаются отек, гиперплазия клеток, очаги некроза, скопления трепонем. После заживления сифилидов остаются небольшие рубчики.

- **Третичный сифилис** проявляется хроническим диффузным или очаговым продуктивно-некротическим воспалением и образованием *гумм* (*gummi* - клеевидное вещество) во внутренних органах и сосудах (рис. 16.17). Гумма, или сифилитическая гранулема - очаг сифилитического продуктивно-некротического воспаления с выраженной инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами, значительным количеством сосудов с явлениями васкулита. По ходу сосудов возникают лимфоплазмодитарные инфильтраты, в кровеносных сосудах - эндартериит, в лимфатических сосудах - лимфангит. Гуммы могут быть одиночными (солитарными) и множественными, наиболее часто они обнаруживаются в печени, коже,

мягких тканях, хрящах. В дальнейшем на месте гумм образуются грубые рубцы, а в пораженных органах развивается сифилитический цирроз, особенно ярко выраженный в печени (она становится дольчатой и бугристой).



а



б



в

Рис. 16.17. а - третичный сифилис. Гумма в области голени; б - сифилитический мезаортит - внешний вид аорты - «шагреновая кожа»; в - сифилитический мезаортит - разрушение эластических волокон стенки аорты в области гуммозного инфильтрата; окраска: а - гематоксилином и эозином; б - фукселином по Вейгерту

Висцеральный сифилис

Висцеральный сифилис поражает многие органы, особенно часто сосуды (прежде всего аорту), печень, кости, сердце, легкие, яички, реже ЦНС.

Сифилитический мезаортит возможен через 15-20 лет после заражения сифилисом, чаще у мужчин 40-60 лет. Процесс локализуется в восходящей части и дуге аорты, обычно непосредственно над аортальным клапаном. В стенке аорты развивается воспаление, распространяющееся со стороны адвентиции и *vasa vasorum*

на среднюю оболочку. Причем в стенках *vasa vasorum* развивается васкулит, что весьма характерно для воспаления при сифилисе. Здесь образуется инфильтрат из нейтрофильных лейкоцитов, лимфоидных и

плазматических клеток, фибробластов. Нередко встречаются гигантские клетки типа Пиро-гова-Лангханса, а также мелкие очаги некроза. Воспалительный инфильтрат разрушает эластические волокна средней оболочки с их дальнейшим замещением коллагеновыми волокнами. Постепенно в очагах инфильтрации и некроза разрастается соединительная ткань, в результате внутренняя оболочка склерозируется, на ней возникают втяжения и бугры, что придает ей вид «шагреновой кожи» (см. рис. 16.17). Из-за отсутствия эластичности прочность стенки аорты снижена, под влиянием высокого АД происходит расширение просвета аорты и образование сифилитической аневризмы аорты. Аневризма постоянно давит на грудину, способствуя развитию в ней узур, возможно выпячивание аневризмы через кожу. Со стенки аорты воспаление может перейти на аортальный клапан с развитием грубого рубцевания его створок (сифилитический аортальный порок сердца). Возможно рубцовое сужение устьев коронарных артерий, ведущее к хронической ишемии миокарда. Не исключено развитие гуммозного и хронического межленточного миокардита с исходом в массивный кардиосклероз.

Нейросифилис бывает примерно у 10% больных. Он может быть гуммозным и диффузным, а также имеет несколько форм.

- **Менингеальная форма** характеризуется хроническим менингитом с сифилитическим облитерирующим эндартериитом сосудов и лимфоплазматической инфильтрацией оболочек мозга.
- **Паретическая форма** или *прогрессивный паралич* - позднее проявление нейросифилиса. Характерно уменьшение массы головного мозга, истончение извилин, атрофия подкорковых узлов и мозжечка. Эпендима желудочков приобретает зернистый вид. Микроскопически в ткани мозга находят дистрофические и воспалительные изменения, гибель нервных клеток, участки демиелинизации, пролиферацию глии. В мягкой оболочке головного и спинного мозга также воспалительные изменения. В спинном мозге поражены задние, реже боковые столбы. В связи с поражением головного и спинного мозга нарушается иннервация мышц, что приводит к уменьшению сил и амплитуды произвольных движений, вплоть до развития паралича. Происходят сужение и деформация зрачков, они перестают реагировать на свет. Снижаются умственные способности, возникают нарушения психики (бред величия) и слабоумие.
- **Спинная сухотка** (*tabes dorsalis*) - позднее проявление нейросифилиса. Процесс начинается в верхнепоясничном отделе спинного мозга, распространяясь на задние столбы. Они истончены, с дистрофическими изменениями и распадом миелиновых оболочек. Задние корешки спинного мозга также истончены. В мягкой мозговой оболочке и веществе спинного мозга обнаруживаются множество трепонем и воспалительные изменения.

Врожденный сифилис

Врожденный сифилис развивается при внутриутробном заражении плода через плаценту от больной сифилисом матери. Имеется несколько форм врожденного сифилиса: сифилис мертворожденных недоношенных плодов, ранний врожденный сифилис новорожденных и грудных детей, поздний врожденный сифилис детей дошкольного и школьного возраста, а также взрослых.

• **Сифилис мертворожденных недоношенных плодов.** Смерть плода наступает на 6-7 мес внутриутробного периода от токсического действия трепонем. Это приводит к преждевременным родам мацерированным плодом.

• **Ранний врожденный сифилис** проявляется в течение первых 2 мес жизни. Характерно поражение почек, легких, печени, костей, ЦНС, сифилиды обнаруживаются в коже. В легких возникает интерстициальная пневмония с белесоватыми прослойками фиброзной ткани, что дало повод Р. Вирхову назвать процесс «белой пневмонией». В печени протекает интерстициальный гепатит с гибелью гепатоцитов, образованием мелких гумм и склерозом. На разрезе печень имеет коричневатый цвет («кремневая печень»). В бедренных костях, груди, ребрах в зоне стыка с хрящом - сифилитический остеохондрит и периостит, особенно большеберцовых костей. Это приводит к избыточному остеосинтезу на их передних поверхностях (саблевидные голени). Разрушение костей носа вызывает провал переносицы (*седловидный нос*). В ЦНС - эндопериваскулит, сифилитический энцефалит и менингит.

• **Поздний врожденный сифилис.** Характерна специфическая триада Хатчинсона:

- паренхиматозный кератит с появлением мелких инфильтратов в роговице и сетчатке глаз («пятнистая сетчатка»);

- зубы Хатчинсона - деформация верхних центральных резцов (их укорочение, коронка в виде усеченного конуса, более широкого на уровне шейки, полулунная выемка на режущем крае зубов);

- глухота и снижение зрения из-за атрофии II и VIII пар черепно-мозговых нервов (в основе - сифилитические изменения сосудов мозга).

В вилочковой железе иногда возникают полости, наполненные серозным экссудатом и окруженные валом эпителиоидных клеток (так называемые **абсцессы Дюбуа**). Плацента при сифилисе роженицы желтовато-серого цвета, кожистой консистенции, ее масса увеличена в 3-3,5 раза.

В целом изменения в органах при позднем врожденном сифилисе сходны с изменениями, характерными для третичного сифилиса.

Гонорея

Гонорея (триппер) - антропоноз, вызываемый грамотрицательным диплококком *Neisseria gonorrhoeae*. Этот внеклеточный паразит с помощью ад-гезинов связывается с эпителиальными клетками хозяина и преодолевает эпителиальный барьер. Адгезины служат антигенами, а капсульные полисахариды возбудителя подавляют фагоцитоз, выделяют протеазу, расщепляющую IgA. Эндотоксин нейссерий стимулирует продукцию ФНО-α, что может привести к недостаточности многих систем организма.

Эпидемиология. Путь заражения - половой, механизм передачи - контактный. У мужчин возникает гонорейный уретрит, при нетрадиционных сексуальных отношениях - гонорейный проктит или фарингит. У женщин развиваются гонорейный уретрит, сальпингит.

Пато- и морфогенез. Возбудитель, проникая в слизистую оболочку передней части уретры мужчин, вызывает гнойно-катаральное воспаление с выраженным отеком. Возникает боль при мочеиспускании, отмечается обильное слизисто-гнойное отделяемое из уретры. Характерны некроз эпителия, формирование грануляционной ткани в очагах некроза. Длительность острого периода - 2-7 сут. При отсутствии лечения через 8-9 сут происходит вовлечение в процесс задней части уретры, а затем придатков яичек, предстательной железы и семенных пузырьков. В этих органах развиваются хроническое гнойное воспаление, иногда абсцессы. Хроническая гонорея приводит к стриктуре уретры и мужскому бесплодию.

У женщин острый уретрит выражен несколько слабее, чем у мужчин, но часто возникает гнойное воспаление бартолиновой железы (**бартолинит**), а также парауретральных протоков. Проникновение нейссерий в маточные трубы вызывает гнойный сальпингит с последующей облитерацией труб и развитием бесплодия.

Осложнения. У женщин иногда возникают гонорейный гнойный эндоцервицит, tuboовариальные абсцессы и тазовый перитонит.

Хламидиозы

Хламидиозы - группа болезней, вызываемых *Chlamydia trachomatis*. Этот внутриклеточный паразит существует в виде заразных элементарных телец, адгезины на их поверхности связываются с эпителиоцитами человека. Проникая в клетки эпителия, они превращаются в незаразные сетчатые тельца. Последние прилипают к митохондриям клеток, получают от них энергию и размножаются. Созревая, сетчатые тельца превращаются в элементарные, разрушают эпителиальную клетку, заражая другие клетки эпителия. *C. trachomatis* вызывает у мужчин уретрит, паховую лимфогранулему и трахому. Иногда возможна триада Райтера: уретрит, конъюнктивит и полиартрит. У женщин возникает гнойно-катаральное воспаление уретры и цервикального канала. При паховой лимфогранулеме характерно развитие в паховых и ректальных лимфатических узлах гранулематозного воспаления.

Трахома - это хронический кератоконъюнктивит, часто приводящий к слепоте.

Конъюнктивит с включениями

Конъюнктивит с включениями (паратрахома) возникает у детей, рожденных женщинами, страдающими хламидиозным цервицитом. Пораженная конъюнктура гиперемирована, отечна, диффузно инфильтрирована лимфоцитами и макрофагами. Возможно самостоятельное излечение.

Паховый лимфогранулематоз

Паховый лимфогранулематоз (4-я венерическая болезнь) проявляется мелкими гнойными пузырьками на головке полового члена и шейке матки. Возбудители - *Chlamydia trachomatis* L₁, L₂, L₃ распространяются лимфогенно, в результате возникает первичный инфекционный комплекс: первичный аффект, лимфангит и лимфаденит тазовых, ректальных и паховых лимфатических узлов. При изъязвлении пузырьков возникают мелкие язвы с гнойным отделяемым. При отсутствии лечения воспаление становится хроническим, нередко гранулематозным, в области язвочек развивается грануляционная ткань. В лимфатических узлах воспаление носит смешанный характер: чередование мелких абсцессов, окруженных грануляционной тканью, с макрофагально-лимфоцитарными гранулемами лимфатических узлов, но без гигантских клеток. Постепенно нарастает количество плазматических клеток, фибробластов и развивается фиброз лимфоидной ткани.

Трихомоноз

Трихомоноз - воспалительное заболевание мочеполовых органов человека, вызываемое влагалищной трихомонадой *Trichomonas vaginalis*, паразитирующей на слизистой оболочке влагалища или уретры. Источник заражения - больные люди, заражение происходит половым путем. Трихомоноз развивается при нарушении микрофлоры влагалища со снижением кислотности его слизистой оболочки. Возможно внедрение трихомонад в мочеиспускательный канал, мочевого пузыря, полость матки и даже маточные трубы. В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно (носительство трихомонад), но иногда вызывает сильный зуд и обильные выделения. При попадании трихомонад в мочеиспускательный канал бывает учащенное мочеиспускание. У мужчин иногда трихомонады вызывают уретрит и простатит. Часто сочетание трихомоноза с гонореей и кандидозом. Течение может быть острым, подострым и хроническим.

Патологическая анатомия. В пораженных слизистых оболочках развивается серозно-катаральное или гнойное воспаление с резкой гиперемией и образованием мелких папул и пузырьков. При их изъязвлении возникают мелкие язвы с гнойным отделяемым. Наблюдают лимфоплазмоцитарную и нейтрофильную инфильтрацию слизистой оболочки, иногда подслизистого слоя. При хроническом течении в очагах поражения происходит разрастание грануляционной ткани, в дальнейшем - образование остроконечных кондилом.

Осложнения. Неизлеченный трихомоноз у женщин способствует развитию лейкоплакии и крауроза вульвы. У мужчин трихомонадный баланопостит приводит к фимозу, двусторонний трихомонадный орхоэпидидимит - причина мужского бесплодия.

Прогноз при соответствующем лечении благоприятный.

АНТРОПОНОЗНЫЕ И ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Риккетсиозы

Риккетсиозы - группа антропозоонозов, вызываемых патогенными риккетсиями. Переносчики инфекции - вши, блохи и клещи, болеющие риккетсиозами. Кроме них, могут болеть дикие и домашние животные (резервуар инфекции в природе). Больной человек - источник инфекции только при эпидемическом сыпном тифе и волынской лихорадке. Остальные риккетсиозы - эндемические инфекции, их наблюдают только в соответствующих природных очагах.

Риккетсии открыты американским бактериологом Риккетсом, в честь его основоположник современного учения о риккетсиозах - бразильский бактериолог да Роха-Лима назвал возбудителей сыпного тифа риккетсиями. Большинство патогенных для человека риккетсий относят к родам *Rickettsia*, *Rochalimaea* и *Coxiella*. Патогенные риккетсии образуют токсические вещества и вызывают гемолиз эритроцитов. Патогенез всех риккетсиозов, кроме Q-лихорадки, сходен.

Возбудители проникают в организм при укусе членистоногого-переносчика или заносе инфицированных фекалий в место укуса (например, при расчесывании). Возбудитель активно размножается в эндотелии

прилежающих капилляров; эта стадия раннего размножения составляет инкубационный период заболевания длительностью 7-10 сут. В месте укуса возникает реакция ГЗТ, иногда с лимфаденопатией. Первичный аффект отсутствует. Затем риккетсии проникают в лимфатические пути. До развития иммунных реакций основной барьер для возбудителей - фагоциты, преимущественно макрофаги. Однако неопсонизированные риккетсии способны выживать и размножаться в их цитоплазме, так как синтезируют фосфолипазы, разрушающие фагосомы. При гибели макрофагов риккетсии входят в ткань лимфатических узлов и вызывают их воспаление - лимфаденит. Через 7-10 сут возбудитель проникает в кровь и внедряется в клетки эндотелия.

Активное размножение риккетсий в ядрах и цитоплазме эндотелиальных клеток вызывает васкулиты с образованием периваскулярных мононуклеарных инфильтратов. Пораженные клетки содержат риккетсии (**тельца включений**, или **клетки Музера**). Распространение возбудителя вызывает генерализованное поражение сосудов. При этом появляется пятнисто-папулезная сыпь, в сосудах - диссеминированный тромбоз с развитием ишемии и некротических изменений в периваскулярных тканях.

Генерализованное поражение эндотелия приводит к повышению проницаемости сосудов, появлению отеков и кровоизлияний, развитию гипотензивного шока. Повреждение эндотелиоцитов активирует свертывающую систему крови, возможно развитие ДВС-синдрома. Причины смерти - острая сердечная недостаточность, реже поражение ЦНС.

Классификация

Выделяют следующие виды риккетсиозов:

- сыпной (вшино-блошинный) тиф, вызываемый *R. prowazekii* и *R. typhi*;
- эндемический (крысиный) сыпной тиф;
- пятнистая лихорадка Скалистых гор;
- марсельская лихорадка, вызываемая *R. conorii*;
- клещевой сыпной тиф;
- североавстралийский тиф;
- везикулярный (осповидный) риккетсиоз;
- лихорадка цуцугамуши;
- ку-лихорадка;
- волынская лихорадка;
- клещевой пароксизмальный риккетсиоз (окопная лихорадка).

В патологии человека наибольшее значение имеют эпидемический и эндемический сыпной тиф, а также ку-лихорадка.

Эпидемический сыпной тиф

Эпидемический (вшиный) сыпной тиф - острый риккетсиоз с поражением мелких сосудов, головного мозга, интоксикацией и распространенной розеолезно-петехиальной сыпью. Заболевание относят к группе особо опасных инфекций. Эпидемический сыпной тиф распространен повсеместно, чаще его диагностируют весной и летом. Наибольшая эпидемия зарегистрирована в России в 1914-1922 гг., когда заболели более 25 млн человек и 3 млн погибли.

Первое клинико-эпидемическое описание заболевания принадлежит Фра-касторо (1546 г.). Инфекционная природа заболевания и циркуляция возбудителя в крови доказаны О.О. Мочутковским (1876 г.) в опыте самозаражения кровью больного.

Этиология. Возбудитель - риккетсия Провацка (R. *prowazekii*), источник инфекции - больной человек, 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. Входные ворота инфекции - мелкие повреждения кожи.

Патогенез. Заражение вши происходит от больного тифом человека. При укусе здорового человека вошь выделяет инфицированные фекалии, вызывающие зуд. Человек расчесывает кожу, втирает кал риккетсий и они попадают в кровоток. Происходит заражение. Длительность инкубационного периода - 7-14 дней.

Риккетсии обладают сродством к эндотелию сосудов, поэтому попадание риккетсий в кровь вызывает генерализованное поражение эндотелия микроциркуляторного русла различных органов, особенно продолговатого мозга.

Риккетсии связываются с холестеринсодержащими рецепторами, далее происходит их поглощение эндотелиоцитами путем эндоцитоза, размножение в эндотелиоцитах и разрушение последних. Возникает сегментарный или круговой фибриноидный некроз сосудистой стенки и периваскулярная гранулематозная воспалительная реакция. Выделение эндотоксина активирует калликреин-кининовую систему, что способствует местному свертыванию крови.

По мере распространения возбудителя поражение сосудов принимает генерализованный характер. На коже появляется пятнисто-папулезная сыпь, диссеминированный тромбоз сосудов приводит к развитию ишемии и некротических изменений в периваскулярных тканях. Нарастает проницаемость сосудов, что ведет к отекам и геморрагиям, нередко с развитием шока. Характерны поражения ЦНС в виде менингоэнцефалита, угнетения вазомоторного центра, симпатической нервной системы и надпочечников, что приводит к падению АД, нарушению сердечной деятельности, дыхания и смерти.

Возбудитель способен десятилетиями сохраняться в организме реконвалес-центов и при снижении иммунитета вызывать рецидивы в виде **болезни Брилля-Цинссера**. При этом болезнь протекает значительно легче.

Клиническая картина. Клинические проявления эпидемического сыпного тифа - лихорадка, сильная головная боль, миалгия, сыпь на туловище, позднее - на конечностях. При осмотре отмечают гиперемию кожи лица, шеи, верхнего отдела грудной клетки. Ранний признак - энантема Розенберга в виде петехий на слизистой оболочке мягкого нёба и язычка (у 90% больных). Сосуды склер инъецированы (синдром кроличьих глаз). На 3-и сутки возникают пятна Киари-Авцына (багрово-синеватые пятна на переходной складке конъюнктивы). В начале заболевания лихорадка постоянная, а с 9-11 сут - ремиттирующая. На высоте заболевания температура тела достигает 40- 41 °С. Характерно затемнение сознания и бред.

Патологическая анатомия. Макроскопически характерных или специфических изменений нет. На коже и конъюнктиве глаз проявляется красновато-коричневая сыпь в виде пятен и точек. Мягкие мозговые оболочки тусклые, отечные, головной мозг полнокровный, селезенка увеличена и полнокровна, в паренхиматозных органах преимущественно жировая дистрофия.

Основной морфологический субстрат болезни - **генерализованный сыпнотифозный васкулит**. В начале заболевания происходят набухание, деструкция и слущивание эндотелия.

Возникает **деструктивный эндоваскулит**. В артериолах и капиллярах в очагах деструкции образуются тромбы (**деструктивный эн-дотромбоваскулит**). Затем нарастает пролиферация эндотелиальных клеток, перицитов (**деструктивно-пролиферативный эндотромбоваскулит**). В стенках сосудов возникают лимфоидные инфильтраты, включающие единичные нейтрофилы. Очаги эндо- и периваскулярной инфильтрации имеют вид узелков - **сыпнотифозные гранулемы Попова**, впервые описаны им в ЦНС в 1875 г. Эти гранулемы - наиболее типичный признак сыпного тифа. Их обнаруживают во всех органах, за исключением печени, селезенки, лимфатических узлов и костного мозга, в разных органах они могут иметь особенности. Сыпнотифозная экзантема также связана с васкулитом и формированием гранул. При тяжелом течении преобладают некротические васкулиты со множественными геморрагиями.

В мозговых оболочках возникает серозный менингит с развитием отека, полнокровия, незначительной инфильтрации их ткани. В головном мозге на фоне нарушений микроциркуляции (гиперемия, стазы) на 2-й нед заболевания находят сыпнотифозные гранулемы. Они локализуются в сером веществе продолговатого мозга и моста, в области ножек мозга, подкорковых узлов, задней доли гипофиза. Развивается также дистрофия нейронов, периваскуляр-ные инфильтраты из лимфоцитов и плазмоцитов. Такие изменения типичны для энцефалита, они исчезают на 6-й нед заболевания. В симпатической

нервной системе проявляются сходные воспалительные изменения с более выраженным поражением нейронов (ганглионит).

В сердце развивается интерстициальный миокардит с очаговой инфильтрацией стромы лимфоцитами, плазмócитами и формированием гранулем. Реже воспаление носит диффузный характер. Возможно поражение артерий крупного и среднего калибра с развитием некроза эндотелия, реже - поражение мышечной оболочки и тромбоз. Это вызывает нарушения гемодинамики в различных органах с развитием гангрены, инфарктов, кровоизлияний.

В эндокринных железах отмечаются межучточное воспаление, васкулиты, гранулемы, в мозговом веществе надпочечников - очаги некрозов и кровоизлияния.

Осложнения. Поражение прессорных систем и миокарда у больных вызывает стойкую гипотонию. Часто развиваются трофические нарушения в коже и подкожной клетчатке, где от незначительного давления возникают очаги некроза - пролежни, олеогранулемы (после инъекций). Поражение шейных симпатических узлов и угнетение секреции слюнных желез являются причинами вторичного инфицирования (гнойный отит, паротит, пневмония, сепсис).

Прогноз неблагоприятный. Смерть больных наступает от острой сердечной недостаточности и осложнений, связанных с изменениями в ЦНС и сосудах. Наивысшую летальность наблюдают у людей старше 40 лет. У детей сыпной тиф протекает легко, летальность низкая. Смертность при отсутствии лечения составляет 10-60%.

Пятнистая лихорадка Скалистых гор

Пятнистая лихорадка Скалистых гор - риккетсиоз, передаваемый с помощью клещей американского континента. После укуса клеща во входных воротах образуется маленький струп. Риккетсии проникают в кровь, возникают виремия и специфическое поражение эндотелия сосудов, где возбудители размножаются. Возникает генерализованный васкулит, проявлением которого является геморрагическая сыпь на коже. Микроскопически в элементах сыпи видны микроциркуляторные сосуды с фибриноидным некрозом стенок, пери-васкулярно - гранулематозное воспаление с отложением фибрина и развитием некроза, напоминающее сыпнотифозное. Васкулит приводит к тромбозу, особенно в мелких сосудах пальцев, а также во внутренних органах.

Осложнения. В головном мозге тромбоз более крупных артериол вызывает демиелинизацию нервной ткани и инфаркты мозга. В легких возможны пневмониты, на фоне которых нередко присоединяется вторичная инфекция. Прогноз в целом благоприятный.

Ку-лихорадка

Ку-лихорадку (крымскую, или среднеазиатскую) вызывают коксиеллы. Это заболевание, как и другие риккетсиозы, поражает сосуды микроциркуляторного русла. Во внутренних органах, в том числе в селезенке, печени, костном мозге, возникают периваскулярные, в основном, макрофагальные гранулемы. Характерно развитие интерстициальной пневмонии, сходной с вирусной пневмонией.

Болезнь Лайма

Болезнь Лайма - инфекционное природно-очаговое трансмиссивное заболевание с преимущественным поражением кожи, суставов, нервной системы и сердца. Его вызывают спирохеты *Borrelia burgdorferi* и передают клещи. Заболевание склонно к хроническому рецидивирующему течению. Название связано с городом Лайм в США, где в 1975 г. впервые была зарегистрирована вспышка болезни.

Эпидемиология. Источник заболевания - различные грызуны, на них паразитирует лесной клещ *Ixodes ricinus*, распространенный на значительной территории России. Он имеет два пика активности: весной и в конце лета - начале осени. При укусе клещом грызуна спирохеты попадают в кишечник клеща, затем в его гемолимфу и оказываются в его слюнных железах. Укус человека зараженным клещом вызывает болезнь. Образуются антитела к спирохетам, однако возбудители могут длительно присутствовать в организме, меняя свои антигенные детерминанты (это - одна из причин хронизации заболевания).

Патогенез. Входные ворота - кожа в месте укуса, куда проникают спирохеты со слюной клеща. Здесь развивается первичная эритема, а спирохеты начинают размножаться в дерме. На этом возможно завершение **первой стадии** болезни. Если этого не происходит, через 4-5 нед возбудители

распространяются по кровеносным и лимфатическим сосудам. Развивается **вторая стадия** болезни с поражением других участков кожи (вторичная кольцевидная эритема), а также опорно-двигательного аппарата, нервной и сердечнососудистой систем. Вырабатываемые антитела покрывают спирохеты, что способствует фагоцитозу и уничтожению возбудителей. Однако некоторые спирохеты избегают действия антител, проникая в эндотелиальные клетки сосудов головного мозга. Через 2-3 года наступает **третья стадия** заболевания с диссеминацией возбудителя, поражением суставов и ЦНС. Иммунная система больного образует антитела к стрессорным белкам возбудителя (белкам теплового шока), проявляющим перекрестную реактивность с тканями хозяина.

Патологическая анатомия. В области укуса и первичной эритемы в дерме вокруг сосудов образуется очаговый лимфогистиоцитарный инфильтрат с наличием плазмочитов и эозинофилов, напоминающий фолликул. Эпидермис не поражен. При вторичной эритеме аналогичные изменения возникают в разных участках тела. Развиваются серозный менингит, неврит черепных нервов, особенно лицевого, радикулоневрит, миокардит, нередко с тяжелой аритмией, перикардит, перикардит. Возможны воспалительные изменения структур глаза, гепатит, миозит, генерализованная лимфаденопатия, гломерулонефрит с гематурией и протеинурией. В 3-й стадии, протекающей до 10 лет и более, развиваются моноартриты, чаще коленных суставов, и полиартрит. При этом вначале изменения синовиальной оболочки напоминают изменения при ревматоидном артрите. Нарастает лимфоплазмочитарная инфильтрация, формируются «луковичные структуры». На поздних стадиях артрита на хрящевых поверхностях суставов возникают изъязвления и дефекты, способствующие развитию анкилоза. Кроме того, у больных возможны хронический энцефалит и энцефаломиелит, нередко приводящие к деменции или задержке умственного развития детей. В поздний период болезни могут развиваться хронический атрофический дерматит и поздние неврологические изменения: церебральный васкулит, полинейропатия и др.

Прогноз. Излечение происходит на начальных стадиях болезни при своевременном лечении. Во 2-й и в 3-й стадиях полное выздоровление невозможно.

ВИЧ-инфекция и СПИД

ВИЧ-инфекция связана с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) из рода ретровирусов, поражающим лимфоциты, макрофаги и нервные клетки. Заболевание проявляется медленно прогрессирующим иммунодефицитом, от бессимптомного носительства до смертельных заболеваний.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) - вторичный синдром иммунодефицита, возникающий в результате ВИЧ-инфекции. Характерно полное угнетение иммунной системы, развитие оппортунистических инфекций, вызываемых условно-патогенными возбудителями, и опухолей (см. гл. 7).

Этиология. Возбудители - вирусы ВИЧ

рода *Retrovirus* подсемейства *Lentivirinae* семейства *Retroviridae*. Известны 2 типа вируса:

- ВИЧ-1 - основной возбудитель ВИЧ-инфекции и СПИДа в мире;
- ВИЧ-2 - менее вирулентный вирус, основной возбудитель СПИДа в Западной Африке.

Эпидемиология. Источник инфекции - человек в любой стадии заболевания. Вирус выделяют из крови, спермы, влагалищного секрета, слюны и других биологических жидкостей. Пути передачи - половой, парентеральный, трансплацентарный.

Выделены *группы риска*: гомосексуальные и бисексуальные мужчины (43%), наркоманы, вводящие наркотические вещества внутривенно (31%), гетеросексуалы (10%), реципиенты крови и ее компонентов, трансплантируемых органов (2%), больные гемофилией (1%), гетеросексуальные партнеры больных ВИЧ-инфекцией, дети, чьи родители принадлежат к одной из групп риска.

Клиническая картина. ВИЧ-инфекция имеет следующие клинические стадии.

- **Стадия сероконверсии** - начало острого заболевания. Инкубационный период - от нескольких недель до нескольких месяцев после инфицирования. Его продолжительность зависит от путей и характера заражения, инфицирующей дозы, состояния иммунной системы на момент заражения. В крови можно обнаружить вирус и вирусные антигены при отсутствии специфических антител. Вирусемия достигает

пика к 10-20 сут после заражения и продолжается до появления специфических антител. После этого происходит резкое уменьшение количества вирусов (у большинства инфицированных ВИЧ-1 - через 3-6 мес после заражения). Затем у 50-90% больных отмечают симптомы, напоминающие инфекционный мононуклеоз или простуду (головная боль, лихорадка, кожная сыпь, лимфаденопатия), спонтанно исчезающие в течение нескольких недель.

- **Бессимптомная стадия.** Пациенты отмечают увеличение всех групп лимфатических узлов и головную боль.

- **Ранняя симптоматическая стадия ВИЧ-инфекции** длится 3-5 лет. Характерны лихорадка, повышенная потливость ночью, общая слабость, хроническая диарея, генерализованная лимфаденопатия, головная боль при отсутствии специфических или оппортунистических инфекций. Затем развиваются кандидоз ротовой полости, лейкоплакия слизистой оболочки полости рта, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, пиодермия и заболевания периодонта.

- **Поздняя симптоматическая стадия ВИЧ-инфекции (преСПИД)** длится несколько лет. При прогрессирующем уменьшении числа CD4⁺-Т-лимфоцитов на фоне умеренного иммунодефицита возрастает риск развития оппортунистических инфекций.

- **Стадия прогрессирования заболевания (стадия СПИДа)** длится около 2 лет. Характерно полное нарушение функций иммунной системы и развитие оппортунистических инфекций. Уровень специфических антител снижен, количество вирусных антигенов нарастает. Прогрессирует истощение у взрослых и задержка развития у подростков. Развиваются неврологические заболевания и психические расстройства, саркома Капоши, лимфоцитарные интерстициальные пневмониты у подростков и детей. Сочетание различных инфекций и опухолей придает картине СПИДа выраженную полиморфность.

Патогенез. При заражении вирус попадает в кровь непосредственно, например, при инъекции, гемотрансфузии или через поврежденную слизистую оболочку половых путей. Вирус избирательно связывается с активированными CD4⁺-клетками (Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, другими клетками, экспрессирующими CD4⁺-подобные молекулы), он использует молекулу CD4⁺ в качестве рецептора. Эти клетки распознают вирусный антиген и выполняют функции Т-хелперов/амплификаторов. При заражении моноциты и макрофаги не гибнут, а становятся средой обитания и репродукции возбудителя. Основным резервуаром ВИЧ - лимфоидные ткани, в них возбудитель постоянно размножается.

В пато- и морфогенезе заболевания также выделяют несколько стадий, которые не противоречат клиническим стадиям, а объединяя часть из них, объясняют клиническую картину ВИЧ.

- **Ранняя вирусемическая стадия (бессимптомная).** Защитные системы организма сдерживают репродукцию возбудителя. Появление вирусных гликопротеинов в мембране зараженных Т-клеток запускает иммунные механизмы, направленные против этих клеток (активация Т-киллеров и реакции антителозависимой цитотоксичности). Репликация вируса незначительна. Происходит временное уменьшение общего количества CD4⁺-лимфоцитов, но нарастает количество циркулирующих ВИЧ-инфицированных CD4⁺-Т-лимфоцитов.

- **Стадия иммуносупрессии.** Накопление неинтегрированной вирусной ДНК в цитоплазме инфицированных клеток вызывает бурную репликацию ВИЧ и гибель клеток. ВИЧ инфицирует клетки-предшественники в тимусе и костном мозге, что снижает регенерацию и уменьшает пул CD4⁺-Т-лимфоцитов. Инфицированные моноциты могут взаимодействовать с незараженными CD4⁺-макрофагами и Т-лимфоцитами, образуя синцитий и способствуя прямой передаче вируса от клетки к клетке. Это сокращает число жизнеспособных циркулирующих CD4⁺-Т-лимфоцитов. Усиление репликации ВИЧ, выход вирусов из зараженных клеток вызывают вторую волну вирусемии, CD4⁺-Т-лимфоциты погибают. Это происходит за 14-16 мес до появления симптоматики СПИДа. Со второй волной вирусемии совпадает падение уровня антител.

- **Терминальная стадия.** Происходят уменьшение вирусемии и титров антител, общее сокращение CD4⁺-клеточной популяции и быстрый переход в СПИД.

Развитию СПИДа предшествует падение активности Th1-субпопуляции Т-клеток и дисбаланс между субпопуляциями клеток Th1- и Th2-. Дефицит клеток-хелперов приводит к снижению активности цТЛ и

НК-клеток. Ответ В-клеток тоже ослабевает по мере сокращения Th2-субпопуляции. Развитие этих иммунных реакций ингибирует образование циркулирующих иммунных комплексов из антител и вирусных антигенов. У ВИЧ-инфицированных моноцитов нарушены хемотаксис, синтез ИЛ и другие функции. Дефицит Т-хелперов угнетает гуморальные иммунные реакции. В-лимфоциты пребывают в состоянии постоянной поликлональной активации. Они синтезируют антитела к антигенам ВИЧ с низкой специфичностью, перекрестно реагирующие с ядерными, тромбоцитарными и лимфоцитарными аутоантигенами, что стимулирует *аутоиммунные реакции*.

Одновременно функционируют механизмы, позволяющие ВИЧ избегать иммунологического контроля. Прежде всего это 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. Кроме того, этому способствует интеграция генома ВИЧ в ДНК хозяина при минимальной экспрессии вирусных генов.

Патологическая анатомия. Типичны изменения в лимфатических узлах, ЦНС, органах дыхания и пищеварения, коже, а также появление опухолей - саркомы Капоши и лимфомы. Эти изменения возникают начиная со второго периода болезни.

Лимфатические узлы увеличены, в них характерна гиперплазия лимфоидных фолликулов и их герминативных центров, что отражает неспецифическую активацию В-клеток. В третьем периоде, при полном истощении лимфоидной ткани, лимфатические узлы резко уменьшены, их находят с трудом. У больных развивается ВИЧ-энцефаломиелит. Очаги размягчения обнаруживают в белом веществе и подкорковых узлах, чаще в боковых и задних столбах спинного мозга. Микроскопически характерны микроглиальные узелки, многоядерные симпласты, содержащие частицы ВИЧ, в белом веществе - вакуолизация клеток глии и демиелинизация.

У 40% больных ВИЧ-инфекцией развиваются опухоли, преимущественно саркома Капоши. У больных СПИДом она имеет злокачественный характер с генерализацией процесса, поражением лимфатических узлов, ЖКТ, легких и других внутренних органов. Макроскопически саркома Капоши выглядит как багрово-красные пятна, изъязвленные бляшки и узлы на коже дистальных отделов нижних конечностей. Микроскопически опухоль состоит из хаотично расположенных тонкостенных сосудов и пучков веретенообразных клеток. В строме часто видны кровоизлияния и скопления гемосидерина. При самопроизвольном рубцевании на месте опухоли остаются депигментированные пятна. Лимфомы у больных СПИДом возникают реже (преимущественно В-клеточные и лимфома Беркитта).

Прогноз неблагоприятный. Смерть наступает от оппортунистических инфекций и генерализации опухолей. Летальность - 100%.

ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

Оппортунистическими называют инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами. Для них характерны тяжелое рецидивирующее течение, склонность к генерализации, устойчивость к лечению.

Возбудители оппортунистических инфекций - простейшие (пневмоцисты, токсоплазмы, криптоспоридии), грибы (кандиды, криптококки), вирусы (цитомегаловирусы, вирусы герпеса, медленных инфекций), бактерии (*M. avium*, *M. intracellulare*, легионеллы, сальмонеллы), энтеробактерии. При снижении резистентности организма они способны проникать в ткани и вызывать в основном гастроэнтериты, инфекции мочевыводящих путей, иногда сепсис. При прогрессирующем уменьшении числа CD4⁺-Т-лимфоцитов риск возникновения оппортунистических инфекций возрастает.

Герпетическая инфекция

Герпетическую инфекцию вызывает группа вирусов, патогенных для человека и животных. Среди них наиболее известны вирусы простого герпеса 1 (ВПГ 1) и 2 (ВПГ 2), входящие в подсемейство *Alphaherpesviruses* и поражающие почти каждого человека.

Этиология. Единственный резервуар ВПГ 1 и ВПГ 2 - человек. Для возникновения первичной инфекции необходим прямой контакт с отделяемым образующихся пузырьков или слюной, например, при поцелуях. Показано, что инфицирование ВПГ 1, вызывающим *herpes labialis*, происходит в раннем

возрасте, а ВПГ 2, поражающим половые органы, - после начала половой жизни. Передача ВПГ 2, вероятно, возможна со спермой. Перинатальное заражение происходит при прохождении плода по родовым путям, однако вирус способен инфицировать плод и в матке, что обусловлено дефектами амниотической оболочки или возможностью вируса проникать сквозь нее. При внутриутробном заражении возникает риск развития микроцефалии и пороков органов у плода. Инфицирования можно избежать при родоразрешении путем кесарева сечения.

Патогенез. Для проникновения возбудителя необходимо его попадание на слизистые оболочки, после чего он проникает в эпителиальные клетки и в них размножается. Затем, мигрируя из первичного очага, возбудители попадают в сенсорные ганглии (ВПГ 1 - в тройничный, а ВПГ 2 - в поясничный узлы), где длительно циркулируют. У инфицированных людей серологические пробы, выявляющие ВПГ, позитивны пожизненно (латентная инфекция). Клинические проявления заболевания возникают часто, но не у всех инфицированных лиц. Пусковыми механизмами являются переохлаждение, избыточная инсоляция, менструации, нарушения обмена веществ, стрессовые ситуации. Оба вируса вызывают аналогичные поражения, однако их локализация зависит от типа возбудителя.

Клинико-морфологические проявления. Выделяют врожденную и приобретенную, локализованную и генерализованную формы герпеса.

- **Локализованная форма, или простой герпес,** наиболее часто поражает красную кайму губ, кожу лица, слизистую оболочку ротовой и носовой полостей, конъюнктиву глаз, половые органы. Первичный герпетический гингиво-стоматит часто вызывает дисфагию и лихорадку. У детей в возрасте 1-3 лет чаще наблюдают стоматит с образованием характерных афт и лимфангитом. В области поражения возникают припухлость, покраснение с последующим образованием множества мелких пузырьков, кожа вокруг них отечна и ги-перемирована. Пузырьки заполнены серозным, реже - серозно-геморра-гическим экссудатом, при их малейшем травмировании образуются эрозии или язвочки. При подсыхании пузырьков возникает корочка, позже отпадающая. Микроскопически видны баллонная дистрофия, некроз эпителия, скопление серозного экссудата в эпидермисе. В дерме - гиперемия сосудов, отек, периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, по периферии очагов поражения - скопления гигантских клеток. Характерны внутриядерные базофильные включения, окруженные зоной просветления (*тельца Каудри*). При электронной микроскопии выявляют капсиды вируса в ядрах и цитоплазме пораженных клеток. При гибели клеток происходит высвобождение вирусных частиц. Выздоровление обычно наступает через 7-10 сут. Однако может быть рецидивирующий *herpes labialis*, который протекает в виде рецидивов, обычно после переохлаждения. Заболевание часто вызывает общее недомогание или лихорадку, иногда носит генерализованный характер. Иногда при простом герпесе развиваются герпетические кератиты, которые могут быть первичными и рецидивирующими. Последние могут вызвать необратимую потерю зрения вследствие развития дендритных язв роговицы, особенно в области зрачка.

- **Генерализованная форма герпеса.** При гематогенной генерализации или распространении инфекции периневрально может развиваться острый герпетический менингоэнцефалит с демиелинизацией нервных волокон, вызываемый ВПГ 2. Заболевание диагностируют редко. У больных отмечают сначала психические, а затем неврологические нарушения. Летальность составляет 80-90%, у выживших часто развивается слабоумие. Макроскопически мозговые оболочки отечны, гиперемированы, головной мозг дряблый, с очагами серого размягчения. В области височных долей полушарий иногда видны кисты, заполненные серо-розовой кашицеобразной массой. Размеры очагов поражения - от микроскопических до крупных, вплоть до тотального поражения, чаще в сером веществе полушарий, реже - в базальных ядрах. Микроскопически в мозговых оболочках, помимо отека, наблюдается незначительная лимфоцитарная инфильтрация. В веществе мозга выявляются продуктивные васкулиты и тромбоваскулиты сосудов микроциркуляторного русла, диапедезные кровоизлияния, множественные колликвационные некрозы. При электронной микроскопии видны внутриядерные включения вирусных частиц в нейронах. Иммунофлюоресценция обнаруживает антигены ВПГ 2. Затяжное, хроническое течение заболевания с обострениями приводит к гидроцефалии. При этом наряду со свежими очагами некрозов заметны кисты, очаги обызвествлений и глиальные рубцы.

- **Генитальный герпес** протекает с характерными поражениями половых органов. Тяжелые случаи вызывают общее недомогание и лихорадку. Поражения обычно исчезают через 10-14 дней, но часто рецидивируют.

- Врожденная форма герпеса может быть локальной и генерализованной.

- Врожденная локальная слизисто-кожная форма проявляется распространенной везикулярной сыпью с постоянным появлением новых элементов в течение 1-1,5 мес. Бывает поражена вся кожа, слизистые оболочки ротовой и носовой полостей, дыхательных путей, конъюнктивы глаз. Возможен регионарный лимфаденит.

- Врожденный генерализованный герпес протекает с поражением многих органов и ЦНС, в большинстве случаев без поражений кожи и слизистых оболочек. Типичны изменения печени - она увеличена, пестрая на разрезе с желтоватыми мелкими очагами некрозов. В коре надпочечников - геморрагии, в легких - мелкоочаговая пневмония, в головном мозге - мелкие очаги некроза, реже - гидроцефалия, очаговый глиоз. Дистрофию паренхимы и очаги некрозов находят в селезенке, почках, надпочечниках, костном мозге, легких. По периферии некрозов - незначительная лимфоцитарная инфильтрация. **Осложнения:** присоединение вторичной инфекции, иридоциклит и отслойка сетчатки при поражении конъюнктивы. Реже наблюдают герпетическую экзему (герпетиформные поражения Капоши) с появлением герпетических пузырьков на месте предшествующей экземы.

Прогноз зависит от формы поражения. Наиболее тяжело протекает врожденный герпес (при генерализованной форме летальность до 80%, при изолированном поражении ЦНС - 50%). При слизисто-кожных формах прогноз благоприятный.

Пневмоцистная инфекция

Пневмоцистная инфекция - разновидность оппортунистической инфекции - развивается на фоне иммунодефицита в виде пневмонии (локальная форма) или в диссеминированной форме. Возникает у 43% больных ВИЧ-инфекцией, пациентов после трансплантации органов, а также у недоношенных детей, новорожденных с гипотрофией в течение первых 2 лет жизни.

Клиническая картина. Клинические проявления разнообразны и зависят от присоединения других инфекций.

Этиология. Возбудитель - *Pneumocystis carinii*, занимающий промежуточное положение между грибами и спорообразующими простейшими, его выявляют повсеместно. Источники заражения - человек, овцы, собаки, грызуны. Пути передачи - воздушно-капельный и вертикальный. *P. carinii* в 25-50% случаев - основной возбудитель спорадических интерстициальных пневмоний у пациентов с иммунодефицитами (исключение - пациенты с ВИЧ-инфекцией). Основным предрасполагающим фактором - иммунодефицитные состояния, в частности на фоне иммуносупрессивной терапии.

Патогенез точно не установлен.

Патологическая анатомия. Характерно развитие интерстициальной пневмонии. Гистологически в межальвеолярных перегородках находят инфильтрат из лимфоцитов, плазмочитов, макрофагов, в альвеолах - серозный экссудат, содержащий возбудителей. При помощи специальных методов выявляют цисты и спорозоиты *P. carinii*. Циста округлой формы, содержит 8 спорозоитов - клеток овальной формы размером 2-3 мкм, окруженных слизистой капсулой.

Прогноз неблагоприятный, особенно при диссеминации процесса. Смерть наступает от осложнений - дыхательной недостаточности, пневмоторакса.

Аспергиллез

Аспергиллез - заболевание, связанное с плесневыми грибами рода *Aspergillus*, вызывающими аллергию у здоровых людей и тяжелую пневмонию у пациентов с лейкоцитопенией. Патогенное действие грибов обусловлено их токсинами. Один из токсинов стимулирует синтез IgE и поэтому способствует развитию аллергии на плесень по типу гиперергической реакции III и IV типов. Иногда возникает легкий аллергический альвеолит («легкие пивоваров») при заселении грибами слизистой оболочки бронхов. Возможно развитие бронхиальной астмы, хронических обструктивных болезней легких. Нередко грибы заселяют туберкулезные каверны и бронхоэктазы, образуя скопления (аспергилломы). Вокруг них возникают умеренно выраженное хроническое воспаление и фиброз тканей. У таких больных наблюдают повторные эпизоды кровохарканья.

У лиц со снижением иммунитета возможно развитие инвазивного аспергиллеза. Из первичного очага в легких инфекция распространяется гематогенно. В процесс бывают вовлечены клапаны сердца, головной мозг, почки и, повторно, сами легкие. В легочной ткани обнаруживают очаги некроза, вокруг них - серозно-геморрагическое воспаление. В головном мозге возникают геморрагические инфаркты.

Кандидоз

Кандидоз - грибковое заболевание, возникающее у ослабленных пациентов с нейтрофильной лейкоцитопенией, а также дефектами Т-клеточного иммунитета. Кандидоз нередко возникает у больных с полиэндокринной недостаточностью (гипопаратиреозом, гипотиреозом, снижением функций надпочечников). При лейкозах с лейкопенией, иммуносупрессивном лечении при трансплантации органов возникает тяжелый диссеминированный кандидоз.

Патологическая анатомия. Поражения могут быть местными и генерализованными. Лучше всего грибы растут на влажных и теплых поверхностях тела. Кожно-слизистые формы кандидоза диагностируют у больных СПИДом, но наиболее часто они вызывают вагиниты, стоматиты. При этом на слизистых оболочках возникают поверхностные белесоватые бляшки, пятна или налеты («молочница»), их легко отделить, после чего видна красная воспаленная поверхность. Из полости рта грибы могут распространяться в пищевод. Характерны экзематозные поражения влажных зон кожи: между пальцами, в паховых складках, под молочными железами, в области заднего прохода и половых органов. Микроскопически в участках поражения наблюдают острое или хроническое воспаление, нередко с образованием мелких абсцессов и небольших гранул. При тяжелых иммунодефицитах грибы образуют в ткани почек микроабсцессы, иногда возбудители видны в капиллярах клубочков. При прямом попадании грибов в кровоток, например, у больных наркоманией, возможно развитие эндокардита с рыхлыми наложениями на створках клапанов, особенно аортального. Кандидозные поражения легких протекают с образованием множественных очагов некроза и геморрагической перифокальной пневмонией. При гематогенной диссеминации возбудителей могут возникать менингит, абсцессы головного мозга и печени, множественные подкожные абсцессы, остеомиелит, артриты, энтерит.

Псевдомонадные инфекции

Псевдомонадные инфекции вызывает *Pseudomonas aeruginosa* - синегнойная палочка, ее относят к грамположительным коккам. Эта оппортунистическая инфекция - третья по частоте и значимости причина внутрибольничных инфекций. Она осложняет течение муковисцидоза, ожоговой болезни и других состояний со снижением иммунитета. У наркоманов синегнойная палочка вызывает эндокардит и остеомиелит. У ослабленных больных возбудитель вызывает очаговую некротизирующую геморрагическую пневмонию со скоплениями микроорганизмов в участках поражения.

При муковисцидозе (кистозном фиброзе легких и других органов) синегнойная палочка способствует развитию очаговой пневмонии с гиперпродукцией слизистых желез бронхов и бронхиол. Это приводит к образованию в мелких бронхах слизистых пробок, расширению их просветов, постепенному развитию бронхоэктазов и пневмофиброза.

ПРИОННЫЕ ИНФЕКЦИИ

Прионные инфекции - новый вид возбудителей, открытых в 1982 г. американским биологом С. Прюзином. Прионы по своему строению наиболее простые из известных агентов - они состоят только из измененных белковых молекул хозяина и лишены нуклеиновых кислот. Патогенные прион-протеины (PrP) являются мутантной формой нормального приона протеина, который имеется у всех млекопитающих. Это сиалогликопротеид, кодируемый геном, расположенным в 20-й хромосоме. У человека он состоит приблизительно из 254 аминокислот и входит в состав наружных клеточных мембран, где удерживается гликолипидом. PrP устойчив к различным физико-химическим воздействиям. Самая высокая концентрация протеин-приона выявлена в нейронах ЦНС, так как он необходим для синаптической функции, но его могут синтезировать и многие другие клетки организма.

Протеин-прион существует в двух формах:

- PrP^C - нормальный, неинфекционный клеточный протеин-прион, имеющийся в головном мозге;
- PrP^{Sc} (от *scrapie* - болезнь овец) - патологическая инфекционная изо-форма, которая накапливается в головном мозге людей и животных, страдающих спонгиозной трансмиссивной энцефалопатией.

У человека известны 2 группы заболеваний, вызываемых PrP:

- спонгиозные трансмиссивные энцефалопатии;
- спонгиозный миозит с прион-ассоциированными включениями. **Клиническая картина.** Клиника всех форм прионных спонгиозных энце-

фалопатий характеризуется разнообразной неврологической симптоматикой, обусловленной вакуолизацией и гибелью нейронов. Типичными признаками инфекции являются:

- расстройства чувствительной сферы - амнезия, потеря и извращение чувствительности, выпадение функций органов чувств;
- нарушения в двигательной сфере - атаксия, паралич, атрофия мышц, в том числе дыхательных;
- нарушения психики - утрата профессиональных навыков, депрессия, сонливость, агрессивность, снижение интеллекта, вплоть до развития деменции.

Существенно то, что при этом нет признаков воспаления, нет каких-либо изменений в анализах крови или в спинномозговой жидкости, ни прямых, ни косвенных тестов, позволяющих поставить диагноз. Энцефалограмма также не специфична. Клинический диагноз подтверждается только при биопсийном исследовании ткани ЦНС.

Патогенез. Прионные заболевания являются одновременно инфекционными и наследственными заболеваниями. Человек может быть инфицирован прионами двумя способами: либо с помощью наследственной передачи по аутосомно-доминантному типу, либо через передачу инфекционного агента алиментарным или ятрогенным путем. Путь инфицирования играет важную роль в патогенезе болезни и по значимости распределяется следующим образом: интрацеребральный, внутривенный, интраперитонеальный, подкожный и оральный. Важное значение имеет доза инфекта. Так, для заражения оральным путем доза прионов должна быть в 200 тыс. раз больше, чем для заражения интрацеребральным путем.

При попадании в организм PrP-Sc сначала появляются в клетках лимфоретикулярной системы, в первую очередь в В-клеточных зонах миндалин, тимуса, лимфатических узлов и особенно селезенки. Здесь происходит частичная репликация прионов. Из органов иммуногенеза прионы по нервам достигают ближайших аксонов, где происходит их значительная репликация. При достижении критической концентрации PrP-Sc продвигаются к спинному, а затем к головному мозгу. Патологические изменения в головном мозге начинаются на 25-й неделе после заражения, но клинические признаки болезни появляются на 34-й неделе. Отсюда понятна трудность ранней диагностики заболевания и опасность передачи инфекции с продуктами питания.

Репликация прионовых агентов происходит как в нейронах, так и в глиальных элементах, главным образом в астроцитах. Они накапливаются во вторичных лизосомах, богатых фосфолипидами. После повреждения лизосом и гибели клеток PrP-Sc заселяют другие клетки ЦНС.

Патологическая анатомия. Макроскопически при прионных энцефалопатиях отмечается незначительное уменьшение массы головного мозга, иногда - умеренная атрофия мозговых извилин, обычно при более длительном течении заболевания.

Микроскопически прионные энцефалопатии характеризуются 4 специфическими признаками:

- спонгиозными изменениями;
- снижением количества нейронов;
- астроцитозом;
- формированием амилоидных бляшек.

При спонгиозной энцефалопатии в нейроне всех слоев коры головного мозга и в нейронах появляется множество овальных вакуолей (**спонгиоз**) диаметром 1-50 мк, расположенных группами, иногда - отдельно. В некоторых из них выявляется мелкая зернистость. Вакуоли могут сливаться, образуя микрокисты, в результате чего нарушается цитоархитектоника коры. Спонгиоз появляется также в

аммоновых рогах, по ходу зубчатой субстанции, в области подкорковых ядер, таламусе и коре мозжечка. Вовлечение в процесс мозжечка особенно характерно для прионной спонгиозной энцефалопатии. В результате прогрессирующей вакуольной дистрофии уменьшается количество нейронов, особенно в III-VI слоях. Некоторые нейроны сморщены, гиперхромны. Одновременно отмечается пролиферация глиальных элементов, нарастает астроцитоз, однако в астроцитах также прогрессирует гидропическая дистрофия, хотя и не столь выраженная, как в нейронах. Степень выпадения нейронов коррелирует с длительностью заболевания. При этом миелиновые волокна коры сохраняются.

По мере увеличения длительности спонгиозной энцефалопатии развивается коллапс цитоархитектоники коры головного мозга с небольшими вкраплениями сохранившихся нейронов. В базальных ганглиях и в таламусе нарастает гибель нейронов в сочетании с прогрессирующим глиозом. В мозжечке отмечаются выраженные дистрофические изменения клеток зернистого слоя и клеток Пуркинье, приводящие их к гибели. Важным признаком прионных энцефалопатий является появление прион-протеиновых амилоидных бляшек в виде округлых эозинофильных структур, окруженных бледно-розовым ореолом, которые отличаются по строению при различных прионных инфекциях. Особенно часто их обнаруживают в мозжечке.

В спинном мозге лишь иногда отмечают значительное уменьшение количества мотонейронов. В периферических нервах, несмотря на высокую концентрацию PrP-Sc, выраженных структурных изменений не возникает.

Группа прионных подострых трансмиссивных спонгиформных энцефалопатий человека включает:

- болезнь Крейтцфельда-Якоба;
- синдром Гертсмана-Страусслера-Шейнкера;
- синдром «фатальной семейной бессонницы»;
- болезнь Куру;
- хроническую прогрессирующую энцефалопатию детского возраста или болезнь Альперса.

Болезнь Крейтцфельда-Якоба

Заболевание представляет собой подострую энцефалопатию, которая характеризуется медленной прогрессирующей гибелью нейронов головного мозга и быстрым развитием деменции, пирамидальными и экстрапирамидальными симптомами. Встречается с частотой 1:1 000 000, заболевают обычно взрослые. Как правило, заражение происходит при употреблении в пищу мяса коров, больных этой болезнью. Заболевание от человека человеку возможно при введении гормонов роста, экстрагированных из гипофиза человека, а также при пересадке роговицы глаза.

Патологическая анатомия заключается в диффузной атрофии коры головного мозга со спонгиозными изменениями, особенно в неокортексе, а также в распространенной гидропической дистрофии нейронов и реактивной пролиферации астроцитов (глиоз). На разрезе видны очаги размягчения вещества мозга, иногда полости, заполненные кашицеобразным содержимым.

Болезнь Крейтцфельда-Якоба встречается в 3 формах:

- sporadической, развивающейся в 85-90% случаев;
- семейной, составляющей 10-15%;
- ятрогенной, частота которой не установлена.

Кроме того, предлагается выделить еще новую атипичную форму болезни Крейтцфельда-Якоба (nv-CID), но этот вопрос еще не решен.

Синдром Герстмана-Страусслера-Шейнкера

Синдром Герстмана-Страусслера-Шейнкера - исключительно редкое семейное заболевание, которое передается по аутосомно-доминантному типу. Встречается у людей 40-50 лет и характеризуется

мозжечковой атаксией, расстройствами глотания и прогрессирующей деменцией в течение 6-10 лет, после чего наступает смерть.

Морфология. Морфологические изменения аналогичны изменениям при других спонгиозных энцефалопатиях. Отличительной особенностью является образование большого количества амилоидных бляшек, содержащих PrP-Sc, в коре мозга, но преимущественно в мозжечке. В нейронах наблюдаются нейрофибриллярные структуры.

Фатальная семейная бессонница

Фатальная семейная бессонница - наследственно обусловленная прион-ная болезнь. Если человек имеет патологический ген, то болезнь развивается обязательно, но степень ее выраженности может быть разной. Описанные выше морфологические изменения, в том числе и амилоидные бляшки, определяются главным образом в таламусе. В результате при засыпании снижается эффективность проведения импульсов через таламус. Кроме того, нарушаются другие циркадные ритмы, влияющие на кровяное давление, частоту сердечных сокращений, температуру тела и гормональные ритмы. Не вырабатывается слезная жидкость, снижается болевая чувствительность, развивается деменция, могут появляться галлюцинации.

Болезнь Куру

Болезнь Куру - неврологическое заболевание, встречающиеся только у членов племени горной местности Окапа и Форес (Папуа-Новая Гвинея), у которых до недавнего времени существовал каннибализм и сохраняются близкородственные связи. В этом племени от болезни Куру ежегодно погибают до 200 человек.

Морфология. Морфологические изменения соответствуют другим подострым прионным спонгиозным энцефалопатиям.

Болезнь Альперса

Болезнь Альперса - крайне редкая хроническая прогрессирующая энцефалопатия, сочетающаяся с поражением печени. Развивается в детском и юношеском возрасте и длится в среднем 8-12 мес. Заболевание является наследственным, может развиваться в пренатальном периоде. При этом наблюдаются микроцефалия, задержка внутриутробного развития, нарушение подвижности суставов. В более позднем возрасте заболевание наблюдается еще реже.

Морфология. Морфологически выявляются те же изменения, что и при других болезнях этой группы, но дистрофия и гибель нейронов, а также глиоз развиваются в основном в коре затылочной области, полосатого тела, отмечается склероз аммониевого рога, снижение клеток Пуркинье в мозжечке. В печени развиваются большие центролобулярные некрозы.

Спонгиозный миозит с прион-ассоциированными включениями

Спонгиозный миозит с прион-ассоциированными включениями - болезнь, при которой в мышечной ткани под микроскопом определяются включения - IBM (*inclusion-body myositis*). У больных отмечается медленно прогрессирующая слабость, сопровождающаяся миалгией. Иногда клиника молниеносна. Морфологически в мышечных клетках выявляются вакуоли, содержащие спиралевидные нити, представляющие амилоидоподобные филаменты. Иммуногистохимически нити состоят из прион-протеинов (PrP), Ab-пептидов и аполипопротеина E.

К группе риска заболеванием прионовыми инфекциями относятся ветеринарные и медицинские хирурги, патологоанатомы, работники мясоперерабатывающей промышленности, некоторые другие специалисты, контактирующие с потенциальными источниками инфекционного приона.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ПРОСТЕЙШИМИ И ГЕЛЬМИНТАМИ

Малярия

Малярия (от лат. *mala aria*) - заболевание человека, вызываемое простейшим внутриклеточным паразитом рода *Plasmodium* и характеризующееся преимущественным поражением ретикулярной ткани и

эритроцитов. Малярия - биоценоз, и для развития заболевания необходим промежуточный хозяин - комар рода *Anopheles*.

Этиология. Различные варианты болезни вызывают *P. falciparum* - возбудитель тропической малярии, *P. vivax* - причина трехдневной малярии, *P. malariae* - возбудитель четырехдневной малярии и *P. ovale* - возбудитель малярии типа трехдневной. Источник заражения - человек, страдающий малярией, его инфицированная кровь содержит мужские и женские половые клетки плазмодиев (**гаметы**). При укусе больной самкой комара *Anopheles* кровь попадает в ее желудок, где происходит половое развитие плазмодиев (**спорогония**). Гаметы проходят стадии от зиготы до спорозоитов, накапливающихся в слюнных железах насекомого. Во время сосания крови спорозоиты попадают в организм человека, где происходит их тканевое и эритроцитарное бесполое развитие (**шизогония**).

На поверхности спорозоитов есть белки, аналогичные сывороточным тромбоспондину и пропердину, к ним гепатоциты имеют рецепторы. Благодаря этому спорозоиты прикрепляются к гепатоцитам, проникают в них и быстро размножаются, проходя через стадии трофозоитов и шизонтов до тканевых мерозоитов. При разрушении гепатоцита освобождается около 30 тыс. мерозоитов. С помощью лектиноподобных молекул они связываются с сиаловыми остатками молекул гликофорина на поверхности эритроцита, выделяют протеазы и проникают в эритроциты, где происходит размножение. При этом с помощью ферментов мерозоиты гидролизуют гемоглобин, из его простетической части возникает малярийный пигмент, или гемомеланин.

Цикл эритроцитарной шизогонии при тропической, трехдневной и овале-малярии занимает 48 ч, а при четырехдневной - 72 ч. В эритроцитах паразиты проходят те же стадии развития с образованием эритроцитарных мерозоитов. Последние, разрушая эритроцит, выходят в кровь, большинство из них приобретает половую форму - гаметоцитов и становится добычей комаров, сосущих кровь зараженного человека.

При созревании внутри эритроцитов паразиты вырабатывают белки - секвестрины, формирующие на поверхности эритроцитов выступы - головки. Секвестрины посредством ICAM-1 связываются с эндотелием сосудов, благодаря чему происходит удаление зараженных эритроцитов из кровотока. Они попадают в селезенку, и незрелые паразиты погибают. Эритроциты, наполненные зрелыми шизонтами, не бывают изолированы в селезенке и вновь попадают в кровоток.

Эпидемиология. Малярию выявляют повсеместно, чаще в тропиках и субтропиках. Ежегодно в мире малярией заболевают около 250 млн человек, из них 1-1,5 млн погибают. Источник инфекции - больные люди, комар - ее резервуар. Механизм заражения - трансмиссивный. Возможно заражение при переливании инфицированной крови, использовании нестерильных инструментов, а также передача плазмодиев от матери к плоду при тропической малярии. Заболевание имеет сезонность, связанную с активностью комаров.

Малярия протекает остро в виде приступов и хронически.

Клиническая картина

- **Тропическая малярия.** Инкубационный период - 8-16 дней, его сменяет продромальный период. Через 2-3 дня внезапно возникают озноб, высокая лихорадка, головная боль, тахикардия, миалгия, артралгия, возбуждение, падает АД. Болезнь имеет характер приступов, обычно дневных, после чего в течение нескольких часов температура тела нормальна (апирексия). Появляются гепато- и спленомегалия, а также синдром диспепсии.
- **Трехдневная малярия** протекает относительно доброкачественно. Инкубационный период - 14 дней, но может достигать 6-14 мес. После продромального периода начинаются четко очерченные приступы: между 11 и 15 ч, через равные интервалы, длительность приступа - 5-8 ч, во время падения температуры - профузный пот. Период апирексии длится 40-43 ч. Без лечения продолжительность болезни - 4-5 нед, характерны ранние и поздние рецидивы.
- **Четырехдневная малярия.** Инкубационный период - 25-42 дня. Приступы лихорадки напоминают трехдневную малярию, но продолжаются в течение 13 ч каждые 4 дня. В организме возбудитель сохраняется десятки лет.

- **Малярия овале** сходна с трехдневной, но приступы лихорадки возникают ночью. Заболевание течет доброкачественно около 2 лет. Нередко спонтанное выздоровление.

Патогенез. Массивный внутрисосудистый гемолиз эритроцитов приводит к анемии и надпеченочной желтухе. Из эритроцитов попадают в кровоток шизонты паразита и гемомеланин. Шизонты вновь внедряются в эритроциты, а гемомеланин поглощают макрофаги, в результате возникают гемомеланоз и гемосидероз органов ретикулоэндотелиальной системы. При длительном течении малярии эти изменения приводят к склерозу органов. Разрушение эритроцитов с выделением в кровь эндопирогенов, накоплением в ней паразитов, продуктов их жизнедеятельности, выброс активированными макрофагами воспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО и других) вызывают характерную ин-термиттирующую лихорадку. Лихорадка возникает в момент выхода паразитов из эритроцитов. Интервалы между приступами лихорадки зависят от цикла развития плазмодия.

Начало заболевания острое, температура тела достигает 40-41,5 °С, затем резко падает до 35-36 °С, что сопровождается потрясающими ознобами. Наиболее важную роль в патогенезе малярии играют сосуды микроциркуляторного русла. При резком подъеме температуры расширение сосудов приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и падению АД. Этому способствует адгезия к эндотелию капилляров поврежденных эритроцитов (при тропической малярии), циркуляция в крови большого количества остатков эритроцитов, а также циркуляция и фиксация на стенках микроциркуляторных сосудов иммунных комплексов. В итоге происходят повреждение сосудов, плазморрагии, диапедезные кровоизлияния, повышение вязкости крови. Микроциркуляторные сосуды перестают проводить кровь вследствие пареза, возникают стазы эритроцитов, сладжи. После пареза сосудов развивается их спазм, способствующий образованию микротромбов. Это приводит к тяжелым ишемическим повреждениям внутренних органов, особенно головного мозга, печени и почек. Иногда при этом возникают малярийная кома, токсический шок и отек легких.

Существуют люди, устойчивые к малярийным плазмодиям. Это многие представители негроидной расы, не имеющие антигена группы *Duffy*, люди с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (паразиты лишены источника энергии), лица, страдающие различными гемоглобинопатиями (плазмодий не способен размножаться в дефектных эритроцитах). **Морфологическая картина** зависит от формы заболевания.

- **Трехдневная малярия.** Возникают анемия, надпеченочная (гемолитическая) желтуха, распадающиеся эритроциты попадают из кровотока в селезенку. Высвобожденный гемомеланин и фрагменты гемоглобина попадают в клетки ретикулоэндотелиальной системы и макрофаги, где происходит образование гемосидерина. Это приводит к увеличению печени (гепатомегалии), селезенки (спленомегалии), гиперплазии костного мозга, при этом органы становятся темно-серыми, почти черными. Масса селезенки возрастает до 3 кг. В острой стадии из-за полнокровия и гиперплазии ретикулярных клеток селезенка мягкая. При хроническом течении в ней происходят склеротические изменения и уплотнение. Печень при острой малярии увеличена, полнокровная, на разрезе темно-серого цвета, микроскопически видна гиперплазия звездчатых эндотелиоцитов, отложение в них гемомеланина и гемосидерина. При хроническом течении развивается выраженный фиброз печени. Костный мозг также темно-серого цвета. В почках - застойное полнокровие, в клубочках обнаруживают гемомеланин, а в канальцах - гемоглобиновые цилиндры. В миокарде могут возникать очаги ишемии и некроза.

- **Четырехдневная малярия** вызывает в органах практически те же изменения.

- **Тропическая малярия**, наряду с аналогичными изменениями во внутренних органах, имеет особенности, связанные с жизненным циклом паразита. У больных малярией в эндотелии, особенно мозговых сосудов, повышено содержание ICAM-1, рецепторов тромбоспондина и CD46. По этой причине происходит скопление пораженных эритроцитов в терминальных отделах микроциркуляторных сосудов и паразитарный стаз крови (рис. 16.18).

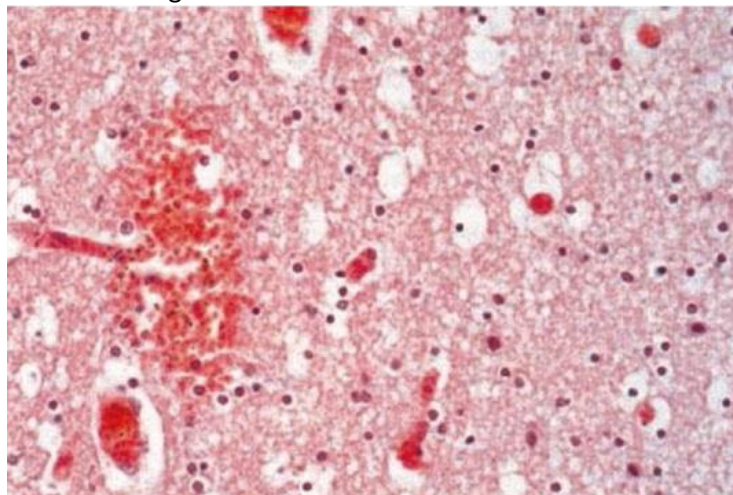


Рис. 16.18. Тропическая малярия. В сосудах головного мозга и эритроцитах - скопления шизонтов, стаз эритроцитов. Периваскулярный и перицеллюлярный отек. Окраска гематоксилином и эозином

Возникает ишемия, особенно опасная в головном мозге, так как при этом гибнут нейроны, возникают гранулемы из пролиферирующих олигодендро-глиоцитов и макрофагов (**гранулемы Дюрка**). Эти изменения мозга приводят к смерти 80% детей, страдающих тропической малярией. **Осложнения** особенно опасны при тропической малярии. Уже в первые дни возможна церебральная кома, а также инфекционно-токсический шок, приводящий к острой сердечной недостаточности. Прием хинина может вызвать массивный внутрисосудистый гемолиз эритроцитов с развитием гемолитической желтухи, нефроза с выделением мочи черного цвета. Возможно развитие острой почечной недостаточности, отека легких, отек и разрыв селезенки. При инвазии *P. malariae* бывают психотические расстройства, судорожный синдром, анурия, при хроническом течении болезни - развитие нефротического синдрома. При трехдневной малярии осложнения бывают редко. Смерть в основном наступает при тропической малярии, осложненной малярийной комой.

Амебиаз

Амебиаз (амебная дизентерия) - хроническое заболевание, вызываемое простейшими (*Protozoa*). Болеют в основном жители Азии и Южной Америки.

Этиология. Возбудитель заболевания - *Entamoeba histolytica*, паразит, попадающий в организм фекально-оральным путем. Цисты возбудителя имеют хитиновую оболочку, что позволяет им преодолевать кислую среду желудочного сока и проникать в просвет кишечника. Здесь из цист освобождаются трофо-зоиты (вегетативные формы), они размножаются, не причиняя вреда хозяину. Лишь одна из двух генетически различных форм *E. histolytica* вирулентна. Поэтому только 10% зараженных людей заболевают амебной дизентерией. Амеба выделяет лектин, гиалуронидазу и цистеинпротеиназы, поэтому способна разрушать клетки эпителия и межклеточный матрикс слизистой оболочки кишки.

Клиническая картина. Начало болезни острое. Воспалительно-язвенные процессы в кишечнике протекают с тенезмами, болью в животе, кровавым поносом до 15 раз в сутки, субфебрильной лихорадкой. Кал содержит стекловидную слизь, пропитанную кровью, и напоминает малиновое желе.

Патогенез. Длительность инкубационного периода - от недели до нескольких месяцев. Чаще бывают поражены слепая, восходящая и поперечная ободочная кишка, реже сигмовидная и прямая, возможно поражение червеобразного отростка. Тяжелые формы болезни вызывают полное поражение толстого кишечника. Амебы проникают в кишечные крипты, прикрепляются к эпителио-цитам, лизируют их, проникают в собственную пластинку слизистой оболочки и скапливаются в ее мышечной пластинке. Возникает серозно-геморрагическое воспаление, затем начинает преобладать нейтрофильная инфильтрация, воспаление становится гнойно-геморрагическим, быстро развивается некроз слизистой и подслизистой оболочек кишки. Происходит отторжение некротических масс, образование язв с подрытыми, слегка нависающими краями (рис. 16.19). Между язвами слизистая оболочка сохранена, хотя в ней выражена гиперемия сосудов и отек.

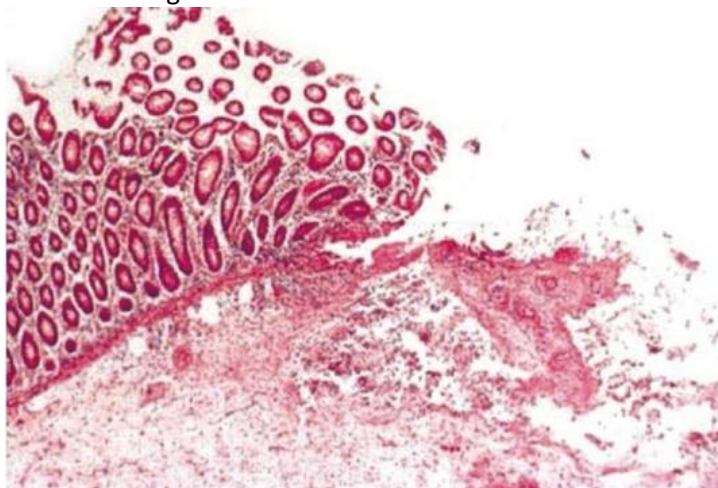


Рис. 16.19. Амебиаз. Воспаление, некроз и изъязвление в стенке толстой кишки. Окраска гематоксилином и эозином

Осложнения бывают кишечные и внекишечные. Кишечные осложнения связаны с перфорацией кишки в области одной из язв и развитием перитонита. Примерно у 40% больных амебы проникают в ветви портальной вены и попадают в печень, вызывая амебный гепатит. Возможно развитие абсцессов, иногда множественных. Из кишечника гематогенным путем амебы могут проникать в легкие, вызывая пневмонию и образование абсцессов.

Прогноз при своевременном правильном лечении благоприятный. Развитие осложнений ухудшает прогноз.

Токсоплазмоз

Токсоплазмоз - хроническое паразитарное заболевание из группы антропо-зоонозов, протекающее с поражением нервной системы, глаз, увеличением печени и селезенки, частым поражением поперечнополосатой мускулатуры. Заболевание распространено повсеместно.

Этиология. Возбудитель - простейшее *Toxoplasma gondii* класса споровиков. Его жизненный цикл состоит из стадий полового и бесполого размножения.

Основные хозяева - грызуны и поедающие их домашние и дикие кошки, в их организме происходит половое размножение возбудителя. Кошки с испражнениями выделяют ооцисты. Заражение человека происходит при попадании ооцист или тканевых цист алиментарным путем (употребление немытых овощей и фруктов, сырого или полусырого мяса), реже - через поврежденную кожу и трансплацентарно. Токсоплазмы поражают человека, диких и домашних животных, птиц, проходя в их организме цикл развития и бесполого размножения.

Патогенез. Инкубационный период составляет 3-14 дней. Ооцисты проникают в кишечник, затем из них выходят паразиты, попадающие в регионарные лимфатические узлы. Далее происходит лимфогенное распространение токсоплазм. Их поглощают макрофаги, но фагоцитоз незавершенный. В цитоплазме макрофагов начинается шизогония. При гибели макрофагов высвободившиеся токсоплазмы скапливаются в любых клетках организма. При их разрушении паразиты поражают соседние клетки, и цикл повторяется.

При хронических процессах возбудитель образует истинные цисты размером 100 мкм с плотной оболочкой, каждая из них содержит более сотни паразитов. Особенно много цист в головном мозге и мышцах. Затем возбудитель (спорозонты) распространяется по лимфатическим сосудам внутри макрофагов. После этого наступает фаза гематогенной диссеминации в различные органы.

Под влиянием паразитов и продуктов их жизнедеятельности возникает сенсibilизация организма, в тканях развиваются дистрофические и воспалительные изменения. Цисты сохраняются в организме годами и десятилетиями. Токсоплазмоз имеет 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.

Токсоплазмоз может быть приобретенным и врожденным, острым и хроническим, а врожденный токсоплазмоз, кроме того, подострым.

• **Приобретенный острый токсоплазмоз.** Морфологических изменений в области входных ворот нет. При лимфогенной диссеминации обычно поражены затылочные и шейные лимфатические узлы, они увеличены в размерах и спаяны между собой. При микроскопическом исследовании выявляют триаду: диффузную фолликулярную гиперплазию, образование гранул из рассеянных скоплений эпителиоидных, плазматических клеток, гистиоцитов, эозинофилов, гигантских многоядерных макрофагов и фокальное расширение синусов с моноцитарными клетками. Некрозы наблюдают редко. С помощью метода непрямой иммунофлюоресценции возможно выявление *T. gondii* в тканях мозга. При гематогенной диссеминации развивается тяжелая генерализованная форма с сыпью, поражением внутренних органов и головного мозга. В них развиваются продуктивные васкулиты, очаговые некрозы, интерстициальное или гранулематозное воспаление (межочечный миокардит, гепатит, интерстициальная пневмония). Менингоэнцефалит может вызвать образование абсцессов в коре, подкорковой зоне, реже в мозжечке, стволочной части и спинном мозге. По периферии абсцессов и зон некроза расположены псевдоцисты и свободно лежащие паразиты. При заживлении очагов некроза или абсцессов на их месте развиваются глиальные рубчики, очаги кальциноза. В свежих очагах поражения в печеночных, нервных, мышечных и других клетках обнаруживают псевдоцисты с паразитами в цитоплазме. Большое значение имеет латентная форма как источник инфицирования плода. При этом тканевая реакция отсутствует, в органах обнаруживают только цисты (см. также главу 24).

• **Врожденный токсоплазмоз.** Для острой формы характерны интоксикация, лихорадка, увеличение печени и селезенки, желтуха, пневмония, миокардит, возможен геморрагический синдром. При подостром врожденном токсоплазмозе часто развивается менингоэнцефалит. Для хронического токсоплазмоза типичны более тяжелое течение, дефекты развития, выраженные изменения ЦНС с кальцификатами головного мозга, определяемыми рентгенологически. **Морфология.** Морфологические изменения зависят от сроков инфицирования и формы заболевания.

• Инфицирование эмбриона в I триместре беременности вызывает ранний врожденный токсоплазмоз - тяжелый генерализованный процесс. Возможны гибель плода, самопроизвольный выкидыш, мертворождение, не совместимые с жизнью врожденные пороки развития.

• Инфицирование во II триместре беременности приводит к развитию у ребенка хронической формы врожденного токсоплазмоза. Обнаруживают микроцефалию с множественными мелкими кистами, расположенными вдоль извилин, очагами глиоза и кальциноза. Может нарастать гидроцефалия. Микроскопически полость кист заполнена зернистыми шарами, в веществе мозга - пролиферация нейроглии, мелкие очаги кальциноза и псевдоцисты шаровидной формы. Постоянно наблюдают микрофтальмию с развитием катаракты и очагового кальциноза в сетчатой и сосудистой оболочках.

• Инфицирование в III триместре беременности вызывает подострый менингоэнцефалит с очагами кровоизлияний и некроза, мелкими очагами кальциноза. В области некроза - псевдоцисты и свободно расположенные паразиты. Возможно развитие гидроцефалии. В сетчатке и сосудистой оболочке глаза обнаруживают продуктивно-некротический ретинит и увеит с характерными псевдоцистами.

• Инфицирование в раннем неонатальном периоде, во время родов - причина позднего врожденного токсоплазмоза. Вскоре после рождения у ребенка обнаруживают острый генерализованный токсоплазмоз с поражением внутренних органов и головного мозга. Характерны гепато- и спленомегалия, желтуха, язвенный энтероколит, миокардит, интерстициальная пневмония. Возможен геморрагический синдром. Микроскопически в печени и селезенке наблюдают миелизацию эритроцитов. В почках, печени, миокарде, эндокринных железах обнаруживаются множественные очаги некроза, кальциноза, псевдоцисты, очаговая и диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов. В итоге возможно развитие склероза, в печени - холестаза. Реже генерализованная форма протекает без поражения мозга (висцеральный токсоплазмоз).

Осложнения. Токсоплазмоз с поражением ЦНС вызывает генерализованные или локальные неврологические нарушения, частичную или полную слепоту, развитие оппортунистических инфекций.

Прогноз. У пациентов с иммунодефицитом часты рецидивы после прекращения лечения. Смерть больных наступает от прогрессирующего поражения головного мозга, генерализованных форм и осложнений.

Трихинеллез

Трихинеллез - гельминтоз, вызываемый круглыми червями (*Trichinella spiralis*). В природе источник инфекции - хищники, свиньи и другие домашние животные, крысы, поедающие зараженные трихинеллами мясо. Человек заражается при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса свиней, кабанов, медведей, тюленей, содержащего личинки трихинелл. Инкубационный период - в среднем 10-25 дней.

Патогенез. Попад с пищей в организм человека, в желудке и кишечнике трихинеллы освобождаются от капсулы и внедряются в слизистую оболочку, где происходит их превращение в половозрелых особей. Каждая самка производит до 2 тыс. личинок, мигрирующих в скелетную мускулатуру лимфо-генным и гематогенным путями. В мышцах через 18 дней личинки переходят в инвазивную форму, вокруг них образуется капсула, где личинки могут жить до 40 лет. Выделяют ферментативно-токсическую, иммунологическую и иммунопатологическую фазы болезни.

• **Ферментативно-токсическая фаза.** При интенсивном заражении личинки, внедряясь в стенку кишки, выделяют метаболиты, обладающие ферментативным, токсическим и сенсибилизирующим действием, а также способностью подавлять иммунные реакции. Происходит накопление специфических антител.

• **Иммунологическая фаза.** К началу 3-й недели иммуносупрессивная активность трихинелл ослабевает и развивается бурная аллергическая реакция. Она приводит к нарушению свертываемости крови, повышению проницаемости стенок капилляров и выраженному отеку тканей. Иммунопатологическая фаза протекает с образованием циркулирующих иммунных комплексов. В результате возникают генерализованные васкулиты, поражение внутренних органов и ЦНС.

Патологическая анатомия. На 1-й недели заболевания самки нематод частично внедряются в тонкую кишку, частично свисают в ее просвет. В слизистой оболочке наблюдаются очаговые кровоизлияния, инфильтрация лимфоцитами, эозинофилами и макрофагами, значительное количество нейтрофилов. При массивной инвазии трихинелл бывают поражены желудок и весь кишечник, воспаление может приводить к изъязвлению и перфорации стенок кишки. На 2-й неделе болезни палочковидные формы личинок проникают в поперечнополосатую мышечную ткань, миокард, легкие, почки, головной мозг. Возникают воспалительные инфильтраты с большим количеством эозинофилов. На 3-й неделе личинки приобретают S-образную форму, окружены массивными воспалительными инфильтратами. Во внутренних органах вокруг личинок формируются гранулемы с гигантскими клетками инородных тел. Происходит лизис личинок, их остатки бывают уничтожены макрофагами. В тканях - выраженные дистрофические изменения, в том числе трихинеллезный миокардит с исходом в мелкоочаговый кардиосклероз. В легких вокруг гранул развиваются кровоизлияния и отек. В головном мозге - лимфоэозинофильные инфильтраты, вокруг сосудов - очаговый глиоз.

К 4-й недели воспаление в стенке кишки и мышечной ткани максимально выражено. Личинки приобретают спиралевидную форму, вокруг них образуется фиброзная капсула, ее постепенно пропитывает известь. Трихинеллы переходят в форму цист в скелетных и межреберных мышцах, диафрагме, мышцах глазного яблока и гортани. Через 5-6 нед воспалительные изменения в тканях стихают, нарастают дистрофия кожи с выпадением волос, жировая дистрофия внутренних органов.

Осложнения трихинеллеза: миокардит, пневмония, менингоэнцефалит.

Исходы. При соответствующем лечении прогноз благоприятный, при выздоровлении происходит репарация тканей. У детей при тяжелом течении болезни возможен летальный исход.

Эхинококкоз

Эхинококкоз (гидатидная болезнь) - гельминтоз из группы антропозоо-нозов, протекающий с образованием эхинококковых кист в печени, легких и других органах.

Эпидемиология. Заболевание вызывают 2 типа плоских червей (цестод): *Echinococcus granulosus*, вызывающий гидатидозную форму эхинококкоза, и *Echinococcus multilocularis*, вызывающий

альвеококкоз. Основные хозяева паразитов - плотоядные животные (волки, шакалы, собаки и др.), промежуточные хозяева - домашний скот и человек. В тонком кишечнике основных хозяев эхинококк паразитирует в половозрелой стадии и выделяется с фекалиями в окружающую среду, где сохраняется в виде онкосфер (яиц эхинококка). Последние погибают только при длительном кипячении. Домашний скот, собаки, грызуны заражаются эхинококком. Заражение человека происходит при попадании паразитов в ЖКТ с плохо обработанным мясом или при разделке туш зараженных животных. В их внутренних органах находят ларво-цисту - личиночную стадию возбудителя.

Патогенез. При заражении человека онкосферы достигают двенадцатиперстной кишки, под действием кишечного сока теряют оболочку и с помощью крючьев раздвигают клетки слизистой оболочки, проникая вглубь стенки кишки. Отсюда с током лимфы или венозной крови онкосферы достигают печени, где оседают в синусоидах. Часть онкосфер через нижнюю полую вену попадает в малый круг кровообращения и оседает в легких. Незначительная часть возбудителей может проникать через артериовенозные анастомозы и по большому кругу кровообращения поражать любой орган. Осевшие в органах онкосферы растут в течение 10-20 лет бессимптомно и превращаются в эхинококковую кисту диаметром 10-20 см. В печени растущие кисты прорывают паренхиму и попадают в желчные пути или брюшную полость.

Присутствие эхинококка вызывает сенсibilизацию организма хозяина продуктами жизнедеятельности паразита, а также интоксикацию. При разрыве ларвоцисты ее содержимое может попасть в брюшную или плевральную полость. Это вызывает анафилактический шок, обсеменение брюшины или плевры сколексами, что приводит к вторичному эхинококкозу. При гибели паразита содержимое кист приобретает консистенцию гнойно-творожистой массы. Стойкий иммунитет не возникает, поэтому возможно повторное заражение эхинококком.

Патологическая анатомия. При гидатидозном эхинококке в печени, легких, почках, иногда в других органах обнаруживают один или несколько пузырей. Они покрыты хитиновой оболочкой и заполнены прозрачной бесцветной жидкостью, содержащей янтарную кислоту. Из внутреннего слоя оболочки растут дочерние пузыри со сколексами. На границе с эхинококком происходят хроническое продуктивное воспаление, постепенное формирование фиброзной капсулы, инфильтрированной лимфоцитами, эозинофилами, макрофагами, гигантскими клетками инородных тел. Постепенно происходит обызвествление капсулы. Одновременно в окружающей ткани прогрессирует атрофия в результате сдавления. Пораженный орган деформирован, увеличен. При эхинококке головного мозга давление ларвоцисты на кости черепа вызывает их узурацию.

Осложнения: нагноение и превращение кист в абсцессы, при разрыве стенок кист возникает гнойный перитонит или плеврит, анафилактический шок. Возможны ателектазы легких, смещение органов средостения при расположении эхинококка в легких, патологические переломы при локализации паразита в костях, асцит и желтуха при эхинококкозе печени, забрюшинного пространства.

Исход заболевания зависит от своевременности оперативного лечения.

Цистицеркоз

Цистицеркоз - хронический гельминтоз, вызванный паразитированием в тканях личинок (цистицерков, или финн) свиного цепня.

Эпидемиология. Источник инфекции - человек, выделяющий с фекалиями зрелые яйца и личинки свиного цепня. Заражение происходит фекально-оральным путем через грязные руки, пищу и воду, зараженные цепнем.

Этиология. Возбудитель цистицеркоза человека *Cysticercus cellulosae* Gmelin - личиночная стадия цестоды *Taenia solium*. Это пузырек диаметром 8-12 мм с свернутым внутрь сколексом, имеющим присоски и крючья. Бывают цистицерки до 5 см в диаметре. В коже и подкожной клетчатке они овальной формы, в мышцах - вытянуто-веретенообразные, в желудочках мозга - шаровидные. Продолжительность жизни цистицерков - около 20 лет, после гибели происходит их обызвествление.

Клиническая картина болезни зависит от локализации цистицерка. Поражение мягких тканей протекает бессимптомно. При цистицеркозе головного мозга возникают головная боль, эпилептиформные припадки, нарушения психики, иногда артериальная гипертензия. Приступ может закончиться внезапной

смертью. Поражение глаз вызывает падение остроты зрения. Цистицеркоз других внутренних органов бывает крайне редко.

Патогенез. Цистицерк проникает в стенку желудка или тонкой кишки, затем с током крови попадает в различные органы и ткани. Нарастает сенси-

билизация организма антигенами цистицерка и его метаболитов. Патогенез цистицеркоза проходит несколько стадий.

- **Стадия жизнеспособного паразита.** При поражении кожи и подкожной клетчатки паразит выглядит как безболезненные опухолевидные образования мягкоэластической консистенции, единичные или множественные. Под микроскопом цистицерк имеет вид тонкостенного пузырька. Он окружен зоной продуктивного воспаления с разрастанием грануляционной ткани, фиброзной капсулы, инфильтрированной лимфоцитами и плазматическими клетками. В головном мозге вокруг капсулы наблюдается гиперплазия глиальных клеток и периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты.

- **Стадия отмирания паразита** - его набухание и расплавление с последующим обызвествлением. В этой стадии цистицерк особенно токсичен и вызывает прогрессирующую сенсибилизацию. Воспаление резко нарастает, может принимать серозно-фибринозный характер со значительным скоплением лейкоцитов, макрофагов, гигантскими клетками инородных тел. Нарастает периваскулярная лимфоплазмочитарная инфильтрация.

- **Стадия остаточных изменений.** Воспалительная реакция вокруг остатков капсулы незначительна или отсутствует.

Осложнения и прогноз зависят от локализации паразита, интенсивности и своевременности лечения.

Тропические инфекции

Расширение экономических, туристических, спортивных, культурных и других связей между людьми, живущими на разных континентах, современные средства коммуникации создают возможность относительного легкого перемещения различных возбудителей заболеваний, в том числе и необычных для того или иного региона. К таким заболеваниям относятся и тропические инфекции.

Лепра

Лепра (проказа, болезнь Хансена) - хроническая генерализованная гранулематозная инфекция преимущественно тропических стран, поражающая кожу, периферическую нервную систему, глаза и внутренние органы. Чаще болеют мужчины.

Этиология. Возбудитель - *Mycobacterium leprae* (палочка Хансена-Найссера). Заболевание малоконтагиозно, поэтому чрезвычайно трудно выявить в каждом конкретном случае путь заражения и источник инфекции. Единственный резервуар бактерии - больной человек. Механизмы заражения - контактный и воздушно-капельный. Доказана возможность внутриутробного заражения, но дети, отделенные от больных родителей после рождения, не заболевают.

Патогенез. Возбудитель лепры проникает через слизистые оболочки носоглотки и поврежденную кожу, не вызывая видимых изменений в месте внедрения. Бактерии попадают в нервные окончания, а оттуда - в лимфатические и кровеносные капилляры. В большинстве случаев возбудитель погибает и элиминируется из организма.

Иногда болезнь протекает латентно в течение всей жизни. Вероятность клинических проявлений заболевания зависит от резистентности организма. При небольшом падении сопротивляемости развивается abortивная форма инфекции в виде ограниченных гранулематозных высыпаний, иногда самопроизвольно исчезающих. Инкубационный период заболевания - 4-6 лет, нередко более 10-15 лет. Продромальные явления часто отсутствуют.

Выделяют туберкулоидную, лепроматозную и недифференцированную формы заболевания.

- **Туберкулоидная форма** относительно доброкачественна, развивается у людей с хорошим иммунитетом и гаплотипами HLA-DR2 или HLA-DR3. Заболевание начинается с появления в коже и слизистых оболочках слабо пигментированных пятен с четкими краями и пониженной

чувствительностью (*лепром*) - иногда единственного проявления болезни. В зрелых туберкулоидных лепромах чувствительность отсутствует полностью, они асимметричны, края приподняты над поверхностью кожи, центр лепромы атрофичен. Характерно раннее поражение периферических нервов (неврит локтевого, срединного, лицевого, ушного и других нервов). Поражение лицевого нерва приводит к развитию лагофтальма, кератита и изъязвления роговицы. Часты трофические язвы на подошвах ног. Атрофия мускулатуры начинается с мелких мышц кисти, позднее возможны контрактуры верхних и нижних конечностей. Возможна резорбция костей, приводящая к укорочению фаланг. Существуют случаи спонтанного излечения.

• **Морфологически** лепромы на коже, слизистых оболочках и в органах представлены разрастаниями грануляционной ткани и милиарными гранулемами. Микроскопически они напоминают туберкулезные бугорки, но обычно казеозный некроз отсутствует (рис. 16.20).

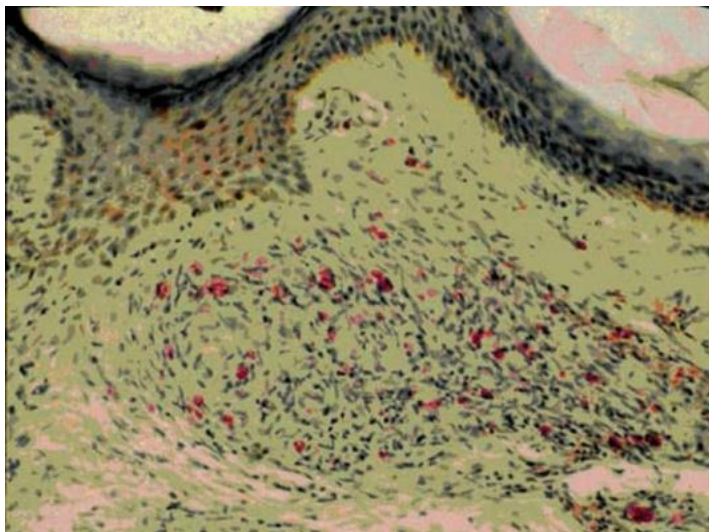


Рис. 16.20. Лепрозная гранулема в дерме

Неказеозные гранулемы состоят из лимфоцитов, эпителиоидных и гигантских клеток; микобактерии в них обнаруживают редко. Туберкулоидные гранулемы в нервных стволах обычно крупные, часто происходит казеозный некроз, приводящий к абсцессу нерва. В исходе образование участков склероза на месте гранулем, иногда с обызвествлением.

• **Лепроматозная форма** - тяжелый вариант болезни с образованием гранулем, чаще у людей с гаплотипом HLA-DR2-DQW1. Это генерализованное заболевание возникает при значительном снижении резистентности организма. Оно поражает кожу, слизистые оболочки носа и ротоглотки, переднюю камеру глаза, периферические нервы, ретикуло-эндотелиальную систему, надпочечники, яички. Кожные поражения расположены преимущественно на лице и дистальных отделах конечностей в виде сплошных красновато-бурых инфильтратов. У больных часто наблюдают выпадение бровей и ресниц, а узлы и инфильтраты придают лицу своеобразное выражение («львиное лицо» - *facies leonina*). Характерны поражения глаз в виде лимбитов, кератосклеритов, иридоциклитов и увеитов, приводящих к ослаблению зрения и слепоте (рис. 16.21).



Рис. 16.21. Туберкулоидная лепра - «львиное лицо» (Games D. G., Зшма А.)

Возникают заложенность носовых ходов, кровотечения, перфорации носовой перегородки, придающие носу седловидную форму, ларингиты и охриплость голоса. Нередко развиваются лепроматозные периоститы и оститы, приводящие к остеопорозу и остеомалиции. Иногда отмечают гепатоспленомегалию. Чувствительность гранулем обычно сохранена.

Морфологически гранулемы образованы лимфоцитами, плазмócитами, фибробластами, макрофагами, большими, часто многоядерными пенистыми клетками (*лепрозными клетками Вирхова*). В этих клетках много светлых вакуолей, они содержат микобактерии, расположенные в виде пачек сигар или шаров. Лепрозные палочки в больших количествах видны в межклеточных пространствах, лимфатических капиллярах, где они образуют пробки микроорганизмов. Возможно многолетнее сохранение, рассасывание или рубцовые изменения гранулем. Почти всегда бывают поражены крупные периферические нервы. В воспалительных очагах обнаруживают множество лепрозных клеток, содержащих возбудителей. Клетки воспалительного инфильтрата пронизывают периневрии и эндоневрии. Лимфатические узлы, особенно бедренные, паховые и локтевые, часто увеличены в объеме и также содержат значительное количество возбудителей. Во внутренних органах (селезенке, яичках, надпочечниках и др.) - множественные лепромы с лепрозными клетками (рис. 16.22). Без лечения заболевание быстро прогрессирует. Происходит заметное утолщение кожи лица, увеличение узлов в 1,5-2 раза. На последней стадии проказа крайне обезображивает человека. Изъязвление обширных инфильтратов и узлов приводит к некрозу и гангрене с последующей му-тиляцией (самоампутацией) пальцев, кистей, стоп.

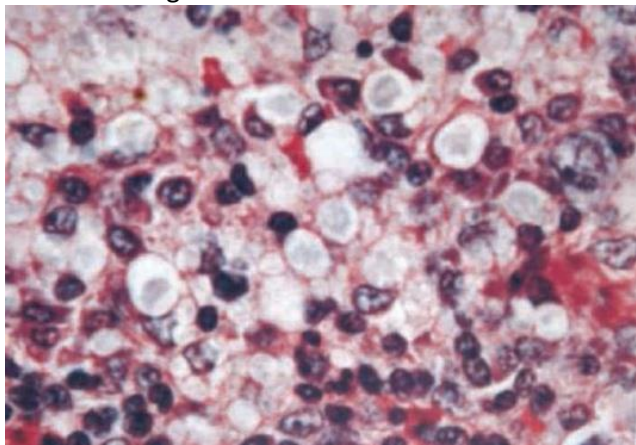


Рис. 16.22. Лепроматозная лепра. Скопления пенистых макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином

• **Недифференцированная форма** занимает промежуточное положение, возникает у людей с неустойчивым иммунитетом. Возможна трансформация в лепроматозный или туберкулоидный тип. Характерно образование в коже и слизистых оболочках гранул из эпителиоидных и гигантских клеток, окруженных лимфоцитарным валом, поражения периферических нервов. Состав гранул варьирует от преобладания эпителиоидных клеток при туберкулоидной форме к преобладанию макрофагов при лепроматозной форме лепры. **Осложнения:** деформация конечностей, укорочение фаланг пальцев вследствие травмы с вторичным инфицированием, слепота, вторичный амилоидоз, узловатая лепрозная эритема.

Прогноз для жизни при ранней диагностике и соответствующем лечении благоприятный. Смерть наступает от сопутствующих заболеваний. Часто возникает туберкулез, протекающий крайне неблагоприятно. Вторичное инфицирование многочисленных незаживающих специфических язв приводит к образованию флегмон, абсцессов, сепсису.

Трахома

Трахома - хронический гнойный фолликулярный кератоконъюнктивит, вызываемый *C. trachomatis*. Путь заражения - контактный (через одежду и предметы быта, возможна передача возбудителя мухами).

Трахома - одна из частых причин слепоты в сухих песчаных регионах.

Пато- и морфогенез. Возбудитель попадает на конъюнктиву глаз или слизистую оболочку век, вызывая гнойное воспаление с быстрым распространением за пределы роговицы. В глубоких тканях глаз возникают лимфоцитарные инфильтраты, образующие фолликулы. В области лимба роговицы и на слизистой оболочке верхнего века происходит гиперплазия эпителия. После изъязвления конъюнктивы воспалительный инфильтрат проникает в роговицу, что приводит к образованию паннуса - кератита с помутнением роговицы, субэпителиальной лейкоцитарно-лимфоцитарной инфильтрацией и вращением паннуса капилляров. Распространяясь по конъюнктиве, паннус рубцуется и наступает слепота. Рубцевание затрудняет закрытие век, что способствует попаданию вторичной инфекции.

Шистосомоз

Шистосомоз - гельминтоз, ежегодно вызывающий заболевание 200 млн людей, около 250 тыс. из них умирают.

Этиология. Возбудители - несколько червей рода *Schistosomae*. Они передаются человеку через промежуточных хозяев - улиток. Улитки выделяют личинку - спороцисту, в воде созревающую до церкариев.

Патогенез. Церкарии проникают через кожу человека при купании в пресной воде рек и озер. В коже личинки шистосом освобождаются от гликокалик-са, происходит его распознавание специфическими антителами и активация комплемента. Из кожи личинки проникают в сосуды, с кровью часть из них попадает в легкие, часть - в портальную и тазовую венозные системы. Здесь возбудители развиваются до зрелых форм и прикрепляются к эндотелию. Женские особи ежедневно откладывают сотни яиц, с кровью попадающих в разные органы, где вокруг них развивается гранулематозное воспаление и фиброз. Часть яиц при выделении с калом вновь попадает в водоемы.

Пато- и морфогенез зависят от тяжести течения.

- **Легкие формы шистосомоза.** Гранулемы диаметром 2-3 мм рассеяны в печени и кишечнике. В центре гранулем расположены яйца глист, окруженные инфильтратом из лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов. Происходит постепенная петрификация гранулем, разрастание вокруг них соединительной ткани.

- **Тяжелые формы.** В толстой кишке формируются бляшки и псевдополипы, в основе их - гранулематозное воспаление. Наиболее тяжелые изменения происходят в печени, что связано с особенностями яиц шистосом. Они выделяют вещества с гепатотоксическим действием, вызывают скопление макрофагов и образование гранулем, а также стимулируют лимфоциты к выделению фиброгенных цитокинов, вызывающих пролиферацию фибробластов и развитие портального фиброза. В очагах отложения яиц в печени - некроз и гранулематозное воспаление с лимфомакрофагальными инфильтратами, примесью эозинофилов и нейтрофилов. Прогрессирование фиброза, особенно портальных трактов, способствует развитию ЦП, тяжелой печеночной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода, асцитом, спленомегалией и соответствующими осложнениями. Через портокавальные анастомозы яйца шистосом могут попадать в легкие, где вызывают гранулематозный артериит с пролиферацией эндотелия, вплоть до облитерации просвета сосудов. Развиваются легочная гипертензия, легочное сердце и правожелудочковая недостаточность. У больных с поражением печени и селезенки возможно развитие мезангио-пролиферативного гломерулонефрита. В мочевом пузыре вокруг массивных отложений яиц глист быстро возникает продуктивное воспаление с образованием бляшек из сливных гранулем. При изъязвлении бляшек у больных появляется гематурия. Часто бывает воспалительный фиброз стенок мочеочников, приводящий к гидронефрозу и хроническому пиелонефриту. Шистосомоз мочевого пузыря относят к его предраковым заболеваниям.

Филяриоз

Филяриоз (лимфогенный филяриотоз) - гельминтоз, вызываемый филяриями из группы нематод. Характерно развитие лимфаденита с блокадой лимфооттока, лимфедемой, слоновостью конечностей, иногда легочная эози-нофилия. Заражение человека филяриями происходит при укусах moskitov. Филярии вызывают реактивные воспалительные изменения и склероз в лимфатической системе. Развивается увеличение лимфатических узлов, лимфе-дема мошонки, полового члена, половых губ, конечности. В лимфатических сосудах можно обнаружить взрослых особей живых, погибших или обызвест-влeнных филярий. Незначительный воспалительный инфильтрат состоит из эозинофилов, фибрина, возникают кровоизлияния.

В легких развивается эозинофилез, вызванный циркуляцией антимикро-филяриозного IgE. Последний способствует дегрануляции тучных клеток и образованию микрогранулем вокруг погибших филярий.

ОСОБО ОПАСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Особо опасные и карантинные инфекции - группа инфекционных заболеваний, включающая ряд антропонозов (сыпной и возвратный тифы) и ан-тропозоонозов (сибирская язва, туляремия, бруцеллез). Иногда к этой группе причисляют ящур и сап. Из группы особо опасных инфекций выделяют *карантинные инфекции* (холера, натуральная оспа, чума, желтая лихорадка). Все эти заболевания объединяют высокая контагиозность, тяжелое течение, высокая летальность и склонность к распространению в виде эпидемий.

Сибирская язва

Сибирская язва (греч. *anthrax* - уголь) - острое инфекционное заболевание из группы бактериальных антропозоонозов. У человека заболевание связано с профессией (работники сельского хозяйства, рабочие боен, шерстобиты и щеточники и др.). Эндемичные районы - Азия, Южная Африка, Южная Америка и Австралия. Спорадические случаи регистрируют в Западной Европе, России и США. В сельских районах заболеваемость носит сезонный характер, пик заболеваемости - лето.

Этиология. Возбудитель - грамположительная 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. Значительную

эпидемиологическую опасность представляют скотомогильники, особенно если трупы животных, павших от сибирской язвы, были зарыты без надлежащих предосторожностей.

Способы передачи: воздушно-капельный (при нем возникает первично-легочная форма), алиментарный, вызывающий кишечную форму и контактный - проникновение спор через порезы и ссадины.

Определенная роль в распространении инфекции летом принадлежит кровососущим насекомым - слепням и мухам-жигалкам.

Патогенез. Входными воротами служат микротравмы кожных покровов и слизистых оболочек (конъюнктив, ЖКТ, дыхательные пути). При попадании в организм человека или животного споры превращаются в вегетативные формы, способные вызвать заболевание. При этом сибиреязвенная бактерия образует капсулу, что препятствует фагоцитозу и формированию иммунитета, токсины и метаболиты возбудителя вызывают отрицательный лейкотаксис.

Инкубационный период - от нескольких часов до 8 сут (в среднем 2-3 дня). Распространение вначале происходит лимфогенно с накоплением бактерий в регионарных лимфатических узлах, затем - гематогенно, что приводит к бактериемии и сепсису. Клинические проявления сибирской язвы связаны с действием токсина и метаболитов возбудителя, которые повреждают эндотелий кровеносных и лимфатических сосудов с развитием серозно-геморрагического воспаления, приводящего к некрозу тканей. После перенесенного заболевания развивается стойкая невосприимчивость к последующим заражениям.

Клинико-морфологические проявления. В зависимости от пути проникновения возбудителя существуют следующие формы сибирской язвы: кожная, легочная (ингаляционная), кишечная, септическая (легочный или кишечный варианты).

• **Кожная форма** развивается у 95% больных. Наиболее часто входные ворота локализованы на верхних конечностях, голове, шее. Кожа открытых частей тела, особенно подвергающихся бритью, бывает поражена чаще. В месте входных ворот инфекции возникает первичный аффект: сначала появляется красноватое пятно, затем папула медно-красного цвета. Через несколько часов на месте папулы образуется везикула диаметром 2-3 мм, ее содержимое сначала серозное, затем становится серозно-геморрагическим, темным, кровянистым (*pustula maligna*). Формируется *сибиреязвенный геморрагический карбункул*, приподнимающий кожу в виде конуса. Из-за сильного зуда больные часто срывают везикулу, или она лопается сама, и на ее месте возникает струп, быстро чернеющий или увеличивающийся в размерах (рис. 16.23). Характерно образование дочерних пустул, проходящих все этапы развития и сливающихся в один коричнево-черный струп с твердой, как бы обгорелой коркой. Струп окружает инфильтрат в виде багрового вала; к нему присоединяется отек, охватывающий большие участки. В отечных тканях обнаруживают большое количество возбудителей. Экссудат беден клеточными элементами, некроз распространяется в толщу дермы и подкожной клетчатки. К первичному аффекту присоединяются регионарный серозно-геморрагический лимфангит и лимфаденит. Лимфатические узлы увеличены, на разрезе темно-красного цвета, резко полнокровны, отечны, с геморрагическим пропитыванием, в тканях - большое количество микроорганизмов. Клетчатка вокруг лимфатических узлов также отечна, с участками кровоизлияний. Через 2-4 нед происходит отторжение струпа с образованием язвы, постепенно уменьшается отечность тканей. Лимфадениты и лимфангиты исчезают, на месте зажившей язвы образуется плотный белый рубец.



Рис. 16.23. Сибиреязвенный карбункул

- К вариантам кожной формы относят случаи, когда первично возникает не карбункул, а острое разлитое серозно-геморрагическое воспаление кожи. Опасна локализация сибиреязвенных поражений на лице и слизистой оболочке губ, так как воспалительный отек может распространиться на шею и верхние дыхательные пути, вызвать асфиксию и смерть.

- Конъюнктивальная форма (разновидность кожной) протекает с серозно-геморрагическим воспалением тканей глаза (**офтальмитом**), отеком окружающей клетчатки. Часто процесс распространяется в полость черепа и развивается сибиреязвенный **геморрагический менингоэнцефалит**, нередко с летальным исходом. При этом вся выпуклая поверхность полушарий мозга бывает покрыта как бы чепчиком темно-красного цвета («шапочка кардинала»). В геморрагическом экссудате обнаруживают огромное количество возбудителей.

Осложнения кожной формы: сибиреязвенный сепсис, менингоэнцефалит, геморрагическая пневмония, геморрагический энтерит с поражением лимфатических узлов и селезенки.

- *Легочная форма* (болезнь сортировщиков шерсти) возникает при вдыхании спор возбудителя и протекает крайне тяжело. Развиваются очагово-сливная геморрагическая пневмония, острый отек легких и геморрагический плеврит. В обильной пенистой кровавой мокроте типа малинового желе обнаруживают большое количество сибиреязвенных палочек. При микроскопии в просвете альвеол виден серозно-геморрагический экссудат и огромное количество возбудителей. Бронхиальные лимфатические узлы увеличены, черно-красного цвета. Острые некротически-геморрагические изменения возникают в дыхательных путях и миндалинах. В переднем средостении развивается геморрагический медиастинит с характерным желеобразным отеком. Клинические признаки: выраженная интоксикация, насморк, кашель, светобоязнь, сильная боль в груди, гиперемия конъюнктивы и слезотечение, тахикардия, одышка, цианоз, обильное потоотделение, бред, судороги, падение АД. При быстром развитии сердечно-сосудистой недостаточности смерть наступает на 2-3-и сутки болезни.

- *Кишечная форма* протекает очень тяжело (летальность до 100%). Поражен дистальный отдел тонкой кишки, в нем возникают обширные участки геморрагического пропитывания и поверхностные язвы. Выделяют очаговые (карбункулезные), диффузные (отечные) и смешанные формы поражения. Брыжеечные лимфатические узлы, ткань брыжейки и забрюшинная клетчатка резко отечны, черно-красного цвета, пропитаны серозно-геморрагическим экссудатом. В брюшной полости - воспаление брюшины, серозно-геморрагический выпот. Поражение стенки кишки может приводить к ее прободению и перитониту. При микроскопии обнаруживают серозно-геморрагический энтерит, геморрагический лимфаденит с множеством сибиреязвенных палочек в экссудате. Клинические признаки: интоксикация, рвота, диарея с кровью, боли в животе. На коже часто появляются геморрагические высыпания и вторичные пустулы. Смерть больного наступает через 3-4 дня при прогрессирующей сердечной недостаточности. Почти постоянно кишечную форму осложняет сепсис.

- *Септическая форма*. Характерны общие проявления инфекции при отсутствии местных изменений, заболевание чаще заканчивается смертью. При вскрытии трупа всегда обнаруживают резкую венозную гиперемию внутренних органов, темно-красная кровь не свертывается. Селезенка увеличена, капсула ее напряжена, на разрезе темно-вишневого цвета, пульпа дает обильный соскоб, в мазках крови и соскобах селезенки - огромное количество сибиреязвенных палочек. Часто обнаруживают геморрагический менингоэнцефалит, лимфаденит, мелкие кровоизлияния, отек слизистых оболочек и различных органов. При микроскопии находят разрушение стенок мелких сосудов, их разрывы, кровоизлияния, большое количество возбудителей в органах и тканях. Смерть наступает через 2-3 сут.

Осложнения всех форм сибирской язвы - развитие bacteriemia и вторичных инфекций.

Прогноз при кожной форме благоприятный, чаще наступает выздоровление (хотя в 25% случаев развивается сибиреязвенный сепсис). Смерть больных сибирской язвой наступает при легочной, кишечной и септической формах, а также при развитии менингита и пневмонии, осложняющих кожную форму.

Туляремия

Туляремия - острое инфекционное заболевание из группы бактериальных антропозоонозов, протекающее остро или хронически с интоксикацией, лихорадкой и поражением лимфатических узлов. Возможны как эпидемии туляремии, как правило, у охотников, так и спорадические случаи.

Этиология. Возбудитель - грамотрицательные коккобациллы *Francisella tularensis*. Природный резервуар - домовые мыши, полевки, водяные крысы, ондатры и зайцы, среди них бывают чумоподобные эпидемии. Человек заражается от больных животных, кровососущих членистоногих (клещей, слепней). Заражений от больных людей почти не наблюдают. Пути заражения - контактный, трансмиссивный (при укусе переносчика), алиментарный и ингаляционный. Для подтверждения диагноза необходимо бактериологическое исследование.

Патогенез имеет много общего с чумой («доброкачественная чума»). Возбудитель проникает в организм через неповрежденную кожу и слизистые оболочки. Инкубационный период - 3-8 сут.

В месте внедрения изредка может возникать первичный аффект (пустула, изъязвление). Из места внедрения бактерии лимфогенно распространяются в регионарные лимфатические узлы (чаще подмышечные или паховые), вызывая их некроз с последующим развитием гранулематозной реакции (**первичные туляремийные бубоны**). Затем возбудитель распространяется лимфогенно и гематогенно. Генерализация процесса вызывает появление сыпи и происходит на фоне иммунных реакций. Морфологически реакция организма на инфекцию состоит из альтерации (первичного некроза ткани), экссудации с пропитыванием тканей серозным или фибринозным экссудатом и пролиферации с образованием гранулем.

Формы туляремии

Формы туляремии зависят от пути проникновения и входных ворот инфекции. Выделяют бубонную (кожно-бубонную, ангинозно-бубонную, абдоминальную и глазобубонную), генерализованную (септическую) и легочную формы.

Клиническая картина. Начало болезни острое, сходно при всех формах. Характерны озноб, лихорадка, головная боль, мышечные боли. Отмечают пастозность и гиперемия лица, конъюнктив, слизистой оболочки рта и носоглотки, инъекцию склер. У большинства больных определяют регионарные лимфадениты, при затяжном течении - сыпь в виде эритемы, розеол, петехий или папул, иногда на симметричных участках («носки», «чулки», «перчатки»). Высыпания сохраняются 8-12 сут, после них остаются шелушение и пигментация. С 3-5 сут возникает сухой кашель. С первых дней болезни отмечают увеличение печени, а с 6-9 сут - увеличение селезенки. В моче обнаруживаются умеренная альбуминурия, цилиндрурия и гематурия, в крови - лейкоцитоз и увеличение СОЭ.

Патологическая анатомия Бубонная форма

Первичные бубоны возникают на 2-3-и сут болезни, чаще в подмышечной, шейной и подчелюстной областях. Лимфатические узлы мало болезненны, имеют четкие контуры, спаяны между собой. Через 2-4 нед бубон вскрывается, и через свищевой ход отделяется густой гной. Язвы и свищи длительно не заживают, болезнь приобретает хроническое течение, в исходе образуются рубцы. Микроскопически обнаруживают выраженный гранулематоз. Туляремийные гранулемы напоминают туберкулезные, отличаясь склонностью к нагноению. Они состоят из нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, эпителиоидных клеток, расположенных вокруг центрального очага некроза, в периферической зоне обнаруживаются лимфоциты, плазматические и иногда гигантские клетки типа Пирогова-Лангханса. В лейкоцитах нередко наблюдают незавершенный фагоцитоз. Во внутренних органах развивается жировая и белковая дистрофия. В летальных случаях при вскрытии трупа в печени, легких, надпочечниках, почках, костном мозге обнаруживают множественные гранулемы с очагами некроза бело-желтого цвета, напоминающие милиарные бугорки. Селезенка увеличена, напоминает септическую, в ней много гранул и мелких очагов некроза.

• **Кожно-бубонная форма** развивается после трансмиссивной передачи инфекции. На месте укуса насекомого возникает сначала папула, затем неглубокая язва. Характерны также лимфангит и регионарный лимфаденит. При микроскопии обнаруживают некроз эпидермиса, в дерме - туляремийные гранулемы.

- **Ангинозно-бубонная и абдоминальная форма** возникают при алиментарном пути заражения. При ангинозно-бубонной форме, начиная с 4-5 сут, отмечают гиперплазию миндалин, серовато-белые, чаще односторонние налеты. Постепенно развиваются некротические процессы и глубокие, медленно заживающие язвы. Одновременно поражены регионарные лимфатические узлы с развитием лимфаденита. При микроскопии в лимфоидной ткани обнаруживают туляремийные гранулемы.
- **Абдоминальная форма.** Характерны сильные боли в животе, рвота, метеоризм, задержка стула, иногда диарея. Наблюдают поражение лимфоидного аппарата кишечника и брыжеечных лимфатических узлов, в них видны типичные туляремийные гранулемы.
- **Глазобубонная форма** возникает, когда возбудитель проникает через конъюнктиву глаза. Заболевание протекает с характерным конъюнктивитом (**конъюнктивит Ларина**) и поражением лимфатических узлов головы или шеи.

Легочная форма

Легочная форма возможна при воздушно-капельном заражении. Она протекает с развитием бронхита, первичной ацинарной или очагово-сливной, чаще двусторонней туляремийной пневмонии, регионарного лимфаденита. Микроскопически в легких обнаруживают серозно-фибринозный или серозно-геморрагический экссудат с наличием распадающихся нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитами и макрофагами. Очаги некроза и гранулематоза могут захватывать обширные участки, иногда целую долю легкого. В лимфатических узлах возникают гранулемы с очагами некроза в центре, склонные к нагноению.

Генерализованная (тифоидная) форма

Характерны тяжелое тифоподобное, или септическое течение, образование гранул во внутренних органах при отсутствии первичного очага поражения и регионарного лимфаденита.

Осложнения: вторичная туляремийная пневмония, абсцесс легких, образование каверн, менингоэнцефалит, медиастинит, перикардит, эндокардит, миокардиодистрофия с формированием гранул, мелкоочаговых некрозов и поражением сосудов, перитонит, поражения печени и почек, остеомиелит.

Прогноз при своевременном и адекватном лечении благоприятный, наступает полное выздоровление. При генерализованной форме летальность достигает 3%, при легочной - 10%.

Эпидемический возвратный тиф

Эпидемический возвратный тиф (вшивый) - острое инфекционное заболевание из группы антропонозов, вызываемое спирохетой *Borrelia recurrentis* и передаваемое вшами. Характерно чередование приступов лихорадки с мышечной и головной болью, спленомегалией, небольшой желтушностью и безлихорадочных периодов.

Эпидемиология. Источник инфекции - больной человек, его кровь во время лихорадки содержит огромное количество спирохет. Передача возбудителя происходит с помощью вшей, прежде всего головных и платяных. Спирохеты из кишечника вши проникают в полость ее тела и здесь размножаются, их нет в кале и слюне насекомого, поэтому укус вши не вызывает заражения, только зуд и расчесывание кожи. При раздавливании насекомого спирохеты через поврежденную кожу попадают в лимфатическую систему человека.

Патогенез. В инкубационный период спирохеты размножаются в клетках ретикулоэндотелиальной системы, затем прорывают ретикулоэндотелиальный барьер и попадают в кровь (**спирохетемия**). При образовании антител к антигенам спирохет происходит лизис возбудителей в капиллярах внутренних органов, где гибнущие спирохеты образуют агрегаты с тромбоцитами. Освобождение эндотоксинов вызывает приступ болезни в виде озноба, лихорадки, головной и мышечных болей, рвоты, появления неврологических, в том числе менингеальных симптомов. Одновременно возникают нарушения микроциркуляции, множественные очаги некроза внутренних органов. После приступа нарастает количество макрофагов, они вместе с лейкоцитами и ретикулоэндотелиальными клетками селезенки, печени, костного мозга фагоцитируют остальные спирохеты.

Однако часть спирохет сохраняется, так как они нечувствительны к антителам, образованным во время первого приступа. Такие спирохеты размножаются в организме во время ремиссии, предположительно в ЦНС, костном мозге и селезенке. Новая раса спирохет, поступая в кровь, обуславливает развитие второго приступа - возврат болезни. Вновь образуются антитела, уже к измененным спирохетам. После нескольких приступов спирохеты уже не могут противостоять всей гамме антител, они погибают и болезнь прекращается.

Патологическая анатомия. Во внутренних органах развиваются множественные петехиальные кровоизлияния, особенно в коже и головном мозге. Характерные изменения возникают в селезенке: ее масса может превышать 300-500 г, она плотная, на разрезе пульпа серо-красного цвета, нередко в ней видны мелкие (1-2 мм) очажки некроза или абсцессы. Крупные очаги некроза (до 1 см) находят редко. Возможно их нагноение при присоединении вторичной инфекции. Похожие изменения, напоминающие гранулемы, видны также в печени и головном мозге.

Осложнения связаны с присоединением вторичной инфекции, что вызывает образование очаговой или долевой бронхопневмонии.

Прогноз при интенсивном лечении в целом благоприятный.

Бруцеллез

Бруцеллез (болезнь Банга) - острый антропозооноз с переходом в хроническую форму, вызываемый бактериями рода *Brucella*. Заболевание широко распространено во всем мире, в том числе в России, хотя в разных районах страны заболеваемость среди людей различна.

Этиология. Бруцеллы - мелкие микроорганизмы, широко распространенные среди крупного и мелкого рогатого скота и свиней. Они способны образовывать L-формы и проникать в организм через неповрежденные слизистые оболочки, живут и размножаются в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Существует несколько видов бруцелл. Для человека наиболее опасна *B. melitensis*. *B. abortus* и *B. suis*, распространенные у рогатого скота, менее патогенны для человека. Бруцеллы длительно сохраняются в продуктах, особенно молочных, и окружающей среде.

Эпидемиология. Заражение человека происходит от больных бруцеллезом животных, выделяющих возбудителей с абортированным плодом, околоплодными водами, молоком, мочой и калом. Передача инфекции человеку возможна контактным, алиментарным и аэрогенным путями. Особенно часто заражение происходит через пищу - молоко, сыр, простоквашу, мясо больных животных, мясные продукты и т.п. Входными воротами могут быть также поврежденная кожа и дыхательные пути. Подъем заболеваемости бывает в зимне-весенний период (период окота и отела скота).

Патогенез. Проникая в организм через кожу или слизистые оболочки, бруцеллы распространяются по лимфатическим путям и вызывают умеренный лимфаденит. Четкого первичного аффекта нет. Затем происходят диссеминация и генерализация возбудителей, они попадают в кровоток, а с кровью - в селезенку, лимфатические узлы, печень, костный мозг, проникают в клетки этих органов и там размножаются. Болезнь течет волнообразно. В период бруцеллемии нарастает аллергия (ГЗТ), что в значительной степени определяет проявления и хронический характер заболевания. В период обострения болезни, обычно через 2-3 нед, вновь происходит выброс бруцелл в кровь и наступает сенсibilизация организма. Иммуитет при бруцеллезе нестерильный. Течение болезни имеет острую, подострую и хроническую стадии.

Клиническая картина. Типичная картина бывает у непривитых пациентов. Для начальной стадии острого бруцеллеза характерны волнообразная высокая температура тела в течение 1-2 мес, озноб, повышенная потливость, увеличение печени и селезенки. Общее состояние относительно удовлетворительное.

На фоне сенсibilизации возможны поражения костно-суставной системы, орхит, радикулит, неврит слухового и зрительного нервов, тяжелый менинго-энцефалит. При хроническом бруцеллезе могут возникать психические расстройства.

Патологическая анатомия. Основные изменения наблюдают в ретикуло-эндотелиальной системе, мезенхиме и сосудах тех органов, где локализуются бруцеллы.

• *Острая стадия.* В мозговых оболочках, головном и спинном мозге, нервных ганглиях и периферических нервах развиваются бруцеллезный ме-нингоэнцефалит, менингоэнцефаломиелит, полиневрит. Происходят дистрофия и распад нервных клеток, элементов глии и нервных волокон. В оболочках и тканях головного и спинного мозга, периневрии образуются бруцеллезные гранулемы. В микроциркуляторных сосудах формируется продуктивный тромбоваскулит с развитием дисциркуляторных и ишемических деструктивных изменений в нервной системе и внутренних органах. В сердце развиваются эндокардит и миокардит с образованием бруцеллезных гранул в миокарде и стенках коронарных артерий. Постоянно страдают лимфатические узлы, где возникают очаги некроза. Узлы спаяны между собой, образуют пакеты, напоминающие бубоны. В костном мозге отмечаются пролиферация миелобластов, ретикулярных клеток, образование гранул и милиарных очагов некроза. В печени вначале появляются серозное воспаление, отек, затем гранулемы, лимфогистиоцитарные инфильтраты, очаги некроза, жировая дистрофия гепа-тоцитов. Селезенка увеличена в 3-4 раза, в ней выражена пролиферация ретикулоэндотелиальных клеток и фагоцитоз бруцелл. При повторной бактериемии возможно появление метастатических очагов в легких, щитовидной железе, почках, надпочечниках, суставах и др.

• *Хроническая стадия.* Характерны полиморфизм поражений, склероз очагов некроза и воспалительных инфильтратов, а также стромы органов, вплоть до развития цирроза, атрофия их паренхимы. При рецидиве заболевания на этом фоне вновь возникают острые изменения в органах.

Прогноз. При современных методах лечения летальность составляет 0,1%, в основном при тяжелых поражениях ЦНС. Однако даже при стойком клиническом излечении в организме может сохраняться возбудитель, вызывающий рецидивы болезни. Склеротические изменения внутренних органов иногда приводят к стойкой инвалидизации людей, перенесших бруцеллез.

Карантинные инфекции

Из группы особо опасных инфекций выделяют несколько заболеваний, на которые распространяются правила Международного карантина, определенные ВОЗ. Поэтому эти особо опасные инфекции называются **карантинными**. Их отличают следующие качества:

- особо высокая контагиозность;
- легкость заражения;
- почти абсолютная восприимчивость, т.е. способность человека реагировать на попадание инфекта развитием заболевания;
- распространение этих болезней носит характер эпидемий и пандемий;
- короткий инкубационный период;
- высокая летальность.

Группу карантинных инфекций составляют холера, чума, желтая лихорадка и натуральная оспа. Генеральная ассамблея ВОЗ в мае 1980 г. пришла к заключению, что в настоящее время на Земле нет натуральной оспы, однако, учитывая общие свойства инфекционных болезней, нельзя исключить, что когда-нибудь она возникнет вновь.

Эти инфекционные болезни начиная с XIV в., когда стали вести приблизительный подсчет их жертв, унесли миллионы жизней. Поэтому уже около 1000 лет идет борьба с этими инфекциями, и на них распространены требования специальных международных медико-санитарных правил, принятых XXII сессией ВОЗ. В случае обнаружения одной из таких инфекций необходимо немедленно оповестить ВОЗ. При этом все страны, входящие в ООН, обязаны быстро предпринять ряд очень строгих карантинных мероприятий. Страна, где возникла такая инфекция, сама проводит все карантинные мероприятия, гарантирующие нераспространение заболевания за свои границы, ВОЗ обеспечивает помощь специалистами, лекарствами, лабораторным оборудованием и реактивами, а также гуманитарную помощь.

История борьбы с карантинными инфекциями восходит к XIV в. Считают, что в XIV в. в Европе от чумы погибли 25 млн человек, т.е. $\frac{1}{4}$ всего населения. Тогда же от натуральной оспы умерли более 3 млн мексиканцев, в XVII в. - 60 млн европейцев, а до конца XVIII в., т.е. за 500 лет - около 150 млн человек.

Первая пандемия холеры в начале XIX в. унесла более 200 тыс. человек, в конце века только в Индии от нее погибли 1,3 млн индусов. От желтой лихорадки в XX в. в одной Эфиопии умерли 15 тыс. человек.

Борьба с карантинными инфекциями началась в XIV в., когда в Венеции стали задерживать на рейде суда, прибывшие из неблагоприятных по этим заболеваниям стран. Экипаж не пускали на берег в течение 40 дней, за это время выясняли, были на корабле заболевшие или нет. «40 дней» по-итальянски - *quaranta giorni*, отсюда слово «карантин». В XV в. в Венеции заболевших чумой матросов помещали на остров Св. Лазаря, где была организована первая в мире карантинная станция с лечебным помещением, впоследствии его стали называть «лазарет». Позднее такие станции стали использовать в других европейских странах. В России в XVI в. великий князь Василий III повелел перегораживать дорогу и строить карантинные заставы на пути купцов и других людей, ехавших из мест, где была чума. Особенно ужесточил карантинные меры Петр I, приказавший проводить дезинфекцию одежды и товаров гостей, прибывших из стран и губерний, где были вспышки чумы, а также помещать в лазареты больных или подозрительных на заболевание чумой или холерой.

Европейские страны не раз пытались проводить совместные карантинные мероприятия, но только в 1903 г. в Париже была принята Международная санитарная конвенция по борьбе с чумой, холерой и желтой лихорадкой, после чего эти болезни получили название конвенционных. К ним в 1926 г. была добавлена натуральная оспа. В XX в. принципы международных санитарных конвенций неоднократно изменяли. С 1971 г. до настоящего времени действуют новые международные медико-санитарные правила. Эти правила разделили особо опасные инфекции на 2 группы:

- болезни, на которые распространяются правила, - чума, холера, желтая лихорадка, натуральная оспа;
- болезни, подлежащие международному надзору: сыпной и возвратный тифы, грипп, полиомиелит, малярия.

Остальные болезни из группы особо опасных инфекций переданы под надзор государств - членов ООН.

Современная цивилизация и доступность контактов между людьми, живущими не только в разных странах, но и на различных континентах, тесные и многочисленные торговые и культурные связи, современные средства сообщения чрезвычайно облегчают распространение карантинных инфекций по всему миру, поэтому они особо актуальны. Это положение иллюстрирует эпидемия натуральной оспы в Москве зимой 1960 г. Художник, житель Москвы, несколько месяцев работал в Индии и там заболел натуральной оспой. Сев на самолет, через несколько часов он прибыл в Москву. Через короткое время у художника возникли признаки натуральной оспы, и он умер. Вслед за ним умерли около 30 человек, контактировавших с ним, в том числе несколько сотрудников больницы, куда поступил пациент и где вначале был поставлен диагноз пищевой токсикоинфекции. Однако быстро поставленный диагноз натуральной оспы и своевременно принятые на государственном уровне строгие карантинные меры (привлечение армии, милиции, мобилизация почти всех врачей города и студентов старших курсов медицинских институтов) позволили быстро ликвидировать очаг этой карантинной инфекции при относительно небольших потерях для мегаполиса.

То же самое произошло и с холерой летом 1971 г. Возникнув в Астрахани, она из-за активного судоходства и передвижения больших масс людей быстро распространилась вверх по Волге, затем - на побережье Азовского и Черного морей. Благодаря карантинным мероприятиям, вспышка холеры была побеждена, однако до сих пор ежегодно в европейской части страны, особенно вдоль Волги, возникают спорадические случаи этой инфекции. И сейчас среди карантинных инфекций холера наиболее актуальна для России.

Холера

Холера (от греч. *chole* - желчь, *rheo* - истекать) - острое инфекционное заболевание с поражением ЖКТ и нарушением водно-электролитного баланса организма. Холера - строгий антропоноз. Заболевание вызывает вибрион - особый микроорганизм, открытый в 1854 г. итальянским патологом Ф. Пачини в содержимом кишечника погибших от холеры. В 1883 г. известный немецкий ученый и врач Р. Кох, работая в очагах эпидемии холеры в Индии и Египте, выделил культуру холерного вибриона из испражнений и рвотных масс людей,

больных холерой. Этот вибрион так называемой азиатской холеры считают ее классическим возбудителем. Кроме холерного вибриона, существует большая группа холероподобных вибрионов, к ним до начала 60-х годов XX в. относили и вибрион Эль-Тор. Этот вибрион был выделен в 1906 г. Ф. Готшлихом из кишечника паломника, умершего в Египте на карантинной станции Эль-Тор. Дальнейшее изучение этого вибриона позволило отнести его к холерным, а не холероподобным возбудителям. Вибрион Эль-Тор обладает рядом особых свойств: сильной гемолитической способностью, свойством образовывать экзотоксин - холероген, большей склонностью к вибриононосительству, он дольше живет без воды и вне организма, чем классический вибрион холеры. В 1962 г. Ассамблеей ВОЗ вибрион Эль-Тор был признан истинным холерным вибрионом, на него распространены те же карантинные правила, что и на вибрион классической азиатской холеры. Холера эндемична для стран Юго-Восточной Азии, ее основные природные очаги обнаружены в Индии, в основном в дельтах рек Ганга и Брахмапутры. Распространению холеры из природных очагов на другие страны и материки способствовали колониальные войны, когда были разрушены ирригационные сооружения, нарушены условия жизни, возникали большие скопления людей, не соблюдались санитарно-гигиенические правила. В результате холера неоднократно вызывала эпидемии и пандемии, приносящие колоссальный урон как мирному населению, так и войскам воюющих сторон. Иногда холера почти полностью уничтожала армии противников, и войны прекращались. Часто потери войск от холеры превышали потери непосредственно от военных действий. Например, в Алжире отряд из 15 тыс. французов под командованием Мортенпрея в 1859 г. потерял от холеры 12 тыс. человек. В Первую мировую войну в сербской армии погибли от холеры за 3 мес 12 тыс. человек, в итальянской - около 16 тыс., а австро-венгерская армия за год войны потеряла почти 50 тыс. человек.

Первая пандемия холеры появилась в Индии в 1817 г., тогда она достигла Европы. С тех пор до 1926 г. произошло 6 пандемий, унесших миллионы человеческих жизней в Европе, Азии, Африке и Америке. Между пандемиями в различных странах также постоянно возникали подъемы заболеваемости холерой. Затем международные карантинные мероприятия позволили ограничить холеру в ее природных очагах. Однако в 1960 г. вновь возросла заболеваемость холерой и началась ее 7-я пандемия, вызванная, в отличие от всех предшествующих, вибрионом Эль-Тор. В 1971 г. холера достигла и нашей страны.

Эпидемиология. Холерный вибрион (*Vibrio cholerae*) имеет характерную форму в виде запятой и жгутик, с помощью которого вибрион движется в воде. Его среда обитания - чистая пресная вода и продукты питания. Вибрион - галлофил, оптимальный для него pH - 7,6-8,2, поэтому он размножается в тонком кишечнике человека, имеющем щелочную среду. Вибрион очень чувствителен к кислотам. Например, в соляной кислоте он гибнет в течение нескольких минут даже при разведении ее 1:10 000. Вне воды вибрион быстро погибает. Он может долго жить при низкой температуре, оптимальная для него температура - 35-38 °С, т.е. температура тела, а при кипячении воды вибрион погибает через 1 мин. Вибрион не выдерживает конкуренции других микроорганизмов и в ассенизационных водах гибнет быстро, в то время как в чистой речной воде живет до 300 дней, в сливочном масле - почти месяц. С этими особенностями вибриона связаны меры профилактики холеры: чистота, соблюдение санитарных норм, тщательная защита продуктов питания, кипячение всего, что можно кипятить.

Холера - строгий антропоноз, т.е. ею заболевают только люди, и только человек - источник инфекции на всех стадиях болезни.

Патогенез. Заражение холерой происходит с питьевой водой или при употреблении зараженных продуктов. Из полости рта вибрионы попадают в желудок и оказываются в неблагоприятных для них условиях из-за чувствительности к соляной кислоте желудочного сока. Прошедшие через желудок вибрионы гибнут в двенадцатиперстной кишке, но затем проникают в тощую и подвздошную кишку с благоприятной для вибрионов щелочной средой. Инкубационный период - 3-5 сут. В это время холерный вибрион проникает в тонкий кишечник и размножается, но при этом нет вибрионемии. При размножении и разрушении холерных вибрионов происходит выделение большого количества токсических веществ. Поэтому продромальный период при холере очень короткий. Экзотоксин (холероген) действует на эпителиальные клетки слизистой оболочки тонкой кишки, вызывая сильнейшую секрецию ими изотонической жидкости с pH 7,0-8,0, в ней хорошо размножаются вибрионы холеры. Показано, что если на слизистую оболочку тонкой кишки подействовать холерогеном в течение 10 мин, то энтероциты выделяют изотоническую жидкость в течение суток.

Механизм этой секреции заключается в активации холерогеном в энтеро-цитах кишки аденилатциклазы. Это резко увеличивает синтез цАМФ, его уровень определяет объем секреции кишечного сока. Одновременно угнетается синтез цГМФ, который регулирует функцию натриевого насоса, обеспечивающего всасывание в кишечнике. В результате происходят выделение изотонической жидкости с низким содержанием белка (примерно 1 л/ч) и потеря значительного количества электролитов - Na^+ , K^+ и, особенно, бикарбонатов. С одной стороны, происходит необычайно активное выделение изотонической жидкости, с другой стороны - из-за блокады натриевого насоса отсутствует обратное всасывание этой жидкости.

Морфология классической холеры впервые описана Н.И. Пироговым в 1849 г., причем с прекрасно выполненными иллюстрациями, а затем А.И. Полуниным и М.М. Рудневым. Современная холера Эль-Тор - проявление патоморфоза заболевания, эта форма имеет особенности. В России заболевают преимущественно дети, в других странах, особенно в Юго-Восточной Азии, - в основном взрослые. Много абортивных форм в результате правильного и своевременного лечения. У умерших нет тяжелых морфологических изменений внутренних органов, описанных Н.И. Пироговым. Однако, несмотря на патоморфоз, холера остается карантинной инфекцией, требующей особого внимания.

Клиническая картина и патологическая анатомия классической холеры достаточно яркие и не сложные для диагностики. Однако при холере, вызванной вибрионом Эль-Тор, нередко возникают стертые формы с неясной симптоматикой. Для классической картины холеры характерна триада основных симптомов, хотя и не исчерпывающих все проявления заболевания: понос, рвота, судороги.

- 1-й период болезни - **холерный энтерит**. Обычно внезапно, ночью, почти без продромального периода возникает обильная диарея. Содержимое кишечника при этом очень жидкое, быстро теряет окраску и запах, становится бесцветным и напоминает рисовый отвар (в жидкости плавают небольшие сгустки слизи). Морфологические изменения тонкого кишечника при этом довольно скудны. В жидком содержимом кишечника выявляют скопления слущенного эпителия и множество вибрионов, расположенных в виде стаи рыбок. В кишечнике проявляется умеренно выраженный серозный энтерит. Иногда, особенно при холере Эль-Тор, серозный экссудат имеет примесь крови, тогда говорят о серозно-геморрагическом энтерите. Видны резкая гиперемия сосудов ворсин кишечника, небольшое сгущение крови, гидропическая дистрофия энтероцитов, более рыхло связанных с базальной мембраной, набухание всей слизистой оболочки. Незначительно увеличены лимфатические узлы брыжейки. Период холерного энтерита длится 1-2 дня, далее при холере Эль-Тор возможно прекращение болезни (абортивная форма).
- 2-й период - **холерный гастроэнтерит**. К диарее неожиданно, без тошноты присоединяется обильная многократная рвота. Длительность периода - 1-1,5 сут, за это время больной теряет до 30 л жидкости. Морфологически помимо серозного энтерита возникает серозный или серозно-геморрагический гастрит, что само по себе не вызывает тяжелого состояния больного. Однако такая колоссальная потеря жидкости приводит к гиповолемическому шоку, появлению и быстрому прогрессированию обменного ацидоза. Происходит сгущение крови, в плазме возрастает концентрация белка. Уменьшение объема крови вызывает гипоксемию, появление у больного цианоза, падение АД, олигурию, резкое снижение температуры тела. Наступает следующий период болезни.
- 3-й период - **алгидный** (от греч. *algor* - холод). Это основной и самый тяжелый период болезни, ведущий симптом - **эксикоз**, т.е. обезвоживание организма. Потеря жидкости и электролитов, особенно Na^+ , ведет к развитию судорог и нарастанию ацидоза. Больной как бы высыхает. Он апатичен, но почти до самой смерти сохраняет сознание. У него характерный внешний вид: глаза глубоко западают в глазницы, обострены черты лица, пульс нитевидный, АД резко падает, развивается сердечно-сосудистая недостаточность, нарастает акроцианоз, холодеет тело, особенно конечности, кожа сухая, морщинистая, покрыта холодным липким потом. Особенно морщиниста кожа кистей рук («руки прачки»), из-за высыхания слизистой оболочки гортани и голосовых связок голос становится хриплым (так называемый *vox cholericus*). Сгущение крови способствует

возникновению шума трения перикарда и плевры. Нарастает олигурия, переходящая в анурию.

В генезе **острой почечной недостаточности** играет роль как гиповолемический шок, так и обезвоживание и падение АД. Это вызывает закономерную компенсаторную реакцию в виде включения юктагломерулярного шунта (**шунт Тростя**) и выраженную ишемию коры почек. Нарастание обезвоживания и электролитных нарушений ведут сначала к гипоксии, затем холерной коме и еще

большему падению АД. В этих условиях у больного развивается двусторонний некротический нефроз. Алгидный период дает наибольшую смертность при холере.

Вид трупа весьма характерен: в связи с эксикозом он высохший, видны контуры мышц, вследствие клонических судорог при жизни у трупа согнуты конечности и пальцы рук - характерная «поза гладиатора». Мышцы плотные, темно-красного цвета. В сосудах - незначительное количество густой темной крови. Специфична для холеры маленькая сморщенная селезенка. Серозные оболочки сухие, с множественными точечными кровоизлияниями и тянущимся слизистым липким налетом, они как бы намылены мылом. Тонкий кишечник переполнен жидкостью, имеющей вид рисового отвара, в ней много клеток слущенного эпителия. Микроскопически отмечают резкое полнокровие венул и капилляров, стаз крови, особенно в ворсинках кишки, отек подслизистого и мышечного слоев. Ворсинки лишены эпителия, этот признак характерен для холеры. Вероятно, часть ворсинок теряет эпителий еще при жизни в результате резкого отека кишки, а большая часть ворсинок обнажается в агональный период или сразу после смерти. Холерные вибрионы в большом количестве обнаруживают в сохранном эпителии либеркюновых желез. Желчный пузырь резко растянут бесцветной водянистой желчью, она нередко содержит вибрионы, попадающие в желчный пузырь из кишечника. В печени обычно обнаруживают явления белковой дистрофии. Дистрофические изменения наблюдают также в центральной и периферической нервной системе. В почках наблюдаются характерные для холеры явления некротического нефроза. Таковы классические клинические и морфологические признаки алгидного периода холеры, приводящего к смерти больного.

При своевременном и правильном лечении холеры Эль-Тор: введении большого количества жидкостей, электролитов, антибиотиков - смертность составляет примерно 1%. До применения дегидратационной терапии смертность превышала 50%. В последнюю пандемию холеры большинство больных выживали. В этом случае развивается реактивная фаза болезни, характеризующая выздоровление.

Так протекает классическая холера. Существует ее атипичная форма - **молниеносная, или сухая холера**. Эта форма болезни развивается у истощенных больных и вызывает смерть в течение нескольких часов от сердечно-легочной недостаточности, еще до развития профузного поноса и многократной рвоты. После выздоровления у людей, перенесших холеру, возможно кратковременное вибрионоительство. Носителями вибрионов могут быть не только переболевшие холерой, но и люди, бывшие с ними в контакте.

Осложнения могут быть специфическими и неспецифическими.

- *Неспецифические осложнения* (пневмония, рожа, флегмона, абсцессы и даже сепсис) возникают в результате активации аутоинфекции у ослабленного болезнью человека с резко сниженной реактивностью организма. Возможно, это объясняет отсутствие повышения температуры при этих осложнениях.

- *Специфические осложнения* - холерный тифоид и холерная уремия.

- Холерный тифоид развивается в результате повторного попадания вибриона при уже высокой сенсibilизации к нему или активации кишечной флоры при выраженном снижении резистентности организма. Клинические признаки холерного тифоида и брюшного тифа близки: высокая температура тела, затемнение сознания, тошнота, рвота, сыпь на коже, зловонный жидкий стул. Иногда могут возникнуть дифтеритический гастрит, цистит, вагинит, дифтеритическая ангина. Смертность достигает 80-90%. При аутопсии основные изменения обнаруживают в толстом кишечнике в виде дифтеритического колита, нередко с образованием язв. В паренхиматозных органах отмечается жировая дистрофия.

- Холерная уремия - результат экстракапиллярного гломерулонефрита. Часть инфекционистов считают ее самостоятельным осложнением холеры, другие - проявлением холерного тифоида.

Чума

Чума - инфекционное заболевание, вызываемое *Yersinia pestis*. Среди карантинных инфекций она занимает особое место, так как способна давать не только вспышки заболевания, но и длительные пандемии, еще с доисторических времен опустошавшие целые области в Ливии, Египте, Сирии и Китае.

Три пандемии чумы оставили страшную память в истории человечества. Первая пандемия, известная как «юстинианова чума», возникла в Египте и Византии в VI в., длилась 50 лет и за это время унесла около 100 млн человеческих жизней. Вторая пандемия чумы в XIV в. получила название «черная смерть». Из Азии она проникла в Европу и через Псков была занесена в Россию. Эта пандемия унесла 50 млн человек. Именно во время этой пандемии в Венеции был введен первый карантин. Третья пандемия чумы началась в Гонконге в 1894 г. и за 10 лет распространилась на все континенты, поражая преимущественно портовые города, в том числе Одессу. От чумы погибли более 12 млн человек. В России последняя эпидемия чумы в 1911-1912 гг. была подробно исследована отечественными учеными Д.С. Самойловичем, Г.Н. Минхом, Е.Н. Высоковичем, Д.К. Заболотным и др.

Эпидемиология. Возбудитель чумы *Yersinia pestis* - палочка, не стойкая в окружающей среде, чувствительная к дезинфицирующим средствам, кипячению в воде. Однако она хорошо переносит низкую температуру и в замороженных трупах способна существовать в течение нескольких месяцев. Палочка выделяет фибринолизин и гиалуронидазу, что нарушает свертываемость крови. Считают, что антигены иерсинии близки к антигенам человека, поэтому иммунная система плохо и несвоевременно распознает антигенные детерминанты палочки чумы.

Передача инфекции происходит в основном с помощью блох, а также контактным и воздушно-капельным путями. В России чумы нет, но она есть в соседних странах - Иране, Пакистане, Афганистане. Источник заболевания - грызуны (суслики, тушканчики и другие, всего около 200 видов) и верблюды. *Yersinia pestis* может попасть в рот или глаз скорняка, обрабатывающего шкуры больных животных. Однако значительно чаще инфекцию переносят блохи, кусающие сначала больного тушканчика, а затем - человека.

Патогенез. Чумная палочка попадает в кожу и по лимфатическим путям проникает в регионарные лимфатические узлы. Начинается **инкубационный период**. Здесь палочка размножается, вызывает геморрагическое воспаление и некроз лимфатического узла, при этом проникает в кровь. Возникает бактериемия и присущие ей реакция ретикулоэндотелиальной системы, васкулит. Быстро нарастает интоксикация, наступает **продромальный период**. Ток крови разносит инфекцию по всему организму, происходит генерализация процесса, возникает сепсис в виде септицемии (**стадия разгара болезни**). Палочку чумы относят к группе бактерий, вызывающих геморрагическую септицемию, поэтому для чумного сепсиса характерны геморрагии. По существу чума - это сепсис с геморрагиями.

Специалисты полагают, что катастрофическое течение чумы, низкая эффективность реакций иммунной системы связаны с тем, что антигенные детерминанты чумной палочки не вызывают бурного образования антител, так как близки тканевым антигенам человека. Поэтому иммунная система не может должным образом участвовать в патогенезе заболевания. Кроме того, при чуме преобладает не фагоцитоз, а эндоцитобиоз. При этом *Y. pestis* не гибнет, наружной мембраной фагоцитов она защищена от антител, поэтому становление иммунных реакций запаздывает. Вероятно, когда иммунная система получает необходимую информацию об инфекции, ее возможности уже недостаточны для эффективной защиты. Однако, если интоксикация нарастает не столь стремительно, как при первично-легочной или первично-септической формах чумы, а в течение 10-12 сут, как при кожной или бубонной формах, иммунная система может все-таки активизироваться настолько, что больной выживает. Это лишь предположение о причинах протекания чумы по типу септицемии, но других убедительных гипотез пока нет.

Патологическая анатомия. Выделяют несколько форм чумы: кожную, бубонную, первично-легочную, вторично-легочную, первично-септическую. Иногда говорят еще о кишечной форме заболевания.

- **Кожная (кожно-бубонная) форма.** В отличие от всех других форм, в коже, т.е. во входных воротах, существует первичный аффект в виде чумной фликтены. В месте укуса блохи на коже рук, ног, лица или шеи образуется красное пятно, оно быстро превращается в папулу, затем появляются везикулы и наконец пустулы. Они наполнены гнойно-геморрагическим экссудатом, содержащим большое количество возбудителей. Обычно пустулы сливаются, образуя чумной карбункул, далее происходит его быстрое изъязвление и нагноение. Это - первичный аффект. Отсюда палочка по лимфатическим сосудам проникает в регионарные лимфатические узлы, где развивается серозное и серозно-геморрагическое воспаление и возникает первичный бубон I порядка. Образуется первичный инфекционный комплекс.

Кожная форма чумы относительно редка. При благоприятном исходе заболевания происходит рубцевание язвы.

- *Бубонная форма чумы* встречается наиболее часто. Изменения в месте укуса блохи и внедрения инфекции отсутствуют. Поэтому первоначально выявляют поражение лимфатических узлов, регионарных по отношению к месту внедрения инфекта. В них развивается серозное воспаление, очень быстро переходящее в серозно-геморрагическое. Развиваются некроз ткани, воспаление становится некротически-геморрагическим, присоединяется нагноение. Лимфатические узлы увеличены до 8-10 см, спаяны между собой и с кожей, они плотные, вокруг них - резчайший отек. Кожа над бубонами синюшно-красная, блестящая. Это также первичные бубоны I порядка. На разрезе лимфатические узлы темно-красного цвета, с желтоватыми очагами некроза и гнойного расплавления. В них огромное количество быстро размножающихся чумных палочек. При лимфогенном распространении палочки вызывают лимфангит и лимфаденит в виде первичных бубонов II и III порядка. Очень скоро возбудитель попадает в кровь, что приводит к гематогенной генерализации инфекции, развитию тяжелых васкулитов с периваскулярными кровоизлияниями, возникновению сепсиса в виде септицемии. Палочка чумы попадает во все органы, в них возникают эмболические очаги с теми же изменениями, что и в первичном бубоне. При бактериемии особенно страдает микроциркуляция, что усиливает повреждения внутренних органов. Выделение фибринолизина чумной бактерией вызывает множественные кровоизлияния во всех органах и тканях. Особенно страдает сердце - в нем возникают выраженная жировая дистрофия и реактивный серозный миокардит. Селезенка большая, «септическая».

- *Вторично-легочная чума* в виде чумной бронхопневмонии возникает в результате попадания с кровью в легкие палочек чумы. В легочной ткани развиваются те же процессы, что и в других органах: очаги некрозов с геморрагиями, часто сливные, со множеством чумных бактерий. Гематогенно палочка попадает и в лимфатические узлы, где возникают вторичные бубоны как результат генерализации инфекции.

- *Первично-легочная форма* чумы развивается при заражении от уже больного чумой человека, страдающего вторично-легочной формой заболевания. Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем, обычно при уходе за больным чумой. Этой формой болезни, как правило, страдают члены семьи, живущие вместе. При первично-легочной чуме в легких развивается очагово-сливная, нередко долевая геморрагически-некротическая бронхопневмония с тяжелой интоксикацией - выражением септицемии. Характерны высокая температура, тяжелая одышка, кашель с большим количеством кровянистой мокроты, содержащей бактерии. Длительность этой формы чумы - 2-3 сут, смертность достигает 100%. При аутопсии легкие плотные, на разрезе пестрые, серо-красного цвета, с очагами некрозов и нагноений. На плевре - фибринозные наложения, в бронхах и трахее - серозно-геморрагическое воспаление, в паренхиматозных органах - жировая дистрофия, нередко реактивные воспалительные изменения стромы.
- *Первично-септическая форма* чумы протекает как септицемия. Смерть наступает через 1-1,5 сут, поэтому специфические изменения не успевают возникнуть. Диагноз устанавливают с помощью бактериологического и бактериоскопического исследований. Смертность составляет 100%.

Натуральная оспа

Натуральная оспа (*variola vera*) в настоящее время на Земле отсутствует. Однако нельзя гарантировать, что она вновь не возникнет в виде тяжелой пандемии, так как сейчас не проводят повсеместной вакцинации против оспы, и население планеты может стать беззащитным перед этой карантинной инфекцией. Это тем более вероятно, что среди возбудителей инфекций в XXI в. начинают преобладать вирусы.

Натуральная оспа - острое, чрезвычайно контагиозное заболевание, вызываемое вирусом оспы - *variola virus*. Это крупный ДНК-вирус, его скопления можно увидеть под световым микроскопом при специальной окраске, предложенной Э. Пашеном, в связи с чем они получили название **телец Пашена**. Их скопления в эпителиальных клетках в виде мелких зерен называют **тельцами Гварнери**, что специфично для натуральной оспы. Оспа - антропоноз, передача ее вируса возможна только от человека человеку, в основном воздушно-капельным, а также контактным путем через предметы или одежду больного.

Натуральная оспа - одно из древнейших заболеваний, о нем упомянуто еще в египетских папирусах, а также в индийских рукописях IX в. до н.э. Об оспе писали Гален, Гиппократ, Ибн-Сина и многие другие врачи древности. Наибольшее число эпидемий этой инфекции отмечено в Индии, Пакистане, Египте, на Аравийском полуострове, но оспа бывает на всех континентах и очень часто носит характер пандемий. Только в Европе от натуральной оспы погибли не менее 12-15 млн человек (до 40% заболевших). Только открытие в 1796 г. Э. Дженнером оспенной вакцины дало возможность реальной профилактики и активной борьбы с этой инфекцией. Огромную роль в этом сыграла обязательная вакцинация против оспы, получившая распространение во всем мире. Противооспенная вакцинация дает иммунитет против натуральной оспы на 3-5 лет, а вакцинация, проведенная в инкубационном периоде, предотвращает развитие заболевания. Ревакцинация обязательна каждые 7-8 лет. Если в этот период человек все-таки заболевает натуральной оспой, то заболевание протекает в легкой форме.

Патогенез. Патогенез оспы не очень сложен. Вирус попадает сначала на слизистую оболочку полости рта или носоглотки, иногда на кожу, затем - в регионарные лимфатические узлы и здесь размножается в течение 1-2 дней. Затем вирусы проникают в кровь, возникает *первичная*, или *малая, вирусемия*, и возбудитель попадает в ткани ретикулоэндотелиальной системы, кожу. Здесь вновь происходит размножение вирусов с вторичным их выходом в кровь - *вторичная*, или *большая, вирусемия*. При диссеминации вирус вновь попадает в кожу, уже сенсибилизированную при первой вирусемии. Все это происходит в инкубационный период (10-12 сут). При этом больной не заразен, но в конце инкубационного периода возникает продромальное состояние, связанное с нарастанием аллергии и интоксикации. Это позволяет изолировать больных еще до того, как они станут инфекционно опасны. Продромальный период протекает 2-4 дня, характерны повышение температуры до 40 °С, головная боль, боли в области поясницы, часто атипичная кратковременная петехиальная сыпь на шее и животе. Затем возникает основной признак заболевания - оспенная сыпь, на коже она проходит стадии папулы, везикулы, пустулы.

Патологическая анатомия. Для сыпи характерны набухание, утолщение эпидермиса, пролиферация мальпигиевого слоя, появление очага утолщения - папулы. Затем развивается баллонная дистрофия эпидермиса (баллонная дегенерация). Происходит расслоение клеточных слоев, образование полости с перетяжками, что делает ее многокамерным пузырем - пустулой диаметром до 3 мм (ретикулярная дегенерация эпидермиса). На 9-10-й день болезни в связи с воспалением в сосочковом слое дермы в пустуле появляется сначала серозно-гнойный, а затем гнойный экссудат. В центре пустулы обнаруживают некроз, поэтому центр ее западает, пустула покрыта корочкой. В содержимом пустул наблюдается огромное количество вирусов оспы. Эти явления происходят в стадию разгара заболевания. Одновременно с кожной сыпью сначала пустулы, а затем везикулы возникают на слизистых оболочках дыхательных путей, пищевода, мочеполовой системы, заднего прохода, везикулы довольно быстро превращаются в эрозии. При очень тяжелом течении болезни, нарастании интоксикации в капиллярах и венах дермы происходят диapedезные кровоизлияния, распространение крупных геморрагий на всю толщину дермы, к гнойному экссудату в пустулах примешиваются эритроциты, и экссудат становится геморрагическим. При этом эпидермис пустул отслаивается, обнажая ярко-красное дно. При превращении гемоглобина в сернистое железо пустулы приобретают черно-серую окраску. В связи с этим натуральную оспу называли «черной оспой» или «черной смертью». Кожа у таких больных отекает, во внутренних органах (костном мозге, миндалинах, яичках, иногда в легких) - геморрагически-некротические изменения, в бронхах и трахее много мелких пустул. Селезенка резко увеличена, дает обильный соскоб пульпы. В паренхиматозных органах наблюдается выраженная жировая дистрофия, часто реактивные изменения стромы в виде межуточного миокардита, серозного гепатита и нефрита.

Клинические признаки. До нагноения пустул состояние больного улучшается, однако с момента их нагноения и некроза вновь наступает ухудшение. Возникают резчайшая интоксикация, головная боль, очень высокая температура тела, боли в мышцах, суставах, пояснице, падение АД.

В стадию разгара болезни, совпадающую с периодом нагноения пустул или приобретения ими геморрагически-некротического характера, нередко осложнения, связанные с присоединением вторичной инфекции. Характерно развитие миокардита, гнойного менингита, менингоэнцефалита, флегмон, абсцессов, остеомиелита. Если больной не погибает в стадию разгара болезни, то с 12-14-го дня происходит подсыхание корочек пустул и рассасывание их экссудата, это - начало периода реконвалесценции. С 18-го дня болезни начинается отторжение корочек, к 30-40-му дню они отпадают полностью. Если при образовании пустул был поврежден сосочковый слой дермы, то на их месте

возникают рубцы. Они остаются на всю жизнь, придавая коже характерный «рябой» вид. При благоприятном исходе длительность всей болезни - 5-6 нед.

Это классическая клинико-морфологическая картина натуральной оспы. Однако в зависимости от наличия вакцинации и характера иммунитета больных она может протекать в следующих формах: легкой (вариолоид), среднетяжелой (пустулезной) и тяжелой (пустулезно-геморрагической).

- **Вариолоид** наблюдают у вакцинированных людей или лиц, ранее перенесших оспу. Он протекает по типу abortивной формы болезни. Развитие сыпи останавливается на стадии везикул, лихорадка невысокая, на 7-8-й день начинается период реконвалесценции. На месте везикул рубцы почти не возникают. Смертность не превышает 3%.
- **Пустулезная форма** протекает достаточно тяжело, с типичными признаками натуральной оспы. Пустулы в коже и эрозии слизистых оболочек обычно не вызывают развития геморрагий. После заживления пустул остаются рубцы, хотя их количество меньше, чем было везикул. Нередко возникают осложнения. Погибают до 15% заболевших.
- **Пустулезно-геморрагическая** оспа течет крайне тяжело. Характерны острое начало болезни, укороченный инкубационный период, частое присоединение осложнений. Смертность составляет 100%. Пустулезно-геморрагическая форма может протекать в форме молниеносной оспенной пурпуры и злокачественной сливной оспы.
- **Молниеносная оспенная пурпура.** Типично появление геморрагически-некротических пустул уже в продромальном периоде, он очень короткий, с тяжелой интоксикацией и очень высокой температурой. Геморрагическая сыпь во всех внутренних органах вызывает кровотечения из носа, десен, кровохарканье.
- **Злокачественная сливная оспа.** Происходит слияние геморрагических пустул, причем не только на коже, но и на слизистых оболочках, в том числе роговице глаз, что приводит к кератиту и слепоте. Температура тела резко повышена. Быстро развиваются сердечно-сосудистая недостаточность и очагово-сливная геморрагически-некротическая пневмония, приводящая к смерти больных.

Желтая лихорадка

Желтая лихорадка (*febris flava*) - природно-очаговая карантинная вирусная инфекция, никогда не возникавшая в России, однако ее эпидемии в Западной Европе бывали неоднократно. Желтая лихорадка характерна для стран Южной Африки и Латинской Америки, откуда по торговым путям в начале XIX в. она была завезена во Францию, Италию и Португалию.

Желтая лихорадка - типичный биоценоз. Источник заражения - только больной человек, от него передача вируса происходит другому человеку с помощью определенных комаров, распространенных в Африке и Латинской Америке. При укусе комара вирус попадает в кровь и проникает в регионарные по отношению к входным воротам лимфатические узлы, где размножается. Затем в течение 3-6 дней развивается вирусемия, происходит генерализация инфекции. При этом особенно тяжелые изменения возникают в сосудах, печени, селезенке, почках и костном мозге.

Клинико-морфологические признаки. Болезнь имеет острое начало: резкое повышение температуры до 39-40 °С, головная боль, боли в пояснице, резкая гиперемия сосудов.

В печени возникают множественные очаговые некрозы паренхимы, в результате появляется и нарастает печеночная желтуха, склеры, кожа и внутренние органы окрашены в желтый цвет. В почках - желтушный нефроз, выраженная жировая дистрофия. В большинстве внутренних органов (желудке, кишечнике, перикарде, легких, плевре, головном мозге) вследствие васкулитов и желтухи развиваются множественные кровоизлияния. В миокарде - выраженная жировая дистрофия, межжелудочный миокардит. С 3-го дня болезни по мере нарастания интоксикации происходит ухудшение состояния больного: тахикардию сменяет брадикардия, лицо одутловатое, багрово-синеватого оттенка, склеры гиперемированы, выражены светобоязнь, слюнотечение, беспокойство. На 4-5-е сутки наступает ремиссия, при легком течении болезни пациент начинает выздоравливать. Однако значительно чаще болезнь приобретает тяжелое, иногда даже молниеносное течение.

При тяжелом течении вслед за периодом ремиссии наступает период нарастающей интоксикации. Развивается сердечно-сосудистая недостаточность, быстро прогрессируют желтуха и геморрагический

синдром, присоединяется почечная недостаточность с олигурией. Если больной не умирает в этот период, после олигурии возникает анурия. Смерть наступает от уремической комы при явлениях токсического энцефалита на 7-8-й день болезни. При благоприятном исходе на 10-й день начинается реконвалесценция.

Осложнения: пневмонии, абсцессы почек, гангрена нижних конечностей, энцефалит.

Особенности вскрытия умерших от карантинных инфекций

Карантинные инфекции отличаются чрезвычайной контагиозностью и высокой восприимчивостью, поэтому вскрытие умерших от карантинных инфекций имеет особенности и должно быть подчинено специальным правилам. При вскрытии таких умерших перед прозектором стоят 2 задачи:

- не допустить распространения инфекции при вскрытии трупа;
- не заразиться самому.

Чтобы избежать заражения карантинной инфекцией, прозектор надевает специальный противочумный костюм, закрывающий лицо, руки, тело и ноги. Такой костюм должен быть в каждой больнице, где производят вскрытия. Если костюма нет, то прозектор надевает два закрытых халата, фартук, нарукавники из пластика или клеенки, шапочку, очки, две пары резиновых перчаток, закрывает лицо маской из 2-3 слоев марли. На ноги обязательно надевают резиновые сапоги или калоши. После вскрытия всю одежду уничтожают, а прозектор принимает душ. Прозектор не покидает очаг инфекции до окончания эпидемии, поскольку на него распространены правила карантина.

Вскрытие умершего от карантинной инфекции может быть проведено в больнице, если она расположена в очаге эпидемии, или в полевых условиях. Вскрытие проводят в специальном секционном зале. Если такого зала нет, используют общую секционную, предварительно отключив канализацию, чтобы избежать распространения инфекции через сточные воды. При этом под сток секционного стола подставляют емкость, куда стекают вода, кровь, выделения, кусочки тканей. Воды следует употреблять как можно меньше. Внутренние органы не вынимают из трупа, вскрыв грудную клетку и брюшную полость, в этих же полостях вскрывают органы. После окончания вскрытия все органы в трупе засыпают негашеной известью и заливают дезинфицирующей жидкостью типа лизола. После этого труп заворачивают в несколько слоев простыней, пропитанных лизолом, или кладут в гроб, насыпав в него негашеную известь. Сверху труп также засыпают известью и забивают крышку.

Если врач вынужден производить вскрытие вне больницы, надо подобрать какое-нибудь светлое помещение. Можно производить вскрытие на открытом воздухе, но при этом необходимо учитывать розу ветров и располагаться с подветренной стороны, отгородив импровизированный секционный стол простынями или брезентом. Методика вскрытия та же. После окончания вскрытия труп засыпают негашеной известью и заворачивают в простыни, пропитанные лизолом. Могилу роют глубиной не менее 3 м, насыпают слой негашеной извести, на него слой земли, и так до трех слоев. В могилу сливают жидкость и куски тканей после вскрытия, а затем опускают труп, его также засыпают тремя слоями земли, перемешанной с негашеной известью. После вскрытия одежду вскрывавших сжигают в закрытом помещении, чтобы инфекция не распространилась с дымом. Персонал тщательно моется в душе.

СЕПСИС

Сепсис (от греч. *sepsis* - гниение) - своеобразное инфекционное заболевание, известное в народе как заражение крови. Уже несколько столетий врачи изучают природу и механизмы сепсиса, однако и сейчас, несмотря на усилия специалистов всего мира, смертность при этом заболевании иногда превышает 50%.

Сепсис - уникальная инфекция, на нее не распространяются закономерности, характерные для других инфекционных заболеваний. Само возникновение сепсиса, его клинические и морфологические особенности и даже клинико-морфологические формы до сих пор составляют предмет дискуссии.

Сепсис - инфекционное заболевание нециклического типа, возникающее в условиях нарушенной реактивности организма при проникновении из местного очага инфекции в кровеносное русло различных микроорганизмов и их токсинов. Такое определение подчеркивает нециклический характер заболевания и его связь с нарушенной, а не просто измененной реактивностью организма. Проникновение возбудителей инфекции в кровеносное русло характерно для большинства инфекционных заболеваний на

том или ином этапе их патогенеза. Вместе с тем при сепсисе высевают бактерии из крови лишь в 40-55% случаев. Сепсис обладает рядом особенностей, принципиально отличающих его от других инфекций.

- **Бактериологическая особенность** - отсутствие специфического возбудителя сепсиса. Он может быть вызван практически любыми микроорганизмами или патогенными грибами. Особенно часто при сепсисе обнаруживают гноеродную и анаэробную условно-патогенную флору - стрептококки, стафилококки, пневмококки, кишечную и синегнойную палочку, менингококки, клебсиеллу, гонококки, протей, сальмонеллу и др. Иногда в качестве возбудителя выступает ассоциация микроорганизмов. При этом 60-70% возбудителей принадлежит к грамотрицательной микрофлоре и 30-40% - к грамположительной, но это не меняет радикально клиническую картину, течение сепсиса и его исход.

- **Клинически** сепсис всегда течет одинаково, вне зависимости от того, каким возбудителем он вызван, т.е. специфические особенности инфекта не влияют на ответ организма. Это также отличает сепсис от всех других инфекций, при которых специфический возбудитель определяет характерные симптомы и морфологию заболевания.

- **Морфологического** специфического субстрата при сепсисе также нет, в то время как любая другая инфекция характеризуется морфологической картиной, обусловленной спецификой возбудителя.

- **Сепсис почти всегда зависит от предсуществующих болезней**, т.е. он - следствие другого, обычно инфекционного заболевания или местного воспалительного процесса. Однако иногда местный процесс, давший начало сепсису, может протекать и заканчиваться сам по себе, а сепсис возникает уже после заживления первичного очага.

- **Эпидемиологическая особенность.** Сепсис в отличие от других инфекционных болезней не заразен. Его не удастся воспроизвести в эксперименте. При попытке получить сепсис у животных путем введения в кровь огромного количества микроорганизмов, возникает интоксикация, но при этом не развивается сепсис. Кроме того, у больных, страдающих сепсисом, никогда не бывает в крови такого большого количества микроорганизмов. Только у новорожденных животных, еще не имеющих иммунной защиты и выраженной реактивности, иногда получают экспериментальный сепсис.

- **Иммунологическая особенность** сепсиса заключается в отсутствии выраженного иммунитета. Для других инфекций характерна четкая цикличность течения, связанная с образованием иммунитета. При сепсисе нет становления иммунитета, поэтому нет и цикличности течения, что отличает его от всех других инфекционных заболеваний. Из-за отсутствия иммунитета при сепсисе затруднена репарация поврежденных тканей, поэтому болезнь либо заканчивается смертью, либо выздоровление протекает долго. После излечения сепсис не оставляет иммунитета. Все это указывает на то, что для развития сепсиса необходима особая реактивность организма. Отечественные исследователи - А.И. Абрикосов, И.В. Давыдовский, А.И. Струков утверждали, что сепсис - проблема не микробиологическая, а макробиологическая, т.е. проблема особой реактивности организма на самые разнообразные инфекты. При этом речь идет не о снижении реактивности, а о необычной реактивности организма человека, его своеобразном ответе на инфекционный фактор. Эта особая реактивность отражает необычную аллергию. Таким образом, сепсис - проблема особой реактивности организма, отражающей своеобразную, необычную аллергию и, следовательно, своеобразную гиперергию, которая не наблюдается при других инфекционных заболеваниях. Именно такая гиперергия объясняет, почему независимо от разновидности сепсиса и характера возбудителя клинические проявления заболевания одинаковы. Однозначная клиника, не зависящая от специфики возбудителя, еще раз указывает на то, что сепсис - проблема **макроорганизма**, его своеобразной реактивности. Септическая лихорадка с гек-тическими размахами температуры и потрясающими ознобами, профузные поты, тахикардия и гипотония, выраженная токсемия, приводящая к анемии, гемолиз эритроцитов с развитием надпеченочной желтухи - частого синдрома сепсиса, угнетение функций ЦНС.

Вместе с тем разное понимание природы сепсиса патологами и клиницистами рождает многолетние дискуссии, так как до сих пор нельзя с уверенностью говорить, что мы знаем причины этого заболевания и его патогенез. Это приводит к разным подходам к лечению сепсиса, которые, однако, не решают радикально проблему заболеваемости и смертности при этом инфекционном заболевании.

Многолетние разногласия специалистов сделали необходимым выработку общих критериев сепсиса. Поэтому в 1991 г. в Чикаго состоялась так называемая Согласительная конференция американских

обществ пульмонологов и реаниматологов (ACCP/SCCM), которая попыталась утвердить единые представления о сепсисе как о сугубо клинической проблеме. Эти представления и попытка единой классификации сепсиса были результатом договоренностей и компромиссов с целью разработки принципов его лечения. Вместе с тем Согласительная конференция дала толчок и к изучению патогенеза заболевания. Основой клинического понимания сепсиса стала разработка понятия *реакции системного воспаления (SIRS-синдром)*, вызванной инфекционным агентом, и *полиорганной недостаточности*, определяющей трагический исход заболевания.

Системное воспаление - в основном клиническое понятие. Оно характеризует не только сепсис, но встречается и при неинфекционной патологии - остром панкреатите, токсическом некрозе печени, распространенных ожогах, тяжелой травме и т.п. О SIRS-синдроме говорят, когда у больного развивается комплекс следующих симптомов:

- температура тела выше 38 °С или ниже 36 °С;
- частота сердечных сокращений более 90 в мин;
- частота дыхания более 20 в мин или парциальное давление углекислого газа ($p_a\text{CO}_2$) ниже 32 мм рт. ст.;
- количество лейкоцитов в 1 мл крови более 12 000 или менее 4000, либо увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов более чем на 10%.

Морфология. Морфологические проявления этого состояния: гиперемия, нарушение в большинстве внутренних органов микроциркуляции с развитием в капиллярах стазов и сладжей крови, диapedезные кровоизлияния, выраженные дистрофические изменения, мелкие множественные очаги некроза. **Синдромом полиорганной недостаточности** называют нарушение функций не менее 2 систем органов у больного, в первую очередь сепсисом. Это состояние характеризуется избыточным катаболизмом и изменением кровообращения по гипердинамическому типу, т.е. увеличением сердечного выброса. Летальность при полиорганной недостаточности достигает 60%.

Установлено, что непосредственная причина генерализованного воспаления при сепсисе - неконтролируемый выброс в инфекционном очаге эндогенных медиаторов воспаления (так называемый медиаторный хаос) и недостаточность механизмов, ограничивающих их повреждающее действие. Это приводит к расстройству функций органов и систем и полиорганной недостаточности. Поэтому клиницисты понимают сепсис как системную воспалительную реакцию на инфекционный очаг, и это отражает суть происходящих изменений. А инфекционный очаг образуется в результате массивной инвазии различных микроорганизмов и вирусов. Исходя из этих постулатов, чикагская Согласительная конференция разработала критерии диагностики сепсиса. Они складываются из следующих компонентов.

- SIRS-синдрома.
- Сепсиса - SIRS-синдрома в ответ на инвазию микроорганизмов.
- Тяжелого сепсиса, сочетающегося с дисфункцией органов, гипотензией, нарушением тканевой перфузии, проявлением чего является повышение в крови концентрации лактата, олигурия и острое нарушение мозгового кровообращения.
- Септического шока - сепсиса с признаками тканевой и органной гипо-перфузии, гипотонией (АД менее 90 мм рт.ст.), не устранимой с помощью инфузионной терапии и требующей введения катехоламинов. При этом **патогенетическая цепь** (она же - клиническая классификация) выглядит следующим образом: *локальное воспаление-сепсис-тяжелый сепсис- септический шок и полиорганная недостаточность*.

Таково сейчас понимание сепсиса во всем мире. Такой сугубо клинический подход привел к тому, что МКБ-10 рассматривает в качестве сепсиса лишь септицемию, причем вызванную различными микроорганизмами, начиная от вирусов и кончая грибами и гельминтами. И лишь на ее лечении сосредоточены усилия клиницистов.

Из этого следует, что с современной клинической точки зрения сепсис - это прежде всего *проблема микробиологическая*. При этом учитывается и реактивность организма, но вопросы о том, что с ней происходит и почему, уходят на второй план. Не исключено, что именно такое понимание клиницистами

сепсиса является одной из причин того, что летальность при этом заболевании до сих пор остается по-прежнему очень высокой. Кроме того, критерии Согласительной конференции не могут объяснить многих принципиальных особенностей сепсиса, отличающих его от всех других инфекционных заболеваний. Поэтому вряд ли правильно отказываться от подхода к проблеме сепсиса с позиций общей патологии, позволяющей раскрыть многие закономерности реакции организма при этом страдании и ответить на принципиальные вопросы, на которые сейчас у клиницистов нет ответа. С позиций общей патологии, само определение сепсиса значительно шире и глубже, чем клиническое определение заболевания, хотя и не противоречит такому определению.

Формы течения сепсиса: молниеносная, острая, подострая, хроническая. Иногда наблюдают рецидивирующий сепсис, обычно как проявление пато-морфоза этого заболевания.

Клинико-морфологические особенности помогают понять всю тяжесть сепсиса, обусловленную необычной реактивностью организма, развитием системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности. Однако неясно, почему ответ иммунной системы на разнообразных возбудителей стереотипный, а не специфический, как при любой другой инфекции? Что является причиной того, что в обычно текущем местном воспалительном очаге вдруг возникает «медиаторный хаос» и начинается сепсис? Почему хорошо известные реактанты острой фазы, включающие в воспаление различные системы организма, при сепсисе стимулируют системную воспалительную реакцию, характеризующуюся неконтролируемым выбросом в кровь медиаторов воспаления и недостаточностью механизмов, ограничивающих их повреждающее действие, что приводит к полиорганной недостаточности? Особенности сепсиса трудно понять, если считать, что они связаны в основном с реакцией организма на микробную инвазию, но они объяснимы, если исходить из того, что при всей специфичности многочисленных возбудителей сепсиса у них есть что-то общее, влияющее на реактивность организма значительно сильнее, чем особенности тех или иных микроорганизмов. Причем это влияние вначале вызывает бурную, но как бы «слепую» реакцию иммунной системы и всего организма, не направленную против конкретного антигена. Затем очень быстро происходит угнетение иммунной системы, развиваются септический шок и полиорганная недостаточность, часто приводящая больных к смерти. Кроме того, в этой реакции организма огромную роль играет кровь и нарушение функций микроциркуляторного русла. Страдание микроциркуляции способствует развитию шока, падению АД, что резко усугубляет полиорганную недостаточность.

Существует точка зрения (В.С. Пауков), что этим общим началом, объединяющим всех возбудителей, являются микробные токсины, которые могут быть либо эндотоксинами, либо экзотоксинами. Это объясняет стереотипность клинических и морфологических проявлений сепсиса, не зависящих от особенностей возбудителя. Действие эндотоксинов или экзотоксинов накладывает некоторый, но не принципиальный отпечаток на клинику и исход сепсиса. Однако в любом случае это именно сепсис. Если сопоставить влияние интоксикации на организм и патогенез сепсиса, особенно септицемии, можно ответить почти на все вопросы, на которые нет ответа, исходя из этиологической роли микробной инвазии в развитии заболевания. Сепсис полиэтиологичен потому, что это реакция не на микроорганизм, а на токсин, а токсин не обладает специфичностью возбудителей. Сепсис не заразен потому, что заражение происходит через микроорганизм, а не через токсин. Интоксикация, не связанная с конкретным антигеном, по существу исключает закономерную, стереотипную реакцию иммунной системы на инфекцию в виде выработки клеточного и гуморального иммунитета и объясняет отсутствие цикличности при сепсисе, так как нет инкубации возбудителя. Однако из-за невозможности выработки специфических антител во время болезни, после перенесенного сепсиса отсутствует иммунитет.

Патогенез сепсиса, с этой точки зрения, принципиально можно представить следующим образом. Известно, что токсины обладают способностью быстро и резко изменять гомеостаз организма в целом, и его органов, т.е. местный гомеостаз. Это происходит потому, что токсины вначале имитируют сигналы естественных регуляторов гомеостаза, а затем блокируют эту регуляцию. Они как бы «ослепляют» основные защитные системы организма, прежде всего макрофагальную и иммунную. Очевидно, именно нарушение регуляции воспалительной реакции, возникающей в ответ на внедрение любых возбудителей, начинает каскад процессов, приводящих к генерализованной или системной воспалительной реакции (SIRS-синдрому). Интоксикация оказывает повреждающее действие на все системы организма, но, вероятно, в первую очередь страдает система мононуклеарных фагоцитов. Макрофаги содержат около 100 биологически активных веществ и поэтому являются важнейшими регуляторами разнообразных

реакций организма. Макрофаги выявляют чужеродный антиген на самых ранних этапах его появления в организме и представляют его иммунной системе. При их активации происходит выделение большого количества цитокинов, включающих провоспалительные и противовоспалительные ИЛ, различные факторы роста и дифференцировки клеток. Эти цитокины обладают широким спектром биологического действия, проявляющегося в многообразных изменениях метаболизма, гемопоэза, реакций эндотелия сосудистой стенки, функций регуляторных систем, в том числе ЦНС. Токсины вызывают выраженную активацию макрофагов.

Это происходит потому, что, например, эндотоксин представляет полимер, биологическая активность которого зависит от липидного компонента стенки возбудителя (липида А) и концентрации в крови плазменного липополисахарида-связывающего белка. Комплекс этого белка и эндотоксина взаимодействует с рецепторами макрофагов, что приводит к выбросу провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, -6, -8, а также ФНО- α , колониестимулирующего фактора (CSF), фактора активации тромбоцитов (PAF) и др.

Однако токсины - слабые антигены, и при их появлении в крови макрофаги, вероятно, распознают чужеродный белок, но не могут выявить специфические детерминанты конкретного возбудителя и предоставить иммунной системе информацию о нем. Происходит «полом» информации иммунной системы. Поэтому вначале возникает гиперфункция макрофагов, реагирующих на чужеродное воздействие, но не способных определить специфический антиген. В этой ситуации происходит неограниченный, нецеленаправленный выброс макрофагами цитокинов, что приводит к резкой активации лимфоцитов и всей иммунной системы. Это проявляется в изменении реактивности организма. Обычно высокая реактивность направлена против конкретных микроорганизмов и способствует их уничтожению и элиминации. Однако при реакции на токсины гиперреактивность иммунной системы не имеет конкретной мишени. Поэтому возникает медиаторный хаос, высокий потенциал этой защитной реакции расходуется бесполезно и быстро приводит к ее истощению. Вместе с тем гиперфункция макрофагов также хаотично стимулирует образование тканевых и плазменных медиаторов воспаления, реактантов острой фазы и одновременно противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, -10, -13, а также растворимых рецепторов к ФНО и др. Медиаторный хаос приводит к развитию системной воспалительной реакции (SIRS-синдрома). Она также неуправляема из-за полома разнообразных регулирующих систем организма, не имеющих информации о конкретном агрессоре.

Одновременно высокая концентрация токсинов в крови приводит к опсонизации эндотелиальных клеток, что активирует комплемент и вызывает обширные повреждения эндотелия. Кроме того, стимуляция медиаторов воспаления, активация комплемента способствуют адгезии в кровеносном русле нейтрофильных лейкоцитов и выбросу ими гидролаз, также повреждающих эндотелий. При этом происходит активация тромбоцитов и системы свертывания крови. Возникают васкулиты, что проявляется высыпаниями на коже больных. Нарушается реология крови, резко и быстро нарастает концентрация окиси азота, которая приводит к расширению и параличу сосудов, угнетает рецепторы нейронов, способствует развитию коллапса. Наличие в крови как провоспалительных, так и противовоспалительных медиаторов, выделяемых макрофагами метаболитов цикла арахидоновых кислот, тромбксана А₂, простагландинов, ФНО, активирующего прокоагулянтные реакции, катаболизм, лихорадку, синтез белков острой фазы, также способствует повреждению эндотелия, гемокоагуляции, развитию ДВС-синдрома, респираторного дистресс-синдрома. Это усугубляет полиорганную дисфункцию. Нарастает острая сосудистая недостаточность, лежащая в основе септического шока. Наконец развивающийся при сепсисе «порочный круг» усугубляется тем, что нарастающая в крови концентрация токсинов нарушает детоксицирующую функцию печени. Это способствует прогрессированию интоксикации и полному местному гомеостазу различных органов. При этом угнетается регуляция печенью кроветворения, начинается гемолиз эритроцитов, в связи с чем возникает анемия, нарастает гипоксия, повышающая сосудистую проницаемость. Нарушается образование моноцитов и макрофагов. В этих условиях хаотичная гиперфункция макрофагов быстро истощает их потенциал, еще больше нарушая регуляторную функцию этих клеток. Происходит угнетение и извращение реакций иммунной системы, быстро возникает иммунодефицит, падает реактивность организма, развиваются коллапс, не поддающаяся коррекции гипотония и смерть.

Все изложенное является *гипотезой патогенеза сепсиса*. Не исключено, что детали механизма извращения иммунной реакции на токсин могут быть несколько иными, однако отсутствие регулирующей функции иммунной системы при сепсисе не вызывает сомнений. Извращенная и недостаточная реакция иммунной системы проявляется и в том, что при сепсисе увеличение лимфатических узлов происходит не за счет гиперплазии лимфоидной ткани, как при других инфекциях, а в результате ее миелоидной метаплазии. На снижение роли иммунной системы указывает и отсутствие отчетливого ограничения очагов гнойного воспаления от окружающей ткани. Таким образом, все отмеченные особенности сепсиса могут быть результатом сначала извращения, а затем истощения и угнетения функций иммунной системы в связи с прогрессирующей интоксикацией. Срыв регулирующих функций всех компонентов иммунной системы объясняет развитие «медиаторного хаоса», системного воспаления и полиорганной недостаточности.

Разумеется, что, отдавая приоритет в патогенезе сепсиса интоксикации, нельзя игнорировать значение и самих микроорганизмов. Однако их влияние проявляется лишь в особенностях, которые не оказывают радикального влияния на течение. Например, сепсис, вызванный грамположительной флорой, чаще сопровождается возникновением метастатических гнойных очагов и относительно редко приводит к септическому шоку, в то время как при грамотрицательной инфекции значительно сильнее выражена интоксикация и чаще развивается септический шок. Однако эти особенности не меняют общих механизмов, определяющих клинику и морфологию сепсиса.

Важно подчеркнуть, что такой необычный ответ иммунной системы на интоксикацию обусловлен индивидуальными свойствами конкретного человека, прежде всего особенностями его реактивности и тех систем, которые ее обеспечивают. Гипотеза о ведущей роли именно интоксикации, а не микроорганизма в изменении и извращении реактивности человека, больного сепсисом, требует еще уточнений, однако лишь она позволяет объяснить особенности сепсиса, отличающие его от всех других инфекционных болезней.

Патологоанатомическая картина при сепсисе связана прежде всего с интоксикацией. Развиваются угнетение кроветворения, анемия, жировая и белковая дистрофия паренхиматозных органов, васкулиты с очагами фибриноидного некроза стенок сосудов, возможно появление сыпи, иногда периваскулярных кровоизлияний, особенно в слизистых оболочках, периваскулярные и пери-целлюлярные отеки. Чем острее течет сепсис, тем более выражен геморраги-

ческий синдром. Это означает, что поражение микроциркуляторного русла происходит всегда, и это очень важно для развития полиорганной недостаточности и септического шока. Как реакция на интоксикацию развивается межуточное воспаление паренхиматозных органов: серозный интерстициальный миокардит, серозный гепатит, интерстициальный нефрит и т.д. Реакция ретикулоэндотелиальной системы проявляется появлением «большой септической селезенки», но только в тех случаях, когда сепсис протекает относительно долго. Селезенка дряблая, с выраженным лейкоцитозом, дает обильный соскоб пульпы. Происходит относительно небольшая гиперплазия лимфатических узлов, лимфоидного аппарата кишечника со скоплением нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, умеренной пролиферацией плазматических клеток. Характерна миелоидная метаплазия лимфатических узлов. Отмечают угнетение лимфоидного аппарата и аплазию ретикулоэпителиальных элементов вилочковой железы.

Таким образом, морфологические изменения при сепсисе складываются из 3 основных групп процессов:

- воспалительных;
- дистрофических;
- гиперпластических.

Все они отражают как высокую интоксикацию, так и своеобразную гиперергическую реакцию, развивающуюся при сепсисе. Ее морфологическое своеобразие заключается в умеренной пролиферации лимфоцитов (особенно Т-системы), что указывает на снижение иммунной защиты, а также в нейтрофильной инфильтрации селезенки и лимфатических узлов.

Вместе с тем, как при всяком инфекционном заболевании, при сепсисе происходят местные и общие изменения. Обычно в организме есть очаг гнойного воспаления, который называется *септическим*

очагом и является аналогом первичного аффекта, возникающего при других инфекциях. Наличие септического очага в сочетании с регионарным лимфаденитом по существу соответствует инфекционному комплексу. Однако благодаря скоплениям нейтрофильных лейкоцитов довольно быстро наступает гнойное расплавление лимфатических узлов и лимфогенное распространение инфекции. Еще более важно гематогенное распространение микробов, так как при сепсисе вблизи септического очага часто возникает септический тромбофлебит. В составе тромбов также много лейкоцитов содержащих бактерии, причем многие из них сохраняют жизнеспособность из-за снижения бактерицидной активности нейтрофилов. Агглютинация лейкоцитов в тромбе приводит к высвобождению фагоцитированных ими, но еще живых микроорганизмов, происходит гнойное расплавление тромба. Возникают бактериальная эмболия и тромбоэмболия, гематогенная генерализация инфекции с развитием во внутренних органах абсцессов и инфарктов. Однако такое течение заболевания наблюдают не при всех формах сепсиса.

Как при других инфекционных заболеваниях, при сепсисе есть входные ворота, в которых в большинстве случаев расположен септический очаг.

В зависимости от этого до недавнего времени различали следующие виды сепсиса.

- Терапевтический, или параинфекционный, сепсис, который развивается в ходе или после других инфекций или неинфекционных болезней.
- Хирургический, или раневой (в том числе послеоперационный), сепсис. Входные ворота - рана, особенно после удаления гнойного очага. К этой группе относят и ожоговый сепсис.
- Маточный, или гинекологический, сепсис. Источник расположен в матке или в ее придатках.
- Пупочный сепсис. Источник - в области культи пуповины.
- Тонзиллогенный сепсис. Септический очаг локализуется в миндалинах или полости рта (гнойные ангины, заглоточные абсцессы и т.п.).
- Одонтогенный сепсис связан с кариесом, особенно осложненным флегмоной.
- Отогенный сепсис возникает при остром или хроническом гнойном отите.
- Урогенный сепсис. Септический очаг расположен в почках или мочевых путях.
- Криптогенный сепсис. Характерны клинические и морфологические признаки сепсиса, но его источник и входные ворота неизвестны.

В настоящее время исходя из концепции сепсиса, принятой Чикагской согласительной конференцией, клиницисты не классифицируют сепсис в зависимости от входных ворот, считая, что последние не имеют принципиального значения для лечения сепсиса. Поэтому, вероятно, такая классификация имеет лишь историческое значение.

Классическая патологическая анатомия в зависимости от выраженности и своеобразия аллергии, соотношения местных и общих изменений, наличия или отсутствия гноя, длительности течения заболевания выделяет несколько видов сепсиса, каждый из них является нозологией: *септицемия, септикопие-мия, бактериальный (септический) эндокардит, хронический сепсис*.

Однако МКБ-10 рассматривает как сепсис только септицемию. Септи-копиемия, с точки зрения клиницистов, - вариант течения септицемии, а не самостоятельная форма сепсиса. Бактериальный (септический) эндокардит отнесен к заболеваниям сердца, а хронический сепсис как нозологическая форма вообще исключен из МКБ-10. Вместе с тем септицемия, септикопиемия и бактериальный септический эндокардит имеют много общего, как в возникновении, так и в развитии. Вероятно, подход к ним должен быть одинаковым. Опыт показывает, что простое исключение септикопиемии и бактериального эндокардита из сферы деятельности хирургов и реаниматологов не решает проблему сепсиса - смертность остается высокой и не имеет четкой тенденции к снижению, поэтому в дальнейшем не исключен возврат к классическому пониманию сепсиса. Это объясняет целесообразность знакомства со всеми формами сепсиса.

Следует заметить, что не все специалисты, особенно хирурги, считают сепсис самостоятельным заболеванием, рассматривая его как осложнение других

болезней. Однако при сепсисе то заболевание, которое предшествовало развитию септического состояния, уходит на второй план, так как возникает *качественно* иное состояние больного, которое определяется именно сепсисом, развивается по его закономерностям, и исход болезни зависит уже не от предшествующего заболевания, а от сепсиса, поэтому большинство специалистов считает сепсис самостоятельной нозологической формой.

Септицемия

Септицемия - форма сепсиса, когда нет специфической морфологической картины, нет гноя и септических гнойных метастазов, но чрезвычайно ярко выражена гиперергическая реакция организма. Не исключено, что отсутствие гноя связано с тем, что в большинстве случаев септицемия вызвана разнообразной грамотрицательной микрофлорой. Кроме того, отсутствие гноя и гнойных метастазов объясняют либо утратой организмом способности ответа в виде лейкоцитарной реакции, либо тем, что из-за скоротечности септицемии гнойные метастазы не успевают развиться. С современных позиций, причем в основном клиницистов, септицемия - токсико-аллергическое (иммунное) поражение системы крови и кровообращения при наличии локального воспалительного очага и bacteriemia. Это проявляется резкой эндотоксемией, системной воспалительной реакцией с генерализованным поражением микроциркуляторного русла, приводящей к септическому шоку с развитием ДВС-синдрома, гипотонии, гипоперфузии органов и тканей, полиорганной недостаточности. Таким образом, при септицемии развиваются функциональные и морфологические изменения большинства внутренних органов, делающие невозможным поддержание гомеостаза. Характерно молниеносное или острое течение, в большинстве случаев больные умирают через 1-3 сут. Обычно имеется септический очаг, хотя иногда его не обнаруживают, и тогда говорят о криптогенном сепсисе.

Патологическая анатомия септицемии в первую очередь отражает сильнейшую интоксикацию и гиперергию и включает следующую патологию:

- микроциркуляторные нарушения;
- иммунологические реакции гиперчувствительности;
- дистрофические изменения.

Наблюдают гемолиз эритроцитов, обычно выражены геморрагический синдром, обусловленный васкулитами с фибриноидным некрозом стенок сосудов, межуточное воспаление различных органов, гипотония. В нейтро-фильных лейкоцитах почти нет завершенного фагоцитоза, преобладает эндотоксибиоз, что доказано ауторадиографическими исследованиями. Обычно у больных быстро развиваются иммунодефицит, системная воспалительная реакция, септический шок, полиорганная недостаточность, и они погибают. Отчасти поэтому не успевают развиться отчетливые гиперпластические изменения селезенки и лимфатической ткани.

У умерших от септицемии на вскрытии часто обнаруживают ДВС-синдром, шоковые почки с ишемизированной корой и гиперемизованным мозговым веществом, шоковые легкие со сливающимися множественными кровоизлияниями, как результат нередко возникающего РДСВ. В печени наблюдаются центрлобулярные некрозы и холестаз, в паренхиматозных органах - жировая дистрофия.

Септикопиемия

Септикопиемия - форма сепсиса, рассматриваемая как генерализованная бактериальная или микотическая инфекция. Существует точка зрения, что септицемия - лишь короткий этап на пути к септикопиемии, до которой больные просто не доживают. Септикопиемия - также необычная аллергия, но выраженная не столь бурно, как при септицемии. Она чаще связана с попаданием в организм грамположительной микрофлоры. Для септикопиемии характерно наличие в области входных ворот гнойного септического очага с гнойным тромбозом, гнойными лимфангитом и лимфаденитом, метастазированием гноя, что вызывает генерализацию процесса.

Этиология. Основная роль обычно принадлежит стафилококкам, стрептококкам, синегнойной палочке, грибам рода *Candida*, иногда клебсиеллам и другим возбудителям. Вместе с тем микробы выявляют лишь в 1/3 посевов крови. Наиболее часто септикопиемия развивается после криминального аборта, оперативных вмешательств, осложнившихся нагноением, при других заболеваниях с наличием гнойного

очага. Клиническая картина в основном обусловлена изменениями, связанными с гнойными метастазами, «септическими» инфарктами в разных органах, развитием иммунодефицита.

Патологическая анатомия. Характерно возникновение множества мелких эмболических абсцессов, содержащих возбудителей, в почках (эмболический гнойный нефрит), костном мозге (гнойный остеомиелит), абсцессы печени, нагноение инфарктов легких и других органов, эмпиема легких, гнойный паранефрит и т.п. При септикопиемии может развиваться острый септический полипозно-язвенный эндокардит с гнойными наложениями на клапанах сердца. Именно наличие гноя отличает острый септический эндокардит от бактериального септического эндокардита как самостоятельной формы сепсиса. Характерна спленомегалия, вес селезенки достигает 500-600 г, в отдельных случаях даже 1500 г. На фоне гиперплазии селезенки наблюдают миелоидную метаплазию ее ткани, обычно септические инфаркты селезенки. Такую большую селезенку с напряженной капсулой, дающую на разрезе обильный соскоб пульпы, называют «септической селезенкой». Умеренная гиперплазия и выраженная миелоидная метаплазия отмечаются и в лимфатических узлах, развивается гиперплазия костного мозга плоских и трубчатых костей. Характерно развитие у больных системного васкулита с геморрагическим синдромом, что также сближает септицемию и септикопиемию. Высокая интоксикация, поражение сосудистого русла, нарушения кровотока, нарастающая гипоксия обуславливают развитие выраженной жировой дистрофии паренхиматозных органов, а также нередко межлуночное воспаление в их строме. Следует заметить, что вокруг септических абсцессов долго не развивается капсула, тогда как при абсцессах другой этиологии капсула возникает уже на третьи сутки. Это также указывает на угнетение макрофагальной системы, снижение и необычность иммунного ответа.

Осложнения септикопиемии связаны с наличием абсцессов, их прорывом в окружающие ткани и пространства: эмпиема плевры, гнойный перитонит, гнойный паранефрит. Острый септический полипозно-язвенный эндокардит - причина тромбоэмболического синдрома с развитием инфарктов в различных органах, протекающих без нагноения.

Септический эндокардит

Септический (бактериальный) эндокардит - форма сепсиса, когда входными воротами служит клапанный аппарат сердца, а септический очаг расположен на его створках. Наиболее часто высевают белый и золотистый стафилококки, зеленящий стрептококк, нередко его L-формы, кишечную и синегнойную палочки, протей, клебсиеллу, другую, особенно грамотрицательную флору, патогенные грибы. Выделяют первичный и вторичный септический эндокардит, причем вторичный встречается намного чаще.

- Первичный септический эндокардит развивается в 25% наблюдений на интактных клапанах, и имеет такую же морфологию, что и вторичный эндокардит. Первичный септический эндокардит описал в 1949 г. Б.А. Черногубов (болезнь Черногубова). При первичном септическом бактериальном эндокардите трудно говорить о предшествующем гиперергическом фоне.

- Вторичный септический эндокардит. Примерно в 70% случаев этой форме сепсиса предшествует ревматическое поражение клапанов сердца. В 5% наблюдений первичный септический очаг расположен на створках клапанов, уже измененных в результате атеросклероза, сифилиса, бруцеллеза или других неревматических заболеваний, в том числе врожденных пороков сердца. Поэтому этот вид бактериального эндокардита называют вторичным. Вероятно, вторичному септическому эндокардиту предшествует сенсibilизация организма.

Факторы риска развития бактериального эндокардита:

- сенсibilизация лекарствами;
- различные вмешательства на сердце и сосудах (внутрисосудистые и внутрисердечные катетеры, искусственные клапаны и т.п.);
- хроническая наркомания и токсикомания;
- хроническая алкогольная интоксикация.

Все эти воздействия, особенно хронические интоксикации, могут повреждать иммунную систему организма. Не исключено, что при попадании микроорганизмов на створки клапанов сердца предшествующие изменения в этой системе влияют на формирование иммунного ответа. Однако этот

механизм еще требует доказательств. Причины развития септического бактериального эндокардита до конца не ясны. Однако в $\frac{2}{3}$ наблюдений этой формы сепсиса уже существует выраженная сенсибилизация организма, говорящая о нарушении иммунного ответа, вероятно, на дополнительное патогенное воздействие.

Вместе с тем разнообразие предшествующих заболеваний при вторичном септическом эндокардите, а также наличие первичного септического эндокардита позволяют утверждать, что бактериальный септический эндокардит - самостоятельная болезнь, а не осложнение одного из ревматических заболеваний.

Формы течения септического эндокардита определяются выраженностью аллергических реакций.

- Острая - около 2 нед. Эта форма крайне редка.
- Подострая - до 3 мес.
- Хроническая, или затяжная форма, длящаяся месяцы и годы. Эту форму нередко называют *затяжным септическим эндокардитом*, или *sepsis lenta*.

Локализация поражения клапанов при септическом эндокардите достаточно характерна и обычно отличается от ревматических пороков сердца. В 40% случаев бывает поражен митральный клапан, в 30% - аортальный, в 20% - трикуспидальный клапан, в 10% - сочетанное поражение аортального и митрального клапанов. Однако существуют и другие мнения о частоте поражения клапанов.

Патогенез и морфогенез септического эндокардита связаны с образованием циркулирующих иммунных комплексов из антигенов возбудителей, антител к ним и комплемента при извращенном ответе иммунной системы. Циркуляция иммунных комплексов вызывает реакции гиперчувствительности. Характерна тетрада повреждений:

- клапанный эндокардит;
- васкулит;
- поражение почек и селезенки;
- изменения, обусловленные тромбоэмболическим синдромом. **Патологическая анатомия** септического эндокардита, как и при других инфекциях, состоит из местных и общих изменений.
- **Местные изменения** развиваются в септическом очаге, т. е. на створках клапанов сердца. Здесь видны колонии микроорганизмов и очаги некроза с быстрым изъязвлением. Вокруг них возникает лимфогистиоцитарная и макрофагальная инфильтрация, но нейтрофильные лейкоциты отсутствуют. На язвенных дефектах клапанов образуются массивные тромботические наложения в виде полипов, которые легко крошатся, нередко обызвествляются и быстро организуются. Это усугубляет существующие изменения клапанов или вызывает образование пороков сердца при первичном септическом эндокардите. Прогрессирующие язвенные дефекты створок клапанов приводят к образованию их аневризм или перфорации створки. Иногда происходит отрыв створки клапана с развитием острой сердечной недостаточности. Некротические очаги с тромботическими наложениями могут возникать на хордах створок клапанов и в папиллярных мышцах. В миокарде нередко возникает продуктивное межжелудочное воспаление. Тромботические наложения на клапанах сердца - источник развития тромбоэмболического синдрома. При этом в разных органах (легких, селезенке, почках, кишечнике, головном мозге) образуются инфаркты, однако, несмотря на наличие в тромбоэмболах гноеродной инфекции, нагноения этих инфарктов не происходит. Результатом микроэмболии сосудов ладонной поверхности кистей с последующим продуктивным воспалением и склерозом являются узелки Ослера, характерные для подострого и затяжного септического эндокардита.
- **Общие изменения** заключаются в поражении внутренних органов.

- **Сосудистая система.** Характерны распространенные альтеративно-экссудативные изменения, в основном, микроциркуляторного русла с появлением очагов фибриноидного некроза в стенках сосудов. Это нередко приводит к образованию микроаневризм. Их разрыв, например, в головном мозге, вызывает смертельное кровоизлияние, а тромбоз сосудов мозга - появление очагов размягчения ткани ЦНС. Васкулиты - основа геморрагического синдрома - множественных петехиальных кровоизлияний в коже

и подкожной клетчатке (**пята Джейнуэя**), нередко с последующим развитием очагов некроза в слизистых и серозных оболочках, конъюнктиве глаз (**пята Лукина-Либмана**).

- *Почки*. Возникает иммунокомплексный диффузный гломерулонефрит, нередко сочетающийся с инфарктами почек и рубцами после них.

- *Селезенка* резко увеличена, капсула ее напряжена, при разрезе пульпа малинового цвета, дает обильный соскоб (септическая селезенка), часто обнаруживают инфаркты селезенки и рубцы после них. В паренхиматозных органах - жировая и белковая дистрофия.

- *Опорно-двигательная система*. Циркулирующие иммунные комплексы нередко оседают на синовиальных оболочках, способствуя развитию артритов. Характерный признак септического эндокардита - утолщения ногтевых фаланг пальцев рук («барабанные палочки»).

Отличие такой клинической и морфологической картины от бурно текущей септицемии - формальный повод исключить бактериальный эндокардит из понятия «сепсис». Однако острая форма септического эндокардита очень похожа по клиническим признакам и исходам на септицемию. И при затяжном септическом эндокардите имеется явно извращенный ответ иммунной системы на инфекцию. Однако с современной клинической точки зрения на сепсис и принципы лечения септицемии, вероятно, есть основания не рассматривать бактериальный эндокардит как сепсис.

Хрониосепсис

Хрониосепсис характеризуется наличием незаживающего гнойного очага.

Существование этой формы сепсиса всегда было спорным. В начале 40-х годов прошлого века во время Второй мировой войны И.В. Давыдовский описал необычное катастрофическое течение оскольчатых ранений крупных костей, осложнявшихся нагноением. Эти молодые солдаты не выздоравливали, у них, несмотря на интенсивное лечение, наступало травматическое истощение, и они погибали через 9-10 мес после ранения от интоксикации или присоединившегося вторичного амилоидоза. И.В. Давыдовский считал, что причина такого фатального течения ранений крупных костей - многооскольчатые переломы, в результате чего образуются гнойные затеки, карманы, секвестры, в зоне ранения разможены мышцы и все это способствует нагноению.

Гной, белковые продукты тканевого распада, токсины бактерий постоянно всасываются из раны лимфогенно и гематогенно. Это вызывает длительную интоксикацию организма, постоянную лихорадку, огромную потерю белка, электролитов, ферментов, что меняет реактивность организма. Поэтому нет адекватного образования грануляционной ткани, репаративные процессы не могут быть достаточными. Развиваются травматическое истощение, атрофия внутренних органов, в том числе эндокринных желез, серозное межутробное воспаление печени, почек, кишечника, нередко двусторонняя пневмония, выраженная жировая дистрофия паренхиматозных органов. Селезенка и лимфатические узлы увеличены незначительно. Возникает замкнутый круг, развивается кахексия и смерть. Представляя себе таким образом патогенез и танатогенез этого страдания, И.В. Давыдовский назвал его **гнойно-резорбтивной лихорадкой**.

В тот период многие хирурги и инфекционисты были не согласны с И.В. Давыдовским и рассматривали это заболевание как хронически текущий сепсис с массивным септическим очагом в области ранения. И.В. Давыдовский же не видел в гнойно-резорбтивной лихорадке особенностей, характеризующих ответ организма при сепсисе, в первую очередь, своеобразной гиперергии. Он связывал угнетение иммунного ответа и реактивности организма с постоянной выраженной интоксикацией, угнетающей все защитные системы раненого. Последующий опыт лечения гнойно-резорбтивной лихорадки показал, что своевременная ампутация и ликвидация гнойного очага в сочетании с современными методами лекарственной терапии резко снижают летальность при этом заболевании, в то время как при сепсисе даже ликвидация септического очага часто не влияет на его течение. Кроме того, при сепсисе выраженность общих симптомов и температурной реакции может не соответствовать степени изменений в очаге гнойного воспаления, чего нет при гнойно-резорбтивной лихорадке.

В настоящее время большинство хирургов и инфекционистов считают, что гнойно-резорбтивная лихорадка - самостоятельное заболевание, однако она может быть этапом развития септицемии. Тогда

возникает вопрос: что же следует отнести к хроническому сепсису? Ответ один: хронически течет лишь *sepsis lenta*, т.е. затяжной бактериальный септический эндокардит, если считать его сепсисом.

Патоморфоз сепсиса

Широкое применение антибиотиков, препаратов, стимулирующих иммунный ответ, контроль за электролитным обменом и ферментными нарушениями резко изменили клинические и морфологические признаки сепсиса. Произошел терапевтический патоморфоз, прежде всего септикопиемии и бактериального септического эндокардита. Сейчас при этих формах сепсиса очень эффективна детоксикационная терапия, можно довольно быстро лик-

видировать септический очаг на клапанах, хотя это резко усиливает их склерозирование и стимулирует организацию тромботических наложений. После ликвидации септических изменений на первое место выходит борьба с пороками сердца и нарастающей сердечно-сосудистой недостаточностью. Хотя инфекционно-аллергический фон остается, циркуляция иммунных комплексов сохраняется длительно, как при бактериальном эндокардите. Это способствует поражению сосудов, сохранению васкулитов, развитию и прогрессированию иммунокомплексного гломерулонефрита. Процесс течет долго, как правило, без развития септического шока, хотя в терминальной стадии может нарастать полиорганная недостаточность. Это говорит о том, что хотя при бактериальном септическом эндокардите и сохранен извращенный ответ на инфекцию, однако возрастает защитная способность иммунной системы. Септикопиемия в настоящее время также чаще приобретает длительное волнообразное течение, при рецидивах процесса меньше гнойных метастазов, вокруг абсцессов образуется соединительнотканная капсула, хотя и не так быстро, как при обычном абсцедировании. Возможна организация самих абсцессов. Значительно реже васкулиты носят альтеративно-экссудативный характер, чаще преобладает хронический продуктивный васкулит, что сравнительно быстро ведет к склерозу и облитерации просветов сосудов. При септикопиемии эффективность лечения значительно выше, чем при септицемии. Таким образом, терапевтический патоморфоз снизил остроту и катастрофичность септикопиемии и бактериального септического эндокардита. Однако он же вызывает у больного другие патологические процессы, требующие специальной терапии. Поэтому, возможно, правы хирурги и реаниматологи, оставив в МКБ-10 только септицемию как сепсис, требующий особых подходов и интенсивных методов лечения.

Однако практика показывает, что такое по существу симптоматическое лечение далеко не всегда эффективно. Это означает, что мы еще плохо понимаем сепсис, что до настоящего времени в проблеме сепсиса остается много неясных и открытых вопросов, имеющих принципиальное значение. Мы не знаем, почему у больных возникают системное воспаление, медиаторный хаос и полиорганная недостаточность, т.е. не знаем этиологию септицемии и сепсиса. Вероятно, успех в борьбе с этим тяжелым заболеванием кроется в раскрытии фундаментальных проблем сепсиса, которые еще ждут своего решения.

Контрольные вопросы

1. Что означают понятия «патогенность», «вирулентность», «инвазивность», «инфекционная болезнь»?
2. В чем разница между понятиями «антропонозы», «антропозоонозы», «биоценозы»?
3. Назовите механизмы передачи возбудителей.
4. Какие группы инфекций выделяют в зависимости от клинико-морфологических особенностей?
5. Что такое первичный инфекционный комплекс и из каких компонентов он состоит?
6. Что такое цикличность течения инфекционных заболеваний и каковы фазы развития инфекционных заболеваний?
7. Каковы общие изменения, развивающиеся при инфекционных заболеваниях?
8. Назовите клинико-морфологические формы гриппа и их морфологию.
9. Какие свойства вируса гриппа определяют пато- и морфогенез заболевания?
10. Дайте эпидемиологическую характеристику туберкулеза.

11. Назовите клинико-морфологические формы туберкулеза.
12. Назовите формы прогрессирования первичного туберкулеза.
13. Назовите формы гематогенного туберкулеза.
14. Перечислите особенности вторичного туберкулеза.
15. Каковы формы вторичного туберкулеза?
16. В чем заключается патоморфоз туберкулеза?
17. Каковы стадии течения брюшного тифа?
18. Чем объясняется некроз бляшек кишки при брюшном тифе?
19. Что такое особо опасные инфекции? Назовите эти болезни.
20. Что такое карантинные инфекции? Назовите эти болезни.
21. Каковы особенности вскрытия и захоронения трупов людей, умерших от карантинных инфекций?

Список литературы

Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем /

Под ред. К.К. Борисенко. - Ассоциация Санам, 1998. Заразные болезни человека: справочник / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. - М.: Медицина, 1997.

Инфекционные болезни / Под ред. В.И. Покровского. - М.: Медицина, 1996.

Красноголовец В.Н., Кисилева Б.С. Клебсиеллезные инфекции. - М.: Медицина, 1996.

Лысенко А.Я., Турьянов М.Х. и др. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания. - М.: ТОО «Рарочь», 1996.

Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД. - М.: Медицина, 1996.

Пархоменко Ю.Г. Патологическая анатомия и вопросы классификации сепсиса // Архив

патологии. - 2005. - № 6. - С. 18-22. *Пауков В.С.* Инициальные механизмы сепсиса // Архив патологии. - 2007. - № 2. - С. 57-62.

Рыбакова М.Г., Байков В.В., Антипова Л.М. Сепсис. Клинико-морфологические параллели // Общие вопросы патологии: Сб. науч. тр. - Омск, 2001. - С. 85-101. *Цинзерлинг А.В.* Современные инфекции. - СПб.: Сотис, 1993.

Юрлова Т.Ю., Румель Н. Б. и др. Острые негриппозные респираторные инфекции. -

СПб.: Гиппократ, 1996. *Alfreds S. Evans, Philip S. Brachman.* Bacterial Infections of Humans. - New York; London.

Plenum medical book company, 1991. *Alfreds S. Evans, Philip S. Brachman.* Viral Infections of Humans. - New York; London.

Plenum medical book company, 1991.

Глава 17. ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Повреждения нервной системы могут быть связаны с разнообразными эндо- и экзогенными воздействиями, которые обычно подразделяют на физические, химические, в том числе лекарственные, биологические и психоэмоциональные. Классификация причин повреждения нервной системы и, как следствие, ее болезней учитывает:

- влияние наследственных и приобретенных факторов - наследственные и приобретенные болезни;
- характер этиологического фактора - травматические, сосудистые, инфекционные, аутоиммунные, токсические поражения, болезни, обусловленные физическими факторами, нарушением обмена веществ, психоэмоциональными нарушениями, а также болезни неизвестной этиологии;
- морфологические особенности и в определенной мере локализацию изменений - дистрофические (дегенеративные), демиелинизирующие, воспалительные, опухолевые болезни;
- клиническое течение - острые, подострые и хронические болезни.

В зависимости от механизма действия патогенного фактора различают:

- прямое (первичное) повреждение нервной системы, связанное обычно с непосредственным воздействием инфекционного агента или токсического вещества, а также вследствие побочного воздействия некоторых лекарственных препаратов;
- не прямое (вторичное) повреждение нервной системы, возникающее опосредованно при нарушении центрального и мозгового кровообращения, изменении состава крови, поражении нервно-эндокринной системы.

ПАТОЛОГИЯ НЕЙРОНА

В ЦНС могут происходить **общепатологические** процессы, имеющие некоторые особенности, обусловленные строением нервной ткани, а также патологические процессы, **встречающиеся исключительно в ЦНС**.

Нейроны различных отделов ЦНС отличаются друг от друга по строению, характеру функциональных взаимосвязей, биохимическим особенностям, типу кровоснабжения, степени функциональной активности. Вместе с тем все они имеют общий принцип строения: клеточное ядро; цитоплазму, в которой, в частности, выделяют перикарион, вещество Ниссля и др.; дендриты; аксон.

Микроскопические изменения нейронов при различных патологических состояниях принято делить на **неспецифические** и **специфические** (патогномоничные). К 1-й группе относят клеточные изменения, встречающиеся при различных поражениях. Ко 2-й группе - клеточные изменения, патогномоничные для соответствующей болезни.

Среди **неспецифических изменений** нейронов наибольшее значение имеют изменения нервных клеток при ишемии мозга, некробиоз нейронов при пересечении аксонов (ретроградное клеточное перерождение), транссинапти-ческая дегенерация (дистрофия) при разрушении афферентных связей с нейронами.

Нейроны ЦНС чрезвычайно чувствительны к гипоксии и гипогликемии, хотя различные отделы ЦНС обладают неодинаковой чувствительностью к кислородному голоданию и снижению уровня глюкозы крови. Уже через 4-5 мин после остановки кровотока возникают необратимые повреждения корковых нейронов. В то же время нейроны мозгового ствола способны переносить ишемию длительностью до 30 мин.

Среди структурных изменений нейронов при ишемии выделяют:

- тигролиз - пылевидный распад вещества Ниссля, который обнаруживается в нейронах коры через 20 мин после 4-минутной остановки кровотока;
- сморщивание нейронов, появляющееся через 12 ч, - уменьшение в размерах ядер и тел нейронов, которые приобретают форму треугольника, цитоплазма становится интенсивно эозинофильной («красные нейроны»);

- микровакуолизация - морфологическое проявление ишемии, которое обусловлено набуханием митохондрий нейронов;
- цитолиз, проявляющийся побледнением окраски тел и ядер клеток, потерей цитоплазматических контуров, а затем исчезновением, постепенным уменьшением ядра, которое также исчезает.
- «тени клеток», которые остаются на месте нейронов. Остатки погибших нейронов фагоцитируют клетки микроглии.

При **ишемической энцефалопатии** утрата нейронов и гиперплазия астроцитов с увеличением количества волокон (*глиоз*) в коре большого мозга могут приводить к неравномерной деструкции серого вещества с сохранением одних и поражением других слоев. Такую деструкцию называют (**псевдо**)**ламинарным некрозом**.

При **пересечении аксонов** основные изменения происходят в теле клеток. Вещество Ниссля подвергается хроматолизу. Ядро смещено к периферии. Нейрофибриллы в центре тел клеток распадаются, оставшиеся нейрофибриллы утолщаются и также смещаются к периферии. Если в нервной клетке развиваются восстановительные процессы, то в теле клетки снова появляются глыбки тигроида. Часть клеток не регенерирует, а подвергаются либо атрофии, либо цитолизу. Периферическая часть аксона подвергается вторичному перерождению (дистрофии), получившему название Тюрка-Валлера или валлеровского перерождения (дегенерации). При этом наблюдаются резкое утолщение и распад аксона на эозинофильные глыбки (*аксональные глыбки*) или сфероиды, имеющие зернистую структуру. В периферической нервной системе шванновские клетки и макрофаги фагоцитируют аксональные и миелиновые остатки, так что на месте волокна остаются пустые шванновские футляры, в которые прорастают регенерирующие осевые цилиндры. В ЦНС данный процесс идет гораздо медленнее, чем в периферической нервной системе. Макрофаги микроглии фагоцитируют продукты распада аксонов в течение нескольких месяцев или даже лет.

Транссинаптическая дегенерация встречается при разрушении афферентных связей нейронов. Она возникает, например, после потери глаза в латеральном коллатеральном теле, где располагается подкорковый центр зрения. Микроскопически транссинаптическая дегенерация проявляется выпадением функционально связанных друг с другом нейронов и реактивным глиозом.

Среди **патогномоничных изменений** нервных клеток наибольшее диагностическое значение имеют **нейрофибрилярные пучки**, характерные для **болезни Альцгеймера** и **тельца Леви**, свойственные **болезни Паркинсона**. Важное диагностическое значение имеют также внутрицитоплазматические оксифильные включения при бешенстве - **тельца Бабеша-Негри**, при остром полиомиелите - **тельца Каудри типа В** и внутриядерные включения при нейроинфекции, вызванной ВПГ-1 - **тельца Каудри типа А**. Другие специфические изменения нейронов встречаются редко.

РАССТРОЙСТВА ТРОФИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Процессы, объединяемые термином «трофика», поддерживают определенный уровень обмена и синтеза веществ в органах и тканях. Трофика регулируется нервной системой благодаря особым соединениям, получившим название «**трофогены**». Среди трофогенов выделяют полипептиды, к которым относят фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор, синтезируемый в головном мозге, нейротрофин-3 и нейротрофин-4; ганглиозиды; нейропептиды (мет-энкефалин, субстанция Р, β -эндорфины и др.); гормоны белковой природы (фрагменты АКТГ, инсулиноподобные факторы роста и др.); нейромедиаторы (ацетилхолин, катехоламины). Трофогены синтезируются не только нервными клетками, но и клетками-мишенями, т.е. клетками, на которые направлено воздействие, что означает взаимное регулирующее влияние нервной системы и периферических тканей. Кроме того, трофогены образуются в центральных и афферентных нейронах, например, афферентный нейрон оказывает трофическое влияние на центральный нейрон, а через него - на вставочный или эфферентный нейрон. По мнению А.Д. Сперанского, каждый нерв вне зависимости от своей специфики выполняет также трофическую функцию. Нервная система - единая нейротрофическая сеть, в которой соседние и отдаленные друг от друга нейроны обмениваются не только импульсными, но и трофическими сигналами. Механизмы регулирующего влияния трофогенов на клетки-мишени включают как непосредственное участие нейротрофических факторов в метаболических внутриклеточных процессах, так и воздействие трофогенов на генетический аппарат клеток, что вызывает экспрессию или супрессию

определенных генов. Очевидно, при непосредственном участии трофогенов в обменных процессах, происходящих в иннервированных клетках, возникают кратковременные ультраструктурные изменения. Изменение генетического аппарата клетки-мишени под влиянием трофогенов приведет к устойчивым структурным и функциональным сдвигам свойств иннервированной ткани.

Нейротрофическая функция может быть нарушена в результате разнообразных патологических процессов, развивающихся в самой нервной системе, а также в периферических органах и тканях. Среди важнейших причин нарушения нейротрофической функции выделяют:

- нарушение метаболизма трофогенов, включающее как снижение количества образующихся веществ, так и изменение спектра синтезирующихся нейротрофических факторов, например, в условиях белковой недостаточности, при повреждениях генетического аппарата нейрона;
- нарушение транспорта синтезированных трофогенов к клеткам-мишеням, например, при травме аксона;
- нарушение выделения и поступления трофогенов в клетки-мишени, например, при аутоиммунных процессах, нарушениях регулирующей функции нейромедиатора и др.;
- неадекватная реализация действия трофогенов, например, при патологических процессах в иннервируемых тканях (воспаление, опухоль и т.д.).

Денервационный синдром

Денервационный синдром возникает при прекращении иннервации ткани или органа, что происходит при разрушении нервных проводников в результате травмы, опухоли, воспаления, а также при повреждении нервных клеток. При этом в денервированных тканях возникает комплекс функциональных, структурных и обменных нарушений, развитие которого связано с выпадением действия на клетки-мишени соответствующего нейромедиатора, дефицитом трофогенов, расстройствами микроциркуляции и органного кровообращения, изменением реактивности денервированной ткани по отношению к эндокринным влияниям и др.

Наиболее ярко денервационный синдром проявляется в скелетных мышцах при перерезке аксона или разрушении тела мотонейрона. После денервации в поперечнополосатых мышцах развивается **нейрогенная (нейротрофическая, нейротическая) атрофия**. Выявляют значительное (в 100-1000 раз) повышение чувствительности мышц к нейромедиатору ацетилхолину, другим гуморальным воздействиям (**закон денервации Кеннона**), расширение зоны рецепции вокруг мионевральной пластинки наряду с выпадением произвольных движений (паралич) и появление фибриллярных мышечных подергиваний, связанных с возрастанием возбудимости мышц.

Морфология

Макроскопически атрофированные поперечнополосатые мышцы уменьшены в размерах, буроватого цвета (бурая атрофия), увеличено количество межмышечной соединительной и жировой ткани. **Микроскопически** отмечают уменьшение количества митохондрий, миофиламентов, снижается объем эндоплазматической сети, возрастает количество аутофагических вакуолей, содержащих фрагменты клеточных ультраструктур (митохондрий, эндоплазматической сети и др.). Некоторые клеточные обломки, находящиеся в ауто-лизосомах, не поддаются расщеплению и сохраняются в качестве остаточных телец. Примером таких остаточных телец служат гранулы липофусцина. При большом количестве липофусцина ткань приобретает коричневую (бурую) окраску. **Биохимически** процесс нейротрофической атрофии очень сложен и определяется дисбалансом между процессами синтеза и катаболизма. Кроме того, нейротрофины, в частности предшественник фактора роста нервов (pro-NGF), могут индуцировать апоптоз денервированных клеток. Изменение генетического аппарата клеток и появление антигенных свойств денервированной ткани вызывают активацию иммунной системы, что проявляется инфильтрацией ткани лимфоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами, макрофагами, т.е. развитием реакции отторжения.

ОБЪЕМНЫЕ (РАСШИРЯЮЩИЕСЯ) ВНУТРИЧЕРЕПНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Любое поражение, вызывающее увеличение объема головного мозга (опухоль, абсцесс, кровоизлияние и т.п.), ликвора или крови, неминуемо приводит к возрастанию внутричерепного давления. О повышении внутричерепного давления говорят при давлении спинномозговой жидкости более 200 мм вод. ст. Чем

быстрее увеличивается объем поражения, тем быстрее ухудшается состояние больного, которое зависит также от степени деформации и смещения мозга.

При повышенном давлении ликвора, вызванном увеличивающимся объемным внутричерепным поражением, осложнения развиваются в определенной последовательности. Вначале происходит сужение субарахноидального пространства над поверхностью полушарий, извилины мозга уплощаются, борозды суживаются, боковой желудочек на стороне объемного патологического образования уменьшается, а противоположный расширяется. Затем возникает латеральное смещение срединных структур - межжелудочковой перегородки, передних мозговых артерий и III желудочка, и наконец формируются внутренние мозговые грыжи. Среди них выделяют надмозолистую или подсерповую, транстенториальную и тонзиллярную.

Надмозолистая мозговая грыжа - выпячивание поясной извилины под свободным краем мозгового серпа.

Транстенториальная грыжа - выпячивание мозговой ткани медиальной части височной доли под свободным краем намета мозжечка. Грыжа сопровождается сдавливанием III пары черепномозговых нервов, разрушением ядер глазодвигательного и блокового нервов, что приводит к нарушению движения глаз. Вокруг водопровода мозга и в области среднего шва обнаруживаются многочисленные периваскулярные кровоизлияния (вторичные кровоизлияния в мозговой ствол или кровоизлияния Дюре).

Тонзиллярная грыжа - выпячивание миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. При этом миндалины сдавливают продолговатый мозг, в котором повреждается дыхательный центр и развивается апноэ. Грыжа миндалин мозжечка вызывает обструкцию тока ликвора через IV желудочек, сопровождающийся дальнейшим нарастанием внутричерепного давления и, следовательно, формированием порочного круга.

Набухание и отек мозга

Набухание, отек и разжижение ткани мозга представляют собой три различные стадии одного и того же процесса, причем эти стадии могут следовать одна за другой в той или иной последовательности, т.е. вначале развивается первичное набухание с последующим вторичным отеком или же первичный отек с последующим вторичным набуханием. Встречаются ситуации, при которых отек и набухание могут появляться вместе. Следует заметить, что в англоязычной и франкоязычной литературе понятия «набухание» и «отек» мозга тождественные.

Набухание и отек мозга - патологические увеличения объема ткани мозга (местное или диффузное, одного или обоих мозговых полушарий), наступающее вследствие накопления воды в тканях мозга. Мозг считают набухшим, если разница между вместимостью черепа и объемом мозга меньше 8%. Набухание и отек мозга возникают при различных патологических процессах - опухолях, мозговых абсцессах, черепно-мозговых травмах, мозговых сосудистых инсультах, эпилептическом состоянии, тяжелых интоксикациях и др., определяя в большинстве случаев прогноз заболевания.

Патогенез отека мозга сложен (нарушение водно-электролитного обмена, повышение осмотического давления, замедление кровотока и др.). Выделяют отек вазогенного и цитотоксического типов. Отек вазогенного типа развивается при повышении проницаемости стенки сосудов микроциркуляторного русла и (или) увеличении фильтрационного давления. Отек цитотоксического типа наблюдается при некоторых метаболических нарушениях.

Морфология. *Макроскопически* набухание и отек мозга практически не различаются и характеризуются увеличением объема мозга, *который становится влажным и блестящим на разрезе*; уплощением извилин и сужением борозд; расширенными полнокровными венами коры мозга; стертой границей между белым и серым мозговым веществом; уменьшением объема или полным исчезновением одного или обоих боковых желудочков.

Микроскопически при набухании мозга в белом мозговом веществе возникают более тяжелые изменения, чем в сером веществе: набухание нервных волокон и миелиновых оболочек, глии, особенно олигодендроглии; полнокровие и стаз в венах и капиллярах, набухание эндотелиальных клеток.

При отеке мозга микроскопически видно, что нервная ткань становится пористой; периваскулярные и перицеллюлярные пространства расширяются; возникают ишемические повреждения нейронов;

дистрофические и некротические изменения эндотелия капилляров. При разжижении мозга обнаруживается скопление серозной жидкости в перичеллюлярных и периваскулярных пространствах, а также полное разрушение нервных волокон или их расщепление на мелкие фрагменты. Миелоновые волокна в состоянии распада, поэтому белое мозговое вещество слабо окрашивается.

Гидроцефалия

Гидроцефалия - избыточное накопление ликвора в полости черепа (водянка головы). Гидроцефалию разделяют по происхождению на:

- врожденную, которая возникает при мальформации Киари и синдроме Денди-Уокера, изредка - в результате пролиферации эпендимы и глии в зоне водопровода;
- приобретенную - при опухолях мозга в области водопровода или в мо-сто-мозжечковом углу, при инфекциях или травмах.

По локализации на:

- внутреннюю (повышенный объем ликвора в системе желудочков мозга);
- наружную (скопление избыточного количества ликвора преимущественно в субарахноидальном пространстве).

По распространенности на:

- общую, характеризующуюся скоплением цереброспинальной жидкости в желудочках и в субарахноидальном пространстве;
- окклюзионную, при которой имеется препятствие для оттока ликвора чаще всего на уровне отверстия Монро (расширяется боковой желудочек на стороне поражения), Сильвиева водопровода (расширяются боковые и III желудочки), отверстий Мажанди и Люшка (расширяется вся желудочковая система);
- сообщающуюся, или *открытую*, когда препятствию движению ликвора из системы желудочков в субарахноидальное пространство нет.

По течению на:

- острую;
- хроническую.

При гидроцефалии эпендимный эпителий, покрывающий стенки расширенных желудочков сплюснут, десквамирован на большом протяжении, в результате чего нервная ткань контактирует с ликвором. Кора мозга постепенно разрушается, поэтому на поверхности мозга, в лобной, теменной и височной долях она имеет вид тонкого листка, белое вещество сохраняется в виде узкой полоски, лежащей под мозговой корой. В далеко зашедшей стадии сохраняются только таламус, гипоталамус, мозжечок и мозговой ствол.

Черепно-мозговая травма

Черепно-мозговая травма - механическое повреждение черепа и внутричерепного содержимого (головного мозга, мозговых оболочек, сосудов, черепных нервов). В зависимости от внешних причин и обстоятельств возникновения черепно-мозговая травма может быть результатом производственного (промышленного и сельскохозяйственного), непроизводственного (бытового, дорожно-транспортного) и спортивного травматизма. Кроме того, особо выделяют детский, в частности школьный, травматизм. В России в структуре черепно-мозгового травматизма доминирует бытовой (40-60%). Далее следует дорожно-транспортный травматизм, в котором наибольшее значение имеет автодорожная травма.

Черепно-мозговые повреждения делят на:

- закрытые повреждения черепа и головного мозга, при которых сохраняются кожные покровы или имеется ранение мягких тканей без повреждения костей;
- открытые повреждения, которые могут быть непроникающими при сохранности твердой мозговой оболочки и проникающими при ее дефекте и ранении мозга.

В момент травмы развивается **первичное повреждение мозга**, а через некоторое время после травмы - **вторичные повреждения** мозговой ткани в связи с гематомами и повышением внутричерепного давления.

Закрытая черепно-мозговая травма

Закрытая черепно-мозговая травма возникает при резком динамическом сдвиге головы - либо внезапной ее остановке при значительной скорости движения тела (например, во время падения тела, удара при автокатастрофе и др.), либо при внезапном ускорении из состояния покоя. Повреждение черепно-мозговых структур возникает в результате перемещения и ротации большого мозга относительно более фиксированного ствола мозга и костей черепа. При закрытой черепно-мозговой травме могут возникать различные формы повреждения головного мозга: **сотрясение, контузия (ушиб), диффузные аксональные повреждения, сдавливание мозга** и др.

Сотрясение головного мозга

Сотрясение головного мозга характеризуется симптомами диффузного поражения мозга с преобладанием в остром периоде стволового синдрома. При черепно-мозговой травме встречается почти всегда.

Клинически проявляется выключением сознания длительностью от нескольких секунд до нескольких минут, выпадением памяти на узкий период событий во время, до и после травмы (*кон-, ретро-, антероградная амнезия*), тошнотой, рвотой, задержкой дыхания, утратой рефлексов и т.д. Сотрясение мозга - обратимое состояние, не сопровождающееся перманентными структурными изменениями.

Патогенез внезапного нарушения неврологических функций может быть связан с выбросом эксайтотоксичных аминокислот (γ -аминомасляной кислоты, глутамата), вызывающим деполяризацию мембран нейронов, снижением выработки АТФ, нарушением сосудистой проницаемости.

Морфологические изменения выявляют обычно на микроскопическом и ультраструктурном уровнях. Обнаруживают дистрофические изменения нейронов (перинуклеарный тигролиз, внутриклеточный отек, смещение ядер, набухание и деструкция крист митохондрий) и нервных волокон.

Ушиб мозга

Ушиб мозга (*contusio cerebri*) - более тяжелая степень поражения мозга, чем сотрясение. Ушибы мозга часто обнаруживают на выступающих его поверхностях (*поверхностные контузии*), вплотную прилегающих к внутренней поверхности черепа. Типичны ушибы полюсно-базальных отделов лобной и височной долей. Как правило, контузии асимметричны. В части случаев мозговое вещество в большей степени страдает на стороне, противоположной по отношению к зоне травмы. В области ушиба мозга выявляют очаги геморрагического размягчения и нарушения крово- и лимфообращения в перифокальной зоне. В исходе формируется гладкостенная киста или пигментированные глиальные рубцы.

Диффузное повреждение аксонов

Нервные волокна могут разрываться под влиянием напряжения, создающегося в результате одновременного действия сил ускорения/замедления, в частности вращательных сил. Первичное повреждение аксонов может быть полным (**аксонотомия**) или неполным (**внутреннее аксональное повреждение**). Первично поврежденные аксоны имеют вид множественных аксональных шаров, представляющих собой выпячивания аксоплазмы в области повреждения. Признаки вторичной - ретроградной дегенерации обнаруживаются уже со 2-й недели по ходу волокон, в конечном итоге приводя к ретроградной дегенерации нейронов коры, подкорковых образований и атрофии мозга. В половине наблюдений в мозгу обнаруживают мелкоочаговые повреждения мозолистого тела, реже в подкорковых образованиях и стволовой части мозга.

Сдавливание мозга

Различают общее и регионарное сдавливание мозга. Общее сдавливание мозга возникает при генерализованном отеке всего мозга. Регионарное сдавливание мозга наиболее часто наблюдается при внутричерепных кровоизлияниях, особенно субдуральных и эпидуральных, при вдавленных переломах свода черепа и т.п.

Открытая черепно-мозговая травма

Открытая черепно-мозговая травма возникает при ранении быстро движущимся или летящим предметом (пуля, осколки боевых снарядов и т.д.) или сильного удара о неподвижный предмет. При травмах, вызываемых твердым телом, кроме раны мягких тканей головы разнообразной формы и величины, возникает перелом купола черепа и разрывы мозговых оболочек. Вокруг раны мозга отмечают выраженный отек с различной распространенностью участков размягчения. В ране могут быть обнаружены посторонние тела и костные обломки.

Перелом костей черепа может быть вдавленным, оказывающим местное давление на ткань мозга. При скальпированной ране головы перелом расценивается как открытый, с высоким риском первичного бактериального загрязнения оболочек и головного мозга. Любой вид перелома основания черепа способствует проникновению инфекции из полости носа, околоносовых пазух или полости среднего уха. При переломе основания черепа выявляют поражение базальных отделов мозга, его ствола и черепно-мозговых нервов.

Вторичные повреждения головного мозга

Ко вторичным **интракраниальным** механизмам поражения мозга при черепно-мозговой травме относят:

- сдавливание мозга внутричерепными гематомами;
- нарушение гемо- и ликвороциркуляции, обусловленные субарахноидальными и внутрижелудочковыми кровоизлияниями;
- набухание, отек мозга;
- внутричерепную инфекцию (менингит, энцефалит, абсцесс мозга и др.);
- гидроцефалию.

К вторичным **экстракраниальным** механизмам поражения мозга относят:

- гипоксию;
- артериальную гипотензию;
- анемию и др.

По частоте среди осложнений травм головы первое место занимают внутричерепные кровоизлияния. Особенно часто возникают вторичные повреждения в форме внутричерепной гематомы у больных с повреждением костей черепа. Среди внутричерепных гематом выделяют экстрадуральные, субдуральные, внутрижелудочковые, внутримозговые, множественные.

Эпидуральная гематома

Экстрадуральная (эпидуральная) гематома формируется вследствие кровоизлияния из менингеальных сосудов, как правило, из средней менингеальной артерии. Кровотечение может быть вызвано также повреждением пахионовых грануляций или разрывом сосуда диплоэ. Эпидуральная гематома возникает при травме головы различной интенсивности, чаще среднетяжелой. Наиболее типично воздействие травмирующего агента с небольшой площадью приложения на неподвижную или малоподвижную голову (удар палкой, бутылкой, камнем, молотком и т.д.) или удар головой, находящейся в небыстром движении, о неподвижный предмет (при падении на улице, на лестнице, с велосипеда и т.п.).

Скопление крови локализуется между твердой мозговой оболочкой и черепной костью, может быть различной толщины и распространенности. Более часто обнаруживается в височной области, но оно может встречаться также в лобной, затылочной и т.д. областях. Субдурально обнаруживают скопление серозной жидкости (серозный менингит), корковые и подкорковые мелкие кровоизлияния, отек мозга, очаги серого размягчения, в особенности в области ствола мозга вследствие грыжи.

Субдуральная гематома

Субдуральная гематома - травматическое кровоизлияние, располагающееся между твердой и паутинной мозговыми оболочками и вызывающее общую и/или местную компрессию головного мозга. Эта гематома образуется при разрыве пиальных вен в месте их впадения в верхний стреловидный синус, реже

- в сфенопарietальный и поперечный синус. Субдуральные гематомы могут возникать как на стороне приложения травмирующего агента, так и на противоположной стороне. Механизм формирования субдуральной гематомы на гомолатеральной стороне поражения сходен с образованием эпидуральной гематомы. Образование субдуральной гематомы, контралатеральной месту приложения травмирующего агента, обычно обусловлено смещением мозга, возникающим при ударе головой, находящейся в сравнительно быстром движении, о массивный неподвижный или малоподвижный предмет (падение с относительно большой высоты, падение навзничь и т.д.). Субдуральные гематомы подразделяют на острые и хронические на основании их симптоматики.

Острая субдуральная гематома

Острая субдуральная гематома - результат тяжелой травмы головы, обычно сопровождается переломом костей черепа и массивными повреждениями вещества мозга. В случае травмы с последующим быстрым смертельным исходом, кровь, скопившаяся в субдуральном пространстве, представляет собой желатинообразную массу, смешанную со спинномозговой жидкостью. Подлежащее мозговое вещество сдавливается свертком крови. Внутричерепное давление часто возрастает, что объясняется набуханием подлежащей мозговой ткани.

Хроническая субдуральная гематома

Хроническая субдуральная гематома обычно отмечается на боковой поверхности мозгового полушария и находится медиально от верхнего продолговатого синуса, ее нижняя граница редко продолжается ниже височной доли. В развитии хронических субдуральных гематом значительную роль играют вторичные кровоизлияния вследствие отсроченного нарушения целостности сосудов. Гематома постепенно подвергается организации и окружается фиброзной капсулой. Смерть наступает вследствие вторичных повреждений мозговой ткани из-за высокого внутричерепного давления.

Внутримозговая гематома

Внутримозговая (паренхиматозная) гематома возникает при контузиях и встречается в основном в лобной и височной долях (рис. 17.1). Различают три патогенетических механизма образования внутримозговой гематомы:

- *ректический механизм* - разрыв сосуда в момент травмы;
- *диapedезный механизм* - повышение проницаемости стенок сосудов в зоне очагов контузии;
- *аррозивный механизм* - разъедание стенок сосудов вследствие прогрессирующего некроза стенок сосудов.

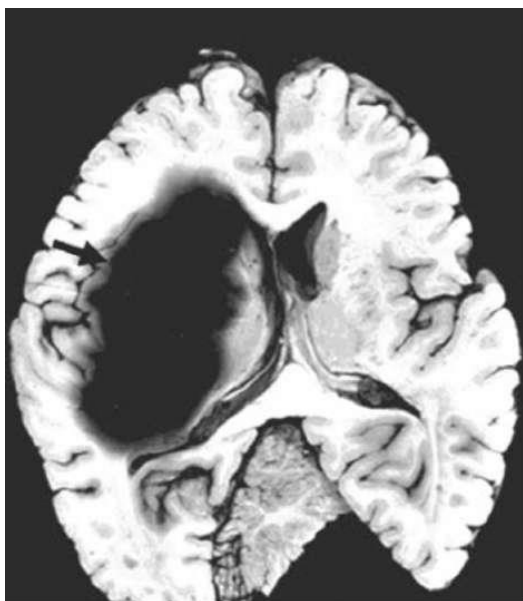


Рис. 17.1. Массивная латеральная гематома головного мозга (указана стрелкой) с прорывом крови в боковой желудочек (препарат Т.С. Гулевской)

Подавляющее количество внутримозговых гематом формируется при травме ускорения. В лобной доле обнаруживают до 50% внутримозговых гематом. Источник кровотечения - сосуды системы средней мозговой артерии. При тяжелой черепно-мозговой травме обычно сочетаются с эпидуральными или субдуральными гематомами. Для внутримозговых гематом характерно бурное развитие клинической картины и быстрое появление грубых очаговых симптомов в виде гемипареза или гемиплегии. Симптоматика складывается из сочетания симптомов нарастающего сдавления мозга и очагового поражения мозга.

Другие поражения мозга

У 90% лиц, погибающих от черепно-мозговых травм, выявляют ишемические повреждения мозга. Патогенез очагов ишемии объясняют приступообразными нарушениями кровообращения, которые могут быть следствием самой травмы, а также сдвигами и деформациями мозга при повышении внутричерепного давления, задержками сердечной деятельности и дыхания.

Осложнения. Примерно 10% лиц, перенесших тяжелую травму головы, страдают впоследствии эпилепсией (хроническим заболеванием церебральной природы, проявляющимся повторными судорожными или другими припадками и сопровождающимся разнообразными изменениями личности). Различают ранние припадки и собственно посттравматическую эпилепсию. Факторами, предрасполагающими к возникновению поздней эпилепсии, считают наличие вдавленных переломов костей черепа и внутричерепных гематом.

Среди инфекционных осложнений выделяют посттравматический гнойный менингит и внутричерепной абсцесс. Диффузное воспаление мозговых оболочек и абсцессы головного мозга обычно бывают вызваны патогенными стафилококками, причем инфекция распространяется контактным путем.

Морфология. Макроскопически гнойный менингит характеризуется скоплением желто-зеленоватого экссудата в мягких мозговых оболочках, который может носить ограниченный характер, локализуясь в области проникновения инфекции в полость черепа. Однако в дальнейшем воспаление распространяется на большие территории базальной и/или конвекситальной поверхности мозга. Абсцесс головного мозга при черепно-мозговой травме чаще развивается в белом веществе мозга. Нередко абсцессы головного мозга возникают вокруг первичных (металлические осколки, пули) и вторичных (волосы, обрывки головного убора, костные отломки) инородных тел, возможно инфицирование внутримозговой гематомы. Как правило, абсцессы, обусловленные стафилококками, подвергаются инкапсуляции. Стрептококки и другая флора вызывают распространение гнойного воспаления на оболочки мозга (менингит) и желудочки (перивентрикулярный энцефалит).

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ

Под цереброваскулярными болезнями понимают разнообразные поражения нервной системы, вследствие нарушения мозгового кровообращения на фоне уже существующего сосудистого страдания: атеросклероза, гипертонической болезни (ГБ) или вторичной артериальной гипертензии (АГ). Нарушения кровообращения мозга возникают также при врожденных аномалиях мозговых сосудов, васкулитах, токсических поражениях сосудов мозга, сахарном диабете, болезнях крови и др. Социальная значимость цереброваскулярных болезней возрастает в связи с увеличением количества людей, имеющих факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии: пожилой возраст, табакокурение, сидячий и малоподвижный образ жизни, высококалорийная диета, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, дислиппротеинемия и др.

Выделяют **преходящие нарушения мозгового кровообращения**, характеризующиеся внезапным возникновением очаговых неврологических симптомов (двигательных, речевых, чувствительных и др.) и регрессом этих симптомов в течение от нескольких минут до 1 сут после их появления (по определению ВОЗ) и **острые нарушения мозгового кровообращения** или **инсульты** с более стойкой, иногда необратимой неврологической симптоматикой. Инсульт может быть ишемическим и геморрагическим.

Ишемические нарушения мозгового кровообращения

Эти нарушения выявляются в 4 раза чаще, чем геморрагические. Ишемический инсульт наиболее тесно связан с атеросклерозом. Непосредственными причинами инфаркта головного мозга могут быть эмболия,

в частности тромбоэмболия сосудов головного мозга, тромбоз и стенозирующий атеросклероз мозговых артерий, снижение церебральной перфузии при снижении АД, по-

ражения артериальной сети мозга местного воспалительного или какого-либо системного характера, спазм мозговых сосудов.

Инфаркты мозга классифицируют по виду, локализации, величине и давности. **По виду** инфаркты делятся на:

- белые инфаркты, встречающиеся чаще других;
- инфаркты с геморрагическим компонентом, которые наблюдаются, как правило, в полушариях большого мозга, и классифицируются на:
 - красные (геморрагические);
 - смешанные.

По локализации инфаркты подразделяют на:

- супратенториальные;
- субтенториальные;
- в зависимости от бассейна артерии, в пределах которой очаг располагается; самая частая зона поражения - бассейн средней мозговой артерии.

По величине инфаркты мозга делят на:

- малые;
- средние;
- большие;
- обширные.

Малые инфаркты мозга встречаются не только при стенозирующем атеросклерозе, но и при артериальной гипертензии и эмболии и обнаруживают их, как правило, в области анастомозов ветвей средней мозговой артерии. В процессе организации малых инфарктов формируется маленькая полость - лакуна, поэтому их еще называют **лакунарными**. Малые глубинные инфаркты в бассейнах артерий вертебрально-базиллярной системы обнаруживают в мосту мозга и глубоких отделах полушарий мозжечка. Средние, большие и обширные инфаркты разделяются по величине в соответствии с бассейном пораженной артерии (рис. 17.2). Клинически эти инфаркты протекают с ярко выраженными локальными и общемозговыми симптомами ишемического инсульта с развитием церебральных и соматических осложнений.

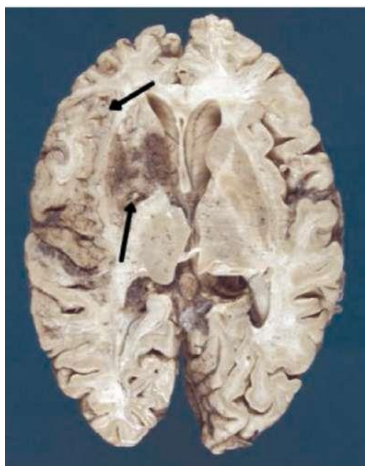


Рис. 17.2. Средний свежий инфаркт с геморрагическим компонентом (указан стрелками) в бассейне средней мозговой артерии

Патогенез инфаркта мозга тесно связан с процессами, которые запускаются при ишемии. К ним относят: снижение уровня АТФ, усиление формирования свободных радикалов, увеличение внеклеточной концентрации γ -аминомасляной кислоты и глутамата, сдвиги в содержании вазоактивных веществ.

Морфология. *Макроскопически* белый инфаркт через 2-3 суток после возникновения представлен очагом дряблой консистенции, с перифокальными петехиальными кровоизлияниями. В первые недели объем мозга увеличен из-за его отека, образуются грыжи.

Микроскопически изменения ткани мозга в области инфаркта подразделяют на 3 стадии.

- 1-я стадия - *развитие некроза*, при которой выявляются признаки ишемического некроза нейронов и инфильтрация зоны инфаркта полиморф-ноядерными лейкоцитами.
- 2-я стадия - *разжижение или резорбция* (начало организации). Формируются новообразованные капилляры по периферии зоны инфаркта, происходит трансформация моноцитов и микроглиоцитов в «зернистые шары», заполненные продуктами распада миелина;
- 3-я стадия - *формирование глиомезодермального рубца* с полостью или без нее, однако при больших и обширных инфарктах обычно через 1-1½ мес или позже на месте некроза образуется полость - *глиомезодермальная киста*.

Исход. Смерть при ишемическом инсульте в остром периоде наступает при большом или массивном некрозе больших полушарий и ствола мозга вследствие поражения жизненно важных центров (дыхательного, сосудодвигательного) и прогрессирующего отека мозга с дислокацией. На стадии формирования рубца летальный исход чаще обусловлен присоединившимися осложнениями - пневмонией, тромбоэмболией легочной артерии.

Селективный некроз нейронов (дисциркуляторная, или ишемическая, энцефалопатия)

Дисциркуляторная энцефалопатия возникает обычно при АГ, атеросклерозе артерий мозга и артерий других органов и клинически проявляется, главным образом, интеллектуально-мнестическими нарушениями различной степени выраженности. В основе патогенеза поражения лежит хроническая сосудистая недостаточность мозга. При дисциркуляторной энцефалопатии выделяют разнообразные морфологические изменения, включающие ганглиозноклеточные выпадения, очаги неполного некроза (избирательная гибель нервных клеток при сохранности глиоцитов и сосудов микроциркуляторного русла), малые инфаркты (в пределах 1-1,5 см), включая малые поверхностные (гранулярная атрофия коры) и малые глубинные (лакунарные) инфаркты, более крупные корково-подкорковые инфаркты мозга.

Спонтанное внутричерепное кровоизлияние

Внутричерепные кровоизлияния подразделяются по локализации на:

- оболочечные:
 - эпидуральные;
 - интрадуральные;
 - субдуральные;
 - субарахноидальные;
- внутримозговые;
- субарахноидально-паренхиматозные.

Эпидуральные, интрадуральные, субдуральные кровоизлияния чаще возникают при черепно-мозговых травмах, субарахноидальные и субарах-ноидально-паренхиматозные кровоизлияния, как правило, - при разрыве аневризм сосудов мозга или сосудистого порока развития. Среди заболеваний, приводящих к возникновению внутримозговых кровоизлияний, первое место занимают ГБ и вторичная АГ. Кроме того, внутримозговое кровоизлияние осложняет амилоидную ангиопатию, разрыв мешотчатых аневризм, сосудистую мальформацию, реже опухоли мозга, васкулиты, гемобластозы, сепсис, энцефалиты, интоксикации, антикоагулянтную и тромболитическую терапию и др.

Различают 2 типа внутримозговых кровоизлияний - **гематому** и **геморрагическое пропитывание**.

Кровоизлияния типа гематомы встречаются чаще (85%). Характерная локализация внутримозговых гематом - базальные ядра полушарий (50%), реже - в таламусе (15%), белом веществе долей мозга (15%), стволе мозга (10%) и мозжечке (10%). Смертность при кровоизлияниях в мозг достигает 26-50%, чем больше объем кровоизлияния, тем выше риск летального исхода.

Гематома связана с разрывом артерии и представляет собой полость, заполненную кровью, которая отодвигает ткань мозга и замещает освободившееся пространство. Ткань мозга разрушается, но в меньшем объеме по сравнению с объемом самой гематомы. Поэтому глиомезодермальная псевдокиста, формирующаяся при относительно благоприятном исходе поражения, имеет щелевидную форму. Объем гематомы зависит от диаметра артерии. В большинстве случаев происходит разрыв лентикюлостриарной артерии в области ее изгиба или корково-медуллярных артерий, питающих глубинные отделы мозга. Разрыву этих артерий способствуют, по крайней мере, два фактора. При АГ развивается гиалиноз сосудистой стенки с утолщением интимы, что предрасполагает к ее фокальному некрозу и разрыву. При гипертоническом кризе формируются многочисленные псевдоаневризмы сосудов с периваскулярными плазмо- и геморрагиями; массивное кровоизлияние возникает при срыве компенсаторных возможностей свертывающей системы. Кроме того, существенную роль в патогенезе кровоизлияний, обусловленных разрывом сосуда, играют анатомические особенности артерий мозга. К ним относят отхождение перфорирующих сосудов от интрацеребральных артерий под углом 90°, отсутствие боковых ветвей, значительную разницу в диаметре стволочных артерий и их ветвей.

Кровоизлияние типа геморрагического пропитывания возникает главным образом в области зрительного бугра и варолиева моста вследствие диапедеза элементов крови из мелких артерий, вен и сосудов микроциркуляторного русла. **Макроскопически** кровоизлияния типа геморрагического пропитывания представлены множественными мелкими сливающимися между собой очагами или изолированными, рядом расположенными скоплениями элементов крови, разделенными сохранными участками ткани мозга.

Механизмы повреждения мозга при внутримозговом кровоизлиянии следующие:

- прямая первичная механическая травма ткани мозга кровью, вышедшей за пределы сосуда;
- увеличение внутричерепного давления;
- вторичное грыжевое выпячивание мозга как осложнение объемного расширяющегося внутричерепного образования.

Увеличение внутричерепного давления и грыжи мозга связаны главным образом с отеком нервной ткани, окружающей очаг кровоизлияния. Снижение кровоснабжения ткани мозга вокруг очага кровоизлияния вызывает ишемию нейронов, ведет к цитотоксическому отеку, накоплению эксайто-токсичных (возбуждающих) аминокислот (например, глутамата) и медиаторов воспаления.

Осложнения внутримозговых кровоизлияний: отек мозга, прорыв крови в желудочки мозга с развитием гемоцефалии и острой обструктивной гидроцефалии, прорыв крови в субарахноидальное пространство, ДВС-синдром с нарушениями микроциркуляции как в мозге, так и в других органах, смерть мозга. Больные с обширным кровоизлиянием в мозг редко переживают 1-2 сут.

Этиология субарахноидальных кровоизлияний в большинстве случаев связана с разрывом аневризмы артерии основания мозга, реже - с разрывом сосудистых мальформаций, с болезнями крови, прорывом крови в субарахноидальное пространство из области внутримозгового или внутричерепного кровоизлияния, ГБ, опухолями основания черепа, травмами. Субарахноидальное кровоизлияние возникает остро. *Клинически* отмечают нарушение сознания, рвоту, ригидность затылочных мышц, брадикардию. При кровоизлиянии в базальных отделах происходит спазм артерий основания мозга и формирование множественных инфарктов ткани ЦНС. *Морфологически* выявляют свертки крови и скопление жидкой крови между паутинной и мягкой мозговыми оболочками. Летальный исход наступает в 40% случаев.

Мешотчатые аневризмы выявляют в артериях основания мозга у 1-2% внешне здоровых взрослых лиц. Чаще всего их обнаруживают в области бифуркации средней мозговой артерии или местах разветвления других сосудов мозга. В 20% наблюдений аневризмы имеют множественный характер. В основе

патогенеза мешотчатых аневризм лежит врожденный дефект мышечной стенки артерии в сочетании с дегенеративными изменениями внутренней эластической мембраны. Разрыв мешотчатой аневризмы - важная причина субарахноидального кровоизлияния.

Микотические (септические) аневризмы развиваются редко. Они характерны для инфекционного эндокардита. Причиной таких аневризм является бактериальная эмболия крупных или чаще мелких артерий. *Осложняются* микотические аневризмы кровоизлияниями в мозг, лептоменингитом, абсцессом мозга.

Атеросклеротические аневризмы имеют веретенообразную форму, поражают внутреннюю сонную, позвоночную и базилярную артерию. Эти аневризмы осложняются разрывом редко.

Тромбоз вен и венозных синусов может быть первичным и вторичным. Первичный (неинфекционный или застойный) тромбоз в головном мозге выявляют обычно у истощенных детей, страдающих анемией или тяжелым инфекционным заболеванием. У взрослых лиц крайне редок, встречается у женщин в осложненном послеродовом периоде, болезнях крови и др. Вторичный (септический) тромбоз чаще выявляют в верхнем продольном синусе при распространении воспаления из лобных и челюстных пазух. Морфологически выявляют признаки выраженного венозного застоя, кровоизлияний и отека мозга и мягких мозговых оболочек.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Возбудители инфекционных заболеваний могут распространяться в ЦНС гематогенным, контактным, лимфогенным и периневральным путем. Классификация инфекционных заболеваний ЦНС учитывает этиологию, локализацию, характер морфологических изменений, особенности клинического течения поражения.

По этиологии выделяют заболевания:

- бактериальные;
- вирусные;
- грибковые;
- прионовые;
- паразитарные.

По локализации выделяют:

- воспаление мозговых оболочек (менингит);
- головного мозга (энцефалит);
- спинного мозга (миелит);
- головного и спинного мозга (энцефаломиелит);
- оболочек и вещества спинного мозга (менингомиелит);
- оболочек и головного мозга (менингоэнцефалит).

Отдельную группу образуют **внутричерепной и внутрипозвоночный абсцесс и гранулема**. *Морфологически* при одних инфекционных поражениях ЦНС возникает экссудативное и продуктивное воспаление, при других преобладают дистрофические и некротические процессы, при третьих - демиелинизирующие изменения. Часто патологические изменения сочетаются друг с другом, создавая пеструю морфологическую картину, что затрудняет диагностику поражения.

Клиническое течение может быть молниеносным, острым, подострым и хроническим.

Гнойные инфекции

В основе патогенеза поражения ЦНС гноеродными возбудителями лежит чаще всего контактное распространение воспаления и бактериальная эмболия при среднем отите и риносинусите, ангине, пневмониях, реже - черепно-мозговой травме, инфекционном эндокардите, остеомиелите и др.

Острый гнойный менингит (см. главу 25. Детские инфекции) Абсцесс головного мозга

Абсцесс головного мозга - ограниченное гнойное воспаление вещества мозга. Основные этиологические факторы абсцесса мозга - стафилококки, стрептококки, пневмококки, реже патогенные грибы. **Макроскопически** абсцесс мозга представляет собой довольно четко отграниченную от окружающих тканей полость, заполненную сливкообразным желтоватым или зеленоватым гнойным экссудатом. Абсцессы мозга могут быть множественные, обычно поражая лобные, теменные доли и мозжечок. **Микроскопически** выявляют некро-тизированную ткань мозга со скоплением полиморфноядерных лейкоцитов. Вокруг выявляют отек, полнокровие и стазы в капиллярах, пролиферацию микроглии. Через несколько недель вокруг абсцесса мозга формируется фиброзно-глиозная капсула. В окружающей ткани - картина выраженного отека мозга и глиоза.

Осложнения: разрушение жизненно важных центров, развитие менингита, вентрикулит, повышение внутричерепного давления с дислокацией мозга.

Негнойные инфекции центральной нервной системы

Туберкулез мозга

Различают **туберкулезный менингит** и **туберкулема мозга**.

Поражение мозговых оболочек развивается обычно гематогенным путем, распространяясь из первичных очагов во внутренних органах (легкие, лимфатические узлы, почки и др.). Реже - контактным путем из солитарных мозговых туберкулем. Обычно воспаление локализуется в мягких оболочках основания мозга, где накапливается экссудат студенистого или творожистого характера, сероватого или желтовато-серого цвета. По ходу обонятельных трактов, около перекреста зрительных нервов и, особенно, на соприкасающихся поверхностях лобных долей мозга и в силвиевых бороздах видны мелкие (1-2 мм) беловатые бугорки. Поражение носит подострый характер, постепенно переходит на черепномозговые нервы и сосуды виллизиева круга, обуславливает нарушение циркуляции ликвора, что ведет к гидроцефалии. Под микроскопом определяется фибринозно-казеозный характер экссудата с большим количеством лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, единичных гигантских клеток Пирогова-Лангханса, а также тромбонекротический васкулит.

Исходы. Гидроцефалия, параличи, снижение интеллекта. Около 50% больных погибают.

Туберкулема мозга у взрослых лиц поражает, как правило, большие полушария, а у детей - мозжечок. Морфологически туберкулема мозга представлена инкапсулированным очагом казеозного некроза.

Нейросифилис

Нейросифилис - поражение нервной системы бледной трепонемой (спирохетой). В настоящее время нейросифилис характеризуется в большинстве случаев стертыми, атипичными, малосимптомными и серорезистентными формами вследствие измененной реактивности организма-хозяина. Преобладают больные с рассеянной клинической симптоматикой (выпадение и снижение ахилловых, коленных рефлексов, вялая реакция зрачков на свет, нарушение мышечно-суставного чувства и др.). Казуистикой стали гумма головного и спинного мозга, сифилитический шейный пахименингит.

Нейросифилис представлен двумя основными формами: третичным и паренхиматозным (четвертичным) нейросифилисом.

Третичный сифилис

Третичный сифилис выявляют примерно у 2% инфицированных больных. Он может проявляться в форме подострого менингита, а также развивается периабсцессит. Менингovasкулярный сифилис клинически диагностируется через несколько лет после заражения бледной трепонемой. При этом в мягких мозговых оболочках выявляют желтоватый, мутный экссудат и мелкие, обычно милиарные гуммы. **Микроскопически** обнаруживают инфильтрацию мягких мозговых оболочек плазматическими

клетками и лимфоцитами. Гуммы характеризуются скоплениями пролиферирующих фибробластов, капилляров, а также лимфоплазмочитарных элементов с центром, подвергающимся некрозу. Встречаются также гигантские многоядерные клетки типа Пирогова-Лангханса.

Паренхиматозный сифилис

Поражение головного мозга характеризуется **подострым энцефалитом**, который клинически сопровождается прогрессивным параличом, психическими расстройствами и прогрессирующей деменцией. Первые проявления подострого энцефалита могут появляться через 10-15 лет после инфицирования. *Макроскопически* отмечают прогрессирующую атрофию головного мозга, особенно выраженную со стороны лобных долей. *Микроскопически* выявляют выраженные лимфоплазмочитарные периваскулярные инфильтраты в веществе мозга и мягких мозговых оболочках. Прогрессирующее поражение нейронов может быть вызвано сифилитическим капилляритом и ишемией вещества мозга.

При паренхиматозном сифилисе развиваются также поражения спинного мозга. **Сухотка спинного мозга** (*tabes dorsalis*) появляется через 8-12 лет с момента заражения, сопровождается атрофией и дегенерацией задних столбов и задних корешков. Основные симптомы: боли стреляющие, кинжальные, сверлящие, имитирующие стенокардию, печеночные, почечные, пузырьные, ректальные кризы; расстройство мышечно-суставного чувства и вибрационной чувствительности; угасание сухожильных рефлексов. *Морфологически* выявляют уменьшение размеров задних корешков и спинного мозга, вследствие демиелинизации и сморщивания задних столбов, пораженных валлеровским перерождением. В ликворе характерно увеличение количества лимфоцитов и белка.

Вирусные инфекционные заболевания центральной нервной системы

Вирусный менингит

Вирусный менингит возникает часто при энтеровирусной инфекции - вирусы Коксаки, ЕСНО и непаралитического полиомиелита. Другие вирусы выявляют редко. Оболочки мозга отечные. *Микроскопически* выявляют лимфоцитарную инфильтрацию мягких мозговых оболочек (серозный менингит). Исход при вирусном менингите в 70% случаев благоприятный - выздоровление через 2-3 нед.

Острый вирусный энцефалит

Острый вирусный энцефалит может развиваться при поражении ЦНС вирусами герпеса, энтеровирусами, арбовирусами, рабдовирусами и др. Среди общих патогистологических признаков вирусного энцефалита выделяют инфильтраты из лимфоцитов, плазматических клеток, моноцитов, часто вокруг сосудов мозга; микроглиальную гиперплазию с формированием узелков; нейронофагию. Важным доказательством вирусной инфекции является обнаружение внутриклеточных включений. Вирус может быть выделен из ткани мозга при биопсии или аутопсии, но из ликвора его удается изолировать редко.

Острый передний полиомиелит

Острый передний полиомиелит (болезнь Гейне-Медина) - антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом из группы энтеровирусов, который способен поражать многие органы и ткани: кишечник, скелетные мышцы, миокард, лимфатические узлы, сосуды, мозговые оболочки, нервную систему. Заражение происходит чаще алиментарным путем. Вирус размножается в лимфоидной ткани, затем развивается вирусемию. В большинстве случаев выявляют гастроэнтерит. В 1% случаев вирус попадает в ЦНС. Вирус полиомиелита реагирует с липопротеидными рецепторами и проникает в цитоплазму нейрона, затем РНК вируса вступает в тесную связь с РНК ядра моторных нервных клеток, в которых нарушается белковый синтез, и нейроны погибают, а высвобождающийся при этом вирус проникает в соседние клетки. Общая продолжительность заболевания 4-6 нед.

Клиническая картина. Клинически различают 4 стадии заболевания:

- препаралитическую;
- паралитическую;
- восстановительную;

- остаточную.

Морфология. *Макроскопически* обнаруживают гиперемию и отек мозговых оболочек, ткань мозга набухшая, на поперечном разрезе вздувается над оболочками. Рисунок серого вещества («бабочка») стертый, размытый, в области передних рогов часто видны черноватые точечные кровоизлияния и мелкие западающие участки размягчения ткани мозга. *Микроскопически* наиболее выраженные воспалительно-дегенеративные изменения выявляют в паралитической стадии, преимущественно в сером веществе передних рогов спинного мозга, реже - в задних рогах спинного мозга. Обнаруживают множественные очаги воспаления с участием полиморфноядерных лейкоцитов и микроглии с формированием нейрофагических узелков вокруг некротизированных мотонейронов, глиальные узелки на месте погибших нейронов. Сосуды в пораженных областях полнокровные, могут содержать тромбы, вокруг стенок сосудов - инфильтраты из мононуклеарных и полиморфно-ядерных лейкоцитов, позднее из лимфо- и плазмоцеллюлярных элементов. Инфильтраты обнаруживают также в лептоменинге. Поражение может распространяться на двигательные нейроны других отделов ЦНС - ядра продолговатого мозга, ретикулярную формацию, черное вещество, средний мозг, паравентрикулярные ядра, промежуточный мозг и моторные клетки передней центральной извилины.

Классификация. В зависимости от преимущественной локализации патологических изменений выделяют следующие формы заболевания:

- спинальную;
- бульбарную;
- понтинную;
- энцефалитическую;
- атаксическую;
- полирадикулоневритическую;
- смешанную.

Патологическая анатомия. В остаточной стадии на месте очагов размягчения в мозге образуются мелкие кисты, глиоз, сохраняются периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, число двигательных клеток уменьшается. Это вызывает атрофию соответствующих нервных корешков и нейрогенную атрофию скелетных мышц.

При полиомиелите выявляют изменения в других органах. В глоточных миндалинах и, особенно, в групповых лимфатических фолликулах подвздошной кишки наблюдается выраженная лимфофолликулярная гиперплазия, в легких - обширные ателектазы и дисциркуляторные нарушения, вследствие поражения вегетативных центров и параличей дыхательной мускулатуры, в сердце - интерстициальный миокардит. Во многих внутренних органах можно обнаружить продуктивные васкулиты, свидетельствующие о генерализации процесса. В том случае, если пораженными оказались $\frac{1}{3}$ нервных клеток спинного мозга, закономерно происходит вторичное поражение нервов с распадом осевых цилиндров и последующей пролиферацией лимфоцитов. Эти изменения сопровождаются резкой атрофией соответствующих групп скелетных мышц, нарушением функции суставов.

Исход. Инвалидизация вследствие сохраняющихся вялых парезов, отставания конечностей в росте, остеопороза, а иногда деформации конечностей и туловища. Смерть больных наступает от дыхательной недостаточности вследствие параличей дыхательной мускулатуры, либо поражения дыхательного и сосудодвигательного центров при бульбарных формах.

Нейроинфекции, вызванные вирусами герпеса

Поражения ЦНС могут быть вызваны вирусами простого герпеса (ВПГ), возбудителем ветряной оспы и опоясывающего герпеса, цитомегаловирусом.

Вирус простого герпеса 1-го типа

Источник KingMed.info

ВПГ-1 (*Herpes simplex virus type 1, labialis*) попадает в нервную систему по ходу нервов путем ретроградного аксонного транспорта и вызывает развитие острого некротизирующего энцефалита с поражением преимущественно нижней и медиальной области теменных долей и орбитофронтальной извилины. В нейронах и глиоцитах выявляют внутриядерные вирусные тельца Каудри типа А. В очагах поражения отмечают некроз с геморрагическим пропитыванием и выраженной лимфоидной инфильтрацией по периферии.

Исход в 80% случаев летальный.

Вирус простого герпеса 2-го типа

ВПГ-2 (*Herpes simplex virus type 2, genitalis*) вызывает генерализованный энцефалит преимущественно у новорожденных детей.

Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (*Varicella-zoster virus, herpes zoster*) способен распространяться в центробежном направлении вдоль афферентных нервов при ветряной оспе. Далее он остается в латентном состоянии в чувствительных ганглиях черепных нервов и задних корешков спинномозговых нервов. После периода реактивации вирус вызывает в пораженном ганглии некротические и воспалительные изменения, а в конечной стадии образуются резидуальные узелки, в которых полностью отсутствуют остатки клеток. Вирус распространяется дистально, вдоль указанных нервов и по достижении кожи приводит к формированию характерной папуловезикулезной сыпи.

При повторном поражении нервной системы и кожи болезнь называют опоясывающим герпесом (опоясывающим лишаем). При этом заболевании поражаются кожные покровы и нервная система. Кожные поражения характеризуются появлением пузырьков, представляющих собой возвышение эпидермиса, который отделяется от дермы. Образовавшаяся полость заполнена серозной жидкостью. В дерме и подкожной клетчатке отмечают интенсивную инфильтрацию лимфоидными элементами и полиморфноядерными лейкоцитами, особенно вокруг нервных пучков и между нервными волокнами. Внутрикожный неврит - характерное изменение для опоясывающего лишая. Кроме внутрикожного неврита, в спинальных ганглиях, соответствующих кожным поражениям, выявляют густую лимфоцитарную инфильтрацию, некроз отдельных нейронов и иногда распространенный некроз всего ганглия. Воспалительные изменения могут распространяться по нерву заднего корешка в задние рога (задний полиомиелит) спинного мозга. В последующем в ганглиях развивается фиброз. Гибель нейронов приводит к валлеровскому перерождению нервных волокон передних столбов спинного мозга.

Патогенез реактивации вируса до конца не выяснен. Важную роль играют иммунологические расстройства или поражения иммунной системы. Так, у больных, получающих цитотоксическую и кортикостероидную терапию, отмечают диссеминированные формы опоясывающего герпеса с генерализованной сыпью, напоминающую ветряную оспу, и смертельным многоочаговым некротизирующим энцефалитом.

Цитомегаловирус

Цитомегаловирус вызывает поражение нервной системы, как правило, при внутриутробном заражении. Вирус вызывает перивентрикулярные некрозы, микроцефалию и перивентрикулярную петрификацию. Кроме того, цитомегаловирусная инфекция часто поражает больных СПИДом, у которых развивается подострый энцефалит с микроглиальными узелками или пери-вентрикулярный некротизирующий энцефалит с типичными включениями Каудри типа А в ядрах глиальных клеток.

Клещевой энцефалит

Клещевой энцефалит (таежный энцефалит, дальневосточный менинго-энцефалит, клещевой энцефаломиелит, русский клещевой весенне-летний энцефалит) - острое вирусное природно-очаговое заболевание с трансмиссивным или алиментарным путем передачи, характеризующееся лихорадкой и развитием параличей. Очаги болезни встречаются в ряде европейских и азиатских стран, особенно на лесных территориях.

Этиология, эпидемиология, патогенез. Вирус клещевого энцефалита относится к РНК-содержащим флавивирусам. Основной резервуар вируса в природе - иксовый (пастбищный) клещ (*Ixodes*

persulcatus) на территории России и *Ixodes ricinus* в Западной Европе. Временный резервуар инфекции - бурундуки, полевые мыши, птицы, крупный рогатый скот, козы, овцы, собаки и др. После укуса клеща зараженного животного вирус с инфицированной кровью попадает в желудок насекомого, а затем распространяется во все его органы. Наибольшая концентрация вируса определяется в слюнных и половых железах, поэтому вирус может передаваться трансвариальным путем и со слюной распространяться среди животных и птиц. В организм человека вирус попадает при укусе клеща и в некоторых случаях с зараженным сырым козьим или коровьим молоком. При таком механизме передачи вируса развивается так называемый двухволновой менингоэнцефалит, который нередко имеет семейный характер. Болезнь характеризуется природной очаговостью, т.е. для ее распространения необходима определенная совокупность климатических условий, наличие соответствующей растительности и ландшафта местности, обеспечивающих возможность существования переносчиков инфекции - клещей. Характерна весенне-летняя и летне-осенняя сезонность, связанная с периодами наибольшей активности клещей. Проникнув в организм через место укуса клеща, вирус клещевого энцефалита попадает в кровь и поражает кору головного мозга, двигательные нейроны спинного мозга и периферические нервы. Больной как источник инфекции для окружающих не опасен. Перенесенное заболевание оставляет стойкий иммунитет к болезни, но у некоторых людей вирус сохраняется в организме, обуславливая хронические формы заболевания.

Клиническая картина. Инкубационный период варьирует от 7 до 14 дней. Разную длительность инкубационного периода объясняют продолжительностью укуса, т.е. чем дольше присасывался клещ, тем больше в организм попало вирусов, следовательно, инкубационный период короче. Заболевание начинается внезапно с озноба, быстрого повышения температуры тела до 38-39 °С. Температура держится 5-10 дней. Больного беспокоят сильная головная боль, боль во всем теле, разбитость, слабость, нарушение сна, тошнота, иногда рвота. Лицо и глаза больного красные. Формы клинического течения клещевого энцефалита:

- фебрильная форма протекает без неврологической симптоматики, характерно повышение температуры тела в течение нескольких дней;
 - менингеальная форма проявляется головной болью, фотофобией, болезненностью глаз, желудочно-кишечными расстройствами. Летальный исход наступает в 30% случаев, у остальных больных характерен длительный восстановительный период;
 - полиомиелитическая форма характеризуется параличами мышц шеи и верхних конечностей: появляется слабость в руке или ноге вплоть до полной невозможности совершать движения; при развитии подобных параличей в мышцах шеи наблюдается «висающая голова». Вялые параличи сохраняются у большинства больных;
 - полирадикулоневритическая форма характеризуется двухфазовым течением. В 1-й фазе характерны головная боль, лихорадка, желудочно-кишечные расстройства. Затем наступает безлихорадочный период продолжительностью 7-14 сут. 2-я фаза проявляется менингеальными и очаговыми неврологическими симптомами с последующим полным выздоровлением;
 - хроническая форма наблюдается у больных с сибирским подтипом вируса.
- Патологическая анатомия.** *Макроскопически* отмечают гиперемию сосудов

мозга, отек мозга, диапедезные кровоизлияния. *Микроскопическая* картина зависит от стадии и характера течения заболевания. При острых формах преобладают циркуляторные нарушения, воспалительная экссудативная реакция, нейронофагия. При затяжном течении болезни выявляют пролиферацию глии, преимущественно астроцитарной, участки спонгиозного характера, скопления зернистых шаров. Хроническое течение энцефалита характеризует фибриллярный глиоз, демиелинизация, атрофия определенных отделов мозга.

Бешенство

Бешенство - острое вирусное трансмиссивное заболевание, антропозоо-ноз, обусловленный РНК-содержащим вирусом из семейства рабдовирусов. Заражение человека происходит при укусе больным животным или ослюнении поврежденной кожи и слизистых оболочек. После внедрения в рану нейротропный вирус распространяется по периневральным пространствам или путем ретроградного

аксонального транспорта, достигает нейронов головного и спинного мозга, внедряется в них и репродуцируется. Продолжительность инкубационного периода варьирует от 12 дней до нескольких месяцев и зависит от места укуса.

Клиническая картина. Клинически в течение заболевания различают стадию предвестников, возбуждения и паралитическую.

Патологическая анатомия. Головной мозг отечен, полнокровен. Микроскопически выявляется картина энцефалита с наибольшей выраженностью изменений в области подкорковых ядер больших полушарий, стволе мозга, гиппокампе. При внедрении и репродукции вируса бешенства в нейронах развиваются дегенеративные изменения, завершающиеся гибелью клеток. Вокруг погибших нейронов и мелких сосудов обнаруживаются милиарные *узелки бешенства*, состоящие из микроглиальных и лимфоидных клеток. Патогномичным изменением нейронов являются цитоплазматические, эозинофильные тельца Бабеша-Негри, имеющие круглую или овальную форму. Эти тельца чаще обнаруживают в нейронах гиппокампа. Они содержат вирус бешенства.

Исход. Смерть при нелеченном бешенстве и без применения антирабической сыворотки наступает в 100% случаев через 6-8 дней.

Персистирующие вирусные инфекции центральной нервной системы

В этой группе инфекционных заболеваний наибольшее эпидемиологическое и клиническое значение имеют подострый склерозирующий панэнцефалит и прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

Подострый склерозирующий панэнцефалит

Подострый склерозирующий панэнцефалит вызывает коревой вирус, который, вероятно, реактивируется через несколько лет после перенесенной кори. В патогенезе панэнцефалита, возможно, участвуют иммунные механизмы, что подтверждается высоким уровнем IgM и IgG в крови и спинномозговой жидкости больных. *Макроскопически* отмечают уплотнение белого вещества головного мозга. *Микроскопически* в головном мозге выявляют лимфоплазмочитарную периваскулярную инфильтрацию, нейронофагию. В оставшихся нейронах - внутриядерные и (или) цитоплазматические включения. В белом веществе отмечают умеренно выраженный глиоз.

Исход в 100% случаев летальный через 6 нед-6 мес.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия поражает лиц с иммунодефицитом при действии возбудителей, принадлежащих к подгруппе по-лиомавирусов семейства паповавирусов. *Макроскопически* в белом веществе головного мозга обнаруживают множественные, сливающиеся друг с другом очаги сероватого цвета, на месте которых в дальнейшем происходит кистозное образование. *Микроскопически* выявляют очаги демиелинизации со скоплениями астроцитов и олигодендроцитов, в крупных ядрах которых обнаруживают вирусные включения.

Прионные болезни

Прионные болезни - группа нейродегенеративных заболеваний человека и животных, характеризующихся длительным инкубационным периодом и прогрессирующим течением с неизбежным летальным исходом. В настоящее время известно 5 болезней человека, вызываемых прионами, причем они выражены в виде инфекционных, спорадических и наследственных форм (см. гл.

16). *Макроскопически* при прионных болезнях выявляют атрофию головного мозга, особенно значительную при болезни Крейтцфельдта-Якоба. *Микроскопически* наблюдают такие общие изменения, как спонгиозная дегенерация, атрофия и утрата нервных клеток, астроцитарный глиоз, амилоидные бляшки, содержащие прионный белок, а также отсутствие воспалительных реакций.

Воздействие вирусов ВИЧ на центральную нервную систему

ВИЧ-1 вызывает поражение ЦНС более чем у 80% больных, которые подразделяют на три категории: оппортунистические инфекции (цитомегаловирус, токсоплазмы, криптококки, вирусы герпеса и др.), первичная лимфома ЦНС и действие (прямое или косвенное) самого ВИЧ. Повреждающее действие ВИЧ

может быть в форме асептического менингита, энцефалита, вакуо-лярной миелопатии, нейропатии черепномозговых и периферических нервов и миопатии.

Демиелинизирующие заболевания

Демиелинизирующие заболевания ЦНС характеризуются преимущественным разрушением миелиновой (шванновской) оболочки при относительной сохранности аксона.

Шванновские клетки образуют шванновскую оболочку, или невролемму, окружающую аксоны и дендриты периферической нервной системы, клеточные тела в сенсорных ганглиях, нервные волокна в белом веществе ЦНС. При диаметре аксона примерно 2 мкм, плазматическая мембрана одиночной шванновской клетки обертывает спирально (в виде рулета с джемом) участок аксона длиной в несколько сотен микрон. По химическому составу миелин - это липопротеид. В расчете на сухую массу содержание липидов в миелине составляет 70-80%, а белка 20-30%. Основные функции миелина: трофическая, сальтаторное проведение нервного импульса, опорная, барьерная.

Болезни миелина подразделяются на две основные группы - **миелинопатии** и **миелинокластии**. Миелинопатии - это генетически обусловленные поражения, характеризующиеся биохимическими дефектами синтеза миелина. В основе миелинокластических (или собственно демиелинизирующих) заболеваний лежит разрушение нормально синтезированного миелина под влиянием различных воздействий, как внешних, так и внутренних. Эти группы выделяются условно, поскольку проявления миелинопатий могут быть обусловлены внешними факторами, а в патогенезе миелинокластий, вероятно, имеет значение генетическая предрасположенность.

Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (множественный склероз, пластинчатый склероз, диссеминированный склероз) - основное демиелинизирующее заболевание. Клинически оно характеризуется хроническим, медленно прогрессирующим течением. Очаги демиелинизации неравномерно располагаются в ткани головного и спинного мозга, в результате чего наблюдается клиническое разнообразие. Заболевание чаще встречается у молодых лиц (20-30 лет), значительно реже возникает в более старшем возрасте и очень редко у детей. Как правило, болезнь начинается среди полного здоровья, но нередко и после гриппа, ангины, которые ускоряют развитие заболевания. Иногда клинические проявления рассеянного склероза провоцирует беременность.

Этиология и патогенез заболевания не известны. Генетическая предрасположенность подтверждается повышенной частотой выявления антигенов HLA: A3, B7, DR2, DR15 и др. Инфекционная этиология заболевания предполагается, но до сих пор возбудитель не выявлен. Получены подтверждения иммунных механизмов в развитии рассеянного склероза. Предположительно определенную роль в патогенезе играет молекулярная мимикрия, связанная с антигеном вируса Эпштейна-Барр. В разрушении миелина принимают участие Тх1-клетки, продуцирующие цитокины, активирующие макрофаги, цитотоксические Т-клетки, и, кроме того, антитела к компонентам миелина могут вызывать демиелинизацию посредством реакции гиперчувствительности II типа.

Морфология. *Макроскопически* на нефиксированных препаратах поражения отличаются своей прозрачностью, особенно на поперечных или продольных срезах. Они имеют форму пятен или пластинок белого, серого или розоватого цвета, в зависимости от их возраста. Размеры этих пластинок варьируют от 1 мм до 1-5 см и больше. Окраска по Вейгер-Палю и Шпильмейеру позволяет определить топографию демиелинизации. Некоторая предрасположенность поражения отмечается преимущественно вблизи путей циркуляции спинномозговой жидкости: субпиальный участок серого вещества мозговой коры, субэпендимное серое вещество боковых желудочков, мозолистое тело, ромбоидальное тело мозжечка, мост, зрительный нерв, тракт, хиазма, вены. В спинном мозгу пластинки занимают боковую или заднюю область, иногда давая клиновидную картину с основанием на периферию, а иногда они занимают периепендимную область, имея в таких случаях нерегулярную форму. На продольных срезах процесс демиелинизации может наблюдаться на уровне нескольких сегментов, прекращаясь резкой границей, что характерно для этого заболевания.

Микроскопические проявления подразделяются на 3 варианта, отражающие возможные стадии заболевания.

Источник KingMed.info

- Острые поражения (активные бляшки) проявляются периаксиальной демиелинизацией с инфильтрацией липидсодержащими макрофагами (липофагами), микроглиоцитами и периваскулярными скоплениями лимфоцитов, моноцитов, плазматических клеток. Вокруг полнокровных сосудов бляшек встречаются тучные клетки.
- Старые поражения (неактивные бляшки) характеризуются утратой миелина, уменьшением числа олигодендроцитов, пролиферацией астроцитов и формированием густой сети глиальных волокон (астроглиоз).
- Бляшки-тени - переходная зона между неактивными бляшками и неизмененным белым веществом. Видны хаотично расположенные тонкие миелиновые волокна и скопления олигодендроцитов. Бляшки-тени являются проявлением либо неполной демиелинизации, либо ремиелинизации.

Оптикомиелит Девиса

Оптикомиелит Девиса - особый вариант рассеянного склероза, был описан Девисом в 1894 г. Наиболее часто случаи болезни Девиса встречаются у женщин коренных национальностей стран Юго-Восточной Азии. Заболевание характеризуется поражением спинного мозга (поперечный миелит) и зрительных нервов с одной или двух сторон, а также перивентрикулярного белого вещества, редко ствола мозга и мозжечка. При этом кроме типичных для рассеянного склероза очагов демиелинизации наблюдаются своеобразные диффузные воспалительные изменения с выраженным отеком мозга, иногда с кровоизлияниями. Патогенез основан на образовании аутоантител против различных антигенов нервной ткани. Течение болезни Девиса нередко злокачественное.

Болезнь Марбурга

Другим злокачественным вариантом рассеянного склероза является болезнь Марбурга. При этом прогрессирующем заболевании со скорым смертельным исходом развиваются множественные очаги демиелинизации в зрительных нервах и шейном отделе спинного мозга, а также дегенерация и некроз аксонов.

Острый диссеминированный энцефаломиелит

Острый диссеминированный энцефаломиелит - однофазное самокупирующееся заболевание, развивающееся после вирусных инфекций (эпидемического паротита, кори, ветряной оспы, краснухи, вирусных респираторных заболеваний), а также вакцинаций против натуральной оспы и бешенства. В патогенезе заболевания имеют значение иммунные нарушения. Заболевание, как правило, начинается остро, часто с высокой температуры, появляются головные боли. После острого периода постепенно наступает полное либо частичное выздоровление с остаточными явлениями в виде атрофии зрительных нервов и парезов конечностей. Возможны молниеносные формы болезни с поражением ствола головного мозга, что в короткий срок приводит к смерти. *Микроскопически* выявляют диффузные очажки периваскулярной демиелинизации в головном и спинном мозге. На ранних стадиях болезни такие очажки инфильтрированы на ранних стадиях нейтрофилами, а на поздних стадиях - лимфомакрофагальными элементами.

Среди редких форм демиелинизирующих заболеваний встречаются **острый геморрагический лейкоэнцефалит, центральный понтинный миелинолизис, токсическая демиелинизация** и некоторые другие, описанные в специальной литературе.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Выделяют первичные (наследственные) и вторичные метаболические заболевания.

К **первичным заболеваниям** относят 3 основные группы: нейронные болезни накопления, лейкодистрофии и митохондриальные энцефаломиопатии. Среди них наибольшее значение имеют **нейронные болезни накопления**:

- цереброзидлипидоз, или глицозилцерамидлипидоз (болезнь Гоше);
- сфингомиелинлипидоз (болезнь Ниманна-Пика);

Источник KingMed.info

- ганглиозидлипидоз (болезнь Тея-Сакса, или классический детский тип амавротической семейной идиотии);
- генерализованный ганглиозидоз (болезнь Норманна-Ландинга) и др.

Кроме ЦНС и нервных сплетений липиды при этих болезнях накапливаются в печени, селезенке, костном мозге. Диагностическое значение имеет появление характерных для того или иного вида липидоза клеток (клетки Гоше, клетки Пика).

Кроме того, определенное значение в патологии имеет **гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова)** - наследственное заболевание, передается по аутосомно-рецессивному типу. Развитие болезни связано с мутацией в хромосоме 13. Диагноз выставляют на основании снижения уровня церулоплазмينا в сыворотке крови - белка, переносящего медь, входящего в состав α_2 -глобулинов, увеличения содержания меди в печени и гиперкупрурии. Вследствие недостатка церулоплазмينا избыточное количество меди откладывается в различных органах и тканях, главным образом в печени, мозге, роговице, почках и др. Патогенез поражений органов связан с нарушением активности ферментов, отвечающих за выработку АТФ, и образованием свободных радикалов. Клинически у больных отмечают мышечную ригидность и спастичность (повышение тонуса мышц), тремор (дрожание), гиперкинезы, прогрессирующую деменцию. ЦНС вовлекается в процесс обычно при наличии крупноузлового ЦП. В головном мозге наиболее выражены изменения в подкорковых образованиях. Морфологически выявляют крупные макро-глиальные элементы, кистозные полости, очаги размягчения головного мозга.

Вторичные метаболические заболевания нервной системы возникают при печеночной недостаточности и сахарном диабете, уремии и почечном диализе, гипер- и гипотиреозе, ацидозе и алкалозе, гипоксии, отравлениях окисью и двуокисью углерода.

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Неврологическая симптоматика отмечается примерно у 6% больных той или иной формой злокачественных новообразований. Самый распространенный дистанционный эффект злокачественного новообразования проявляется в нервной системе в виде **периферической невропатии**, которая может иметь двигательный, чувствительный или смешанный характер. Среди других форм неметастатических воздействий следует упомянуть миастенический **синдром Ламберта-Итона**, возникающий у больных мелкоклеточным раком легких. Миастенический синдром может предшествовать клиническим проявлениям опухоли. Наблюдаются мышечная слабость и патологическая утомляемость, преимущественно в ногах, несколько меньше в руках, вследствие нарушения освобождения ацетилхолина из везикул пресинаптической мембраны. Патогенез, очевидно, связан с антительным поражением кальциевых каналов пресинаптического отдела.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИНТОКСИКАЦИЕЙ

Окись углерода

Окись углерода вызывает изменения в ткани мозга вследствие гипоксии. **Макроскопически** выявляют гиперемии, петехиальные кровоизлияния, отек мозга. Нередко обнаруживают двусторонний некроз бледного шара.

Метиловый спирт

Метиловый спирт вызывает отравление при вдыхании паров, всасывании через кожу и употреблении внутрь (по ошибке вместо этилового спирта). Наиболее выраженные изменения выявляют со стороны ганглиозных клеток сетчатки глаз, что приводит к слепоте. При большой токсической дозе возникают двусторонние некрозы путамена.

Этиловый спирт

Различают острую и хроническую интоксикацию алкоголем.

Острая алкогольная интоксикация

При острой интоксикации наблюдается наркотический эффект, в основе которого лежит воздействие этанола на ретикулярную формацию ствола и гипоталамическую область с ее вазомоторными, вегетативными и эндокринными влияниями. При большой дозе алкоголя развивается угнетающее действие на ЦНС вплоть до коматозного состояния. Алкогольная кома нередко заканчивается смертью. *Макроскопически* выявляют выраженный отек с геморрагическими петехиальными кровоизлияниями мозговых оболочек и вещества мозга. *Микроскопически* отмечают некроз нейронов, тигролиз, клеточное набухание, диапедзные кровоизлияния в различных областях мозга.

Хроническая алкогольная интоксикация

При хронической алкогольной интоксикации повреждение нервной системы может быть вызвано не только непосредственным токсическим влиянием этанола, но и нарушением питания организма, прежде всего витаминной недостаточности, в результате которой наблюдается накопление кетонокислот и других метаболитов с их токсическим воздействием на нервную ткань. Имеют значение и нарушения микроциркуляторного русла, которые способствуют прогрессированию ишемии ЦНС. В результате сочетанного токсического действия этанола и ишемии развивается **алкогольная энцефалопатия**. *Макроскопически* нередко выявляют геморрагический пахименингит, в мягких мозговых оболочках диффузный или лобно-теменной фиброз. *Микроскопически* наиболее тяжелые поражения обнаруживают в мозжечке и коре головного мозга. Часто выявляют изменения, характерные для артериолосклеротических и сенильных процессов. В мозжечке на ранних стадиях алкоголизма отмечают атрофию и утрату клеток-зерен (мелких клеток зернистого слоя коры мозжечка), расположенных преимущественно в передней части червя. В дальнейшем наблюдают утрату клеток Пуркинье, иногда полную, с астроцитарной пролиферацией, получившей название бергманновский глиоз. В коре головного мозга выявляют довольно пеструю картину изменений. Наиболее выраженные поражения описывают в III слое коры лобной доли, а также в аммоновом роге. В нервных клетках отмечают дистрофические и атрофические изменения, иногда - разрушение клеток, но без дезорганизации корковой архитектоники. Характерно разрушение миелиновых волокон, но с сохранением аксонов, в мозговой коре, мозолистом теле, комиссуральной системе и мозжечковом стволе. Нередко выявляют гиалиноз, склероз микроциркуляторного русла с пролиферацией эндотелия.

В периферических нервах отмечают распад миелиновых оболочек с сохранением аксона. Интенсивность поражения нервных волокон нарастает по направлению к периферии. Наиболее выраженные изменения обнаруживают в нервах нижних конечностей. Подобные поражения отмечают также в зрительном нерве, что приводит к алкогольной амблиопии.

Фетальный алкогольный синдром

Фетальный алкогольный синдром - возникает у новорожденных при употреблении алкоголя женщиной во время беременности и характеризуется тератогенными последствиями действия этанола. У детей выявляют микроцефалию (малые размеры головного мозга и мозгового черепа), нередко отмечают также нарушения развития мозжечка и стволовой части мозга, агенезию мозолистого тела. *Микроскопически* определяют явления так называемой прерванной миграции, которые документируются в виде гетеротопических пучков нейронов, находящихся то в мозговых оболочках, то в белом веществе.

ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ПРИ СТАРЕНИИ, НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ И ДЕМЕНЦИИ

Деменция

Деменция - патологическое состояние, характеризующееся расстройством памяти и нарушением, по крайней мере, одной когнитивной (познавательной) функции. К нарушениям когнитивной функции относят: **афазию** (нарушение речевой функции), **апраксию** (нарушение способности к выполнению целенаправленных движений), **агнозию** (нарушение процесса узнавания предметов и явлений), **снижение интеллектуальной деятельности** (планирование, программирование, абстрагирование, установление причинно-следственных связей). При деменции нарушение памяти и когнитивных функций снижает социальную или профессиональную адаптацию больного ниже предшествующего индивидуального уровня.

Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера - важнейшая причина деменции, характеризуется прогрессирующим снижением памяти, изменением личности, дисфункцией высшей нервной деятельности, вплоть до потери способности к самообслуживанию. Продолжительность болезни Альцгеймера значительно колеблется - от 2 до 20 лет.

Современная классификация болезни Альцгеймера основана на возрастном принципе. Выделяют 2 формы:

- болезнь Альцгеймера с манифестацией до 65 лет (синонимы: тип 2 болезни Альцгеймера, пресенильная деменция альцгеймеровского типа);
- болезнь Альцгеймера с поздним, т.е. после 65 лет, началом (синонимы: тип 1 болезни Альцгеймера, сенильная деменция альцгеймеровского типа).

Этиология болезни неизвестна. Большое значение имеют генетические факторы. Для семейных форм с ранним началом болезни Альцгеймера характерен аутосомно-доминантный тип наследования и выявлены мутации в 21-й, 14-й и 1-й хромосоме. При спорадических формах болезни Альцгеймера роль выявленных генных мутаций еще невыяснена.

Морфология. *Макроскопически* выявляют выраженную атрофию коры головного мозга, особенно в лобно-височных или теменно-затылочных областях, расширение борозд верхнелатеральной поверхности полушарий и желудочков головного мозга. Масса головного мозга уменьшена. *Микроскопически* отмечают формирование сенильных (нейритических) бляшек - нерастворимых внеклеточных депозитов β -амилоида, образованного из трансмембранного гликопротеина и окруженных дистрофически измененными нейронами и глиальными клетками (рис. 17.3). Их диаметр варьирует от 5 до 100 мкм. В нейронах обнаруживают так называемые аль-

цгеймеровские нейрофибриллы, формирующие «пряди». Основу этих нейрофибрилл образуют гиперфосфорилированный тау (τ)-протеин и другие цитоскелетные протеины. Патологическую форму нейрофибрилл называют интрацеллюлярный амилоид. Кроме того, выявляют грануловакуолярную дегенерацию, атрофию и липофусциноз нейронов, амилоидную ангиопатию, фиброз, обызвествление, глиоз, иногда цитоплазматические включения - тельца Леви, Пика, Хирано. Тельца Пика - цитоплазматические включения, круглой или овальной формы, выявляемые при серебрении. Тельца Хирано обнаруживают в проксимальных дендритах, имеют вид эозинофильных включений и представлены скоплением ориентированных актиновых филаментов. В коре полушарий головного мозга количество нейронов снижено вследствие диффузной и очаговой гибели. В сосудах выявляют амилоидную (конгофильную) ангиопатию, фиброз и обызвествление.

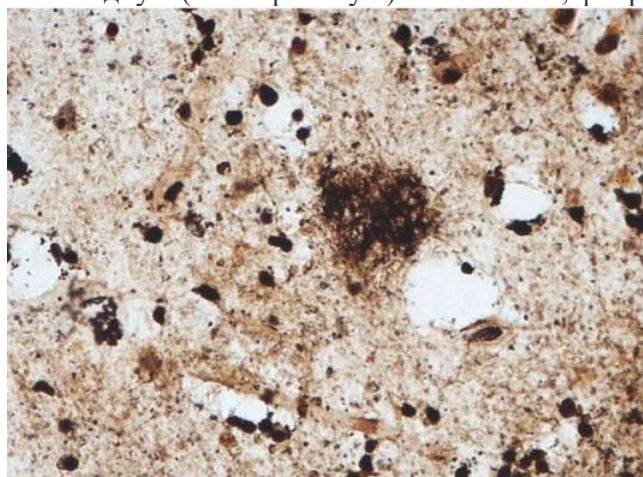


Рис. 17.3. Болезнь Альцгеймера. Сенильная бляшка в коре головного мозга (импрегнация серебром по Мийагаве)

Исход. Смерть наиболее часто наступает от инфекционных заболеваний.

Системные заболевания центральной нервной системы

Синдром Паркинсона

Синдром Паркинсона, или паркинсонизм - синдром, который характеризуется любым сочетанием гипокинезии (снижением активных движений) с мышечной ригидностью (напряженностью), тремором (дрожанием, преимущественно покоя), поструральной неустойчивостью и у некоторых больных - деменцией. Выделяют 3 группы болезней, проявляющихся синдромом Паркинсона. Большинство случаев синдрома паркинсонизма относят к идиопатическому типу. Ко 2-й группе причисляют ряд случаев, развитие которых связано с воздействием определенного этиологического фактора. В 3-ю группу включены другие дегенеративные болезни, при которых синдром Паркинсона может быть одним из основных или дополнительных проявлений.

В основе идиопатического (первичного) паркинсонизма лежит избирательное и прогрессивное разрушение пигментных допаминергических нейронов черной субстанции и голубого пятна в стволовой части мозга. Дегенеративный процесс начинается в пресинаптических окончаниях аксонов допаминергических нейронов черной субстанции. Возможно, атрофия нейронов черной субстанции возникает вторично вследствие нарушения обратного аксонального транспорта необходимых нейротрофических факторов из пресинаптических окончаний нигростриарного пути. Количество нейронов черной субстанции уменьшается и происходит разрастание астроглиальных элементов. В части оставшихся пигментных нейронов обнаруживают круглые эозинофильные включения, известные как **тельца Леви** (*T. Lewy*). Электронномикроскопически тельца Леви состоят из тонких филаментов, тесно упакованных в плотном центральном стержне, но свободно лежащих по краю. Предполагают, что тельца Леви содержат вещества синуклеин и убиквитин, образующиеся в результате дегенерации нейрофибрилл. При болезни Паркинсона тельца Леви выявляют также в коре головного мозга. В настоящее время тельца Леви не считаются абсолютно специфичным гистологическим маркером болезни Паркинсона, поскольку встречаются при других нейродегенеративных заболеваниях, а также иногда у пожилых лиц без очевидных неврологических заболеваний.

Поражения двигательных и чувствительных нейронов

Болезни моторных нейронов

К этим болезням относят амиотрофический боковой склероз, прогрессирующую мышечную атрофию, прогрессирующий бульбарный паралич.

Выделяют нижние и верхние мотонейроны. Клеточные тела нижних моторных нейронов располагаются в передних рогах спинного мозга и в двигательных ядрах черепных нервов. Клеточные тела верхних моторных нейронов локализуются в передней центральной извилине коры большого мозга. При амиотрофическом боковом склерозе выявляют поражение как нижних, так и верхних мотонейронов. При других формах болезней двигательных нейронов вовлекаются в процесс либо нижние двигательные нейроны, либо верхние мотонейроны, но одновременное сочетанное поражение двигательных клеток не развивается.

Амиотрофический боковой склероз

Амиотрофический боковой склероз выделяется среди других форм болезней двигательных нейронов своей редкостью, крайней тяжестью течения и неминуемым летальным исходом.

Этиология амиотрофического бокового склероза неизвестна. Среди предполагаемых факторов развития заболевания выделяют: вирусы (полиовирусы, ретровирусы), прионы, нейротоксины, аутоиммунизация, дисбаланс в содержании некоторых металлов в почве, воде, генетические и др.

Патогенез повреждения нейронов вне зависимости от свойств пусковых факторов связан с эксайтотоксичностью и окислительным стрессом. В условиях патологии нейротрансмиттерные аминокислоты (глутамат и аспартат), по-видимому, воздействуют на так называемые «рецепторы нейрональной смерти», например N-Methyl-D-Aspartate (NMDA). Затем присоединяется серия внутриклеточных нейротоксических изменений: избыточное поступление кальция в клетку, активация окислительных ферментативных путей, включающих увеличенное образование окиси азота, пероксинитрита, анионов супероксидазы. У части больных амиотрофическим боковым склерозом выявлена мутация гена цитозольного фермента Cu/Zn супероксиддисмутазы на хромосоме 21q22, что приводит к нарушению или даже утрате способности нейтрализации свободных радикалов с последующим их

внутриклеточным накоплением, или внутриклеточное депонирование дефектного фермента с последующей гибелью мотонейрона в связи с повреждением митохондрий.

Клиническая картина. Клинически амиотрофический боковой склероз проявляется спастико-атрофическими парезами, амиотрофиями, фасцикуляциями, фибрилляциями, пирамидной спастичностью.

Морфология. Морфологически при амиотрофическом боковом склерозе выявляют гибель верхних и нижних мотонейронов с замещением их астроглией. Гибель верхних мотонейронов особенно заметна в V слое коры двигательной зоны головного мозга, представленном пирамидальными нейронами и клетками Беца. Потеря мотонейронов, обнаруживаемая в виде выпадений разной степени выраженности, сопровождается образованием на их месте глиальных узелков и нейронофагией. Деструкция волокон корково-спинномозгового пути прослеживается в белом веществе полушария, внутренней капсуле, ножке мозга, основании моста мозга, пирамиде продолговатого мозга, боковом и переднем канатиках спинного мозга. Гибнут нейроны переднего рога спинного мозга, а также нейроны двигательных ядер черепных нервов (подъязычного, блуждающего, языкоглоточного, лицевого и тройничного с аксонами). На разных участках корково-спинномозгового пути деструкция волокон выражена неравномерно, в некоторых случаях обнаруживается лишь в отдельных регионах мозга.

Исход. Только 5% больных выживают в течение 5 лет после начала заболевания. Летальный исход наступает вследствие дыхательных нарушений и пневмоний.

Атаксия Фридрейха

Атаксия Фридрейха - хроническое прогрессирующее заболевание, основным клиническим проявлением которого служит атаксия (нарушение движений, проявляющееся в расстройстве их координации). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, чаще проявляется у мальчиков. Развитие большинства случаев атаксии Фридрейха связано с мутацией гена, расположенного в 9q13 и кодирующего белок фратаксин. Фратаксин - митохондриальный белок, вероятно, ответственный за антиоксидантную защиту, которая нарушена у больных атаксией Фридрейха. Клинически выявляют конскую стопу (контрактура голеностопного сустава, при которой стопа фиксирована в положении подошвенного сгибания), кифосколиоз (искривление позвоночника во фронтальной и сагиттальной плоскости), сахарный диабет, кардиомиопатию, врожденные пороки сердца.

Морфология. Морфологически обнаруживают дегенерацию и глиоз задних и боковых столбов спинного мозга. Пучки Голля поражаются в большей степени, чем пучки Бурдаха. Отмечают утрату клеток столбов Кларка, ядер VIII, X и XII пары черепномозговых нервов, зубчатого ядра, клеток Пуркинье верхней части червя мозжечка и клеток ганглиев задних корешков спинного мозга.

Контрольные вопросы

1. Укажите характерные признаки ишемического инфаркта головного мозга.
2. Назовите благоприятные исходы ишемического инфаркта головного мозга.
3. Назовите наиболее частые причины внутримозгового кровоизлияния.
4. Дайте морфологическую характеристику мягких мозговых оболочек при гнойном лептоменингите.
5. Укажите частые локализации абсцесса головного мозга.
6. Дайте микроскопическую характеристику спинного мозга при полиомиелите в паралитическую стадию.
7. Дайте макроскопическую характеристику скелетных мышц после перенесенного полиомиелита.
8. Назовите гистологический маркер бешенства.
9. Дайте микроскопическую характеристику рассеянного склероза.
10. Какие формы патологии относят к болезням моторных нейронов?
11. Назовите важнейшие гистологические признаки болезни Альцгеймера.

Список литературы

Атлас патологии опухолей человека / Под ред. М.А. Пальцева, Н.М. Аничкова. - М.: Медицина, 2005.

Патологическая анатомия: национальное руководство / Гл. ред. М.А. Пальцев, Л.В. Как-турский, О.В. Зайратьянц. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - С. 1036-1080.

Патология: Учебник: В 2 т. / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - Т. 2. - С. 223-263.

Руководство по частной патологии человека: В 2 ч.: Учебное пособие / Под ред. Н.К. Хитрова, Д.С. Саркисова, М.А. Пальцева. - М.: Медицина, 2005. - Ч. 2. - С. 306-396.

Глава 18. ЗАБОЛЕВАНИЯ МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

К органам мужской половой системы относятся **наружные половые органы** - половой член и мошонка, и **внутренние половые органы** - предстательная железа, бульбоуретральные железы, семенные пузырьки, семявыносящие протоки, яички и их придаточный аппарат. Основным назначением мужской половой системы является реализация **репродуктивной функции** мужского организма. Кроме того, яички и предстательная железа, являясь гормонально-регулируемыми органами и участвуя в синтезе и метаболизме половых гормонов, выполняют эндокринную функцию. Половой член принимает участие в функции мочевыделительной системы.

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

- **Половой член** - непарный орган, сформированный двумя пещеристыми телами и расположенным под ними губчатым телом, в толще которого проходит мужской мочеиспускательный канал, открывающийся в области головки щелевидным наружным отверстием. Снаружи половой член покрыт легко смещаемой кожей. Кровоснабжение полового члена осуществляется за счет ветвей внутренней и (частично) наружной половой артерии. Кровь, попадая в губчатое и кавернозные тела, заполняет их кровью, обеспечивая необходимую ригидность органа (эрекция).
- **Предстательная железа (простата)** - непарный мышечно-железистый орган, расположенный в малом тазу, анатомически имеющий 2 доли, соединенные перешейком. Сквозь предстательную железу проходит верхняя треть мочеиспускательного канала, основание предстательной железы непосредственно контактирует с шейкой мочевого пузыря и семенными пузырьками. Предстательная железа покрыта капсулой, фрагменты которой, прорастая в толщу органа, формируют дольчатое строение органа. Строма простаты представлена соединительной тканью с развитыми гладкомышечными волокнами, сосудами и нервами. Паренхима простаты состоит из многочисленных желез, протоки которых открываются в верхние отделы мочеиспускательного канала. Вырабатываемый предстательной железой секрет является компонентом спермы и содержит большое количество биологически активных веществ (половые гормоны, различные белки, лимонную кислоту, простагландины и т.д.), за счет которых обеспечивается необходимый объем и биологические свойства эякулята. Кроме того, предстательная железа задействована в метаболизме половых гормонов, оказывая регулирующее воздействие на сперматогенез и активность гипоталамо-гипофизарной системы.
- **Бульбоуретральные железы** расположены периуретрально, ниже уровня выхода мочеиспускательного канала из предстательной железы. Железы имеют альвеолярно-трубчатое строение, протоки их открываются в верхние отделы уретры. Секрет бульбоуретральных желез обеспечивает защиту слизистой оболочки мочеиспускательного канала от повреждающих воздействий (моча, инфекция и т.д.).
- **Семенные пузырьки** - парный железистый секретирующий орган, расположенный над предстательной железой, сзади и сбоку от дна мочевого пузыря. Секрет семенных пузырьков является компонентом эякулята, обеспечивающим необходимые для оплодотворения биохимические показатели спермы.
- **Семявыносящие протоки** являются частью семявыносящих путей, имеют развитую мышечную оболочку, сокращение которой обеспечивает эякуляцию. Семявыносящие протоки, соединяясь с протоками семенных пузырьков, формируют *семявыбрасывающий проток*, который, проходя через толщу предстательной железы, открывается в мочеиспускательный канал.
- **Яички** - парные мужские половые железы, расположенные в мошонке. Яичко фиксировано в мошонке за счет мошоночной связки и семенного канатика, включающего яичковые артерии и вены, нервные волокна, лимфатические сосуды и *семявыносящий проток*. Яичко покрыто серозной капсулой, выросты которой формируют перегородки, обеспечивающие дольчатое строение органа. Строма яичка состоит из интерстициальных (интрафолликулярных) клеток Лейдига и соединительнотканых прослоек с сосудами и нервными волокнами. Паренхима яичка сформирована системой канальцев, выстланных сперматогенным эпителием - динамически обновляющейся клеточной популяцией, состоящей из спермато-гониев, сперматоцитов I и II порядка, сперматид и сперматозоидов. Кроме того, к паренхиматозным элементам яичка относятся клетки Сертоли (поддерживающие клетки), обеспечивающие трофику сперматогенно-го эпителия и формирующие гематотестикулярный барьер. Основными функциями яичек является сперматогенез и продукция мужских половых гормонов.

Под воздействием вырабатываемого в гипофизе лютеинизирующего гормона, клетки Лейдига осуществляют продукцию и выделение тестостерона, активизирующего сперматогенный эпителий и клетки Сертоли, которые также выполняют эндокринную функцию - в них происходит синтез эстрогенов, андрогенсвязывающего протеина и ингибина, действующего на гипофиз и снижающего секрецию фолликулостимулирующего гормона. Эта система обеспечивает формирование первичных и вторичных половых признаков, регуляцию сперматогенеза и реализацию репродуктивного потенциала (рис. 18.1).



Рис. 18.1. Гормональная регуляция функций яичек

ЗАБОЛЕВАНИЯ МУЖСКОГО ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Наиболее распространенными неопухолевыми заболеваниями полового члена являются воспалительные поражения: **баланопостит** - воспаление кожи головки полового члена и внутреннего листка крайней плоти и **кавернит** - воспаление пещеристых (кавернозных) тел полового члена.

Баланопостит

Баланопостит - относительно часто встречающееся заболевание, в основе которого обычно лежит банальная инфекция (стафилококки, стрептококки, трихомонады, грибковые поражения); часто заражение развивается при половом контакте. Развитию баланопостита способствует неблагоприятный интеркуррентный фон - сахарный диабет, хронические инфекционные и воспалительные заболевания, иммунодефицитные состояния. Часто заболевание ассоциировано с гнойными поражениями мочеиспускательного канала. В зависимости от особенностей клинической картины и морфологических изменений выделяют острый баланопостит, который может протекать как катаральный, эрозивный, гнойно-язвенный или гангренозный баланопостит, и хронический баланопостит.

Острый катаральный баланопостит характеризуется воспалением головки полового члена и крайней плоти, развиваются их гиперемия и отек. При прогрессировании процесса пораженный эпидермис отторгается, и в зоне мацерации формируются четко отграниченные поверхностные эрозии. Развитие гнойного воспаления головки полового члена характеризуется формированием более глубоких дефектов - развивается **гнойно-язвенный баланопостит**, в исходе которого возможно развитие **гангренозных** изменений, сопровождающихся массивными некротическими изменениями пениса.

При **хроническом баланопостите** помимо воспаления развиваются рубцовые изменения кожи головки полового члена и крайней плоти, что в итоге приводит к развитию фимоза. Дифференциальный диагноз следует проводить с сифилисом и мягким шанкром.

Кавернит

Кавернит - воспаление кавернозных тел полового члена, встречается редко. Причиной этого заболевания является проникновение инфекции в кавернозные тела гематогенным путем при различных инфекционных заболеваниях (ангине, остеомиелите, сепсисе и т.д.). Кавернит также может возникнуть вследствие травмы или интракавернозного введения различных препаратов (в том числе лекарственных), а также как осложнение острого гнойного уретрита.

Фиброзные изменения пениса

Фиброзные изменения пениса чаще всего проявляются в виде **фимоза** - врожденного или приобретенного патологического сужения отверстия крайней плоти, не позволяющего обнажить головку полового члена. При фимозе моча, вытекая из наружного отверстия мочеиспускательного канала, попадает в мешок крайней плоти, растягивая последний. Постоянное раздражение головки полового члена и внутреннего листка крайней плоти, в свою очередь, может привести к баланопоститу, что еще больше усугубляет сужение крайней плоти. Насильственное обнажение головки полового члена может привести к ущемлению ее кольцом крайней плоти, такое заболевание называется **«парафимоз»**. Фимоз затрудняет половую жизнь и может быть причиной мужского бесплодия.

Относительно редко встречающимися заболеваниями пениса являются болезнь Пейрони, кавернозный фиброз, приапизм, олеогранулема, гипоспадия и эписпадия, короткая уздечка полового члена, а также травматические повреждения.

Болезнь Пейрони

Болезнь Пейрони, или фибропластическая индукция полового члена, характеризуется образованием плотных бляшек в белочной оболочке кавернозных тел, приводящих к возникновению болезненных эрекций, искривлению пениса при эрекции и уменьшению его ригидности. Впервые детально это состояние описал F. G. de la Peyronie, который в 1743 г. наблюдал 3 пациентов с «четковидной рубцовой тканью, последствием чего явилось искривление пениса, направленное вверх, во время эрекции». Болезнь Пейрони наиболее часто поражает мужчин в возрасте 40-60 лет (средний возраст - 55 лет), распространенность в популяции варьирует от 0,3 до 1%. Этиология и патогенез настоящего заболевания до конца не ясны. Среди наиболее вероятных причин заболевания рассматриваются микротравмы белочной оболочки. Предполагается, что кровоизлияния, возникающие в ней вследствие разрывов тонких кровеносных сосудов, в последующем подвергаются организации с формированием плотного рубца с очаговыми отложениями солей кальция.

В последние годы появились данные, позволяющие рассматривать болезнь Пейрони как полиэтиологичное заболевание, в развитии которого играют роль не только травматический, но и воспалительные, генетические и иммунологические факторы. Наиболее распространенными проявлениями болезни Пейрони являются наличие пальпируемой бляшки (встречается у 78- 100% больных), искривление полового члена (52-100%), болезненные эрекции (около 70%). Размеры бляшек колеблются от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров и в среднем составляют 1,5-2 см. В зависимости от локализации бляшки различают дорсальное, вентральное и латеральное искривление полового члена.

Кавернозный фиброз

Кавернозный фиброз - процесс, характеризующийся склерозированием ткани кавернозных тел полового члена с полной или частичной утратой эректильной функции. Крайняя степень кавернозного фиброза называется склерозом кавернозных тел. Наиболее частыми причинами кавернозного фиброза являются приапизм (длительная патологическая эрекция) и воспаление кавернозных тел. К наиболее тяжелым формам фиброза приводит **приапизм** длительностью свыше 3 суток, когда в кавернозной ткани возникают очаги некроза. Болезнь Пейрони редко является причиной кавернозного фиброза, так как патологический процесс обычно локализуется в белочной оболочке.

Приапизм

Приапизм - патологическое состояние, при котором развивается неадекватная, длительная (более 6 ч), болезненная эрекция с наполнением кровью пещеристых тел, не связанная с половым возбуждением и не исчезающая после полового сношения. Приапизм возникает при поражениях ЦНС, некоторых местных патологических процессах, кроме того, возможна лекарственная форма приапизма.

Олеогранулема

Олеогранулема - опухолеподобная реакция, развивающаяся вследствие введения под кожу полового члена химических веществ (чаще всего силиконового геля, вазелинового масла и т.д.). Морфологическая сущность олеогра-нулемы заключается в развитии реакции на инородное тело, проявляющейся хроническим воспалением и развитием выраженных фибропластических изменений в пораженном органе. Олеогранулема часто сопровождается развитием грубых рубцовых деформаций, значительно затрудняющих или исключающих совершение полового акта.

Гипоспадия

Гипоспадия - порок развития полового члена, при котором наружное отверстие мочеиспускательного канала открывается либо у основания полового члена, ближе к промежности, либо в середине полового члена, либо у основания его головки. Выделяют промежностную, стволовую и головчатую гипоспадии.

Эписпадия

Эписпадия - аномалия развития полового члена: полное или частичное незаращение передней стенки мочеиспускательного канала. **Тотальная эписпадия** - форма эписпадии, при которой передняя стенка мочеиспускательного канала отсутствует на всем его протяжении, наружное отверстие мочевого пузыря расположено в лобковой области, а мышечные слои передней стенки мочевого пузыря и его шейки отсутствуют или недоразвиты. **Стволовая эписпа-дия** - форма эписпадии, при которой наружное отверстие мочеиспускательного канала открывается в области спинки полового члена.

Короткая уздечка полового члена

Короткая уздечка полового члена - врожденная особенность строения полового члена, затрудняющая половую жизнь в связи с болезненностью полового сношения для мужчины. Основным проявлением заболевания является разрыв уздечки с последующим сильным кровотечением из артерии уздечки пениса.

Травматические повреждения пениса

К травматическим повреждениям пениса относят ушиб полового члена, возникающий при воздействии травмирующей силы на незарегистрированный орган. Кроме того, при диагностике травматических повреждений пениса используется такое понятие, как «перелом полового члена», для которого характерно повреждение белочной оболочки и ткани пещеристых тел, которые, как правило, происходят при насильственном изгибе эрегированного полового члена. Вывих полового члена наблюдается реже, чем его разрыв, при этом механизм повреждений примерно одинаков: грубое механическое воздействие на эрегированный половой член. При вывихе полового члена происходит разрыв плотных тяжей, соединяющих пещеристые тела с лонными костями и связками, фиксирующими половой член к лобковому симфизу.

Опухоли мужского полового члена

Неоплазии пениса - редко встречающиеся заболевания, не имеющие существенных отличий от опухолей других локализаций.

Остроконечная кондилома

Остроконечная кондилома - наиболее часто диагностируемая доброкачественная опухоль полового члена.

Этиология. Причиной заболевания является вирус папилломы человека (ВПЧ). Кроме кожи пениса, остроконечная кондилома способна возникать на любой влажной поверхности кожи или поверхности слизистой оболочки наружных половых органов мужчин и женщин. ВПЧ-инфекция передается при половом контакте, поэтому ее принято относить к группе заболеваний, передающихся половым путем. Среди всех типов ВПЧ наибольшее значение принадлежит ВПЧ типов 6 и 11, для которых доказана роль в возникновении остроконечной кондиломы, а также наряду с другими типами ВПЧ поражении шейки матки у женщин.

Патологическая анатомия. Типичная локализация остроконечных кондилом - венечная борозда головки пениса и внутренняя поверхность крайней плоти. Остроконечные кондиломы представляют одиночные или множественные, мелкие (до нескольких миллиметров) красновато-розовые папиллярные разрастания на ножке или широком основании, внешне напоминающие цветную капусту. Микроскопически остроконечная кондилома имеет сходное строение с папилломами других локализаций, имея при этом более выраженный стромальный компонент. В многослойном плоском эпителии, покрывающем остроконечную кондилому, как правило, выявляются признаки гиперплазии, гиперкератоза и акантоза. В эпителиоцитах часто выявляется типичная для ВПЧ-инфекции вакуолизация цитоплазмы (койлоцитоз).

Кроме доброкачественных опухолей в половом члене развиваются также процессы, занимающие промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными новообразованиями - гигантская кондилома с местным инвазивным ростом (бородавчатая, или веррукозная кондилома) и внутриэпителиальный (неинвазивный) рак.

Гигантская кондилома

Гигантская кондилома (опухоль Бушке-Левенштайна) чаще проявляется в виде одиночного экзофитного узла, который может распространяться на значительную часть пениса и разрушать его.

Этиология и патологическая анатомия. Гигантская кондилома также ассоциирована с ВПЧ-инфекцией, но в отличие от остроконечной кондиломы она способна к локальной инвазии и часто рецидивирует после удаления. Проявляя некоторые признаки, типичные для злокачественных опухолей, гигантская кондилома не метастазирует, что позволило отнести ее к группе опухолей с ограниченным злокачественным потенциалом. *Микроскопически* обнаруживают 2 направления роста новообразования: **экзофитный** с формированием папиллярно-ворсинчатых структур, гиперкератозом и койлоцитозом, и **эн-дофитный**, с участками инвазивного и экспансивного роста. В зоне инвазии паренхимы опухоли выявляются признаки атипии и полиморфизма эпителиоцитов.

Карцинома

Карцинома *in situ* наружных мужских половых органов проявляется в 3 вариантах: болезни Боуэна, эритроплазии Кейра и боуеноидном папулезе. Наиболее вероятной причиной развития всех этих форм неинвазивного рака в настоящее время принято считать ВПЧ-16, -18, -31, -33 и других типов, относящихся к **группе папилломавирусов высокого канцерогенного риска**.

Болезнь Боуэна

Болезнь (дискератоз) Боуэна встречается у мужчин старше 35 лет и поражает тело полового члена и мошонку. Внешне новообразование представляет собой одиночную, плотную, серовато-белую бляшку с поверхностным изъязвлением и струпом. Микроскопически выявляются все признаки карциномы *in situ* в многослойном плоском эпителии. В 10-20% случаев заболевание прогрессирует в инвазивный рак.

Эритроплазия Кейра

Эритроплазия Кейра развивается на коже головки пениса и крайней плоти в виде одиночных или множественных розово-красных очагов, с бархатистой, иногда шелушащейся поверхностью. Микроскопически в этих очагах обнаруживают дисплазию различной степени выраженности.

Боуеноидный папулез

Боуэноидный папулез отличается от болезни Боуэна возникновением в молодом возрасте и формированием на коже множественных пигментированных папулезных элементов. Изредка встречаются веррукозные изменения, сходные с остроконечной кондиломой. Микроскопически боуэноидный папулез не имеет отличий от болезни Боуэна.

Злокачественные новообразования

Среди злокачественных опухолей полового члена первое место по распространенности занимает **плоскоклеточный рак**, составляющий около 1% всех злокачественных новообразований у мужчин.

Этиология. В настоящее время доказана роль ВПЧ высокого канцерогенного риска в развитии плоскоклеточного рака пениса. Кроме того, факторами риска для его развития являются фимоз и склероз крайней плоти. Отмечено, что заболевание редко встречается у евреев, мусульман и представителей некоторых народов Австралии, Океании и Африки, которым в детском возрасте произвели обрезание (**циркумизию**) крайней плоти. Принято считать, что обрезание препятствует избыточному накоплению на венечной борозде, под крайней плотью *смегмы* (специфического смазочного секрета желез крайней

плоти, скапливающегося под ее внутренним листком). Роль смегмы в развитии злокачественной опухоли до конца не ясна, возможные канцерогенные вещества не верифицированы.

Рак полового члена чаще диагностируется у мужчин в возрасте 40-70 лет. Наиболее типичные места возникновения опухоли - слизистая оболочка головки пениса, крайняя плоть или венечная борозда. Выделяют 3 варианта роста этого рака - **поверхностное распространение, вертикальная инвазия и бородавчатая форма**. Эти морфологические варианты отличаются степенью дифференцировки, выраженностью инвазии и имеют различный метастатический потенциал. Микроскопически в 70% рак пениса не обладает сосочковым строением и имеет фокусы ороговения. В трети наблюдений опухоль представлена бородавчатым или базалиоидным типами. Гистологически эти типы сходны с эпидермоидными раками полости рта, вульвы и других локализаций.

Другие типы рака полового члена (железисто-плоскоклеточный, базально-клеточный, анапластический рак) встречаются исключительно редко. Опухолевые поражения пениса меланоцитарного и мезенхимального происхождения диагностируются крайне редко и не имеют существенных отличий от своих аналогов других локализаций.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Среди заболеваний предстательной железы выделяют следующие группы: пороки развития, воспалительные заболевания, опухоли.

Пороки развития предстательной железы

Это редко встречающиеся заболевания, обусловленные нарушениями формирования простаты в эмбриогенезе.

К порокам развития предстательной железы относятся:

- агенезия и гипоплазия предстательной железы - полное отсутствие или недоразвитие ткани простаты;
- эктопия предстательной железы;
- добавочная предстательная железа;
- истинные кисты предстательной железы;

Основные проявления пороков развития предстательной железы связаны с нарушением функции репродуктивной и мочевыделительной систем.

Простатит

Простатиты - группа воспалительных заболеваний предстательной железы, различающихся этиологией, патогенезом, распространенностью, течением и особенностями клинических и морфологических проявлений.

Этиология

Этиология простатита часто связана с инфекционными факторами (бактерии, вирусы, грибковая инфекция). Кроме того, существует группа неинфекционных простатитов, причинами которых являются физические и химические

воздействия, длительный застой в предстательной железе. Нередко этиологию простатита установить не удается.

В зависимости от особенностей клинического течения выделяют:

- острый простатит;
- хронический простатит.

Бактериальные простатиты

Бактериальные простатиты обычно возникают как следствие инфекции нижних мочевых путей в результате рефлюкса инфицированной мочи в простату.

Острый бактериальный простатит

Острый бактериальный простатит - остро протекающее воспаление простаты.

Этиология. Наиболее частой причиной заболевания является инфекция, связанная с грамотрицательными бактериями, особенно *E. coli*, реже - *Enterobacteriaceae*, *Enterococci*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* и др. Проникновение возбудителя происходит за счет рефлюкса инфицированной мочи в протоки железы, а также при лимфогенном распространении инфекции из прямой кишки, гематогенной диссеминации возбудителей при бактериемии.

Предрасполагающими факторами является инфекция нижних мочевых путей, заболевания, передающиеся половым путем, общее переохлаждение.

Патологическая анатомия острого бактериального простатита неспецифична. Макроскопически наблюдают очаговое или диффузное набухание и уплотнение простаты. Выделяют 3 формы (стадии) простатита:

- катаральный, при которой развивается выраженная нейтрофильная инфильтрация протоков желез простаты на фоне полнокровия сосудов и отека стромы;
- фолликулярный, когда к изменениям протоков присоединяются очаги воспалительной инфильтрации в секреторных отделах простаты;
- паренхиматозный, при котором формируются диффузные инфильтраты, состоящие преимущественно из нейтрофилов, появляются абсцессы и очаги грануляций.

Осложнения острого бактериального простатита - возможны урогенный сепсис, задержка мочеиспускания.

Хронический бактериальный простатит

Хронический бактериальный простатит - распространенное заболевание, диагностируемое у 30% мужчин в возрасте 20-50 лет. Хронический бактериальный простатит может быть осложнением острых простатитов либо развивается как самостоятельное заболевание.

Этиология. Основной причиной развития заболевания является инфицирование *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma urealyticum* и др.

Предрасполагающие факторы: инфекция нижних мочевых путей, длительное половое воздержание, нерегулярная половая жизнь, прерванные половые

акты, гиподинамия, алиментарные факторы (алкоголь, острая и пряная пища и т.д.).

Патологическая анатомия. Предстательная железа увеличена в размерах, уплотнена, деформирована. *Микроскопически* в строме железы выявляются воспалительные очаги, содержащие лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги. Часто выявляется разрастание грануляционной и фиброзной ткани. Заболевание протекает длительно, проявляя резистентность к лекарственной терапии, ремиссия обычно наступает после длительной комплексной антибактериальной и противовоспалительной терапии.

Осложнения хронического бактериального простатита: рецидивирующие инфекции мочевых путей, бесплодие.

Хронический гранулематозный простатит

Хронический гранулематозный простатит - редкое заболевание, связанное со специфическими инфекциями.

Этиология - сифилис, туберкулез и грибковые инфекции.

Патологическая анатомия. Микроскопически обнаруживают специфические гранулематозные изменения, характерные для инфекционного процесса, явившегося причиной поражения предстательной железы. Часто отмечается лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы простаты, разрастание фиброзной ткани.

Хронический небактериальный простатит

Хронический небактериальный простатит - наиболее распространенная форма хронических простатитов неизвестной этиологии. Заболевание чаще выявляют у мужчин старше 50-летнего возраста.

Микроскопически железы расширены, заполнены нейтрофилами, нагруженными липидами макрофагами. Прилежащая ткань инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами.

Малакоплакия предстательной железы

Малакоплакия предстательной железы - хроническое гранулематозное воспаление с характерными для заболевания морфологическими признаками (атрофия желез сочетается с пролиферацией и метаплазией эпителия протоков с образованием крибозных и папиллярных структур).

Опухоли предстательной железы

Среди опухолевых поражений предстательной железы основная роль отводится ее доброкачественной гиперплазии и раку простаты.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) - дис-гормональное заболевание периуретральной части простаты, характеризующееся увеличением размеров железы, приводящим к обструкции выходного отдела мочевого пузыря. ДГПЖ занимает первое место среди всех новообразований мужских половых органов: в России в настоящее время ДГПЖ встре-

чается у каждого четвертого мужчины европеоидной расы после 50 лет, у 50% - после 60 лет, а после 70 лет - у 90% мужчин. Опухолевая природа ДГПЖ подтверждается наличием aberrаций генома, анеуплоидных клеточных линии и экспрессией канцерозембрионального антигена.

Патогенез. Развитие ДГПЖ связано с прогрессирующим повышением концентрации сывороточного 17-β-эстрадиола и эстрогена, формирующихся вследствие метаболической конверсии из тестостерона и андростендиона у мужчин после 50 лет. Это подтверждается тем, что на ранних стадиях ДГПЖ в большинстве случаев локализуется в эстроген-чувствительной периуретральной (транзиторной) зоне предстательной железы. Кроме того, определенную роль в патогенезе ДГПЖ играет хроническое воспаление: у большинства больных ДГПЖ диагностируется хронический простатит (в том числе инфекционной этиологии).

Клинико-лабораторная диагностика ДГПЖ основана на определении уровня общего сывороточного простатоспецифического антигена (PSA). Нормальная концентрация общего PSA у 40-летних мужчин

колеблется от 0 до 2 нг/мл, у 60-летних - от 0 до 3,8 нг/мл, у 80-летних - от 0 до 7 нг/мл. При ДГПЖ уровень общего PSA может повышаться до 50 нг/мл.

Патологическая анатомия. Предстательная железа увеличена в размерах, плотноэластической консистенции, характерно появление узлов разной величины (при диффузном увеличении железа имеет гладкую поверхность, при узловом - крупнобугристую). В наибольшей степени увеличивается средняя доля, выдающаяся в просвет мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря, между капсулой и узловыми образованиями обычно сохраняется нормальная железистая ткань. На разрезе в предстательной железе обнаруживаются узлы с четкими границами, разделенные соединительнотканными прослойками. В больших узлах встречаются очаги кровоизлияний, некрозов, в расширенных гиперплазированных ацинусах выявляются конкременты.

Морфология. При *микроскопическом* исследовании выделяют 7 гистологических форм ДГПЖ, причем при каждой из этих форм название определяется преобладанием какого-либо компонента опухоли.

- **Простая железистая форма** встречается наиболее часто и характеризуется образованием развитых округлых, расширенных (вплоть до появления мелких кист) и разветвленных ацинусов, формирующих дольковые структуры. Ацинусы преобладают над стромой, они выстланы однослойным призматическим эпителием разной высоты, встречаются участки, выстланные многослойным эпителием. В эпителии гиперплазированных ацинусов обнаруживаются отдельные апудоциты, в цитоплазматических гранулах которых выявляются хромогранин А, кальцитониноподобные белки, синаптофизин, нейрон-специфическая энолаза и т.д. В просвете некоторых ацинусов выявляется слабо эозинофильный слизистый секрет и амилоидные тельца (рис. 18.2).

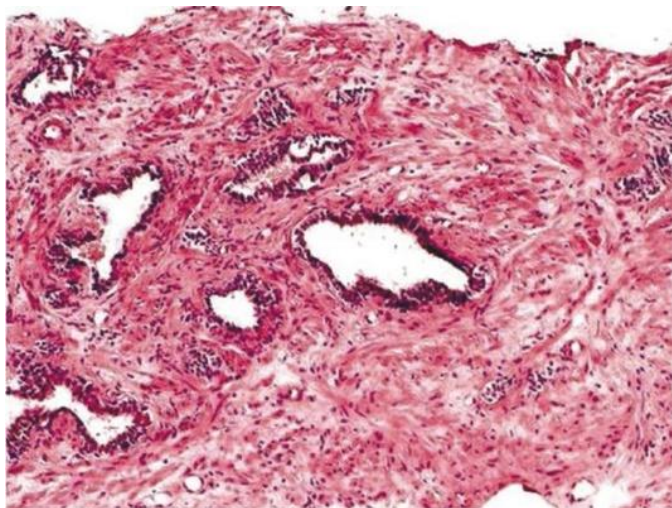


Рис. 18.2. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Окраска гематоксилином и эозином

- **Папиллярная и криброзная формы** характеризуются значительным количеством сосочковых и решетчатых структур в гиперплазированных аци-нусах.
- **Железисто-фиброзная** встречается относительно часто.
- **Железисто-фиброзно-мышечная** форма также встречается нередко.
- **Мышечно-железистая.**
- **Мышечно-фиброзная** (лейомиоматозная, безацинарная) формы диагностируются редко.

При ДГПЖ часто встречаются вторичные изменения в предстательной железе: воспаление, некроз (инфаркт) и различные расстройства кровообращения (полнокровие, отек, мелкие кровоизлияния, тромбоз). По периферии зон инфарктов в эпителии сохранившихся ацинусов иногда развивается очаговая плоскоклеточная метаплазия. В 20% наблюдений ДГПЖ у лиц старше 70 лет обнаруживаются очаги атипичной аденоматозной гиперплазии, простатической интраэпители-альной неоплазии или высокодифференцированной аденокарциномы.

Осложнения. Наиболее частыми осложнениями ДГПЖ являются сдавливание и деформация мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря, затруднение оттока мочи. Прогрессирующая

обструкция мочеиспускательного канала сопровождается развитием гидроуретры, гидронефроза и, в итоге, почечной недостаточности. В стенке мочевого пузыря выявляются признаки компенсаторной гипертрофии, происходит избыточное накопление мочи в пузыре, вторичное инфицирование. Возможно развитие цистита, пиелита, восходящего пиелонефрита, урогенного сепсиса. В 4-10% случаев при операциях, выполненных по поводу длительно существующей узловой гиперплазии, в предстательной железе выявляется аденокарцинома.

Базально-клеточная гиперплазия

Базально-клеточная гиперплазия - редко встречающееся ДГПЖ, развивающееся в транзитной и периферической зонах простаты. Клинически базально-клеточная гиперплазия протекает идентично ДГПЖ.

Патологическая анатомия. Микроскопически паренхима узлов представлена небольшими солидными гнездами и тяжами, построенными из мономорфных темных клеток базального типа с относительно высоким ядерно-цитоплазматическим отношением.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз обычно проводят с ДГПЖ, простатической интраэпителиальной неоплазией, раком простаты.

Простатическая интраэпителиальная неоплазия

Простатическая интраэпителиальная неоплазия (син.: ПИН, атипичная первичная гиперплазия, крупноацинарная атипичная гиперплазия, дуктально-ацинарная дисплазия, PIN) - очаговый пролиферативный процесс в выстилке ацинусов, сопровождающийся постепенно прогрессирующими атипией и полиморфизмом клеток секреторно-люминального типа. ПИН является групповым понятием, включающим в себя две формы:

- ПИН низкой степени злокачественности - начинающаяся дисплазия, слабо выраженная дисплазия ацинарных эпителиоцитов;
- ПИН высокой степени злокачественности - умеренно выраженная дисплазия, тяжелая дисплазия, карцинома *in situ* (рис. 18.3).

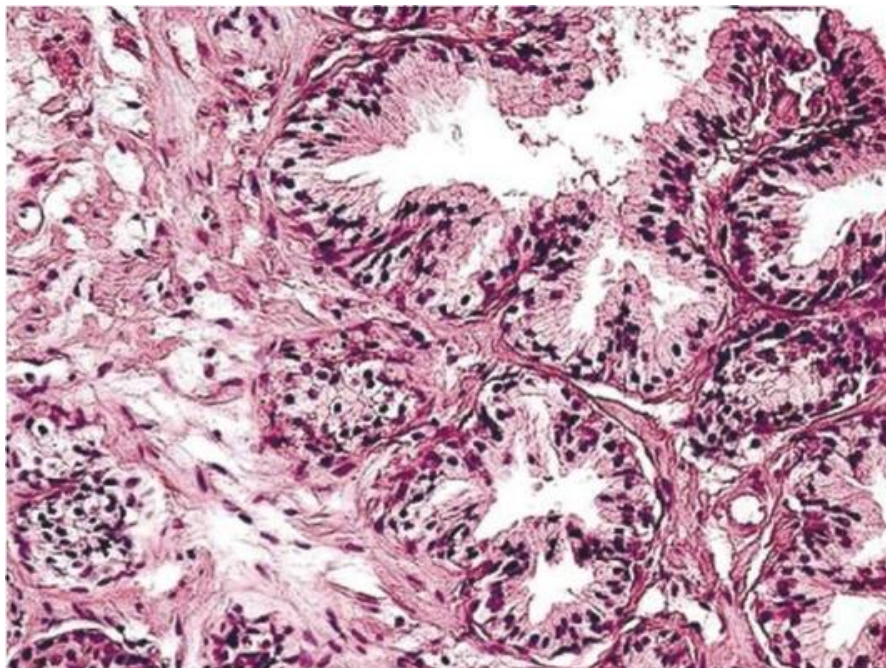


Рис. 18.3. Простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени злокачественности. Окраска гематоксилином и эозином

ПИН наиболее часто диагностируют после 60 лет, заболевание не имеет какой-либо характерной симптоматики. Считается, что ПИН высокой степени злокачественности в 100% случаев заканчивается развитием рака простаты.

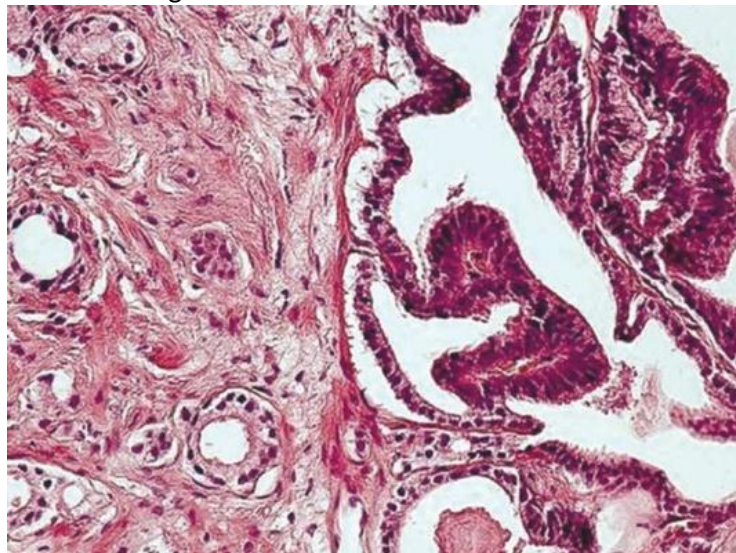


Рис. 18.4. Аденокарцинома предстательной железы. Окраска гематоксилином и эозином

Рак предстательной железы

Рак предстательной железы занимает 4-е место по частоте среди всех форм рака у мужчин. Наиболее часто болезнь клинически диагностируют в пожилом и старческом возрасте.

Этиология. Среди причин развития рака предстательной железы большое значение отводится генетическим факторам - описана хромосомная aberrация 1q24-25, характерная для «семейных» случаев рака простаты. Обсуждается этиологическая роль вирусов: ВПГ, цитомегаловируса, РНК-содержащих вирусов. Профессиональные контакты с компонентами резинового, текстильного и других производств, а также кадмием и радиацией признаны в качестве существенного фактора риска. Наибольшее значение в этиологии рака предстательной железы придается дисгормональным изменениям. При этом содержание сывороточных андрогенов не имеет диагностического значения; в раковой ткани повышается концентрация тестостерона, дигидротестостерона и андростендиона; отношение эстрон/андростерон (в моче) может быть увеличено.

Рак простаты на начальных этапах роста развивается латентно. Только у 10% больных в момент диагностики опухоль имеет микроскопический характер и обнаруживается в биоптатах. В 30% случаев опухоль имеет клинически определяемый объем, а в 50% наблюдений процесс, как правило, поражает большую часть органа и сопровождается лимфогенными метастазами в регионарные лимфатические узлы. В 10% случаев обнаруживается инвазивная опухоль с отдаленными лимфогенными метастазами, нарастающими болями в тазовой области, сдавлением шейки мочевого пузыря и/или прямой кишки и гематурией. По мере прогрессии развиваются гематогенные метастатические поражения скелета, инвазия в органы тазовой области. У большинства больных рак простаты является гормоночувствительной опухолью. Большое диагностическое значение при раке простаты имеет сочетание применения пальцевого ректального исследования, трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) простаты и определения в плазме крови уровня PSA с оценкой отношения свободного и общего PSA или выявлением относительного количества свободного PSA (соотношение обычно меньше 0,15, а количество свободного PSA - меньше 25%). Однако наиболее надежным способом диагностики является гистологическое исследование, производимое при мультифокальной пункционной биопсии и последующей простатэктомии.

Патологическая анатомия. Макроскопически рак простаты обычно характеризуется наличием в простате множественных плотных узлов желто-белого цвета, локализующихся по периферии железы и под капсулой. Микроскопически наиболее часто выявляют **аденокарциному предстательной железы**, для которой характерно формирование комплексов атипичных желез средних и мелких размеров, обычно выстланных мономорфными клетками кубической или цилиндрической формы (рис. 18.4). Иногда встречаются варианты аденокарциномы с папиллярными или криброзными структурами. Высоко-, умеренно и низкодифференцированные варианты аденокарциномы отличаются не только

степенью выраженности клеточного атипизма, но и стро-мально-паренхиматозным соотношением, а также наличием или отсутствием регулярных структур, формируемых опухолевой тканью.

Реже встречаются другие морфологические варианты рака: протоковая аденокарцинома, плоскоклеточный и аденосквамозный рак, переходнокле-точный рак, низкодифференцированные коллоидный и перстневидно-клеточный рак, недифференцированный (анapластический) рак.

При раке предстательной железы применяются несколько схем оценки выраженности опухолевого поражения. Согласно наиболее распространенной **системе Глиссона** (Gleason D.F.), выделяют 5 степеней гистологической дифференцировки и роста паренхиматозных структур. При этом степени 3, 4 и 5 включают отдельные субкатегории (А, В и С), имеющие морфологические различия. Вследствие вариабельности степени дифференцировки опухолевой ткани в различных участках опухоли система Глиссона предполагает определенный порядок суммирования показателей, обозначающих ту или иную степень.

• **Степень 1** определяется редко; рак этой степени выявляется в транзитной зоне органа. Паренхима опухолевого узла, имеющего четкие границы, сформирована из мелких и средних по размеру, тесно лежащих мономорфных ацинусов, разделенных узкими прослойками стромы. Вы-

стилка ацинусов образована светлыми кубическими и цилиндрическими секреторно-люминальными glanduloцитами, обладающими слегка увеличенными атипичными ядрами. Клетки базального слоя отсутствуют. В просвете некоторых ацинусов встречаются многоугольные эозинофильные кристаллоиды.

• **Степень 2** характеризуется менее четкими границами опухолевого узла из-за ограниченного инфильтративного роста; ацинусы заметно различаются по размеру и форме, они лежат более разрозненно и нередко разделены довольно широкими прослойками стромы. Отчетливых цитологических отличий от степени 1 нет.

• **Степень 3** градуируется по 3 формам: А, В и С. Паренхима рака в формах 3-А и 3-В отличается от таковой при предыдущих двух степенях еще большим отдалением опухолевых ацинусов друг от друга и еще большим разнообразием их строения и размеров - от средних до крупных. Рак в форме 3-А обнаруживает больший калибр просвета ацинусов и больше вариантов их строения, проявляющихся в вытянутых и ветвящихся структурах. Формирование сосочков не характерно. При форме 3-В ацинусы имеют мелкие размеры, обнаруживают явный инфильтративный рост и, как правило, обладают темноклеточной выстилкой. Нередко картина напоминает скirrosную аденокарциному, в которой у части мелких ацинусов отсутствует просвет. Форма 3-С представлена относительно крупными, четко очерченными агрегатами ацинусов с криброзными (солидно-железистыми), а также сосочковыми или кри-брозно-сосочковыми структурами. При этой форме могут поражаться протоки простаты.

• **Степень 4** выражается в двух формах - А и В. Для формы 4-А характерен либо крупноочаговый сливной рост мелких ацинусов и/или солидно-железистых комплексов с небольшими просветами, либо обширные поля криброзных структур. Форма 4-В отличается от предыдущей светлой, иногда оптически пустой цитоплазмой опухолевых клеток, имеющих сходство со светлоклеточным раком почки. На данной стадии присутствуют выраженные признаки инвазии.

• **Степень 5** тоже включает 2 формы: А и В. При форме 5-А выявляются изолированные округлые крупноочаговые, солидно-железистые и кри-брозные комплексы раковой паренхимы, которые содержат в просвете некротические массы. Форму 5-В представляют низкодифференцированные разновидности с диффузным ростом очень мелких уродливых желез, а также анапластические разновидности с рассыпным ростом крайне атипичных и полиморфных раковых клеток.

Итоговая оценка степени опухолевого поражения предстательной железы согласно системе Глиссона выводится в результате суммирования двух крайних степеней, выявленных в различных участках исследуемого образца ткани. Минимальная степень злокачественности равна 2 (1+1) баллам, максимальная - 10(5+) баллам.

Кроме системы Глиссона распространена оценка выраженности опухолевого процесса по **классификации TNM**:

T₁ - опухоль выявлена в толще неизменной ткани предстательной железы;

T₂ - опухоль расположена в пределах предстательной железы, деформируя контур органа, но не прорастая в семенные пузырьки и латеральные борозды;

T₃ - опухоль прорастает за пределы предстательной железы, поражая семенные пузырьки и латеральные борозды;

T₄ - опухоль прорастает в соседние органы;

N₁ - единичный метастаз в регионарном (тазовом) лимфатическом узле;

N₂ - множественные метастазы в регионарных (тазовых) лимфатических узлах;

N₃ - множественные метастазы в регионарных (тазовых) лимфатических узлах, фиксированных к стенке таза;

N₄ - метастазы в регионарных лимфатических узлах паховой, подвздошной и парааортальной групп;

M₀ - отдаленных (гематогенных) метастазов нет;

M₁ - есть отдаленные (гематогенные) метастазы.

Высокая частота инвазии рака в капсулу простаты обусловлена преимущественно субкапсулярным расположением опухоли. Встречается также пери-невральная инвазия аденокарциномы в ткань простаты и/или смежные ткани. Опухоль способна прорасти в семенные пузырьки, а на поздних стадиях заболевания - в мочевой пузырь. Ранние метастазы обнаруживаются в лимфатических узлах малого таза, далее поражаются подвздошные и парааортальные лимфатические узлы. Через грудной лимфатический проток или из венозного сплетения простаты по верхней полой вене происходит метастазирование в легкие. Почти у всех больных, умерших от аденокарциномы простаты, опухоль метастазирует в позвоночник, ребра, кости таза. 5-летняя выживаемость при начальных стадиях рака достигает 90-95%, а в случае выявления диссеминированных гормонорезистентных форм рака - менее 25%.

ЗАБОЛЕВАНИЯ БУЛЬБОУРЕТРАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ И СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКОВ

Отдельно заболевания бульбоуретральных желез и семенных пузырьков встречаются крайне редко. Обычно поражение развивается вследствие распространения процесса, изначально протекающего в предстательной железе и мочевыводящих путях.

Воспалительные заболевания часто имеют инфекционную природу и имеют острое или хроническое течение. **Новообразования** крайне редки. Среди опухолеподобных процессов встречаются врожденные или приобретенные кисты, фиброзно-мышечная гиперплазия. Доброкачественные опухоли представлены преимущественно цистаденомой, реже выявляются мезонефرويدная гамартома и аденомиома. Первичные злокачественные опухоли: рак семенных пузырьков и бульбоуретральных желез, саркомы.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЯИЧЕК

Среди заболеваний яичка выделяют следующие группы: пороки развития, воспалительные заболевания, опухоли яичка.

Крипторхизм

Одним из относительно распространенных пороков развития яичек является **крипторхизм** - неопущение одного или обоих яичек в мошонку, что встречается у 0,3-0,8% взрослых мужчин.

Этиология. Основной причиной развития крипторхизма является нарушение в процессе внутриутробного развития перемещения семенников через брюшную полость в таз, и дальше, через паховый канал, в мошонку. Помимо идиопатических случаев развития крипторхизма, описана связь данной патологии с генетическими аномалиями (например, при трисомии 13) и гормональными факторами. В 75% случаев крипторхизм - односторонняя аномалия.

Патологическая анатомия. Изменения в эктопическом яичке начинаются в раннем детском возрасте и в дальнейшем выражаются в задержке развития сперматогенного эпителия: семенные канальцы приобретают вид плотных шнуров из гиалинизированной соединительной ткани, покрытых развитой базальной мембраной, увеличивается объем стромы яичка, уменьшается количество клеток Лейдига. По мере прогрессирования атрофических изменений в семенных канальцах размеры эктопического яичка

уменьшаются, яичко становится плотнее. При одностороннем крипторхизме во втором яичке, опустившемся в мошонку, также отмечают патологические изменения, половые клетки малочисленны, их дифференцировка задерживается.

При остановке эктопического яичка в паховом канале оно часто подвергается травматизации, кроме того, такому положению семенника часто сопутствует паховая грыжа, что требует хирургического вмешательства. При одностороннем и двустороннем крипторхизме, как правило, развивается бесплодие, в эктопированном яичке значительно выше риск малигнизации.

Воспалительные заболевания яичек Орхит

Орхит - воспалительное поражение яичек, чаще имеющее инфекционный генез. Следует отметить, что изолированное воспаление в яичке развивается редко, в большинстве случаев в процесс вовлекается придаток яичка (эпидидимоорхит).

Орхит может иметь острое или хроническое течение. Острый орхит обычно является осложнением инфекций (эпидемический паротит, тифы, скарлатина, малярия, гонорея), острое воспаление может развиваться в результате травмы или нарушения кровоснабжения (перекрут яичка). Хронический орхит может быть исходом острого, проявлением хронических инфекций (чаще

специфических: туберкулез, сифилис и т. д.), или развиваться вследствие длительного воздействия других повреждающих факторов. При инфекционном орхите возможен как гематогенный путь инфицирования, так и восходящий (через уретру или из мочевого пузыря). **Гематогенный путь** чаще встречается при сифилисе яичка, пиогенных инфекциях, в том числе при септикопиемии, вирусных поражениях. **Восходящий путь** типичен для инфекционного процесса, вызванного грамотрицательной флорой (например, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*), а также для заболеваний, передающихся половым путем (например, при инфицировании *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*).

Острый инфекционный орхит

Острый инфекционный орхит - заболевание, при котором бактериальная флора вызывает острое неспецифическое воспаление в ткани яичка, характеризующееся отеком, гиперемией и клеточной инфильтрацией, представленной нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами. Воспаление, изначально ограниченное стромой, быстро распространяется на каналы и может сопровождаться абсцедированием или развитием гнойно-некротического процесса. Первым в процесс вовлекается придаток, затем инфекция по каналам или лимфатическим сосудам распространяется в яичко.

Осложнения. В исходе острого инфекционного орхита обычно развиваются фиброз и рубцевание с нарушением архитектоники органа, что может привести к развитию бесплодия.

Специфические острые орхиты

Этот тип орхитов имеет некоторые морфологические особенности.

При **гонорейном эпидидимоорхите** изначально процесс развивается в придатке: формируются абсцессы, сопровождающиеся выраженной деструкцией прилежащих тканей. В дальнейшем процесс распространяется на яичко, в котором возникает гнойный орхит.

Интерстициальный орхит является осложнением *эпидемического паротита* (свинки) - системного вирусного заболевания, чаще встречающегося у детей. Как правило, через неделю после перенесенного острого паротита развивается односторонний острый очаговый эпидемический паротит. В строме органа отмечают отек и клеточную инфильтрацию, представленную лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами. Нейтрофилы обычно единичны, однако иногда процесс сопровождается абсцедированием.

Основным *осложнением* орхита при эпидемическом паротите является развитие бесплодия.

Хронический орхит и хронический эпидидимоорхит

Хронический орхит и хронический эпидидимоорхит встречаются редко, например, при туберкулезной инфекции, сифилисе, грибковых поражениях.

Туберкулезный орхит практически всегда начинается с поражения придатка яичка, после чего распространяется в семенник. В большинстве случаев одновременно развиваются туберкулезный

простатит и везикулит (воспаление семенных пузырьков). При морфологическом исследовании выявляется типичное туберкулезное воспаление.

Сифилитический орхит может быть врожденным или приобретенным. Почти всегда первым страдает яичко. Часто сифилитический орхит не сопровождается эпидидимитом.

Морфологические изменения: развиваются либо гуммы с некрозом в центре и окруженные грануляционной тканью, содержащей эпителиоидные клетки, лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки и иногда клетки типа Пирогова-Лангханса, либо диффузная интерстициальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с отеком, облитерирующим эндартериитом и периадтериитом.

Малакоплакия яичка и его придатка

Малакоплакия яичка и его придатка - хроническое гранулематозное заболевание, всегда сочетающееся с инфекцией мочевыделительного тракта. Пораженное яичко слегка увеличено, на разрезе выявляются желтовато-коричневые очаги размягчения, распространяющиеся на придаток. Микроскопически воспалительный инфильтрат содержит множество плазматических клеток и большие макрофаги (клетки Ганземанна), в цитоплазме которых выявляются тельца Михаэлиса-Гутмана - концентрические пластинчатые структуры из дегенерирующих кальцинированных лизосом, в которых часто выявляются бактерии. Считается, что заболевание связано с дефектом лизосом, не способных разрушать бактерии в ходе фагоцитоза.

Неинфекционный гранулематозный орхит

Неинфекционный гранулематозный орхит - редкое заболевание аутоиммунной природы, встречающееся у мужчин от 30 до 80 лет. При гранулематозном орхите яички увеличены, несколько уплотнены. Микроскопически обнаруживаются гранулемы, состоящие из эпителиоидных клеток, гигантских многоядерных клеток типа Пирогова-Лангханса, но без казеозного некроза в центре, что позволяет дифференцировать данное заболевание от туберкулезного поражения. Кроме того, в составе воспалительного инфильтрата можно обнаружить нейтрофилы и плазматические клетки, также нетипичные для туберкулезного воспаления.

Атрофия яичек

Атрофия яичек, находящихся в мошонке (т.е. атрофия, не связанная с эктопией яичек), может развиваться при поражении кровеносных сосудов (прогрессирующий и стенозирующий атеросклероз внутренней семенной артерии), в исходе гнойного орхита, при гипопункции гипофиза, кахексии, обструкции семявыносящих путей. Атрофические изменения яичек часто развиваются как осложнения травм, лучевой терапии, при длительном использовании эстрогенов при раке предстательной железы.

Опухоли яичка

Опухоли яичка - редко встречающиеся заболевания, составляющие около 1% всех новообразований у мужчин. Их подразделяют на 2 группы:

- герминогенные - развивающиеся из половых и зародышевых клеток; к этой группе относятся примерно 95% новообразований яичка, которые характеризуются крайне злокачественным течением, с быстрой и обширной диссеминацией;
- негерминогенные-развивающиеся из стромы полового тяжа, обладающие доброкачественным течением, некоторые из них проявляют гормональную активность, вырабатывая стероиды и обуславливая соответствующую симптоматику.

Герминогенные опухоли (из половых клеток) могут быть построены как из тканей одного гистологического типа, так и включать 2 и более типов.

Герминативные опухоли из тканей одного гистологического типа

Герминативные опухоли из тканей одного гистологического типа - группа новообразований, включающая 2 вида семинома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка, хорионкарциному и тератомы.

Типичная семинома (дисгерминома, семинома Шевассю) - злокачественная опухоль, построенная из относительно мономорфных зародышевых эпителио-цитов, рост которой сопровождается лимфоидной инфильтрацией и гранулематозной реакцией и повышением уровня хорионического гонадотропина в крови. Опухоль может возникать в крипторхическом яичке.

Патологическая анатомия. Макроскопически опухоль представляет собой четко отграниченное, умеренно плотное, дольчатое или многоузловое новообразование диаметром несколько сантиметров. На разрезе опухоль желтовато-розового цвета, часто с очагами кровоизлияний. В половине случаев процесс захватывает яички целиком, а в 10% случаев типичных семином обнаруживают инвазию в придатки яичек и другие ткани мошонки, при этом опухоль интенсивно метастазирует лимфогенным и гематогенным путями.

Морфология. Микроскопически типичная семинома формирует альвеолярные гнезда, пласты, узкие или широкие тяжи, реже тубулярные, псевдожелезистые и криброзные структуры. Иногда паренхима новообразования достигает большого развития, формируя сплошные обширные поля. Изредка паренхима типичной семиномы содержит гигантские элементы синцитио-отрофобласта.

Сперматоцитарная семинома (сперматогониома, сперматоцитарная семинома, семинома Массона) - злокачественное новообразование, построенное из 3 типов зародышевых клеток яичек, составляет не более 4,5% всех семином. Чаще развивается в пожилом возрасте, характеризуется длительным бессимптомным течением. Опухоль обладает медленным ростом, метастазирует крайне редко, макроскопически не отличается от типичной семиномы. Микроскопически отмечается характерный диффузный рост опухолевых клеток в виде обширных полей, разделенных прослойками стромы, в которой встречаются щели и мелкие кистозные полости. Реже выявляется трабекулярный характер роста. Опухолевые клетки могут быть 3 типов: лимфоцитоподобные, промежуточные (наиболее распространенные) и крупные. Изредка попадаются гигантские многоядерные клетки. Митотическая активность опухолевых элементов выражена, встречаются фигуры атипичных митозов. **Анапластический вариант** сперматоцитарной семиномы встречается редко и характеризуется преобладанием мономорфных клеток промежуточного типа с выраженным ядрышком. Иногда семиномы сочетаются с **веретенноклеточной или рабдомиобластоидной саркомой**.

Эмбриональный рак - злокачественная опухоль из зародышевых эпителиоцитов. Наиболее часто ее диагностируют у молодых HLA B13⁺ мужчин. Опухоль рано обнаруживает себя, ее рост в пораженном органе часто сопровождается болью, у больных иногда развивается гинекомастия. Опухоль имеет более агрессивное клиническое течение, чем семиномы, часто прорастает в придатки яичек и семенной канатик. Ретроперитонеальный рост и отдаленные лимфо- и гематогенные метастазы определяются у 10-20% больных.

Патологическая анатомия. Макроскопически эмбриональный рак представляет узел мягкой консистенции, на разрезе бледно-серого цвета, нередко выступающий с поверхности разреза, нечетко отграниченный, иногда содержащий зоны некроза и кровоизлияния. Микроскопически видно, что паренхима опухоли состоит из солидных пластов, а также железистых и сосочковых структур. В ней встречаются очаги некроза и отложения аморфного оксифильного материала. Клетки эмбрионального рака отличаются крупными размерами и полиморфизмом, с развитой, слегка зернистой цитоплазмой, обладают крупными полигональными, везикулоподобными ядрами с неравномерно распределенным хроматином и крупными ядрышками. У трети больных в опухолевых клетках определяется экспрессия α -фетопротеина. В 50% наблюдений определяются признаки внутрисосудистой инвазии и тромбоза сосудов клетками опухоли.

Опухоль желточного мешка (эмбриональный рак инфантильного типа, опухоль энтодермального синуса) - редкое злокачественное новообразование из зародышевых клеток, дифференцирующееся в направлении структур эмбрионального желточного мешка, аллантоиса и экстраэмбриональной мезенхимы. Опухоль диагностируют преимущественно у детей до 3 лет, при этом в 100% случаев отмечается резкий подъем уровня α -фетопротеина в плазме крови.

Патологическая анатомия. Макроскопически опухоль выглядит как узел мягкой консистенции, без четких границ, иногда с ослизнением ткани и формированием кист. Под микроскопом в составе опухоли определяются ткань ретикулярного типа, формирующая микрокисты и сотовидные структуры, элементы энтодермального синуса периваскулярного типа

(тельца Шиллера-Дювала), сосочковые структуры, солидные комплексы, зоны железисто-альвеолярного строения с кишечной или эндометриоидной дифференцировкой, участки миксоматоза, очаги веретенчатой саркоматоидной трансформации, поливезикулярные желточные структуры, пучки клеток с гепатоидной дифференцировкой, зоны париетального типа. Экспрессия опухолевыми клетками α -фетопротеина является важным диагностическим признаком.

Прогноз. Прогноз в большинстве случаев развития опухоли в младенческом возрасте благоприятный при своевременном лечении. У взрослых прогноз неблагоприятный.

Хориокарцинома (хорионэпителиома) - крайне злокачественная опухоль, обладающая трофобластической дифференцировкой и составляющая около 0,3% от всех тестикулярных новообразований. Чаще развивается у мужчин в возрасте 20-30 лет. Клиническая симптоматика нередко начинается с проявлений, связанных с тем или иным метастазом хориокарциномы: кровохарканья, болей в спине, желудочно-кишечных кровотечений, неврологических или кожных поражений. У больных повышается уровень сывороточного хорионического гонадотропина. Около 10% таких лиц обладают гинекомастией, встречаются у них и признаки вторичного тиреотоксикоза.

Патологическая анатомия. Опухоль представляет небольшой узел, обычно с множественными очагами вторичных изменений (некроз, кровоизлияния). Микроскопическая картина характеризуется формированием пластов из клеток синцитио- и цитотрофобласта, располагающихся по периферии новообразования. Солидные и солидно-сосочковые комплексы цитотрофобласта образованы мономорфными одноядерными клетками среднего размера со светлой цитоплазмой и везикулярным ядром. Вокруг расположены полиморфные многоядерные клетки синцитиотрофобласта, которые могут обладать одним крупным гиперхромным ядром. Встречаются признаки внутрисосудистой инвазии трофобласта. Центр опухоли обычно представлен очагами некрозов и кровоизлияний.

Высокий инвазивный потенциал опухоли характеризуется ранним прорастанием опухоли из первичного узла в снабжающие сосуды, что дает начало обширным отдаленным метастазам. Сам первичный узел при этом подвергается фиброзной трансформации, замещается соединительной тканью. И в первичном узле (до рубцевания), и в наиболее крупных метастатических фокусах часто выявляют очаги некроза и кровоизлияний.

Тератомы - сборная группа опухолей из зародышевых клеток с дифференцировкой в направлении тканей соматического типа. На тератомы приходится до 7% от всех новообразований яичек. Тератомы встречаются у детей, реже у взрослых лиц до 30 лет. Опухолевый узел может содержать кисты, заполненные разным субстратом, а также участки хряща и костной ткани.

Зрелая тератома построена из структур, сходных по строению с нормальным эпителием кишечного, респираторного, эпидермального типов, а также с паренхимой некоторых желез (слюнная, щитовидная или поджелудочная) и других органов (почка, печень, простата). Все эти структуры располагаются в развитой строме, которая может содержать хрящевой, костный, гладкомышечный и жировой компоненты. У взрослых лиц зрелая тератома, сочетающаяся с элементами незрелой тератомы, имеет инвазивный рост и способна давать метастазы.

Дермоидная киста - редкая форма зрелой тератомы, аналог распространенного поражения яичников. Стенка кисты выстлана эпидермоидным эпителием с придатками кожи (волосные фолликулы, сальные железы). Типичное содержимое - продукты сальных желез, волосы. Кроме того, в составе эпидермоидной кисты часто могут определяться хрящевая и фиброзная ткань, нейроглия. Дермоидная киста не метастазирует.

Незрелая тератома содержит элементы, напоминающие нормальные ткани эмбриона. В состав опухоли входят: жировая ткань из липобластов с участками ослизнения и развитой сосудистой сетью; кишечные железы фетального типа; незрелая веретенчатая строма. Реже встречаются печеночные балки фетального типа с эритробластиками, нейроэпителий, бластоматозные ткани, напоминающие бластему и эмбриональные каналы развивающейся почки, незрелые бронхи. Незрелая тератома характеризуется быстрым инвазивным ростом с широким распространением.

Прогноз неблагоприятный.

Тератома с признаками вторичной малигнизации - крайне редкое новообразование, наблюдаемое исключительно у взрослых лиц, пораженных незрелой тератомой, в которой возникают очаги

малигнизированной ткани негерминогенного типа. По строению эти очаги могут быть аналогами рабдомиосаркомы, сарком других видов, реже аденокарциномы или плоскоклеточного рака.

Герминативные опухоли из тканей более чем одного гистологического типа

Герминативные опухоли из тканей более чем одного гистологического типа (смешанные герминативные опухоли) - сборная группа новообразований яичек, включающая различные сочетания компонентов с неопластической герминативной дифференцировкой. Наиболее частые сочетания - эмбриональный рак и хориокарцинома, эмбриональный рак и семинома, эмбриональный рак в сочетании с опухолью желточного мешка и тератомой, эмбриональный рак, тератома и хориокарцинома, эмбриональный рак, тератома и семинома, тератома и семинома и т.д.

Гонадобластома - опухоль из клеток герминативного эпителия и стромы полового тяжа, возникающая у лиц с нарушениями развития половых желез. Часто гонадобластома сочетается с крипторхизмом и гипоспадиями. В большинстве случаев пациенты имеют либо признаки смешанной дисгенезии гонад, либо женский фенотип.

Патологическая анатомия. Микроскопически гонадобластома построена из зародышевых клеток, напоминающих таковые в семиноме, и из незрелых клеток Сертоли. Оба этих клеточных компонента перемешаны в четко отграниченных, округлых опухолевых гнездах, нередко содержащих оксифильные гиалиновые шары и кальцификаты. Гонадобластома способна к метастазированию.

Степень распространения герминогенных опухолей яичек по системе TNM оценивают следующим образом:

T₁ - процесс ограничен пределами тела яичка; T₂ - опухоль распространяется на белочную оболочку; T₃ - ткань новообразования прорастает оболочки яичка и/или придаток; T₄ - инвазия в семенной канатик и/или стенку мошонки; N₁ - одиночный метастаз в паховом лимфатическом узле на стороне поражения; N₂ - контралатеральные, двусторонние или множественные метастазы определяются в регионарных лимфатических узлах; N₃ - определяется конгломерат увеличенных лимфатических узлов в брюшной полости и пакеты паховых лимфатических узлов; N₄ - отдаленные лимфогенные метастазы; M₁ - отдаленные гематогенные метастазы.

Опухоли из клеток полового тяжа и стромы яичек

Опухоли из клеток полового тяжа и стромы яичек составляют около 5% всех опухолей яичка и включают в себя новообразования из клеток Сертоли, Лейдига и стромальных элементов.

Опухоль из клеток Сертоли (сертолиома, андробластома) - редкое одностороннее образование, составляющее примерно 1-3% всех новообразований яичек, при этом признаки злокачественного роста и метастазирования обнаруживаются в 12% случаев. Опухоль может быть ассоциирована с синдромом Пейтца-Джигерса.

Морфологическая картина. Опухоль представляет собой четко ограниченный узел той или иной плотности, на разрезе желтоватый или беловатый, со средним диаметром в 3,5 см. Микроскопически выделяют 3 формы опухоли:

- неспецифицированная форма характеризуется формированием мелких тубулярных структур, разделенных гиалинизированной стромой с большим количеством сосудов, и образующих диффузную или дольчатую паренхиму опухоли;
- склерозирующаяся форма отличается выраженным фиброзом и очаговым гиалинозом стромы опухоли;
- крупноклеточная обызвествляющаяся форма, обычно двусторонняя, характеризуется наличием крупных опухолевых sustentocytov с относительно светлыми ядрами, а также кальцинатов в строме опухоли.

Опухоль из клеток Лейдига (лейдигома, опухоль из glandulocytov, интерстициально-клеточная опухоль) составляет около 2% всех тестикулярных новообразований. Поражает детей в возрасте 4 лет и взрослых лиц в возрасте 30-60 лет.

Патологическая анатомия. Опухоль представляет собой дольчатый узел с четкими границами, плотноватой консистенции, на разрезе желтовато-бурого цвета с зонами кровоизлияний и некроза.

Микроскопически паренхима опухоли представлена солидными пластами крупных полигональных, округлых, изредка веретеновидных клеток, с мономорфными ядрами, в цитоплазме часто определяются эозинофильные включения (*кристаллы Рейнке*), содержатся липиды и липофусцин. Примерно у 10% больных лейдигома обладает инвазивным ростом и дает метастазы. В остальных случаях лейдигома является доброкачественной опухолью.

Опухоль из клеток Сертоли и Лейдига - крайне редкая опухоль смешанного строения, имеющая развитую строму, включающую небольшие скопления крупных округлых или полигональных гландулоцитов Лейдига и структуры, типичные для сертолиомы.

Опухоли из клеток гранулезы и стромы яичек

Гранулезоклеточная опухоль взрослых имеет вариабельный злокачественный потенциал. У 20% больных обнаруживается также гинекомастия, опухоль способна давать метастазы. Макроскопически выявляют гомогенный плотный желтоватый или беловатый узел, содержащий кисты. Микроскопически опухоль построена либо из солидных полей, либо из микрофолликулярных структур гранулезоклеточной паренхимы. Клетки гранулезы обладают светлой цитоплазмой (лютеинового типа) и умеренно базофильным ядром.

Гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа - наиболее часто диагностируемое в течение первых 6 мес жизни новообразование яичек. Оно встречается также у детей более старшего возраста и крайне редко у взрослых лиц. У больных могут иметь место крипторхизм и расстройства полового развития. Макроскопически опухоль сходна с предыдущей формой. Микроскопические особенности сводятся к наличию фолликулоподобных солидных, реже пучковых (скирроподобных) структур. Клетки опухолевой гранулезы, сходные со своими аналогами у предыдущей формы, склонны к более выраженной митотической активности. Отмечается также гиалиноз, иногда псевдохондронидная трансформация стромы.

Помимо рассмотренных опухолей, в яичках встречаются **эпителиомы овариального типа**, различные варианты **злокачественных лимфом** и **плазмоцитом**. Данные новообразования сходны по строению со своими аналогами в других органах.

Заболевания оболочек яичек

Гидроцеле (водянка яичка или влагалищной оболочки яичка) - частая форма опухолеподобного поражения мошонки, характеризующаяся накоплением серозной жидкости внутри влагалищной оболочки яичка. Гидроцеле развивается в случае гиперпродукции жидкости при орхитах и эпидидимоорхитах, вследствие обструкции лимфатических или венозных сосудов семенного канатика. При неосложненной форме заболевания (одностороннее поражение) влагалищная оболочка гладкая, блестящая. Возможно присоединение инфекции, развитие кровоизлияний. При инфицировании или опухолевом поражении влагалищная оболочка обычно утолщена, склерозирована.

Врожденное гидроцеле обнаруживают у 6% новорожденных мальчиков, оно связано с неполным заращением влагалищного отростка брюшины. Врожденное гидроцеле яичка сообщается с брюшной полостью через открытый влагалищный отросток (потенциальный грыжевой канал), способный у новорожденных спонтанно подвергаться облитерации. Обычно к первому году жизни ребенка гидроцеле проходит самостоятельно. Если к 2 годам водянка яичка самостоятельно не проходит, показано хирургическое лечение.

Гематоцеле - скопление крови внутри оболочек яичка, обычно связанное с травмой или гидроцеле, осложнившимся кровоизлиянием.

Сперматоцеле - опухолевидное образование, обусловленное кистозным расширением канальцев сети яичка или выносящих канальцев и содержащее сперматозоиды.

Варикоцеле - аномальное расширение вен семенного канатика. Частота заболевания в популяции варьирует от 8 до 23%. В 80% случаев варикоцеле обнаруживается с левой стороны, в месте слияния яичковой вены с левой почечной веной, что обусловлено особенностями взаиморасположения сосудов в данной области. Двустороннее поражение встречается редко. Патология может сочетаться с бесплодием, что обусловлено развитием гипоксии в ткани яичка и повышением температуры в мошонке,

препятствующим нормальному сперматогенезу. Микроскопически в биопсийном материале ткани пораженного яичка выявляются участки десквамации некротизированного сперматогенного эпителия, перитубулярный склероз, различная степень атрофии яичка. Лечение хирургическое - проводят лигирование пораженного сосуда.

Киста белочной оболочки (гидатида) - редкая патология белочной оболочки, встречающаяся у мужчин старше 40 лет. На поверхности яичка обнаруживается одноили многокамерная киста, содержащая прозрачную или подкрашенную кровью жидкость. Изнутри киста выстлана однослойным плоским или кубическим эпителием.

Фиброзные псевдоопухоли белочной оболочки представляют участки разрастания соединительной ткани, формирующие конгломераты в форме пластинок или узелков. Развиваются после перенесенных травм яичка или орхита, часто сочетаются с гидроцеле.

Заболевания придатков яичек

Наиболее часто диагностируются воспалительные заболевания придатков яичка, реже их опухолевые поражения.

Восходящий бактериальный эпидидимит может иметь острое и хроническое течение. Наиболее часто *острый эпидидимит* у молодых мужчин вызывают *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*, у пожилых - *E. coli* и ассоциирован с восходящей инфекцией мочевыводящих путей. Микроскопически выявляют типичные признаки острого воспаления - в стенке и в просвете придатка выявляются скопления полиморфноядерных лейкоцитов, отмечается отек стромы, полнокровие сосудов. При *хроническом эпидидимите* возможно формирование инкапсулированных абсцессов, диффузная инфильтрация стенки протока плазматическими клетками, макрофагами, лимфоцитами, фиброз и облитерация просвета.

Туберкулезный эпидидимит развивается при туберкулезе мочевыводящих путей вследствие ретроградного распространения инфекции. Характерно типичное для туберкулеза гранулематозное воспаление и склероз интерстиция. Макроскопически выявляют плотный увеличенный придаток, семявыносящий проток утолщен, иногда четкообразной формы. Микроскопически в очаге поражения выявляются типичные для туберкулеза эпителиоид-но клеточные гранулемы с очагами казеозного некроза в центре. В случае прогрессирования заболевания возможно развитие туберкулезного эпидидимоорхита.

Семенная (сперматозоальная) гранулема - активный воспалительный процесс, обусловленный проникновением сперматозоидов в интерстициальную ткань придатка.

Опухоли придатков яичка

Среди опухолевых поражений придатков яичка наибольшее значение имеет аденоматоидная опухоль.

Аденоматоидная опухоль - доброкачественная односторонняя опухоль, составляющая около 60% всех новообразований придатков яичек.

Патологическая анатомия. Опухоль выглядит как округлый узел без четких границ, диаметром 1-3 см, состоящий из мягкой или плотноватой блестящей ткани серо-желтого цвета, иногда распространяющийся на белочную оболочку и даже на тестикулярную паренхиму. Микроскопически опухоль имеет солидно-железистое строение: участки тубулярного и железисто-кистозного строения чередуются с обширными полями опухолевой ткани. Клетки имеют различную форму и размер, их цитоплазма нередко интенсивно оксифильна и вакуолизирована. Строма склерозированна, местами с участками выраженного гиалиноза, содержит гладкомышечные волокна и фолликулоподобные лимфоидные инфильтраты. Граница опухоли с непораженной паренхимой яичек может быть неровной.

Из других редких новообразований паратестикулярной локализации следует отметить злокачественную мезотелиому, десмопластическую круглоклеточную опухоль, цистаденому и рак придатков яичек, меланотическую нейроэктодермальную опухоль и различные добро- и злокачественные опухоли мягких тканей.

Среди **опухолей мошонки** по частоте преобладает **плоскоклеточный рак**.

Морфологически этот рак аналогичен эпидермоидному раку других локализаций. К другим более редким новообразованиям мошонки относятся базально-клеточный рак, болезнь Педжета, злокачественные

опухоли из придатков кожи и мягких тканей. Среди опухолеподобных поражений мошонки наиболее распространены остроконечная кондилома, гамартумы и различные кисты.

Контрольные вопросы

1. Перечислите врожденные аномалии развития полового члена.
2. Что является основным этиологическим фактором для развития остроконечной кондиломы и плоскоклеточного рака полового члена?
3. Назовите наиболее частые причины развития острого простатита.
4. Изменение уровня какого маркера в сыворотке крови является диагностически значимым при развитии доброкачественной ДГПЖ и рака предстательной железы?
5. В какой зоне предстательной железы наиболее часто проявляются ранние патологические изменения при доброкачественной гиперплазии? Почему?
6. Назовите наиболее часто встречающийся морфологический вариант ДГПЖ.
7. Назовите патологический процесс, характеризующийся пролиферацией клеток ацинусов предстательной железы, сопровождающийся нарастающей атипией клеток и относящийся к предраковым состояниям.
8. Какие отделы предстательной железы поражаются первично при развитии рака?
9. Назовите наиболее часто диагностируемый гистологический вариант рака предстательной железы.
10. Объясните основной принцип формирования оценки степени злокачественности рака предстательной железы при использовании схемы определения выраженности опухолевого процесса по Глиссону.
11. Укажите наиболее типичные локализации метастазов при раке предстательной железы.
12. Перечислите основные причины развития хронического орхита.
13. Опухоли из какого источника развиваются в яичке наиболее часто?
14. Какой вариант семиномы имеет более благоприятное клиническое течение?
15. Назовите герминогенную опухоль яичка, наиболее часто диагностируемую в раннем детском (до 3 лет) возрасте.
16. Назовите наиболее часто диагностируемую патологию оболочек яичек?

Список литературы

Варшавский В.А. Болезни мочевыводящей системы. Болезни мужской половой системы // Курс лекций по патологической анатомии. Частный курс, часть II (книга 1). - М., 2003. - С. 127-167.

Пальцев М.А., Аничков Н.М. Опухоли мужских половых органов // Атлас патологии опухолей человека. - М., 2005. - С. 342-362.

Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs / Ed. John N. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein, Isabell A. Sesterhenn. - Lyon: WHO. IARC Press. - 2004.

Robert O. Petersen, Isabell A. Sesterhenn, Charles J. Davis. Urologic Pathology. 3th ed. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology / Ed. J. Rosai. 9th ed. - Mosby, 2004. - Vol. 1. - P. 1361-1444.

Diagnostic Histopathology of Tumors / Ed. C.D.M. Fletcher. 3th ed. - Churchill Livingstone, 2007. - Vol. 1. - P. 749-880.

Глава 19. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

В основе каждого эндокринного заболевания лежит гипер-, гипоили дисфункция той или иной железы (или группы желез) внутренней секреции вследствие гиперплазии, гипоплазии, атрофии, склероза, опухоли и других изменений ее структуры. Каждое эндокринное заболевание затрагивает все железы внутренней секреции, поскольку они тесно связаны между собой, прежде всего через систему гипоталамус-гипофиз. Таким образом, любую эндокринопатию можно считать **плюригландулярной**.

Причинами эндокринопатий могут быть наследственные или приобретенные ферментопатии (при инфекциях, интоксикациях), дефицит белков и микроэлементов (например, йода, цинка), ионизирующее, травматическое, токсическое или иммунное поражение. Гормональная недостаточность бывает абсолютной или относительной. Последняя означает несоответствие уровня синтеза и секреции гормонов повышенной потребности в них.

БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет - хроническое заболевание, вызванное абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью. Характерно нарушение всех видов обмена веществ (прежде всего углеводного обмена, что проявляется гипергликемией), поражение сосудов (ангиопатии), нервной системы (нейропатии), патологические изменения в различных органах и тканях.

Это самое распространенное эндокринное заболевание, составляющее до 50% поражений желез внутренней секреции. Сахарный диабет наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями - наиболее частая причина инвалидности и смерти. Количество больных сахарным диабетом среди всего населения достигает 2-4%, а среди лиц старше 70 лет превышает 10%.

Этиологическая классификация сахарного диабета

В соответствии с классификацией ВОЗ (1999 г.) выделяют следующие типы сахарного диабета.

• **Сахарный диабет 1-го типа**, проявляющийся деструкцией β -клеток панкреатических островков и абсолютной инсулиновой недостаточностью:

- аутоиммунный;
- идиопатический.

• **Сахарный диабет 2-го типа** с изменениями β -клеток, приводящими к относительной инсулиновой недостаточности, и резистентностью к инсулину.

• **Другие специфические типы диабета:**

- генетические дефекты β -клеточной функции;
- генетические дефекты в действии инсулина;
- необычные формы иммуноопосредованного диабета.

• **Гестационный сахарный диабет** (диабет беременных).

Инсулиновая недостаточность может быть осложнением какого-либо заболевания, поражающего поджелудочную железу и ее островковый аппарат (вторичный сахарный диабет). Она возникает при хроническом панкреатите, различных эндокринопатиях, первичном гемохроматозе, генетических болезнях и др. Наиболее часто диагностируют сахарный диабет 1-го и 2-го типов (табл. 19.1).

Таблица 19.1. Сравнительная характеристика основных типов сахарного диабета

Признаки	1-й тип	2-й тип
Распространенность среди населения	До 0,5%	2-4%
Возраст к началу заболевания	Обычно до 30 лет	Старше 40 лет
Масса тела	Понижена или нормальная	Обычно повышена
Пол	Чаще мужчины	Чаще женщины
Течение заболевания	Лабильное	Стабильное
Чувствительность к инсулину	Выраженная	Резистентность

Антитела к клеткам островков поджелудочной железы	У 80-90% пациентов	Обычно отсутствуют
Диабетогенные HLA-антигены	B8, B15, D, D/DR3, D/DR4	Не выявлены
Семейные формы заболевания	Редко	Часто

Сахарный диабет 1-го типа

Для этого типа диабета характерна генетическая предрасположенность с рецессивным типом наследования. Конкордантность у монозигот достигает 50%, а диабетогенные HLA-антигены выявляют у 95% больных. Иницирующие факторы: вирусные инфекции (цитомегаловирусы, вирусы Коксаки, кори, краснухи, паротита), пищевые компоненты (коровий альбумин, белок ячменя глиадин, копчености, содержащие N-нитрозосоединения), химические вещества (стрептозотозин, аллоксан, диазоксид и др.). Эти факторы повреждают цитоплазматическую мембрану β -клеток и меняют их антигенные свойства. У людей с генетической предрасположенностью образуются аутоантитела - маркеры заболевания, вызывающие воспаление островков поджелудочной железы (инсулит) и активизирующие механизмы апоптоза β -клеток. В редких случаях (обычно у не европейцев) поражение β -клеток вызывают неустовленные причины, тогда антител к островковым клеткам не находят (идиопатический сахарный диабет 1-го типа).

В начале заболевания возникает иммунный инсулит с наличием в воспалительном инфильтрате Т-лимфоцитов (прежде всего $CD8^+$ и $CD4^+$), В-лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров (NK-клеток). Т-лимфоциты взаимодействуют с молекулами антигенов системы HLA, расположенных на поверхности β -клеток, формируя антигенпредставляющие клетки. Комплекс последних с Т-лимфоцитами вызывает нерегулируемое активирование клеток иммунной системы, вырабатывающих аутоантитела. Последние повреждают β -клетки путем непосредственного контакта с ними или опосредованно - через свободные радикалы и цитокины (ИЛ-1 β , ФНО- α , γ -ИФ). Через 1-2 года после начала заболевания отмечают снижение содержания цитоплазматических антител к антигенам островков поджелудочной железы и явлений инсулита до их полного исчезновения. В деструкции β -клеток участвует и оксид азота, образуемый макрофагами или синтезируемый непосредственно в клетках островков, и еще больше угнетающий секрецию инсулина. Этот процесс стимулирует ИЛ-1 β , фиксированный соответствующими рецепторами на поверхности β -клеток и активирующий индуцированную NO-синтазу. Этот фермент способствует образованию оксида азота, обладающего цитотоксическим и цитостатическим действием, влияющего на структуру ДНК. Инсулит приводит к значительному понижению общего количества β -клеток, что вызывает абсолютную недостаточность инсулина. В поджелудочной железе происходят атрофия островков и разрастание соединительной ткани, хотя в первые годы заболевания можно встретить отдельные островки с компенсаторной гиперплазией β -клеток.

Сахарный диабет 2-го типа

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Риск его развития при наличии у родителей составляет до 40%, а конкордантность у монозигот - до 90%. Провоцирующие факторы: ожирение, отмечаемое у большинства больных, пожилой возраст, психические и физические травмы, старческий амилоидоз, повышение уровня кальцитониноподобного пептида и лептина. Относительная инсулиновая недостаточность и инсулинорезистентность возникают вследствие нарушений на пререцепторном, рецепторном и по-стрепторном уровнях. Их развитию способствуют ожирение (важный фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа), увеличивающее потребность в инсулине, высокая активность контринсулярных гормонов (глюкокортикоидов, глюкагона, трийодтиронина, тироксина, катехоламинов, соматотропина и др.), отложение старческого панкреатического амилоида (амилина), возрастная инволюция клеток островков Лангерганса. У больных часто повышено количество в крови кальцитониноподобного пептида и лептина жировой клетчатки, ингибирующих инсулин.

У больных сахарным диабетом 2-го типа отмечают истощение функциональной способности β -клеток, чему способствует липоматоз поджелудочной железы при общем ожирении, а также очаговый амилоидоз островков, часто отмечаемый у пожилых людей. Образование этого типа локального старческого амилоида происходит из полипептида амилина, вырабатываемого β -клетками. Этот пептид - своеобразный антагонист инсулина, так как инъекции амилина экспериментальным животным приводят к выраженной гипергликемии и инсулинорезистентности. Кроме того, амилин обладает прямой

цитотоксичностью по отношению к β -клеткам, а также активирует гликогенолиз. У больных часто увеличено содержание кальцитонинопо-добного пептида - ингибитора инсулина, снижающего усвоение глюкозы мышечной тканью. При ожирении наблюдают избыток лептина жировой клетчатки, подавляющего секрецию инсулина и способствующего развитию инсулинорезистентности. При наличии у больного инсулинорезистентности уровень сыровоточного лептина повышен независимо от массы его тела. Развитие атрофии островков и, прежде всего, β -клеток, ведет в последующем к абсолютной инсулиновой недостаточности, характерной для тяжелого течения сахарного диабета.

Другие типы сахарного диабета **Диабет типа MODY**

Диабет типа MODY (*maturity-onset diabetes young*, поздний диабет молодых) диагностируют у 2-4% больных сахарным диабетом, как правило, с нормальной массой тела. Характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Заболевание моногенно, в отличие от полигенного сахарного диабета 2-го типа, напоминающего его по течению, и в большинстве случаев имеет семейный характер.

Выделяют 5 вариантов диабета типа MODY.

- **MODY-1** возникает в возрасте 15-25 лет из-за мутаций гена печеночного ядерного фактора 4 α (хромосома 20, локус ADA), входящего в число стероид/тиреоидных рецепторов. При этом замедлена скорость секреции инсулина. Заболевание имеет тяжелое течение.
- **MODY-2** диагностируют у детей 5-10 лет. Связан с мутацией гена глюко-киназы на хромосоме 7, что нарушает прямую реакцию β -клеток на уровень глюкозы, не влияя на другие регуляторные механизмы секреции инсулина. Протекает легко, часто отмечают лишь нарушение толерантности к глюкозе.
- **MODY-3** возникает несколько чаще у девушек в возрасте 10-20 лет, что связано с поражением печеночного ядерного фактора 1 α на хромосоме 12. Существенное нарушение секреции инсулина приводит к среднетяжелому течению заболевания, однако без развития инсулинорезистентности. Составляет до 65% всех форм MODY-диабета. У больных обычно нормальная масса тела и минимальные нарушения липидного обмена, что отличает этот тип заболевания от классического сахарного диабета 2-го типа.
- **MODY-4** проявляется в возрасте 17-67 лет (в среднем 35 лет) и носит в отличие от других форм MODY-диабета спорадический, а не семейный характер. Обусловлен мутацией инсулин-промоторного фактора-1 на хромосоме 13, ответственного за развитие поджелудочной железы и экспрессию гена инсулина. Как правило, имеет среднетяжелое течение.
- **MODY-5** бывает исключительно редко, связан с мутацией гена печеночного ядерного фактора 1 β на хромосоме 17. Выраженные нарушения углеводного обмена проявляются тяжелым течением заболевания с развитием нефропатии.

Митохондриальный сахарный диабет

Заболевание вызывает точковая мутация митохондриальной ДНК и транспортной РНК, приводящая к развитию медленно прогрессирующего сахарного диабета 1-го или 2-го типов в сочетании с частой потерей слуха и MELAS-синдромом (митохондриальная миопатия, лактат-ацидоз, энцефалопатия, инсультподобные приступы). Это редкое заболевание передается по материнской линии. Причиной мутации считают оксид азота, влияющий на апоптоз клеток, тем более что заболеваемость митохондриальным диабетом выше с возрастом.

Гестационный сахарный диабет

Гестационный сахарный диабет возникает у 2-4% беременных и, как правило, проходит после родов. Заболевание, несмотря на обычно легкое течение, приводит к частым осложнениям беременности: многоводию, артериальной гипертензии, гестозам, вторичной инфекции (прежде всего мочевых путей), прерыванию беременности, преждевременным родам. У детей вследствие относительной инсулиновой недостаточности более чем в 2 раза возрастает риск пороков развития (диабетическая эмбриопатия), часто бывает дезадаптационный синдром, в связи с чем постнатальная смертность достаточно высока. Эти нарушения обусловлены метаболическими факторами, хронической гипоксией, поражением плацентарного гистогематического барьера. Гипергликемия беременной приводит к увеличению размеров плода (диабетической макро-сомии).

Патологическая анатомия. Основной симптом любого типа сахарного диабета - гипергликемия, приводящая к нарушению всех видов обмена, хронической гипоксии и энергетическому голоданию тканей. Активируются процессы неферментного гликозилирования, перекисного окисления липидов, изменяются адгезивные свойства форменных элементов крови, а усиление липолиза повышает риск гиперкетонемии и кетонурии.

Поэтому при любом типе сахарного диабета морфологические изменения происходят во всех органах и тканях (табл. 19.2).

Таблица 19.2. Изменения в органах и тканях при сахарном диабете

Органы и ткани	Изменения
Поджелудочная железа	Диабет 1-го типа: вначале инсулит, затем прогрессирующая атрофия и фиброз железы, уменьшение числа β -клеток Диабет 2-го типа: атрофия и липоматоз железы, очаговый амилоидоз, количество клеток островков часто в пределах возрастной нормы, позже снижено (рис. 19.1)
Печень	Жировая дистрофия вплоть до «гусиной печени»
Сосуды	Диабетические ангиопатии
Почки	Диабетическая нефропатия
Глаза	Диабетическая ретинопатия
Нервная система	Диабетическая нейропатия
Кожа	Витилиго, ксантоматоз, липоидный некроз, пиодермии

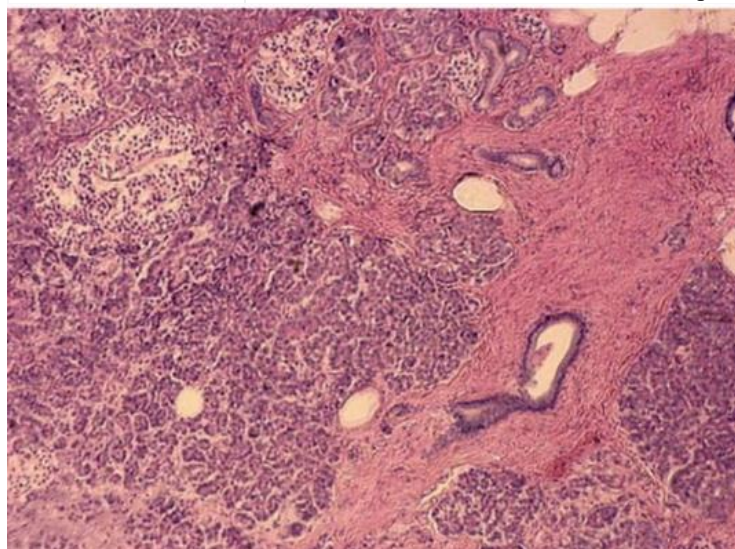


Рис. 19.1. Поджелудочная железа при сахарном диабете 2-го типа. Окраска гематоксилином и эозином.

Диабетические ангиопатии

У большинства пациентов среди клинических проявлений сахарного диабета преобладают генерализованные сосудистые изменения, приводящие в 65-85% случаев к смерти. Выделяют диабетические макроангиопатию и микроангиопатию.

• **Диабетическая макроангиопатия** (поражение артерий крупного и среднего калибров) включает атеросклероз (более ранний, распространенный и выраженный, чем у лиц, не имеющих сахарного диабета), медиакальци-ноз Менкеберга (обызвествление средней оболочки сосудов), диффузный фиброз внутренней оболочки артерий.

• **Диабетическая микроангиопатия** (генерализованное поражение сосудов микроциркуляторного русла, прежде всего, артериол и капилляров) имеет следующие морфологические признаки (рис. 19.2):

- утолщение базальных мембран эндотелия;
- плазматическое пропитывание сосудистой стенки;
- дистрофия, пролиферация, а затем атрофия эндотелиоцитов, перицитов и миоцитов;

- гиалиноз (липогиалиноз) артериол и капилляров, их сужение вплоть до полной облитерации.

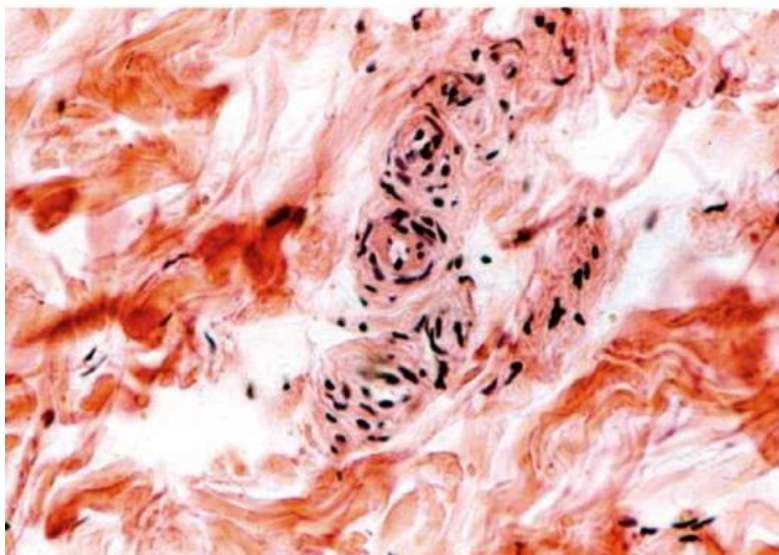


Рис. 19.2. Диабетическая микроангиопатия. Окраска гематоксилином и эозином

Частота развития и выраженность микроангиопатии прямо зависят от продолжительности заболевания. Микроангиопатии приводят к поражению почти всех органов и тканей, особенно почек, глаз, нервной системы.

Диабетическая нефропатия

У больных диагностируют диабетический интракапиллярный гломеруло-склероз (синдром Киммельштиля-Уилсона, по имени описавших его авторов), приводящий к тяжелому нефротическому синдрому. Почки при этом симметрично уменьшены в размерах, поверхность мелкозернистая, плотной консистенции за счет разрастания соединительной ткани (диабетически сморщенные почки). Выделяют следующие изменения клубочков.

- **Узелковый гломерулосклероз.** Проплиферация мезангиальных клеток и выработка ими мембраноподобного вещества приводят к появлению гомогенных эозинофильных ШИК-положительных округлых образований (рис. 19.3).
- **Диффузный гломерулосклероз** - диффузное утолщение базальных мембран капилляров и разрастание мезангиума клубочков. Наиболее частые изменения клубочков.
- **Смешанный диабетический гломерулосклероз.**

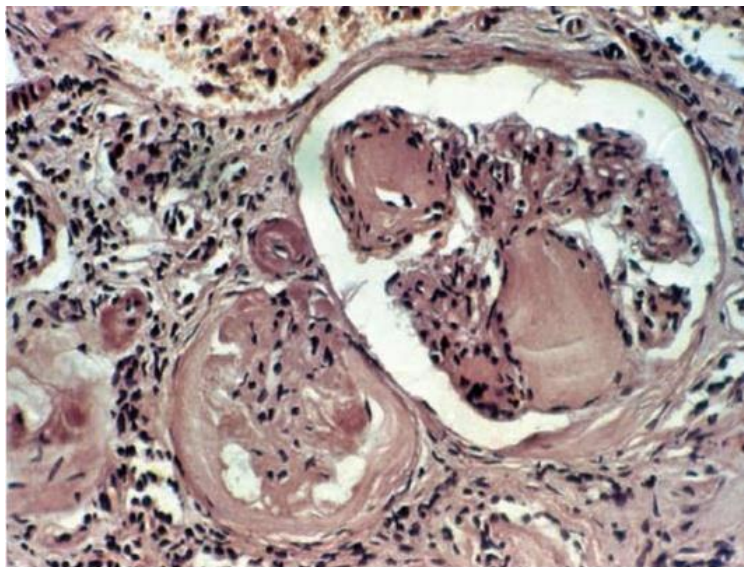


Рис. 19.3. Диабетический узелковый гломерулосклероз. Окраска гематоксилином и эозином

Наблюдают гиалиноз приносящих и выносящих артериол клубочков, гликогенную инфильтрацию, белковую и жировую дистрофию эпителия канальцев. При декомпенсации сахарного диабета возможно образование фибриновых шапочек и капсульных капель в полости капсулы клубочков.

Диабетическая ретинопатия

Помимо морфологических изменений, характерных для диабетической микроангиопатии, в капиллярах и венах сетчатки развиваются микроаневризмы, а периваскулярно - отек, кровоизлияния, дистрофические и атрофические изменения зрительного нерва.

Выделяют следующие формы ретинопатии.

- **Непролиферативная** (простая) - отдельные микроаневризмы, точечные кровоизлияния, как правило, лишь в области соска зрительного нерва. Зрение не нарушено.
- **Препролиферативная** - множество мелких кровоизлияний и микротромбов, артериоловеноулярные анастомозы, плазморрагия в участках ишемии, захватывающих и область соска зрительного нерва. Снижение остроты зрения.
- **Пропролиферативная** - новообразование капилляров, обширные кровоизлияния и склероз всей сетчатки и соска зрительного нерва. Возможно развитие глаукомы и отслойки сетчатки, потеря зрения.

Кроме того, у больных сахарным диабетом повышен риск развития катаракты, кровоизлияний в стекловидное тело.

Диабетическая нейропатия

Характерно симметричное нарушение чувствительности периферических нервов (парестезии, нарушение контактной, температурной, вибрационной, болевой чувствительности), особенно выраженные в дистальных отделах нижних конечностей. Двигательные нервы страдают реже. В патогенезе нейропатии, помимо метаболических факторов, большое значение придают диабетической микроангиопатии *vasa nervorum*. У больных отмечают уменьшение числа аксонов, сегментарную демиелинизацию преимущественно в дистальных отделах, отек, дистрофию нервных волокон. Возможны безболевая форма инфаркта миокарда, нарушения моторной функции внутренних органов.

Поражение нижних конечностей

Поражение нижних конечностей (**синдром диабетической стопы**) проявляется ишемическим (проявления макро- и микроангиопатии вплоть до развития гангрены), нейропатическим (нейропатия с формированием трофических язв) и смешанным вариантами.

Осложнения. Наиболее опасные осложнения - гипер- и гипогликемическая комы - встречаются сравнительно редко. Вследствие вторичного иммунодефицита часто развиваются гнойные осложнения (пиодермии, фурункулез, бронхопневмонии), сепсис, пиелонефрит и туберкулез. У детей с декомпенсированным течением сахарного диабета 1-го типа развивается синдром Мориака. Он включает вторичный гликогеноз, проявляющийся ге-патомегалией без нарушения функций печени, увеличение живота с расширением подкожных вен передней брюшной стенки, задержку физического и полового развития, отложения жира на бедрах, лунообразное лицо, ацето-нурию, гиперхолестеринемию.

Исход. Смерть больных наступает от инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, гангрены нижних конечностей, почечной недостаточности, вторичных инфекций, реже от диабетической комы.

ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гормонально-активные опухоли поджелудочной железы редки и составляют 1-2% от всех новообразований железы. Обычно они развиваются у лиц старше 50 лет в любой части поджелудочной железы, хотя возможны и эктопические локализации (в желудке, кишечнике, малом сальнике, желчных протоках). Опухоли исходят из клеток островков Лангерганса, поэтому имеют и другое название - **инсуломы**. Обычно они не имеют капсулы, гомогенного вида, серовато-розового или красного цвета, изредка с участками кровоизлияний. Определение морфологического вида опухоли часто возможно лишь

при иммуногистохимическом исследовании, выявляющем тот или иной гормон. При гистологическом исследовании новообразования имеют строение аденомы, редко аденокарциномы, мелкоклеточного рака.

Инсулинома - самая частая эндокринная опухоль поджелудочной железы во всех возрастных группах, наиболее часто ее выявляют в возрасте 30-55 лет. Опухоль происходит из β -клеток островков, имеет строение аденомы (редко аденокарциномы) тела или хвоста железы и диаметр 0,5-2 см. Развивается гиперинсулинемия. Для пациента характерны заторможенность по утрам вследствие ночной гипогликемии, дезориентация, немотивированные поступки с ретроградной амнезией, эпилептиформные припадки, психомоторное возбуждение. Симптомы проходят после внутривенного введения глюкозы.

Гастронома - опухоль из G-клеток островков Лангерганса, как правило, злокачественная. Локализуется в теле, головке или хвосте железы, достигает 4 см в диаметре. К моменту выявления опухоли 60-75% больных уже имеют метастазы. Эта вторая по частоте эндокринная опухоль поджелудочной железы. Клинически выражен синдром Золлингера-Эллисона. Гиперга-стринемия приводит к гиперацидности желудочного сока, формированию множественных «целующихся» язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Характерны боли, частые осложнения (перфорации, кровотечения, стенозы) и рецидивы. У больных отмечают рефлюкс-эзофагит, язвенный энтерит. В 40-50% случаев гастриннома - компонент множественной эндокринной неоплазии 1-го типа.

Глюкагонома происходит из α -клеток островков Лангерганса и локализуется обычно в хвосте или теле железы в виде одиночного узла. Растет медленно, достигая 10 см в диаметре. Имеет строение солидной или трабекулярной аденомы, более чем в 80% случаев - аденокарциномы, поэтому 60-80% больных к моменту выявления уже имеют метастазы. *Клинические проявления:*

- дерматит - некротическая миграционная эритема на разных стадиях развития (пестрая кожа, папулы, везикулы, эрозии, гиперпигментация), резистентная к лечению;
- сахарный диабет (как правило, легкого течения);
- анемия (нормохромная и нормоцитарная);
- похудание;
- диарея;
- флеботромбоз;
- поражение слизистых оболочек - стоматит, гингивит, глоссит, вагинит.

Соматостатинома - редкая злокачественная опухоль из δ -клеток островков

Лангерганса. Как правило, к моменту диагностики опухоли у больного присутствуют метастазы. Для клинической картины характерны гипоинсулинемия, приводящая к сахарному диабету легкого течения, стеаторея, гипо- и ахлорги-дрия, анемия, похудание. Часто отмечают боли в животе, дисфункцию желчного пузыря с калькулезным холециститом. Опухоль может развиваться также из энтерохромаффинных клеток тонкой кишки. При такой эктопической локализации соматостатиномы ее гормональная активность понижена, поэтому возможно клинически бессимптомное течение.

ППома (ПИПома) в большинстве случаев имеет строение солидной аденомы из PP-клеток. Локализация - тело и головка железы. Вырабатываемый панкреатический полипептид снижает сократительную активность желчного пузыря и эндокринную функцию поджелудочной железы. Симптоматика, как правило, отсутствует, однако в тяжелых случаях возможна клиническая картина «панкреатической холеры» с тяжелыми водно-электролитными нарушениями.

ВИПома (опухоль Вернера-Моррисона) возникает из D₁-клеток тела и хвоста поджелудочной железы, как правило, злокачественная, быстро достигает больших размеров и в большинстве случаев дает метастазы. Опухоль синтезирует вазоактивный интестинальный пептид, способствующий развитию тяжелой водной диареи («панкреатической холеры») с обезвоживанием, гипокалиемией, гипохлоргидрией, ацидозом, гипергликемией, азотемией. Больные чувствуют слабость, возможны тетанические судороги, нарушения мозгового кровообращения, инфаркты миокарда.

Эктопированные опухоли. Изредка в поджелудочной железе возникают гормонально-активные опухоли из клеток, характерных для других желез внутренней секреции, например, кортикотропинома и паратиренома.

- *Кортикотропинома* проявляется эктопическим глюкокортикоидным гиперкортицизмом, приводящим к гиперпигментации, гипокалиемии, отекам, алкалозу. Возможно развитие синдрома Иценко-Кушинга. Опухоль, как правило, злокачественная, клинические проявления бывают лишь в стадии метастазирования.
- *Паратиренома* - очень редкая опухоль с эктопической секрецией парат-гормона и обусловленной им гиперкальциемией, дающей известковые метастазы.

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Заболевания щитовидной железы клинически проявляются нарушениями ее функции - гипотиреозом или гипертиреозом. Если эндокринная активность железы не изменена, то речь идет об эутиреоидном состоянии. Вырабатываемые щитовидной железой трийодтиронин и тироксин влияют практически на все метаболические процессы, поэтому изменение уровня этих гормонов вызывает множественные системные нарушения.

Гипотиреоз

Гипотиреоз (гипотиреозидизм) диагностируют у 0,5-1% населения (у 1,4% женщин и 0,15% мужчин). У лиц старше 65 лет гипотиреоз выявляют в 2-4% случаев.

Этиологическая классификация гипотиреоза

- Первичный гипотиреоз, вызванный действием следующих факторов:
 - гипотиреоз аплазия щитовидной железы;
 - врожденное нарушение синтеза тиреоидных гормонов;
 - тиреоидиты;
 - особенности питания (дефицит йода, избыток тиоцианатов, присутствующих в капусте, брюкве, репе, турнепсе, маниоке, избыток ионов кальция, лития, блокирующих захват йода);
 - врачебные действия (удаление железы, лучевая терапия, прием лекарственных препаратов).
- Вторичный (гипофизарный) гипотиреоз.
- Третичный (*гипоталамический*) гипотиреоз при энцефалитах, опухолях, саркоидозе.

Гипотиреоз вызывает определенные клинические проявления (табл. 19.3). Развитие гипотиреоза в раннем возрасте ведет к необратимым изменениям интеллекта вплоть до кретинизма.

Таблица 19.3. Симптоматика гипотиреоза

Органы и системы	Симптомы
Щитовидная железа	Обычно увеличена, реже уменьшена вплоть до аплазии
Нервная система	Сонливость, адинамия, кретинизм (у детей), ослабление сухожильных рефлексов, нейропатии, ухудшение памяти и мыслительной деятельности, зябкость
Кожа	Микседема, желтоватая окраска (накопление каротина), пониженное оволосение, сухость
Сердце	Брадикардия, гидроперикард, микседематозное сердце, боли
ЖКТ	Замедление перистальтики (изредка поносы), ахлоргидрия, асцит
Половая система	Задержка развития, возможна аменорея
Костно-суставная система	Задержка роста у детей, артралгии

Гипертиреоз

Гипертиреоз (гипертиреозидизм, тиреотоксикоз) выявляют у 0,5% населения. **Причины гиперфункции щитовидной железы:**

Источник KingMed.info

- диффузный токсический зоб;
- тиреотоксическая аденома и рак щитовидной железы;
- тиреотропная аденома гипофиза (секретирующая тиреотропный гормон);
- лимфоцитарный тиреоидит (острый, подострый);
- гранулематозный тиреоидит;
- передозировка тиреоидных гормонов;
- нетиреоидная продукция тиреоидных гормонов (трофобластические опухоли, секретирующие хорионический гонадотропин, эктопированный зоб, например, тератома яичников).

Механизмы развития гипертиреоза:

- усиление основного обмена веществ (похудание, увеличение поглощения кислорода и распада АТФ, повышение температуры);
- активация липолиза, вызывающая жировую дистрофию печени, мышц;
- активация гликогенолиза в печени, мышцах, ускорение всасывания углеводов в кишечнике, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия;
- усиление распада и замедление синтеза белков, приводящее к дистрофическим изменениям;
- водно-электролитные нарушения (увеличение выведения с мочой ионов калия, кальция, фосфора) с последующим развитием остеопороза;
- межлужечное воспаление в паренхиматозных органах (тиреотоксические миокардит, гепатит, миозит).

Для тяжелого гипертиреоза характерна клиническая триада: зоб, пучеглазие (экзофтальм), тахикардия. Однако изменения охватывают почти все системы организма (табл. 19.4).

Таблица 19.4. Симптоматика гипертиреоза

Органы и системы	Симптомы
Щитовидная железа	Увеличение размеров
Глаза	Спазм глазных мышц, отек, иммунное воспаление параорбитальной жировой клетчатки, характерные глазные симптомы
Кожа	Потливость, жар, пигментация (недостаточность надпочечников), отечность (претибиальная микседема)
Нервная система	Возбудимость, тремор, гиперрефлексия
Сердце	Тахикардия, артериальная гипертензия, гипертрофия и серозный отек миокарда, правожелудочковая недостаточность, аритмии, миокардит (тиреотоксическая кардиомиопатия)
Печень	Жировая дистрофия, серозный отек, гепатит/ЦП
Мышцы	Дистрофия, атрофия (слабость, утомляемость)
ЖКТ	Усиленная перистальтика (поносы)
Половые органы	Нарушение функции вплоть до аменореи (у мужчин - подавление сперматогенеза, гинекомастия, импотенция)
Жир	Похудание
Скелет	Остеопороз, фаланги пальцев в виде «барабанных палочек»

Среди заболеваний щитовидной железы выделяют тиреоидиты, зоб (струму) и опухоли.

Тиреоидиты

Тиреоидит - воспаление щитовидной железы. Выделяют острый, подострый и хронический тиреоидиты.

Острый тиреоидит - редкое, преимущественно инфекционное заболевание.

- Острый гнойный тиреоидит (инфекционный) - редкое заболевание, вызываемое стрепто- и стафилококками, изредка сальмонеллами, кишечной палочкой, грибами, попадающими в железу с током

крови или при ее травме. Симптомы и морфология заболевания соответствуют развивающемуся гнойному воспалению: боли, особенно при глотании, лихорадка до 39-40 °С, флюктуация при наличии крупного абсцесса, возможен незначительный гипотиреоз. Прогноз при своевременной диагностике и адекватном лечении благоприятный.

- Острый радиационный негнойный тиреоидит вызывает ионизирующая радиация, нередко лечение больных большими дозами радиоактивного йода. Характерны болезненность железы, лихорадка, гипертиреоз вследствие разрушения ткани железы и поступления гормонов в кровь.

Подострый тиреоидит.

- Подострый гранулематозный тиреоидит (де Кервена, гигантоклеточный) составляет 1-2% всех заболеваний железы. Возникает под действием вирусов Коксаки, гриппа, эпидемического паротита, как правило, у женщин 25- 40 лет с генетической предрасположенностью (HLA DRw3, DRw5, Bw35). У больных отмечают асимметричное увеличение, уплотнение и болезненность доли железы, субфебрильную температуру, у 50% пациентов - симптомы тиреотоксикоза вследствие пассивного выделения трийодтиронина и тироксина из разрушенных фолликулов. Микроскопически наблюдают очаговые нейтрофильные инфильтраты с образованием микроабсцессов. Позже их сменяют макрофагальные гранулемы с примесью гигантских многоядерных клеток, разрастание фиброзной ткани. Исход благоприятный, однако примерно в 10% случаев развивается стойкий гипотиреоз.
- Подострый лимфоцитарный тиреоидит (послеродовой, безболезненный) чаще протекает бессимптомно, его обнаруживают случайно при морфологическом исследовании операционного или аутопсийного материала. В крови больных отмечают небольшое повышение уровней свободного трийодтиронина и тироксина и снижение уровней тиреотропного гормона. При этом в железе видны лимфоплазмочитарные мелкоочаговые инфильтраты, расположенные преимущественно субкапсулярно. Этиология заболевания неизвестна, хотя возможна связь с антимитохондриальными антителами, обнаруженными у отдельных больных. Обычно тиреоидит развивается у женщин, имеющих антигены HLA DRw3, DRw5 в первые три месяца послеродового периода. Частота послеродового тиреоидита в различных странах составляет 0,4-16,7%.

Хронический тиреоидит.

- Хронический лимфоцитарный тиреоидит (зоб Хашимото, аутоиммунный, лимфоматозный) - органоспецифичное аутоиммунное заболевание, возникающее при дефекте CD8⁺-Т-лимфоцитов (супрессоров), вследствие чего CD4⁺-Т-лимфоциты (хелперы) взаимодействуют с антигенами клеток щитовидной железы с активацией лимфоцитов-киллеров. Отмечают тиреоспецифичные Т-клетки и антитиреоидные антитела против эпителия фолликулов, тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы (микросомальной фракции фолликулярного эпителия), вызывающие прогрессирующий гипотиреоз. До 95% больных составляют женщины старше 40 лет с антигенами HLA DR5, DR3, B8. Заболевание часто носит семейный характер. При морфологическом исследовании определяют атрофию фолликулов, выраженную лимфоидноклеточную инфильтрацию стромы с образованием лимфоидных фолликулов, склероз (рис. 19.4). При своевременной диагностике и лечении в большинстве случаев прогноз благоприятный.

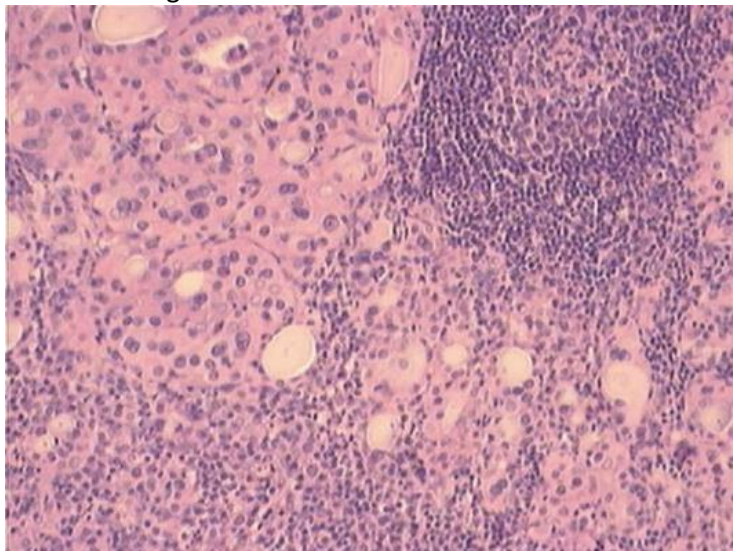


Рис. 19.4. Тиреоидит Хашимото. Окраска гематоксилином и эозином

• Хронический фиброзный тиреоидит (тиреоидит Риделя, каменный, фиброзно-инвазивный) составляет 0,05% всех заболеваний щитовидной железы. По неизвестным причинам преимущественно у женщин старше 45 лет отмечают увеличение доли железы (редко всей железы) с гипотиреозом в 25% случаев. Основные микроскопические признаки: атрофия фолликулов железы, выраженный фиброз стромы и окружающих тканей. Это придает железе очень плотную консистенцию и сращивает ее с окружающими тканями, иногда приводя к сдавлению пищевода или трахеи. Лечение в большинстве случаев дает хороший результат.

• Хронический специфический тиреоидит при туберкулезе, сифилисе и др.

Зоб

Зоб (струма) - увеличение щитовидной железы, вызванное ее гипертрофией и/или гиперплазией.

Классификация зобов

По макроскопическому виду:

- узловой (нодулярная гиперплазия);
- диффузный (диффузная гиперплазия);
- диффузно-узловой (смешанный). По микроскопическому строению:
- коллоидный зоб (макро-, микро-, макромикрофолликулярный, пролиферирующий);
- паренхиматозный. Нозологические формы:
- диффузный токсический;
- эндемический;
- спорадический;
- врожденный.

Диффузный токсический зоб

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса, Базедова болезнь) - второе по частоте эндокринное заболевание (23 пациента на 100 тыс. населения), вызывающее до 80% всех случаев тиреотоксикоза. Наиболее часто болеют жители городов в возрасте 20-50 лет. Женщины (особенно с HLA-B8, B13, B35, A1, DR3, DR4) страдают в 5-6 раз чаще, чем мужчины.

Это органоспецифическое аутоиммунное заболевание связано с первичным дефицитом и дефектом CD8⁺-Т-лимфоцитов. При наличии провоцирующих факторов (стресс, травмы) эти лимфоциты способствуют

образованию тиреостимулирующих Ig класса IgG. Связывание последних с рецепторами тиреоцитов приводит к увеличению (вне зависимости от уровня тиреотропного гормона гипофиза) выработки трийодтиронина и тироксина, диффузной пролиферации клеток фолликулов железы с развитием гипертиреоза.

Патологическая анатомия. Щитовидная железа диффузно увеличена, однородная, мягкой консистенции, мясисто-вишневая. Микроскопические изменения (рис. 19.5):

- преобразование призматического эпителия в цилиндрический;
- пролиферация эпителия фолликулов с образованием псевдососочков;
- наличие жидкого, вакуолизированного коллоида в фолликулах неправильной, звездчатой формы;
- лимфоидноклеточный инфильтрат стромы железы.

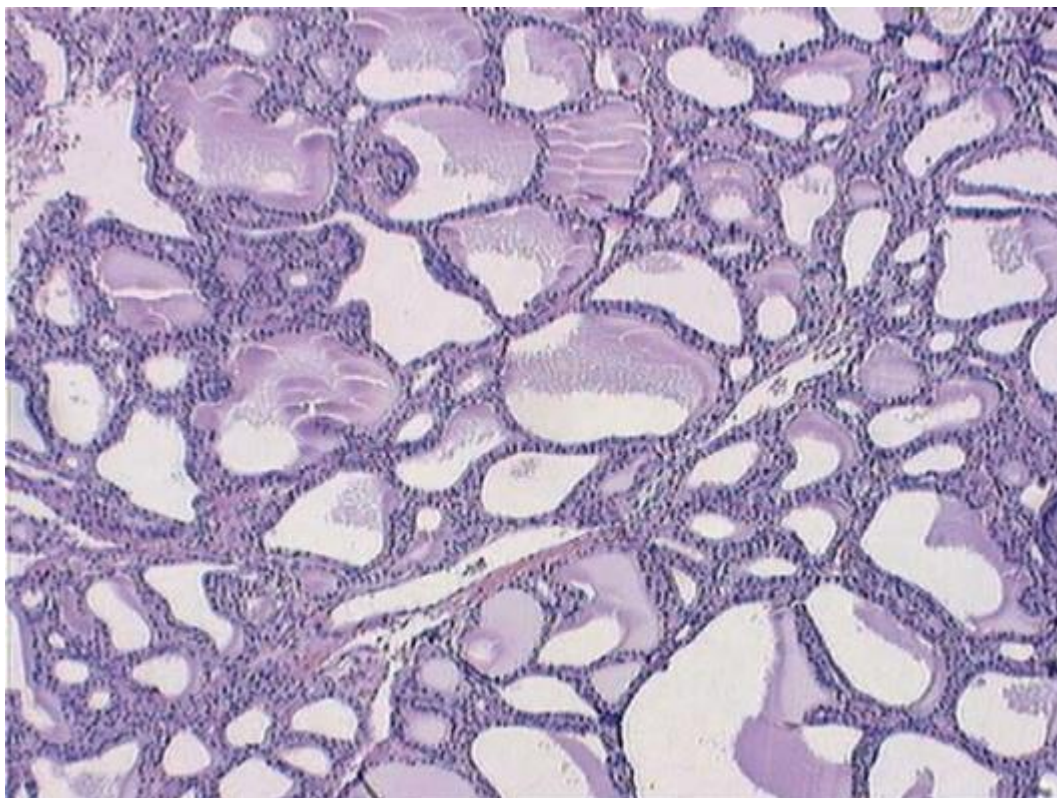


Рис. 19.5. Диффузный токсический зоб. Окраска гематоксилином и эозином

В других органах и тканях тиреотоксикоз также вызывает изменения.

Исход. Смерть больных наступает от сердечно-сосудистой или острой надпочечниковой недостаточности (особенно после оперативного удаления части железы), присоединения вторичной инфекции, кахексии.

Эндемический зоб

Эндемический зоб обнаруживают в местностях с недостатком йода в воде и пище. В России это районы Поволжья, Ладожского озера, Карелия, Пермская область, Кавказ, Восточное Забайкалье, в меньшей степени центральный регион. Дефицит йода, особенно при избытке солей кальция и лития вызывает снижение синтеза гормонов щитовидной железы. Компенсаторное увеличение продукции тиреотропного гормона гипофиза приводит к увеличению щитовидной железы за счет гиперплазии и гипертрофии клеток фолликулов. Имеют значение генетическая предрасположенность и иммунные нарушения. У 60% больных в сыворотке крови обнаруживают ростостимулирующие антитела, влияющие на увеличение массы железы, но не ее функции. Первоначальное эутиреоидное состояние переходит в гипотиреоз с развитием у взрослых микседемы, а у маленьких детей - эндемического кретинизма. Прогноз при своевременном лечении благоприятный.

Спорадический зоб

Спорадический зоб - редкое заболевание, проявляющееся повсеместно в виде диффузной или узловой струмы. Страдают, как правило, девушки и молодые женщины. Этиология заболевания не установлена. Определенное значение имеют наследственное или приобретенное нарушение метаболизма йода в организме, перенесенные тиреоидиты. Клиническое проявление - эу-тиреоидное состояние, редко гипотиреоз.

Врожденный зоб

Врожденный зоб (врожденный гипотиреоз с диффузным зобом) выявляют у новорожденного или в первые месяцы (годы) жизни. Раньше самой частой причиной заболевания был дефицит йода у матери. В настоящее время чаще у пациентов находят генетические дефекты синтеза, секреции и метаболизма гормонов щитовидной железы. Течение и прогноз зависят от выраженности гипотиреоза.

Патологическая анатомия. При любом варианте диффузного нетоксического зоба первоначально развивается гиперпластическая стадия с умеренным увеличением железы до 100-150 г. Микроскопически выявляют мелкие фолликулы, выстланные призматическим эпителием и содержащие небольшое количество коллоида. После достижения эутиреоидного состояния пролиферация фолликулярных клеток прекращается и переходит в стадию коллоидной инволюции. Фолликулы при этом значительно увеличены за счет накопления коллоидного содержимого. Фолликулярный эпителий уплощен, атрофирован. Железа становится плотной, желатиноподобной на разрезе (коллоидный зоб), масса ее может превышать 500 г, что приводит к сдавлению соседних тканей вплоть до развития асфиксии.

Диффузные мультинодулярные струмы

Диффузные мультинодулярные струмы развиваются иногда при длительном течении из простых зобов. Это происходит по неизвестным причинам (иногда после приема больными эндемическим зобом больших доз йода), как правило, у женщин среднего возраста.

Патологическая анатомия. Заболевание проявляется гиперили эутиреоид-ным состоянием. Щитовидная железа значительно увеличена, неоднородна, иногда достигает массы 2000 г, что требует исключения опухоли. Струма имеет следующие морфологические признаки:

- узловатость железы за счет участков коллоидного зоба и гиперплазированных фолликулов;
- неравномерное разрастание фиброзной ткани;
- наличие мелких кровоизлияний и очагов гемосидероза;
- участки обызвествления (петрификаты) в местах рубцевания;
- образование микрокист железы.

Опухоли щитовидной железы

Эти опухоли развиваются из эпителия фолликулов, реже из производных мезенхимы. Выделяют эпителиальные и неэпителиальные, доброкачественные и злокачественные опухоли.

- Эпителиальные опухоли.

- **Доброкачественные:** фолликулярные аденомы: трабекулярная (эмбриональная), микрофолликулярная (фетальная), коллоидная (простая), атипичные аденомы: папиллярная, аденома из клеток Гюртля.

- **Злокачественные:** рак папиллярный, фолликулярный анапластический, медуллярный, рак из клеток Гюртля, плоскоклеточный рак (карцинома).

- Неэпителиальные опухоли.

- **Доброкачественные:** липома, гемангиома, тератома.

- **Злокачественные:** фибросаркома, гемангиосаркома, карциносаркома.

Доброкачественные эпителиальные опухоли

Фолликулярные аденомы

Фолликулярные аденомы наиболее часты, возникают из эпителия фолликулов. Как правило, это одиночная, редко множественная опухоль однородного строения, рыжевато-коричневатого или сероватого цвета, округлой формы, диаметром до 10 см, окружена капсулой. Микрофолликулярная аденома построена из мелких abortивных фолликулов, выстланных уплощенным эпителием. Они содержат небольшое количество коллоида и разделены обильной рыхлой стромой. Простая аденома состоит из крупных фолликулов, заполненных коллоидным содержимым. Сравнительно редко в опухолях отмечают мелкие кровоизлияния, очаги некроза, склероза и обызвествления.

Токсическая фолликулярная аденома (болезнь Платмера). Заболевание диагностируют при развитии у больного аденомой тиреотоксикоза легкой или средней степени тяжести без глазных симптомов (примерно в 10% случаев аденомы). Заболевают, как правило, женщины 40-60 лет, особенно проживающие на бедных йодом территориях. Однако нередко токсическую аденому выявляют у детей.

Атипичные аденомы

Атипичные аденомы состоят из веретеновидных клеток с ядрами разнообразного размера и вида. Редко бывают аденома из клеток Гюртля (крупных зернистых эозинофильных клеток) и папиллярная аденома с сосочковыми разрастаниями эпителия в полость фолликулов.

Прогноз. Прогноз при лечении больных аденомами щитовидной железы, как правило, благоприятный. Кроме того, в щитовидной железе могут развиваться кисты (иногда заполненные коричневатым содержимым, кровью), липомы, гемангиомы, тератомы, дермоидные кисты.

Рак щитовидной железы

Заболеваемость раком щитовидной железы составляет примерно 5-10 случаев на 100 тыс. населения, у пожилых лиц выше, особенно в индустриально развитых странах. Женщины страдают в 2-3 раза чаще мужчин. Известно, что количество мутированного ядерного белка *c-fos* повышено у больных папиллярным раком. Также отмечают мутации протоонкогенов *ret* и *ntrk1*, участвующих в кодировании рецептора тирозинкиназы. Мутации гена *c-myc* сочетаются с развитием фолликулярной и медуллярной карцином щитовидной железы. При анапластическом раке выявлена мутация гена, локализованного на хромосоме 5q21 в кодоне 1346 со вставкой аденина в кодоне 1556.

Папиллярная карцинома

Папиллярная карцинома составляет до 60% всех случаев рака щитовидной железы. Развивается обычно у женщин 30-50 лет с симптоматикой тиреотоксикоза. **Морфологически** карцинома имеет вид плотного бледно-серого узла диаметром до 10 см, иногда с кистами и петрификатами. При микроскопическом исследовании выявляют сосочковые разрастания атипичного кубического эпителия. Характерны изменения эпителия (рис. 19.6):

- гипохромные, «пустые» ядра, лишенные ядрышек;
- ядра с вдавлениями;
- эозинофильные внутриядерные включения инвагинированной цитоплазмы;
- псаммомные тельца в середине сосочков.

Метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи бывают редко, в единичных случаях выявляют гематогенные метастазы в легкие. Выживаемость в 90% случаев превышает 20 лет.

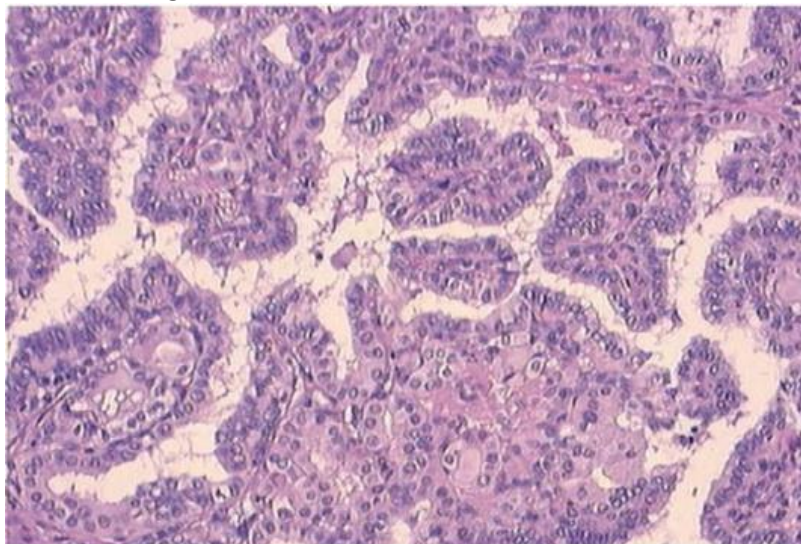


Рис. 19.6. Папиллярный рак щитовидной железы. Окраска гематоксилином и эозином

Выделяют следующие морфологические разновидности папиллярного рака щитовидной железы.

- Инкапсулированный - метастазы редки, прогноз хороший.
- Фолликулярный с наличием фолликулов, без капсулы за счет выраженного инфильтративного роста.
- Рак из высоких призматических эозинофильных клеток, напоминающих парафолликулярные экзокриноциты (клетки Гюртля). Выявляют у пожилых лиц. Характерно быстрое лимфо- и гематогенное метастазирование.

Фолликулярная карцинома

Фолликулярная карцинома составляет до 20% рака щитовидной железы, обычно бывает у пожилых женщин. Коричневый или сероватый плотный инкапсулированный узел диаметром до 3-4 см состоит из веретеновидных или полигональных атипичных клеток с редкими митозами, образующих фолликулярные структуры, прорастающих местами капсулу железы и кровеносные сосуды. Характерны гематогенные метастазы в кости, легкие, печень, лимфогенные метастазы редки. Пятилетняя выживаемость больных не превышает 30%.

Анапластическая карцинома

Анапластическая карцинома составляет около 15% злокачественных опухолей железы и развивается у пожилых лиц. Выделяют веретено-, гиганто- и мелкоклеточную разновидности. Отличия опухоли: выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, высокая митогенная активность, быстрый инфильтрирующий рост, обильное метастазирование, резистентность к лечению. Смерть в большинстве случаев наступает через 0,5-3 года после выявления новообразования.

Медуллярная карцинома

Медуллярная карцинома составляет до 5-10% всех форм рака щитовидной железы, развивается из парафолликулярных С-клеток (С-клеточный рак), синтезирующих большое количество кальцитонина и несколько меньше - соматостатина, серотонина, простагландинов и других биологически активных веществ. У мужчин и женщин старше 50 лет с одинаковой частотой выявляют небольшой плотный желтоватый или красноватый узел (реже несколько узлов) из пластов и очагов полигональных или веретеновидных клеток, разделенных фиброзной стромой с амилоидом (рак с амилоидом). Опухоль богато васкуляризирована. Иногда эта форма рака имеет аутосомно-доминантный тип наследования, обусловленный мутацией *ret*-проонкогена. В таких случаях опухоль развивается у молодых людей, захватывает обе доли железы и является компонентом синдрома множественной эндокринной неоплазии. Медуллярный рак дает обильные метастазы в лимфатические узлы шеи, легкие, печень, кости, поэтому 10-летняя выживаемость составляет около 50%.

В щитовидной железе редко развиваются плоскоклеточный рак, фибросаркома, гемангиосаркома.

БОЛЕЗНИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Заболевания околощитовидных желез проявляются гипер- и гипопаратиреозом.

Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз (гиперпаратиреозидизм) обнаруживают у 0,05-0,14% населения обычно в возрасте 60-70 лет, у женщин в 2-4 раза чаще, чем у мужчин

Патогенез. Повышение секреции паратгормона вызывает гиперкальциемию и гипофосфатемию. При этом за счет увеличения активности остеокластов развивается остеопороз, фиброзно-кистозный остеоит (болезнь Реклингхаузена, или генерализованная фиброзно-кистозная остеодистрофия) и метастатическое обызвествление. Характерна субпериостальная резорбция костной ткани, особенно в фалангах кистей. Кроме того, паратгормон подавляет реабсорбцию фосфора в почечных канальцах, что усиливает его выведение с мочой и уменьшает содержание в крови с последующим вымыванием из деминерализованных костей. Все это наряду с гиперкальциемией, блокирующей действие АДГ, способствует развитию полиурии. Избыточное выведение ионов кальция и фосфора с мочой повышает риск мочекаменной болезни. Обеднение костной ткани кальцием и фосфором ведет к ее кистозной перестройке, замещению фиброзной тканью, искривлению костей и частым переломам. Снижение толщины тел позвонков уменьшает рост больного. Меняются пропорции тела: так, в положении стоя кисти могут достигать колен. Паратгормон стимулирует выработку гастрина и соляной кислоты желудочного сока, увеличивает всасывание кальция в тонкой кишке, поэтому иногда у больных находят пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, плохо поддающиеся лечению, с частыми кровотечениями, перфорациями и склонностью к рецидивированию. Возможно развитие панкреатита из-за формирования камней в выводных протоках поджелудочной железы, неврологические (слабость, судороги, снижение памяти, деменция) и офтальмологические (катаракта, кальцификаты роговицы) изменения. Выделяют первичный и вторичный гиперпаратиреоз.

Первичный гиперпаратиреоз

Этиология: аденома околощитовидных желез (у 80% больных), первичная гиперплазия (15-17%) или рак околощитовидных желез (1-5%).

- **Аденома околощитовидных желез** - одиночная, реже множественная опухоль, развивающаяся с равной частотой у мужчин и женщин в виде инкапсулированного округлого узла (узлов) массой до 10 г, желтовато-коричневого цвета, мягкой консистенции. Опухоль построена из главных (светлоклеточная аденома), реже ацидофильных или переходных клеток, расположенных в виде солидных, трабекулярных, фолликулярных структур. Часто отмечают кровоизлияния, гемосидероз, некроз и фиброз.
- **Первичная гиперплазия околощитовидных желез.** Выявляют диффузное, реже узловое увеличение желез за счет гиперплазии главных или ацидофильных клеток, среди них бывают жировые.
- **Карцинома околощитовидных желез.** Характерны медленный рост, высокая гормональная активность и прогрессирующее поражение почек. Серовато-белое новообразование расположено в одной из желез и построено из атипичных полиморфных вытянутых клеток с гиперхромными ядрами, инфильтрирующими окружающие ткани. Примерно у трети больных определяют метастазы в регионарные лимфатические узлы. После хирургического удаления опухоли рецидивы развиваются у 65% больных. 5-летняя выживаемость не превышает 35-45%.

Вторичный гиперпаратиреоз

Вторичный гиперпаратиреоз связан с усиленной продукцией паратгормона при заболеваниях, вызывающих гипокальциемию (почечная недостаточность, гиповитаминоз D, остеопороз). Изменения околощитовидных желез при этом такие же, как при их первичной гиперплазии.

Гипопаратиреоз

Причины развития гипопаратиреоза следующие.

- Дефицит паратгормона:
 - операционное удаление околощитовидных желез (всех или большей части);

Источник KingMed.info

- идиопатический гипопаратиреоз;
- синдром ди Джорджи (врожденная агенезия околощитовидных и вилочковой желез);
- метастазы в околощитовидные железы;
- поражение околощитовидных желез при гранулематозах, гемохрома-тозе, интоксикации алюминием и др.
- Подавление секреции паратгормона:
- дефицит магния;
- недостаток витамина D;
- аутоиммунные заболевания с образованием антител к паратгормону, ткани околощитовидных желез.

Наиболее частая причина гипопаратиреоза - дефицит магния, усиливающего действие паратгормона. Это возможно при алкоголизме, синдроме мальабсорбции, ЦП, длительном лечении тиазидными диуретиками, циклоспорином, гентамицином, отсутствии солей магния в питательных смесях, при длительном парентеральном питании, частой рвоте и диарее. В этих ситуациях наблюдают гипокальциемию, гиперфосфатемию, повышение нервно-мышечной возбудимости вплоть до развития тетанических судорог, ларингоспазм, увеличение концентрации кальция в костях, катаракты, гипоплазию зубов, аномалии ногтей.

БОЛЕЗНИ ГИПОФИЗА

Заболевания гипофиза могут быть связаны с поражением передней (адено-гипофиз) и задней (нейрогипофиз) долей и проявляются нарушениями секреции соответствующих гормонов.

Заболевания аденогипофиза

Заболевания аденогипофиза часто сопровождают местные изменения: увеличение турецкого седла, сдавление зрительных нервов с нарушениями зрения, повышение внутричерепного давления, приводящее к головной боли, тошноте, рвоте.

Выделяют заболевания аденогипофиза, протекающие с уменьшением и увеличением синтеза его гормонов (соответственно гипопитуитаризм и ги-перпитуитаризм).

Причины гипопитуитаризма:

- опухоли гипофиза;
- некроз гипофиза - синдромы Шеена и Симмондса;
- синдром пустого турецкого седла;
- инфекции - туберкулез, сифилис, токсоплазмоз, малярия и др.;
- гранулематозы - саркоидоз, гистиоцитоз X;
- аутоиммунный лимфоцитарный гипофизит;
- аневризмы внутренней сонной артерии;
- глиома гипоталамуса;
- врачебные действия - лучевая терапия, гипофизэктомия. Причины гиперпитуитаризма - наиболее часто аденомы гипофиза.

Гипопитуитаризм

Гипопитуитаризм обычно возникает на фоне несекретирующих аденом, некроза гипофиза, синдрома пустого турецкого седла, а также гипофизарной кахексии и опухолей гипоталамуса.

- **Несекретирующая хромофобная аденома** (онкоцитомы) проявляется местными изменениями, связанными со сдавлением окружающих тканей. Гистологически отмечают мелкие, слабозозинофильные клетки, образующие периваскулярные розетки или железистоподобные структуры.

- **Послеродовый некроз гипофиза**, точнее части его передней доли (синдром Шеена) - результат нарушения кровоснабжения гипофиза во время или после родов, сопровождавшихся обильным кровотечением. Развитие синдрома обычно постепенное, в течение нескольких лет. Имеет значение появление в крови аномальных белков, вызывающих аутоиммунное поражение гипофиза, этому способствует отсутствие в гипофизе гематоэнцефалического барьера. В редких случаях синдром Шеена может быть вызван тяжелым кровотечением, шоком, ДВС-синдромом, серповидно-клеточной анемией, тромбозом кавернозных синусов, височным артериитом, особенно у больных сахарным диабетом.

- **Гипофизарная кахексия** (синдром Симмондса) возникает при некрозе не менее 90% клеток аденогипофиза при сепсисе, опухоли гипофиза, его хирургическом удалении, черепно-мозговой травме. В результате отсутствия всех тропных гормонов аденогипофиза (пангипопитуитаризма) у больного остро возникает прогрессирующее снижение функций всех эндокринных желез и кахексия с снижением массы тела на 20-25 кг уже в течение первого месяца заболевания.

- **Синдром пустого турецкого седла** - редкая патология, связанная с дефектом мембраны турецкого седла или отверстием, слишком большим для стебля гипофиза. Постоянное давление цереброспинальной жидкости приводит к атрофии и склерозу органа, не занимающего, как в норме, все турецкое седло, что находят при рентгенологическом обследовании. Кроме того, возможно развитие данного состояния на фоне синдромов Шеена, Симмондса, инфаркта аденомы гипофиза с последующим замещением соединительной тканью, рентгенологического облечения гипофиза.

- **Супраселлярные опухоли гипоталамуса** могут вызвать гиподисфункцию аденогипофиза. Среди них наиболее часты глиомы и краниофарингиомы. Краниофарингиома - доброкачественная, как правило, опухоль, возникает из остатков кармана Ратке у детей и подростков. Она достигает 3-4 см в диаметре, часто содержит кисты, кальцификаты и напоминает по своему строению зубную эмаль. У пациентов препубертатного возраста отмечают задержку роста (гипофизарный нанизм, карликовость) и полового созревания. У взрослых развивается гипогонадизм: аменорея у женщин, исчезновение волос на лобке, в подмышечных областях, атрофия половых желез и наружных половых органов, бесплодие. Кроме того, происходит вторичное снижение активности надпочечников без гиперпигментации кожи (белый аддисонизм) и щитовидной железы.

Гиперпитуитаризм

Гиперпитуитаризм (увеличение образования гормонов аденогипофиза) наиболее часто связан с аденомами железы, составляющими примерно 10% всех внутричерепных опухолей и выделяющими тот или иной гормон (гормоны). Выделяют микро- и макроаденомы диаметром соответственно до 10 мм и более 10 мм, одиночные, в отдельных случаях множественные, заполняющие турецкое седло. Опухоль может иметь псевдожелезистое или папиллярное строение, состоит из одинаковых полисегментарных клеток, иногда с очагами некроза, псаммомными тельцами, кровоизлияниями. Точная морфофункциональная диагностика этих новообразований возможна лишь после электронно-микроскопического и иммуногистохимического исследований, выявляющих в цитоплазме клеток многочисленные секреторные гранулы, содержащие гормон.

Соматотропная аденома

Заболеваемость составляет 2-4 случая на 100 тыс. населения. В ткани аденомы обнаружен мутантный белок GSA, стимулирующий пролиферацию соматотропных клеток. Опухоль вызывает развитие гигантизма у детей и подростков или акромегалии у взрослых, что проявляется увеличением дистальных частей тела - надбровных дуг, скуловых костей, кистей, стоп, нижней челюсти, языка (макроглоссия), деформирующим остеоартрозом крупных суставов. Развивается артериальная гипертензия, связанная с задержкой ионов натрия, нарушение толерантности к глюкозе вплоть до сахарного диабета, гиперкальциемия, гиперкальциурия. Блокирование витамина D глюкокортикоидами способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза. Гиперкортицизм вызывает вторичный иммунодефицит с частым присоединением вторичной инфекции. Опухоль состоит из крупных эозинофильных (рис. 19.7), реже хромофобных клеток, образующих солидные поля.

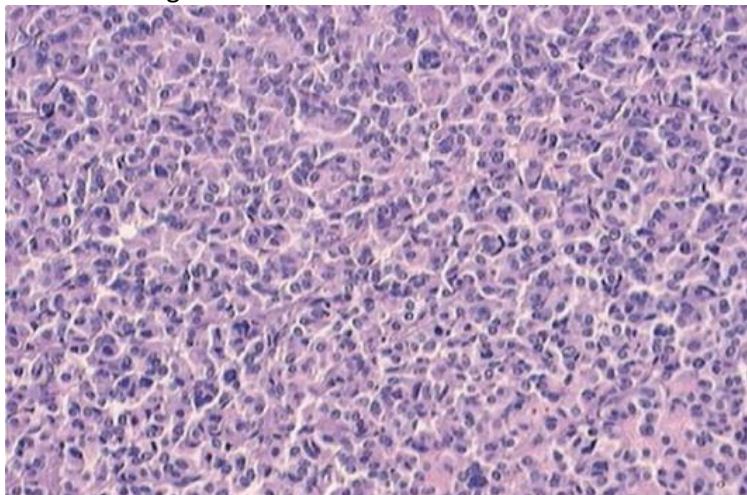


Рис. 19.7. Соматотропная (эозинофильная) аденома гипофиза. Окраска гематоксилином и эозином

Клинические признаки:

- мышечная гипертрофия в начале заболевания, сменяемая затем мышечной слабостью из-за дистрофических и склеротических изменений мышц, миокарда, нейропатии;
- деминерализация костей (выход ионов кальция и фосфора) с кальцификацией твердой мозговой оболочки;
- нарушения половой сферы;
- гиперпигментация складок кожи, ее утолщение, гиперфункция потовых и сальных желез, пиодермии, грибковые поражения;
- активация липолиза - увеличение содержания в сыворотке крови ЛПНП и ЛПОНП, кетоновых тел, уменьшение уровня ЛПВП, что ведет к раннему атеросклерозу.

Прولاктиномная аденома

Прولاктиномная аденома - наиболее частая опухоль гипофиза (до 25-30% всех его новообразований). Синтезируемый опухолью пролактин вызывает у больных гипогонадизм, потерю либидо, бесплодие, у женщин - лакторею, аменорею. У мужчин опухоль бывает в 6 раз реже, чем у женщин. Аденома диаметром до 2-3 мм представлена хромофобными или слабоэозинофильными клетками.

Кортикотропная аденома

Кортикотропная аденома построена из крупных базофильных и реже хромо-фобных клеток. Усиленная продукция АКТГ активизирует корковое вещество надпочечников, вызывает его гиперплазию и ведет к развитию болезни Иценко-Кушинга. Впервые симптоматика этой патологии была описана в 1924 г. Н.М. Иценко, а в 1932 г. Х.В. Кушинг выявил ее связь с аденомой гипофиза. Заболевание чаще развивается у женщин в возрасте 25-45 лет. Характерны прогрессирующее ожирение по верхнему типу (лицо и туловище) с непропорционально худыми конечностями (вследствие атрофии мышц), артериальная гипертензия, вторичный стероидный сахарный диабет, дисфункция яичников с нарушениями менструального цикла, вирилизмом, остеопороз, гипертрихоз, гирсутизм, стрии на коже живота и бедер. Возможно возникновение гипока-лиемического алкалоза, изменений психики, гиперпигментации кожи, пиодермии, почечных камней, пиелонефрита.

Гонадотропная аденома

Гонадотропная аденома - редкая опухоль, состоящая из крупных хро-мофобных клеток. В крови больных мужчин увеличено содержание фолликулостимулирующего и, реже, лютеинизирующего гормонов, приводящих к гипогонадизму.

Тиреотропная аденома

Источник KingMed.info

Тиреотропная аденома (тиреотропинома) развивается исключительно редко и построена из крупных хромофобных или базофильных клеток. Может быть причиной гипертиреоза, что приводит к диффузному увеличению щитовидной железы с затруднением дыхания и глотания из-за сдавления окружающих тканей.

Злокачественные опухоли

Злокачественные опухоли составляют около 1% всех новообразований гипофиза и, как правило, гормонально неактивны. Опухоли построены из мелких хромофобных клеток с гиперхромными полиморфными ядрами, большим количеством митозов. Иногда злокачественность новообразования можно распознать только после обнаружения внутримозговых метастазов. Внечерепное метастазирование (в лимфатические узлы, кости, печень) бывает очень редко.

Заболевания нейрогипофиза

Заболевания нейрогипофиза (синдром задней доли гипофиза) диагностируют редко.

Несахарный диабет

Несахарный диабет возникает из-за дефицита АДГ. Характерны полиурия свыше 3 л гипоосмотической мочи в сутки, повышение осмолярности плазмы крови, жажда, диспепсия, астенизация, сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно- и потоотделения, запоры, половые нарушения. Дети нередко отстают в росте, физическом и половом созревании. Причины несахарного диабета: опухоли и воспалительные изменения (супраселлярные опухоли, метастазы рака, абсцессы, энцефалит, менингит, туберкулез, саркоидоз), радиационные и травматические повреждения гипоталамо-гипофизарной области (родовая травма, поражение электротоком). Описаны семьи с аутосомно-доминантным типом наследования заболевания. Однако часто этиология заболевания неизвестна. Инактивация АДГ происходит в печени, почках, плаценте. Заболевания этих органов могут вызвать относительную недостаточность этого гормона с развитием вторичного несахарного диабета.

DIDMOAD-синдром

DIDMOAD-синдром, или синдром Вольфрама. Несахарный диабет может быть одним из компонентов этого синдрома, включающего также сахарный диабет, атрофию зрительного нерва и глухоту. Название синдрома произошло от первых букв английских терминов (*diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, sensorineural deafness*). Характерен аутосомно-рецессивный тип наследования.

Гипергидропексический синдром

Гипергидропексический синдром (синдром Пархона) - гиперсекреция нейрогипофиза с развитием симптоматики, противоположной несахарному диабету. Синдром может возникнуть после перенесенной психической травмы, гриппа, осложненной беременности, применения лекарственных препаратов. Увеличение синтеза АДГ приводит к задержке жидкости в организме, гиперволемии, снижению осмолярности плазмы крови, гипернатрийурии, ги-понатриемии, генерализованным отекам, адинамией, олигурии с высокой относительной плотностью мочи, периодическим подъемам АД. Возникает водная интоксикация, проявляющаяся головными болями, головокружением, анорексией, тошнотой, рвотой, нарушением сна. Возможно развитие дискинезии желчных путей, нарушения толерантности к глюкозе, признаков гипотиреоза.

БОЛЕЗНИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Среди заболеваний надпочечников условно выделяют болезни коркового и мозгового слоев, сопровождающиеся гиперили гипопродукцией соответствующих гормонов.

Заболевания коры надпочечников

Повышение функции коркового слоя (гиперкортицизм) наиболее часто возникает при синдроме Кушинга, гиперальдостеронизме, адреногенитальных синдромах.

Синдром Иценко-Кушинга

Синдром Иценко-Кушинга (гиперкортицизм) протекает с гиперпродукцией кортизола, возникающей из-за эктопической продукции АКТГ аденомой, карциномой надпочечников, при АКТГ-зависимой и

АКТГ-независимой узелковой гиперплазиях коркового вещества надпочечников или длительной глюкокортикоидной терапии.

Аденомы и карциномы

Аденомы и карциномы коркового вещества чаще возникают у женщин старше 40 лет.

Доброкачественные опухоли коричневого цвета окружены тонкой капсулой и состоят из одинаковых полигональных липидсодержащих клеток (рис. 19.8). Карциномы, как правило, более крупные, не имеют капсулы, построены из полиморфных, многоядерных клеток с множественными митозами, участками некроза. В зависимости от синтезируемого опухолью гормона выделяют кортикостерому, андростерому, кортикоэстрому, альдостерому и смешанные новообразования, продуцирующие различные комбинации гормонов.

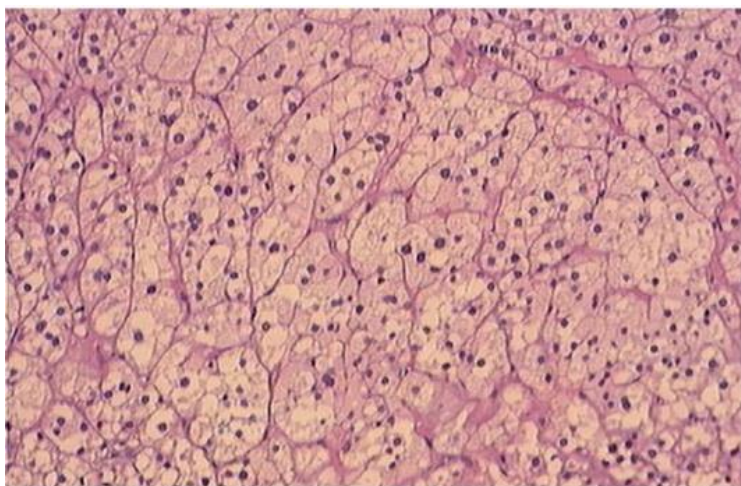


Рис. 19.8. Светлоклеточная аденома надпочечника. Окраска гематоксилином и эозином

- **Кортикостерома** (глюкокортикостерома) бывает у 25-30% больных гиперкортицизмом. Опухоль почти в половине случаев злокачественная, выделяет глюкокортикоиды и проявляется синдромом Иценко-Кушинга. У 8-10% больных после двусторонней адреналэктомии, проводимой по поводу синдрома Иценко-Кушинга, развивается синдром Нельсона. Образование кортикотропной хромофобной аденомы гипофиза с увеличением выработки АКТГ приводит к выраженной гиперпигментации кожи вследствие меланинстимулирующего эффекта гормона. Длительное воздействие АКТГ часто вызывает вторичное формирование опухолей половых желез, гипоталамические и церебральные расстройства.
- **Андростерома** - редкая опухоль, обычно развивается у женщин до 35 лет. Секретируемые андрогены вызывают вирилизацию (быстрый рост, мужское телосложение, низкий голос, увеличение клитора, недоразвитие матки и яичников).
- **Кортикоэстрома** - также редкая опухоль, приводящая к повышению уровня эстрогенов, в связи с чем у мужчин возникают отставание полового развития, гинекомастия, феминизация, гипотрофия яичек, импотенция.

Гиперплазия коркового вещества

Гиперплазия коркового вещества чаще бывает диффузной. Ее находят более чем в 60% случаев синдрома Иценко-Кушинга. Примерно в 20% случаев гиперплазия проявляется в корковом веществе обоих надпочечников в виде желтоватых узелков до 2 см диаметром, состоящих из бедных липидами клеток, разделенных сохранной тканью.

Микронодулярная диффузная гиперплазия коркового вещества возможна у девочек-подростков и молодых женщин. При этом обнаруживают четко выделяющиеся на фоне желтоватой коры множественные мелкие, до 0,3 см диаметром темно-коричневые или черные узелки, состоящие из компактных крупных клеток с небольшими ядрами, содержащие в цитоплазме гранулы пигмента (липофусцина, нейромеланина). Данное состояние АКТГ-независимо, в отличие от узелковой гиперплазии.

Первичный гиперальдостеронизм

Для первичного гиперальдостеронизма характерна увеличенная выработка альдостерона, независимая, в отличие от вторичного гиперальдостеронизма, от состояния ренин-ангиотензиновой системы. Возникают гиперкалиурия, гипокалиемия, гипернатриемия, артериальная гипертензия, выраженная мышечная слабость, полиурия, симптоматика сердечной недостаточности (гипо-калиемическая миопатия), парестезии, судороги, нарушение толерантности к глюкозе, отмечаемое у 50% больных. Причины первичного гиперальдостеронизма - альдостерома (в 70% случаев) и двусторонняя идиопатическая гиперплазия надпочечников.

- **Альдостерома**, продуцирующая альдостерон (синдром Конна), бывает обычно у женщин старше 40 лет. Как правило, одиночное инкапсулированное светло-желтое новообразование диаметром до 2 см состоит из полигональных зрелых клеток, напоминающих клетки пучковой зоны коркового слоя и содержащих липиды.

- **Двусторонняя идиопатическая гиперплазия надпочечников** носит диффузный или реже очаговый характер, поражает клетки клубочковой зоны. Эти изменения напоминают узелковую гиперплазию при синдроме Иценко-Кушинга.

Псевдогиперальдостеронизм

Псевдогиперальдостеронизм, или синдром Лиддля - наследственная тубулопатия, проявляющаяся в раннем детском возрасте. Характерно повышение чувствительности рецепторов почечных канальцев к альдостерону, уровень его в пределах нормы.

Врожденные адреногенитальные синдромы

Врожденные адреногенитальные синдромы (врожденная гиперплазия надпочечников) - аутосомно-рецессивные заболевания, вызываемыми врожденными ферментопатиями. Возникающий из-за дефицита фермента недостаток глюкокортикоидов приводит к увеличению синтеза АКТГ с последующей значительной двусторонней гиперплазией коркового слоя надпочечников. Средний вес надпочечников увеличен в 5-10 раз и превышает 60 г. Железы буроватого цвета, клетки их содержат мало липидов, видны включения липофусцина. Синтез основных стероидных гормонов нарушен, что создает избыток андрогенных гормонов, приводящий к вирилизму. В 90% случаев причина патологии - дефицит 21-гидроксилазы, отмечаемый у 0,01% населения. Выделяют вирилизирующую и сольтеряющую формы заболевания.

- **Вирилизирующая форма.** За счет гиперплазии коры выявляют нормальный или несколько пониженный уровень кортизола в сочетании со значительным ростом уровня тестостерона. В результате у девочек происходит увеличение клитора, увеличение и сращение больших половых губ (ложный гермафродитизм), вирилизация, отсутствие менструаций, а у мальчиков - макрогонитосомия. У детей отмечают ускоренный рост, избыточное развитие скелетных мышц, раннее оволосение по мужскому типу. Ускоренное созревание костей приводит к преждевременной остановке роста ребенка к 10-12 годам, в результате дети остаются низкорослыми.

- **Сольтеряющая форма** бывает в 10% случаев, как правило, у носителей HLA-Bw47 и протекает очень тяжело, что связано с полным отсутствием названного фермента. У больных возникает не только вирилизм, но и значительные электролитные нарушения (дефицит натрия и хлоридов из-за их усиленного выведения с мочой), обусловленные дефицитом альдостерона. Без заместительной гормональной терапии заболевание быстро заканчивается летальным исходом.

Дефицит 11 β -гидроксилазы составляет примерно 5-8% случаев адреногенитального синдрома. Возникает избыточная продукция 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона, обладающих выраженным минералкортикоидным эффектом, что приводит помимо вирилизации к стойкой артериальной гипертензии, гипокалиемии и гиперпигментации кожи. Правильное и своевременное лечение глюкокортикоидами (как и при вирилизирующей форме недостаточности 21-гидроксилазы) обеспечивает нормальное физическое и половое развитие.

Дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы нарушает синтез стероидных гормонов на самых ранних этапах. Отмечают полное отсутствие кортизола и альдостерона при незначительном образовании

андрогенов. Заболевание протекает тяжело, по типу сольтеряющей формы без вирилизации у девочек или с ложным гермафродитизмом у мальчиков, и, как правило, быстро заканчивается смертью.

Дефицит 17 α -гидроксилазы бывает редко. Возникает нарушение синтеза кортизола и других 17-гидроксикортикостероидов, а также эстрогенов и андрогенов. У больных развиваются артериальная гипертензия, мужской псевдогермафродитизм, задержка полового развития у девочек, отсутствие подмышечного и лобкового оволосения, гипокалиемия. Если заболевание не было выявлено в неонатальном периоде, возможно восприятие мальчиков как девочек. Это связано с формированием у них внешне нормальных женских половых органов, тогда как яички остаются в брюшной полости или паховых каналах.

Дефицит 18-гидроксилазы нарушает образование альдостерона. Болезнь протекает по типу сольтеряющей формы (но без артериальной гипертензии) и заканчивается быстрым летальным исходом. Синтез кортизола не нарушен, поэтому гиперплазии ретикулярной зоны надпочечников и гиперпродукции адреналовых гормонов не происходит.

Редко встречаются дефицит 20,22-десмолазы, затрудняющий образование активных форм стероидных гормонов (альдостерона, кортизола, андрогенов) из холестерина. Формируется врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников (синдром Прадера), когда клетки коркового слоя переполнены липидами (холестерином и его эфирами). Отмечают развитие наружных половых органов по женскому типу у мальчиков и вирилизацию у девочек. Заболевание протекает тяжело, обычно заканчивается летальным исходом уже в первые дни после родов.

Снижение функции коры надпочечников

Снижение функции коры надпочечников (гипокортицизм) вызвано поражением не менее 80-90% коркового слоя обоих надпочечников, может быть врожденным и приобретенным, первичным и вторичным, острым (адреналовый криз) и хроническим (болезнь Аддисона).

Врожденная гипоплазия надпочечников

Врожденная гипоплазия надпочечников - тяжелое аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое мутацией гена DAX-1 хромосомы 10 и проявляющееся у новорожденных в виде сольтеряющей формы.

Первичная острая недостаточность

Первичная острая недостаточность коркового слоя бывает редко, например, при стрессе у больных с хроническим гипoadренализмом, после быстрой отмены глюкокортикоидов у больных, длительно их получавших, в результате кровоизлияния с массивным разрушением надпочечников (ДВС-синдром с геморрагическим инфарктом надпочечников), при выраженной гипоксии новорожденного, бактериальных инфекциях (*синдром Уотерхауса-Фридерик-сена*), обширных ожогах и др. Синдром Уотерхауса-Фридериксена возникает вследствие обширного двустороннего кровоизлияния в надпочечники. Это бывает, как правило, у маленьких детей при менингококковой инфекции, дифтерии, сепсисе, в исключительных случаях при других бактериальных инфекциях. Значительное повышение температуры до 41,5 °C, тошнота, рвота, выраженная мышечная слабость сопровождаются быстро прогрессирующей артериальной гипотонией. Отмечают петехиальную сыпь со сливающимися элементами. Почти полное отсутствие катехоламинов вызывает паретическое расширение сосудов, поэтому на подлежащих частях тела формируются прижизненные трупные пятна - цианотические участки, пропитанные кровью. Быстро наступающая кома заканчивается обычно смертью.

Болезнь Аддисона

Заболевание в 50-65% случаев обусловлено поражением надпочечников циркулирующими цитоплазматическими антителами. Это наблюдают обычно у женщин в возрасте 20-50 лет с антигенами HLA-DR3, DR4, а также как один из признаков синдрома множественной эндокринной неоплазии. Клинические признаки: общая слабость, быстрая утомляемость, анорексия, тошнота, рвота, похудание, артериальная гипотония, гипогликемия и системный меланоз. Надпочечники уменьшены в размерах, склерозированы, атрофичная кора состоит из мелких клеток, содержащих липофусцин и небольшое количество липидов. Характерна лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью макрофагов. Мозговое вещество не поражено.

- **Туберкулезное или метастатическое поражение надпочечников** также может вызвать болезнь Аддисона. Двусторонний туберкулезный адреналит возникает при генерализации инфекции. Поражение не только коркового, но и мозгового вещества проявляется резким снижением синтеза всех гормонов надпочечников. Метастазы опухолей (рак легкого, желудка, молочных желез, меланомы) редко приводят к хронической надпочечниковой недостаточности вследствие, как правило, одностороннего поражения желез. Это позволяет сохранным отделам компенсировать выработку недостающих гормонов.
- **Амиллоидоз или гемохроматоз** с поражением надпочечников в отдельных случаях могут быть причиной хронического гипoadренализма.

Вторичный гипокортицизм

Вторичный гипокортицизм развивается при вненадпочечниковых заболеваниях, приводящих к дефициту АКТГ. Это опухоли, воспаление, инфаркты, кровоизлияния, рентгеновское облучение гипоталамуса и гипофиза, длительная глюкокортикоидная терапия. Недостаток кортизола и андрогенов при нормальном или незначительно уменьшенном количестве альдостерона приводит к атрофии коры надпочечников, тогда как мозговое вещество почти не изменено.

Заболевания мозгового слоя надпочечников

Феохромоцитома - редкая опухоль, приводящая к увеличению синтеза катехоламинов (особенно норадреналина) обычно кризового характера (при психоэмоциональном возбуждении, интенсивной физической нагрузке, приеме лекарственных препаратов). Иногда возможна вненадпочечниковая локализация опухоли в аортальной параганглии, ганглии брюшной и грудной полостей, шеи. Одностороннее новообразование развивается преимущественно у женщин старше 40 лет, хотя при наследственных синдромах возможна двусторонняя локализация, как правило, у детей и мужчин. Плотная опухоль диаметром до 5 см, массой от 1 до 4000 г бледно-серого или коричневого цвета, часто с участками кровоизлияний, некроза и кистами состоит из зрелых медуллярных клеток с базофильной цитоплазмой, содержащей секреторные гранулы. Примерно в 10% случаев (особенно при вненадпочечниковой локализации) возможно развитие злокачественной феохромоцитомы. Для нее свойственны большой клеточный полиморфизм, инфильтрирующий рост, метастазы в лимфатические узлы, печень, легкие, кости.

У больных феохромоцитомой отмечают артериальную гипертензию с кризами, снижение массы тела, тахикардию, головную боль, нарушения зрения, бледность и мраморность кожных покровов, тремор, повышенную потливость. Частые осложнения феохромоцитомы: инфаркт миокарда, инсульт, асистолия. Возможен ишемический колит, а также шок и внезапная смерть при наркозе.

БОЛЕЗНИ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Основные заболевания эпифиза - опухоли, называемые пинеаломами. Это редкие гормональноактивные новообразования, приводящие за счет синтеза мелатонина и серотонина к задержке полового развития и гипогонадизму.

Пинеалоцитома - доброкачественная, медленно растущая опухоль, бывает в основном у взрослых. Состоит из крупных базофильно-окрашенных клеток (пинеалоцитов).

Пинеобластома - злокачественная опухоль, развивающаяся у молодых людей в виде мягкого крошащегося узла с участками кровоизлияний и некрозов, прорастающего в окружающие ткани (гипоталамус, средний мозг). Гистологически новообразование построено из крупных атипичных клеток и напоминает медуллобластому. Метастазирует пинеобластома в пределах ЦНС по ликворным путям.

В шишковидной железе также находят опухоли из эмбриональных зародышевых клеток, имеющие строение гермином (напоминают семиному яичка или дисгерминому яичника). Возможно развитие тератомы.

ЗАБОЛЕВАНИЯ APUD-СИСТЕМЫ

Заболевания APUD-системы получили название апудопатии. Наибольшее значение как самостоятельная патология имеют опухоли APUD-системы (**апу-домы**) - инсулинома, гастринома, медуллярный рак щитовидной железы, кар-циноид и др.

Карциноид - наиболее частое (свыше 55% всех апудом) полиэндокринное новообразование из энтерохромаффинных клеток. Оно может быть обнаружено в кишечнике (особенно аппендиксе), поджелудочной железе, бронхах, желчевыводящих путях, реже в других органах. Опухоль диаметром до 2 см, желтоватая или белесоватая, построена из мономорфных округлых или полигональных клеток со светлой цитоплазмой, мелкой эозинофильной или буровато-красной зернистостью, небольшим округлым ядром. Структуры клетки расположены в виде тяжей, гнездных комплексов. Опухоль потенциально злокачественна. Карциноид секретирует главным образом серотонин, в меньших количествах - брадикинин, 5-гидрокситриптофан, простагландины, вазоин-тестинальный пептид, гистамин. Эти циркулирующие медиаторы вызывают у больных, особенно при наличии метастазов в печень, легкие, карциноидный синдром. Его классическая триада - «приливы» и гиперемия, понос, поражение сердца и сосудов.

У больных карциноидным синдромом возможны приступы стенокардии, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, карциноидная кардиопатия. При этом виде кардиопатии в правых отделах сердца вследствие прямого действия серотонина образуются молочно-белые карциноидные бляшки (эндокардиальный фиброз) с возможным развитием недостаточности трехстворчатого клапана. Эти бляшки видны также во внутренней оболочке крупных вен. Левые отделы сердца и артерии бывают поражены редко. Размеры сердца слегка увеличены. В миокарде отмечают отек, жировую дистрофию, мелкие очаги некроза кардиомиоцитов, диффузный мелкоочаговый кардиосклероз. У больных часто наблюдают приступы бронхоспазма, пеллагроподобные поражения кожи из-за дефицита триптофана, поглощаемого опухолью, артропатии, нарушение толерантности к глюкозе.

МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ

К этой патологии относят ряд генетических заболеваний, наследуемых по аутосомно-доминантному типу и проявляющихся множеством опухолей или гиперплазий в различных железах внутренней секреции с разнообразными эндокринными и метаболическими нарушениями. Риск развития синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) у ребенка в семье больных превышает 75%. Однако возможно и спонтанное возникновение, вызванное мутациями в половых или соматических клетках. Выделяют следующие синдромы:

• **МЭН 1-го типа** (синдром Вермера) обнаруживают независимо от пола наиболее часто в возрасте 20-40 лет. Патологию связывают с мутацией

гена супрессии опухолей 11q13, кодирующего менин, - белок - регулятор пролиферации клеток - производных нервного гребешка. При дефиците менина отмечают гиперплазию, а при отсутствии - опухолевую трансформацию этих клеток. Кроме того, характерно повышение уровня фактора роста фибробластов, стимулирующего пролиферацию клеток околощитовидных желез. МЭН 1-го типа имеет следующие признаки.

- Гиперплазия околощитовидных желез (у 95% пациентов), вызывающая гиперпаратиреоз с выраженной гиперкальциемией. Гипер-паратиреоз, рецидивирующий после резекции околощитовидных желез, - ведущее, часто первое проявление синдрома.

- Гиперплазия или опухоли (доброкачественные и злокачественные) аденогипофиза (у 50%) с повышением уровня пролактина, соматотропного гормона, АКТГ.

- Опухоли островковых клеток поджелудочной железы (у 50%) - инсу-линома, глюкагонома, гастринома, ВИПомы.

- Вторичная гиперплазия или опухоли надпочечников (у 40%) без гиперсекреции глюкокортикоидов.

- Аденома щитовидной железы (у 20%, редко с тиреотоксикозом), коллоидный зоб, зоб Хашимото.

• **МЭН 2 (или 2 а) типа** (синдром Сиппла) связан с наблюдаемой у 95% пациентов точечной мутацией протоонкогена *c-ret* (10q11), кодирующего рецептор нейротропного фактора - регулятора пролиферации и дифференцировки клеток - производных нервного гребешка. В результате возникает активация тирозинкиназы и трансформация нейроэктодермальных клеток. У пациентов выявляют следующую патологию.

Источник KingMed.info

- Медуллярный рак щитовидной железы (у всех больных) с увеличением уровня кальцитонина, реже АКТГ, серотонина.
- Феохромоцитома (у 70%) - обычно двусторонняя, локализация в надпочечниках или параганглиях.
- Гиперплазия околощитовидных желез (у 50%) с гиперпаратиреозом.
- Первичный амилоидоз кожи с красно-коричневыми пятнами между лопатками или на голеньях, сопровождаемыми мучительным зудом (в отдельных случаях).
- Болезнь Гиршпрунга - врожденный мегаколон и аганглиоз толстой кишки (наблюдает редко).
- **МЭН 3** (или 2 б) типа (впервые описан Шимке) возникает, как правило, в юношеском возрасте. Заболевание очень похоже на предыдущее состояние, прогрессирует медленно, поэтому гормонально-метаболические нарушения проявляются поздно. Наблюдаемые изменения следующие.
- Медуллярный рак щитовидной железы (у всех больных).
- Феохромоцитома (у трети больных).
- Множественные невромы (ганглионевромы) кожи и слизистых оболочек губ, век, языка, ЖКТ, мочевого пузыря (у 95%).
- Гиперплазия паращитовидных желез с гиперпаратиреозом (у 5%).
- Марфаноподобное состояние - мегаколон, дивертикулы кишечника, воронкообразная грудь, конская стопа, мышечная слабость, кифоско-лиоз, перерастяжимость суставов.
- Нарушения перистальтики кишечника (поносы, запоры). Продолжительность жизни пациентов при МЭН 2а достигает 60 лет, а при

МЭН 2б - 30-40 лет, что связано с более быстрым ростом опухолей, их выраженной склонностью к метастазированию и рецидивированию.

Контрольные вопросы

1. Значение инсулита в генезе сахарного диабета 1-го типа.
2. Антигены HLA-системы и сахарный диабет 1-го типа.
3. Амилин и сахарный диабет 2-го типа.
4. Морфологическая характеристика синдрома Киммельшталя-Уилсона.
5. Чем обусловлен синдром Золлингера-Эллисона?
6. Морфологические изменения при тиреоидите де Кервена.
7. Патогенез тиреоидита Хашимото.
8. Роль тиреостимулирующих Ig в генезе диффузного токсического зоба.
9. Особенности метастазирования фолликулярного рака щитовидной железы.
10. Отличия синдромов Шеена и Симмондса.
11. В чем разница болезни и синдрома Иценко-Кушинга?
12. Что такое синдром Вермера?

Список литературы

Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.

Патологическая анатомия: Национальное руководство / Гл. ред. М.А. Пальцев, Л.В. Кактурский, О.В. Зайратьянц. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

Источник KingMed.info

Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

Эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. С.Б. Шустова. - СПб.: СпецЛит, 2011.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВУЛЬВЫ

Вульва включает лоно, большие и малые половые губы, клитор и преддверие влагалища и гимен. Вульва покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием, за исключением преддверия влагалища и малых половых губ, покрытых неороговевающим эпителием.

Многие болезни вульвы относятся к дерматологическим заболеваниям, которые могут возникать и на других участках кожного покрова (ограниченный нейродермит, атрофический лишай и др.). Также в вульве встречаются различные гистологические варианты невусов и меланом.

Папиллярная гидраденома - наиболее частая доброкачественная опухоль вульвы. Это опухоль из эпителия апокриновых потовых желез, она имеет вид четко отграниченного подкожного узла диаметром 0,5-1 см. Микроскопически опухоль состоит из сосочков, трубочек и ацинусов, выстланных призматическим эпителием, содержит также миоэпителиальные клетки.

Вестибулярная папиллома развивается в области преддверия влагалища и представляет собой сосочковые выросты рыхлой соединительной ткани, покрытые многослойным плоским неороговевающим эпителием. Может быть множественной.

Остроконечные кондиломы часто бывают множественными и поражают одновременно, кроме вульвы, кожу промежности и перианальной зоны. Образования представлены сосочковыми разрастаниями фиброзной стромы с многочисленными сосудами, покрытой многослойным плоским эпителием с акантозом, гиперплазией парабазального слоя, койлоцитозом, пара- и гиперкератозом. В подлежащей соединительной ткани определяется хроническая воспалительная инфильтрация. Опухоль вызывает вирус папилломы человека (ВПЧ) 6-го, 11-го, реже других типов.

Предраковые процессы

Интраэпителиальная неоплазия вульвы характеризуется нарушением созревания ее эпителия и появлением в нем признаков атипии. Клетки пролиферируют, ядра становятся гиперхромными, содержат крупные четкие ядрышки. Для эпителиального пласта характерны акантоз, пара- и гиперкератоз. Развитие интраэпителиальной неоплазии связывают с действием ВПЧ, чаще - 16-го типа.

Злокачественные опухоли вульвы

Плоскоклеточный рак - наиболее частая злокачественная опухоль вульвы. Нередко его развитию предшествует интраэпителиальная неоплазия. Обычно рак сопровождается появлением язвы в области половых губ или клитора. Микроскопически рак чаще неороговевающий, может иметь разную степень дифференцировки. **Базально-клеточный рак** встречается реже; он может иметь различные варианты роста. **Рак бартолиниевых желез** развивается обычно у женщин старше 50 лет. Опухоль обладает выраженным инфильтративным ростом. Микроскопически может иметь строение аденокарциномы, плоскоклеточного, аденоидно-кистозного и других гистологических вариантов рака.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЛАГАЛИЩА

Влагалище начинается за девственной плевой и заканчивается сводами у шейки матки. Стенка влагалища состоит из слизистой оболочки, мышечного слоя и адвентиция. Слизистая оболочка представлена многослойным плоским неороговевающим эпителием.

Вагиниты (кольпиты) - воспалительные заболевания влагалища. Развиваются вследствие инфицирования хламидиями, ВПЧ, гонококками, грибами, трихомонадами.

Доброкачественные опухоли влагалища и опухолеподобные процессы

Плоскоклеточная папиллома влагалища обычно множественная, по своему строению аналогична папилломе вульвы и шейки матки.

Остроконечная кондилома имеет такое же строение, как и в вульве.

Аденоз характеризуется наличием в стенке влагалища желез и кист (в норме железистый эпителий во влагалище отсутствует). Обусловлен персистенцией мюллеровского эпителия. Повышенная частота аденоза наблюдалась у девочек, матери которых во время беременности применяли диэтилstilbэстрола (с целью лечения угрозы прерывания беременности). Микроскопически характеризуется наличием цилиндрического эпителия, напоминающего эпителий цервикального канала, эндометрия или маточных труб, который покрывает поверхность слизистой оболочки или формирует железы.

Мюллерова папиллома характеризуется сосочковыми выростами соединительной ткани, выстланными кубическими эпителиоцитами мюллерова типа. Встречается у детей и молодых женщин. Опухоль доброкачественная, но может рецидивировать.

Предраковые процессы

Интраэпителиальная неоплазия влагалища имеет те же признаки, что интраэпителиальная неоплазия вульвы и шейки матки (см. ниже). В большинстве случаев развитие интраэпителиальной неоплазии влагалища связано с папилломавирусом человека.

Злокачественные опухоли влагалища

Плоскоклеточный рак является наиболее частой злокачественной опухолью влагалища. Опухоль может расти экзо- и эндофитно, нередко изъязвляется. Проявляется влагалищными кровотечениями, по мере прогрессирования инвазии присоединяются боли и расстройства мочеиспускания. Микроскопическая картина аналогична плоскоклеточному раку других локализаций; чаще наблюдается неороговевающий вариант.

Аденокарцинома влагалища по строению сходна с аденокарциномой эндометрия и шейки матки. Встречается относительно редко, суммарно составляя не более 10% всех злокачественных эпителиальных опухолей влагалища.

Светлоклеточная аденокарцинома влагалища возникает у молодых женщин (средний возраст пациенток - 20 лет). В большинстве случаев ее развитие связано с приемом диэтилstilbэстрола (см. выше). Опухоль состоит из характерных светлых клеток, содержащих гликоген, и клеток вида обивочных гвоздей.

Эмбриональная рабдомиосаркома возникает почти исключительно у девочек до 5-летнего возраста. Опухоль имеет вид гроздевидных масс, выступающих в просвет влагалища. Она развивается из мезенхимальных клеток собственной пластинки слизистой оболочки влагалища. Микроскопически представлена миксоидной стромой и камбиальным слоем клеток с мелкими гиперхромными ядрами и эозинофильной цитоплазмой. Течение опухоли агрессивное, она быстро прорастает соседние органы, дает лимфогенные и гематогенные метастазы.

Меланома относительно часто развивается во влагалище. Микроскопическая картина опухоли такая же, как в меланоме других локализаций.

БОЛЕЗНИ ШЕЙКИ МАТКИ

Цервикальная эктопия

Шейка матки делится на влагалищную часть, выстланную многослойным плоским эпителием, и цервикальный канал, выстланный однослойным цилиндрическим эпителием. Граница соединения между многослойным и однослойным эпителием при определенных условиях может не совпадать с линией отверстия канала шейки матки, а смещается на влагалищную часть (рис. 20.1). Участки, покрытые однослойным эпителием отличаются по виду от серого многослойного эпителия влагалищной части шейки, имеют красный цвет, так как под тонким слоем клеток просвечивает богатый сосудами подэпителиальный слой. В связи с этим такие участки раньше называли эрозией (псевдоэрозией), что не соответствует сущности процесса. В участках цервикальной эктопии может происходить замена однослойного эпителия на многослойный путем врастания многослойного эпителия под однослойный или путем плоскоклеточной метаплазии. Область между старой границей многослойного плоского и железистого эпителия и вновь образованной границей называют зоной трансформации, именно эта зона чаще всего служит источником развития предраковых изменений и рака.

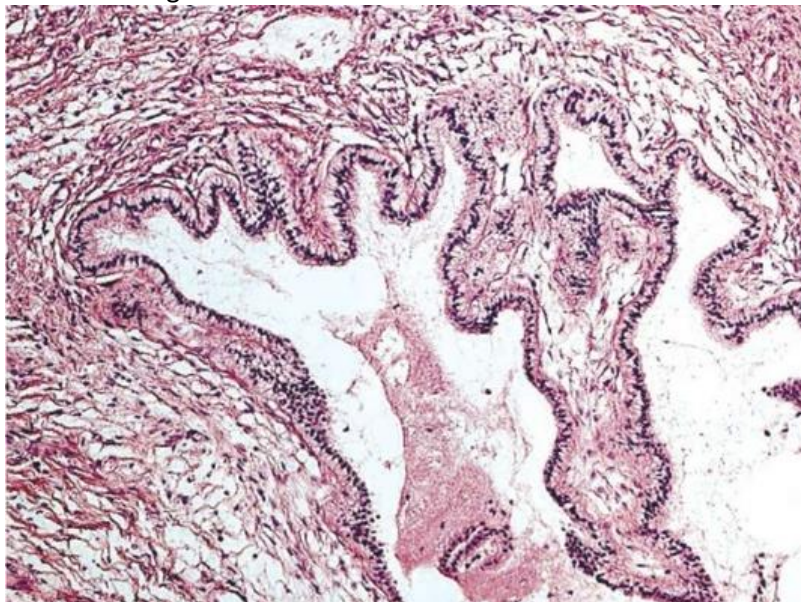


Рис. 20.1. Цервикальная эктопия

Воспалительные заболевания шейки матки (цервициты)

Эти болезни могут быть вызваны разнообразными возбудителями, чаще - хламидиями, ВПГ, ВПЧ, гонококками, трихомонадами, грибами рода *Candida*.

Острый цервицит

Острый цервицит характеризуется отеком и полнокровием шейки, наличием гнойных выделений. Микроскопически отмечается выраженная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, отек, полнокровие. Часто воспаление сопровождается дистрофией и некрозом эпителиоцитов с формированием истинной эрозии. Эрозии, как правило, быстро заживают, на их месте развивается грануляционная ткань, покрытая многослойным плоским эпителием.

Хронический цервицит

Хронический цервицит характеризуется лимфомакрофагальной инфильтрацией подэпителиальной ткани, часто с примесью плазматических клеток. При интенсивном воспалении инфильтрат может распространяться на эпителиальный слой. В эпителии могут развиваться признаки акантоза, гиперкератоза, клеточного полиморфизма. Хронический цервицит трудно поддается терапии.

Полип эндоцервикса

Полип эндоцервикса часто протекает бессимптомно, но может сопровождаться выделениями из цервикального канала. Он образуется вследствие очаговой гиперплазии эндоцервикса, микроскопически представлен фиброзной тканью и эндоцервикальными железами в разном соотношении. В ножке полипа обнаруживаются многочисленные кровеносные сосуды. Полип выстлан эн-доцервикальным эпителием, в котором может наблюдаться плоскоклеточная метаплазия. В строме почти всегда обнаруживают воспалительную инфильтрацию. Малигнизация эндоцервикальных полипов происходит крайне редко.

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (цервикальная интраэпителиальная неоплазия, дисплазия)

В шейке матки, особенно часто в зоне трансформации, может развиваться пролиферация многослойного плоского эпителия с нарушением созревания клеток и развитием клеточной атипии. Такие изменения традиционно обозначают термином дисплазия (легкая, умеренная, тяжелая) и рак *in situ*. Подобные изменения в шейке матки, было принято обозначать как цервикальная интраэпителиальная неоплазия (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). В настоящее время предпочтительным является термин «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение» (*squamous intraepithelial lesion* - SIL) с выделением двух степеней - низкой (*low-grade* - LSIL) и высокой (*high-grade* - HSIL).

Не вызывает сомнения связь CIN, SIL с папилломавирусом. Разные типы папилломавируса обладают различным злокачественным потенциалом. Шейка матки может быть инфицирована более чем 40 типами папилломавируса с разным биологическим поведением. Наиболее часто встречающиеся серотипы 6 и 11 обладают низким онкогенным потенциалом и преимущественно встречаются при LSIL, а серотипы 16 и 18 обладают высоким онкогенным потенциалом и характерны для HSIL и плоскоклеточного рака шейки матки.

На начальных этапах папилломавирусной инфекции вирусные частицы располагаются эписомально. В дальнейшем они встраиваются в геном клеток многослойного плоского эпителия, что наиболее характерно для вирусов из групп высокого риска. При этом продуцируются белки E6 и E7, инактивирующие гены *p53* и *Rb*, что приводит к бесконтрольной клеточной пролиферации и индуцирует многоступенчатый мутагенез с тяжелой геномной нестабильностью.

Под микроскопом SIL характеризуется усилением пролиферации и нарушением дифференцировки многослойного плоского эпителия с появлением клеточной атипии. Проллиферация начинается в базальном и парабазальном слоях с появления в них незрелых клеток, проникающих с разной интенсивностью в промежуточный и поверхностный слои. Митотическая активность повышена, могут наблюдаться атипичные митозы. Нарушение созревания проявляется потерей полярности и дезорганизацией клеток. Ключевым признаком SIL является клеточная атипия, которая характеризуется повышением ядерно-цитоплазматического отношения, гиперхромностью и полиморфизмом ядер с неравномерным распределением хроматина. Второй вариант из-

менений клеток при SIL отражает цитопатический эффект папилломавируса на многослойный плоский эпителий. Клетки, пораженные папилломавирусом, приобретают характерный вид. Ядро крупное, гиперхромное, с грубыми глыбками хроматина. Ядерная мембрана клеток утолщена, неправильной формы. Вокруг ядра определяется широкий ободок просветленной цитоплазмы. Пораженные клетки называют **койлоцитами** (рис. 20.2). Следует, однако, помнить, что при прогрессировании папилломавирусной инфекции при встраивании вирусных частиц в геном клетки признаки койлоцитоза исчезают.

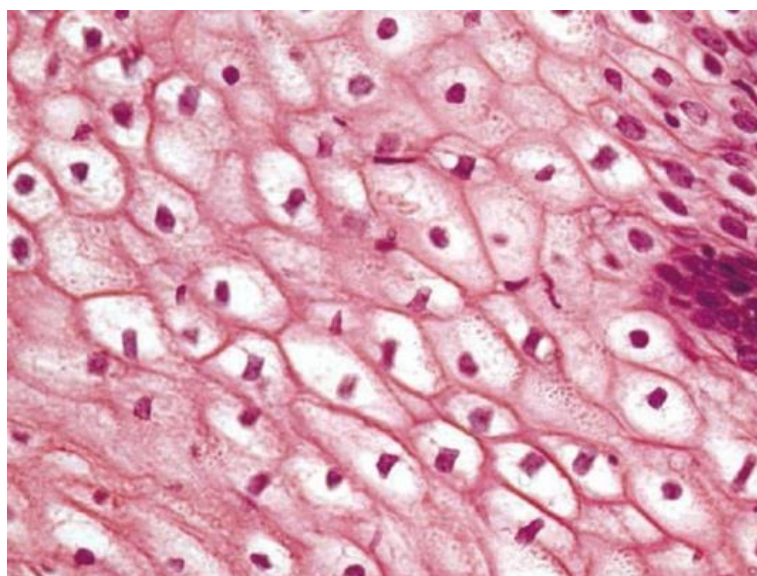


Рис. 20.2. Эпителий шейки матки с койлоцитозом. Окраска гематоксилином и эозином

LSIL характеризуется койлоцитозом, пролиферацией базального и параба-зального слоев без выраженных признаков клеточной атипии и аномальных митотических фигур. HSIL диагностируется при вовлечении средней и верхней третей эпителиального пласта, выраженных признаков клеточного атипизма, увеличения числа митозов, появления атипичных митотических фигур.

Рак шейки матки

Рак шейки матки по частоте занимает 2-3-е место среди злокачественных опухолей у женщин. При данной локализации рака профилактика, ранняя диагностика и лечение позволяют значительно снизить заболеваемость и смертность.

Рак шейки матки практически никогда не развивается в неизменной шейке, его развитию предшествует SIL.

Микроинвазивный рак диагностируется на основании гистологического исследования, характеризуется появлением тяжелой атипизированного эпителия ниже базальной мембраны с максимальной глубиной инвазии не более 5 мм и с горизонтальным распространением не более чем на 7 мм (стадия 1A).

Эпителий, расположенный выше базальной мембраны, обычно имеет признаки HSIL. Возможна инвазия в кровеносные и лимфатические сосуды. В строме отмечаются пролиферация фибробластов, воспалительная инфильтрация и отек.

Инвазивный плоскоклеточный рак наиболее часто развивается в возрастном отрезке от 45 до 55 лет. Различают 2 основных гистологических варианта плоскоклеточного рака - ороговевающий и неороговевающий. По степени дифференцировки выделяют высоко-, умеренно и низкодифференцированный плоскоклеточный рак. Под микроскопом для плоскоклеточного ороговевающего рака характерно образование опухолевыми клетками кератогиалиновых гранул, формирование «раковых жемчужин». Митозы относительно редки. В неороговевающем плоскоклеточном раке клетки опухоли обычно овальные или полигональные, с эозинофильной цитоплазмой. Ядра могут быть относительно мономорфными или иметь выраженный полиморфизм. Межклеточные мостики обычно не определяются. Часты митозы, в том числе атипичные.

Характер роста опухоли может быть экзофитным (папилломатозным или полипоидным), а также эндофитным (инфильтративным или язвенным). Форма роста опухоли во многом определяет особенности клинического течения болезни. Опухоль сопровождается кровянистыми выделениями из влагалища, она обычно быстро прорастает окружающую шейку матки клетчатку, мочевой пузырь, прямую кишку. Образуются влагалищно-прямокишечные и влагалищно-пузырные свищи, которые приводят к развитию септических осложнений.

Метастазирует рак шейки матки как лимфогенно, так и гематогенно. Поражаются лимфатические узлы малого таза, забрюшинные, ретроградно - паховые лимфатические узлы. Гематогенные метастазы наиболее часто обнаруживаются в легких, печени, костях. Возможны также имплантационные метастазы с развитием карциноматоза брюшины.

БОЛЕЗНИ ТЕЛА МАТКИ

Эндометрий состоит из желез, покровного эпителия и стромы. В нем выделяют 2 слоя: функциональный и базальный. Базальный слой располагается непосредственно на миометрии, имеет относительно плотную строму, богатую сосудами, его структуры являются основой для регенерации слизистой оболочки после менструации. Функциональный слой находится под непосредственным влиянием половых гормонов и ежедневно подвергается изменениям. Продолжительность менструального цикла составляет обычно 25-30 дней. Первая фаза менструального цикла - **фаза пролиферации**, в эту фазу происходит пролиферация эндометриальных желез, обусловленная действием эстрогенов. **Фаза секреции** развивается после овуляции и определяется действием прогестерона. Характерным признаком данной фазы является появление в клетках секреторных вакуолей, содержащих гликоген, а затем выделение секрета, содержащего гликоген и кислые гликозаминогликаны, в просвет желез. Одновременно с гормонально обусловленной перестройкой эпителиальных структур происходят существенные изменения в строме (рост спиральных артерий, децидуоподобные изменения, лейкоцитарная инфильтрация). При нормальном менструальном цикле изменения эндометрия имеют четкую последовательность, что позволяет выделять в каждой фазе 3 стадии - раннюю, среднюю и позднюю. Фаза секреции сменяется **фазой менструального кровотечения**, которая, в свою очередь, делится на стадии десквамации и регенерации.

Нарушения в четкой последовательности изменений слизистой оболочки матки приводят к патологии менструального цикла (**дисменорея**), избыточным кровотечением во время менструации (**меноррагия**), а также кровотечениям из матки, не связанным с менструальным циклом (**метроррагия**). Серьезным проявлением патологии менструального цикла является бесплодие. Нарушения в циклической секреции гормонов могут развиваться при патологии ЦНС, гипофиза, гипоталамуса, надпочечников, однако наиболее часто они связаны непосредственно с патологией яичников.

Маточные кровотечения, обусловленные нарушением нормальных циклических изменений эндометрия, называют **дисфункциональными**. Дисфункциональные кровотечения могут быть связаны с нарушением как пролиферативной, так и секреторной фаз менструального цикла. Наиболее частые причины их - ановуляторные циклы, недостаточность желтого тела, персистенция желтого тела, атрофия эндометрия.

Эндометрит

Инфицирование слизистой оболочки матки может происходить восходящим путем (через цервикальный канал), нисходящим (из маточных труб при их воспалении) и гематогенным путем.

Острый эндометрит чаще развивается после родов или аборта, он сопровождается болезненностью матки, повышением температуры, серозными или гнойными выделениями из половых путей. Микроскопически определяется инфильтрация слизистой оболочки полиморфно-ядерными лейкоцитами, нередко сопровождающаяся массивным некрозом тканей.

Хронический эндометрит, как правило, не имеет выраженной клинической симптоматики, однако может сопровождаться дисменореей и бесплодием. Микроскопический диагноз хронического эндометрита основан на выявлении в ткани эндометрия лимфомакрофагальной инфильтрации и плазматических клеток, склероза стромы и стенок сосудов.

Гиперплазия эндометрия

При гормональном дисбалансе в условиях относительного или абсолютного преобладания эстрогенов в эндометрии могут развиваться гиперпластические изменения, некоторые варианты которых являются предраковыми. Основные клинические проявления гиперплазии эндометрия - маточные кровотечения, чаще в пре- и постменопаузе. Матка в большинстве случаев увеличена, эндометрий утолщен. Характерен обильный соскоб. Основным методом для определения характера гиперпластических процессов является морфологический - исследование гистологических препаратов соскобов эндометрия.

Различают несколько вариантов гиперплазии эндометрия, риск малигнизации при которых существенно отличается, следовательно, отличается и тактика лечения больных.

- Простая гиперплазия эндометрия характеризуется образованием в слизистой оболочке матки многочисленных желез различной формы и величины, неравномерно распределенных в строме (рис. 20.3). Эпителий желез с признаками пролиферации. Нередко наблюдается кистозное расширение желез. Строма богата фибробластами, в ней относительно много лимфоцитов и нейтрофилов, характерно полнокровие сосудов, наличие в них тромбов. Простая гиперплазия обычно регрессирует самостоятельно или после выскабливания эндометрия.

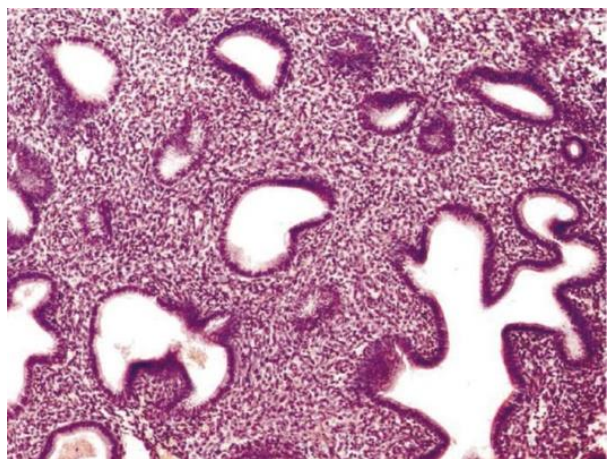


Рис. 20.3. Простая железистая гиперплазия эндометрия. Окраска гематоксилином и эозином

- Сложная (аденоматозная) гиперплазия эндометрия характеризуется более извитыми железами, количество стромы между ними уменьшается. Выстилка желез многорядная, местами - многослойная, однако клетки имеют одинаковые размеры и форму, и сохраняется их ориентация по отношению к базальной мембране. Риск развития рака при данной форме гиперплазии составляет около 3%.

- Простую атипическую гиперплазию диагностируют при наличии ветвящихся желез, выстланных двухили многоядным эпителием, местами образующим сосочковые выросты. Ядра эпителиальных клеток гиперхромные, цитоплазма скудная. Строма местами плотная, с избыточным содержанием коллагеновых волокон, местами отечная. Риск малигнизации 8%.
- Сложная атипическая гиперплазия эндометрия характеризуется наличием причудливого вида желез, расположенных близко друг к другу («спинка к спинке»). Эпителиальные клетки теряют полярность и комплексность, ядра их разной величины и формы, с неравномерным распределением хроматина. Видны многочисленные митозы, в том числе патологические. Строма скудная. Риск развития рака при данной форме гиперплазии составляет 30%.

В настоящее время предлагается выделять лишь две формы гиперплазии - с атипией и без атипии, однако описанная выше классификация по-прежнему широко используется.

Рак эндометрия

Рак эндометрия - одна из наиболее частых злокачественных опухолей женщин. Заболеваемость раком эндометрия возрастает в перименопаузе, когда появляются ановуляторные циклы - развитие фолликула не завершается овуляцией, следовательно, не образуется желтого тела, продуцирующего прогестерон. При этом в организме женщины развивается относительная гипоэстрогения. Риск развития рака эндометрия повышен у небеременовавших и нерожавших женщин, при ожирении, сахарном диабете, при приеме эстрогенсодержащих препаратов и эстрогенпродуцирующих опухолях яичников. Средний возраст больных около 63 лет. Развитию рака эндометрия в описанных случаях предшествуют гиперпластические процессы в эндометрии. Вторым вариантом рака эндометрия развивается у женщин с нормальной менструальной функцией, ранней менопаузой, характеризуется низкой степенью дифференцировки, ранней глубокой инвазией в миометрий и плохим прогнозом.

Опухоль обычно растет экзофитно, образуя полипообразные выросты в полость матки, реже - диффузно поражает весь эндометрий и прорастает толщу миометрия. Наиболее частая гистологическая форма рака эндометрия - **эндометриодная аденокарцинома**, которая может быть высоко-, умеренно и низкодифференцированной. На ее долю приходится 85% всех случаев рака эндометрия. Возможно развитие эндометриодной карциномы с плоскоклеточной дифференцировкой. К более редким формам рака эндометрия относятся **муцинозная, серозная и светлоклеточная аденокарцинома**. Две последние формы рака имеют неблагоприятный прогноз.

Эндометриальные стромальные опухоли

Эндометриальный стромальный узелок представляет собой четко отграниченный эластичный желто-коричневый узел, который обычно располагается в миометрии, реже - в пределах эндометрия. Опухоль построена из клеток, идентичных стромальным клеткам нормального пролиферирующего эндометрия. Опухоль растет экспансивно, что является важным дифференциально-диагностическим признаком. Митотическая активность обычно низкая.

Эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности обычно представлена множественными узлами или червеобразными массами, пронизывающими миометрий. Под микроскопом строение опухоли почти такое же, как у стромального узелка. Отличается от последнего инвазивным характером роста с проникновением элементов опухоли в просвет кровеносных и лимфатических сосудов.

Эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности имеет вид множественных узлов, диффузно прорастает миометрий или полиповидно выступает в просвет матки. Микроскопически представлена округлыми или овальными клетками с умеренным полиморфизмом и гиперхроматозом ядер. Митозы многочисленные. Характерны очаги некроза и кровоизлияний. Инвазия и прорастание опухоли в сосуды выражены значительно. Прогноз при данном варианте саркомы крайне неблагоприятный.

Смешанные эпителиально-мезенхимальные опухоли

Смешанные эпителиально-мезенхимальные опухоли включают тесно связанные друг с другом эпителиальный и мезенхимальный компоненты. В зависимости от строения мезенхимального компонента эти опухоли могут быть гомологичными (при этом мезенхимальный компонент соответствует стро-

матки) и гетерологичными (в опухоли определяются элементы скелетной мышцы, хрящевой, фиброзной и других тканей). Встречаются опухоли, в которых оба компонента доброкачественные (аденофиброма, аденомиома). При сочетании доброкачественного эпителиального компонента и саркоматозной стромы опухоль называется аденосаркомой. Карциносаркома - смешанная опухоль, в которой оба компонента злокачественные. И наконец наиболее редкий вариант смешанной эпителиально-мезенхимальной опухоли - карци-нофиброма, в которой карцинома эндометрия сочетается с доброкачественным мезенхимальным компонентом.

Полип эндометрия

Полип эндометрия может протекать бессимптомно, но чаще обнаруживается при обследовании женщин с жалобами на маточные кровотечения. Чаще образуются в перименопаузе, но встречаются и в репродуктивном периоде, и в постменопаузе.

Полипы развиваются из очагов гиперплазии базального слоя эндометрия. Могут быть одиночными и множественными, их размеры варьируют от микроскопических до крупных, в редких случаях они могут занимать всю полость матки. Поверхность их желтовато-коричневая, блестящая, гладкая, иногда с изъязвлениями.

Под микроскопом полипы представлены фиброзной стромой с неравномерно расположенными в ней железами, нередко кистозно расширенными. Эпителий желез атрофичный или пролиферативного типа. В редких случаях эпителий желез может функционировать, и тогда в нем развиваются секреторные изменения, но они, как правило, слабо выражены. Характерным признаком полипа является наличие в его основании (ножке) толстостенных извитых сосудов с широким просветом (рис. 20.4). Если в строме полипа обнаруживаются гладкомышечные волокна, его называют **аденомиоматозным полипом**.

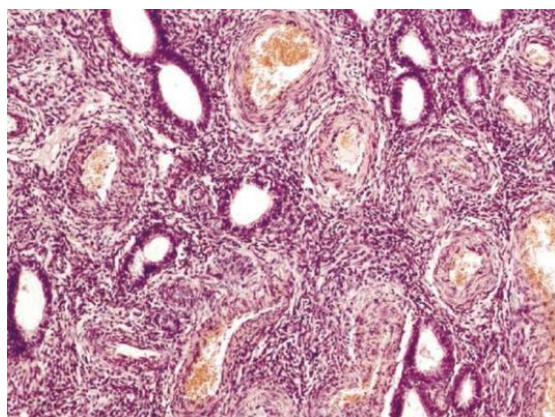


Рис. 20.4. Толстостенные сосуды в ножке железисто-фиброзного полипа эндометрия. Окраска гематоксилином и эозином

В полипах могут развиваться гиперплазия эндометрия, аденокарциномы, саркомы, однако малигнизация полипа наблюдается редко.

Лейомиома матки

Лейомиома матки - это доброкачественная опухоль из гладкомышечной ткани, является наиболее частой опухолью матки. Обычно миома встречается у женщин старше 35 лет. В возрасте до 18 лет миома встречается редко, в периоде постменопаузы опухоль обычно регрессирует.

Клиническая картина

Клинически миома матки характеризуется болевым синдромом, мено- и метроррагией, дисурическими расстройствами, запорами. Возможно осложненное течение беременности и родов. Спектр клинических проявлений значительно варьирует в зависимости от количества, размеров, расположения узлов.

Патогенез

Патогенез миомы не ясен, однако отмечена связь ее с заболеваниями и состояниями, сопровождающимися избытком эстрогенов, которые считаются главным стимулятором роста миоматозных узлов.

Миомы представляют собой единичные или множественные узлы округлой формы, четко отграниченные от остальной ткани миометрия, на разрезе они серовато-белые, волокнистого строения. Обычно миоматозные узлы располагаются в теле матки и области дна. В подавляющем большинстве случаев миома-тозные узлы множественные, при этом размеры узлов значительно варьируют.

Классификация

В зависимости от отношения к слоям матки выделяют субмукозные, субсерозные и интрамуральные лейомиомы.

Субмукозные узлы, развивающиеся в непосредственной связи со слизистой оболочкой, являются частым источником маточных кровотечений. Узлы, развивающиеся в области внутреннего зева, вызывают маточные сокращения, что может привести к раскрытию цервикального канала и выходу опухоли во влагалище. Такие опухоли быстро подвергаются некрозу и инфицированию. Субсерозные лейомиомы в основном связаны с телом матки широким основанием, но иногда могут иметь тонкую питающую ножку, тогда они очень подвижны. Их ножка часто подвергается перекруту, что приводит к некротическим изменениям в узлах.

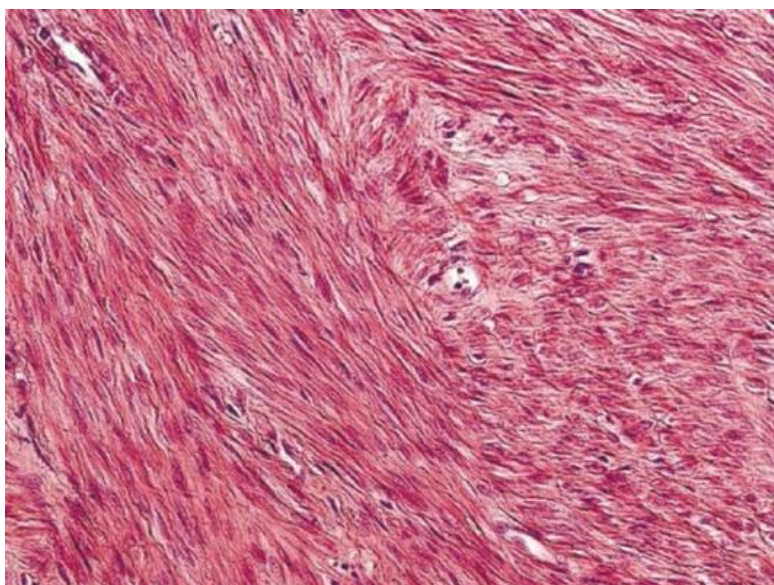


Рис. 20.5. Лейомиома. Окраска гематоксилином и эозином

Лейомиома состоит из идущих в разных направлениях пучков гладкомышечных клеток (рис. 20.5). Цитоплазма клеток широкая, эозинофильная. Ядра удлиненные, мономорфные, с нежным хроматином. Митозы отсутствуют или единичные. Между пучками гладкомышечных клеток определяется различное количество соединительной ткани. Опухоли с большим количеством фиброзной ткани называют фибромиомами.

Клеточная лейомиома характеризуется высоким содержанием гладкомышечных клеток по сравнению с окружающим миометрием и слабым развитием соединительной ткани. Клетки мелкие, со скудной цитоплазмой. В отличие от лейомиосаркомы в клеточной лейомиоме отсутствуют признаки клеточного атипизма и очаги некроза. Митозы редки.

Эпителиоидная лейомиома макроскопически представлена солитарным узлом желтого цвета. Консистенция его мягче, чем простой лейомиомы. Микроскопически различают 3 разновидности эпителиоидной лейомиомы:

- лейомиобластома, построенная из округлых клеток с эозинофильной цитоплазмой и эксцентрично расположенными относительно крупными ядрами (рис. 20.6);
- светлоклеточная лейомиома, состоящая из полигональных светлых клеток с четкими границами, содержащих гликоген;
- плексиформная лейомиома, представленная тяжами и очагами округлых мелких клеток с небольшим количеством цитоплазмы, разделенных фиброзной гиалинизированной стромой.

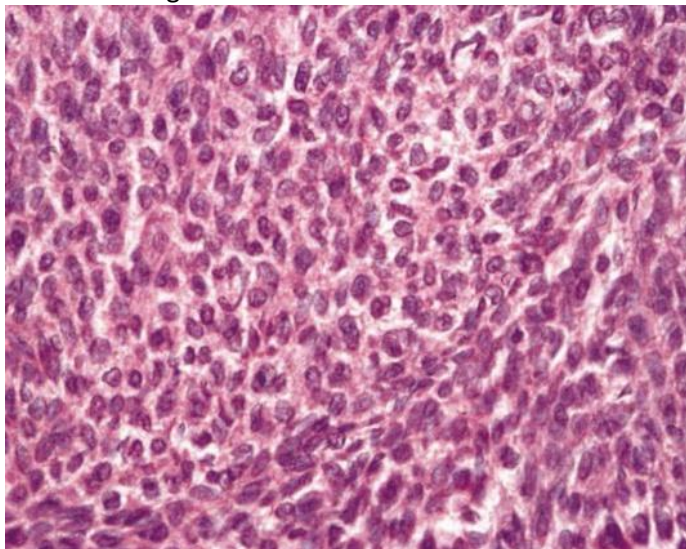


Рис. 20.6. Эпителиоидная лейомиома (лейомиобластома). Окраска гематоксилином и эозином

Нередко сочетание разных вариантов строения в одной опухоли.

Причудливая (симпластическая, плеоморфная, атипическая) **лейомиома** характеризуется наличием гигантских симпластоподобных клеток с крупными гиперхромными ядрами. Они одиночно или группами расположены в опу-

холи, имеющей строение типичной лейомиомы. Митозы отсутствуют или единичные. В отличие от лейомиосаркомы никогда не встречаются патологические митозы.

Митотически активная лейомиома. Этим термином обозначают опухоль, имеющую типичное макро- и микроскопическое строение лейомиомы, но отличающуюся большим числом митозов (5-9 на 10 полей зрения при большом увеличении). Митотически активную лейомиому следует дифференцировать с лейомиосаркомой. В отличие от лейомиосаркомы для миомы не характерны наличие признаков клеточного атипизма, атипичные митозы и очаги некроза.

Липолейомиома по строению сходна с простой лейомиомой, но содержит также зрелые жировые клетки. Развивается чаще в постменопаузе, встречается редко.

В лейомиомах часто развиваются **вторичные изменения**. Они включают ги-алинизацию, мукоидную или миксоматозную дистрофию, кальцификацию, кистозные изменения, жировую трансформацию, некроз и кровоизлияния.

Лейомиосаркома

Частота лейомиосарком составляет около 1% от всех злокачественных опухолей тела матки. В большинстве случаев развитие лейомиосарком не связано с лейомиомами. **Клинические** проявления такие же, как при лейомиомах. Обычно опухоль развивается в постменопаузе.

Макроскопически лейомиосаркома представляет собой плохо отграниченный узел мягкой консистенции с пестрой поверхностью разреза (от серо-желтой до розовой, с очагами некроза и кровоизлияний). Под микроскопом опухоль состоит из крупных веретенообразных клеток с резко атипичными ядрами, множеством митозов, многие из которых патологические. Ядра с грубым хроматином, одиночными или множественными крупными ядрышками (рис. 20.7). Часты многоядерные гигантские клетки. Между опухолевыми клетками определяется небольшое количество коллагеновой стромы. Видны множественные очаги некроза и кровоизлияний. Инвазия в миометрий и сосуды обычно значительно выражена. Диагностическим для лейомиосаркомы считается количество митозов 10 на 10 полей зрения при большом увеличении или более 5 митозов при наличии выраженного клеточного атипизма. *Микроскопическими* вариантами лейомиосаркомы являются эпителиоидная и миксоидная лейомиосаркомы.

Опухоль рано дает гематогенные метастазы, часто рецидивирует. Показатель 5-летней выживаемости не превышает 40%.

Эндометриоз

Эндометриоз - патологический процесс, характеризующийся образованием эктопических очагов ткани эндометрия. Эндометриоз встречается у 10- 15% женщин репродуктивного возраста и, по данным разных исследователей, более чем у 50% женщин с бесплодием, т.е. занимает 3-е место (после воспалительных процессов и миомы матки) в структуре гинекологической заболеваемости. Кроме того, частота данной патологии в настоящее время продолжает нарастать.

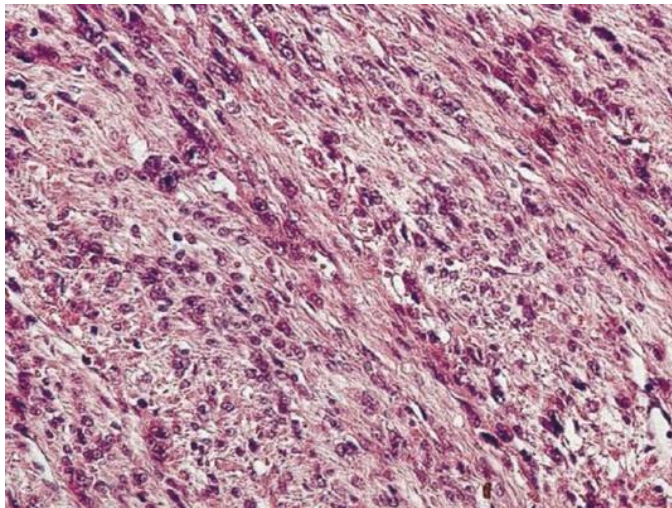


Рис. 20.7. Лейомиосаркома. Окраска гематоксилином и эозином

Основными теориями происхождения эндометриоза являются метапластическая, имплантационная и дизонтогенетическая. Согласно **метапластической** теории, под влиянием гормональных нарушений, воспаления, механической травмы мезотелий брюшины и плевры, эндотелий лимфатических сосудов, эпителий ряда органов трансформируются в эндометриоподобную ткань. **Дизонтогенетическая** теория объясняет развитие эндометриоза за счет формирования эндометриоидной ткани из аномально расположенных остатков мюллерова протока. **Имплантационная** теория связывает появление эндометриоидных очагов с имплантатами эндометрия, переместившегося по фаллопиевым трубам до брюшины во время менструации (регургитация). Считается, что также возможна диссеминация тканей из полости матки по кровеносным и лимфатическим сосудам и транслокация эндометрия из полости матки при хирургических вмешательствах. При эндометриозе наблюдается нарушение гормональной регуляции, это заболевание часто сочетается с гиперплазией эндометрия и миомами матки. Большое значение в развитии эндометриоза придается нарушению факторов иммунологической защиты, которые в нормальных условиях уничтожают эктопические эндометриальные клетки. Наибольшее значение исследователи отводят макрофагам и NK-клеткам. В последние годы многие исследователи важную роль в возникновении эндо-метриоза отводят генетическим факторам.

Согласно локализации процесса, выделяют 2 основных варианта эндо-метриоза: внутренний эндометриоз (аденомиоз) и наружный эндометриоз.

Аденомиоз

В нормальной матке эндометрий четко отграничен от миометрия. При аденомиозе фрагменты эндометрия обнаруживаются в толще миометрия. Провоцирующим моментом к началу формирования очагов аденомиоза обычно являются различные внутриматочные вмешательства, например: диагностические выскабливания, аборт, ручное обследование полости матки после родов. Считается, что при этом происходит разрушение естественного барьера между базальным слоем эндометрия и миометрием.

Поражение может быть диффузным и очаговым; в зависимости от его глубины и выраженности различают 3 степени аденомиоза. При 1-й степени эндометриальные железы с окружающей стромой располагаются в подслизистом отделе миометрия, при 2-й степени поражение распространяется примерно до середины толщи миометрия, при 3-й степени наблюдается поражение всей толщи стенки матки.

Морфология. *Макроскопически* стенка матки имеет ячеистое строение, нередко с образованием синюшных «глазков» или ходов, из которых выделяется кровь. *Микроскопически* в миометрии обнаруживаются эндометриальные железы, окруженные стромой, состоящей из фибробластов и коллагеновых волокон, макрофагов, лимфоцитов (рис. 20.8). Очаги аденомиоза могут подвергаться циклическим превращениям, в таком случае в миометрии образуются кисты с геморрагическим содержимым. В ряде случаев в очагах гетеротопического эндометрия развиваются гиперпластические изменения, однако малигнизация аденомиоза наблюдается редко.

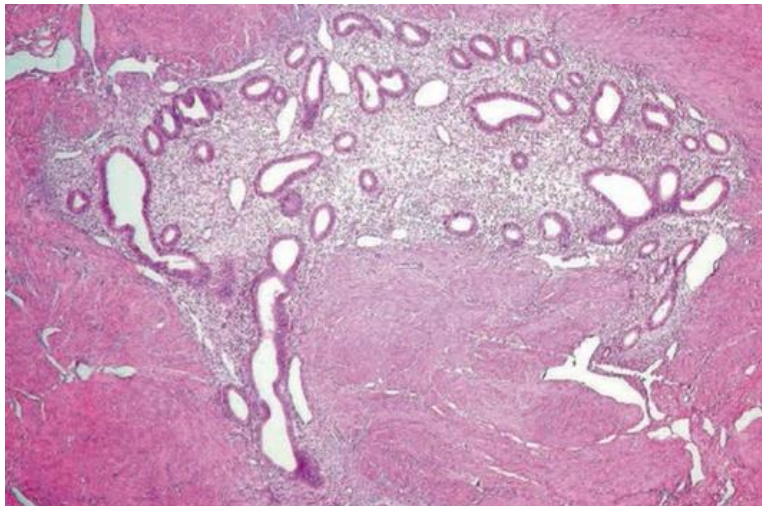


Рис. 20.8. Аденомиоз. Окраска гематоксилином и эозином

Клиническая картина. Основные клинические проявления аденомиоза: обильные и длительные менструации, болевой синдром, возможно развитие бесплодия.

Внематочный эндометриоз

Внематочный эндометриоз характеризуется наличием фрагментов эндометрия в каких-либо тканях за пределами матки. Местом наиболее частой локализации эндометриoidных очагов являются яичники (до 70% случаев). Эндометриoidные очаги имеют вид мелких красных или белых пятен на поверхности или в толще яичников, или кистозных образований. Эндометриoidные кисты в яичниках могут превышать 10 см в диаметре, имеют геморрагическое содержимое, внутренняя поверхность их коричневого цвета («шоколадные» кисты). Микроскопически такие кисты выстланы цилиндрическим или кубическим эпителием, однако нередко выстилка отсутствует. В строме - обилие сосудов, многочисленные кровоизлияния разной давности, скопления гемо-сидерина и ксантомных клеток.

Второй по частоте встречаемости локализацией наружного эндометриоза считается брюшина в области крестцово-маточных связок, крестцово-маточного и прямокишечно-маточного углублений. Также описывается эндометриоз кишечника (тонкой, сигмовидной кишки, червеобразного отростка), мочевыводящих путей, легких, пупка, рубцов после лапаротомий.

Экстрагенитальные очаги эндометриоза нередко претерпевают циклические изменения, в связи с чем в этих очагах периодически развиваются кровоизлияния, и они приобретают синюшно-красный или бурый цвет. Микроскопически в очагах эндометриоза обнаруживают эндометриальные железы и строму, отложения гемосидерина.

Эндометриoidные очаги сопровождаются асептическим воспалительным процессом в окружающих тканях, главным образом в клетчатке малого таза, в брюшине, что приводит к развитию рубцово-спаечных процессов.

БОЛЕЗНИ МАТОЧНЫХ ТРУБ

Воспалительные заболевания маточных труб

Воспалительные заболевания маточных труб (сальпингиты) могут быть вызваны разнообразной флорой, главным образом бактериальной. Обычно распространение возбудителей происходит восходящим путем из матки, значительно реже наблюдаются гематогенное и лимфогенное инфицирование.

Острый серозный сальпингит обычно не вызывает выраженной клинической симптоматики. Макроскопически отмечаются отек и гиперемия стенки трубы. При микроскопическом исследовании отек, полнокровие и умеренная лейкоцитарная инфильтрация обычно ограничены слизистой оболочкой.

При **остром гнойном сальпингите** маточная труба утолщена, с тусклой поверхностью, покрыта фибринозно-гнойным экссудатом. Из просвета трубы выделяется гной. Микроскопически наблюдаются резкая гиперемия, отек и инфильтрация стенки трубы полиморфно-ядерными лейкоцитами. Характерны тяжелое повреждение эпителия трубы, его дистрофия, некроз, десквамация.

Хронический сальпингит чаще развивается после перенесенного острого сальпингита. Характерно образование спаек на наружной поверхности маточной трубы и между складками эндосальпинкса. Микроскопически во всех слоях трубы определяются разной степени выраженности лимфомакрофагальная инфильтрация и склероз, постепенно прогрессирует атрофия мышечного слоя и эпителия.

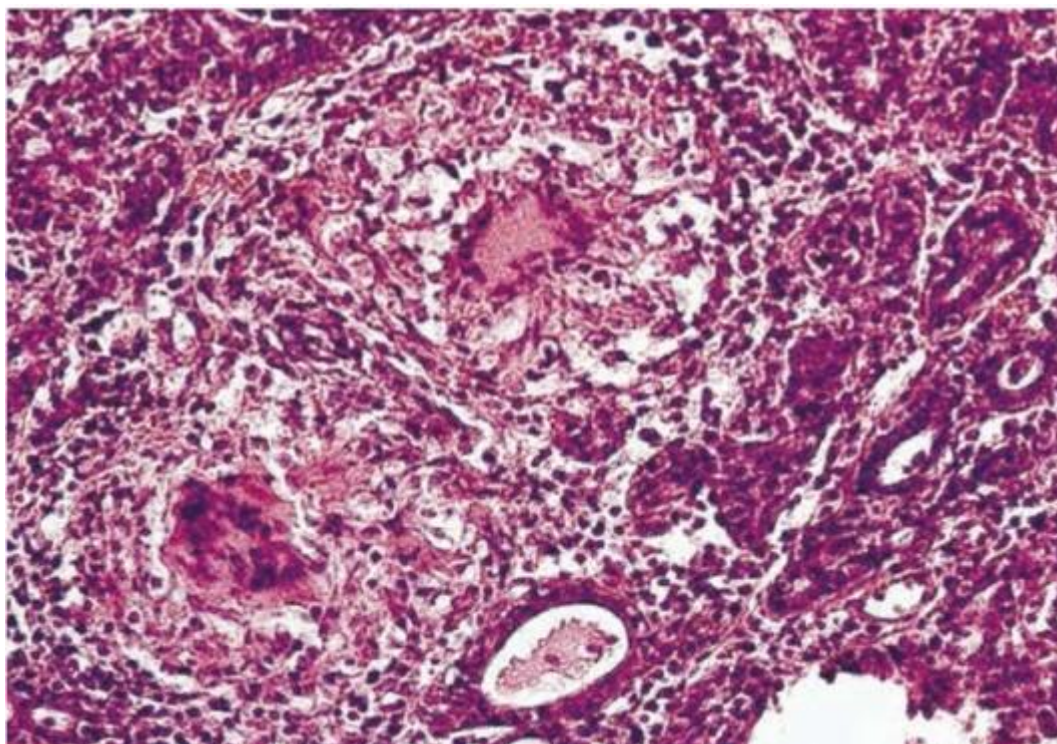


Рис. 20.9. Туберкулез фаллопиевой трубы. Окраска гематоксилином и эозином

При облитерации просвета трубы в ней может наблюдаться скопление гнойного экссудата (**пиосальпинкс**) или транссудата (**гидросальпинкс**), что сопровождается расширением просвета, вначале гипертрофией, а позже атрофией мышечной и слизистой оболочек.

Туберкулез маточных труб развивается при гематогенном распространении микобактерий туберкулеза. Характерна продуктивная реакция с образованием гранул (рис. 20.9). Воспаление сопровождается выраженным спаечным процессом с формированием непроходимости труб.

Опухоли маточных труб

Опухоли маточных труб встречаются относительно редко. Среди доброкачественных опухолей описаны лейомиома и мезотелиома, морфологически эти опухоли имеют такое же строение, как в матке. Злокачественные опухоли еще более редки, это аденокарцинома, саркомы, карциносаркома. В маточных трубах возможно образование метастазов рака яичников, тела и шейки матки, молочной железы, желудка.

БОЛЕЗНИ ЯИЧНИКОВ

Яичник покрыт однослойным эпителием, под которым лежит соединительнотканная белочная оболочка. Коровое вещество яичника состоит из соединительной ткани, богатой веретенообразными фибробластоподоб-

ными клетками и бедной волокнами. В корковом веществе располагаются фолликулы, находящиеся на разных стадиях развития, - примордиальные, созревающие, зрелые, атретические. В зрелом фолликуле (пузырчатый фолликул, граафов пузырек) выстилающий его фолликулярный эпителий становится многослойным и получает название гранулезы (зернистого слоя). Фолликул имеет соединительнотканную оболочку, в которой различают внутренний слой - *theca interna* и наружный - *theca externa*. Пузырчатый фолликул располагается под белочной оболочкой, выпячивая ее. В каждом менструальном цикле один пузырьчатый фолликул разрывает белочную оболочку. Из фолликула в брюшную полость попадает овоцит 2-го порядка, который улавливается фимбриями маточной трубы. До овуляции фолликулярный эпителий синтезирует эстрогены, эпителиальные клетки разорвавшегося фолликула начинают продуцировать прогестерон. При этом они увеличиваются в размере и накапливают желтый пигмент лютеин. Эти изменения характеризуют образование менструального желтого тела. Желтое тело беременности крупнее, чем менструальное, оно функционирует в течение всей беременности. На месте желтых тел после их обратного развития формируется соединительнотканый рубец (белое тело). Значительное число примордиальных фолликулов не достигает стадии граафова пузырька и атретизируется.

Мозговое вещество яичника состоит из соединительной ткани, в которой проходят крупные кровеносные сосуды и нервы.

Воспалительные заболевания яичников Оофорит

Оофорит - воспаление яичников - почти всегда наблюдается одновременно с сальпингитом, он имеет ту же этиологию и пути инфицирования. *Макроскопически* при остром воспалении яичник отечный, полнокровный, при хроническом воспалении на поверхности яичника формируются спайки. *Микроскопически* наблюдается инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, преимущественно в поверхностных отделах яичника, возможно образование микроабсцессов, при хроническом воспалении определяются также очаги фиброза в строме и фиброзные спайки на поверхности яичника.

Аутоиммунный оофорит

Аутоиммунный оофорит - заболевание неясного генеза, обычно наблюдается после перенесенных стрессов и сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями. Характеризуется образованием антител к стероидпродуцирующим клеткам. *Макроскопические* изменения яичников неспецифичны. *Микроскопически* отмечается инфильтрация внутренней теки растущих и кистозно-атретизирующихся фолликулов лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками. Примордиальные фолликулы не изменены. В яичниках наблюдаются преждевременная гибель фолликулов и фиброз, что при отсутствии лечения приводит к преждевременному наступлению менопаузы.

Кисты яичников

Атрезия третичных фолликулов может сопровождаться кистозным расширением их просвета с формированием кистозно-атретизированных фолликулов. Если диаметр такого фолликула превышает 2,5-3 см, его называют **фолликулярной кистой**. Внутренняя поверхность фолликулярной кисты светло-серая, гладкая, блестящая, просвет заполнен светлой прозрачной жидкостью. Стенка кисты выстлана слоем гранулезы, под которым определяются тека-клетки, нередко с признаками лютеинизации. **Киста желтого тела** имеет ободок ярко-желтой ткани фестончатого вида, которая представлена лютеинизированными клетками гранулезы и тека-лютеиновыми клетками. Кисты могут подвергаться самостоятельной регрессии. В исходе на месте фолликулярной кисты образуется фиброзное тело, на месте кисты желтого тела - белое тело.

Синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников характеризуется наличием множества кистозно-расширенных фолликулов и фолликулярных кист. При этом заболевании наблюдается повышение содержания в крови лютеинизирующего гормона гипофиза, а в 25% случаев - гиперпролактинемия. В возникновении синдрома важное значение имеют повышенный уровень мужских половых гормонов в крови (гиперандрогенемия), чаще всего надпочечникового генеза, ожирение, гиперинсулинемия. Поликистоз яичников сопровождается ано-вулгией, бесплодием, дисфункциональными маточными кровотечениями и гиперпластическими процессами в эндометрии. Сопутствующая синдрому гиперандрогенемия

проявляется повышенным оволосением (гирсутизмом), появлением у женщины мужских черт (вирилизмом), акне. Яичники значительно увеличены (в 2 раза и более), поверхность их гладкая, блестящая, беловато-серая, под белочной оболочкой определяются множественные мелкие кисты. Микроскопически под утолщенным, фиброзированным поверхностным слоем коркового вещества располагаются многочисленные кистозно-атрезирующиеся фолликулы с гиперплазией внутренней теки. Желтые и белые тела отсутствуют. Лечение синдрома поликистозных яичников заключается в назначении гормонов, регулирующих менструальный цикл и стимулирующих овуляцию.

Стромальная гиперплазия

Стромальная гиперплазия характеризуется очаговой или диффузной пролиферацией клеток стромы яичников. Поражение двустороннее, размеры яичников могут быть увеличены, иногда значительно. Чаще всего наблюдается у женщин в пери- и постменопаузе. Стромальная гиперплазия нередко сочетается с лютеинизацией стромальных клеток (**стромальный гипертекоз**). В этом случае микроскопически в строме коркового, реже - мозгового слоев обнаруживаются группы крупных клеток полигональной формы с эозинофильной вакуолизированной цитоплазмой. Обычно стромальная гиперплазия развивается у женщин с ожирением, гипертензией и нарушением толерантности к глюкозе. Может протекать бессимптомно, особенно у пожилых женщин.

У молодых женщин сопровождается признаками вирилизма, в некоторых случаях, напротив, наблюдается повышенная эстрогенная активность, что приводит к развитию гиперплазии и аденокарциномы эндометрия.

Опухоли яичников

Известны многочисленные типы новообразований яичников, большинство из них являются доброкачественными и чаще встречаются у женщин 20- 45 лет. На долю злокачественных опухолей яичников приходится около 20%, они наблюдаются обычно после 40 лет. Диагностика злокачественных опухолей яичников на ранних стадиях очень сложна, поэтому для них характерна очень высокая смертность.

К основным типам новообразований яичника относятся опухоли поверхностного эпителия и стромы, опухоли из зародышевых клеток (герминоген-ные), опухоли полового тяжа и стромы яичника. Кроме того, в яичниках могут обнаруживаться метастазы рака матки, маточных труб, молочной железы, желудка и других органов.

Опухоли поверхностного эпителия

Опухоли поверхностного эпителия развиваются из эпителия целома. Опухоли этой группы составляют 60% всех новообразований яичников, а среди злокачественных новообразований на их долю приходится 90%. Гистогенез опухолей связан с включением целомической выстилки в корковое вещество яичников. Целом в эмбриогенезе дает начало эпителию маточных труб, эндометрию и эндоцервиксу, поэтому при развитии опухолей целомическая выстилка может трансформироваться в серозные, эндометриоидные или муци-нозные структуры. В зависимости от варианта строения паренхимы выделяют серозные, муцинозные и эндометриоидные опухоли. Опухоль может образовывать кистозные полости (цистаденомы), иметь вид фиброзного узла с включением железистых структур (аденофибромы) или сочетать кисты и участки фиброза (цистаденофибромы). Выделяют доброкачественные, пограничные (пролиферирующие опухоли с низким потенциальным злокачественности) и злокачественные опухоли.

Серозные опухоли

Среди серозных опухолей 50% составляют доброкачественные, 15% пролиферирующие и 35% злокачественные опухоли. Серозные опухоли часто бывают двусторонними.

Серозная цистаденома представляет собой одну или несколько кист, заполненных светлой прозрачной жидкостью. Внутренняя поверхность кист гладкая или с небольшими сосочками. *Микроскопически* выстилка серозной цистаденомы представлена высоким цилиндрическим реснитчатым эпителием. В крупных цистаденомах эпителий становится уплощенным. Сосочки серозной папилломы выстланы таким же эпителием. Аденофиброма характе-

ризуется разрастанием фиброзной ткани, в которой расположены мелкие кисты, выстланные серозным эпителием.

Серозная цистаденокарцинома характеризуется многочисленными сосочками, а также инвазией солидных и железистых структур в стенку кисты и ткань яичника. Клетки имеют выраженный атипизм, митотическая активность повышена. В серозных цистаденомах часто обнаруживаются псаммомные тельца - округлые слоистые образования, содержащие соли кальция, в связи с чем они интенсивно окрашиваются гематоксилином.

Муцинозные опухоли

Муцинозные опухоли встречаются реже, чем серозные, и составляют около 10% первичных эпителиальных опухолей яичников. Доброкачественные му-цинозные опухоли обычно односторонние. 20% муцинозных цистаденокарцином двусторонние. Муцинозные опухоли могут достигать больших размеров.

Муцинозная цистаденома, как правило, многокамерная, она имеет гладкую светло-серую тонкую стенку, содержит вязкую слизь. Микроскопически кисты выстланы высоким цилиндрическим эпителием эндоцервикального типа, в цитоплазме которого содержится слизь (рис. 20.10). Реснички в эпителии муцинозных цистаденом отсутствуют.

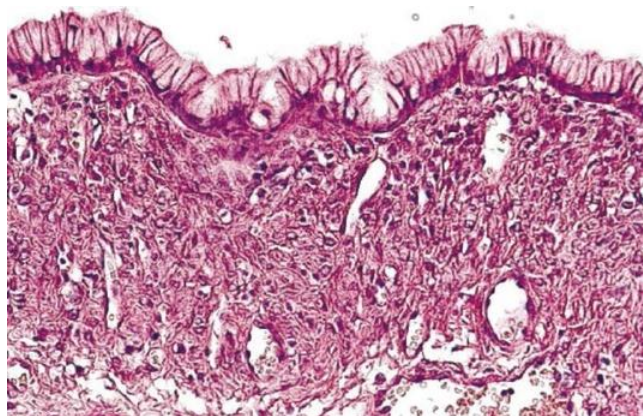


Рис. 20.10. Муцинозная цистаденома яичника. Окраска гематоксилином и эозином

Муцинозная цистаденокарцинома характеризуется наличием, кроме кист, солидных участков опухолевой ткани, очагов кровоизлияний и некроза, распространением опухоли за пределы капсулы. Микроскопически муцинозные цистаденокарциномы характеризуются пролиферацией эпителия с признаками атипизма и низким содержанием слизи. Выстилка кист многорядная, встречаются железистые структуры и солидные пласты клеток, инвазирующие ткань яичника.

При муцинозных опухолях возможно скопление в брюшной полости желеобразных масс - **псевдомиксома брюшины**. При этом происходит механическое нарушение функции органов брюшной полости, могут формироваться спайки, возможна спаечная непроходимость кишечника. Развитие псевдомиксомы не зависит от степени злокачественности опухоли.

Эндометриоидные опухоли яичников

Эндометриоидные опухоли яичников в большинстве случаев развиваются из поверхностного эпителия *de novo*, лишь иногда такие опухоли развиваются из очагов эндометриоза. Большинство эндометриоидных опухолей являются злокачественными. *Макроскопически* эндометриоидная карцинома может быть кистозной или кистозно-солидной. *Микроскопически* она имеет сходство с аденокарциномой эндометрия и может быть высоко-, умеренно и низкодифференцированной.

Светлоклеточная опухоль

Это редкий вариант опухоли из поверхностного эпителия яичников, который характеризуется наличием крупных клеток с обильной светлой цитоплазмой. Большинство таких опухолей злокачественные. Опухоль может иметь солидное или кистозное строение.

Опухоль Бреннера

Микроскопически опухоль состоит из двух компонентов. Строма напоминает фиброму яичника, в ней расположены группы клеток эпителия переходного типа, напоминающего эпителий мочевыводящих путей. Опухолевые клетки обычно располагаются солидными гнездами, иногда в крупных гнездах образуются полости, выстланные цилиндрическим эпителием муцинозного типа. Злокачественная опухоль Бреннера содержит структуры переходно-клеточно-го и плоскоклеточного рака.

Опухоли яичников из зародышевых клеток

Опухоли из зародышевых (герминогенных) клеток многочисленны, они могут состоять из недифференцированных клеток, напоминать по строению экстраэмбриональные структуры или содержать зрелые и незрелые ткани, производные одного или более эмбриональных листков. Наиболее частыми опухолями данной группы являются тератомы.

Зрелая тератома

Зрелая тератома состоит из производных двух или трех зародышевых листков с преобладанием тканей эктодермального происхождения, в связи с чем ее часто называют дермоидной кистой. Зрелые тератомы составляют до 50% всех опухолей яичников. Возраст больных колеблется от 12 до 70 лет. Опухоль в виде однокамерной кисты чаще односторонняя, содержит салыный материал и волосы. Стенка плотная, выстилка тусклая, кожистого вида. У некоторых больных в толще стенки обнаруживаются зубы, хрящ и очаги обызвествления.

Микроскопически выстилка кисты представлена чаще всего многослойным плоским эпителием, под которым определяются салыные железы и волосяные фолликулы. В зрелой тератоме можно обнаружить также разнообразные производные других зародышевых листков, чаще всего кость, хрящ, структуры щитовидной железы и нервной ткани.

Незрелая тератома

Незрелая тератома встречается значительно реже и составляет 3% от всех тератом. Средний возраст больных - 18 лет. Обычно она имеет вид односторонней солидной опухоли, реже - солидно-кистозной. Узел опухоли мягкий, бугристый, на разрезе серо-розового или белесоватого цвета, с очагами некроза и кровоизлияниями. Микроскопически определяется незрелая ткань с признаками дифференцировки в сторону различных зародышевых листков, преимущественно нервная, хрящевая ткань и производные мезодермы. Характерно, что составляющие опухоль ткани обладают разной степенью зрелости. Незрелый компонент чаще всего представлен нервной тканью. Опухоль растет быстро и часто дает метастазы.

Монодермальная (специализированная) тератома

Монодермальная (специализированная) тератома имеет 2 основных морфологических варианта - струму и карциноид. **Струма яичника** представлена тканью щитовидной железы нормального строения, но могут встречаться участки аденоматоза или имеющие строение зоба. **Карциноид** яичника по строению чаще всего напоминает карциноиды ЖКТ. Опухоль может сопровождаться развитием карциноидного синдрома. Озлокачествление карциноида яичника наблюдается крайне редко.

Дисгерминома

Опухоль чаще односторонняя, встречается в возрасте 20-40 лет. Размеры опухоли значительно варьируют - она может быть всего несколько сантиметров в диаметре или заполнять всю полость малого таза. Описаны дисгер-миномы массой более 5 кг. Консистенция эластичная у маленьких опухолей и мягкая у более крупных. Цвет от серо-розового до светло-коричневого. Опухоль состоит из крупных округлых или полигональных клеток, имеющих сходство с зародышевыми клетками примордиальных фолликулов. Цитоплазма клеток содержит гликоген. Скопления опухолевых клеток окружены тонкими прослойками соединительной ткани, которая содержит скопления лимфоцитов. Дисгерминома является злокачественной опухолью, однако течение ее менее агрессивное, чем у других злокачественных зародышевоклеточных опухолей. Она поздно дает метастазы, хорошо поддается лучевой терапии. Прогноз относительно благоприятный.

Опухоль эндодермального синуса (опухоль желточного мешка)

Это злокачественная опухоль, которая развивается из недифференцированных мультипотентных эмбриональных клеток, формирующих структуры, напоминающие экстраэмбриональные ткани и производные мезодермы. Встречается в возрастном интервале 20-40 лет, но может поражать детей до 10 лет. Опухоль почти всегда односторонняя, большая (обычно более 10 см в диаметре), рыхлая. На разрезе серо-желтая, с кровоизлияниями и кистозными изменениями. *Микроскопическое* строение разнообразное, могут наблюдаться микрокистозный, солидный, альвеолярно-железистый, мик-соматозный и другие варианты. Наиболее типичным признаком является обнаружение телец Шиллера-Дювала - периваскулярных образований, состоящих из окружающей капилляр узкой полосы соединительной ткани, покрытой слоем кубических эпителиоподобных клеток. Эти тельца напоминают почечные клубочки и называются также гломерулоподобными. Клетки опухоли дают положительную реакцию на α -фетопротеин и α_1 -антитрипсин. Опухоль рано метастазирует и дает обширные диссеминации в брюшной полости. Прогноз неблагоприятный.

Опухоли полового тяжа и стромы яичника

Эта группа опухолей происходит из стромы яичника, которая развивается из половых тяжей эмбриональных гонад. Они могут состоять из клеток гра-нулезы, теки, клеток Сертоли, Лейдига, фибробластов в любых сочетаниях и с различной степенью дифференцировки.

Гранулезоклеточная опухоль взрослого типа. Опухоль чаще возникает в постменопаузе, пик заболеваемости приходится на 50-55 лет. Клетки опухоли в большинстве случаев синтезируют эстрогены, в связи с чем характерным клиническим проявлением являются нарушения менструального цикла у женщин детородного возраста и кровянистые выделения у женщин в постменопаузе. Повышение секреции эстрогенов сопровождается гиперплазией эндометрия примерно у половины женщин, в 5% развивается высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия. Опухоль может иметь разные размеры, средний ее диаметр - 12 см. Она может быть солидной или кистозной, консистенция зависит от соотношения неопластических клеток и фиброэктодермальной стромы. Цвет опухоли серо-белый или желтый, в ней часто наблюдаются кровоизлияния. В 12% случаев первым клиническим проявлением гранулезоклеточной опухоли являются острые боли в животе в связи с разрывом гематомы и развитием гемоперитонеума. Микроскопически опухоль состоит из мономорфных клеток средних размеров, сходных с клетками гранулезы. Ядра овальные или округлые, в них определяются продольные щели, придающие ядрам вид кофейных зерен. Опухолевые клетки могут образовывать микро- и макрофолликулярные, инсулярные, трабекулярные структуры или расти солидными пластами. Обычно в одной опухоли можно найти участки с разными вариантами роста. При микрофолликулярном варианте обнаруживаются тельца Коля-Экснера, в которых клетки гранулезы располагаются вокруг мелких пространств, заполненных эозинофильным материалом. Для гранулезоклеточной опухоли характерны рецидивы, иногда возникающие через 10-20 лет после удаления первичного узла. Малигнизация наблюдается у 5-25% больных, обычно после рецидива.

Гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа встречается в возрастном интервале от 1 до 30 лет. Она сопровождается признаками преждевременного полового созревания девочек. Клетки опухоли крупные, с округлыми гиперхромными ядрами, как правило, с признаками лютеинизации, растут солидными пластами или образуют фолликулярные структуры. Наблюдается клеточный полиморфизм и относительно много митозов. В то же время прогноз при данном типе опухоли относительно благоприятный.

Текома развивается из текаклеток, часто с признаками лютеинизации. Чаще болеют женщины, начиная с периода пременопаузы, но 10% теком встречаются у больных до 30 лет. В большинстве случаев опухоль односторонняя, солидная, серая или желтая, плотной консистенции. Микроскопически опухоль состоит из овальных или округлых клеток с широкой цитоплазмой, содержащей липиды, окруженных пучками гиалинизированной стромы. Текома может обладать как эстрогенной, так и андрогенной активностью или быть гормонально-неактивной.

Фиброма яичников состоит из веретенообразных клеток и пучков коллагеновых волокон в разных сочетаниях. Опухоль плотная, белесоватая. При больших размерах опухоли развивается асцит, в ряде случаев развивается гидроторакс. Сочетание опухоли яичника, гидроторакса и асцита называют синдромом Мейгса.

Андробластомы развиваются из клеток Сертоли (суспензотитов) и клеток Лейдига (гландулоцитов), входящих в состав мужского яичка. Их чаще наблюдают у молодых женщин. *Макроскопически* это односторонние, солидные опухоли серого или желто-коричневого цвета. *Микроскопически* опухолевые клетки формируют трубочки или тяжи, расположенные в опухолевой строме. В опухолях умеренной степени дифференцировки очертания трубочек становятся нечеткими, а в низкодифференцированных опухолях клетки расположены беспорядочно. Более чем в половине случаев опухоли гормонально-активны и продуцируют андрогены, реже эстрогены. Признаки эндокринной активности (аменорея, гирсутизм, вирилизация) исчезают через несколько месяцев после удаления опухоли. Прогноз определяется главным образом степенью дифференцировки опухолевых клеток.

Вторичные (метастатические) опухоли

Вторичные (метастатические) опухоли встречаются в яичнике часто. Обычно в яичник метастазируют рак желудка (**опухоль Крукенберга**), рак толстой кишки, молочной железы, меланомы. В отдельных случаях клинические проявления метастаза в яичники опережают симптоматику первичного очага. Обычно метастатическое поражение яичника двустороннее, узлы множественные. В сосудах яичника обнаруживаются массивные эмболы из опухолевых клеток.

БОЛЕЗНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Структурно-функциональная характеристика молочной железы

Молочные железы взрослой женщины состоят из 15-20 долек, между которыми располагаются фиброзная ткань и жировая клетчатка. Структурно-функциональной единицей молочной железы является терминальная дольково-протоковая единица. Ее основу составляет терминальный проток, от которого ответвляются ацинусы и альвеолы. Указанные структуры располагаются в толще рыхлой междольковой стромы. Терминальные протоки каждой дольково-протоковой единицы впадают в субсегментарные протоки, которые, в свою очередь, собираются в сегментарные и впадают в молочный проток. Молочные протоки собираются в широкий молочный синус, расположенный вблизи соска. Выстилка альвеол и протоков представлена двумя типами клеток: кубическим эпителием и миоэпителиальными клетками, и лишь дистальная часть молочных синусов выстлана многослойным плоским эпителием.

Воспалительные заболевания молочной железы

Острый мастит обычно вызывают гноеродные бактерии, проникающие через протоки в ткань молочной железы. Наиболее часто острый мастит развивается в послеродовом периоде. Его развитию способствуют стаз молока в расширенных протоках и трещины соска, нередко возникающие у кормящих женщин, что способствует проникновению бактерий через протоки молочной железы. Такой мастит обычно носит характер гнойного, с формированием одного или нескольких абсцессов. Вирусные инфекции могут сопровождаться развитием негнойного мастита, который характеризуется лимфогистиоцитарной инфильтрацией ткани молочной железы и иногда сопровождается образованием макрофагальных гранул с гигантскими клетками инородных тел в ответ на некроз жировой ткани.

Эктазия протоков молочной железы

Эктазия протоков молочной железы чаще развивается у пожилых женщин. В расширенных протоках скапливаются секрет и слущенный эпителий, что сопровождается признаками хронического воспаления - **ретенционный мастит**. Стенка протоков утолщена, густо инфильтрирована плазматическими клетками, лимфоцитами, нейтрофилами и макрофагами. Расширенные протоки содержат густой, богатый липидами материал, в котором можно обнаружить кристаллы холестерина и ксантомные клетки. В окружающей строме можно обнаружить гранулемы инородных тел; иногда протоки и окружающая их ткань замещаются соединительной тканью. Эктазия протоков молочной железы может ошибочно приниматься за опухоль, так как сопровождается уплотнением ткани молочной железы, деформацией и втяжением соска.

Жировой некроз

Жировой некроз ткани молочной железы развивается после хирургических вмешательств, травм, облучения или при ее воспалении. Макроскопически в пораженной железе определяется серовато-белая зона плотной ткани, часто с кашицеобразным содержимым в центре. Микроскопически определяются

поля некроза, окруженные макрофагами, содержащими липиды, и нейтрофилами. Впоследствии участок некроза замещается рубцовой тканью.

Фиброзно-кистозная болезнь

Фиброзно-кистозная болезнь (кистозная мастопатия, кистозная болезнь молочной железы) является самой частой патологией молочной железы. При фиброзно-кистозной болезни в молочной железе обнаруживается узел или несколько узлов, которые в ряде случаев болезненны при пальпации.

Для фиброзно-кистозной болезни характерны **макро-** и **микрокисты** в сочетании с различными вариантами пролиферации протокового и долькового эпителия, миоэпителия.

Эпителиоз - доброкачественная солидно-папиллярная или крибри-формная (формирование решетчатых структур) пролиферация эпителия протоков и/или долек, может наблюдаться при кистозной болезни, но встречается и как отдельный вариант изменений эпителия (миоэпителия) в молочной железе.

Склерозирующий аденоз - процесс, при которой наблюдается пролиферация эпителия альвеол и миоэпителия в сочетании с внутريدольковым фиброзом. Микроскопически в молочной железе определяются окруженные фиброзной стромой гнезда из многочисленных мелких протоков и альвеол, выстланных пролиферирующим эпителием и миоэпителием. Процесс обычно захватывает одну или несколько долек и имеет достаточно четкие границы. Заболевание обычно протекает доброкачественно.

Радиальный рубец

Радиальный рубец характеризуется образованием в ткани молочной железы рубца звездчатой формы. Поражение маленьких размеров может не определяться при макроскопическом исследовании. Более крупные очаги имеют вид плотного участка неправильной формы с желтоватыми прослойками и могут быть ошибочно приняты за рак. Микроскопически центр рубца представлен облитерированными протоками и гиалинизированным коллагеном, часто с массивным отложением эластических волокон. Вокруг этого очага располагаются тубулярные структуры, выстланные эпителием и миоэпителием с признаками гиперплазии. Окружающие дольки и протоки располагаются вокруг рубца в виде радиальных тяжей конусовидной формы. В то же время радиальный рубец может являться источником рака молочной железы. Риск малигнизации определяется степенью гиперплазии и дисплазии эпителия.

Опухоли молочной железы Фиброаденома

Фиброаденома - наиболее частая доброкачественная опухоль молочных желез. Может встречаться начиная с подросткового возраста, но чаще всего выявляется у 30-40-летних женщин.

Фиброаденома обычно представлена безболезненным плотным одиночным узлом с четкими границами. Опухоль растет медленно и, как правило, ее размеры не превышают 3 см. Она не имеет истинной капсулы, но обычно легко «вылущивается» из ткани молочной железы. В редких случаях фиброаденома бывает множественной, при этом некоторые узлы могут достигать 20 см в диаметре. На разрезе опухоль серовато-белая. В ней могут определяться очаги гиалиноза, ослизнения, кальцификаты.

Микроскопически фиброаденома представлена протоками и фиброзной стромой. Выделяют 2 основных гистологических варианта фиброаденом молочной железы: ин-траканаликулярный и периканаликулярный, однако клинического значения они не имеют. Прогноз при интра- и периканаликулярной фиброаденоме одинаков.

Филлодная (листовидная) опухоль

Филлодная (листовидная) опухоль, как и фиброаденома, имеет эпителиальный и мезенхимальный компоненты, однако строма опухоли характеризуется повышенной клеточностью и образует листовидные структуры. Филлодная опухоль встречается относительно редко, составляя 0,3-1% от всех первичных опухолей молочной железы. Она обычно диагностируется у женщин 40-50 лет.

Макроскопически филлодная опухоль представлена хорошо отграниченными плотными массами, на разрезе она желто-коричневая или серая, с щелями, напоминающими прожилки листа. Микроскопически определяются протоки, выстланные эпителиальными и миоэпителиальными клетками, в которые интраканаликулярно врастает строма, образуя типичные листовидные структуры. В большинстве случаев опухоль имеет доброкачественный характер, однако нередко наблюдаются рецидивы. Описаны также

пограничные и злокачественные филоидные опухоли, злокачественной трансформации при этом в большинстве случаев подвергается стромаль-ный компонент опухоли.

Внутрипротоковая папиллома

Внутрипротоковая папиллома образуется в протоках молочной железы. Она имеет вид сосочкового образования с фиброваскулярными выростами, покрытыми двуслойной выстилкой, состоящей из эпителиальных и миоэпителиальных клеток. Клинически проявляется серозными или кровянистыми выделениями из соска. Опухоль чаще одиночная, прогноз при ней благоприятный. В ряде случаев, обычно в молодом возрасте, наблюдается образование множественных внутрипротоковых папиллом, при которых риск развития рака повышается в 4-6 раз.

Рак молочной железы

Рак молочной железы является самой частой злокачественной опухолью женщин, он составляет 22% всех случаев рака у женщин. Наиболее высок риск развития рака в странах с высоким уровнем жизни, где его частота превышает 26%. Чаще всего раком молочной железы заболевают женщины в возрасте 40-60 лет. **Этиология** рака молочной железы многофакторная, она включает гормональный дисбаланс, репродуктивные факторы, особенности образа жизни. Риск развития рака молочной железы наиболее высок у женщин с длительным репродуктивным периодом (с ранним наступлением первой менструации и поздней менопаузой), у нерожавших или родивших после 30 лет, больных с гормонально-активными опухолями яичников и после лечения эстрогенами. Ранние беременность и роды, полноценное кормление грудью снижают риск развития рака молочной железы.

Высокая частота рака молочной железы в развитых странах обусловлена комплексом факторов, которые эксперты ВОЗ объединяют в понятие «западный образ жизни». Это высококалорийная диета, богатая жирами и белками, низкая физическая активность и, как следствие, ожирение и развитие инсулинорезистентности. Эти факторы опосредованно через повышение уровня инсулина и инсулиноподобного фактора роста приводят к увеличению периферического синтеза эстрогенов и снижению уровня глобулина, связывающего половые гормоны. Это, в свою очередь, приводит к увеличению содержания в плазме биодоступных эстрогенов. «Западный образ жизни» подразумевает под собой и ряд упомянутых выше репродуктивных факторов (поздние роды, отказ от кормления грудью).

Анализ факторов риска указывает на ведущую роль повышения уровня эстрогенов при развитии рака молочной железы, что стимулирует пролиферацию и ингибирует апоптоз эпителия. Риск рака молочной железы повышается при некоторых экзогенных воздействиях (облучении, приеме алкоголя, приеме оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии в менопаузе и др.), но влияние этих факторов менее значимо.

При раке молочной железы велика роль генетических факторов. Семейный характер рака молочной железы прослеживается больше, чем при раках другой локализации. Вероятность развития рака молочной железы у женщины повышена в 2,6 раз, если у ее матери или сестры аналогичный рак развился до наступления менопаузы. При раке, развившемся в постменопаузе, риск повышен в 1,8 раз. При развитии рака молочной железы придается важное значение генам *BRCA1*, локализованному в 17q21, и *BRCA2*, локализованному в 13q12.3. Продукты данных генов участвуют в репарации ДНК и в регуляции клеточного цикла. Суммарно риск развития рака молочной железы у женщины с мутацией генов *BRCA1* или *BRCA2* составляет 50-60%. У 50% больных раком молочной железы выявлены соматические мутации гена *p53*, у 20% - гена *Rb*. Высока также частота амплификации генов *HER2/neu*, *int-2*, *c-ras*, *c-myc*.

Клиническая картина. Клинически рак молочной железы проявляется наличием пальпируемых узлов, иногда болезненных. При врастании в фасцию грудной клетки узел становится фиксированным. Прорастание опухоли в подкожную клетчатку сопровождается деформацией железы, появлением на коже грубых втяжений. Вовлечение в процесс лимфатических сосудов, дренирующих молочную железу, приводит к лимфедеме, что сопровождается появлением симптома «лимонной корки». Поражение большого числа лимфатических сосудов и узлов сопровождается выраженным отеком, гиперемией, болезненностью молочной железы. Относительно часто рак молочной железы сопровождается деформацией и втяжением соска, выделениями из него.

Основными формами рака молочной железы являются:

- неинфильтрирующий рак: внутрим протоковый, дольковый рак *in situ*;
- инфильтрирующий рак;
- болезнь Педжета соска.

Внутрим протоковый рак характеризуется ростом атипичного эпителия в пределах протоков. Опухолевые клетки не инвазируют окружающую строму, однако могут распространяться по протокам (интраканаликулярно). Выделяют несколько форм внутрим протокового рака в зависимости от характера роста, основные из них: солидный, папиллярный, кистозный рак и комедо-карцинома.

Дольковый рак *in situ* характеризуется пролиферацией однотипных клеток со светлой цитоплазмой и округлыми ядрами с отчетливо выраженными ядрышками. Округлые агрегаты таких клеток обнаруживаются в концевых отделах терминальных протоков.

Инвазивный протоковый рак является самой частой формой инвазивного рака молочной железы, он составляет 65-80% раков данной локализации. Чаще всего он протекает в форме скirrа (фиброзный рак). Опухоль имеет вид плотного узла, на разрезе напоминающего сырой картофель. Микроскопически группы атипичных клеток в виде пластов, тяжей, трубочек располагаются в фиброзной строме.

Медуллярный рак представлен мягким серо-красным узлом с участками некроза. Микроскопически опухоль построена из крупных полиморфных клеток, образующих пласты и тяжи, разделенные небольшими прослойками стромы. Характерна выраженная лимфоцитарная инфильтрация стромы с примесью плазматических клеток.

Коллоидный рак относительно редок, он преобладает у пожилых женщин. Мягкий опухолевый узел имеет вид бледного голубовато-серого желатина. Микроскопически представлен «озерами» слизи, в которых видны группы опухолевых клеток.

Инвазивный дольковый рак составляет, по разным данным, от 3 до 10% всех случаев рака молочной железы. Опухоль обычно плотноэластичная или плотная, на разрезе серая или белая. В 20% поражение двустороннее. Микроскопически опухолевые клетки мелкие, относительно мономорфные, они формируют тяжи или цепочки, инфильтрирующие фиброзную строму, иногда образуют солидные скопления.

Болезнь Педжета соска характеризуется наличием злокачественных эпителиальных клеток среди многослойного плоского эпителия соска и кожи околососковой области (ареолы). Опухолевые клетки (клетки Педжета) имеют крупное ядро и широкий ободок светлой или оптически пустой цитоплазмы. В большинстве случаев в подлежащей ткани молочной железы обнаруживается протоковый рак *in situ* или инвазивный протоковый рак, реже - дольковый рак. Иммуногистохимические исследования показали, что клетки Педжета имеют тот же фенотип, что и клетки подлежащего протокового рака, и отличаются от клеток многослойного плоского эпителия, в котором они расположены. Предполагается несколько механизмов появления опухолевых клеток в пласте многослойного эпителия: а) интраэпителиальная миграция раковых клеток в эпидермис; б) непосредственное прорастание протоково-го рака в сосок и ареолу; в) неопластическая трансформация мультипотент-ных клеток, локализованных в базальном слое выстилки молочных протоков и эпидермиса.

Болезнь Педжета проявляется экземоподобными изменениями ареолы и соска, серозным и геморрагическим отделяемым из соска. Позже появляется изъязвление, иногда полностью разрушающее сосок.

Метастазирование рака молочной железы

Основной путь оттока лимфы и, следовательно, распространения лимфо-генных метастазов - подмышечные лимфатические узлы. Кроме того, метастазы рака молочной железы обнаруживают в околососочных, шейных, подлопаточных лимфоузлах. Из внутренних квадрантов грудной железы часть лимфы поступает в средостение в околососочные лимфоузлы, а при локализации опухоли в нижних отделах - даже в лимфоузлы брюшной полости.

Гематогенные метастазы в легкие наблюдаются у 60-70% больных. В 30- 40% поражаются печень и кости. Иногда отдаленные метастазы проявляются через много лет после радикального удаления опухоли. Пациентов нельзя считать выздоровевшими в течение 15-20 лет.

Прогноз и отдаленные результаты лечения

Прогноз и отдаленные результаты лечения при раке молочной железы определяются многими факторами. Благоприятен прогноз при размере первичной опухоли менее 2 см. Существенно влияет на прогноз характер вовлечения лимфоузлов. При раке без метастазов в подмышечные лимфоузлы 5-летняя выживаемость составляет 80%, при наличии метастазов в 2-3 лимфоузла - 50%, при метастазах в 4-5 лимфоузлов - 21%.

Выживаемость больных значительно различается в зависимости от гистологического типа и степени зрелости рака. Так, 30-летняя выживаемость при внутрипротоковом раке составляет 74%, при папиллярном раке - 65%, при коллоидном - 58%, при инфильтрирующем протоковом - 34%.

Высокий индекс митотической активности, анеуплоидия раковых клеток являются индикаторами плохого прогноза. Худший прогноз имеют также опухоли с амплификацией онкогенов, особенно *c-erb B2*. Продукт гена *c-erb B2* - онкопротеин HER-2/neu - является рецептором факторов роста из семейства тирозинкиназных рецепторов. Сверхэкспрессия данного белка является индикатором плохого прогноза опухоли. «Золотым стандартом» для определения сверхэкспрессии HER-2/neu является реакция флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), однако чаще на практике используется более простой и дешевый иммуногистохимический метод определения данного рецептора в ткани опухоли. Определение HER-2/neu необходимо также для решения вопроса о назначении лекарственного препарата, представляющего собой моно-клональные антитела к HER-2/neu.

На тактику лечения и прогноз влияет наличие или отсутствие в опухолевой ткани рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Их определение производится в опухолевой ткани иммуногистохимическим методом. Опухоли с высоким содержанием эстрогеновых рецепторов имеют лучший прогноз. Наличие рецепторов является важным прогностическим признаком для эффекта антиэстрогенной терапии (тамоксифен, оофорэктомия). Наилучший ответ на гормональную терапию наблюдается у опухолей, имеющих рецепторы как к эстрогенам, так и к прогестерону.

Иммуногистохимический метод исследования с цитокератинами 8 и 18 используется для определения микрометастазов в лимфатических узлах. Другими возможными прогностическими маркерами при раке молочной железы являются рецепторы к эпидермальному фактору роста, TФР-α, bcl-2, p27.

Заболевания грудных желез у мужчин

Гинекомастия - увеличение грудных желез у мужчин - связано с неполной регрессией ее закладки и воздействием эстрогенных гормонов. Может развиваться у подростков и пожилых людей на фоне дисбаланса половых гормонов, при синдроме Клайнфельтера, у пациентов с раком предстательной железы при лечении эстрогенами. Другими частыми причинами гинекомастии являются гормонпродуцирующие опухоли яичек и болезни печени, которая в норме принимает участие в метаболизме эстрогенов. Гинекомастия часто бывает односторонней, так как остатки молочной железы могут сохраняться лишь с одной стороны. Микроскопически имеет 2 фазы (формы) - активную и склеротическую. При активной форме наблюдается пролиферация протоков, нередко с образованием сосочков. При склеротической форме наблюдается избыточное разрастание склерозированной и гиалинизированной стромы вокруг протоков.

Рак грудной железы у мужчин встречается редко, могут наблюдаться те же варианты рака, что у женщин.

Контрольные вопросы

1. Болезни вульвы и влагалища: доброкачественные болезни, предраковые процессы, злокачественные опухоли.
2. Болезни шейки матки. Цервицит. Цервикальная эктопия.
3. Понятие о CIN: классификация, морфологическая характеристика, клиническое значение.

4. Папилломавирусная инфекция: патогенез, значение в развитии доброкачественных и злокачественных заболеваний шейки матки.
5. Рак шейки матки - частота, этиология, клинико-морфологическая характеристика, осложнения, причины смерти.
6. Эндометрит острый и хронический - клинико-морфологическая характеристика.
7. Гиперплазия эндометрия: причины, патогенез, классификация, морфологическая характеристика.
8. Рак эндометрия. Частота, этиология, клинико-морфологическая характеристика, осложнения, причины смерти.
9. Опухоли матки из гладкомышечной ткани: лейомиома, лейомиосаркома. Частота, клинико-морфологическая характеристика.
10. Эндометриоз, этиология, классификация, клинико-морфологическая характеристика.
11. Неопухолевая патология яичников. Воспалительные заболевания, кисты. Синдром поликистозных яичников.
12. Опухоли яичников: классификация, клинико-морфологическая характеристика, клинические проявления.
13. Фиброзно-кистозная болезнь молочной железы.
14. Рак молочной железы. Частота, этиология, клинико-морфологическая характеристика, осложнения, причины смерти.

Список литературы

Кондриков Н.И. Патология матки. - Практическая медицина, 2009.

Опухоли шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство для врачей / Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. - М.: Практическая медицина, 2012.

Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. - М.: Медицина, 2005.

Патологическая анатомия: национальное руководство / Гл. ред. М.А. Пальцев, Л.В. Как-турский, О.В. Зайратьянц. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

Патология: учебник / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs / Eds.

F.A. Tavassoli, P. Devilee. - Lyon: IARC Press, 2003. WHO Classification of Tumours of the Breast / Eds. S. R. Lakhani, I.O. Ellis, S.J. Schnitt,

P.H. Tan, M.J. van de Vijver. - Lyon: IARC Press, 2012. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs/ Eds. R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Herrington, R.H. Yong. - Lyon: IARC Press, 2014.

Глава 21. ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

СПОНТАННЫЕ АБОРТЫ

Спонтанным абортom заканчиваются от 10 до 20% клинически диагностированных беременностей. Если аборт возникает в первые 2-3 нед после оплодотворения, то кровотечение по времени совпадает с менструацией, и беременность нельзя установить без гормонального обследования женщины. С учетом таких случаев частота спонтанных абортов увеличивается до 30-40%.

Этиология

Причины спонтанных абортов многообразны - хромосомные и генные мутации, иммунологические факторы, эндокринные расстройства, психологические факторы, пороки развития матки, инфекции, сахарный диабет, СКВ и другие экстрагенитальные заболевания матери, а также физические и химические агенты (радиация, лекарственные препараты). В то же время часто причина спонтанных абортов остается невыясненной.

Особая роль в этиологии спонтанных абортов принадлежит хромосомным aberrациям. В первые недели беременности гибнет основное число эмбрионов с aberrантным кариотипом. Так, на сроке 6-7 нед беременности аномальный кариотип имеют 60-75% абортусов, в 12-17 нед - 20-25%, а в 17-28 нед - только 2-7%. Среди хромосомных aberrаций у абортусов 45-55% составляют аутосомные трисомии, 20-30% - моносомия 45XO, 15-20% - триплоидия и 5% - тетраплоидия. Любая тяжелая инфекционная болезнь матери (грипп, крупозная пневмония и другие) на ранних сроках беременности может вызвать аборт. Однако некоторые микроорганизмы обладают выраженным абортивным эффектом, не вызывая при этом, как правило, клинически выраженной «инфекционной» симптоматики у женщины. К ним относят вирус краснухи, листерию, цитомегаловирус, токсоплазму, кампилобактер, ВПГ и вирус Коксаки.

Морфология

Морфологический материал, получаемый после спонтанных абортов для патоморфологического исследования, очень разнороден. Это может быть полностью сохранное плодное яйцо, ворсины хориона или децидуальная ткань. Исследование полностью сохранного материала позволяет оценить состояние эмбриона, наличие у него пороков развития, аномалий плаценты и пуповины. Однако такой материал редко доступен для исследования. Чаще на исследование направляют фрагменты децидуальной ткани и ворсины хориона. При микроскопическом исследовании в материале, полученном после выскабливания полости матки, можно увидеть очаги некроза децидуальной ткани с выраженной инфильтрацией нейтрофилами, тромбы в децидуальных кровеносных сосудах, различные по объему очаги кровоизлияний, отечные и лишенные сосудов ворсины хориона. Исследование при этом преследует следующие основные цели: доказать наличие беременности; подтвердить локализацию беременности в матке; оценить примерный срок аборта по морфологии ворсин; исключить трофобластическую болезнь.

ЭКТОПИЧЕСКАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

Внематочная (эктопическая) беременность представляет собой беременность при локализации плодного яйца вне полости матки. Около 1% всех беременностей являются внематочными.

При ectoпической беременности оплодотворенная яйцеклетка не попадает в полость матки и имплантируется в ложе, не приспособленном к развитию беременности (труба, яичник, брюшина). В 95-99% случаев плод располагается в маточных трубах, очень редко - в яичниках, в брюшной полости, шейке матки. К развитию внематочной беременности могут приводить различные заболевания, прямо или косвенно влияющие на передвижение оплодотворенной яйцеклетки. На первом месте среди причин внематочной беременности стоят воспалительные заболевания придатков матки, осложняющиеся развитием спаек и сужением просвета маточных труб. Так, частота внематочной беременности среди женщин, перенесших острый сальпингит, в 6-7 раз выше, чем в популяции. Почти в половине случаев внематочная беременность связана с гипоплазией желтого тела яичника, нередко в сочетании со структурной патологией маточных труб. Среди более редких причин внематочной беременности отмечают гормональную контрацепцию, внутриматочные контрацептивы, пороки развития матки. Современные методы лечения некоторых форм бесплодия, как ни парадоксально, приводят к существенному увеличению риска внематочной беременности. После реконструктивно-пластических

операций на маточных трубах риск внематочной беременности повышается до 6-27% (в зависимости от типа хирургического вмешательства). Широко применяемая индукция овуляции (при экстракорпоральном оплодотворении, лечении некоторых форм эндокринного бесплодия) приводит к повышению риска внематочной беременности до 10%. Среди возможных причин эктопической беременности исследователи называют также ускоренное развитие и дифференцировку трофобласта, что приводит к преждевременной имплантации бластоцисты.

При эктопической беременности зародыш внедряется в ткани, не приспособленные к поддержанию беременности. Эктопическая беременность, как правило, прерывается до 4-8-недельного срока и часто сопровождается опасным для жизни внутренним кровотечением. Прерывание трубной беременности может происходить двумя путями: посредством трубного аборта и при разрыве маточной трубы.

- При **разрыве маточной трубы** с выходом плодного яйца в брюшную полость возникают резкая боль в животе, головокружение, симптомы коллапса, связанные с массивным кровотечением. В таком случае необходимо срочное хирургическое вмешательство.
- При **трубном аборте** плодное яйцо отслаивается от стенки маточной трубы и благодаря антиперистальтическим движениям изгоняется в брюшную полость. Неполным называют трубный аборт в случае, если зародыш и плацента, окруженные сгустками крови, остаются в просвете трубы.

Казуистическими являются случаи, когда яйцеклетка имплантировалась в брюшной полости на брюшине, сальнике, печени, желудке, селезенке (первичная брюшная беременность). Чаще наблюдается **вторичная брюшная беременность**, возникающая после прерывания трубной беременности. Исход такой беременности также крайне неблагоприятен: в любой момент могут произойти разрыв плодместилища и массивное кровотечение. Жизнь больной подвергается при этом смертельной опасности, а плод погибает. В некоторых случаях внутреннее кровотечение не носит катастрофического характера, и больная выздоравливает.

Морфология

Морфологическая диагностика трубной беременности обычно не представляет трудностей. Маточная труба расширена на каком-либо отрезке, в ней можно увидеть плодное яйцо, часто с массивным кровоизлиянием. Гистологически опре-

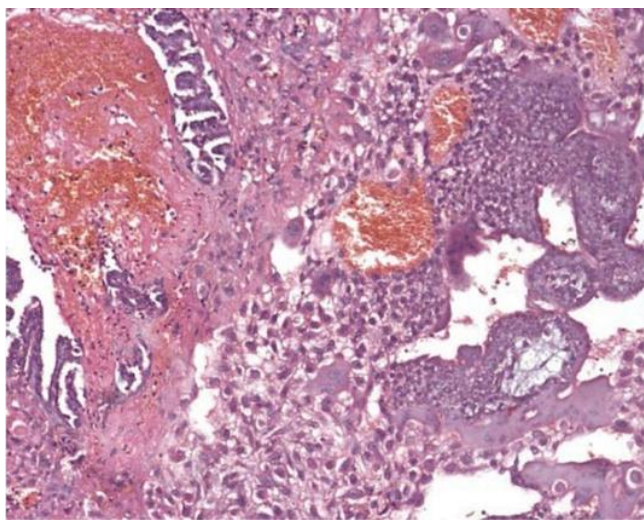


Рис. 21.1. Трубная беременность. В стенке маточной трубы обширные кровоизлияния, клетки трофобласта. Окраска гематоксилином и эозином
деляются ворсины хориона, проникающие в толщу мышечной оболочки трубы, клетки вневорсинчатого трофобласта, фибриноид (рис. 21.1). Децидуальная реакция в слизистой оболочке маточных труб обычно выражена незначительно.

ГЕСТОЗ

Гестоз является наиболее частой патологией, непосредственно связанной с беременностью. Для обозначения этого состояния использовались различные термины - поздний токсикоз беременных, ЕРН-

гестоз (от англ. *edema, proteinuria, hypertension*), нефропатия и др. В настоящее время предложено использовать термин «преэклампсия» с указанием степени тяжести и сохранить термин «эклампсия» для обозначения наиболее тяжелой формы болезни с высокой летальностью (см. ниже). В то же время в повседневной практике термин «гестоз» остается достаточно распространенным. Гестоз, развившийся у беременных на фоне предшествовавших заболеваний, называют **сочетанным**.

Частота гестоза составляет в среднем 10-15%, по некоторым данным, она достигает 30%. К факторам риска развития гестоза относят ожирение, болезни почек, артериальную гипертензию и другие заболевания, а также неблагоприятные социальные и бытовые условия, возраст беременной менее 17 и старше 30 лет.

Этиология

Причина гестоза не установлена. Очевидно лишь, что его развитие непосредственно связано с присутствием в организме беременной плацентарной ткани. Одним из важных звеньев патогенеза гестоза является нарушение нормальных процессов инвазии трофобласта в стенку матки, что сопровождается патологическими изменениями в спиральных артериях.

При нормальной беременности внеплацентарный трофобласт проникает сначала глубоко в эндометрий, а позднее - в миометрий, где вызывает следующие изменения спиральных артерий: мышечная и эластическая оболочки разрушаются, на их месте образуется широкий слой фибриноида (рис. 21.2). Диаметр спиральных артерий при этом увеличивается в 10-15 раз, а отсутствие мышечной оболочки делает сосуды независимыми от действия сосудосуживающих агентов, поступающих с кровью матери. Описанные изменения необходимы для нормального течения беременности, поэтому их называют физиологическими, или гестационными. При гестозе нарушена инвазия трофобласта в эндометрий, или, чаще, в миометрий, поэтому в спиральных артериях не происходит гестационных изменений (рис. 21.3). В ряде случаев при гестозе в стенке артерий происходит избыточное накопление фибриноида, в котором обнаруживаются многочисленные пенистые макрофаги. Такую патологию сосудов обозначают как **атероз** (рис. 21.4).

Любые варианты патологии спиральных артерий сопровождаются недостаточным снабжением плаценты материнской кровью, что приводит к повышению секреции веществ, обладающих сосудосуживающим действием: тромбоксана A_2 , простагландина F_2 , ангиотензина, эндотелина. Одновременно происходит снижение секреции сосудорасширяющих факторов: простациклина (простагландин I_2), простагландина E и оксида азота. Целесообразное, с биологической точки зрения, изменение соотношения данных факторов, направленное на увеличение АД и усиление притока крови к плаценте, приводит

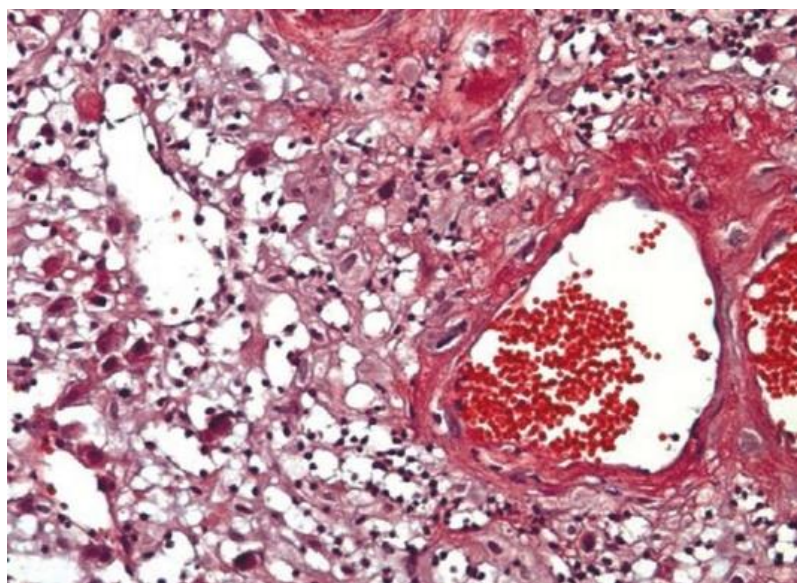


Рис. 21.2. Спиральная артерия с гестационной трансформацией. Стенка частично замещена фибриноидом, содержит клетки вневорсинчатого трофобласта. В децидуальной ткани вокруг артерии также видны клетки инвазивного вневорсинчатого трофобласта. Окраска гематоксилином и эозином

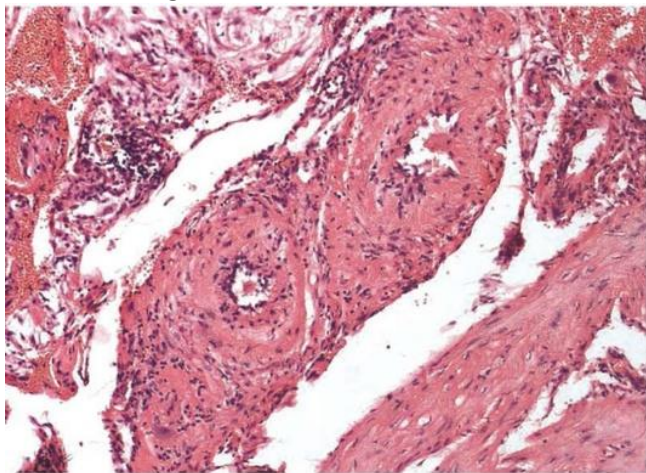


Рис. 21.3. Спиральные артерии в области плацентарного ложа с узким просветом, сохранными слоями - отсутствие гестационной трансформации. Окраска гематоксилином и эозином

к появлению у беременной генерализованного сосудистого спазма с развитием системной гипертензии и повреждением эндотелия сосудов. Длительный спазм сосудов обуславливает нарушение деятельности миокарда, почек, печени. Другим важным патогенетическим звеном гестоза является выделение плацентой в условиях ишемии тромбопластических субстанций. В сочетании с повреждением эндотелия это приводит к развитию ДВС-синдрома, что усиливает дистрофические изменения в жизненно важных органах. Получены данные, что развитию ДВС-синдрома при гестозе способствуют имеющиеся у беременной мутации факторов свертывания или аномалии тромбоцитов. Еще одним важным патогенетическим звеном гестоза является задержка жидкости в тканях, приводящая к гиповолемии.

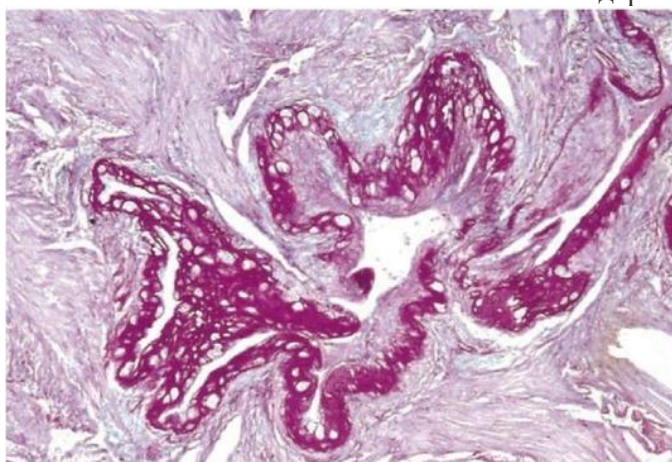


Рис. 21.4. Стенка спиральной артерии с широким слоем фибриноида, содержащим крупные клетки с пенистой цитоплазмой - атероз. PAS-реакция

Анализ **патогенетических звеньев** гестоза показывает, что он сопровождается нарушением функции многих органов и развитием полиорганной недостаточности.

Клиническая картина

Клинические проявления гестозов: нарастающие отеки, протеинурия, повышение АД. При прогрессировании преэклампсии к перечисленным симптомам присоединяются головная боль и расстройство зрения. При малейшем внешнем раздражении или без него могут начаться клонико-тонические судороги - грозный симптом эклампсии (в переводе с греческого языка термин «эклампсия» означает внезапность). Эклампсия сопровождается высокой смертностью. Следует помнить, что гестозы характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом, и классическая триада симптомов наблюдается лишь у 15% больных. В настоящее время часто встречаются моносимптом-ные и стертые формы болезни.

Патологическая анатомия

Поражение **печени** характеризуется появлением одиночных или сливных бледно-желтых очагов некроза и множественными кровоизлияниями разных размеров. При расположении под капсулой гематомы могут разорваться с развитием кровотечения в брюшную полость. Гистологически в сосудах портальных трактов видны фибриновые тромбы, в паренхиме - очаги некроза и кровоизлияния.

Изменение **почек** может быть различным в зависимости от тяжести и формы гестоза. Наблюдают набухание эндотелия капилляров клубочков и отложение фибриновых депозитов на базальной мембране. В ряде случаев отмечается картина иммунокомплексного мезангиального гломеруло-нефрита. В тяжелых случаях гестоз может осложниться острой почечной недостаточностью (некротический нефроз). **Головной мозг** может иметь макроили микроскопические очаги кровоизлияний в сочетании с тромбозом мелких сосудов. Кровоизлияния в головной мозг, особенно в подкорковые узлы, являются одной из основных причин смерти. В плаценте развиваются морфологические изменения, обусловленные длительной ишемией: избыточное образование синцитиальных узлов, утолщение базальной мембраны трофобласта, гиперплазия цитотрофобласта, инфаркты. Возможна преждевременная отслойка плаценты. В **спиральных артериях** плацентарного ложа отсутствует физиологическая трансформация либо наблюдаются признаки атероза. В связи с поражением плаценты гестоз оказывает неблагоприятное влияние и на развитие плода. Дети часто рождаются недоношенными, с признаками гипоксии и внутриутробной гипотрофии. При эклампсии нередко случается внутриутробная смерть плода.

Осложнения

Наряду с упомянутыми классическими осложнениями гестозов в настоящее время выделяют также острый жировой гепатоз беременных и HELLP-синдром: гемолиз (*haemolysis* - H), повышение ферментов печени (*elevated liver enzymes* - EL), низкое число тромбоцитов (*low platelet count* - LP). Указанные осложнения характеризуются высокой смертностью беременной и плода.

ГЕСТАЦИОННАЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Гестационная трофобластическая болезнь включает в себя опухоли и опухолеподобные заболевания, развивающиеся из трофобласта. Согласно Международной гистологической классификации опухолей ВОЗ (2003), в данную группу включены: пузырный занос (полный, частичный, инвазивный), опухоли (хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль), неопухолевые поражения (усиленная реакция плацентарной области, плацентарные узелки и бляшки). Трофобла-стическая болезнь встречается относительно редко. Так, на 1000 родов приходится 1 случай пузырного заноса, на 100 000 родов или аборт - 2-4 случая хориокарциномы. Частота трофобластической болезни повышена у беременных моложе 15 и старше 40 лет. Частота трофобластической болезни значительно повышена в странах Юго-Восточной Азии.

Пузырный занос

Матка увеличена, размер плаценты также увеличен, она состоит из пузырьковых ворсин, скопление которых напоминает гроздь винограда. Пузырьки могут свободно располагаться в полости матки и выделяться из влагалища. Микроскопически выявляется резкий отек ворсин, нередко с образованием в их центре полостей («цистерн»), заполненных жидкостью и выраженной пролиферацией трофобласта.

Полный пузырный занос характеризуется диплоидным набором хромосом 46, XX, все хромосомы при этом имеют отцовское (андрогенетическое) происхождение. Предполагается, что такой кариотип образуется при оплодотворении яйцеклетки с утраченным или инактивированным ядром сперматозоидом с кариотипом 23, X, который затем удваивается. Возможно также диспермное оплодотворение яйцеклетки. При полном пузырном заносе поражается вся плацента; плод отсутствует.

Важным диагностическим признаком, позволяющим отличить полный пузырный занос от частичного и других видов патологии плаценты, является *отсутствие экспрессии p57* в ядрах цитотрофобласта и стромы пораженных ворсин.

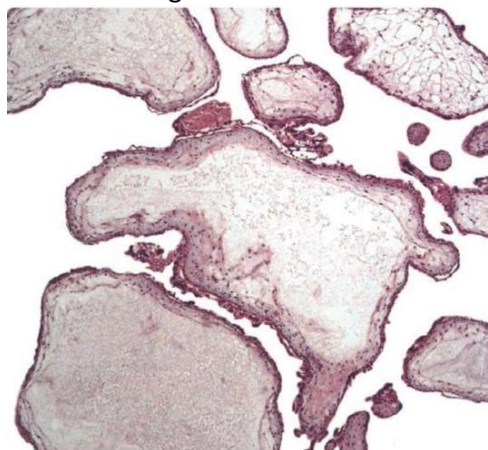


Рис. 21.5. Частичный пузырный занос. Ворсины разного размера. В центре крупная ворсина с резким отеком, с формированием полости, заполненной жидкостью («цистерны»). Окраска гематоксилином и эозином

При **частичном пузырном заносе** кариотип триплоидный, причем дополнительный, третий набор хромосом имеет отцовское происхождение. При частичном заносе везикулярные ворсины распределены среди морфологически нормальной плацентарной ткани (рис. 21.5). Плод имеется, но он рано погибает. Ядерная экспрессия *p57* в цитотрофобласте и строме *положительная*, как и при нормальной беременности.

При **пузырном заносе** в крови беременной наблюдают необычно высокий уровень *хорионического гонадотропина* - гормона, синтезируемого трофобластом. После удаления ткани пузырного заноса чаще всего наступает выздоровление женщины, но возможность прогрессирования болезни достаточно высока. Риск развития хориокарциномы после полного пузырного заноса составляет около 3%. Частота развития хориокарциномы после частичного заноса менее 0,5%.

Инвазивный пузырный занос характеризуется прорастанием ворсин в мио-метрий. Микроскопически обнаруживаются отечные ворсины в миометрии, чаще в сосудах. Возможно прорастание всей толщи стенки матки с ее перфорацией. Следует указать, что инвазивный характер заноса не является признаком истинной злокачественности, так как нормальный трофобласт обладает способностью к инвазивному росту, необходимой для имплантации

Хориокарцинома - злокачественная опухоль из трофобластического эпителия. Около 50% таких новообразований ранее развивалось после беременности, осложненной пузырным заносом, 25% - после аборта, 2,5% - после эктопической беременности и 22,5% - после клинически нормальной беременности. Современные программы ранней диагностики и химиотерапии трофобластической болезни позволили значительно снизить частоту развития хориокарциномы после пузырного заноса.

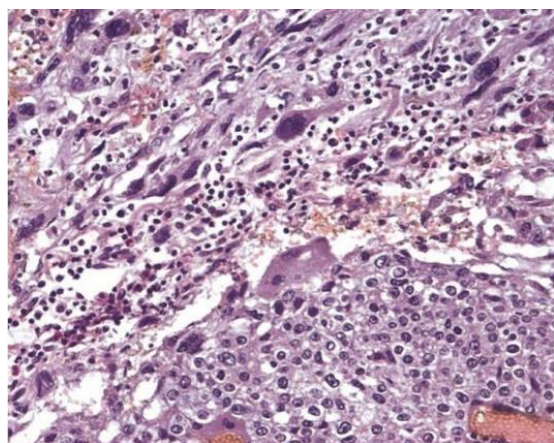


Рис. 21.6. Хориокарцинома. Опухоль состоит из атипичных клеток цитотрофобласта и многоядерных гигантских элементов синцитиотрофобласта. Окраска гематоксилином и эозином

Хориокарцинома имеет вид темно-красного узла с кровоизлияниями и очагами некроза.

Микроскопически хориокарцинома состоит из клеток промежуточного трофобласта, цитотрофобласта и полиморфных гигантских элементов синцитиотрофобласта, определяются множественные очаги некроза и кровоизлияния. Строма и сосуды в опухоли отсутствуют (рис. 21.6). Клетки опухоли экспрессируют цитокератин AE1/AE3, хорионический гонадотропин и другие маркеры трофобласта. Характерна крайне высокая экспрессия маркеров пролиферации (экспрессия Ki-67 наблюдается более чем в 90% опухолевых клеток). Для хориокарциномы характерны обширные ранние гематогенные метастазы в легкие, влагалище, головной мозг, печень, почки.

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа встречается редко. Матка увеличена, в эндометрии, реже в миометрии видны бело-желтые или желтовато-коричневые массы, выбухающие в полость в виде полипов. Микроскопически опухоль состоит главным образом из одноядерных клеток промежуточного трофобласта с примесью многоядерных клеток. Клетки формируют островки и тяжи, проникающие между мышечными волокнами. Иммуногистохимически характерна диффузная позитивная реакция на плацентарный лактоген, MeI-CAM и другие маркеры промежуточного трофобласта. Экспрессия Ki-67 обнаруживается в 10-30% опухолевых клеток.

ПАТОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ

Во время беременности взаимосвязь между организмами матери и плода осуществляется плацентой, которая объединяет 2 организма, обеспечивая поступление к плоду кислорода, питательных веществ, гормонов и выведение CO₂, азотистых шлаков и других продуктов метаболизма. Одновременно с этим плацента разъединяет 2 организма, обеспечивая существование в организме женщины плода, несущего отцовские антигены. Кроме того, плацента обладает способностью к избирательному транспорту Ig, синтезирует гормоны. Велика роль плаценты и в защите плода от инфекций.

В связи с множеством функций и сложным строением плаценты крайне широк и спектр патологии этого органа. Патологический процесс может локализоваться в базальной пластинке (*decidua basalis*), в межворсинчатом пространстве, плодовой части плаценты (ворсинах, хориальной пластинке), пуповине и внеплацентарных плодных оболочках. Патологические процессы, наблюдаемые в плаценте, многообразны, наиболее частые из них - **воспаление и нарушения кровообращения**.

Воспалительные процессы в плаценте

Проникновение возбудителей в плаценту может происходить различными путями, среди них основными являются восходящий, через влагалище и шейку матки, и гематогенный, из материнского кровотока. В зависимости от локализации выделяют **децидуит** (воспаление децидуальной оболочки), **виллит** (воспаление ворсин), **интервиллезит** (воспаление, локализующееся в межворсинчатом пространстве), **хориоамнионит** (воспаление хориальной и амниотической оболочек), **фуникулит** (воспаление пуповины).

При **восходящей инфекции** наиболее частыми возбудителями являются бактерии, реже - хламидии, микоплазма, уреаплазма, *Candida albicans*. Факторами, предрасполагающими к развитию восходящей инфекции плаценты, являются вульвовагинит, цервицит беременной, преждевременный разрыв плодного пузыря, длительный безводный период, истмико-цервикальная недостаточность.

Восходящая инфекция реализуется как интраамниотическая (*синдром инфекции амниотической полости*), начинается обычно с поражения внеплацентарных оболочек (*мембранит, внеплацентарный хориоамнионит*). Воспаление чаще носит острый характер и проявляется очаговой или диффузной гнойной инфильтрацией (рис. 21.7). Лейкоциты имеют преимущественно *материнское* происхождение. При проникновении возбудителя в амниотическую полость реакция материнских лейкоцитов в межворсинчатом пространстве, в первую очередь, в области хориальной пластинки. **Субхориальный интервиллезит** является признаком истинной интраамниотической инфекции. Воспалительный ответ со стороны *плода* проявляется миграцией воспалительных клеток из плодовых сосудов в вартонов студень и в хориальную пластинку.

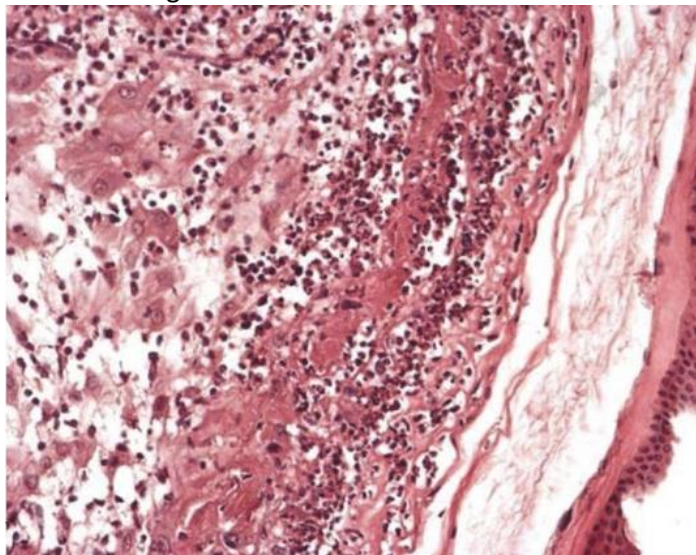


Рис. 21.7. Гнойный хориоамнионит. Лейкоцитарная инфильтрация плодных оболочек. Окраска гематоксилином и эозином

При хориоамнионите повышается частота *преждевременных родов*. Действие протеаз лейкоцитов и самих бактерий на оболочки приводит к их преждевременному разрыву. В ответ на инфекцию повышается синтез макрофагами оболочек ИЛ-1, -2, -6, -8, ФНО, гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора, которые стимулируют синтез простагландинов де-цидуальной и амниотической оболочками, ингибируют синтез прогестерона и, таким образом, усиливают сократимость матки и стимулируют роды. Плод при восходящей инфекции имеет высокий риск заражения инфекционным агентом (см. главу 24).

Поражение стенок плодовых сосудов при фуникулите и хориоамнионите может осложняться тромбозом и нарушением кровотока с присоединением внутриутробной гипоксии.

Гематогенное инфицирование наиболее характерно для вирусов. Гематогенным путем распространяются также бледная спирохета, листерии, микобактерии, бруцеллы, хламидии, а также некоторые паразиты (токсоплазма, трипаносома) и грибы. Основной показатель гематогенного инфицирования - воспаление ворсин (виллит).

Виллит может быть очаговым или диффузным, экссудативным (обычно гнойным) или продуктивным, нередко с выраженным альтеративным компонентом. В исходе хронического виллита развивается склероз стромы ворсин, сопровождающийся запустеванием фетальных сосудов. Воспаление плаценты является источником инфицирования плода. Оно часто заканчивается внутриутробной смертью плода, обусловленной как инфекционным поражением организмов матери и плода, так и нарушением функции плаценты в связи с воспалением ворсин.

Аномалии плацентарного диска, локализации и прикрепления плаценты

В большинстве случаев собственно плацента представляет собой диск округлой или овальной формы, однако возможны варианты ее строения - диффузная плацента (*placenta membranacea*), окончатая (*pl. fenestrata*), кольцевидная, дву- и многодолевая плацента, плацента, окруженная валиком или ободком. В большинстве случаев эти изменения клинического значения не имеют, но они могут сопровождаться родовыми кровотечениями и аномалиями прикрепления пуповины.

Предлежание плаценты

Предлежанием плаценты (*placenta previa*) обозначают те случаи, когда зародыш имплантируется в нижнем сегменте матки и плацента частично или полностью прикрывает внутренний зев. Частота предлежания плаценты колеблется от 0,2 до 0,9% случаев беременности, но более распространено частичное предлежание. Клиническая картина характеризуется маточным кровотечением. Наиболее часто оно возникает во второй половине беременности. При полном предлежании плаценты самопроизвольные роды представляют серьезную угрозу жизни беременной из-за тяжести кровотечения.

Приращение плаценты

Приращение плаценты (*placenta accreta*) развивается при отсутствии или значительном истончении базальной децидуальной оболочки. В результате этого ворсины плотно прикреплены к миометрию, прорастают поверхностные слои или всю толщу миометрия. Клинически приращение плаценты проявляется отсутствием самостоятельного отделения последа или его фрагмента с развитием кровотечения. В 14% случаев это сопровождается разрывом матки. Приращение часто сочетается с предлежанием плаценты. В большинстве случаев бывает достаточным ручное отделение последа, однако в некоторых случаях требуется гистерэктомия (удаление матки).

Нарушения кровообращения

Расстройства кровообращения в плаценте могут быть обусловлены нарушением как материнского, так и фетального кровотока. Подавляющее большинство этих изменений может быть обнаружено в плаценте при нормальном течении беременности; частота и тяжесть поражения увеличиваются при ге-стозах, гипертонической болезни и других заболеваниях, осложняющих течение беременности.

При оценке значения нарушений кровообращения в плаценте следует помнить о том, что они приводят к недостаточному снабжению плода кислородом и необходимыми для роста и развития метаболитами, поэтому сопровождаются внутриутробной гипоксией, задержкой роста плода, внутриутробной смертью. В то же время, так как плацента обладает большими компенсаторными возможностями, поражение менее 10-15% ворсинчатого дерева может не иметь клинических проявлений.

Наиболее частыми и важными видами нарушений кровообращения в плаценте являются инфаркт (рис. 21.8), тромбоз межворсинчатого пространства, ретроплацентарная гематома. Нарушения тока крови в межворсинчатом пространстве приводят к нарушению кровоснабжения кровью плода, т.е. к развитию острой или хронической гипоксии, задержке роста плода.

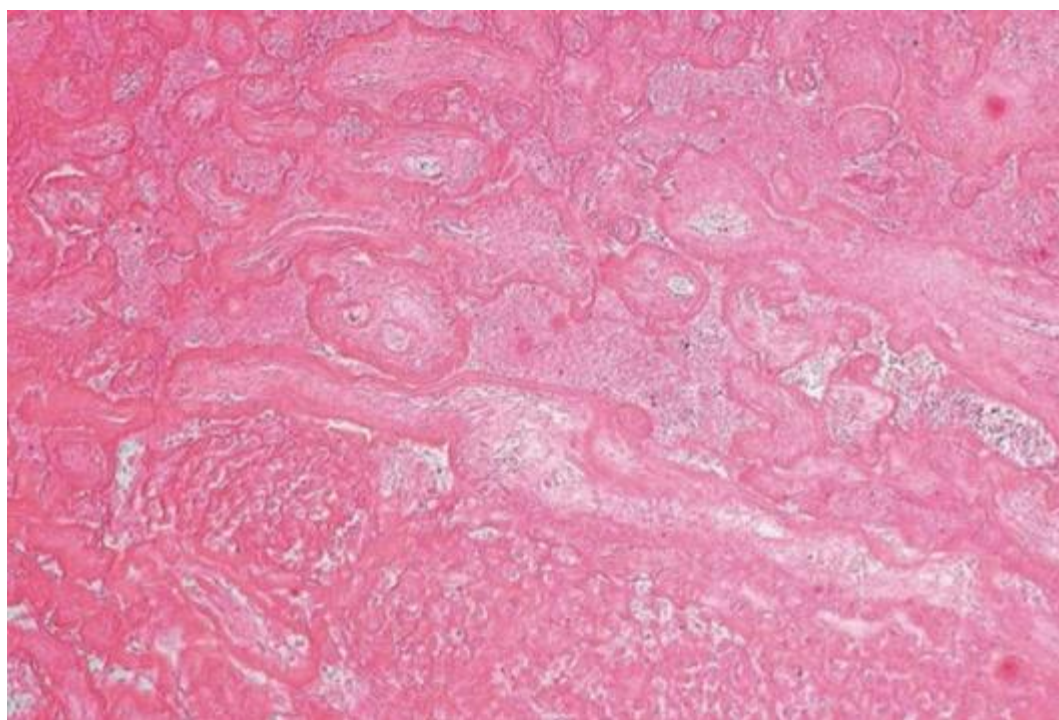


Рис. 21.8. Инфаркт плаценты. Окраска гематоксилином и эозином

Патология пуповины

Пуповина имеет 2 артерии и вену. Обогащенная кислородом и питательными веществами кровь поступает из плаценты к плоду по пупочной вене, а венозная кровь оттекает от плода к плаценте по пупочным артериям. Сосуды пуповины расположены в особой желеобразной упругой ткани, состоящей из мукоидной основной субстанции и сети фибробластов и называемой варто-новым студнем. Вартонов студень защищает сосуды от сдавления и механического растяжения.

Как было указано, в норме пуповина содержит 2 артерии. Примерно в 1% случаев наблюдается аплазия одной артерии пуповины (**единственная артерия пуповины**). Этиология и патогенез этого порока не ясны, однако известно, что такая патология часто сочетается с врожденными пороками развития и внутриутробной гипотрофией.

Длина пуповины сильно варьирует, в среднем она равна 59 см. Пуповина считается короткой, если ее длина не достигает 40 см, и длинной, если длина превышает 70 см.

Короткая пуповина ограничивает движения плода. При родах она может натягиваться, что приводит к нарушению тока крови в сосудах пуповины или к отслойке плаценты. При аномально длинной пуповине повышается частота ее обвития вокруг шеи или конечностей плода, образования истинных узлов, выпадения петель при родах. Эти осложнения опасны возможностью сжатия сосудов пуповины и, таким образом, развития гипоксии плода. Нарушение кровотока в сосудах пуповины при ее обвитии или образовании узлов, воспаление пупочного канатика могут осложниться развитием тромбоза сосудов пуповины. Обтурирующие тромбы приводят к нарушению кровотока по пуповине и часто осложняются смертью плода от гипоксии. Тромбоз вены встречается чаще, чем артерий.

Контрольные вопросы

1. Патология плаценты. Классификация, этиология, морфологическая характеристика, клиническое значение.
2. Спонтанные аборты. Определение, этиология. Морфологические изменения при спонтанных абортах.
3. Эктопическая беременность. Этиология, классификация, морфологическая характеристика.
4. Гестозы. Определение, теории развития, патогенез, морфология. Влияние гестоза на плод.
5. Трофобластическая болезнь. Классификация, морфологические проявления, клиническое значение.

Список литературы

- Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. - СПб.: ГРААЛЬ. - 2002. Внутриутробное развитие человека. Руководство // Под. ред. А.П. Милованов, С.В. Савельев. - М.: МДВ, 2006. - 384 с.
- Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. - М.: Медицина, 2000. - 380 с.
- Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1999. - 447 с.
- Причины и резервы снижения материнской смертности на современном этапе. Руководство для врачей / Под ред. А.П. Милованова, И.О. Буштыревой. - М.:МДВ, 2014.
- Blaustein's pathology of the female genital tract/ Eds. R.J. Kurman, B.M. Ronnett, L.J. Ellenson.- New York: Springer, 2011. - 6th ed. - 1263 p.
- Fox H, Sebire N.J. Pathology of the Placenta.- 3rd ed.- London; Philadelphia: W.B. Saunders Elsevier, 2007. - 576 p.

Глава 22. ЗАБОЛЕВАНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Опорно-двигательный аппарат образуют кости скелета, суставы, хрящи, мышцы и связки.

Функции опорно-двигательного аппарата:

- локомоторная, которая осуществляется в кооперации со всеми системами организма;
- защитная, благодаря которой головной и спинной мозг, грудная полость и органы таза, а также костный мозг защищены от внешних воздействий;
- метаболическая: в костной ткани депонируется 99% кальция, 87% фосфора, 50% магния и 46% натрия, что определяет ее участие в различных видах обмена;
- гемопоэтическая - осуществляется красным костным мозгом, расположенным в губчатом веществе плоских костей, телах позвонков и метафизах трубчатых костей.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ КОСТЕЙ

В кости выделяют губчатое и компактное вещество, надкостницу и эндост, а также костномозговой канал в трубчатых костях и костномозговые лакуны плоских костей. Зрелая костная ткань имеет минерализованный и неминерализованный матрикс (**остеоид**). В кости присутствуют 2 линии клеток - синтезирующих (**остеобласты**) и разрушающих (**остеокласты**), что обеспечивает баланс между синтезом и рассасыванием костной ткани.

- Компактный слой образуют остеоны, состоящие из коллагеновых костных пластинок, циркулярно расположенных вокруг канала остеона, или хаверсовой системы канальцев. В них проходят нервы, кровеносные и лимфатические сосуды. Остеоны отграничены друг от друга и снаружи цементирующим веществом. Компактный слой покрыт снаружи соединительнотканной надкостницей (*периостом*).
- Губчатый слой располагается внутри кости и состоит из переплетающихся костных трабекул, окружающих полости, заполненные костным мозгом. Губчатый слой окутан эндостом, состоящим из соединительнотканной ткани.
- Костный матрикс составляет 50% сухого веса кости и состоит из неорганического или минерального (50%), органического (25%) компонентов и воды (25%).
- Минеральный компонент содержит преимущественно 2 химических элемента - кальций (35%) и фосфор (50%), образующие кристаллы гидроксиапатита, которые соединяются с молекулами коллагена через остеонектин. В состав неорганической части кости также входят бикарбонаты, нитраты, фториды, соли Mg^{2+} , K^{+} , Na^{+} .
- Органический компонент кости построен из коллагенов преимущественно I типа (90-95%) и V типа, неколлагеновых белков (фибронектина, остеонектина и др.), а также гликозаминогликанов. 25% составляет вода.
- Остеоид - неминерализованный органический костный матрикс вокруг остеобластов, синтезирующих и секретирующих компоненты матрикса. Постепенно остеоид минерализуется, для чего необходим 1 α ,25-дигидроксистероидкальциферол - активная форма витамина D.
- Остеогенные клетки расположены в периосте и эндосте и представлены следующими формами.
- Остеобласты - отростчатые клетки, синтезирующие проколлаген и другие белки костного матрикса. Они обеспечивают образование и минерализацию кости, а также секретируют щелочную фосфатазу, участвующую в обмене и депонировании кальция и в метаболизме других электролитов. Остеобласты имеют рецепторы к половым гормонам, которые в значительной степени регулируют их функцию.
- Остеоциты - плоские одноядерные клетки, расположенные в костных полостях, или лакунах. Функция их заключается в сохранении костного матрикса и его минерального состава.
- Остеокласты - многоядерные клетки, относящиеся к системе мононуклеарных фагоцитов. Их функция - резорбция кости. Активность остеокластов регулируется в основном остеобластами.

Заболевания скелетно-мышечной системы подразделяют на следующие группы: болезни, обусловленные генетическими нарушениями (дисплазии), метаболические заболевания костной ткани, инфекционные заболевания костей, опухоли костей, травмы костей скелета, заболевания суставов, патология связочно-мышечного аппарата.

ДИСПЛАЗИИ

Дисплазии - болезни костей и хрящей, связанные с генетической патологией. Эти заболевания проявляются в основном нарушениями роста или неправильным формированием костей, что приводит к дефектам скелета. Среди них наибольшее значение имеют остеопетроз, ахондроплазия, несовершенный остеогенез, некоторые гиперостозы, болезнь Педжета и фиброзная дисплазия.

Остеопетроз

Остеопетроз (мраморная болезнь), или генерализованный остеосклероз - наследуемое заболевание, которое встречается с частотой 1:20 000. Дефекты формирования костей связаны с аномалией остеокластов, которые утрачивают функцию резорбции костей. При этом остеобласты и остециты функционируют нормально, в связи с чем образование самой кости и ее минерализация протекают постоянно и становятся избыточными. Заболевание характеризуется низким ростом, ломкостью костей, прогрессирующим сужением костномозговых каналов, что приводит к снижению массы костного мозга и проявляется нарушениями гемопоэза, анемией, падением резистентности к инфекции. В связи с появлением экстрамедуллярного кроветворения развиваются спленомегалия и гепатомегалия. Выявляется рентгенологический симптом - «кость внутри кости» (эндокость). Болезнь может протекать в 2 вариантах:

- злокачественный остеопетроз, при котором смерть больных наступает в первом десятилетии жизни;
- замедленный остеопетроз, при котором прогноз благоприятный и больные доживают до зрелого возраста.

Ахондроплазия

Ахондроплазия - один из вариантов хондродисплазий, аутосомно-доминантная форма врожденной карликовости, обусловленной дефектом гена, кодирующего рецептор к фактору роста фибробластов типа 3 (*FGFR3*). В норме белок *FGFR3* подавляет пролиферацию хондроцитов, а дефектный рецептор постоянно активен. Поэтому хондроциты непрерывно пролиферируют и не замещаются остеобластами, что резко замедляет рост костей в длину. Страдают хрящевые пластинки роста в трубчатых костях конечностей и основания черепа. Нарушаются процессы энхондрального окостенения на фоне нормального эндостального и периостального окостенения. Характерно нарушение пропорций тела - при нормальных размерах туловища значительно укорочены конечности и несколько увеличена голова. Рост больных 90-120 см. Пальцы кистей рук укорочены, утолщены, одинаковой длины. Выражен лордоз в поясничной области, поэтому живот выпячен. Интеллект больных не страдает.

Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез - редкое (1:20 000) наследственное заболевание скелета, связанное с мутацией генов, кодирующих α_1 - и α_2 -молекулы коллагенов типа 1. Мутации наследуются по аутосомно-доминантному типу. Заболевание характеризуется недостаточным развитием и уменьшением массы костной ткани и ее повышенной ломкостью. При тяжелых изменениях скелета обычно рождаются мертвые дети. Менее тяжелая форма страдания носит название *остеопсатироз*, что означает ломкую кость, и выявляется в более позднем возрасте и у взрослых. В зависимости от степени выраженности патологических изменений костей в виде деформаций скелета и переломов выделяют 4 типа несовершенного остеогенеза.

- **Тип I** характеризуется голубым цветом склер из-за дефектов коллагена, нередко аномалиями зубов и потерей слуха в связи с изменением нервных волокон из-за нарушений в костях. В связи с нарушением остеосинтеза

формируется пластинчатая кость с признаками остеопороза, однако множественные переломы костей наблюдаются лишь в детстве. Продолжительность жизни не изменена.

- **Тип II** всегда заканчивается смертью либо плода, либо младенца в перинатальном периоде. Характерны формирование грубоволокнистой кости, короткие искривленные конечности и множественные переломы.
- **Тип III** характеризуется прогрессирующей деформацией костей, в эпифизах и метафизах которых образуются массы хряща. Участки пластинчатой кости чередуются с участками грубоволокнистой кости. Переломы появляются в первый год жизни.
- **Тип IV** - доминантная форма с нормальными склерами и несовершенным дентиногенезом. В пластинчатых костях нерегулярно расположены цементные линии, что приводит к снижению их механической прочности и ломкости. Характерны маленький рост, деформация скелета, часто возникают переломы костей.

Гиперостозы

Гиперостозы - заболевания, для которых характерно избыточное развитие костной ткани. Они относятся к группе болезней, носящей общее название - остеохондродисплазии. В основе гиперостозов лежат генетические нарушения функций остеокластов и остеобластов. Развивается остеосклероз костей скелета без их выраженной деформации. Наибольшее значение в патологии имеют 2 формы гиперостозов - мелореостоз и пикнодизостоз.

• **Мелореостоз (болезнь Лери)** может развиваться в любом возрасте, чаще страдают мужчины. Заболевание характеризуется избыточным периостальным или эндостальным образованием компактной кости. Очаги гиперостоза могут локализоваться в костях нижних конечностей, таза, позвоночника, черепа, ребер. Происходит облитерация костномозгового канала с прогрессирующим уменьшением костного мозга и нарушением гемопоэза, чем и определяется прогноз заболевания.

• **Пикнодизостоз** характеризуется остеосклерозом и карликовостью. В основе болезни лежит избыточное периостальное образование компактной кости. Уже в раннем детском возрасте ребенок имеет характерный вид: большой череп при маленьком росте, кифоз, сколиоз, укорочение конечных фаланг пальцев и гипоплазия латеральных концов ключиц, что уменьшает длину надплечий.

Прогноз заболевания благоприятный - продолжительность жизни не изменяется.

Болезнь Педжета

Болезнь Педжета, или деформирующий остоз, наблюдается в основном у жителей Западной Европы и США и имеет прогрессирующий характер. Болезнь обычно начинается у людей после 40 лет и поражает 0,1-3% населения. Частота заболевания у более молодых людей не превышает 0,5%, а после 90 лет достигает 10%. Чаще заболевают мужчины. Преимущественно страдают кости, несущие наибольшую механическую нагрузку, а также кости свода черепа и нижних челюстей. Обычно поражаются несколько костей - полиоссальная форма, в 15% случаев страдает одна кость, большеберцовая или бедренная, - монооссальная форма болезни.

Этиология страдания окончательно не установлена. Тот факт, что болезнь нередко носит семейный характер, причем чаще у определенных этнических групп, позволяет предполагать наследственный характер заболевания. Однако больше оснований считать, что болезнь связана с медленной вирусной инфекцией. Парамиксовирус попадает в остеобласты и стимулирует интенсивное образование ими ИЛ-6 и щелочной фосфатазы, что приводит к стимуляции остеокластов.

Пато- и морфогенез заболевания складывается из 3 стадий: остеолитической, остеобластической и остеосклеротической.

- Остеолитическая стадия характеризуется резорбцией кости и разрежением кортикальной пластинки.
- Остеобластическая стадия. На этой стадии костные балки приобретают различную конфигурацию, неправильно ориентированные линии склеивания, формирующие мозаичные структуры, что приводит к нарушению архитектоники пораженной кости (рис. 22.1).

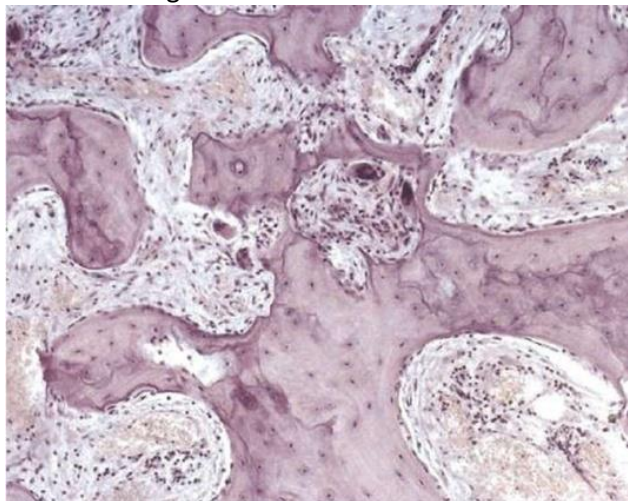


Рис. 22.1. «Педжетовская» кость. Цементные линии формируют мозаичное грубоволокнистое строение. На ее поверхности видны остеобласты и единичные остеокласты. Окраска гематоксилином и эозином

- **Остеосклеротическая стадия.** На этой стадии уже нет признаков отложения остеоида, очень мало остеокластов, фиброгистиоцитарная ткань замещается жировой.

В результате этих патологических процессов длинные трубчатые кости деформируются, утолщаются, имеют шероховатую поверхность, могут быть искривлены. Их кортикальный слой спонгизирован, костномозговой канал либо резко стенозирован, либо облитерирован. При этом в пораженных костях появляется боль.

Осложнения заболевания определяются указанными изменениями. Нередко возникают патологические переломы пораженных костей, в 1% случаев в такой кости развиваются опухоли, чаще - саркомы. Резорбция костей приводит к гиперкальциемии и гиперкальциурии, способствующим образованию камней в почках.

Прогноз болезни в основном зависит от ее осложнений.

Фиброзная дисплазия

Фиброзная дисплазия - заболевание, при котором нормальная кость частично замещается фиброзной тканью с элементами измененной кости. Чаще встречается у людей в возрасте до 40 лет. Могут быть поражены любые кости, что приводит к их деформации, иногда патологическим переломам. Макроскопически в кости видна плотная серая ткань с костными включениями. Микроскопически определяется соединительная ткань с примитивными трабекулами и очагами миксоматозных изменений. Прогноз в целом благоприятный, хотя изредка может развиваться озлокачествление участка дис-плазии.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТЕЙ

Метаболические заболевания костной ткани связаны с нарушениями различных видов обмена веществ, в патогенезе которых может изменяться минерализация костей, и возникает перестройка их структуры. Наибольшее значение имеют остеопороз, рахит и паратиреоидная остеодистрофия.

Остеопороз

Остеопороз - патологический процесс, который характеризуется уменьшением костной ткани в единице объема кости. Механизмом остеопороза является превышение активности остеокластов над функцией остеобластов, что приводит к преобладанию резорбции кости над ее синтезом. Остеопороз развивается при многих заболеваниях, но может иметь и самостоятельное значение. Поэтому выделяют первичный и вторичный, а также местный (локальный) и общий (генерализованный) остеопороз.

Первичный остеопороз носит генерализованный характер и проявляется общей потерей костной субстанции, в результате чего кости скелета становятся хрупкими и ломкими. Выделяют 2 типа первичного остеопороза - постменопаузальный (тип I) и инволюционный (тип II).

• Постменопаузальный остеопороз развивается у женщин в постменопаузе, что связано с повышенной активностью остеокластов, стимулируемых ИЛ-1 и ИЛ-6. Эти цитокины продуцируются остеобластами при снижении секреции эстрогенов, к которым остеобласты имеют рецепторы.

В этих условиях остеокласты начинают интенсивно резорбировать кости, преимущественно губчатые (в частности тела позвонков), что может привести к их компрессионным переломам. • Инволюционный остеопороз поражает и мужчин, и женщин. Его патогенез связывают с возрастными нарушениями абсорбции кальция в кишечнике на фоне недостаточной активации витамина D в печени и почках. Возникающая гипокальциемия стимулирует образование паратгормона с последующей резорбцией костной ткани, преимущественно трубчатых костей.

Вторичный остеопороз может быть как общим, так и локальным. Общий вторичный остеопороз часто возникает при гиперпаратиреозе, гипертиреозе, кушингоидном синдроме, гипогонадизме и др.

Локальный вторичный остеопороз обычно связан с нарушением кровообращения в определенном регионе (например, в костях иммобилизованной конечности). Механизм вторичного остеопороза связан либо с вымыванием веществ, образующих костный матрикс, либо с активацией остеокластов. В результате снижается прочность костей, что может приводить к их деформации и появлению патологических переломов костей конечностей, тел позвонков, ребер. Прогноз страдания зависит от причины патологии костей и выраженности остеопороза.

Рахит

Рахит и остеомалация - одно заболевание, обусловленное недостатком в организме витамина D. Заболевание характеризуется изменением фосфорно-кальциевого обмена, нарушением минерализации органического матрикса костной ткани и расстройством функций ряда внутренних органов. Рахит развивается у детей, он обусловлен нарушением процессов минерализации кости и хрящевого матрикса, их зон роста, что приводит к повреждению растущего скелета ребенка. Остеомалация - нарушение минерализации органического матрикса костей у взрослых, также связанное с дефицитом витамина D.

Этиология. В основе рахита лежит гипоили авитаминоз витамина D, который, в свою очередь, тесно связан с обменом кальция и фосфора, между которыми также существует определенное взаимодействие. Поэтому изменение концентрации одного из них ведет к нарушениям обмена другого. В норме витамин D поступает с пищей и всасывается в тонком кишечнике. Под влиянием витамина D и при достаточном УФ-воздействии в печени образуется активная форма витамина D в виде 25-оксивитамина D₃ [25(ОН) D₃], которая поступает в почки, где превращается в основную активную форму витамина D-1α,25-дигидроксихолекальциферола. Эта форма витамина D₃ стимулирует всасывание в кишечнике и мобилизацию из костных депо кальция, а также его реабсорбцию клетками эпителия почечных канальцев. Кроме того, витамин D и его метаболиты способствуют трансформации стволовых клеток костного мозга в остеобласты, регулирующие функции остеокластов.

Причины рахита многочисленны, но основными являются недостаточное поступление витамина с пищей, нарушение всасывания витамина в толстом кишечнике, а также недостаточное УФ-воздействие на кожу ребенка. У взрослых среди причин остеомалации наибольшее значение имеют нарушения всасывания витамина D в связи с хроническими заболеваниями пищеварительного тракта, печени и почек, а также избыточное потребление витамина D (например, при беременности или при диффузном токсическом зобе).

Выделяют несколько форм рахита:

- ранний рахит, развивается у детей от 3 мес до 1 года;
- поздний рахит - возникает у детей от 3 до 6 лет;
- витамин D-зависимый рахит;
- витамин D-резистентный рахит;
- остеомалация, или рахит взрослых.

Патогенез. При дефиците витамина D в печени образуется мало 25-ок-сивитамина D₃, в результате чего уменьшается синтез в почках его активной формы - 1α,25-дигидроксихолекальциферола (**кальцитриол**). Это приводит к снижению всасывания кальция в

кишечнике. Уменьшение резорбции кальция и фосфора обуславливает развитие гипокальциемии и гипофосфатемии. Гипокальциемия стимулирует образование паратгормона, который способствует мобилизации из костей солей кальция и фосфора и поступлению их в кровь. Одновременно в С-клетках щитовидной железы подавляется синтез тиреокальцитонина, способствующего минерализации костей. Поэтому происходит не только интенсивное вымывание из костей кальция и фосфора, но и нарушается минерализация костной ткани. Кроме того, паратиреоидный гормон угнетает реабсорбцию фосфатов в проксимальных отделах нефронов почек, что приводит к усиленному выведению почками неорганических фосфатов. Гипофосфатемия способствует развитию метаболического ацидоза, что в свою очередь нарушает процессы обызвествления органического матрикса. Возникает триада изменений:

- нарушения в зоне роста кости энхондрального окостенения (т.е. нарушение превращения хряща в кость) и избыточное образование хряща в этой зоне;
- чрезмерное накопление остеοидной ткани со стороны хряща, эндоста и надкостницы;
- нарушение процесса обызвествления в растущих костях, остеопороз и остеомалация в связи с уменьшением в костной ткани солей фосфора и кальция.

В результате указанных изменений на границе хрящевой и костной ткани образуются *остеофиты*: в области ребер - «рахитические четки», в области запястий - «рахитические браслетки». Недостаточная минерализация костей приводит к их размягчению - остеомалации, следствием чего является деформация тех или иных частей скелета.

Различные формы заболевания имеют свои особенности.

- Ранний рахит. Наиболее сильно поражаются растущие отделы скелета. В костях черепа возникают размягчения и остеофиты, в результате чего голова ребенка приобретает форму четырехугольной башни - *caput quadratum*. Появляются «рахитические четки» и «браслетки». В трубчатых костях выражено рассасывание костных пластинок, корковый слой диафизов костей истончается, и кости легко искривляются.
- Поздний рахит. Основные изменения костей возникают в эндосте. Кости нижних конечностей и таза деформируются, грудина приобретает форму грудного кия птиц - возникает «петушиная грудь».
- Витамин D-зависимый рахит - наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с врожденным нарушением образования в почках активного витамина D₃. Развивающаяся при этом гипокальциемия сопровождается частыми судорогами.
- Витамин D-резистентный рахит - наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, которое проявляется нарушением реабсорбции фосфора и постоянным выведением его почками в больших количествах, что приводит к гипофосфатемии и гипокальциемии.
- Остеомалация (рахит взрослых) характеризуется увеличением образования патологического остеоида, формирующегося в результате замедления или прекращения обызвествления новообразованных костных структур в процессе перестройки кости (рис. 22.2).

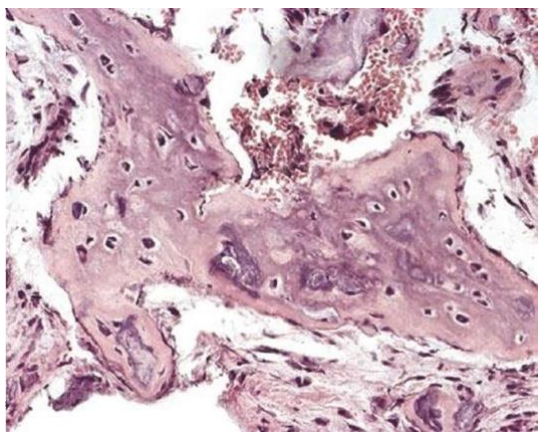


Рис. 22.2. Остеомалация. Видна широкая зона остеоида, окрашенная в красный цвет. Окраска по Косу

Осложнения рахита - деформация костей и их незаживающие патологические переломы из-за невозможности образования нормальной костной мозоли, известковые метастазы во внутренних органах, нередко возникают гнойная инфекция, пневмония, желудочно-кишечные расстройства.

Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз, или паратиреоидная остеодистрофия (болезнь Ре-клингхаузена), - заболевание, характеризующееся избыточной резорбцией костей, генерализованным остеопорозом и замещением костного мозга фиброзной тканью. Болеют люди любого возраста, но чаще женщины 40- 50 лет.

Этиология. Причина заболевания - гиперфункция паращитовидных желез, что может быть связано с их опухолью - **первичный гиперпаратиреоз** - или с длительной гипокальциемией, хронической почечной недостаточностью, гиперфосфатемией, дефицитом витамина D и другими причинами - **вторичный гиперпаратиреоз**. Повышенный синтез паратиреоидного гормона вызывает усиленную мобилизацию из костей кальция и фосфора. При этом возникает гиперкальциемия, а из-за уменьшения кальциевой реабсорбции фосфора в почках и потери фосфатов развивается гипофосфатемия. Увеличивается активность остеобластов и остеокластов, что приводит к усиленной резорбции костей и интенсивной перестройке костной ткани. Нарастает спонгизация кортикального слоя, наблюдается истончение костных трабекул. Одновременно происходит разрастание ретикулярной ткани, замещающей костномозговые пространства. Наблюдаются многочисленные скопления фибробластов, многоядерных остеокластопо-добных клеток, макрофагов, свежие и старые кровоизлияния, что придает пораженным костям характерный вид и носит название «бурая опухоль гиперпаратиреоза». Постепенно развивается деформация костей, несущих наибольшую механическую нагрузку. Они становятся мягкими, иногда режутся ножом. Характерны изменения типа «бурой опухоли гиперпаратиреоза», особенно в трубчатых костях, ребрах, челюстях.

Осложнения паратиреоидной остеодистрофии заключаются в патологических переломах костей, известковых метастазах в органах и тканях, могут развиваться калькулезный холецистит, нефролитиаз, нередко с исходом в нефроцирроз.

Исход. Больные умирают от уремии, истощения, присоединившейся инфекции.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТЕЙ

В этой группе болезней наиболее часто встречается остеомиелит.

Остеомиелит

Остеомиелит - воспаление костного мозга и других элементов кости. Он может развиваться в любых костях, но чаще поражаются метаэпифизы бедренной и большеберцовой костей.

Этиология. Причиной заболевания являются в основном стафилококки, а также полимикробная флора - гемолитические стрептококки, кишечная па-

лочка, микобактерии, патогенные грибы. Возбудители проникают в костный мозг гематогенно.

Факторы риска - эндогенная микрофлора, острые инфекционные заболевания, гемодиализ, наличие протезного ортопедического аппарата и др.

Течение заболевания может быть острым, иногда молниеносным, и хроническим. Острые формы остеомиелита: гематогенный, посттравматический, ятрогенный, огнестрельный, пострадикационный. Хронические формы остеомиелита - хронический гематогенный остеомиелит, хронический туберкулезный остеомиелит, хронический сифилитический остеомиелит.

Острый гематогенный остеомиелит

Патогенез и морфогенез различных форм острого остеомиелита достаточно стереотипны и складываются из появления в костном мозге очага серозного воспаления, замедления тока крови в кровеносных сосудах с развитием стаза в капиллярах. Серозный экссудат повышает давление в замкнутом пространстве костного мозга и гаверсовых каналов. К воспалению присоединяется тромбоз венул и артериол кости, кровоток прекращается и развивается очаговый некроз костной ткани. Затем экссудат становится гнойным, и воспаление приобретает характер флегмоны. Развивается некроз

костного мозга, компактной кости с формированием поднадкостничного абсцесса и образованием свища. Надкостница инфильтрирована гноем, поверхность кортикальной пластинки тусклая, серовато-красного цвета, из гаверсовых каналов выделяется гной. Костный мозг диффузно пропитан гнойным экссудатом. У детей при этом нередко происходит отделение эпифиза кости.

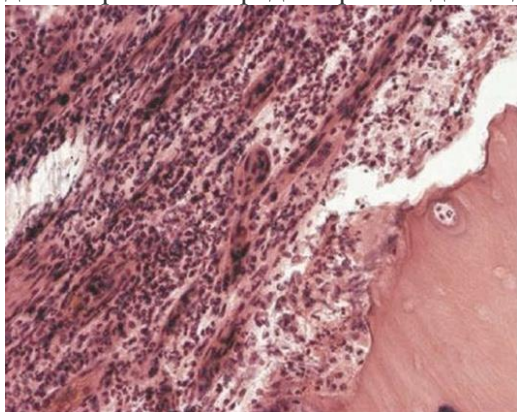


Рис. 22.3. Хронический остеомиелит. В костномозговом канале видны фиброз, воспалительный инфильтрат, резорбция погибшей кости остеокластами. Костная трабекула сохранена. Окраска гематоксилином и эозином

Осложнения. Возможно развитие острого генерализованного (септического) остеомиелита, который чаще возникает у детей.

Прогноз. Септическая форма острого гематогенного остеомиелита обычно приводит больных к смерти, острый очаговый остеомиелит может заканчиваться выздоровлением.

Хронический гематогенный остеомиелит

Хронический гематогенный остеомиелит развивается как следствие острого гематогенного остеомиелита и характеризуется образованием абсцессов костного мозга, вокруг которых развиваются некроз кости, резорбция и секвестрация некротизированных участков, в результате чего возникают полости, содержащие костные секвестры (рис. 22.3). Вблизи очага нагноения выражено периостальное костеобразование, в результате чего кости резко утолщаются, деформируются, в них образуются свищи, через которые выделяются небольшие костные секвестры. Надкостница утолщена и склерозирована (рис. 22.4). В окружающих мягких тканях наблюдаются рубцовые изменения, кожа атрофична.



Рис. 22.4. Хронический остеомиелит голени. Деформация кости, видны секвестры в костномозговом канале

Осложнения возможны в виде патологических переломов пораженной кости, образования ложных суставов, кровотечения из свищей, вторичного амилоидоза, иногда сепсиса, могут возникать опухоли.

Прогноз благоприятный после хирургической санации очага гнойного воспаления.

ОПУХОЛИ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ КОСТЕЙ И ХРЯЩА

Доброкачественные опухоли из костной ткани называются остеомы, злокачественные - остеосаркомы. Доброкачественные опухоли из хряща носят название хондромы, злокачественные - хондросаркомы. Механизмы их развития, особенности опухолевого роста и признаки доброкачественности и злокачественности соответствуют общим закономерностям онкогенеза. Различают опухоли костеобразующие и хрящеобразующие, а также костномозговые опухоли.

Костеобразующие опухоли

Группа опухолей костей отличается большим разнообразием. Это остеомы, остеонид-остеома, остеобластома, остеобластокластома, остеосаркомы, фибромы и фибросаркомы кости, доброкачественная и злокачественная гистиоцитомы кости, хордома, адамантиномы длинных костей, ряд опухолеподобных заболеваний (например, фиброзный кортикальный дефект и неоссифицируемая фиброма).

Остеома

Остеома - доброкачественная, медленно растущая опухоль с четкими границами, может возникать в любых костях в виде плотных костных образований с дольчатой поверхностью. Тканевой атипизм заключается в отсутствии в остеоме системы гаверсовых каналов, активных остеобластов и остеокластов, в сужении костномозгового пространства, в котором может разрастаться фиброретикулярная ткань.

Остеонид-остеома

Остеонид-остеома - доброкачественная опухоль в виде зернистой массы красного цвета, с четкими границами, обычно встречается у детей и подростков. Чаще поражает бедренную, большеберцовую и плечевую кости, а также кости позвоночника. Тканевой атипизм проявляется в образовании переплетающихся трабекул остеонидной и незрелой костной ткани, ограниченной активными остеобластами. При неполном удалении опухоль может рецидивировать.

Остеобластома является вариантом остеонид-остеомы и гистологически от нее не отличается, однако между ними имеются некоторые клинические различия.

Остеосаркома

Остеосаркома (остеогенная саркома) - злокачественная опухоль костей, составляет около 20% всех сарком скелета. Выделяют 3 варианта остеосаркомы - остеобластический, хондробластический и фибробластический. По клинко-морфологическим особенностям выделяют центральную (костномозговую) остеосаркому и периферическую (поверхностную) остеогенную саркому.

• **Центральная остеосаркома** - наиболее частая форма остеосаркомы, поражает любые кости, имеет желто-коричневый цвет. В ней чередуются участки плотной и мягкой консистенции. Плотные участки опухоли состоят из клеток, продуцирующих атипичный остеонид и костные структуры. Веретеновидные одноядерные клетки с многочисленными атипичными митозами, а также гигантские остеокластоподобные клетки могут располагаться беспорядочно или образовывать муаровый рисунок (рис. 22.5). В мягкотканых очагах опухоли определяются некрозы, кисты, кровоизлияния. Метастазирует гематогенно, может давать рецидивы. Прогноз неблагоприятный.

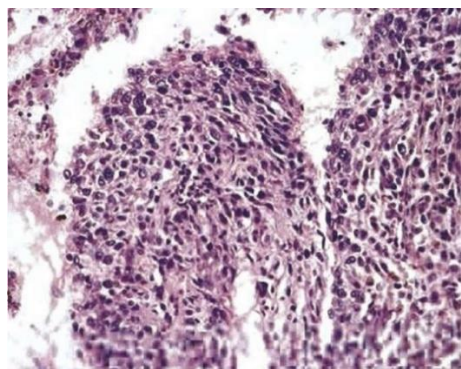


Рис. 22.5. Остеосаркома. Выраженный полиморфизм атипичных опухолевых клеток. Окраска гематоксилином и эозином

• **Периферическая остеосаркома** - опухоль серо-голубоватого цвета, дольчатого вида, состоит из костных и хрящевых участков. В опухолевом остеоиде расположены веретеновидные атипичные клетки с неправильными митозами. Здесь же могут образовываться очаги хондронидной ткани, иногда остеосклероза. Опухоль прорастает кортикальную пластинку, но редко распространяется на костномозговой канал. Наиболее типичная локализация - бедренная, большеберцовая, плечевая кости. **Прогноз** при радикальном и своевременном удалении опухоли благоприятный, за исключением таких форм, как, например, низкодифференцированная поверхностная остеосаркома, где прогноз чаще бывает неблагоприятным.

Гигантоклеточная опухоль

Гигантоклеточная опухоль (остеобластокластома) - одна из наиболее частых опухолей костей. Имеет доброкачественную и злокачественную формы, обычно встречается в возрасте 20-40 лет.

Доброкачественная остеобластокластома

Преимущественная локализация - эпиметафизы длинных трубчатых костей, реже - в других костях скелета. В области опухоли определяется «вздутие» кости, сопровождающееся болью. На разрезе ткань новообразования мягкая или крошащаяся, имеет пестрый буро-желтый вид из-за чередования участков кровоизлияний и некрозов. В толще опухоли кисты, содержащие кровянистую жидкость. При микроскопическом исследовании определяются многочисленные и похожие на остеокласты гигантские клетки. Истинные сосуды и костеобразование имеются лишь на периферии опухоли.

Прогноз относительно благоприятный, но в то же время возможны инвазивный деструктивный рост, метастазирование, обычно в легкие. После удаления опухоли в 10% наблюдений возникают ее рецидивы.

Злокачественная остеобластокластома

Злокачественная остеобластокластома по существу является разновидностью остеогенной саркомы и, как правило, развивается у людей, лечившихся по поводу доброкачественной гигантоклеточной опухоли. Заболевают люди пожилого возраста. Опухоль характеризуется деструктивным инвазивным ростом, разрушает кортикальную кость и распространяется на мягкие ткани. Характерны некрозы и кровоизлияния. Микроскопически отмечается выраженный полиморфизм одноядерных атипичных клеток с неправильными митозами, мелкие многоядерные остеокластоподобные клетки.

Прогноз неблагоприятный.

Фибросаркома кости

Фибросаркома кости встречается примерно в 7% злокачественных опухолей костей у людей различного возраста, чаще у мужчин. Характеризуется выраженным клеточным атипизмом и формированием опухолевыми клетками пучков атипичных коллагеновых волокон. Может расти внутри кости (центральная фибросаркома) и периостально. Может развиваться из бывших повреждений кости - вторичная фибросаркома.

Злокачественная фиброзная гистиоцитома кости

Злокачественная фиброзная гистиоцитома кости - относительно редкая опухоль, встречается в любом возрасте, локализуется преимущественно в мета-физах длинных костей, болезненна. Имеет вид узла мягкой ткани коричневого цвета с участками плотной консистенции и очагами некроза.

Микроскопически характеризуется выраженным полиморфизмом веретенообразных атипичных клеток и наличием гигантских клеток. Обладает инфильтрирующим ростом, дает гематогенные метастазы. **Прогноз** неблагоприятный.

Фиброзный кортикальный дефект и неоссифицируемая фиброма

Фиброзный кортикальный дефект и неоссифицируемая фиброма - опухолеподобные образования с очень похожими гистологическими особенностями, но разной локализацией.

• **Фиброзный кортикальный дефект** - участок кости, состоящий из переплетающихся пучков соединительной ткани и разнообразных клеток без признаков атипизма, локализующийся в метадиафизах длинных костей и увеличивающийся по мере роста кости.

• **Неоссифицируемая фиброма** располагается в метафизах трубчатых костей, болезненна. Прогноз благоприятный, в большинстве случаев дефекты костей спонтанно заживают.

Хрящеобразующие опухоли

Имеются различные варианты доброкачественных хрящеобразующих опухолей - остеохондрома, хондробластома, хондромиксоидная фиброма и др. У каждой из них свои морфологические особенности, но принципиально, по пато- и морфогенезу, а также прогнозу они мало отличаются от наиболее типичной для этой группы опухолей - хондромы.

Хондрома

Хондрома - доброкачественная опухоль, построенная по типу гиалинового хряща, локализуется в костях кисти и стопы, реже - в длинных трубчатых костях, ребрах, лопатке, в грудине, костях таза. Опухоль четко отграничена от окружающих тканей, на разрезе серого цвета, плотной консистенции. Тканевой атипизм заключается в беспорядочном расположении различной величины и формы хондроцитов с мелкими пикнотичными ядрами. Иногда в хондроме появляются очаги некроза, кровоизлияния, ослизнение. Малигнизируется редко. Выделяют 2 варианта опухоли:

- энхондрома, которая локализуется в центре кости;
- периостальная (кортикальная) хондрома, располагающаяся в надкостнице или под ней.

Прогноз благоприятный, однако при неполном удалении опухоль рецидивирует.

Хондросаркома

Хондросаркома - злокачественная опухоль, клетки которой продуцируют хрящ. Опухоль возникает в любой кости, но чаще поражает ребра, грудину, кости таза, бедренную и плечевую кости. Развивается в основном у людей среднего и пожилого возраста, вторичная хондросаркома, т.е. развивающаяся при малигнизации хондромы, нередко возникает у молодых людей.

Разновидности опухоли:

- дифференцированная хондросаркома;
- периостальная хондросаркома;
- мезенхимальная хондросаркома первичная (сразу возникающая как хон-дросаркома);
- вторичная (развивающаяся при малигнизации доброкачественных новообразований).

По локализации выделяют хондросаркому:

- центральную (костномозговую);
- периферическую (юстакортикальную).

Опухоль не имеет четких границ, на разрезе голубовато-серого цвета с очагами обызвествления, некроза, ослизнения. Микроскопически хондросаркома представляет собой хондронидный матрикс, в котором расположены атипичные, часто двоядерные и многоядерные хрящевые клетки с неправильными митозами (рис. 22.6). Все варианты хондросаркомы метастазируют гематогенно в легкие и другие органы, для низкодифференцированных форм характерны ранние метастазы, высокодифференцированные метастазируют поздно. Опухоль склонна к рецидивированию. **Прогноз** - 5-летняя выживаемость составляет 45-60%.

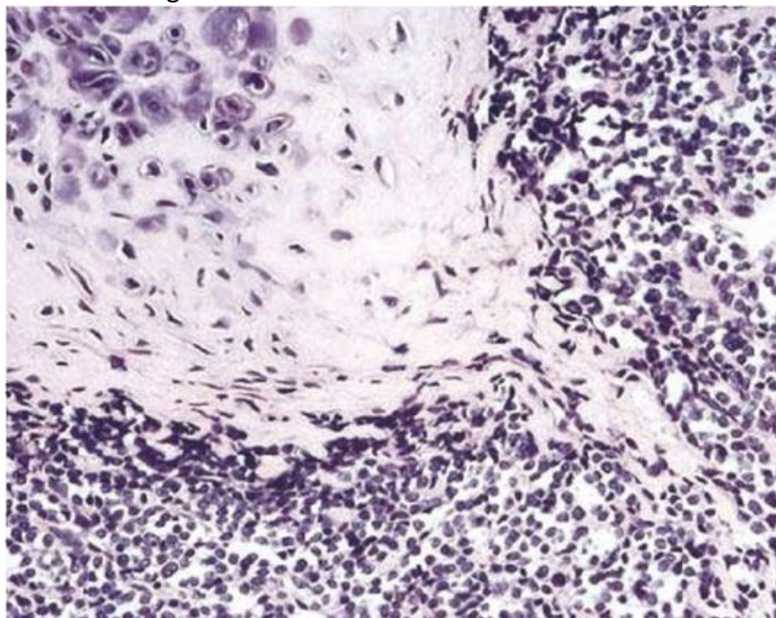


Рис. 22.6. Хондросаркома. Окраска гематоксилином и эозином

Остеохондрома

Остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз) - одно из распространенных поражений костей. Остеохондрома чаще бывает множественной, локализуется вблизи эпифизов длинных трубчатых костей, а также на ребрах, лопатках, позвонках. В ней различаются костная основа и наружный хрящевой покров. На распилах остеохондрома обычно имеет губчатую структуру и хрящевые включения. Микроскопически экзостозы имеют спонгиозное строение, хрящевые клетки разной величины, располагаются беспорядочно. Остеохондрома может малигнизироваться, трансформируясь в фибросаркому, хондросаркому или остеосаркому.

Хондробластома

Хондробластома - доброкачественная опухоль, название которой происходит от слова «хондробласт». Опухоль встречается редко, преимущественно у людей в возрасте 10-20 лет, локализуется в длинных трубчатых костях, имеет небольшие размеры, четкие границы и серо-желтую рыхлую консистенцию. Микроскопически состоит из множества круглых однотипных клеток, образующих поля. Между клетками обнаруживаются гомогенный остеонид, очажки некроза и обызвествления.

Хондромиксоидная фиброма

Хондромиксоидная фиброма - редкая доброкачественная опухоль костей, локализуется преимущественно в костях конечностей, таза, в ребрах и позвонках. Имеет вид плотного узла, на разрезе ткань опухоли однородная, серого цвета, напоминает гиалиновый хрящ. Состоит из мелких вытянутых клеток, между которыми имеются участки миксоматоза и островки обызвествленной ткани.

Костномозговые опухоли

Костномозговые опухоли составляют довольно большую группу опухолей костей, их примером может быть саркома Юинга.

Саркома Юинга

Саркома Юинга - злокачественная опухоль, развивающаяся в основном в детском и юношеском возрасте, мягкая, с многочисленными кровоизлияниями и некрозами. Опухоль состоит из плотно расположенных атипичных мелких клеток с гиперхромными ядрами и неправильными митозами. Матрикс опухоли почти не определяется. Саркома Юинга растет быстро, метастазирует уже в течение первого года существования в кости, затем гематогенно в легкие и лимфатические узлы, ее рост сопровождается прогрессирующей анемией.

Прогноз неблагоприятен.

ЗАБОЛЕВАНИЯ СУСТАВОВ

Большинство болезней суставов (артропатии) почти всегда протекает с той или иной степенью воспаления, такие заболевания называются артриты. Выделяют несколько групп артритов: инфекционные, аутоиммунные, метаболические, дистрофические артриты, или артрозы. Кроме того, клиническое значение имеют дефекты развития суставов. В суставах развиваются и опухоли.

Инфекционные артриты

Инфекционные артриты вызывают различные возбудители, которые попадают в сустав при его ранении, а также гематогенным или лимфогенным путем. Обычно воспаление развивается в одном крупном суставе, но в 10% случаев наблюдается полиартрит. В воспалительный процесс могут быть вовлечены все элементы сустава, но в большинстве случаев воспаление начинается с экссудативного синовита. В зависимости от характера экссудата инфекционный артрит может быть серозным, серозно-фибринозным, гнойным или гнилостным. Наибольшее значение среди этих заболеваний имеют бактериальный артрит и туберкулезный артрит.

Бактериальный артрит

Этиология. Артрит может быть гонококковым, вызванным *Neisseria gonorrhoeae*, и негонококковым, вызванным золотистым стафилококком, β -гемолитическим стрептококком группы А, грамотрицательной и анаэробной инфекцией и др.

Патогенез. В острой фазе бактериального артрита развивается серозное воспаление с гиперемией и отеком синовиальной оболочки, капсулы сустава и периартикулярных тканей. Увеличивается количество суставной жидкости, она становится мутной, в ней обнаруживают свертки фибрина, нейтрофилы и лимфоциты. Суставной хрящ не изменен. При прогрессировании воспаления в синовиальной оболочке нарастают пролиферация и десквамация покровных синовиоцитов и гипертрофия ворсин, появляются очаги фибриноидного набухания, покрытые фибрином. Фибриноидное набухание и лимфогистиоцитарная инфильтрация распространяются и на капсулу сустава. При активном лечении все изменения исчезают, и не остается последствий перенесенного заболевания.

При прогрессировании болезни серозный экссудат становится гнойным или гнойно-геморрагическим. В синовиальной оболочке выражена диффузная лейкоцитарная инфильтрация с развитием очагов некроза и грануляционной ткани, наползающей в виде паннуса на суставной хрящ. В нем образуются очаги дистрофии и некроза, приводящие к секвестрации участков хряща. Возникает выраженная деструкция суставных поверхностей. Количество синовиальной жидкости увеличивается, нарастает отек тканей сустава, он увеличивается в размерах, что сопровождается болью и малоподвижностью сустава. При прогрессировании гнойного синовита может развиваться флегмона капсулы сустава, а при дальнейшем распространении экссудата возникает гнойный панартрит, сопровождающийся значительной деструкцией хряща, внутрисуставных связок и эпифизов костей.

Осложнения могут быть в виде параартикулярной флегмоны, тромбоза, иногда развивается сепсис.

В **исходе** гнойного артрита в суставе часто возникают фиброзные изменения, нередко с обызвествлением, а иногда и оссификацией с облитерацией полости сустава и развитием анкилоза.

Туберкулезный артрит

Туберкулезный артрит - хроническое бактериальное заболевание, характеризующееся поражением одного крупного сустава, обычно тазобедренного или коленного. Поражение суставов связано в основном с гематогенным распространением микобактерий туберкулеза. Источником артрита является первичный туберкулезный очаг, откуда гематогенным путем возбудитель попадает в красный костный мозг эпифизов и метафизов костей, где формируются туберкулезные гранулемы. Возникает туберкулезный остеомиелит. При прогрессировании процесса туберкулезное воспаление распространяется на прилежащий сустав. Поэтому обычно говорят о костно-суставном туберкулезе и выделяют 3 стадии его течения: преартритическую, артритическую и постартритическую.

Патогенез. В *преартритической стадии* в костном мозге возникает очаг туберкулезного воспаления, который образует специфическую гранулематозную грануляционную ткань с очагами казеозного некроза и распространяется на сустав.

В *артритической стадии* в синовиальной оболочке сустава развивается специфическое гранулематозное воспаление, вокруг которого появляется серозный экссудат. При затихании туберкулезного процесса происходят рассасывание перифокального экссудата, рубцевание очагов казеозного некроза и гранулем.

Постартритическая стадия характеризуется выраженной деформацией сустава и нарушением его функции.

Осложнения. При прогрессировании туберкулезного артрита зона казеозного некроза увеличивается, могут возникать околоуставные абсцессы, содержащие гной и казеозные массы. Они либо прорываются через образующиеся свищи наружу, либо вокруг них образуется капсула, и казеозные массы подвергаются обызвествлению. Длительно текущий костно-суставной туберкулез может осложняться развитием вторичного амилоидоза.

Артрит Лайма

Этот артрит является одним из проявлений болезни Лайма (системного клещевого боррелиоза). Возбудителем является спирохета *Borrelia burgdorferi*, которая переносится иксодовыми клещами. Наиболее часто встречается в некоторых районах США. Болезнь начинается с кожных проявлений - хронической мигрирующей эритемы. Затем развивается поражение сердечно-сосудистой системы, ЦНС и суставов. Возникает мигрирующий артрит, особенно часто поражаются коленные суставы. Микроскопически в остром периоде в синовиальной оболочке воспаленных суставов выявляются периваскулярная лимфоплазмочитарная инфильтрация, отложения фибрина, гиперплазия си-новиоцитов. В 10% случаев артрит приобретает хроническое течение с развитием паннуса, фиброзных изменений, деформации и тугоподвижности сустава.

Спондилоартропатии

Спондилоартропатии - болезни, поражающие суставы позвоночника. К ним относят анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера, псориази-ческий артрит и артрит при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. Эти заболевания объединяет группа признаков: серонегативность (отсутствие ревматоидного фактора и антинуклеарных антител; связь с определенными антигенами главного комплекса гистосовместимости класса I (*HLA-B27*); раннее начало, асимметричное поражение суставов).

Анкилозирующий спондилит

Анкилозирующий спондилит, или болезнь Бехтерева-Мари-Штрюм-пелля, - артрит с преимущественным поражением межпозвонковых дисков и связок позвоночника. Болезнь начинается в возрасте 20-40 лет, чаще страдают мужчины. Более чем у 90% больных экспрессируется HLA-B27. Развивается серозное воспаление в области прикрепления связок к кости с их последующим фиброзированием, оссификацией и развитием анкилозов в краях межпозвонковых дисков. Чаще поражаются крестцово-подвздошные, реберно-позвоночные и грудино-ключичные суставы. Разрушение межпозвонковых суставов оканчивается слиянием позвонков и появляется рентгенологический признак «бамбуковой трости». Постепенно происходит типичное искривление позвоночника с развитием позы просителя. В 30% случаев имеются системные проявления в виде артритов крупных суставов, глазной, неврологической, сердечно-сосудистой и легочной симптоматики.

Осложнения: остеоартрит, подвывихи суставов, фиброзно-костные анкилозы, амилоидоз.

Синдром Рейтера

Синдром Рейтера характеризуется триадой процессов: серонегативный артрит, уретрит и конъюнктивит. В 60-90% случаев происходит экспрессия гена *HLA-B27* (обычно после острого венерического заболевания либо острой кишечной инфекции). Ранними признаками синдрома Рейтера служат тугоподвижность суставов и боль в пояснице. Наиболее часто поражаются голеностопный и коленный суставы, нередко развивается воспаление сухожилий пальцев рук и стоп и образование в местах прикрепления сухожилий остеофитов. При хроническом течении симптома Рейтера обнаруживаются повреждения позвоночника, напоминающие анкилозирующий спондилит.

Псориатический артрит

Псориатический артрит возникает у 5% больных псориазом (см. гл. 25). Характерно хроническое серозное воспаление синовиальной оболочки суставов с ее пролиферацией и образованием сосочковых разрастаний. В воспалительном инфильтрате много CD4-хелперных лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. В гиперемизированных сосудах синовию обнаруживают воспалительные изменения. Суставная жидкость мутная, в ней имеются свертки фибрина.

Наиболее часто поражаются межфаланговые суставы пальцев рук и стоп. Затем нередко в процесс вовлекаются голеностопный, коленный, тазобедренный и лучезапястный суставы. У 20-40% больных страдают крестцово-под-вздошные и межпозвоночные суставы. Заболевание носит рецидивирующий характер, иногда развивается выраженная тугоподвижность крупных суставов, что требует хирургического вмешательства с целью их резекции и протезирования.

Артрит при энтеропатии

Артрит при энтеропатии возникает у *HLA-B27*-позитивных людей, страдающих различными заболеваниями кишечника бактериальной природы. Артрит развивается внезапно и обычно поражает коленные, голеностопные, иногда лучезапястные и межфаланговые суставы. Заболевание длится около года, а затем проходит без последствий, хотя изредка может осложниться развитием анкилозирующего спондилита.

Поражения суставов иммунной природы

Это хронически текущие заболевания суставов, наиболее часто составляющие звено патогенеза ревматических болезней. Их клинико-морфологические особенности описаны в гл. 15.

Метаболические заболевания суставов

Наиболее яркий пример таких поражений суставов - подагра. **Подагра**

Подагра - заболевание, обусловленное нарушениями пуринового обмена и проявляющееся повышением уровня мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) и в моче (гиперурикурия), отложением уратов в суставах, почках и в мягких тканях. Болеют почти исключительно мужчины в возрасте 35-50 лет. Выделяют первичную (идиопатическую) и вторичную подагру.

Первичная подагра

Этиология. В основе подагры лежит генетически обусловленное повышение синтеза или усиленный распад пуриновых оснований, являющихся источником образования мочевой кислоты и входящих в состав нуклеиновых кислот. При этом повышается содержание мочевой кислоты в крови и замедляется выведение ее с мочой. Нарушению пуринового обмена способствуют избыточное употребление мяса и других продуктов, богатых пуриновыми основаниями.

Патогенез. Наиболее яркий симптом подагры - *острый артрит*, который течет волнообразно, с длительными ремиссиями и обострениями. Артрит развивается вследствие отложения уратовых микрокристаллов в суставных хрящах, эпифизах костей, околосуставных тканях. Эти кристаллы способны активировать медиаторы воспаления, в том числе компоненты комплемента и кинины. В области отложения уратов возникает некроз тканей и развивается острое или хроническое воспаление с большим количеством гигантских клеток инородных тел, фагоцитирующих кристаллы уратов, что сопровождается резкой болью. Инфильтрат вместе с возникающей соединительной тканью образует подагрические шишки - тофусы, или *tophi urici* (рис. 22.7). При длительном течении подагрического синовита в очагах деструкции и воспаления развивается грануляционная ткань, которая в виде паннуса наползает на суставной хрящ, субхондральные отделы кости, вызывая их деструкцию. Это нередко приводит к анкилозу сустава.

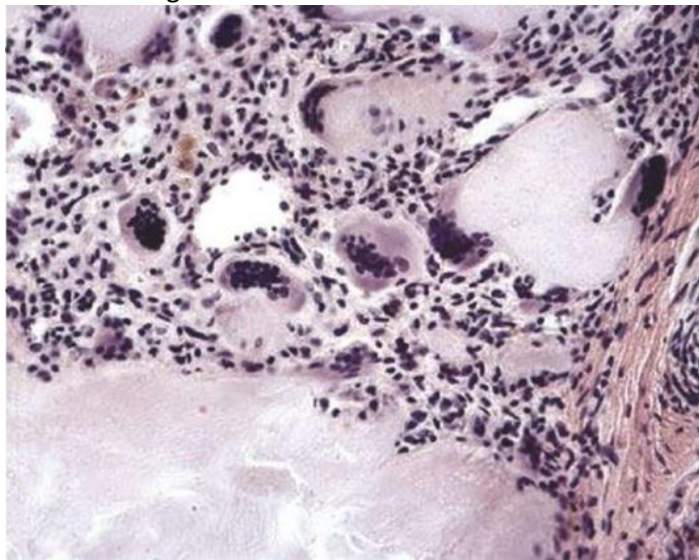


Рис. 22.7. Подагрический тофус. Кристаллы мочекислото натрия расположены в зонах некроза. Вокруг них воспалительный инфильтрат с гигантскими клетками инородных тел. Склероз околосуставной ткани. Окраска гематоксилином и эозином

При подагре обычно поражаются и почки, в интерстиции и в эпителии канальцев которых откладываются ураты. Это приводит к развитию абактериального пиелонефрита с исходом в нефросклероз. Кроме того, кристаллы уратов могут откладываться в собирательных канальцах, в почечных лоханках, в мочеточниках и в мочевом пузыре. При этом возможно образование камней. Исходом этих изменений является подагрически сморщенная почка с развитием хронической почечной недостаточности.

Вторичная подагра

Вторичная подагра - симптом ряда заболеваний, в патогенезе которых происходит усиленный обмен нуклеиновых кислот и, следовательно, пуриновых оснований. Это отмечается при миелолейкозах, гемоглобинопатиях и псориазе, а также при терапии некоторыми лекарственными препаратами, прежде всего цитостатиками, длительном лечении мочегонными средствами и т.п. Вторичная подагра иногда может развиваться при хронической почечной недостаточности различного генеза.

Дистрофические заболевания суставов

Деформирующий остеоартроз

Деформирующий остеоартроз - широко распространенное хроническое заболевание суставов, характеризующееся нарастающей дистрофией, разрушением и потерей суставного хряща. Частота заболевания увеличивается с возрастом, женщины болеют несколько чаще мужчин.

Этиология страдания во многом остается неизвестной. Различают первичный (идиопатический) остеоартроз, возникающий без видимой причины, чаще у пожилых людей, и вторичный остеоартроз, развивающийся в уже измененных суставах при нарушениях обмена веществ, аномалиях развития суставов и травмах.

Патогенез заболевания изучен недостаточно. Предполагают, что при остеоартрозе изменяется синтез протеогликанов и коллагена типа II, а также высвобождается много гидролитических ферментов. Происходит перестройка внеклеточного матрикса хряща и повреждение хондроцитов. Имеет значение также стирание суставных хрящей с возрастом и механическое повреждение опорных участков сустава. Страдают в основном тазобедренный и коленный суставы, межпозвоночные шейные и поясничные суставы, реже межфаланговые суставы и др.

Морфологическая картина характеризуется гибелью хондроцитов, истончением, разволокнением, растрескиванием и фрагментацией хряща с попаданием его отломков в суставную полость («суставные мыши»). В результате изменений хряща обнажается суставная поверхность нижележащей кости, которая подвергается давлению хряща противоположной кости. Это приводит к остеосклерозу, образованию субхондральных кист и остеофитов (шпоры) - выростов молодой костной ткани, направленных наружу от

сустава, что травмирует мягкие ткани и вызывает боль. Мелкие остеофиты в межфаланговых суставах - узелки Гебердена. Постепенно нарастают скованность суставов, особенно по утрам, крепитация при трении обнаженных костных суставных поверхностей, припухлость сустава в результате хронического воспаления в околосуставных тканях.

ДЕФЕКТЫ РАЗВИТИЯ СУСТАВОВ

Врожденный вывих бедра

Среди наследуемых дефектов наибольшее значение имеют дисплазия тазобедренного сустава и врожденный вывих бедра. Патогенетически эти 2 порока развития связаны друг с другом и протекают как одно заболевание, обусловленное врожденным недоразвитием тазобедренного сустава, что приводит к подвывиху или вывиху головки бедренной кости. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, девочки страдают в 8-10 раз чаще мальчиков. У больных вертлужная впадина уменьшена в размерах и уплощена, шейка бедренной кости укорочена, связка ее головки гипертрофирована, капсула сустава утолщена. Ягодичная мускулатура обычно недоразвита. Врожденный вывих бедра чаще бывает односторонним, что обуславливает хромоту. При двустороннем вывихе бедра возникает утиная походка, выражен поясничный лордоз. Прогноз в целом благоприятный, особенно если с рождения проводят консервативное лечение.

Асептический остеонекроз

К приобретенным дефектам развития суставов относится асептический остеонекроз (аваскулярный некроз кости) - заболевание, в основе которого лежит ишемия костной ткани или костного мозга, обычно развивающееся в области суставов, в субхондральной зоне эпифизов и, реже, в метафизах костей. Фоном для развития ишемических нарушений являются анатомо-функцио-нальная неполноценность сустава, его хроническая перегрузка, способствующая нарушениям микроциркуляции. Причиной асептического некроза кости наиболее часто является травма, особенно при переломах шейки и вывихах головки бедренной кости с повреждением сосудов и острым нарушением кровообращения в костной ткани. Некроз может быть также результатом тромбоза и эмболии сосудистой сети кости и костного мозга, воспаления сосудов, возрастающего внутрикостного давления, что нередко наблюдается при глюкокортикоидной терапии. При этом суставной хрящ обычно сохраняется, так как получает питание из синовиальной жидкости.

Морфологически асептический остеонекроз характеризуется гибелью участка костного мозга, в процесс вовлекается и губчатая кость. Между некро-тизированными костными балками располагаются пустые лакуны, здесь же обнаруживают детрит из некротизированных клеток кроветворного и жирового костного мозга. Корковый слой кости обычно сохраняется, так как имеет коллатеральное кровообращение. При заживлении остеокласты резорбируют некротизированные трабекулы, погибшие участки замещаются фиброзной тканью. Сохранившие жизнеспособность костные балки служат источником формирования кости, чему способствует и интрамембранная оссификация. При субхондральных инфарктах происходит коллапс некротизированной губчатой кости и деформация суставного хряща.

Исходами асептического некроза в ряде случаев может быть реституция костной ткани, без каких бы то ни было последствий, но в большинстве случаев развиваются остеоартрит и деформирующий остеоартроз.

ОПУХОЛИ СУСТАВОВ

В суставах истинные опухоли развиваются редко. Значительно чаще возникают реактивные опухолеподобные поражения суставов, которые обычно являются результатом травм или каких-либо дегенеративных процессов в суставных тканях. Истинные опухоли возникают из всех тканей, формирующих сустав. Наибольшее значение имеет синовиома.

Синовиома

Синовиома - опухоль, растущая в синовиальных оболочках суставов и в сухожильных влагалищах. Она может быть доброкачественной и злокачественной.

- Доброкачественная синовиома локализуется обычно в области коленного сустава, она представлена небольшими плотными узелками из светлых синовиальных клеток, расположенных в зрелом межзудточном веществе. Однако при морфологической зрелости ее структур клинически она может проявляться признаками злокачественности.
- Злокачественная синовиома, или синовиальная саркома, встречается значительно чаще, обычно возникает у молодых мужчин в области коленного сустава, стопы, бедра или голени. Опухоль быстро дает как лимфогенные, так и гематогенные метастазы, повторно рецидивирует. Синовиальная саркома имеет форму узла или плотного инфильтрата без четких границ, распространяющегося вдоль сухожилий и прорастающего в окружающие мышцы. Опухоль крайне полиморфна, состоит из недифференцированных фибробластов и атипичных светлых синовиоцитов с гиперхромными ядрами, располагающихся в виде скоплений, ячеек, трубочек. Атипичные фибробласты и ткань стромы образуют тяжи, идущие в разных направлениях. Прогноз неблагоприятный.

Синовиальная саркома

Синовиальная саркома - злокачественная опухоль, в 10% случаев развивающаяся из синовиальной оболочки крупных суставов, обычно коленного сустава, но значительно чаще - из околосуставных тканей. Изредка синовиальная саркома развивается в брюшной стенке или в окологлоточной области. Встречается в зрелом возрасте, имеет вид нечетко дифференцируемого узла. Характерно бифазное гистологическое строение: опухоль состоит из атипичных эпителиальных клеток, формирующих подобие желез или солидные тяжи, а также из веретеновидных клеток, аналогичных веретенноклеточной саркоме. Встречается также монофазный вариант опухоли, когда она состоит либо из эпителиоподобных, либо из веретенновидных атипичных клеток. Синовиальная саркома метастазирует гематогенно, преимущественно в кости и легкие, но может давать метастазы и в регионарные лимфатические узлы. Прогноз: после удаления и послеоперационного лечения 5-летняя выживаемость больных составляет 25-60%.

Виллонодулярный синовит

Виллонодулярный синовит (ворсинчато-узловой синовит) по существу представляет собой общее название 3 вариантов одного заболевания - доброкачественной опухоли синовиальной оболочки суставов и сухожильных влагалищ в области их прикрепления к суставам. Вместе с тем, несмотря на гистологическую близость всех вариантов опухоли, каждая из них имеет свои, в основном клинические, особенности.

- Пигментный виллонодулярный синовит поражает главным образом коленный сустав и значительно реже другие крупные суставы. В суставах пальпируется опухолевый узел. Появляется боль и развивается тугопод-вижность сустава. При этом его синовиальная оболочка приобретает вид красно-коричневых складок и ворсин. Микроскопически в синовиальной оболочке определяется пролиферация полигональных клеток, напоминающих синовиоциты, растущие в виде тяжей. Много макрофагов, имеются гигантские клетки и отложения гемосидерина. Клеточного атипизма нет. Вместе с тем иногда опухоль вызывает эрозию кости, приобретает субхондральную локализацию и может распространяться на прилежащие мягкие ткани.
- Локализованный нодулярный синовит обычно развивается из сухожильных влагалищ запястья и пальцев в виде медленно растущего безболезненного, хорошо отграниченного узла, напоминающего грецкий орех. Клетки аналогичны клеткам пигментного виллонодулярного синовита, однако они образуют единый солидный конгломерат.
- Гигантоклеточная опухоль сухожильного влагалища (изолированное повреждение сухожильного влагалища) развивается там же, где и локализованный нодулярный синовит, но больше по размерам, в гистологической картине много гигантских многоядерных клеток, а также наблюдаются фиброз, иногда гиалиноз стромы опухоли.

До сравнительно недавнего времени считали, что в основе виллонодуляр-ного синовита и его вариантов лежит воспаление, и поэтому названия заболеваний отражают эти представления. Однако в настоящее время доказано, что эта патология имеет опухолевую природу и является доброкачественным новообразованием.

Прогноз в целом благоприятный, но после удаления гигантоклеточная опухоль сухожильного влагалища и villonodularный синовит в 20-30% случаев рецидивируют.

ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВОВ

Киста сухожильного влагалища

Киста сухожильного влагалища (ганглий) представляет полость диаметром 1-1,5 см с тонкими стенками, располагается около суставной капсулы или сухожильного влагалища, обычно вокруг суставов запястья. При локализации в подколенной области носит название киста Беккера. Она развивается из кистозно или миксоидно измененной соединительной ткани, заполнена жидкостью и имеет форму плотноэластической флукуирующей горошины. Мелких кист может быть несколько и, сливаясь, они способствуют увеличению новообразования. Если киста сухожильного влагалища вызывает эрозию кортикального слоя кости вблизи сустава, она называется внутрикостный ганглий. Располагается субхондрально и способствует деформации кости.

Синовиальная киста

Синовиальная киста - грыжевое выпячивание синовиальной оболочки через суставную капсулу. Синовиальная оболочка утолщена, отечна, в незначительном инфильтрате обнаруживают лейкоциты, макрофаги, лимфоциты, синовиоциты и фибрин.

ТРАВМЫ КОСТЕЙ

Перелом

Перелом - нарушение целостности кости в результате механического воздействия или патологического процесса в ней. Выделяют 3 типа переломов кости: простой, сложный и патологический.

- Простой (закрытый) перелом, при котором нет сообщения сломанной кости с окружающей средой.
- Сложный (открытый) перелом, при котором имеется повреждение мягких тканей в области травмы, а сломанная кость сообщается с окружающей средой.
- Патологический перелом, причиной которого является предсуществующий патологический процесс в кости.

Кроме того, выделяют переломы оскольчатые, когда образуется несколько отломков кости, они могут быть без смещения и со смещением концов сломанной кости.

Патогенез переломов складывается из разрыва сосудов кости и окружающих тканей, формирования гематомы между концами сломанной кости и острого воспаления в области перелома. Через 2-3 сут происходит организация гематомы и формируется грануляционная ткань в области перелома, в результате чего возникает фиброзное соединение концов сломанной кости. Через 2-3 нед в результате миграции из внутреннего слоя надкостницы и эндоста предшественников остеобластов грануляции превращаются в грубоволокнистую кость, это первичная (временная) костная мозоль. В течение последующих 3 нед происходит резорбция первичной костной мозоли и образование пластинчатой кости, это вторичная костная мозоль, которая прочно соединяет отломки кости в месте перелома.

В костной мозоли выделяют 3 зоны: внутреннюю, промежуточную и наружную:

- внутренняя (эндостальная) мозоль формируется в костномозговом канале;
- промежуточная (интермедиарная) мозоль соединяет концы кортикальных пластинок;
- наружная (периостальная) мозоль окружает снаружи противостоящие костные отломки.

При хорошем кровоснабжении остеогенные клетки дифференцируются в остеобласты, образующие новые костные трабекулы. При плохом кровоснабжении в области перелома остеогенные клетки дифференцируются в хондробласты, и формируется хрящ. В последующем хрящевая мозоль подвергается энхондральной оссификации и замещается грубоволокнистыми костными трабекулами, происходит ремоделирование кости с восстановлением ее структуры. При этом остеокласты резорбируют погибшую кость, а также излишнюю грубоволокнистую ткань первичной костной мозоли, которая постепенно замещается пластинчатой костью. Формируются хаверсовы системы, в которых

новообразованные остеоны одного отломка пересекают линию перелома и внедряются в другой отломок. Наружная мозоль почти полностью исчезает, промежуточная мозоль превращается в компактную кость, внутренняя мозоль перестраивается в костномозговую полость с элементами губчатой кости. В результате может полностью восстановиться первоначальная конфигурация кости.

Исходы перелома могут быть неоднозначны. Первичное заживление перелома происходит в течение 5 нед без образования массивной костно-хрящевой мозоли и заканчивается реституцией кости. Вторичное заживление перелома происходит при неплотном прилегании отломков друг к другу и их подвижности. Репарация проходит фазу образования фиброзно-хрящевой мозоли. Несросшийся перелом возникает в том случае, когда между отломками кости развивается грубая волокнистая соединительная ткань, а сами концы кости покрываются гиалинизированной фиброзной тканью. Эта ткань путем метаплазии может превращаться в волокнистый хрящ, в котором могут возникать участки фибриноидного некроза с последующим образованием полости, выстланной синовиальными клетками. Образуется ложный сустав, или псевдоартроз.

Патологический перелом возникает в той области кости, которая уже поражена каким-либо патологическим процессом и ее прочность значительно снижена. Такой перелом возникает спонтанно или при небольшой травме. Заживление патологического перелома происходит далеко не всегда и зависит от возможности излечения основного заболевания.

ПАТОЛОГИЯ СВЯЗОЧНО-МЫШЕЧНОГО АППАРАТА

В зависимости от этиологии болезни мышц подразделяют на следующие группы:

- нейрогенные (например, атрофия мышц после пересечения нерва);
- наследственные - мышечные дистрофии (миопатии);
- метаболические - эндокринные миопатии (например, при гипертиреозе);
- токсические - миопатии, вызванные солями тяжелых металлов, алкоголем и т.п.;
- аутоиммунные - миастения, дерматомиозит, полимиозит;
- инфекционные - вирусный и бактериальный гнойный миозит;
- травматические - лизис мышц при синдроме длительного раздавливания;
- опухоли и опухолеподобные заболевания мышц.

Миопатии

Миопатии, или мышечные дистрофии, - группа первичных заболеваний поперечнополосатых мышц, которые объединены наследственным характером страдания, избирательным поражением групп мышц и прогрессирующим нарастанием мышечной слабости.

Миопатия Дюшенна

Этиология. Миопатия Дюшенна развивается в результате мутации гена дистрофина X-хромосомы. Носительницами генетического дефекта являются женщины, а страдают мальчики. Функция белка дистрофина, расположенного под сарколеммой, заключается в поддержании формы мышечных волокон и обеспечении их сократительной активности. Лишенные дистрофина мышечные волокна повреждаются и гибнут, а на их месте развивается соединительная ткань. Болезнь начинается в 3-5-летнем возрасте со слабости мышц ног и таза, затем распространяется на другие мышцы, в том числе на миокард.

Морфология. Морфологически выявляются полиморфизм мышечных волокон в виде мелких и очень крупных волокон, нередко происходит их расщепление, значительно увеличивается количество ядер миоцитов. Много миосателлитов. Поражаются и скелетные мышцы, и миокард. Отмечаются прогрессирующий некробиоз, некроз миоцитов и фагоцитоз мышечной массы макрофагами. Одновременно происходит регенерация мышечных волокон и разрастание соединительной ткани в строме. Многие миофибриллы утрачивают поперечную исчерченность, гиалинизируются. На поздних стадиях болезни большинство мышечных волокон замещается жировой и соединительной тканями. В

сердце (наряду с поражением миофибрилл) развивается диффузный интерстициальный фиброз, что в совокупности приводит к развитию сердечной недостаточности.

Исход. Обычно больные погибают в возрасте около 20 лет.

Мышечная дистрофия Беккера

Этиология. Развитие мышечной дистрофии Беккера также обусловлено мутациями гена дистрофина, но эта миодистрофия протекает легче. Миопатия Беккера встречается реже, поражает мальчиков более старшего возраста и подростков. Сердце вовлекается в процесс реже, интенсивность поражения миокарда меньше, поэтому больные живут достаточно долго. Морфологические изменения почти идентичны изменениям при миопатии Дюшенна, но выражены не столь интенсивно.

Миотонические дистрофии

Миотония - патологическое состояние мышц, выражающееся в их непроизвольном сокращении и затруднении расслабления. Миотоническая дистрофия имеет 2 варианта - врожденный и приобретенный.

Врожденная миотоническая дистрофия

Врожденная миотоническая дистрофия - наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу и характеризующееся непроизвольными сокращениями мышц (контрактурами). Больные жалуются на тугоподвижность и трудности при расслаблении мышц. Заболевание начинается в подростковом возрасте с затруднения походки в связи со слабостью мышц стоп, затем мышц запястий. Позднее развиваются атрофия мышц лица и птоз (опущение век). Как сопутствующие заболевания отмечаются катаракта, атрофия половых желез, преждевременное облысение. Морфологические изменения мышц весьма сходны с изменениями при миопатии Дюшенна.

К врожденной миотонической дистрофии близки липидные и митохондриальные миопатии.

- **Липидные миопатии** - заболевания, обусловленные генетической недостаточностью карнитиновой системы, регулирующей через карнитин-пальмитоилтрансферазу β -окисление жирных кислот, что сопровождается развитием жировой дистрофии мышечной ткани и слабостью скелетных мышц. При недостаточности карнитинпальмитоилтрансферазы наряду с жировой дистрофией происходит некроз мышц (рабдомиолиз), особенно после физической нагрузки. Это приводит к освобождению миоглобина, который попадает в плазму крови, а затем в почки. Развивается рецидивирующая миоглобинурия, которая может привести к миоглобин-урийному нефрозу и почечной недостаточности.

- **Митохондриальные миопатии** - заболевания, связанные с патологией циркулярного генома митохондрий (мтДНК), наследуемые по материнской линии. Заболевания начинаются в молодом возрасте и проявляются слабостью мышц конечностей, а также параличом наружных мышц глаза с неподвижностью глазного яблока, птозом и тяжелой наружной офтальмоплегией. Морфологически основным признаком является гиперплазия в миоцитах аномальных митохондрий, располагающихся группами под сарколеммой мышечных клеток. Митохондрии имеют неправильную форму, различные размеры, выражены фрагментация и форма их крист, имеются также кристаллические включения. Встречается несколько клинических проявлений митохондриальной миопатии.

Приобретенная миотоническая дистрофия

Приобретенная миотоническая дистрофия - заболевание, при котором контрактуры мышц вызываются гипокальциемическим состоянием при паратиреоидной недостаточности в связи с патологией паращитовидных желез. Болезнь может проявляться также локальными мышечными контрактурами, вызывающими боль, сдавливание сосудов и нервов. Обычно эта симптоматика обусловлена высокими внутриклеточными концентрациями кальция из-за повреждения эндоплазматического ретикулаума (ЭПР) миоцитов и дефицита АТФ.

Воспалительные и токсические миопатии

Воспалительные заболевания мышц (миозиты) развиваются главным образом как вторичные поражения при ряде инфекционных заболеваний (полимиозит) при травмах мышц или костей, при

некоторых аутоиммунных процессах. Однако миозит в большинстве случаев не имеет самостоятельного значения, а выступает как симптом и исчезает по мере излечения основного заболевания.

Значительно большее значение в патологии имеют **токсические миопатии**. В зависимости от причины выделяют несколько видов токсических миопатий.

Тиреотоксическая миопатия

Тиреотоксическая миопатия нередко развивается при тиреотоксикозе различного происхождения, а также при гипотиреозе. При аутоиммунном тиреоидите в скелетных мышцах возникают очаговые некрозы миофибрилл и одновременно их регенерация. В строме много лимфоцитов. Клинически такая миопатия проявляется мышечной слабостью, быстрой утомляемостью при физической работе. При хронической токсической миопатии, которая сопровождает диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), появляются различия в размерах мышечных волокон, их жировая и вакуолярная дистрофия, гиперплазия митохондрий, очаговая атрофия мышечной ткани и склероз ее стромы. Имеется также группа периодических параличей, связанных с нарушениями функции щитовидной железы. При этом в результате генетических мутаций в натриевом канале миоцитов происходит изменение уровня калия в сыворотке крови, что сопровождается гипокалиемией.

Морфология. Морфологически в мышечных клетках выявляются резкое расширение саркоплазматического ретикулума и образование межфибриллярных вакуолей. Клинически у больных, преимущественно у мужчин, эпизодически развивается резкая мышечная слабость.

Алкогольная миопатия

Алкогольная миопатия развивается у людей, длительно злоупотребляющих алкоголем. Она связана с токсическим действием этанола на мембраны клеток и внутриклеточных структур, в том числе на саркомеру мышечных клеток. Кроме того, из-за поражения сосудов микроциркуляции у этих больных прогрессирует гипоксия, которая не только нарушает метаболизм мышечной ткани, но и стимулирует систему фибробластов. Наиболее важное клиническое значение имеют поражение миокарда и развитие алкогольной кардиомиопатии. Она характеризуется атрофией и гибелью части мышечных волокон и одновременно гипертрофией сохранившихся миофибрилл. Развиваются прогрессирующий периваскулярный склероз и выраженный диффузный склероз стромы миокарда. При этом страдают иннервация и электрофизиология сердца. На таком фоне у больных нередко развиваются острая сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть. Кроме того, при хронической алкогольной интоксикации в отдельных группах скелетных мышц иногда появляется острый рабдомиолиз, а распад мышечных волокон сопровождается миоглобинурией и резкой болью в пораженных мышцах. Между приступами рабдомиолиза отмечаются прогрессирующая мышечная слабость, быстрая утомляемость при физической работе, недостаточность функции сердца.

Лекарственная миопатия

Лекарственная миопатия иногда развивается при назначении стероидов и характеризуется атрофией мышечных волокон II типа, что сопровождается прогрессирующей слабостью мышц конечностей. Лекарственная миопатия как патология терапии может изредка наблюдаться и при лечении другими препаратами.

Псевдопаралитические миастении

Эти миастении связаны с различными нарушениями нервно-мышечной передачи.

Псевдопаралитическая миастения

Псевдопаралитическая миастения (*myasthenia gravis*) - аутоиммунное заболевание, характеризующееся появлением циркулирующих антител к ацетилхолиновым рецепторам скелетных мышц, что препятствует связыванию рецепторов с лигандами. Антитела фиксируют также комплемент в постсинаптических мембранах, которые при этом повреждаются. Обычно развивается поражение наружных глазных мышц, что приводит к диплопии и птозу. Процесс нередко сочетается с поражением мышц нижних конечностей, в результате чего снижается сила мышечного сокращения. Морфологически при этом иногда выявляется атрофия мышечных волокон типа II. У большинства больных обнаруживается гиперплазия тимуса, а иногда - тимомы.

Миастения Ламберта-Итона

Миастения Ламберта-Итона развивается в том случае, если в ответ на потенциалы действия нервного волокна выделяется меньшее количество ацетил-холиновых везикул. При этом в крови больных повышено содержание IgG, в мышцах конечностей отмечается прогрессирующая слабость. Однако антитела к ацетилхолиновым рецепторам отсутствуют. Миастения Ламберта-Итона нередко развивается как симптом при мелкоклеточном раке легкого.

ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Опухоли мягких тканей могут развиваться из гладких и поперечнополосатых мышц и носят соответствующие названия: лейомиома - доброкачественная гладкомышечная опухоль; лейомиосаркома - злокачественная опухоль из гладких мышц; рабдомиома - доброкачественная опухоль из поперечнополосатой мышцы, рабдомиосаркома - злокачественная опухоль из поперечнополосатых мышц.

Опухоли из гладких мышц

Лейомиома

Лейомиома - доброкачественная опухоль из гладких мышц. Это плотно-эластичный узел, покрытый соединительнотканной капсулой, отграниченный от окружающей ткани. Нередко лейомиомы бывают множественными. Особенно часто лейомиома развивается в миометрии тела матки, часто она растет из гладких мышц различных отделов пищеварительного тракта, но эта опухоль может возникать везде, где имеется гладкомышечная ткань. Опухоль состоит из зрелых мышечных клеток, образующих завихрения и пучки, идущие в различных направлениях. Строму составляют аргирофильные волокна, также расположенные беспорядочно (рис. 22.8). В строме могут развиваться дистрофические изменения, заканчивающиеся гиалинозом. Все это проявления тканевого атипизма опухоли. Лейомиома растет экспансивно. Если в лейомиоме много стромы, она приобретает плотную консистенцию и называется фи-бролейомиома. Прогноз при лейомиоме благоприятный, ее озлокачествление бывает редко.

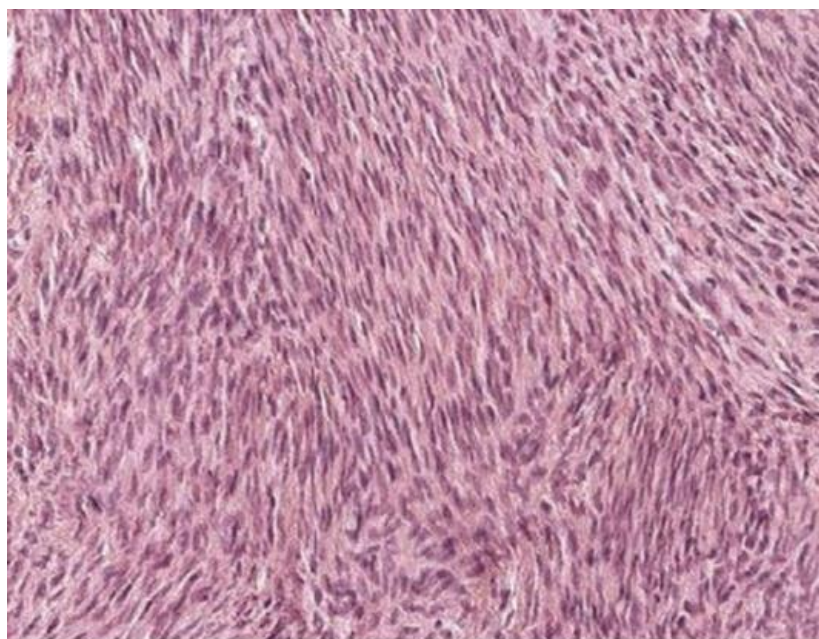


Рис. 22.8. Лейомиома тела матки. Гладкомышечные клетки формируют беспорядочно расположенные пучки разной толщины. Окраска гематоксилином и эозином

Лейомиосаркома

Лейомиосаркома - злокачественная опухоль из гладких мышц, обладает инфильтрирующим ростом, но при этом чаще имеет форму узла. Микроскопически выявляются резко атипичные полиморфные клетки с высокой митотической активностью, появлением гигантских многоядерных клеток и мышечных симпластов. Мышечные опухолевые клетки складываются в пучки неодинакового размера, располагающиеся беспорядочно. Строма представлена рыхлой сетью аргирофильных волокон. Лейомиосаркома рано

Источник KingMed.info

метастазирует гематогенным путем, дает обильные отдаленные метастазы. После удаления опухоли могут возникать рецидивы. Прогноз опухоли после удаления обычно неблагоприятный.

Опухоли из поперечнополосатых мышц Рабдомиома

Рабдомиома - доброкачественная опухоль, имеющая признаки поперечнополосатой мышечной ткани. Это редко встречающаяся опухоль развивается преимущественно у детей, возникает в глубине мышц конечностей, в миокарде, в области корня языка. Она представляет собой узелки от 1 см до 10-15 см в диаметре, на разрезе серовато-белого цвета. Опухоль состоит из крупных веретенообразных и круглых клеток, содержащих светлое ядро. Цитоплазма обычно имеет поперечную, иногда продольную исчерченность. Строму составляет нежная аргирофильная сеть (рис. 22.9). Прогноз после удаления опухоли благоприятен.

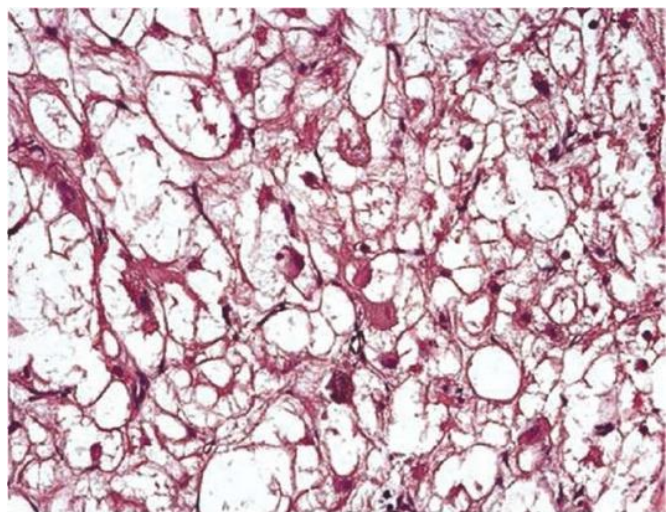


Рис. 22.9. Рабдомиома миокарда. Крупные полиморфные клетки, окруженные аргирофильными волокнами. Клеточного атипизма нет. Окраска гематоксилином и эозином (×200)

Рабдомиосаркома

Рабдомиосаркома - относительно редкая злокачественная опухоль, растущая из мышц конечностей, туловища, иногда возникает вне связи с мышечной тканью - в забрюшинной клетчатке, средостении, мочеполовом тракте. Опухоль представляет собой узел в толще мышц. Характерен клеточный полиморфизм, напоминающий эмбриональные мышечные клетки, резкий ядерный атипизм, неправильные, иногда чудовищные митозы в крупных опухолевых клетках. Метастазирование обширное, иногда уже после удаления саркомы. Рецидивы часты. Прогноз рабдомиосаркомы даже после удаления нередко плохой.

ОПУХОЛИ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ СВЯЗОЧНО-МЫШЕЧНОГО АППАРАТА

Опухоли и опухолеподобные образования связочно-мышечного аппарата относятся к большой группе мягкотканых опухолей и развиваются из мягких тканей производных мезенхимы. Здесь рассмотрены лишь опухоли из мягких тканей, составляющих опорно-двигательный аппарат скелета, т.е. из мышечной и соединительной тканей. Их этиология, как и других опухолей, окончательно не установлена. Они могут быть доброкачественными и злокачественными, причем доброкачественные встречаются в 100 раз чаще злокачественных. Опухоли развиваются там, где имеются мышечная и соединительная ткани и соответствуют всем закономерностям, характерным вообще для опухолевого роста. Доброкачественные опухоли - миомы и фибромы - обладают лишь тканевым атипизмом, в злокачественных опухолях - разнообразных саркомах - имеется и тканевой, и клеточный атипизм. Они растут инфильтрирующим ростом и дают гематогенные метастазы.

Фиброма

Фиброма - наиболее распространенная опухоль соединительной ткани, характерная локализация - яичники, молочные железы и вдоль нервных стволов (нейрофибромы), но принципиально фиброма

может возникнуть там, где есть соединительная ткань. Опухоль представляет четко отграниченный плотный узел с неровной поверхностью, в капсуле, на разрезе серого цвета. Фиброма состоит из зрелых веретеновидных фибробластов, расположенных в фиброзной, иногда гиалинизированной, строме.

Фибросаркома

Фибросаркома - весьма распространенная злокачественная опухоль из соединительной ткани. Наиболее часто локализуется в забрюшинном пространстве, в нижних конечностях, особенно в тканях бедра и коленного сустава. Фибросаркома имеет вид узла без четких границ, обладает инфильтрирующим ростом, мягкая, на разрезе напоминает красноватое рыбье мясо. В ней встречаются очаги некроза и кровоизлияний. Опухоль обладает выраженным клеточным атипизмом, однако степень его неодинакова. Клетки разной величины и формы, с гиперхромными ядрами и множественными неправильными митозами, расположены беспорядочно. Много уродливых атипичных клеток. В разных типах фибросарком соотношение клеток и атипичной стромы разное. Фибросаркома метастазирует гематогенно, более чем в 50% случаев после оперативного удаления опухоли отмечается ее рецидивирование. 5-летняя выживаемость после удаления опухоли и современного послеоперационного лечения составляет 60-80%.

Доброкачественная фиброзная гистиоцитома

Доброкачественная фиброзная гистиоцитома, или дерматофиброма, - небольшая опухоль (до 1 см). Обычно возникает в коже, имеет капсулу. Состоит из веретеновидных клеток, образующих завихрения. Если наряду с этими клетками много гистиоцитов со светлой цитоплазмой, такую опухоль называют гистиоцитомой. Иногда в опухоли много кровеносных сосудов, наблюдаются отложения гемосидерина. В таком случае опухоль называют склерозирующей гемангиомой. Над опухолью отмечается гиперкератоз.

Злокачественная фиброзная гистиоцитома

Злокачественная фиброзная гистиоцитома встречается у взрослых, обычно в скелетной мускулатуре конечностей и в забрюшинном пространстве. Опухоль представляет узел размером 5-20 см, без капсулы, обладает инфильтрирующим ростом. Гистологически состоит из полиморфных атипичных клеток, среди которых преобладают веретеновидные клетки, образующие завихрения. Много уродливых округлых клеток. В зависимости от преобладания атипичных клеток того или иного вида различают несколько вариантов опухоли: полиморфно-клеточный, гигантоклеточный, ангиоматоидный, а также миксоидный, при котором наблюдается ослизнение стромы опухоли. Она метастазирует гематогенно, после удаления может давать рецидивы.

Десмоид

Десмоид (агрессивный фиброматоз) относят к опухолевым образованиям, занимающим промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными опухолями (их иногда называют доброкачественными опухолями с деструктивным ростом). Десмоид имеет форму узла от 1 до 15 см с нечеткими границами. Микроскопически опухоль состоит из беспорядочно расположенных зрелых фибробластов с редкими фигурами митозов. Строма представлена коллагеновыми волокнами, местами образующими пучки и завихрения. Вместе с тем (и нередко) десмоид обладает инфильтрирующим ростом, прорастая окружающие ткани. Клинически выделяют 3 варианта десмоида с одинаковым гистологическим строением.

- Абдоминальный десмоид развивается из влагалищ прямых мышц живота у женщин и особенно активно обладает инфильтрирующим ростом во время или после беременности.
- Экстраабдоминальный десмоид одинаково часто встречается у мужчин и женщин в скелетной мускулатуре плечевого пояса, передней и задней поверхностей грудной клетки и бедра. Инфильтрирующий рост наблюдается редко.
- Интраабдоминальный десмоид растет в брыжейке или в мышечно-сухо-жильных тканях стенок таза.

Опухолеподобные образования мягких тканей скелета

Опухолеподобные образования мягких тканей скелета часто называют **псевдосаркоматозными пролифератами**. Они состоят из активных фибробластов и других мезенхимальных клеток и появляются

в ответ на ишемические или физические воздействия на тот или иной участок тела. Выделяют несколько вариантов таких пролифератов.

- Нодулярный фасциит встречается у взрослых на ладонной поверхности предплечья, реже на передней или задней поверхности грудной клетки, нередко после травмы. В дерме, подкожной клетчатке или в мышцах образуются быстрорастущие новообразования в виде узла с нечеткими

границами. Гистологически определяется пролиферация незрелых фибробластов с выраженной митотической активностью, но без признаков атипизма. Они расположены беспорядочно либо образуют пучки. В строме нередко возникает ослизнение.

- Оссифицирующий миозит - заболевание, характеризующееся новообразованием кости на поверхности надкостницы или в отдалении от нее диаметром 3-6 см. Мышцы не поражаются, поэтому чаще говорят о гетеротопической оссификации. Выделяют посттравматический оссифицирующий миозит (миопериостит) и миозит, возникающий без предшествующей травмы. Наиболее часто процесс локализуется в области локтевого сустава, больших мышц бедра, ягодиц, плеча, что сопровождается болезненностью. Морфологически оссифицирующий миозит представляет ограниченную массу костной ткани, имеющей на разрезе плотную периферическую зону и относительно мягкую желтовато-красную центральную зону. Микроскопически определяются пролиферация клеток соединительной ткани, формирование остеонидных костных балок, среди которых иногда располагаются мышечные волокна. Прогноз благоприятный.

Фиброматоз

Фиброматоз объединяет группу заболеваний кожи, для которых характерна локальная пролиферация зрелых фибробластов и тяжелей коллагеновых волокон. Выделяют следующие виды фиброматоза.

- Ладонный фиброматоз, или контрактура Дюпюитрена, при которой возникает узловатое одностороннее или двустороннее утолщение ладонной фасции. Постепенно развивается медленно прогрессирующая сгибательная контрактура IV и V пальцев кисти. Через несколько лет фиброматоз стабилизируется, иногда происходит регресс этих изменений. После хирургического лечения возможны рецидивы заболевания.

- Подошвенный фиброматоз - заболевание, аналогичное ладонному фиброматозу, но практически никогда не наблюдаются сгибательные контрактуры и двустороннее поражение. Исход заболевания тот же.

- Пенисный фиброматоз, или болезнь Пейрони, характеризуется появлением уплотнения на тыльно-боковой поверхности полового члена. Прогрессируя, оно вызывает искривление полового члена и нередко стеноз уретры.

Контрольные вопросы

1. Какова этиология дисплазий костно-суставной системы? Назовите болезни, относящиеся к этой группе.
2. Что такое ахондроплазия? Каковы этиология и патогенез этого заболевания?
3. Охарактеризуйте пато- и морфогенез болезни Педжета.
4. Что такое остеопороз? Назовите причины развития процесса и его классификацию.
5. Дайте определение рахиту и остеомаляции. Объясните патогенез заболевания и назовите его классификацию.
6. Объясните патогенез рахита.
7. Что такое остеомиелит? Назовите его этиологию, виды и патологическую анатомию.
8. Назовите причины смерти при хроническом гематогенном остеомиелите.
9. Назовите костеобразующие доброкачественные и злокачественные опухоли. Опишите особенности морфологии фибросаркомы кости и пути ее метастазирования.

Источник KingMed.info

10. Что такое инфекционные артриты? Расскажите о патогенезе и патологической анатомии туберкулезного артрита.

11. Опишите патогенез и морфологию деформирующего остеоартроза, его осложнения и исходы.

12. Каковы причины асептического остеонекроза? Опишите морфологию заболевания, его осложнения и исходы.

13. Опишите патологическую анатомию миопатии Дюшенна. Какова наиболее частая причина смерти при этом заболевании?

14. Приведите примеры псевдосаркоматозных пролифератов. Что является основой их патогенеза?

Список литературы

Dorfman H.D., Czerniak B. Bone Tumors. - Mosby, 1998. -1261 p.

McCarthy E.F., Frassica F.G. Pathology of Bone and Joint Disorders with Clinical and Radiographic Correlation. - Philadelphia etc.: W.B. Saunders company, 1998. - 385 p.

Schajowicz F. Tumors and Tumorlike Lesions of bone. Pathology, Radiology and treatment. 2nd ed. - Berlin etc.: Springer-Verlag, 1994. - 612 p.

Unni K.K. Dahlin's Bone Tumors. General aspects and data on 11 087 Cases. 5th ed. - Philadelphia; Springfield, 1996. - 528 p.

Глава 23. ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ

СТРОЕНИЕ КОЖИ В НОРМЕ

Кожа представляет собой наружный покров тела и является сложным органом, ответственным за поддержание гомеостаза организма и за защиту его от внешних воздействий. Кожа состоит из 2 слоев: эпидермиса (эпителиальная ткань, имеющая эктодермальное происхождение) и дермы, или собственно кожи (соединительная ткань мезенхимального происхождения). Глубже находится подкожная жировая ткань.

Эпидермис

Эпидермис - наружный слой кожи, представленный многослойным плоским ороговевающим эпителием. В его состав входят 4 основных типа клеток: кератиноциты, меланоциты, клетки Лангерганса и клетки Меркеля. **Кератино-циты** составляют основную массу клеток эпидермиса и образуют слои базальный, шиповатый, зернистый, роговой, блестящий в коже ладоней и подошв. Каждый из них несет определенную функцию.

Такое строение обеспечивает постепенную (на протяжении приблизительно 30 дней) дифференцировку кератиноцитов по мере их передвижения от базального слоя к поверхности кожи.

Помимо эпителиальных, в эпидермисе имеются дендритические и нейроэкто-дермальные клетки.

Меланоциты - дендритические клетки, не содержащие тонофиламентов и десмосом, расположенные среди клеток базального слоя в соотношении от 1:4 до 1:9. Меланоциты происходят из нервного гребня, их основной функцией является синтез меланина.

Клетки Лангерганса - дендритические фагоцитирующие клетки, располагаются случайным образом среди клеток всех слоев эпидермиса. Они имеют костномозговое происхождение и относятся к системе мононуклеарных фагоцитов, это - антигенпредставляющие клетки, несущие на клеточной мембране гликопротеины МНС классов I и II и участвующие в иммунном ответе. Для клеток Лангерганса характерно наличие в цитоплазме гранул Бирбека - это пенталамеллярные цитоплазматические структуры с расширением на одном из концов, напоминающие «теннисную ракетку». Функция этих гранул долгие годы оставалась неизвестной. Не так давно из этих гранул был выделен белок, получивший название лангерин, функцией которого является образование связей с чужеродными антигенами. Основными функциями клеток Лангерганса являются регуляция иммунного ответа и презентация антигена Т-лимфоцитам и другим дендритным клеткам лимфоидной ткани, а также регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия.

Клетки Меркеля - нейроэндокринные клетки; их точная функция неизвестна. Как и меланоциты, они располагаются только среди клеток базального слоя эпидермиса. Меланоциты, клетки Лангерганса и Меркеля имеют светлую цитоплазму и могут быть обнаружены только при помощи специальных методов окрашивания, иммуногистохимических реакций или электронной микроскопии.

Дерма

Дерма - соединительнотканная часть кожи, отделенная от эпидермиса базальной мембраной, содержит множество мелких кровеносных и лимфатических сосудов, нервных волокон, разделена на 2 слоя - сосочковый и сетчатый. Дерма без резких границ переходит в подкожную жировую ткань. В дерму погружены волосные фолликулы, потовые и сальные железы.

Потовые железы подразделяются на эккриновые и апокриновые. Эккриновые потовые железы распределены по всему кожному покрову, состоят из секреторного отдела, расположенного на нижней границе дермы и выводного протока. Секреторный отдел представлен двумя видами клеток: крупными клетками со светлой цитоплазмой, содержащей гликоген, и более мелкими клетками с базофильной цитоплазмой, содержащей мукополисахариды. Секреторные клетки окружены базальной мембраной, снаружи от которой расположены миоэпителиальные клетки. Выводной проток эккриновой потовой железы входит в эпидермис в основании эпидермального сосочка и, штопорообразно извиваясь, открывается на поверхности кожи. Апокриновые потовые железы расположены в коже подмышечных впадин, вокруг сосков, в перианальной и перигенитальной областях, могут быть на волосистой части

головы, обладают мерокриновым типом секреции. Состоят из секреторной части, представленной одним рядом крупных светлых секреторных клеток и миоэпителием, и выводного протока, открывающегося в волосяной фолликул.

Сальные железы расположены на всех участках тела, за исключением ладоней и подошв, они представляют собой альвеолярные железы с голокриновым типом секреции, выводной проток которых открывается в воронку волосяного фолликула.

Волосы располагаются на всех участках тела, за исключением ладоней, подошв, тыла концевых фаланг пальцев, головки полового члена, внутреннего листка крайней плоти, внутренней поверхности больших и малых половых губ, сосков молочных желез. Различают длинные, щетинистые и пушковые волосы. Фолликул волоса состоит из 3 частей:

- дна - от его основания до соединения с мышцей, поднимающей волос;
- перешейка - от соединения с мышцей, поднимающей волос, до входа в проток сальной железы;
- воронки - от входа в проток сальной железы до поверхности.

Дно фолликула состоит из волосяной луковицы, расположенной над соединительнотканым волосяным сосочком, представленной недифференцированными эпителиальными клетками, мозгового и коркового вещества волоса, кутикулы, окруженной внутренним и наружным корневым влагалищем. Наружное эпителиальное корневое влагалище, по сути, является продолжением эпидермиса и имеет аналогичное строение, по мере его приближения к волосяной луковице оно истончается, теряет способность к кератинизации. Клетки внутреннего эпителиального корневого влагалища в большом количестве содержат гранулы трихогиалина, в дальнейшем подвергаются кератинизации. Кутикула состоит из 5-10 рядов эпителиоцитов, расположенных концентрическими слоями, в виде черепицы к ним прилежит корковое вещество волоса, представленное кератинизированными клетками различных размеров. Волосяной фолликул окружен соединительнотканной оболочкой. Рост волос происходит циклично, выделяют 3 стадии: анагенная, или стадия роста, катагенная, или переходная стадия и стадия покоя - телогенная. В зависимости от функционального состояния волос гистологическая картина может в значительной мере варьировать.

Адаптационные возможности кожи в отношении многообразных экзо-и эндогенных воздействий чрезвычайно велики, что находит отражение в ряде ее уникальных свойств, таких как механические, теплообменные, бактерицидные, сенсорные и т.д. Превышение порога адаптационных свойств кожи под воздействием факторов внешней и внутренней среды ведет 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.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

Болезни кожи можно разделить на 2 большие группы: опухоли и опухолеподобные поражения кожи и неопухолевые заболевания. В свою очередь каждая из них подразделяется на подгруппы в зависимости от этиологии, патогенеза или гистогенеза заболевания. Неопухолевые поражения кожи многообразны по своим клиническим и морфологическим проявлениям, они могут быть как самостоятельными заболеваниями, так и кожными проявлениями различных соматических болезней, а также паранеоплазиями. Неопухолевые поражения кожи подразделяют на следующие группы заболеваний:

- наследственные (генодерматозы);
- эритематосквамозные и папулезные;
- неинфекционные везикулобуллезные и везикулопустулезные;
- неинфекционные гранулематозные заболевания;
- васкулиты;
- токсикоаллергические заболевания, связанные с приемом лекарственных препаратов;

Источник KingMed.info

- обусловленные УФ-облучением (фотодерматиты), физическими воздействиями - тепло, холод, радиация, механическое повреждение;
- метаболические заболевания кожи;
- нарушения пигментации;
- заболевания соединительной ткани;
- воспалительные заболевания волосяных фолликулов, потовых желез и хрящей, ногтевых пластинок, подкожножировой клетчатки;
- бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания кожи, заболевания, вызванные трепонемами.

Опухоли и опухолеподобные поражения кожи в зависимости от гистогенеза подразделяют на следующие группы:

- опухоли эпидермиса;
- опухоли меланинообразующей ткани;
- опухоли придатков кожи (потовых и сальных желез, волосяных фолликулов);
- опухоли фиброзной ткани, кровеносных и лимфатических сосудов, периферических нервов, жировой ткани, мышц;
- лимфопролиферативные заболевания кожи.

Приведенная классификация весьма условна, особенно в части, касающейся неопухолевых поражений кожи, поскольку этиология и патогенез значительной части заболеваний остаются в настоящее время не вполне ясными.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ

Наследственные заболевания кожи отличаются большим клиническим разнообразием, они могут выступать в качестве самостоятельных заболеваний или входить в состав различных синдромов. Наиболее часто встречающимся заболеванием в этой группе является ихтиоз.

Ихтиоз

Ихтиоз - это гетерогенная группа генетических заболеваний, связанных с нарушениями ороговения, проявляющаяся гиперкератозом обширных участков тела или всего кожного покрова. Выделяют следующие формы: вульгарный, X-сцепленный рецессивный, X-сцепленный доминантный.

Вульгарный ихтиоз

Вульгарный ихтиоз (обычный ихтиоз, простой ихтиоз) - самое распространенное заболевание в этой группе, встречается с частотой 1:3000 населения. Наследование аутосомно-доминантное. Генетический дефект неизвестен, предполагается вовлечение нескольких генов. Кожа сухая, шелушащаяся, покрыта мелкими полигональными чешуйками. Ладони и подошвы с усиленным рисунком и углубленными складками, что придает им старческий вид; возможен нерезко выраженный ладонно-подошвенный гиперкератоз. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте, чаще всего по истечении первых 3 мес жизни, часто сочетается с аллергическими заболеваниями. В настоящее время обнаружены мутации в гене, ответственном за продукцию филаггрина, которые являются причиной вульгарного ихтиоза и мощным предрасполагающим фактором для развития атопического дерматита и, возможно, бронхиальной астмы. Частота сочетания вульгарного ихтиоза с атопическим дерматитом, по данным различных авторов, колеблется от 37 до 50%.

Патологическая анатомия

Для заболевания характерен гиперкератоз с истончением или отсутствием зернистого слоя, шиповатый слой обычной толщины или истончен, иногда в клетках видны признаки вакуолизации (рис. 23.1). Гиперкератоз часто распространяется и на волосяные фолликулы, что клинически проявляется

фолликулярным гиперкератозом. В базальном слое возможно увеличение меланина. Количество волосных фолликулов уменьшено, сальные железы атрофичны. В дерме увеличивается количество мелких сосудов, изредка выявляют небольшие периваскулярные инфильтраты из лимфоидных клеток и тканевых базофилов. Дифференциальный диагноз проводят с другими формами ихтиозов и с атопическим дерматитом.

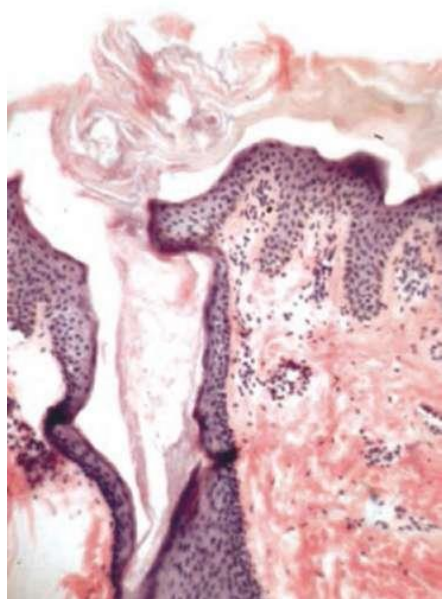


Рис. 23.1. Вульгарный ихтиоз. Эпидермис с выраженным гиперкератозом с формированием роговых пробок в устьях расширенных волосных фолликулов. Окраска гематоксилином и эозином

Ихтиоз X-сцепленный

Ихтиоз X-сцепленный (*ichthyosis nigricans*) характеризуется более выраженной клинической картиной, проявляющейся формированием массивных гиперкератотических наслоений бурого цвета. Встречается несколько реже, чем вульгарный ихтиоз (1:6000 населения). Наследование аутосомно-доминантное и аутосомно-рецессивное. Генетический дефект - делеции в коротком плече X-хромосомы, локусе Xp22.32, проявляющиеся отсутствием ферментов - стеролсульфатазы и арилсульфатазы. Заболевание может существовать с рождения, но чаще проявляется в первые недели или месяцы жизни. Полная клиническая картина наблюдается только у мужчин. При **гистологическом** исследовании выявляется гиперкератоз с нормальным или утолщенным зернистым слоем. Эпидермис утолщен, содержание меланина в базальном слое увеличено, в дерме изменения отсутствуют.

НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЭРИТЕМАТОЗНЫЕ, ЭРИТЕМАТО-СКВАМОЗНЫЕ И ПАПУЛЕЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ

Неинфекционные эритематозные и эритематосквамозные дерматозы - достаточно обширная группа заболеваний, к которым относятся как наиболее распространенные дерматозы, так и редко встречающиеся. Этиология и патогенез этих заболеваний до сих пор остаются недостаточно изученными, а клинические и морфологические проявления крайне разнообразными.

Псориаз

Псориаз - хронический рецидивирующий мультифакториальный дерматоз, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток и различной степени выраженности воспалительной реакцией в дерме.

Этиология заболевания до сих пор остается спорной: имеются данные как о генетической предрасположенности к заболеванию, так и об аутоиммунном характере поражения.

Клинически для заболевания характерны мелкие пятна, последовательно трансформирующиеся в папулы, покрытые чешуйками бляшки, постепенно увеличивающиеся и сливающиеся в обширные по площади поражения. При поскабливании элемента отмечается триада признаков: феномен стеаринового

пятна, терминальной пленки и точечного кровотечения. Выделяют несколько клинических разновидностей псориаза: простой, который может быть ограниченным, распространенным, экссудативный, экзематозный, себорейный, ладоней и подошв, генерализованный пустулезный, артропатический и псориатическая эритродермия.

Патологическая анатомия. Заболевание характеризуется выраженным паракаротозом, акантозом, с удлинением и расширением на концах межсосочковых выростов, истончением эпидермиса над сосочками дермы, отсутствием зернистого слоя в межфолликулярных участках, незначительным спонгиозом (рис. 23.2)¹. При прогрессировании заболевания в зоне паракаротоза формируются нейтрофильные микроабсцессы (микроабсцессы Мунро). В сосочковом слое дермы видны расширенные и резко извитые капилляры, вокруг которых и очагово в дерме располагаются различной степени выраженности инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов с примесью нейтрофилов и гистиоцитов.

Различные клинические варианты псориаза имеют ряд морфологических особенностей. Пустулезный псориаз характеризуется более выраженной воспалительной реакцией в дерме и значительным спонгиозом в эпидермисе с формированием множественных **микроабсцессов Мунро**, часть из которых сливается и образует **пустулы Когоя**. Эти процессы могут сопровождаться некрозом верхних слоев эпидермиса. Псориатическая эритродермия также может проявляться более выраженным воспалением, однако в инфильтрате

¹ Эти структурные изменения и лежат в основе главных клинических симптомов заболевания: феномена стеаринового пятна, терминальной пленки и точечного кровотечения.

будут преобладать лимфоциты, среди которых могут присутствовать эозинофилы и единичные нейтрофилы, паракаротоз менее выражен и легко отшелушивается в процессе обработки материала.

Псориаз ладоней и подошв может проявляться пустулезным псориазом или кератодермией.

Псориатическая кератодермия характеризуется выраженным акантозом, гиперкератозом, чередующимся с паракаротозом, с сохранением участков истонченного зернистого слоя и усилением экссудативных и воспалительных процессов.

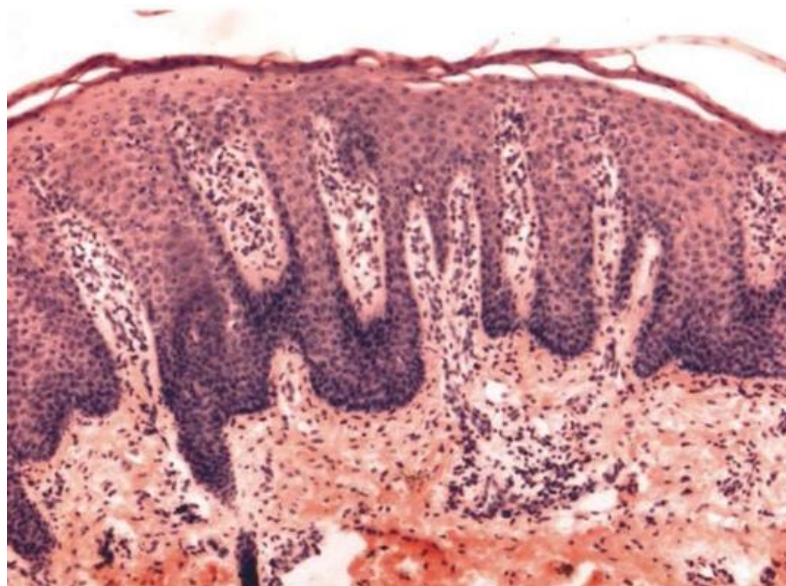


Рис. 23.2. Псориаз. Паракаротоз, отсутствие зернистого слоя и акантоз с удлинением и расширением на концах межсосочковых выростов, видны лимфоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов и гистиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином

Красный плоский лишай

Красный плоский лишай (лишай Уилсона, истинный лишай) - хронический дерматоз неясной этиологии с папулезными 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. Субъективно больные ощущают зуд различной степени выраженности.

Клиническая картина

Клинические проявления заболевания разнообразны, выделяют ряд форм: классическую, гипертрофическую, атрофическую, пузырную, фолликулярную, пигментную, эритематозную.

Патогенез

В части случаев происходит развитие ГЗТ на неизвестные антигены (в том числе при опухолевых процессах, билиарном ЦП, хронических гепатитах, язвенном колите, урологических инфекциях и др.).

Патологическая анатомия. Основным морфологическим проявлением являются полигональные плоские с центральным вдавлением папулы разнообразной цветовой гаммы - от слабо-розовых до фиолетовых, с характерным сетчатым рисунком на поверхности (сетка Уиккема), обусловленным неравномерным утолщением зернистого слоя эпидермиса. Элементы могут группироваться, быть единичными и множественными вплоть до развития эритродермии. Часто вовлекаются в процесс слизистые оболочки; их поражение может быть изолированным или сочетаться с поражениями кожи (у 17- 57,7% больных).

При микроскопическом исследовании для красного плоского лишая характерны гиперкератоз, отсутствие паракератоза, утолщение и гипергранулез зернистого слоя, акантоз, вакуольная дистрофия клеток базального слоя (рис. 23.3). В дерме отмечается диффузный полосовидный лимфоцитарный инфильтрат в сосочковом слое, тесно контактирующий с зоной базальной мембраны, экзоцитоз единичных лимфоцитов, размытость дермоэпидермальной границы. В воспалительном инфильтрате может присутствовать различное количество меланофагов, гистиоциты, иногда единичные эозинофилы. В ретикулярном слое дермы обнаруживают скудные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты. Различные клинические формы заболевания имеют ряд особенностей: большую или меньшую степень выраженности

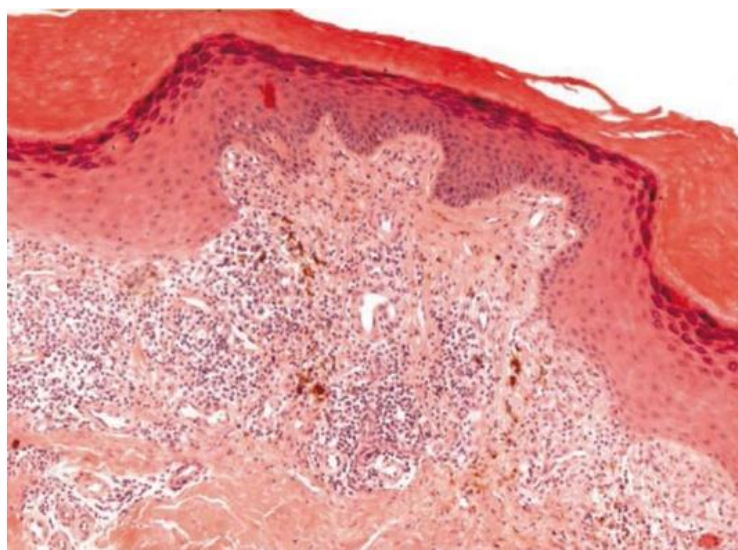


Рис. 23.3. Красный плоский лишай. Выраженный гиперкератоз эпидермиса, отмечаются утолщение и гипергранулез зернистого слоя, акантоз, вакуольная дистрофия клеток базального слоя. В сосочковом слое дермы наблюдается диффузный полосовидный лимфоцитарный инфильтрат, тесно контактирующий с зоной базальной мембраны, экзоцитоз единичных лимфоцитов, размытость дермоэпидермальной границы. Окраска гематоксилином и эозином

гиперкератоза, наличие большого числа меланофагов, появление субэпидермальных пузырей и др. При поражении слизистых оболочек элементы часто изъязвляются, может отсутствовать или быть слабо выраженным гиперкератоз и гипергранулез.

Крапивница

Крапивница - аллергическое заболевание, характеризующееся образованием на коже и слизистых оболочках волдырей. Причиной развития крапивницы являются различные экзо- и эндогенные аллергены, приводящие к накоплению в тканях гистамина. Гистамин повышает проницаемость сосудов, вызывает отек дермы, клинически проявляющийся волдырями. Заболевание может протекать как в

острой, так и в хронической формах. Высыпания могут быть обильными или единичными, возникать на любом участке тела, исчезать через несколько минут или сохраняться длительное время.

Патологическая анатомия. Для острой крапивницы характерно развитие реакции ГНТ. В дерме резко выражены отек, расширение венул и незначительный воспалительный инфильтрат. При хронических формах воспалительный инфильтрат более выражен, располагается между дермальными волокнами и вокруг сосудов, состоит из лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток. В некоторых случаях может наблюдаться лейкоцитарный васкулит.

Атопический дерматит

Атопический дерматит - мультифакторное, генетически детерминированное заболевание кожи, в развитии которого основное значение имеет врожденная сенсibilизация, сопровождающаяся повышением уровня IgE и антигенспецифических антител к IgE. Заболевание проявляется на первом году жизни появлением сильно зудящих лихеноидных папул и лихенификаций. Высыпания могут быть ограниченными и распространенными, вплоть до эритродермии (универсальная форма). Заболевание имеет хроническое рецидивирующее течение с сезонными обострениями в весенне-осенний периоды с улучшением в летний период.

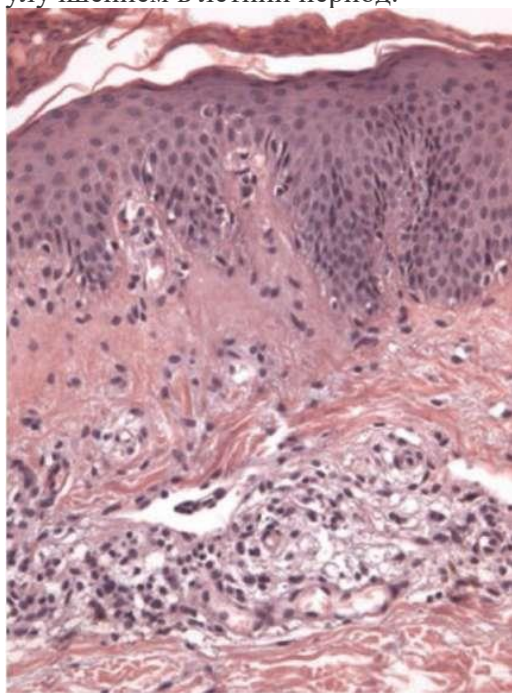


Рис. 23.4. Атопический дерматит. В эпидермисе наблюдаются умеренно выраженный акантоз, гиперкератоз, с очаговым паракератозом. Окраска гематоксилином и эозином

Патологическая анатомия. Гистологическая картина зависит от фазы заболевания: в младенческой фазе и при обострении морфологические изменения напоминают экзему, характерен спонгиоз с формированием небольших пузырьков в верхних отделах эпидермиса и роговом слое. В детском возрасте и у взрослых изменения напоминают нейродермит и проявляются умеренно выраженным акантозом, гиперкератозом, могут отмечаться очаги паракератоза (рис. 23.4). Коллагеновые волокна на дермоэпидермальной границе фиброзированы, дерма отекает, в верхней части отмечаются различной степени выраженности (обычно слабо) периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты с примесью тучных клеток, наличие последних очень характерно для атопического дерматита.

НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ВЕЗИКУЛОБУЛЛЕЗНЫЕ И ВЕЗИКУЛОПУСТУЛЕЗНЫЕ БОЛЕЗНИ КОЖИ

Истинная пузырчатка

Истинная пузырчатка (пузырчатка обыкновенная) - хроническое аутоиммунное заболевание с образованием аутоантител к гликопротеину кератиноцитов. Распространенность: до 1% всех кожных

заболеваний. Возникает в любом возрасте, но чаще страдают лица 40-60 лет, женщины чаще, чем мужчины. Различают пузырчатку обычную, листовидную себорейную вегетирующую.

Заболевание начинается с появления на неизменной 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 поврежденных пузырей возникают болезненные эрозии. Пузыри могут появляться при механическом трении неизменной кожи (**симптом Никольского**). В мазках-отпечатках с эрозированной поверхности обнаруживают акантолитические клетки. Эрозии быстро эпите-лизуются, оставляя после себя пигментированные пятна. Для **себорейной пузырчатки** характерно появление небольших пузырей на волосистой части головы, лице, спине, груди. Пузыри быстро сохнут 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 кровоточащие вегетации, которые могут напоминать вегетирующую пиодермию.

Патологическая анатомия. При вульгарной пузырчатке процесс начинается с межклеточного отека и деструкции десмосом в надбазальных слоях эпидермиса. Между кератиноцитами возникают сначала микрощели, затем микровезикулы. Клетки базального слоя не теряют связи с базальной мембраной.

Надбазальные щели и пузыри могут формироваться и в эпителии волосяных фолликулов. В полости пузыря видны единичные и группы акантолитических клеток округлой формы с крупными пузырьковидными ядрами и бледной цитоплазмой (рис. 23.5, 23.6). По мере эпителизации дно пузыря становится многослойным. Воспалительные инфильтраты в дерме состоят из эозинофилов и лимфоцитов. При прямой иммунофлюоресцентной микроскопии четко определяется свечение IgG и C₃-компонента комплемента в межклеточных промежутках эпидермиса. Вегетирующая пузырчатка характеризуется выраженным акантозом, папилломатозом и внутриэпидермальными микроабсцессами из эозинофилов. При листовидной пузырчатке акантолиз происходит в верхних слоях эпидермиса - зернистом и верхней части шиповатого. Иногда роговой слой отслаивается без формирования пузыря. Щели могут формироваться и в средних отделах эпидермиса, следствием чего может быть надбазальная отслойка. Изменения при себорейной пузырчатке практически аналогичны листовидной пузырчатке.

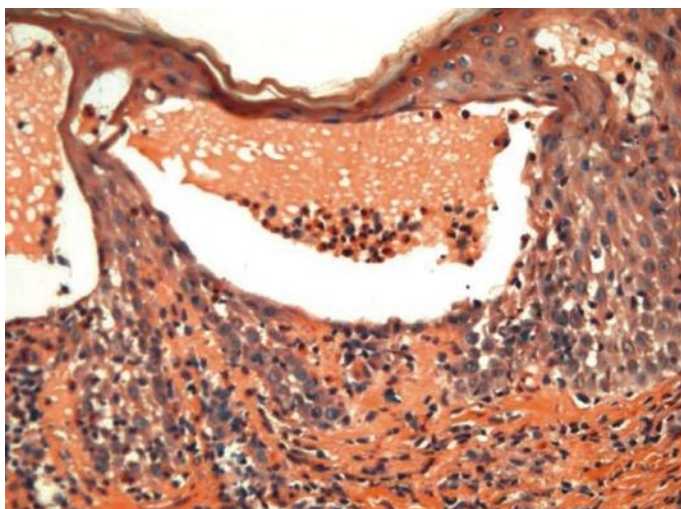


Рис. 23.5. Вульгарная пузырчатка. Внутриэпидермальный пузырь, содержащий акантолитические клетки с крупными пузырьковидными ядрами и бледной цитоплазмой и лимфоциты. Окраска гематоксилином и эозином

Герпетиформный дерматит Дюринга

Герпетиформный дерматит Дюринга (полиморфный буллезный дерматит, болезнь Дюринга, дерматит герпетиформный) - хронический аутоиммунный буллезный дерматоз с длительным рецидивирующим течением и герпетиформной группировкой элементов. Частота - 0,19-1,4% всех кожных заболеваний. Проявляется в любом возрасте, обычно у людей 30-40 лет, при семейных формах чаще болеют женщины.

Течение длительное циклическое, часто сопровождается интеркуррентными заболеваниями.

Герпетиформный дерматит - полиэтиологический синдром, в части случаев его рассматривают как проявление глютенной целиакии, может быть паранео-плазией.

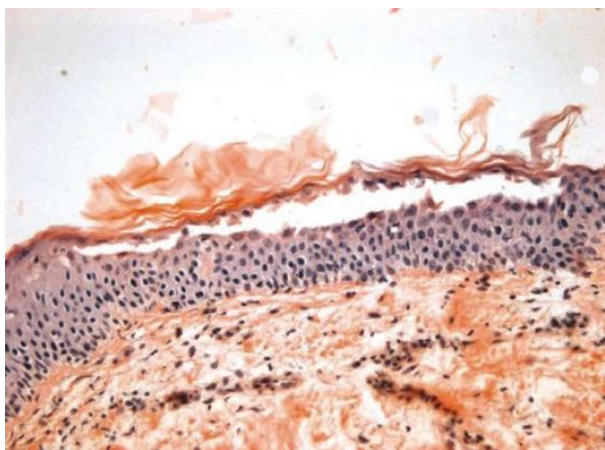


Рис. 23.6. Себорейная пузырчатка. Пузырь в верхней части эпидермиса (по зернистому слою). Окраска гематоксилином и эозином

Для заболевания характерны полиморфные высыпания на эритематозном фоне - уртикарные, папулезные, папуловезикулезные, везикулезные. 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 остается стойкая пигментация. Симптом Никольского отрицательный, в крови отмечается эозинофилия.

Патологическая анатомия. В начале заболевания характерно скопление нейтрофилов и эозинофилов в верхних отделах сосочковой дермы с последующим формированием микроабсцессов, в которых откладывается фибрин и развиваются некрозы. Субэпидермально над верхушками 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 полнослойный эпидермис. В полости пузыря видны эозинофилы и фибрин. По мере репарации базального слоя пузырь становится внутридермальным. В подлежащей дерме отмечается умеренно выраженный воспалительный инфильтрат из нейтрофилов, эозинофилов и ядерной «пыли». При прямой иммунофлюоресцентной микроскопии обнаруживают отложения IgA в зоне базальной мембраны и на вершинах сосочков, чаще гранулярного типа, реже - линейного. Эти признаки позволяют дифференцировать заболевание от буллезного пемфигоида и пузырчатки.

Экзематозная реакция кожи

Экзематозная реакция кожи (экзема) лежит в основе развития значительной части дерматозов. Причиной развития заболевания могут быть различные экзо- и эндогенные факторы, приводящие к повреждению эпидермиса и локальному повышению осмотического давления, в результате чего образуются везикулы. Основным механизмом развития заболевания являются иммунные нарушения по типу антиген-антитело, в этом процессе принимают участие активированные Т-лимфоциты.

В остром периоде для заболевания характерны эритематовезикулезные высыпания, основным элементом которых является спонгиозная везикула. В хроническом периоде отмечается полиморфизм высыпаний в виде узелков, эрозий, чешуйко-корок.

Патологическая анатомия. В остром периоде в начальной стадии заболевания наблюдаются на коже выраженный отек дермы, скудные очаговые лимфоцитарные инфильтраты в верхней части дермы (рис. 23.7). В дальнейшем развиваются акантоз, очаговый паракератоз, спонгиоз с образованием микровезикул. По мере развития заболевания эти изменения в эпидермисе усиливаются, в результате спонгиоза происходит разрыв десмосом, появляются субкорнеальные пузыри. В дерме сохраняется отек, в воспалительных инфильт-

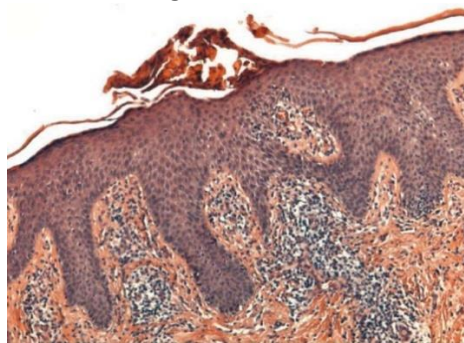


Рис. 23.7. Экзема. Отек и лимфоцитарные инфильтраты в верхней части дермы, акантоз, очаговый паракератоз, мелкие везикулы в роговом слое эпидермиса. Окраска гематоксилином и эозином

тратах появляется значительное количество эозинофилов, отмечается экзо-цитоз лимфоцитов. В хроническом периоде экссудативные процессы менее выражены, на месте везикул образуются корки, воспалительные изменения в дерме слабо выражены, может отмечаться фиброз на дермоэпидермальной границе.

ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ

Герпетические поражения кожи

К этой группе относятся простой пузырьковый и опоясывающий лишай.

Простой пузырьковый лишай

Простой пузырьковый лишай (герпес симплекс) вызывают *herpes simplex virus type 1 (HSV-1)* и *herpes simplex virus type 2 (HSV-2)*, обладающие дерматотропностью. Инфицирование HSV происходит через слюну, семенную жидкость, секрет цервикального канала или непосредственно содержимым пузырьков в период активных высыпаний. Как правило, заражение HSV-1 возникает в раннем детском возрасте и проявляется поражением слизистых и кожи лица в виде высыпаний мелких сгруппированных пузырьков, обычно с прозрачным содержимым, которые вскрываются с образованием эрозий. Инфекция может обладать латентным субклиническим течением с периодическими обострениями. Обострения заболевания могут быть спровоцированы активной инсоляцией, физическими и эмоциональными стрессами, переохлаждением или, напротив, перегревом, нарушениями иммунной системы с развитием иммунодефицита, а также заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой. Заражение HSV-2 возникает после полового созревания и проявляется преимущественно поражением слизистых и кожи половых органов.

Патологическая анатомия. Заболевание начинается с выраженного перину-клеарного отека кератиноцитов, которые в дальнейшем теряют межклеточные связи, развивается акантолиз, и формируются внутриэпидермальные пузырьки, часть из них многокамерные (рис. 23.8). Часто в ядрах вакуолизованных клеток видны эозинофильные включения (тельца). Внутри пузырей могут встречаться многоядерные кератиноциты. В процесс могут вовлекаться волосяные фолликулы, сальные железы и в редких случаях протоки потовых желез. В дерме отмечаются отек и различной степени выраженности воспалительный инфильтрат из лимфоцитов и нейтрофилов.

Опоясывающий лишай

Опоясывающий лишай (герпес зостер) и ветряную оспу вызывает нейро-тропный вирус *herpesvirus varicella zoster (VZV)*. Заражение VZV происходит обычно в конце зимы - начале весны, страдают чаще люди старше 50 лет, не болевшие ветряной оспой или перенесшие ее в раннем детском возрасте или в субклинической форме. Заболевание может развиваться и в более раннем возрасте, в том числе и у детей (примерно 5% приходится на детей до 15 лет). Заболевание характеризуется появлением эритематопузырьковых высыпаний вдоль нервных стволов, как правило, с одной стороны туловища, сопровождающихся сильными болями, особенно при поражении тройничного нерва. Помимо кожи могут быть поражены глаза и головной мозг с развитием менингоэнцефалита.

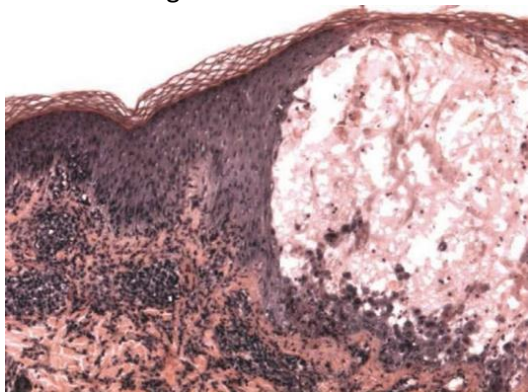


Рис. 23.8. Герпес симплекс. Выраженный акантоз, очаговые лимфоидные инфильтраты, внутриэпидермальные пузырьки, внутри которых видны остатки кератиноцитов. Окраска гематоксилином и эозином

Патологическая анатомия. Гистологические изменения в коже аналогичны таковым при герпес симплекс, но более выражены. В дерме значительно более выражены отек, изменения периферических нервов и сосудов, могут быть тромбозы, геморрагии.

ПАРАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ

Чесотка

Чесотка - наиболее часто встречающееся контагиозное заболевание человека, вызываемое чесоточным клещом.

Инкубационный период составляет около 1-2 нед, поражены преимущественно участки с тонкой кожей (межпальцевые промежутки, складки кожи, живот, молочные железы, паховая область, внутренняя поверхность бедер). Оплодотворенная самка чесоточного клеща внедряется в роговой слой эпидермиса, в котором роет ходы и откладывает яйца. Через 2 нед, пройдя несколько стадий, из яиц возникают зрелые формы паразита, которые внедряются после оплодотворения в новые участки кожи. Характерный для заболевания ночной зуд обусловлен активностью паразита в это время суток. На коже появляются расчесы, мелкие папулы и «чесоточные ходы».

Патологическая анатомия. Для заболевания характерен выраженный акантоз, умеренный гиперкератоз, в роговом слое видны множественные ходы, в которых расположены паразиты (рис. 23.9). В шиповатом слое может быть различной степени выраженности спонгиоз и внутриклеточный отек. В верхней части дермы умеренно выраженный лимфоцитарный инфильтрат.

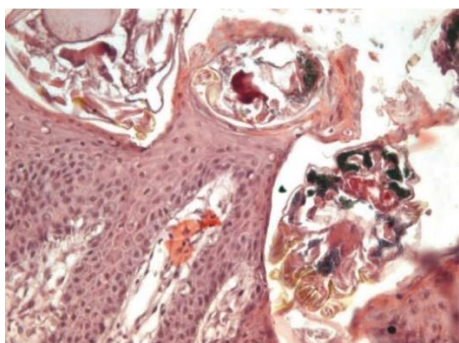


Рис. 23.9. Чесотка. В роговом слое эпидермиса множественные ходы, в которых видны фрагменты клеща. Окраска гематоксилином и эозином

ОПУХОЛИ КОЖИ

Опухоли эпидермиса

Опухоли эпидермиса очень разнообразны как по клиническим проявлениям, так и по гистологической структуре. Источником их развития являются кератиноциты, расположенные в эпидермисе и в придатках

кожи. Среди опухолей эпидермиса выделяют доброкачественные опухоли - **акантомы**, которые вызывают в основном косметические дефекты и после удаления не требуют никакого дополнительного лечения, злокачественные опухоли, которые обладают достаточно агрессивным течением и часто склонны к раннему метастазированию, в основном это относится к некоторым видам плоскоклеточного рака. Вместе с тем прогноз первичных злокачественных

опухолей эпидермиса достаточно благоприятный. Смертность от этих заболеваний составляет 0,1%, при этом базально-клеточный рак течет значительно более благоприятно, чем плоскоклеточный рак, который дает метастазы и рецидивы в 8% случаев. Метастазирование базально-клеточного рака составляет 0,05%. Согласно последней классификации опухолей кожи ВОЗ (2006 г.), выделяют группу заболеваний, в основе которых лежит дисплазия эпидермиса, к ней относятся актинический кератоз, кератоз, связанный с мышьяком, ПУВА-кератоз, однако сам термин эпидермальная дисплазия применительно к опухолям эпидермиса, как правило, не употребляется. К группе внутриэпидермальных раков относят болезнь Боуэна и боуэноид-ный папулез. Основной причиной развития опухолей кожи на сегодняшний день признана УФ-радиация.

Предраковые заболевания эпидермиса

Актинический кератоз

Актинический кератоз (син. солнечный кератоз, сенильный кератоз). Заболевание развивается в результате длительного воздействия УФ-лучей на открытые участки тела, чаще страдают мужчины после 60 лет. Факторами риска также являются светлый тип кожи, проводимая PUVA-терапия.

Патологическая анатомия. Локализуются очаги поражения на лице, шее, ушных раковинах, тыле кистей, нижней трети предплечий, представляют собой бессимптомные, резко очерченные, сухие эритематозные пятна или бляшки небольших размеров (чаще менее 1 см), покрытые плотно прилегающими желтовато-коричневыми чешуйками, после удаления которых может возникать точечное кровотечение. Окружающая кожа с признаками атрофии, теле-ангиэктазиями, может быть пигментирована. Как правило, заболевание имеет длительное течение, при защите кожи от УФ-излучения очаги поражения могут самопроизвольно исчезать.

Для всех типов актинического кератоза характерны паракератоз, ги-погранулез, нарушение дифференцировки кератиноцитов с признаками клеточной атипии: нарушение полярности клеток, увеличение ядер с ги-перхромазией, полиморфизм, повышение митотической активности, дис-кератоз. В дерме отмечаются солнечный эластоз, воспалительная реакция из лимфоцитов и плазматических клеток, расширение сосудов. Появление многоядерных кератиноцитов и веррукозных изменений может свидетельствовать о том, что актинический кератоз развивается на фоне иммунодефицита. В процесс нарушения дифференцировки кератиноцитов могут вовлекаться волосяные фолликулы и дистальные части выводных протоков потовых желез.

Актинический кератоз может трансформироваться в плоскоклеточный рак, реже в базально-клеточный рак или меланому. Риск озлокачествления колеблется от 8 до 20%.

Доброкачественные опухоли эпидермиса Кератоакантома

Кератоакантома - быстро растущая доброкачественная опухоль, в развитии которой большое значение придают вирусной инфекции (ВПЧ), действию химических канцерогенов. Страдают пациенты пожилого возраста (после 60 лет), чаще мужчины. Обычно опухоль локализуется на лице, но может быть и на других участках тела.

Патологическая анатомия. Макроскопически образование имеет характерный вид в виде чаши, центральная часть которой заполнена роговыми массами, периферическая представляет собой валик красного, синюшного цвета или цвета нормальной кожи. Форма опухоли округлая или овальная, размеры до 2-3 см в диаметре и больше. Кератоакантома имеет фазу роста примерно 1-2 мес, после которой следует фаза стабилизации, продолжающаяся 6-9 мес, и фаза спонтанной регрессии, в которую опухоль постепенно уменьшается и исчезает с образованием атрофического рубца.

В развитии кератоакантомы различают 3 стадии, имеющие характерную морфологическую картину.

- **В первую стадию** образуется углубление в эпидермисе, заполненное роговыми массами, симметрично от центра которого в периферических участках эпидермис образует «воротничок» из двух слоев эпидермиса, базальная мембрана на всем протяжении не изменена, отмечается акантоз, в базальном слое может быть большое количество митозов, атипические митозы отсутствуют.

- **Во вторую стадию** эпидермис резко гиперплазирован, эпителиальные выросты глубоко погружаются в дерму, могут отмечаться очаги дискератоза, признаки незначительной клеточной атипии и полиморфизма и гипер-хромии ядер. В дерме воспалительный инфильтрат из лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и плазматических клеток.

- **В третью стадию** нарастают признаки клеточного полиморфизма и атипии, нарушается целостность базальной мембраны, комплексы опухоли отшнуровываются от основного узла и проникают глубоко в дерму.

Регресс кератоакантомы возможен только в 1-й и во 2-й стадиях, при этом нормализуется строение базального слоя, постепенно уменьшаются и исчезают гиперкератоз и эпидермальная гиперплазия, воспалительный инфильтрат уменьшается, в нем появляется большое количество фибробластов, могут появляться гигантские многоядерные клетки инородных тел. Вместе с тем опухоль может трансформироваться в плоскоклеточный рак со всеми присущими ему морфологическими признаками.

Злокачественные опухоли эпидермиса

Базально-клеточный рак

Базально-клеточный рак (синонимы базалиома, базально-клеточная эпителиома) - это группа злокачественных опухолей эпидермиса, характеризующаяся образованием комплексов из базалоидных клеток.

Патологическая анатомия. Типичным проявлением базально-клеточного рака является солитарная опухоль полушаровидной формы округлых очертаний, незначительно возвышающаяся над уровнем кожи, серовато-красного или розового цвета с перламутровым оттенком и телеангиэктазиями на поверхности. Поверхность опухоли гладкая, в центре имеется небольшое западение, прикрытое корочкой, после удаления которой видна эрозия. Края изъязвленных элементов кратерообразно утолщены, состоят из мелких узелков белесоватого цвета, напоминающих жемчужины. Опухоль обладает мультицентрическим типом роста, в связи с чем может быть множественной. Располагается базально-клеточный рак, как правило, на открытых участках кожи, подвергающихся солнечному облучению, может возникать как на неизменной коже, так и на фоне различных дерматозов (актинический кератоз, красная волчанка, псориаз и др.). Опухоль характеризуется медленными темпами роста, метастазирует крайне редко.

Гистологическая картина. Многочисленные варианты базально-клеточного рака связаны общими гистологическими особенностями: образованием солидных комплексов, тяжей, тубулярных и альвеолярных структур из базалоидных клеток, окруженных фибромуцинозной стромой (рис. 23.10). Базалоидные клетки представляют собой эпителиальные клетки со скудной цитоплазмой и темноокрашенными овальными ядрами, располагающиеся в периферических участках опухолевых комплексов палисадообразно. Между опухолью и окружающими тканями часто можно видеть искусственные щели, связанные с недостаточностью полудесмосом, которая при-

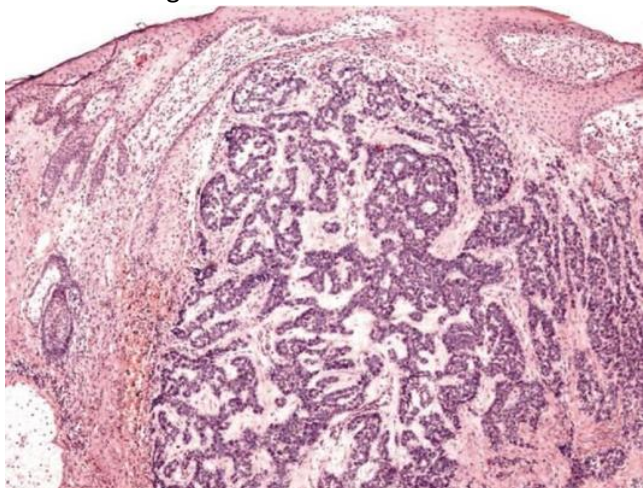


Рис. 23.10. Базально-клеточный рак. Опухоль представлена тяжами и тубулярными структурами из базалоидных клеток, окруженными фибромуцинозной стромой. Окраска гематоксилином и эозином

водит к ослаблению взаимодействия опухоли и стромального компонента. В опухоли, как правило, можно наблюдать отложения депозитов амилоида (рис. 23.11). В центральных отделах солидных комплексов опухоли могут возникать дегенеративные процессы, которые приводят к образованию муцинозных кист. Рост некоторых опухолей сопровождается пролиферацией меланоцитов, в этих случаях отмечается усиление пигментации самих клеток опухоли и появление в строме меланофагов.

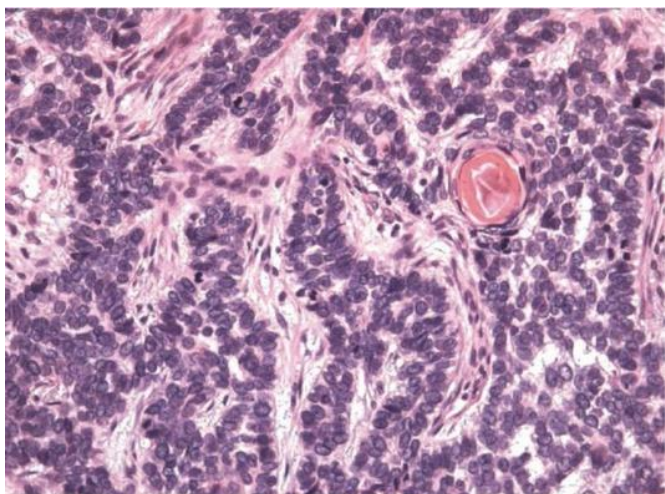


Рис. 23.11. Базально-клеточный рак. Отмечается отложение депозитов амилоида между комплексами опухоли. Окраска гематоксилином и эозином

Плоскоклеточный рак

Плоскоклеточный рак - злокачественная опухоль из кератиноцитов эпидермиса и слизистых, имеющая плоскоклеточную дифференцировку.

Патологическая анатомия. Опухоль представляет собой солитарный эндо-или экзофитный узел, однако она может быть и множественной, часто изъязвляется, спаяна с окружающими тканями, плотная. Плоскоклеточный рак может возникать на фоне актинического кератоза, хронических дерматозов, лучевых дерматозов, послеожоговых рубцовых изменений, в местах постоянных механических повреждений, локализуется на любой части тела, чаще на участках, подверженных инсоляции.

Гистологически опухоль представлена беспорядочно расположенными комплексами крупных клеток с обильной цитоплазмой, вакуолизированными анаплазированными ядрами с обилием митозов, в том числе атипичных (рис. 23.12). В центре комплексов очаги гиперкератоза округлой формы («роговые жемчужины»), клетки связаны друг с другом межклеточными мостиками. Степень выраженности гиперкератоза свидетельствует о степени дифференцировки опухоли, выделяют высоко-, умеренно и

низкодифференцированные опухоли. Комплексы плоскоклеточного рака, как правило, связаны с эпидермисом и глубоко проникают в дерму и подлежащие ткани, могут врастать в кровеносные и лимфатические сосуды, отмечается пери-невральная инвазия. Важное значение имеет лимфоцитарная инфильтрация нервных стволиков, в этих случаях высока вероятность периневральной инвазии, которая выявляется при дорезке материала в более глубоких отделах опухоли.

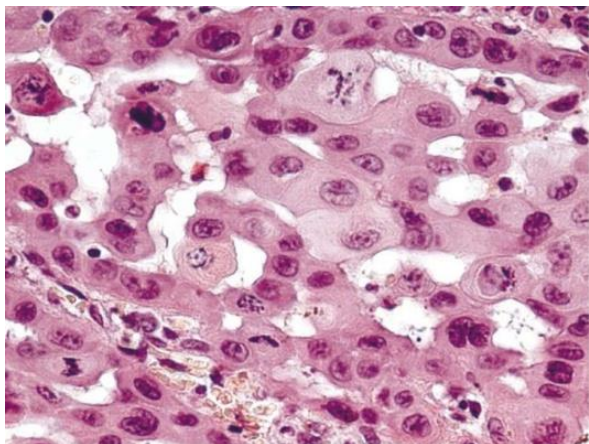


Рис. 23.12. Плоскоклеточный рак кожи. Комплексы крупных клеток с обильной цитоплазмой, вакуолизированными анаплазированными ядрами с обилием митозов, в том числе атипичных. Окраска гематоксилином и эозином

Прогноз течения плоскоклеточного рака зависит от гистологической формы, степени дифференцировки опухоли, наличия периневральной инвазии или инвазии в кровеносные и лимфатические сосуды, а также от глубины проникновения опухоли в дерму и подлежащие ткани. При толщине опухоли менее 2 мм, риск возникновения метастазов практически отсутствует, при толщине от 2 до 5 мм риск равен 5%, более 5 мм - 20%, увеличивается риск возникновения метастазов и рецидива опухоли и при увеличении ее в диаметре более 2 см. Неблагоприятно протекает плоскоклеточный рак на фоне имеющегося у пациента иммунодефицита.

Опухоли с придатковой дифференцировкой

Опухоли с придатковой дифференцировкой встречаются значительно реже, чем опухоли эпидермиса. Доброкачественные опухоли возникают, как правило, в молодом возрасте, часть из них по сути являются пороками развития, а не истинными опухолями. Злокачественные опухоли с придатковой дифференцировкой протекают довольно благоприятно, отмечается длительный рост, позднее метастазирование, для некоторых форм характерны внутрикожные метастазы, частота их распространенности крайне низкая. Критериями оценки злокачественных опухолей с придатковой дифференцировкой являются нечеткие асимметричные границы, горизонтальное распространение опухоли, неправильная компоновка эпителиальных клеток, сопровождающаяся клеточным атипизмом и большим количеством митозов, в том числе патологических, фокусы некроза, врастание комплексов опухолевых клеток в окружающую дерму и подкожно-жировую клетчатку. Часто как злокачественные, так и доброкачественные опухоли с придатковой дифференцировкой вызывают воспалительную реакцию, в которой преобладают Т-лимфоциты. Наиболее часто встречающиеся доброкачественные опухоли потовых желез - сириngo-ма, гидраденома.

Доброкачественные опухоли с придатковой дифференцировкой Сириngoма

Сириngoма (син. эккринная сириngoма, эруптивная гидраденома и др.) - часто встречающаяся опухоль, обычно множественная, располагается симметрично на лице, особенно в области век, реже встречается на шее, грудной клетке, животе, лобке, пояснице, генитальной области, волосистой части головы с развитием алопеции. Чаще страдают женщины, возникает опухоль в молодом возрасте, как правило, в период полового созревания.

Патологическая анатомия. Высыпания представляют небольшие, слегка возвышающиеся над поверхностью кожи, резко ограниченные, плотные папулы размерами 1-3 мм в диаметре. Цвет опухолей варьирует от темно-розового до цвета нормальной кожи, субъективные ощущения, как правило,

отсутствуют, может быть небольшой зуд. Сирингома может сочетаться с другими доброкачественными опухолями кожи, например, трихоэпителиомой, милиарными кистами.

Опухоль располагается в верхней и средней слоях дермы, представляет собой многочисленные мелкие кисты, выстланные двумя слоями эпителиальных клеток. Клетки, прилежащие к базальной мембране с уплощенными темными ядрами, клетки, обращенные в просвет, более светлые, кубической формы. Между кистами расположены мелкие тяжи базолоидных клеток, на одном из их концов которых могут также располагаться кистозные полости, в результате такие структуры напоминают головастиков или запятые, что очень типично для этой опухоли. Митозы в клетках отсутствуют. Эпителиальный компонент опухоли расположен в плотной фиброзированной строме с немногочисленными фиброцитами, иногда может отмечаться лимфоцитарная инфильтрация, при разрыве кист может развиваться гранулематозная реакция (рис. 23.13).

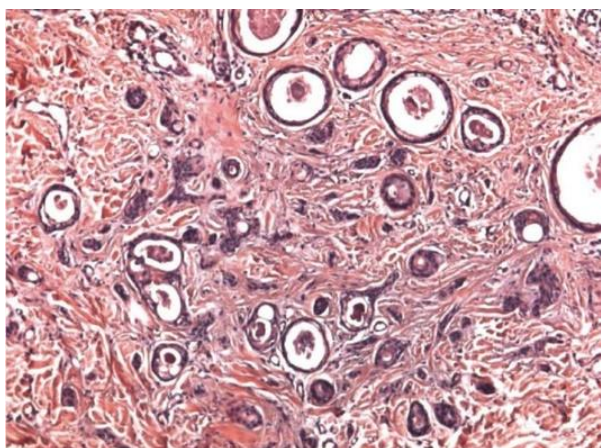


Рис. 23.13. Сирингома. Видны многочисленные мелкие кисты, выстланные двумя слоями эпителиальных клеток. Между кистами расположены мелкие тяжи базолоидных клеток. Эпителиальный компонент опухоли расположен в плотной фиброзированной строме. Окраска гематоксилином и эозином

Гидраденома

Гидраденома (син. акроспирома, светлоклеточная гидраденома, узловатая гидраденома, солидно-кистозная гидраденома, сирингоэпителиома и др.). Наиболее часто встречающаяся опухоль потовых желез.

Патологическая анатомия. Гидраденома представляет собой солитарное образование, диаметром от 0,5 до 2 см и более, может располагаться внутри-кожно, экзофитно или смешанно, имея и внутридермальный, и экзофитный компоненты, часть опухоли может быть представлена кистой. Опухолевый узел плотноэластической консистенции на широком основании или с нечеткими границами, цвет образования может варьировать от цвета нормальной кожи до интенсивно красного, поверхность гладкая, может быть изъязвленной. Гидраденома может локализоваться на любом участке тела, чаще - на волосистой части головы, шее. Страдают люди среднего возраста, субъективно у 20% пациентов отмечается болезненность, может быть выделение из опухоли прозрачного содержимого.

Опухолевый узел представляет собой солидные кистозные протоковые и железистые структуры, расположенные в верхних слоях дермы, не связанные с эпидермисом, состоящие из клеток 3 типов. Основным клеточным компонентом являются полигональные или овальные клетки с интенсивно окрашенной цитоплазмой и умеренно гиперхромными мономорфными ядрами. Клетки располагаются компактно, могут группироваться вокруг сосудов, образовывать щели и кисты, заполненные эозинофильным содержимым. Протоковые, железистые и кистозные структуры, как правило, выстланы двумя рядами кубических или призматических клеток, в них может отмечаться апокриновая дифференцировка. Второй тип клеток - это округлые четко контурированные клетки со светлой цитоплазмой, богатой гликогеном. Они располагаются группами, между клетками первого типа. Третий тип - это плоскоэпителиальные клетки, расположенные пластами или виде концентрических фигур, напоминающих жемчужины. Часто отмечаются переходные формы между различными типами клеток. Соотношение клеток может варьировать как в различных наблюдениях, так и в пределах одной опухоли, при преобладании клеток, богатых гликогеном, выделяют светлоклеточный вариант гидраденомы.

Строма опухоли представлена фиброзированными и гиалинизированными коллагеновыми волокнами и большим количеством сосудов, причем часть из них резко расширена.

Опухоли меланоцитарной системы

Опухоли меланоцитарной системы входят в группу наиболее распространенных опухолей кожи, среди них выделяют как доброкачественные, так и злокачественные.

Доброкачественные меланоцитарные опухоли

Врожденные меланоцитарные невусы

Поверхностный тип (син. пигментные невусы, родинки). Поверхностный тип врожденных меланоцитарных невусов представляет собой пролиферацию меланоцитов, возникающую к моменту рождения. Это один из наиболее частых видов доброкачественных меланоцитарных новообразований, который может встречаться на любом участке тела.

Патологическая анатомия. Опухоль представляет собой пятна, папулы или бляшки с гладкой или папилломатозной поверхностью, овальной формы, с четкой границей диаметром до 1,5 см, различной степени пигментации от светло-коричневого до черного. Образования могут быть покрыты волосами.

Для поверхностного типа врожденных меланоцитарных невусов характерна диффузная инфильтрация мелкими мономорфными меланоцитами верхней и средней частей дермы (рис. 23.14). Важным критерием для их диагностики является расположение меланоцитов вдоль эпидермиса и эпителиальных придатков кожи, гнезда из меланоцитов могут окружать также сосуды, нервы и мышцы, поднимающие волос. В эпидермисе меланоциты могут формировать гнезда расположенные вдоль дермоэпидермальной границы. К внутридермальным меланоцитарным невусам относят *монгольское пятно*, *невусы Ито* и *Ота*.

Диспластический невус (син. атипический невус, невус Кларка) - достаточно разнообразное по своим клиническим проявлениям заболевание, характеризующееся повышенным риском малигнизации и развития меланомы. Новообразование может быть одиночным или множественным, у некоторых пациентов насчитывается до сотни невусов, они могут быть *спорадическими* и *наследственными*.

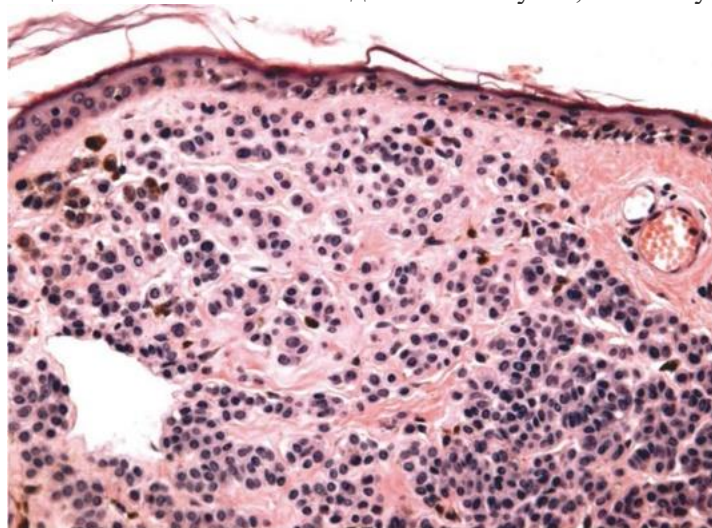


Рис. 23.14. Внутридермальный невус. Окраска гематоксилином и эозином

Патогенез. В семьях пациентов с множественными диспластическими невусами и злокачественной меланомой кожи обнаружены наследственные мутации в генах-супрессорах опухолевого роста: *p16 (9q21)* и *CDK (12q13)*. Во всех случаях опухоли обычно возникают в подростковом или молодом возрасте, могут располагаться на любом участке тела с предпочтительной локализацией на верхней половине туловища.

Клиническая диагностика диспластических невусов может вызывать значительные трудности. В настоящее время выделяют 5 основных критериев постановки диагноза:

Источник KingMed.info

- размер больше 5 мм;
- нечеткая граница;
- асимметричная форма;
- неравномерная пигментация;
- красный оттенок.

Патологическая анатомия. Диспластические невусы напоминают обычные пигментные невусы, отличаясь от них более крупными размерами (до 1,2 см), неправильными, часто причудливыми очертаниями, неравномерной окраской, варьирующей от светло-коричневой до черной, могут встречаться амебоидные формы. Невусы могут быть плоскими, слегка возвышающимися в центре или папулезными, однако во всех случаях обязательно присутствует пятнистый компонент с нечеткими границами. При наличии в центре папулы невусы сравнивают с яичницей-глазуньей.

Гистологическая картина. Основными морфологическими критериями диспластических невусов являются:

- размеры более 4 мм;
- лентигозная меланоцитарная гиперплазия с неравномерным распределением гнезд меланоцитов вдоль дермоэпидермальной границы, сочетающаяся со структурами смешанного невуса;
- скопление меланоцитов в области эпидермальных выростов;
- умеренная клеточная атипия;
- стромальные реакции.

Особенностью архитектоники диспластических невусов является наличие так называемого плеча, которое образуется в результате того, что эпидермальный компонент по протяженности превышает дермальный и занимает по периферии новообразования не менее 3 эпидермальных выростов. Помимо этого характерными признаками являются четкие границы образования, симметричность, усиленная пролиферация клеток, слияние между собой гнезд меланоцитов, расположенных в эпидермисе, с образованием мостиков между соседними эпидермальными выростами. Цитологические особенности включают в себя: различные размеры и формы ядер, интенсивность их окраски, наличие или отсутствие ядрышек, различные размеры самой клетки. К признакам диспластических невусов относят также наличие периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов и фиброзные изменения в сосочковом слое дермы в виде концентрической или пластинчатой эозинофильной фиброплазии.

Морфологический диагноз диспластического невуса часто вызывает значительные трудности, так как выделенные критерии недостаточно характерны и могут встречаться и при других меланоцитарных новообразованиях. Согласно классификации опухолей кожи ВОЗ (2006 г.), степень дисплазии в диспластических невусах не указывают. Вместе с тем при наличии в опухоли выраженной клеточной атипии это обязательно должно быть отражено в гистологическом исследовании, так как в таких случаях значительно увеличивается риск развития меланомы.

К более редко встречающимся невусам относят плексиформный веретенноклеточный невус, комбинированные невусы, меланоцитарные пятна, лентигозные невусы, невусы, имеющие определенную локализацию, и ряд других невусов.

Злокачественные меланоцитарные опухоли

Злокачественная меланома

Злокачественная меланома - широко распространенная высокозлокачественная опухоль, образованная атипичными меланоцитами. Своевременная диагностика меланом приобретает особо важное социальное значение, так как эта опухоль чаще возникает у относительно молодых пациентов. Повышен риск развития меланомы у людей с множественными (более 50) обычными меланоцитарными невусами, особенно гигантскими, с множественными диспластическими невусами. Отмечается генетическая предрасположенность к развитию меланомы: не менее 10% всех случаев заболевания являются се-

мейными. В семьях с большим количеством диспластических невусов и меланомой кожи обнаружены мутации в генах-супрессорах опухолевого роста *p16 (9p21)* и *CDK (12q13)*. Наследование аутосомно-доминантное с вариабельной экспрессивностью и неполной пенетрантностью.

Вместе с тем большинство случаев меланомы спорадические. Одним из важнейших провоцирующих факторов возникновения опухоли является воздействие на кожу солнечного излучения. Наиболее высокая частота возникновения меланомы отмечается в странах, приближенных к экватору, особенно среди белого населения Австралии, Новой Зеландии, Северной Америки. Придают большое значение суммарной дозе солнечного излучения, полученного в первые 5 лет жизни, и наличию в анамнезе солнечных ожогов в детском возрасте. Относительный риск развития меланомы связан с фототипом кожи. К группе риска в основном относятся белокожие люди со светлыми или рыжими волосами, голубыми глазами, многочисленными веснушками, которые плохо загорают и легко получают солнечные ожоги. Определенное значение в возникновении меланомы отводят истончению озонового слоя земли и увеличению УФ-облучения.

Патогенез. Меланома может возникать на месте меланоцитарных невусов или *de novo* на неизменной коже, может поражать любой участок тела, включая ногтевое ложе. Опухоль несимметричная, вначале плоская, слегка приподнятая, реже куполообразная, сильно и неравномерно пигментированная, за исключением амеланотических форм. Иногда достигает гигантских размеров, поверхность по мере развития становится неровной, покрытой корками, легко травмируется, кровоточит. Пигментация усиливается, становится почти черной с синеватым оттенком. При очаговом самопроизвольном регрессе опухоли появляются участки депигментации. Могут наступить изъязвление и распад опухоли. Вокруг нее появляются мелкие дочерние элементы. На этих проявлениях опухоли основано ABCD-правило диагностики, распространенное в клинической практике. Оно включает в себя А - асимметрия опухоли, В - неправильные границы, С - неравномерное окрашивание, D - диаметр более 6 мм. Однако это правило наиболее применимо для поверхностно распространяющейся и лентиги меланомы, мелкие меланомы менее 6 мм в диаметре, амеланотические формы, узловатая меланома по нему не выявляются или выявляются на позднем этапе развития опухоли, что делает это правило в значительной мере условным.

Рост меланомы на начальных этапах развития обычно относительно медленный (в течение нескольких лет), опухоль распространяется горизонтально, и в этот период может отмечаться только нечеткость границ, неравномерность окрашивания связана с проникновением опухоли в сосочковый слой дермы и возникновением участков регресса опухоли.

Для большей части меланом характерно 2 стадии роста: горизонтальная и вертикальная. В **фазе горизонтального роста** определяется латеральное распространение опухоли за счет внутридермальной пролиферации атипичных меланоцитов. Внутриэпидермальный компонент имеет различную архитектуру и цитологические особенности при различных видах меланомы: лентиги, поверхностно распространяющейся и лентигинозной меланоме акральной локализации. Горизонтальная фаза роста предшествует вертикальной за исключением узловатой меланомы и некоторых других редких видов меланом. При прогрессировании опухоли разрушается базальная мембрана эпидермиса и начинается инвазивная стадия. **Фаза вертикального роста опухоли** отражает опухолевую прогрессию и предполагает формирование в дерме объемного образования. Степень инвазии меланомы в дерму определяют по Кларку и Бреслоу. По Кларку выделяют 5 уровней инвазии:

- I - клетки меланомы обнаруживаются только в эпидермисе (меланома *in situ*);
- II - клетки меланомы определяются в сосочковом слое дермы, но не заполняют его полностью и не растягивают его своей массой;
- III - определяется опухолевый узел, полностью заполняющий сосочковый слой дермы до его границы с сетчатым, увеличивая его объем;
- IV - определяются клетки меланомы, инфильтрирующие сетчатый слой дермы;
- V - инвазия подкожно-жировой клетчатки. По Бреслоу оценивается толщина опухоли в миллиметрах, что позволяет более объективно судить об уровне инвазии. Прогноз заболевания зависит от уровня инвазии опухоли, 5-летняя выживаемость при V уровне инвазии и толщине более 4 мм составляет менее 45%.

В ряде случаев для постановки диагноза меланомы бывает необходимо проведение иммуногистохимического исследования.

Для меланомы характерны клетки самой разнообразной формы, размеров и степени выраженности клеточной атипии, они могут быть крупными и мелкими, со скудной и обильной цитоплазмой, вакуолизированными, светлыми и темными, округлыми, вытянутыми, веретенообразными, отростчатыми, эпи-телиоидными, содержащими меланин или нет (рис. 23.15).

Исход. Частичный регресс опухоли характеризуется появлением в ней участков фиброза и воспалительного инфильтрата из меланофагов и цитотоксических лимфоцитов. В редких случаях может отмечаться полный регресс новообразования. Несмотря на то что это иммуноопосредованный процесс направленный, казалось бы, на ликвидацию опухоли, он имеет неблагоприятный прогноз и часто связан с метастатическим распространением меланомы.

Поверхностно распространяющаяся меланома

Поверхностно распространяющаяся меланома (син. педжетоидная меланома) - это наиболее часто встречающаяся форма меланомы у людей с белым цветом кожи, она составляет более двух третей от всех меланом.

Патологическая анатомия. Опухоль характеризуется появлением пятен или бляшек неправильной формы с четкими границами, коричневого цвета с серовато-розовыми и черными вкраплениями (может быть беспигментной). Рост образования медленный, в начале заболевания за счет увеличения по периферии, в дальнейшем формируется папула, которая легко травмируется, изъязвляется, кровоточит, вокруг нее могут появляться дочерние элементы. Типичная локализация у мужчин - спина, туловище, у женщин - нижние конечности.

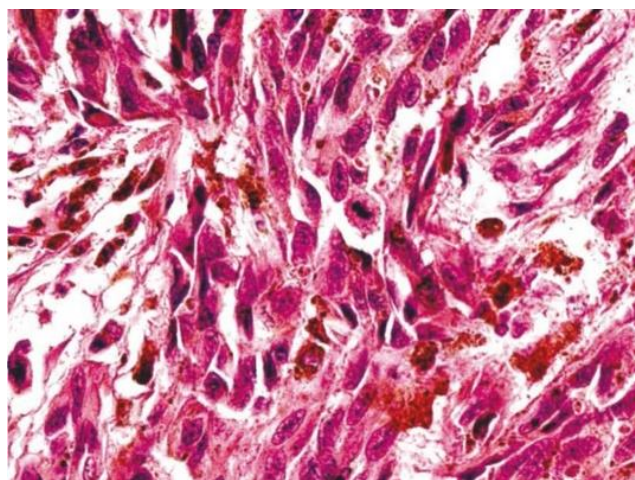


Рис. 23.15. Меланома. Атипичные клетки, содержащие пигмент. Окраска гематоксилином и эозином

Опухоль характеризуется пролиферацией отдельных меланоцитов или их гнезд по всей толще эпидермиса. Меланоциты со светлой обильной цитоплазмой, содержащей мелкодисперсный меланин (пылевидный) и темные атипичные ядра напоминают клетки Педжета. В опухоль могут вовлекаться эккринные потовые железы, волосяные фолликулы, иногда в окружающей дерме обнаруживаются остатки меланоцитарного невуса или признаки актинического эластолиза. Воспалительная реакция из лимфоцитов вокруг опухоли может быть неравномерно выраженной или отсутствовать, что также свидетельствует в пользу меланомы. С переходом поверхностно распространяющейся меланомы в вертикальную фазу роста основной ее характеристикой становится асимметричный характер расположения опухолевых комплексов. Клетки опухоли полиморфные: крупные кубической или полигональной формы, напоминающие эпителиоидные, веретеновидные, вытянутые, или мелкие с гиперхромными ядрами и узким ободком цитоплазмы. Распределение пигмента в них неравномерное. Часто встречаются митозы, в том числе патологические. Лимфоцитарный инфильтрат располагается в строме или может проникать между клетками опухоли. В меланоме могут отмечаться участки регресса в виде полей фиброза и макрофагально-лимфоцитарных инфильтратов, замещающих ткань опухоли. Регресс может быть частичным (чаще) или полным.

Узловая меланома

Узловая меланома - вторая по частоте после поверхностно распространяющейся меланомы, она составляет от 10 до 15% от всех форм.

Патологическая анатомия. Она представляет хорошо ограниченный узел на широком основании, выступающий над поверхностью кожи, часто симметричный, в части случаев меланома может выглядеть как папиллома на ножке, цвет образования темно-коричневый или черный, размеры к моменту выявления более 1 см. Поверхность образования вначале гладкая, блестящая, в дальнейшем становится веррукозной, изъязвляется. Типичная локализация - спина, голова, шея, но может быть и на других участках тела. Рост образования быстрый. Встречаются беспигментные варианты, при которых опухоль розового цвета или окружена пигментным венчиком.

Узловая меланома возникает в дерме, как правило, *de novo*, в виде узла из атипичных меланоцитов, округлой, полигональной или вытянутой и веретенообразной формы. В отличие от поверхностно распространяющейся при узловой меланоме отсутствует фаза горизонтального роста, и изменения в эпидермисе носят вторичный характер. Он может быть атрофичным или изъязвленным, иногда в нем могут присутствовать комплексы опухоли, однако атипичные меланоциты никогда не пролиферируют вдоль дер-моэпидермальной границы. Для опухоли характерны инвазивный тип роста и выраженный клеточный полиморфизм, чаще всего она образована эпителиоидными клетками, среди которых могут располагаться гигантские многоядерные клетки. В цитоплазме клеток видны гранулы меланина различной формы и размеров, в беспигментных формах меланин отсутствует. Характерны митозы, в том числе патологические. В строме опухоли обнаруживаются лимфоцитарные инфильтраты, очаги фиброза, расширенные сосуды и меланофаги.

Лентиго меланома

Лентиго меланома (син. злокачественное лентиго) - форма меланомы, развивающаяся наиболее часто в пожилом возрасте на фоне длительно существующего предракового меланоза Дюбреля. Опухоль возникает в виде небольшого коричневого пятна неправильной формы с четкими границами, размерами от нескольких миллиметров и больше. С ростом образования изменяется цвет, появляются участки депигментации, могут возникать возвышающиеся участки или узелки. Типичная локализация лентиго меланомы лицо, но она может появляться и на других участках тела.

Патологическая анатомия. Для опухоли характерна лентигинозная пролиферация атипичных меланоцитов полигональных очертаний с очень крупными ядрами, расположенных в пределах базального слоя эпидермиса в виде одиночных клеток и гнезд, сочетающаяся с атрофией эпидермиса и солнечным эластозом дермы. Клетки опухоли могут распространяться на волосяные фолликулы и выводные протоки потовых желез, проникая вместе с ними

в дерму. Клетки опухоли полиморфны: их цитоплазма содержит различное количество пигмента, ядра овальной, звездчатой или полулунной формы располагаются эксцентрично, хроматин распределяется неравномерно, могут присутствовать гигантские многоядерные клетки. В сосочковом слое дермы отмечаются лимфоцитарный инфильтрат и очаговый фиброз в сочетании с солнечным эластозом и телеангиэктазиями. При появлении участков регресса опухоли в виде очагов фиброза, неравномерного лимфоцитарного инфильтрата, содержащего меланофаги и обилия сосудов, необходимо исключать начало инвазивного роста опухоли. Инвазивный компонент опухоли также представлен атипичными меланоцитами различной формы и размеров. Клетки могут располагаться в виде групп, переплетающихся тяжей или по одиночке, нередко они связаны с лимфоцитами и меланофагами. Степень пигментации может быть различной, в том числе встречаются амеланотические формы.

Контрольные вопросы

1. Назовите заболевания, относящиеся к наследственным эктодермаль-ным дисплазиям, дайте характеристику их основных морфологических проявлений.
2. Дайте морфологическое обоснование клинических проявлений псориаза.
3. Перечислите основные виды пузырей, механизмы их образования и причины возникновения.
4. Приведите примеры вирусного поражения кожи и их характерные морфологические проявления.

5. Дайте макро- и микроскопическую характеристику базально-клеточного рака, в чем особенности его роста.
6. Перечислите макро- и микроскопические формы плоскоклеточного рака, какие факторы указывают на неблагоприятный прогноз опухоли.
7. Приведите морфологические критерии оценки злокачественной трансформации опухолей с придатковой дифференцировкой.
8. Перечислите виды меланом кожи, какие факторы определяют прогноз опухоли, назовите более благоприятные формы.
9. Приведите примеры доброкачественных меланоцитарных опухолей, в чем их отличия от злокачественных.

Список литературы

- Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В.* Наследственные болезни и пороки развития кожи. - М.: Наука, 2004.
- Пальцев М.А., Потеев Н.Н., Казанцева И.А.* Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас). - М.: Медицина, 2004.
- Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н.* Патоморфология болезней кожи. - М.: Медицина, 2003.
- Патологическая анатомия: Национальное руководство / Гл. ред. М.А. Пальцев, Л.В. Кактурский, О.В. Зайратьянц. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - Гл. 9. - 863 с. *Abbasi N.R., Shaw H.M., Rigel D.S. et al.* Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria // JAMA, 2004. - N 292. - P. 2771-2776. *Elder D.E., Elenitsas R., Jaworsky C., Johnson B.L.Jr.* Lever's Histopathology of the Skin. - 9th ed. - Philadelphia: Lippincott-Raven, 2005. *Elgart G. W.* Seborrheic keratoses, solar lentigines, and lichenoid keratoses. Dermatoscopic features and correlation to histology and clinical signs // Dermatol. Clin. - 2001. - N 19. - P. 347-357.
- Green F. L., Page D. L., Fleming I. D.* AJCC Cancer Staging Manual. - 6th ed. ed. - NY: Springer, 2002.
- Pozo L., Naase M., Cerio R.* Critical analysis of histologic criteria for grading atypical (dysplastic) melanocytic nevi // Am. J. Clin. Pathol. - 2001. - N 115. - P. 194-204.
- Scrivener Y., Grosshans E., Cribier B.* Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype // Br. J. Dermatol. - 2002. - N 147. - P. 41-47.
- Weedon D.* Skin Pathology. 2nd ed. - London: Churchill Livingstone, 2002.

Глава 24. БОЛЕЗНИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА ПАТОЛОГИЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Периодизация онтогенеза

Онтогенез - полный цикл индивидуального развития каждой особи; он начинается с образования зиготы и заканчивается смертью. В онтогенезе различают следующие периоды - предзиготный период, предшествующий образованию зиготы; пренатальный, или антенатальный (до рождения) и постнатальный (после рождения).

Предзиготный период развития связан с образованием гамет (гаметогенез). Гаметы, или половые клетки, содержат половинный набор хромосом по сравнению с обычными (соматическими) клетками. Половинный (гаплоидный) набор хромосом образуется за счет мейоза - последовательных делений клеточного ядра, в результате которых набор хромосом уменьшается вдвое. В результате слияния яйцеклетки со сперматозоидом образуется зигота, в которой восстанавливается диплоидный набор хромосом.

Зигота - одноклеточная стадия развития многоклеточного организма. Начальный этап развития оплодотворенной яйцеклетки (зиготы) называется дроблением, которое заканчивается образованием бластулы.

Бластула имеет вид полости, окруженной двумя слоями клеток: поверхностный, трофобласт, представлен мелкими светлыми клетками, внутренний, эмбриобласт, или зародышевый узелок - темными крупными клетками. Первый слой дает начало оболочке, которая участвует в питании зародыша и в последующем образует плаценту, из второго слоя образуются тело зародыша и внезародышевые органы.

Гастрюляция - следующий этап развития, при котором за счет деления и перемещения клеток происходит образование трех зародышевых листков: экто-, энто- и мезодермы.

Дифференцированный на 3 эмбриональных листка зародышевый материал дает начало гистогенезу (процесс образования тканей) и органогенезу (процесс образования органов). Органогенез заканчивается в основном к концу внутриутробного периода, однако дифференцировка органов продолжается и в постнатальном онтогенезе.

Формы пренатальной патологии

В зависимости от сроков возникновения внутриутробной патологии различают следующие ее виды: гамеопатии, бластопатии, эмбриопатии и фетопатии.

Гамеопатии - патологические изменения в половых клетках, возникшие до оплодотворения. Основная патология гамет, имеющая значение в нарушении внутриутробного развития - изменения наследственных структур (мутации). Гамеопатии приводят к спонтанному прерыванию беременности, врожденным 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, т.е. не полностью разделившиеся, близнецы), пустые зародышевые мешки (результат аплазии или ранней гибели и резорбции эмбриона), нарушение развития внезародышевых органов, нарушение 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 15 сут достигает 50%.

Эмбриопатии - повреждения зародыша, начиная с 16-го дня и заканчивая 75-м днем после оплодотворения. К эмбриопатиям относятся большинство врожденных 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 (ЗВУР), метаболические, инфекционные болезни, гемолитическая болезнь, врожденные пороки развития. К врожденным порокам развития, образующимся в фетальном периоде, относятся:

Источник KingMed.info

- *персистирование эмбриональных структур* (урахуса, кишечных свищей, незаращение овального окна);
- *персистирование эмбриональных щелей* (расщелины губы и неба, позвоночника, уретры);
- *сохранение первоначального расположения органов* (крипторхизм, незавершенный поворот кишечника);
- *гипоплазия и дисплазия органов и тканей* (дисплазия почек, микроцефалия, гидроцефалия, нефронофтиз Фанкони).

Причины пренатальной патологии разнообразны: наследственные факторы - мутации; болезни матери (сахарный диабет, фенилкетонурия, анемия, пороки сердца, болезни почек и другие); химические и физические повреждающие факторы (радиация, алкоголь, никотин, химические вещества, применяемые в быту и промышленности); инфекционные агенты; акушер-ско-гинекологическая патология (гестозы, плацентарная недостаточность); иммунологические факторы (несовместимость крови матери и плода и др.); гиповитаминоз, дефицит микроэлементов у матери.

ПАТОЛОГИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Основные понятия

Перинатальный период - период с 22-й полной недели (154-го дня) внутриутробной жизни плода до 7 полных суток после рождения ребенка.

Неонатальный период начинается с момента рождения и заканчивается через 28 дней жизни ребенка.

Новорожденные - родившиеся при сроке беременности 22 нед и более, с массой тела 500 г и более (при многоплодной беременности - менее 500 г), длиной тела 25 см и более и при наличии любого из 4 признаков жизни: самостоятельное дыхание, сердцебиение, пульсация сосудов пуповины, произвольные движения мускулатуры.

Критерии мертворождения - рождение ребенка на сроке беременности 22 нед и более, с массой тела 500 г и более, длиной тела 25 см и более при отсутствии признаков живорождения. Смерть, наступившая до начала родовой деятельности, называется **антенатальной**, смерть во время родов - **интранатальной**. Плодом следует считать человеческий организм при сроке беременности до 22 нед и с массой тела менее 500 г.

Младенческая смертность - количество детей, умерших в возрасте до 1 года, на 1000 живорожденных.

Неонатальная смертность - количество детей, умерших в возрасте до 28 сут, на 1000 живорожденных. Ее подразделяют на:

- *раннюю* неонатальную смертность - смертность новорожденных в течение первых 7 сут жизни;
- *позднюю* неонатальную смертность - смертность новорожденных с 8-х по 28-е полных суток жизни.

Перинатальная смертность - количество родившихся мертвыми и умерших в первые 6 дней после рождения на 1000 родившихся живыми и мертвыми.

Срок беременности (гестационный возраст). Продолжительность беременности измеряется с 1-го дня последнего нормального менструального периода. Срок беременности выражается в полных сутках или полных неделях. Средняя продолжительность беременности составляет 280 дней (40 нед), считая от первого дня последней менструации.

Доношенный ребенок - ребенок, родившийся на сроке беременности от 37 до 42 нед (259-293 дня).

Недоношенность

Недоношенный ребенок - ребенок, 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 ребенка нельзя принимать во внимание только его массу. Частота невынашивания с учетом детей, родившихся с массой более 500 г, достигает 60% от количества родившихся детей.

Факторы риска рождения недоношенного ребенка:

- хронические соматические и гинекологические заболевания матери;
 - гестозы;
 - эндокринопатии;
 - предшествующие медицинские аборт;
 - маленький интервал между беременностями;
 - неблагоприятные социально-экономические условия;
 - с невынашиванием часто сочетаются врожденные пороки развития плода и внутриутробные инфекции.
- Для недоношенных детей характерна высокая неонатальная смертность, особенно высока она у детей, родившихся с массой менее 1500 г. Высокие заболеваемость и смертность обусловлены недостаточным развитием органов и систем, обеспечивающих адаптацию к внеутробной жизни. Очень частой проблемой недоношенных детей являются различные виды дыхательных расстройств, обусловленные незрелостью легочной ткани и недостатком сур-фактанта, слабостью дыхательной мускулатуры, незрелостью центральных механизмов регуляции дыхания. Гипербилирубинемия, развивающаяся у новорожденных (физиологическая желтуха новорожденных), у недоношенных детей может достигать высоких значений и вызывать повреждение центральной нервной системы. К другим частым заболеваниям и состояниям недоношенных новорожденных относят внутричерепные кровоизлияния, внутриутробные инфекции, гипотермию, гипогликемию, аномалии водно-солевого обмена, открытый артериальный проток, ретинопатию, некротизирующий энтероколит.

Морфологические признаки недоношенности

Морфологические признаки недоношенности - пушковое оволосение лица, плеч, 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).

Морфофункциональные особенности внутренних органов недоношенных детей

Легкие

Развитие легких плода в первой половине внутриутробной жизни происходит путем образования из эпителия передней кишки системы ветвящихся трубочек, которые являются предшественниками трахеи, бронхов, бронхиол. С 16-й недели сегментация бронхов заканчивается, на их концах образуются ацинусы, выстланные кубическим эпителием (рис. 24.1). Дифференцировка альвеол начинается на 24-й неделе беременности. Примитивные 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 альвеолярных ходов. Перегородки между альвеолами содержат много соединительной ткани, капилляры не имеют тесного контакта с просветом альвеол. Дальнейшая дифференцировка легких приводит к уменьшению количества соединительной ткани и увеличению количества капилляров, однако даже у доношенного новорожденного альвеолы маленькие, а перегородки толще, чем у взрослого. Развитие альвеол продолжается и после рождения. Легкие ребенка начинают соответствовать легким взрослого лишь к 8 годам жизни.

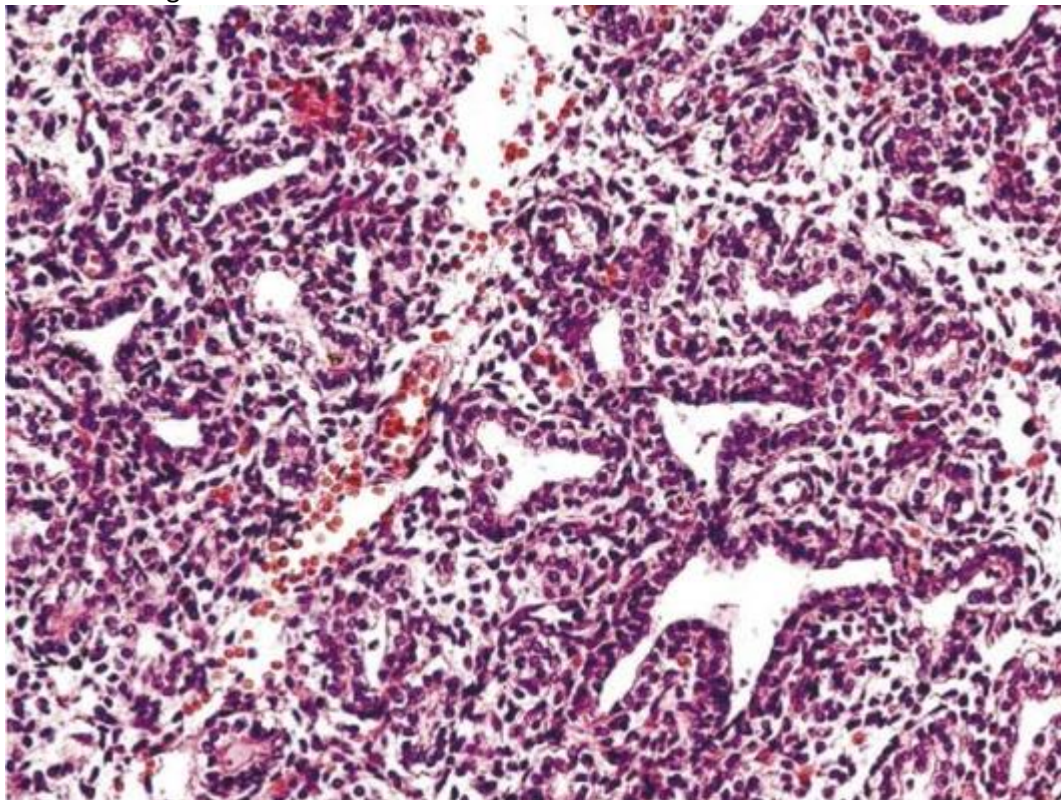


Рис. 24.1. Легкое 24-недельного плода. Ацинусы выстланы кубическим эпителием. Обилие рыхлой соединительной ткани. Капилляры немногочисленные, узкие. Окраска гематоксилином и эозином

Головной мозг

В раннем фетальном периоде на поверхности головного мозга появляются первичные борозды и извилины, представляющие собой складки поверхности полушарий головного мозга, которые исчезают к 18-20 нед внутриутробного развития. С 12-14 нед начинается формирование вторичных борозд, первые из которых формируются на медиальной поверхности полушарий. До 20-21 нед дорсолатеральная, выпуклая поверхность полушарий выглядит гладкой. Формирование борозд и извилин 1-го и частично 2-го порядков заканчивается к рождению ребенка, развитие борозд и извилин 3-го порядка продолжается на протяжении 1,5 года после рождения. Цитоархитектоническая дифференцировка коры больших полушарий начинается после 21-й недели гестации. У недоношенных детей под эпендимой желудочков располагается зародышевый (матриксный) слой из незрелых клеток, которые интенсивно делятся и после окончания деления мигрируют в другие области головного мозга. Толщина зародышевого слоя уменьшается в течение беременности, и к 36 нед внутриутробного развития в субэпендимальной зоне остаются лишь небольшие группы незрелых клеток. Морфофункциональная дифференцировка различных отделов головного мозга связана с процессами миелинизации нервных волокон, которые начинаются в 18-20 нед и продолжаются в течение длительного времени после рождения.

Почки

У недоношенного ребенка в субкапсулярной зоне располагаются примитивные клубочки, у которых париетальный и висцеральный листки капсулы Боумена выстланы кубическим эпителием (рис. 24.2). Число слоев примитивных клубочков уменьшается с трех в 22 нед до двух в 26 и одного в 34 нед. Гломерулогенез заканчивается к 36 нед внутриутробного развития.

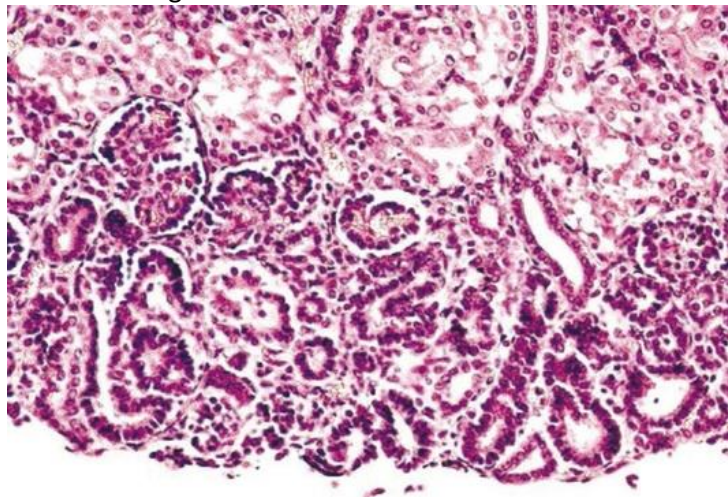


Рис. 24.2. Почка 24-недельного плода. Примитивные клубочки Окраска гематоксилином и эозином

Печень

Печень у недоношенных детей относительно большая, однако ферментные системы ее незрелы. Физиологическая желтуха, которая развивается после рождения в связи с разрушением фетального гемоглобина, у недоношенных детей бывает более выраженной и длительной из-за недостаточной активности глюкуронилтрансферазы. Характерна выраженность экстрамедуллярного кроветворения (рис. 24.3).

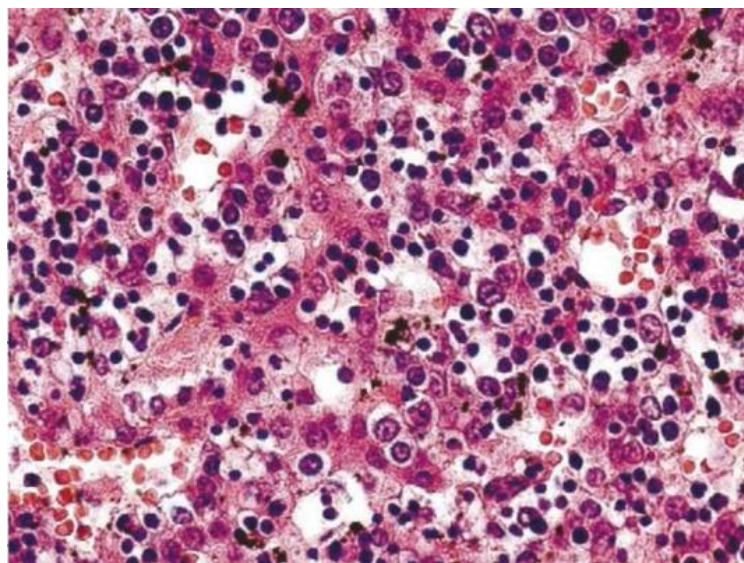


Рис. 24.3. Печень плода 26 нед. Очаги экстрамедуллярного кроветворения Окраска гематоксилином и эозином

Надпочечники

Корковое вещество формируется к 21-22-й неделям 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 ребенка фетальная кора редуцируется. Дефинитивная кора состоит из субкапсулярно расположенных клеток клубочковой зоны, и лишь у зрелых плодов можно увидеть начало формирования пучковой зоны. Мозговое вещество представлено небольшими группами базофильных клеток.

Переношенность

Переношенный ребенок - ребенок, родившийся в 42 нед беременности и позже. Частота перенашивания варьирует от 2 до 5%. **Факторы риска:**

- первые роды у женщины старше 30 лет;
- предшествующие аборт или воспалительные заболевания матки;
- дефицит плацентарной сульфатазы;
- анэнцефалия.

Заболеваемость и смертность переносенных детей

Перенашивание может сопровождаться продолжающимся ростом нормально функционирующей плаценты и, соответственно, увеличением массы плода. Основной проблемой в таких случаях является осложненное течение родов. В других, более часто встречающихся случаях перенашивание сопровождается плацентарной недостаточностью и внутриутробной задержкой роста плода. При таком типе переносенности часто наблюдают внутриутробную гипоксию, развитие синдрома аспирации мекония, полицитемии, гипогликемии, гипотермии. Смертность таких детей выше, чем у доношенных новорожденных.

Морфологические признаки переносенности

Морфологические признаки переносенности - отсутствие сыровидной смазки, сухость и шелушение кожи, возможная частичная мацерация кожи, появление ядер окостенения в проксимальных эпифизах большеберцовой и плечевой костей, длинные ногтевые пластинки. В тяжелых случаях, сопровождающихся внутриутробной гипоксией, наблюдается окрашивание кожи, ногтей и пуповины меконием.

Задержка внутриутробного роста и развития

Задержка внутриутробного роста диагностируется у детей, имеющих массу тела ниже 10 перцентилей для данного срока беременности (**перцентиль** - процент от среднестатистической величины веса младенца в данный срок беременности).

Адекватный рост плода зависит от обеспечения его питательными веществами, которое может быть нарушено при заболеваниях и дефектах питания матери, плацентарной недостаточности, заболеваниях самого плода. Рост плода также зависит от его эндокринного статуса. Соматотропный гормон внутриутробно не влияет на рост, так как у плода не сформированы рецепторы к нему. Основное значение для внутриутробного роста имеют инсулин и инсулиноподобные факторы роста. Инсулин способствует накоплению жировой ткани и гликогена, стимулирует усвоение аминокислот и синтез белка в мышцах плода. Однако он не проникает через плаценту и должен секретироваться самим плодом. Повышение секреции инсулина у плодов женщин с сахарным диабетом сопровождается повышением массы плода. Напротив, при отсутствии продукции инсулина плодом (например, в условиях агенезии островков Лангерганса или аплазии поджелудочной железы) рост плода значительно замедляется. Не менее важное значение имеет и нарушение периферического эффекта инсулина, в частности мутации гена рецептора инсулина, приводящие к нарушению связывания инсулина клеточными мембранами, сопровождаются внутриутробной гипотрофией (например, при лепречаунизм и синдром Раб-сона-Менденхолла). При гипотрофии плода в его крови снижено содержание С-пептида - белка, связывающего проинсулин. Инсулиноподобные факторы роста оказывают влияние на рост плода главным образом за счет влияния на клеточный цикл. Гормоны щитовидной железы не влияют на рост плода, однако принимают участие в дифференцировке и созревании клеток.

Этиология

Причины задержки внутриутробного развития (ЗВУР) делят на фетальные, материнские и плацентарные (табл. 24.1).

Таблица 24.1. Основные причины задержки внутриутробного роста и развития плода

Фетальные причины	Материнские причины	Плацентарные причины
Расовые, этнические, семейные хромосомные болезни (трисомии 13, 18, 21, моносомия X, триплоидия)	Гестоз Гипертензия	Гипоплазия плаценты Отслойка плаценты Предлежание плаценты Инфаркты плаценты

Генные болезни (синдромы Рассела-Сильвера, Дубовитца, лепречаунизм, хондродисплазии) Внутриутробные инфекции (цитомегаловирусная, токсо-плазмоз, герпес, краснуха) Синдром фетальной трансфузии	Дефекты питания	Воспаление Аномалии пуповины Хориоангиома Патология ворсинчатого дерева
	Соматические заболевания	
	Прием алкоголя, наркотиков	
	Курение	
	Маленький рост	
	Масса тела до беременности менее 50 кг	
	Многоплодная беременность	

Заболеваемость и смертность

Заболеваемость и смертность детей с ЗВУР выше по сравнению с детьми с нормальной для данного гестационного возраста массой тела. У детей с ЗВУР повышена частота асфиксии, гипотермии, гипогликемии, инфекционных заболеваний. Смертность в группе детей с ЗВУР в 3-5 раз превышает средние показатели.

Гипопластический вариант ЗВУР развивается при симметричном отставании в росте, когда вес, длина и окружность головы снижены на равное количество перцентилей. Такой вариант наблюдают, если рост нарушается в I и во II триместрах беременности. При этом в органах уменьшено количество клеток. Содержание гликогена и жировых клеток снижено пропорционально. Симметричная задержка роста плода характерна для ряда хромосомных болезней, внутриутробных инфекций, дефицита инсулиноподобного фактора роста 1-го типа.

Гипотрофический вариант ЗВУР наблюдают, если рост и окружность головы снижены меньше, чем масса ребенка (асимметричная форма). Развивается в последние 2-3 мес беременности. Прогноз более благоприятный, чем при гипопластическом варианте ЗВУР. Наиболее частыми причинами асимметричной формы являются гестоз, плацентарная недостаточность, недостаточное питание матери.

Внутриутробная гипоксия

Термином «внутриутробная гипоксия» обозначают состояние гипоксемии, которое возникает в результате нарушения маточно-плацентарного или плацентарно-плодного кровообращения, оно может быть острым или хроническим.

Этиология. *Острая гипоксия* наступает при остром нарушении маточно-плацентарного или плацентарно-плодного кровообращения: преждевременной отслойке плаценты, множественных ее 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, ее незрелость, недостаточная васкуляризация), часто наблюдается при гестозах и некоторых соматических заболеваниях матери (анемия, декомпенсированные пороки сердца, хронические заболевания легких, сахарный диабет и др.).

Патогенез. При недостатке кислорода в крови плода развивается метаболический и дыхательный ацидоз, в тканях растет 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 отек и диapedезные кровоизлияния. В тяжелых случаях активизируется фибринолитическая активность крови, что усиливает геморрагический диатез. Гипоксия вызывает активацию дыхательного центра головного мозга, что активизирует 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 в первую очередь определяется признаками общего венозного полнокровия. Характерны множественные диапедезные кровоизлияния в слизистые и серозные оболочки, паренхиму внутренних органов. В полостях сердца и крупных сосудах темная жидкая кровь. В легких могут быть обнаружены элементы околоплодных вод и родовых путей - чешуйки ороговевшего эпителия, пушковые волосы (лануго), глыбки мекония, аморфные белковые массы. Через 12-16 ч после аспирации неинфицированных околоплодных вод в легких развивается макрофагальная реакция, на 2-е сутки 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 - отек, стаз, диапедезные кровоизлияния. Характерны субарахноидальные кровоизлияния в височной, теменной долях, мозжечке. Возможны кровоизлияния под эпандиму желудочков с прорывом их в полость желудочков. При длительной тяжелой асфиксии к описанным изменениям присоединяются тяжелые дистрофические и некротические изменения в паренхиматозных органах и нейронах головного и спинного мозга.

Болезни легких перинатального периода

Синдром дыхательного расстройства новорожденных

Синдром дыхательного расстройства новорожденных (СДР) - заболевание легких неинфекционной природы, развивающееся в перинатальном периоде.

Патогенез. В патогенезе СДР ведущим звеном является дефицит сурфактанта, который синтезируется пневмоцитами 2-го типа и бескаемчатыми эпителиоцитами респираторных бронхиол. Незрелые предшественники этих клеток появляются в легких плода лишь в 20-24 нед, и в этот период сурфактант начинает определяться в ткани легких и амниотической жидкости в незначительных количествах. Число пневмоцитов 2-го типа и бескаемчатых эпителиоцитов с признаками синтетической активности быстро увеличивается с 24 нед и достигает максимума к 35-й неделе беременности. До 32-34 нед внутриутробного развития синтез сурфактанта осуществляется в основном за счет метилирования этанола-мина, тогда как позднее - холиновым путем. Первый путь синтеза сурфактанта несовершенен и легко истощается под влиянием гипоксии, ацидоза, гипотермии, часто развивающихся у новорожденных, особенно недоношенных. Важную роль в метаболизме сурфактанта играют гормоны. Глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, эстрогены ускоряют созревание легких и уменьшают риск развития СДР 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 ненасыщенного фосфатидилхолина, фосфатидилглицерина и сурфактантных апопротеинов. Если беременная женщина страдает сахарным диабетом, у плода развиваются гипергликемия и гиперинсулинизм. Поэтому у детей от женщин с сахарным диабетом значительно повышена частота возникновения СДР.

Недостаток сурфактанта приводит к низкому поверхностному натяжению альвеол и ателектазу. Развивающиеся при этом респираторный и метаболический ацидоз сопровождаются спазмом сосудов и повреждением эндотелия. Конечным результатом является накопление в альвеолах богатого фибрином экссудата, выстилающего внутреннюю поверхность альвеол и по внешнему виду получившему название гиалиновых мембран. Гиалиновые мембраны, нарушая газообмен, усиливают гипоксемию и способствуют снижению синтеза сурфактанта, таким образом формируя порочный круг.

СДР несколько чаще развивается у мальчиков. Наиболее высок риск развития заболевания при недоношенности и ЗВУР. К факторам риска СДР относятся также внутриутробная гипоксия, сахарный диабет матери, кесарево сечение (при кесаревом сечении в предродовом и родовом периодах не выделяются катехоламины и, таким образом, не происходит адаптации легких плода к внеутробной жизни).

Патологическая анатомия. Макроскопически при болезни гиалиновых мембран легкие безвоздушные, темно-красного цвета, имеют характерную резиновую 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. 24.4). Основой гиалиновых мембран является фибрин, в них

также определяются высокие количества тирозин- α_1 -антитрипсина и C_3 -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 межалвеолярных перегородок.

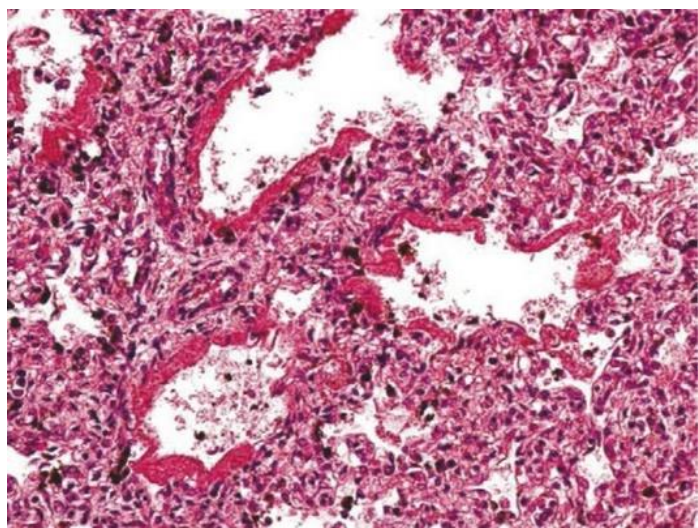


Рис. 24.4. Синдром дыхательного расстройства новорожденного. Гиалиновые мембраны в легких. Окраска гематоксилином и эозином

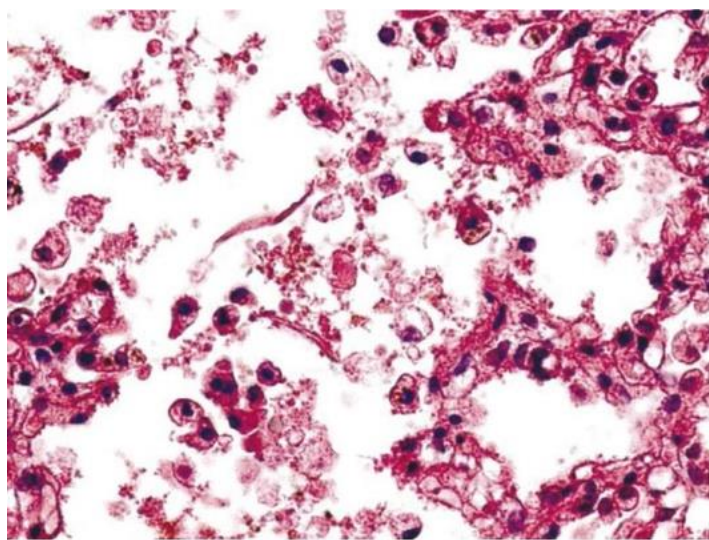


Рис. 24.5. Легкое недоношенного новорожденного с аспирацией мекониальных околоплодных вод. Окраска гематоксилином и эозином

Синдром массивной аспирации околоплодных вод и мекония

Аспирация околоплодных вод развивается внутриутробно при гипоксии за счет преждевременной активации дыхательных движений. Как было указано выше, гипоксия сопровождается выделением в околоплодные воды мекония. При аспирации мекониальных вод легкие приобретают зеленоватый оттенок, в просвете трахеи и крупных бронхов встречаются мекониальные пробки. Микроскопически в просвете дыхательных путей обнаруживают содержимое околоплодных вод: слущенные клетки плоского эпителия, роговые чешуйки, пушковые волосы (лануго), частицы мекония (рис. 24.5).

Основными звеньями патогенеза синдрома являются механическая обструкция дыхательных путей и ингибция меконием сурфактанта с последующим развитием ателектазов и, нередко, гиалиновых мембран. Синдром аспирации околоплодных вод нередко сопровождается развитием персистирующей легочной гипертензии.

Бронхолегочная дисплазия

Бронхолегочная дисплазия является осложнением терапии СДР у недоношенных детей, получающих в течение продолжительного времени кислород в высоких концентрациях и подвергающихся искусственной вентиляции легких под высоким давлением. Характерно сочетание очагов эмфиземы и ателектаза (дистелектаз). Микроскопически выявляются сначала некроз эпителия дистальных бронхов, бронхиол и альвеол, позднее - моноклеарная воспалительная реакция, пролиферация фибробластов и миофибробластов, приводящая в конечном итоге к выраженному фиброзу стромы. Регенерация эпителия бронхов и бронхиол, как правило, сопровождается гиперплазией и плоскоклеточной метаплазией эпителия. Мышечный слой бронхов и бронхиол подвергается гиперплазии. В тяжелых случаях возникают облитерирующий бронхит и бронхиолит. Формируется фиброз межальвеолярных перегородок. Наблюдает признаки персистирующей эмфиземы и легочной гипертензии. При бронхолегочной дисплазии нарушаются процессы постнатального развития легких (отсутствие мультипликации альвеол), что ведет к уменьшению размеров и объема легких. Дети, страдающие бронхолегочной дисплазией, отстают в физическом и умственном развитии, легко подвергаются вторичной легочной инфекции.

Родовая травма

Родовая травма - разрушение тканей или органов плода, возникающее в процессе родов в результате действия механических сил. Предрасполагающими факторами являются несоответствие размеров плода размерам таза матери (анатомически узкий таз, избыточная или недостаточная масса плода), недоношенность, стремительные или затяжные роды, аномалии положения и предлежания плода, акушерские манипуляции (наложение щипцов, поворот плода на ножку и др.).

Родовая опухоль - подкожные кровоизлияния и отек в области предлежащей части плода. Клинического значения обычно не имеет.

Кефалогематома - 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. Кефалогематоме следует отличать от перелома костей черепа с последующим поднадкостничным кровоизлиянием.

Травма костей черепа проявляется в переломах, трещинах, вклинениях костей, надрывах и разрывах швов, чаще теменных, лобных и затылочных костей. Встречается в настоящее время редко.

Эпидуральные кровоизлияния образуются при трещинах и переломах костей свода черепа, реже при разрыве средней менингеальной артерии.

Разрыв дупликатур твердой мозговой оболочки и крупных вен. Разрыв намета мозжечка занимает 90-93% всех смертельных родовых травм. Часто сопровождается субдуральным кровоизлиянием в средней и задней черепных ямках. Реже наблюдаются разрыв серпа твердой мозговой оболочки большого мозга, разрывы верхних мозговых вен.

Родовая травма позвоночника 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. Может сопровождаться разрывом или размождением спинного мозга, разрывом его оболочек. Однако 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_v-T₁ приводит к различным типам парезов и параличей верхней конечности. Паралич грудного отдела позвоночника клинически проявляется дыхательными расстройствами.

Родовая травма периферических нервов. 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: отек, эндо- и периневральные кровоизлияния, реже - разрывы нервов с массивными кровоизлияниями.

Перелом ключицы - один из наиболее частых видов родовой травмы, встречается у 0,5-3% всех новорожденных. Чаще бывает поднадкостничным, требует наложения фиксирующей повязки и обычно срастается к концу 2-й недели жизни ребенка.

Переломы плечевой кости и костей голени развиваются при затруднении извлечения ручки плода (перелом плечевой кости) или при экстракции плода за ножку (перелом костей голени), встречаются редко. Они требуют более серьезного лечения, так как из-за сильного мышечного напряжения, как правило, сопровождаются сильным смещением отломков.

Родовые повреждения гипоксического генеза

По своим проявлениям напоминают родовую травму, однако в их происхождении основную роль играют острая и хроническая гипоксия, развивающаяся в перинатальном периоде, приводящая к диапедезным кровоизлияниям, отеку, некрозу. Субкапсулярные гематомы в печени, являющиеся следствием гипоксии, могут достигать больших размеров, прорываться в брюшную полость. Кровоизлияния в надпочечники могут привести к развитию надпочечниковой недостаточности.

Перинатальное повреждение ЦНС

Родовое повреждение ЦНС является наиболее важным с клинической точки зрения. Следует учитывать, что в генезе повреждения головного мозга у новорожденных, кроме гипоксии, играют роль и другие факторы, оказывающие действие как в ante- и интранатальном периодах, так и в первые дни после рождения ребенка. К таким факторам относят наследственные факторы, окислительный стресс, некоторые лекарственные препараты, цитокины, выделяющиеся при воспалении. Развитие у новорожденного СДР значительно повышает риск поражения ЦНС. В свою очередь, меры профилактики СДР (антенатальное назначение кортикостероидов, введение сурфактанта) уменьшают частоту кровоизлияний в головной мозг.

В головном мозге 18-34-недельных плодов имеется *зародышевая матрикс-ная зона*, представленная скоплением незрелых клеток - предшественников нейронов и глии, митотически делящихся перед миграцией в другие области головного мозга. Наиболее выражена матриксная зона в области хвостатого ядра и под эпендимой желудочков мозга. Сосуды зародышевого слоя капиллярного типа с относительно широким просветом и слабо развитой базальной мембраной. Они обладают очень высокой чувствительностью к гипоксии, ацидозу, изменению АД, которые часто возникают у недоношенных детей. При повышении давления в связи с отсутствием стромы сосуды легко рвутся. В свою очередь, понижение давления может сопровождаться развитием ишемических изменений, а реперфузия - кровоизлияниями. По мере развития плода зародышевый слой уменьшается за счет миграции клеток и исчезает к 34 нед внутриутробной жизни.

Геморрагические повреждения центральной нервной системы гипоксического генеза

Геморрагические повреждения ЦНС гипоксического генеза начинаются с развития кровоизлияния в зародышевую матриксную зону (**1-я степень поражения**). Такие кровоизлияния обычно локализуются в области отверстия Монро. При прорыве кровоизлияния зародышевого матрикса через эпендиму формируется внутрижелудочковое кровоизлияние (**2-я степень поражения**). Обычно оно начинается в области боковых желудочков, но быстро распространяется по всей желудочковой системе и может полностью заполнять просвет желудочков (тампонада). При формировании острой вентрикуломегалии диагностируют **3-ю степень поражения**. Через отверстие в крыше четвертого желудочка кровь может распространяться в субарахноидальное пространство основания мозга. Наиболее тяжелое поражение головного мозга (**4-я степень**) развивается при распространении кровоизлияния в паренхиму мозга. Предполагается, что вовлечение паренхимы обусловлено не столько непосредственным распространением кровоизлияния в вещество мозга, сколько присоединением нарушения венозного оттока из пораженного участка.

Кровоизлияния в зародышевый матрикс и желудочки головного мозга могут возникать внутриутробно, но чаще развиваются в первые 48 ч жизни. Чем больше степень недоношенности и незрелости ребенка, тем выше риск и тяжесть поражения.

Ишемические повреждения головного мозга

У новорожденных ишемические повреждения чаще развиваются в белом веществе головного мозга. Такое повреждение носит название **перивентрикулярной лейкомаляции**. Повреждение обычно двустороннее, но не всегда симметричное, наиболее выражено в области боковых желудочков, может распространяться от перивентрикулярной зоны до субкортикальной. Макроскопически видны очажки серо-белого цвета, нечетко отграниченные от окружающего белого вещества. Гистологически в пораженных участках определяется коагуляционный некроз с кариопикнозом и отеком белого вещества. Границы некротических участков хорошо определяются с помощью ШИК-реакции. В дальнейшем на месте очагов некроза формируются кисты или очаги глиоза.

Перивентрикулярная лейкомаляция наблюдается у новорожденных с различной массой тела и на разных сроках беременности, но наиболее часто - у недоношенных детей и у детей с низкой массой тела при рождении. Повреждение чаще всего возникает в участках с наихудшим кровоснабжением - в концевых отделах артерий или в области границы между ветвями разных сосудистых бассейнов. Однако в развитии перивентрикулярной лейкомаляции, кроме ишемии, также играет роль целый ряд факторов, в частности провоспалительные цитокины TNF- α , IFN- γ , усиливающие апоптоз преолигодендроцитов, свободные радикалы кислорода, глутамат и другие.

Врожденные пороки развития

Врожденным пороком развития 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 новорожденных частота пороков развития составляет в среднем 3%, при учете микроаномалий она превышает 10%.

Классификация врожденных пороков развития

- **По распространенности в организме** врожденные пороки развития подразделяют на:
 - изолированные (т.е. возникающие в одном органе - например, порок сердца);
 - системные (в пределах одной системы органов - например, хондро-дисплазии);
 - множественные (в органах двух и более систем, например, синдромы Патау, Эдвардса, Дауна).
- **Первичные пороки** - пороки, возникшие 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 легких и неправильное деление печени на доли (вторичные пороки). Для определения множественности учитывают лишь первичные пороки. Так, приведенный пример комплекса пороков не следует считать множественными пороками.
- **Изолированные и системные пороки** классифицируют по системам органов.
- Множественные пороки подразделяют на синдромы и неуточненные комплексы. *Синдром множественных врожденных 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*.

Наследственно обусловленные пороки

Наследственно обусловленные пороки возникают вследствие хромосомных и геномных мутаций (хромосомные болезни) и генных мутаций.

Хромосомные болезни

Хромосомные болезни - большая группа врожденных наследственных болезней, в основе которых лежат хромосомные и геномные мутации. У человека обнаружены лишь 3 типа геномных мутаций: тетраплоидия, триплоидия и анеуплоидия. При этом из всех вариантов анеуплоидий встречаются только

трисомии по аутосомным хромосомам, полисомии по половым хромосомам, из моносомий встречается только моносомия X. Частота хромосомных аномалий у живых новорожденных - 0,5%. Среди живых новорожденных с врожденными пороками развития на долю хромосомных болезней приходится 10-15%. Еще более высока доля хромосомных аномалий у мертворожденных детей с пороками. 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.

Большая часть хромосомных аномалий является летальной и элиминируется на ранних стадиях эмбриогенеза. Хромосомные болезни, как правило, характеризуются комплексом множественных врожденных пороков развития.

Наиболее частыми хромосомными болезнями у новорожденных являются трисомии 21, 18 и 13 хромосом, моносомия X. **Трисомия 21 (синдром Дауна)**

Частота среди новорожденных составляет 1:700-1:800. Вероятность рождения ребенка с болезнью Дауна существенно возрастает у женщин старше 35 лет, а в возрасте 45 лет она составляет 1:12.

Основные внешние проявления: монголоидный разрез глаз, плоская спинка носа, эпикант, крупный высунутый язык, брахицефалия, маленькие деформированные ушные раковины, клинодактилия мизинцев, четырехпальцевая ладонная складка, пятна Брушфильда на радужке. Характерна мышечная гипотония.

Пороки внутренних органов: врожденные пороки сердца (дефекты перегородок, в том числе атриовентрикулярная коммуникация - дефект межжелудочковой перегородки, сочетающийся с деформацией передней створки митрального клапана), пороки 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).

При синдроме Дауна отмечается задержка физического и умственного развития, снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета. У детей с синдромом Дауна повышена частота лейкозов. Смерть часто наступает в первые годы жизни.

Трисомия 13 (синдром Патау)

Частота среди новорожденных 1:5000-1:7000.

Основные внешние проявления: выраженная пренатальная гипоплазия, низко расположенные и деформированные ушные раковины, расщелины губы и нёба (обычно двусторонние), 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 селезенки 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, эктопия хряща).

Большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели и месяцы жизни, лишь 5% больных детей живут более 1 года.

Трисомия 18 (синдром Эдвардса)

Частота синдрома среди новорожденных составляет 1:5000-1:7000.

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 у девочек.

Пороки внутренних органов: пороки сердца (дефекты перегородок, имеющая диагностическое значение аплазия одного из парусов клапанов легочной артерии или аорты), головного мозга (гипоплазия и аплазия мозолистого тела, нарушение строения олив, гипоплазия и дисплазия мозжечка), органов пищеварения (атрезия пищевода, незавершенный поворот кишечника, дивертикул Меккеля, эктопия ткани поджелудочной железы в стенку двенадцатиперстной кишки).

Синдром триплоидии (мальчики - 69, XXУ, девочки - 69, XXX)

Частота: у новорожденных 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, косолапость.

Пороки внутренних органов: пороки головного мозга (проэнцефалия, 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 желчного пузыря), гипоплазия надпочечников, дисплазия яичек, аномалии наружных половых органов у мальчиков.

Патология плаценты: увеличение массы, кистозная трансформация ворсин хориона.

Синдром Тернера (45X0 и другие варианты)

Частота - 1:5000 живорожденных девочек. Живыми рождается только $\frac{1}{10}$ часть зародышей с моносомией X, $\frac{9}{10}$ зародышей погибают на стадии эмбрионального развития. Только 50% случаев синдрома Тернера обусловлены истинной моносомией - 45, XO, 10% обусловлены изохромосомой 46, X, i (Xq), в остальных случаях наблюдается мозаицизм.

Основные внешние проявления: низкий рост, короткая складчатая шея, избыток кожи на шее, низкая граница роста волос, лимфоотек 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), почек (подковообразная почка, гипоплазия почек, гидронефроз), дисгенезия гонад. При мозаицизме клиническая картина синдрома стерта.

Микроцитогенетические синдромы

Микроцитогенетические синдромы обусловлены делециями или дупликациями небольших участков хромосом. Многие микроцитогенетические синдромы характеризуются развитием врожденных пороков (табл. 24.2). Данная группа заболеваний была выделена при появлении высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов исследования. Клинические проявления синдромов могут значительно варьировать в зависимости от протяженности участка перестройки, а также от того, унаследована эта перестройка от отца или от матери (**импринтинг**).

Таблица 24.2. Характеристика микроцитогенетических синдромов

Название синдрома или болезни	Вовлеченный участок хромосомы	Основные проявления
Трихоринофарингеальный синдром 2-го типа (синдром Лангера-Гидеона)	del 8q (23-24)	Аномалии лицевого черепа, множественные экзостозы, низкий рост, укорочение и искривление пальцев, умеренная умственная отсталость
Аниридия-опухоль Вильмса	del 11p (13)	Отсутствие радужной оболочки, черепно-лицевые аномалии, умственная отсталость. Нефробластома у $\frac{1}{3}$ больных.
Ретинобластома	del 13q (14)	Опухоль сетчатки в детском возрасте
Синдром Прадера-Вилли*	del 15q (11-12) (в хромосоме от отца)	Ожирение, высокий свод нёба, маленькие зубы, гипотония, гипоплазия и гистологические нарушения строения яичек у

		мужчин, гипоплазия матки, аменорея у женщин, умственная отсталость, маленькие кисти и стопы
Синдром Энджельмена*	del 15q (11-12) (в хромосоме от матери)	Необычное лицо, атония, гипотония, эпилепсия, пароксизмы смеха, микроцефалия, отсутствие речи
Синдром Миллера-Дикера	del 17p (13)	Лиссэнцефалия (отсутствие извилин на поверхности больших полушарий головного мозга), микроцефалия. Пороки сердца, почек, дизморфии лицевого черепа, полидактилия, гипотония, судорожные припадки
Синдром Ди Джорджи	del 22q (11)	Аплазия или гипоплазия тимуса, аплазия околощитовидных желез с развитием гипокальциемических судорог, дизморфии лицевого черепа, пороки сердца и магистральных сосудов
Синдром Беквита-Видемана	add 11p (15)	Грыжа пупочного канатика, макро-гlossия, гигантизм, гипогликемия, микроцефалия, висцеромегалия. Повышенная предрасположенность к развитию опухолей, пороки сердца, почек, легких и др.

Примечание: *Синдромы Прадера-Вилли и Энджельмена являются отчетливой демонстрацией явления импринтинга. В обоих случаях микроделеция наблюдается в 15-й хромосоме (q11-q12). Микроделеция в хромосоме, полученной от отца, приводит к развитию синдрома Прадера-Вилли, а делеция этого же участка в хромосоме, полученной от матери, приводит к развитию совершенно других изменений, составляющих синдром Энджельмена.

Генные болезни

Генные болезни - многочисленная группа болезней, обусловленных мутациями на генном уровне. В настоящее время известно около 4,5 тыс. таких болезней. Они могут проявляться врожденными пороками развития или нарушениями обмена веществ или сочетанием пороков и метаболических нарушений. Генные болезни подразделяют на группы согласно типам наследования: аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, X-сцепленные доминантные и рецессивные, Y-сцепленные и митохондриальные. Краткая характеристика некоторых генных синдромов множественных врожденных пороков развития представлена в табл. 24.3.

Таблица 24.3. Клинические признаки некоторых генных синдромов врожденных пороков развития

Синдром	Генная мутация (название гена, его локализация)	Тип наследования	Признаки
Нунан	PTPN11 (ген протеинтирозинфосфатазы) 12q24.1	Аутосомно-доминантный	Низкий рост, дисплазия лица, кожные складки на шее, стеноз легочной артерии
Холта-Орама	TBX5 12q24.1	Аутосомно-доминантный	Гипоплазия/аплазия 1-го пальца кисти, гипоплазия лучевой кости, пороки сердца
Меккеля-Грубера	MKS1 17q22-q23	Аутосомно-рецессивный	Затылочная черепно-мозговая грыжа, поликистоз почек, кисты печени и поджелудочной железы, полидактилия
Эллиса-Ван-Кревельда	EVC 4p16	Аутосомно-рецессивный	Симметричное укорочение конечностей, полидактилия, нарушение роста и строения ногтей, волос, зубов, пороки сердца
Смита-Лемли-Опитца	DHCR7 (ген δ-7-дегидрохолестеринредуктазы) 11q12-q13	Аутосомно-рецессивный	Микроцефалия, дисплазии лица, пороки конечностей (синдактилия, полидактилия), пороки половых органов у мальчиков
Аарскога	FGD1 Xp11.21	X-сцепленный рецессивный	Макроцефалия,птоз, расщелины нёба, гипоплазия верхней челюсти, патология пальцев, пороки половых органов

Ленца	MAA, LZMS	X-сцеплен-ный рецессивный	Микрофтальм (анофтальм), микроцефалия, пороки мочевой системы (дистопия, агенезия почек, крипторхизм), дефекты фаланг
-------	-----------	------------------------------	---

Экзогенно обусловленные врожденные пороки развития

Такие пороки возникают при действии на зародыш **тератогенов** (агентов, которые могут приводить к появлению пороков при действии на развивающийся эмбрион). Тератогены могут вызывать гибель клеток, нарушение тканевого роста и дифференцировки. Для действия тератогенов характерно сочетание врожденных пороков развития с задержкой роста плода, нарушением функции различных органов, в первую очередь, ЦНС.

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**. Критические периоды связаны со временем наиболее интенсивного формирования органов.

Тератогенным эффектом обладают инфекционные агенты, лекарства и другие химические вещества, физические агенты, метаболические болезни матери (табл. 24.4).

Таблица 24.4. Основные тератогены человека

Тератогены	Основные проявления
Инфекционные агенты	
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
Лекарственные препараты	
Талидомид	Редукционные пороки конечностей, аномалии ушных раковин
Диэтилstilбестрол	Аденома/аденокарцинома влагалища
Варфарин	Гипоплазия носа, пороки развития ЦНС, поражение эпифизов костей
Гидантоин	Лицевые дизморфии, гипоплазия ногтей, отставание физического и умственного развития
Триметадон	Лицевые дизморфии, задержка развития
Аминоптерин и метотрексат	Прерывание беременности, гидроцефалия, низкий вес при рождении, лицевые дизморфии
Стрептомицин	Снижение слуха
Тетрациклин	Пятна на зубах, гипоплазия эмали
Вальпроевая кислота	Дефекты нервной трубки, лицевые дизморфии

Окончание табл. 24.4

Тератогены	Основные проявления
Изотретионин	Прерывание беременности, гидроцефалия, аномалии ЦНС, гипоплазия тимуса, микротия или анотия, аномалии крупных сосудов
Антитиреоидные препараты	Гипотиреозидизм, зоб
Андрогены и высокие дозы геста-генов	Маскулинизация наружных половых органов
Карбамазепин	Дефекты нервной трубки
Кокаин	Прерывание беременности, задержка роста, микроцефалия
Химические вещества	
Метилловая ртуть	Атрофия головного мозга
Свинец	Прерывание беременности, повреждение ЦНС
Полихлорбифенилы	ЗВУР, нарушение пигментации кожи
Заболевания матери	

Инсулинозависимый сахарный диабет	Врожденные пороки сердца, недоразвитие каудаль-ного отдела, дефекты нервной трубки, дефекты конечностей, голопроэнцефалия, прерывание беременности
Гипо-/гипертиреозидизм	Зоб, задержка роста и развития
Фенилкетонурия	Прерывание беременности, микроцефалия, умственная отсталость, лицевые дизморфии, врожденные пороки сердца
Гипертензия	ЗВУР
Аутоиммунные болезни	Прерывание беременности, врожденные нарушения внутрисердечной проводимости
Другие факторы	
Курение	Прерывание беременности, низкий вес при рождении
Гипертермия	Дефекты нервной трубки
Хронический алкоголизм	Задержка роста и развития, микроцефалия, черепно-лицевые дизморфии
Радикация в терапевтических дозах	Задержка роста и развития, микроцефалия

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*), врожденные пороки сердца, врожденный вывих бедра. В табл. 24.5 представлены некоторые частые многофакторные пороки развития с указанием риска повторного случая в семье, в которой один из родителей или ребенок имеет порок.

Таблица 24.5. Повторный риск некоторых многофакторных врожденных пороков развития

Врожденный порок развития	Соотношение полов (м:ж)	Повторный риск, %
Пилоростеноз	5:1	мальчики: 2-5 девочек: 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
Врожденные пороки сердца:	1:1	
дефект межжелудочковой перегородки		3
открытый артериальный проток		3
синдром гипоплазии левых отделов сердца		2

Инфекционные болезни плода и новорожденного

Внутриутробные инфекции - это заболевания, которые вызывают возбудители, проникшие к плоду от матери до родов (антенатально) или при прохождении ребенка по родовым путям (интранатально). Не менее чем 10% новорожденных инфицируются до или во время родов, но лишь небольшая часть из них заболевает (по разным данным, от 1 до 10% инфицированных).

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 восходящей инфекции плода - преимущественно бактерии, реже - хламидии, микоплазма, уреаплазма, вирусы, грибы, проникающие к плоду из влагалища и шейки матки.

Для восходящей внутриутробной инфекции характерны преждевременные роды. От 20 до 40% преждевременных родов обусловлены внутриутробным инфицированием. Инфицирование плода связано с интраамниотической инфекцией, первым проявлением которой является хориамнионит (см. главу 21).

Морфология восходящей инфекции. Попадание в легкие плода содержимого инфицированных околоплодных вод приводит к развитию внутриутробной

пневмонии. Заглатывание вод сопровождается гастритом, энтеритом, колитом. За счет контакта с источником инфекции возможно поражение кожи и глаз.

Гематогенная инфекция

Этиология. Гематогенное проникновение инфекции 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 путем передаются листериоз, сифилис и туберкулез.

Морфология. Основным признаком гематогенного поражения плаценты является villitis (см. главу 21). При гематогенном заражении возбудитель по пупочной вене попадает в печень плода, оттуда с током крови - в разные органы. У плодов и новорожденных развиваются интерстициальная пневмония, гепатит, менингит, энцефалит, хориоретинит, менингит. Для внутриутробных инфекций различной этиологии характерны общие признаки: ранний и выраженный фиброз, интенсивное экстрамедуллярное кроветворение, геморрагический синдром, замедленное созревание тканей, ЗВУР плода. Кроме того, при морфологическом исследовании обнаруживаются характерные для различных возбудителей изменения (гранулемы при листериозе и туберкулезе, псевдоцисты и петрификаты при токсоплазмозе, цитомегаловирусные клетки и др.). Возможно формирование врожденных пороков развития. При инфицировании на ранних сроках беременности наступает гибель плода.

Врожденная краснуха

Этиология. Внутриутробное заражение вирусом 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 23-30 нед - в 30% случаев, а при заражении в последний месяц беременности - в 100% случаев.

Морфология. Задержка роста (пре- и постнатальная), гепатоспленомегалия, геморрагическая сыпь. Характерно развитие множественных врожденных пороков развития (глаз, сердца, ЦНС), глухота. Микроскопически - васкулиты, миокардит, энцефалит, интерстициальная пневмония, гигантоклеточный гепатит, продуктивный дерматит, множественные очаги экстрамедуллярного кроветворения.

Врожденный листериоз

Этиология. Возбудитель - *Listeria monocytogenes*. Заражение матери происходит от больных животных или, чаще, через молочные продукты и овощи. Проникновение возбудителя к плоду происходит чаще всего трансплацентарно, реже - восходящим путем.

Морфология отражает особенности различных форм заболевания.

- Гранулематозный сепсис - наиболее частая форма заболевания плода и новорожденного. Гранулемы обнаруживаются во многих органах (пе-

чень, селезенка, надпочечники, мозговые оболочки, кожа, кишечник), они серо-белого цвета, размерами от 1 до 10 мм. Микроскопически определяются очаги некроза с множеством грампозитивных микробов, окруженных макрофагами, лимфоцитами и полиморфно-ядерными лейкоцитами. У глубоконедоношенных плодов клеточная воспалительная реакция не выражена, и в тканях определяются лишь очаги некроза с множеством листерий (рис. 24.6).

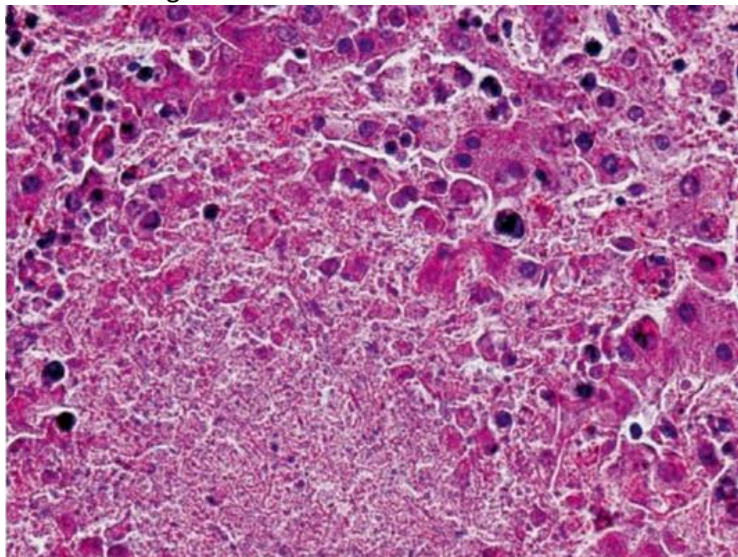


Рис. 24.6. Врожденный листериоз. Очаг некроза в печени. Окраска гематоксилином и эозином

- Реже встречаются локализованные формы листериоза (менингит, пневмония) и септикопиемия с множественными очагами гнойного воспаления.
- Поражение плаценты в виде очагов некроза и гранулем, определяющихся в строме ворсин, при восходящей инфекции - в децидуальной и водных оболочках.
- Внутриутробное заражение может приводить к спонтанным абортам, преждевременным родам.

Врожденный сифилис

Этиология. Заражение происходит трансплацентарно, обычно при первичном сифилисе, развившемся у беременной. До 4-го месяца беременности заболевание развивается редко.

Клиника и морфология. Для раннего врожденного сифилиса наиболее характерны ринит, макулопапулезная 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 глубоконедоношенных мертвых плодов обнаруживают очаги некроза без клеточной воспалительной реакции.

Для позднего врожденного сифилиса характерны триада Гетчинсона (интерстициальный кератит, глухота, поражение зубов), седловидный нос, саблевидные голени. Гетчинсоновские зубы образуются из-за гипоплазии жевательной поверхности зубов, при этом шейка зуба шире режущего края; на режущей поверхности определяется полулунная выемка. Глухота связана с поражением лабиринта, развивается в возрасте 7-14 лет.

Врожденная цитомегалия

Этиология. Частота внутриутробного инфицирования цитомегаловирусом составляет от 0,5 до 2% живорожденных. 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 составляет 0,5%. Заражение может происходить гематогенным и восходящим путями; риск трансцервикального заражения вирусом возрастает по мере увеличения срока беременности. Клинические симптомы заболевания выявляются у менее чем 25% инфицированных новорожденных.

Клиническая картина. Клинические симптомы выявляются сразу после рождения или развиваются спустя месяцы жизни. К ним относятся гепатосплено-мегалия, желтуха, гемолитическая анемия, геморрагическая сыпь. Из мочи, спинномозговой жидкости, слюны детей можно выделить цитомегаловирус.

Морфология. Поражаются слюнные железы, легкие, печень, почки, головной мозг. В органах определяются лимфомакрофагальная инфильтрация и характерные пораженные цитомегаловирусом клетки - цитомегалы. Цитомегалические клетки очень крупные, с эксцентрично расположенным ядром, вокруг которого располагается просветление, придающее клетке вид «совиного глаза», в ядре и, реже, цитоплазме определяются эозинофильные включения. Цитомегаловирусной трансформации подвергаются главным образом эпителиальные клетки, реже - эндотелий, глия.

Врожденный токсоплазмоз

Этиология. Возбудитель - *Toxoplasma gondii*. Заражение происходит транс-плацентарно при острой инфекции матери, чаще протекающей бессимптомно. При болезни матери в I триместре риск поражения плода составляет 20%, во II и III триместрах - 40 и 60% соответственно. В то же время 90% детей, инфицированных во II и III триместрах, не имеют клинической симптоматики.

Клиническая картина

Клинически характерна тетрада признаков: гидроили микроцефалия, хориоретинит, судороги, очаги обызвествления в мозге, выявляемые рентгенологически.

Морфология. При морфологическом исследовании в головном мозге выявляют очаги некроза с петрификатами, кисты, глиоз, микроцефалию, умеренную гидроцефалию. Со стороны глаз - микрофтальмия, анофтальмия. Микроскопически - продуктивно-некротический менингоэнцефалит, хориоретинит, гепатит, пневмония, миокардит. В участках воспаления определяются псевдоцисты - шаровидные образования диаметром 20-60 мкм, содержащие множество паразитов.

Врожденный туберкулез

Этиология. Заражение плода микобактерией туберкулеза происходит транс-плацентарно или восходящим путем при туберкулезе половых органов матери, но этот путь встречается редко.

Клиническая картина. Клинические симптомы неспецифичны.

Морфология. Морфологически определяются очаги казеозного некроза в печени, селезенке, 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

Пневмония может возникать ante-, интранатально или после родов. К врожденной пневмонии относят случаи заболевания в первые 72 ч жизни. Инфицирование до или во время родов может происходить при аспирации инфицированных околоплодных вод, при этом в легких обнаруживаются элементы околоплодных вод. Гематогенное инфицирование сопровождается развитием интерстициальной пневмонии, оно наблюдается при врожденной цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмозе и других гематогенных инфекциях.

Приобретенные пневмонии новорожденных вызывает разнообразная флора, чаще - условно-патогенная (кишечная, синегнойная палочки, клебсиелла, протей и др.).

Макроскопические изменения в легких бывают выражены незначительно. Микроскопические изменения при приобретенных пневмониях сходны с изменениями у детей старших возрастных групп и взрослых. Отличием является преобладание некротических изменений, наличие в экссудате незрелых лейкоцитов.

Сепсис

Сепсис обладает определенным своеобразием и встречается в основном в двух формах.

• **Сепсис плода и новорожденного** может развиваться при внутриутробном инфицировании. Для внутриутробного сепсиса характерны желтуха, анемия, гепатоспленомегалия, ДВС-синдром, персистирование очагов экстрамедуллярного кроветворения, миелоз селезенки и вилочковой железы. При септикопиемии наиболее характерно развитие гнойного менингита, перитонита. Относительно часто

при сепсисе развивается остеомиелит, что связано с особенностями кровоснабжения костей новорожденного.

• **Пупочный сепсис** - наиболее частый вид сепсиса при постнатальном инфицировании. Первичными септическими очагами при пупочном сепсисе являются омфалит (воспаление пупочной ямки), артериит и/или флебит пупочных сосудов. При катетеризации пупочной вены 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 новорожденных

Гемолитическая болезнь новорожденных (эритроblastоз) обусловлена иммунологическим конфликтом между матерью и плодом из-за несовместимости по эритроцитарным антигенам, с чем связано развитие гемолитической анемии и желтухи. Встречается примерно у 0,5% новорожденных.

Этиология. Самая частая причина гемолитической болезни новорожденных - несовместимость по резус-фактору. Среди множества антигенов системы резус (C, D, E, c, d, e) основное значение в возникновении конфликта имеет D-антиген. Гемолитическая болезнь развивается в том случае, если плод наследует от отца эритроцитарные антигены, отсутствующие в материнском организме. Попадание плодовых эритроцитов в кровь матери приводит к образованию в ее организме антител, которые, в свою очередь, проникая через плаценту к плоду, фиксируются на его эритроцитах и приводят к их гемолизу.

При неосложненной беременности и отсутствии предшествующей сенсибилизации трансплацентарное проникновение резус-антигенов к матери и, соответственно, антирезусных антител к плоду не носит выраженный характер. Поэтому первая беременность при резус-несовместимости матери и плода, как правило, заканчивается благополучно. Наиболее интенсивно процесс проникновения плодовых эритроцитов в кровь матери происходит во время родов, после чего начинается активная выработка антител. Фетоматеринское кровотечение с последующей сенсибилизацией развивается также при абортах, внематочной беременности, отслойке плаценты, амниоцентезе. Начало иммунного ответа сопровождается образованием IgM, которые плохо проникают через плаценту, и лишь при выработке IgG, легко проникающего через плацентарный барьер, антитела проникают в кровь плода и вызывают клинически значимое разрушение эритроцитов.

Несовместимость по антигенам АВ0 - вторая по частоте причина гемолитической болезни новорожденных. 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 3 причинами: анти-А и анти-В антитела относятся преимущественно к классу IgM, которые не проникают через плаценту; экспрессия А- и В- антигенов на эритроцитах плода невысока; кроме эритроцитов, антигены А и В экспрессируются другими клетками, на которых частично фиксируются трансплацентарно проникшие антитела. Гемолитическая болезнь при АВ0-несовместимости возникает почти исключительно у новорожденных от матерей с I (0) группой крови, так как у них иногда определяются анти-А и анти-В IgG без предшествующей очевидной сенсибилизации.

Патогенез. Ведущими являются 2 процесса, обусловленных избыточным разрушением эритроцитов, - анемия и желтуха. Анемия стимулирует экстрамедуллярный гемопоэз, что приводит к увеличению размеров печени и селезенки. С анемией связано также гипоксическое повреждение сердца и печени. Повреждение миокарда приводит к развитию сердечной недостаточности с последующим возникновением отеков. Нарушение функции печени обуславливает гипопро-теинемия, что усугубляет степень отеков. Билирубин, образующийся при гемолизе, представлен непрямой формой. Его конъюгация происходит крайне медленно в связи с несовершенством ферментных систем печени новорожденного. Непрямой билирубин, не растворимый в воде и обладающий афинностью к липидам, легко проникает через гематоэнцефалический барьер (несовершенный у новорожденного) и, будучи токсичным, вызывает повреждение ЦНС ребенка. Максимальная концентрация билирубина наблюдается в подкорковых ядрах, которые окрашиваются в желтый цвет, в связи с чем это тяжелое осложнение гемолитической болезни новорожденных носит название ядерной желтухи.

Клиническая картина. Клинические признаки гемолитической болезни обычно появляются вскоре после рождения, на 1-й неделе жизни. Но при высоком уровне антител и болезнях беременности,

способствующих нарушению проницаемости плацентарного барьера, заболевание может развиваться еще во внутриутробном периоде и привести к гибели плода до родов или к рождению ребенка с выраженными проявлениями болезни.

В настоящее время для профилактики гемолитической болезни широко применяется введение матери анти-D IgG в клинических ситуациях, сопровождающихся попаданием плодовых эритроцитов в кровь матери. В связи с этим частота и тяжесть заболевания существенно снизились.

Формы гемолитической болезни

В зависимости от преобладания патологических изменений выделяют отечную, желтушную и анемическую формы гемолитической болезни.

- **Отечная форма** характеризуется анасаркой и скоплением жидкости в полостях тела, бледностью кожных покровов, значительным увеличением печени и селезенки. Смерть наступает от сердечной недостаточности в утробе матери или вскоре после рождения. Это наиболее тяжелая форма гемолитической болезни.
- **Желтушная** - самая частая форма гемолитической болезни новорожденных. 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.

Патологическая анатомия. Морфологические изменения при гемолитической болезни зависят от тяжести гемолиза и, следовательно, от клинической формы болезни. Общим признаком для всех форм является увеличение печени и селезенки, обусловленное реакцией на гемолиз и компенсаторным экстрамедуллярным эритропоэзом. Внутрисосудистый гемолиз приводит к образованию гемосидерина и накоплению его в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах. При ядерной желтухе головной мозг отечен, на разрезе определяется ярко-желтое 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 новорожденного основывается на обнаружении аномально высокой эритропоэтической активности. Повышается активность костного мозга, очаги экстрамедуллярного кроветворения обнаруживаются в печени и селезенке, а также, нередко, в лимфатических узлах, почках, легких и даже в сердце. При этом в периферической крови возрастает количество ретикулоцитов, нормобластов, эритробластов. Плацента при гемолитической болезни увеличена, бледная. Микроскопически определяются выраженная незрелость ее ткани и отечность ворсин. В фетальных сосудах обнаруживают множество нормобластов.

Прочие болезни перинатального периода

Геморрагическая болезнь новорожденных

Этиология. Болезнь развивается вследствие дефицита витамина К. Встречается у 0,25-0,5% новорожденных. Термин «геморрагическая болезнь новорожденных» нередко ошибочно используют для характеристики группы болезней, связанных с повышенной кровоточивостью, обусловленных не только дефицитом витамина К, но и недостатком свертывающих факторов (чаще наследственные коагулопатии) и тромбоцитов.

Патогенез. Витамин К активирует процессы γ -карбоксилирования остатков глютаминовой кислоты в протромбине (II фактор), проконвертине (VII фактор), антигемофильном глобулине В (IX фактор), факторе Стюарта-Прауэр (X фактор), а также в белках С и S плазмы, остеокальцине и некоторых других белках, участвующих в антисвертывающей системе. Витамин К плохо проникает через плаценту, и уровень его в пуповинной крови всегда ниже, чем в крови матери. При недостатке витамина К в печени образуются неактивные акарбоксии-II, VII, IX и X факторы, которые неспособны связывать Ca^{2+} и полноценно участвовать в свертывании крови. Факторами, способствующими гиповитаминозу К у новорожденного, являются назначение матери антикоагулянтов непрямого действия, противосудорожных препаратов, 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 еще внутриутробно, и у ребенка при рождении

обнаруживают кожные геморрагии, кефалогематому, внутричерепные кровоизлияния. Кожный геморрагический синдром бывает особенно выражен в предлежащей части. Провоцирующими факторами являются гипоксия, родовая травма.

Морфология. Морфологические изменения неспецифичны.

Стойкое фетальное кровообращение у новорожденного

Стойкое фетальное кровообращение у новорожденного (синдром перси-стирующего фетального кровообращения, персистирующая легочная гипертензия) характеризуется сохранением правого 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 новорожденных встречается у 2-9% больных.

Этиология. Причины легочной гипертензии.

- Малые мышечные ветви легочной артерии после рождения не расправляются из-за перинатального стресса (кровотечения, гипогликемии, гипокальциемии, аспирации мекония, гипоксии, инфекции). Вначале развивается спазм сосудов, позже склероз стенок сосудов, что препятствует вазодилатации.
- При задержке внутриутробного созревания сосудов наблюдается гипертрофия мышечного слоя артерий ацинуса и распространение мышечного слоя на дистальные легочные артериолы. Это обуславливает сохранение высокого сосудистого сопротивления и гипертензии. Такие изменения обнаруживают в сосудах у новорожденных, подвергавшихся внутриутробной гипоксии, при некоторых врожденных пороках сердца. Более чем в 30% случаев эти изменения имеют идиопатический характер. Легочные сосуды с гипертрофированной мышечной стенкой чрезвычайно подвержены спазму под влиянием гипоксии и ацидоза.
- При врожденной диафрагмальной грыже отмечается одновременное недоразвитие легких и легочного сосудистого ложа с гипертрофией мышечного слоя артериол.

Морфология. Характерна мускуляризация ацинарных ветвей легочной артерии (в норме в этих ветвях мышечные клетки частично или полностью отсутствуют). Правый желудочек гипертрофирован.

Некротический энтероколит

Некротический энтероколит характеризуется язвенно-некротическим поражением кишечника. Развивается преимущественно у глубоко недоношенных детей; предрасполагающими факторами являются пренатальная гипоксия, синдром дыхательных расстройств, катетеризация пупочной вены. Некоторые авторы отводят ведущую роль инфекции в развитии некротического энтероколита и относят это заболевание к инфекционным.

Морфология. Поражены все отделы кишечника, за исключением двенадцатиперстной кишки. При этом кишка расширена, измененные участки коричневатые, с кровоизлияниями, в стенке кишки содержится воздух. Брюшина покрыта фибрином. Микроскопически: отек, кровоизлияния, тотальный некроз слизистой, распространяющийся на мышечную оболочку. Воспалительная инфильтрация незначительная.

Синдром плацентарной трансфузии

Синдром плацентарной трансфузии (фето-фетальный трансфузионный синдром) является осложнением многоплодной беременности. Развивается у монохориальных диамниотических, реже моноамниотических, близнецов при образовании в плаценте глубоких артериовенозных анастомозов. В этом случае долька плаценты одного из близнецов получает артериальную кровь из собственной части плаценты, а отток крови происходит в вены части плаценты, принадлежащей другому близнецу. В случае одностороннего направления таких анастомозов развивается синдром фето-фетальной трансфузии: один близнец является донором, другой - реципиентом.

Морфология. Близнецы значительно отличаются размерами и массой, уровнем содержания гемоглобина. У близнеца-донора развиваются анемия, гипотрофия, у близнеца-реципиента - гиперволемиа, полицитемия, гипертрофия сердца, отеки. Отличаются и объемы амниотической жидкости, проявляющиеся в многоводии у близнеца-реципиента и маловодии у близнеца-донора. Синдром фето-фетальной трансфузии сопровождается высокой смертностью близнецов, в первую очередь близнецов-доноров.

Неиммунная водянка плода

Неиммунная водянка плода является проявлением целого ряда заболеваний, не обусловленных иммунологическим конфликтом, сопровождающихся отеками плода. Основные патогенетические механизмы и причины неиммунной водянки плода представлены в табл. 24.6. Морфология определяется причиной заболевания.

Таблица 24.6. Основные причины неиммунной водянки плода

Патогенетический механизм	Причины
Увеличение сердечного выброса	Синдром фетальной трансфузии Хорангиома плаценты Общий артериальный ствол Кавернозная гемангиома Гипертиреоз
Анемия плода	Дефицит β -глобулиноидов Врожденный лейкоз Наследственные гемоглобинопатии Гемолитическая анемия Парвовирус В19 Внутрижелудочковые кровоизлияния Массивное фетоматеринское кровотечение Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Окончание табл. 24.6

Патогенетический механизм	Причины
Инфекции	Токсоплазмоз Краснуха Цитомегаловирус ВПГ Сифилис Аденовирус
Генетические аномалии	Трисомии 21, 18, 13 Синдром Тернера Триплоидия Синдром Нуна Скелетные дисплазии Врожденный артрогриппоз Синдром множественных птеригиумов
Сдавление сосудов грудной полости	Кистозная аденоматозная трансформация легких Легочная секвестрация Хилоторакс Диафрагмальная грыжа Тератома средостения Перибронхиальные опухоли Преждевременное закрытие артериального протока/овального окна
Аномалии других сосудов	Отсутствие венозного протока Тромбоз почечных вен Сдавление сосудов пуповины
Обструкция лимфатических сосудов	Кистозная гигрома Низкая двигательная активность плода (например, при врожденной мышечной дистрофии)
Метаболические болезни	Болезнь Гоше Ганглиозидоз GM1 Синдром Гурлера Болезнь Тея-Сакса Мукополидоз 1-го типа Болезнь Нимана-Пика Лизосомные болезни накопления

Врожденные нарушения метаболизма

Врожденные нарушения метаболизма - большая группа болезней, при которых в организме происходят наследственно обусловленные отклонения в ходе нормального обмена веществ. В настоящее время известно уже 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, или тизауризмозами.

Несмотря на крайнее многообразие симптомов, большинство болезней обмена по преобладанию клинических проявлений можно объединить в относительно небольшое количество групп:

- с преобладанием поражения ЦНС;
- гепатоцеллюлярные болезни;
- миопатии - скелетные и кардиомиопатии;
- нефропатии.

Однако некоторые заболевания обладают особым фенотипом, не укладывающимся в указанные клинические группы (например, синдром Леша-Най-ана, гомоцистинурия, семейная гиперхолестеринемия и др.).

Ниже представлены метаболические болезни, при которых ранняя диагностика и начало лечения являются определяющими для прогноза болезни.

Фенилкетонурия

Этиология и патогенез. В основе болезни лежит нарушение обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина.

Наиболее распространенная форма фенилкетонурии - аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы, вследствие чего нарушается превращение фенилаланина в тирозин. В крови, моче, поте больных повышается содержание фенилаланина и продуктов его дезаминирования - фенилацетата, фенилацетоуксусной, фенилпировиноградной кислот, нарушающих развитие ЦНС. Идентифицировано несколько мутантных аллелей гена фенилаланингидроксилазы. Кроме того, от 3 до 10% случаев фенилкетонурии обусловлено дефицитом других ферментов, участвующих в метаболизме фенилаланина (например, дигидроптеридинредуктазы).

Клиническая картина. Дети с фенилкетонурией 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 выраженной симптоматика фенилкетонурии становится к 3 годам жизни. Она представлена 3 группами признаков:

- отставание в умственном развитии (средней тяжести и тяжелое);
- неврологическая симптоматика (мышечный гипертонус, тремор, атаксия, гиперкинезы, эпилептиформные припадки);
- гипопигментация, обусловленная блоком превращения фенилаланина 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, возможно некоторое уменьшение размеров черепа и позднее прорезывание зубов. Больные имеют характерный мышинный запах, обусловленный выделением потовыми железами метаболитов фенилаланина, главным образом за счет фенилацетоуксусной кислоты. Основным методом лечения фенилкетонурии является диета с ограничением фенилаланина. Раннее (на первом месяце жизни) назначение такой диеты полностью предотвращает поражение ЦНС. После 5-летнего возраста чувствительность головного мозга к фенилаланину и его метаболитам снижается, и ограничения в диете отменяют. Таким образом, ранняя диагностика и своевременно назначенное лечение крайне необходимы при фенилкетонурии, поэтому во всем мире широко распространены скрининговые программы для диагностики заболевания еще в родильном доме.

В случае фенилкетонурии, обусловленной дефицитом дигидроптери-динредуктазы, наблюдается сочетанное нарушение метаболизма тирозина и триптофана, что приводит к нарушению синтеза нейротрансмиттеров и, таким образом, вызывает неврологические нарушения, даже если с помощью диеты поддерживается нормальный уровень фенилаланина. Таким образом, эта форма фенилкетонурии не излечивается только назначением диеты.

Особое внимание следует уделить беременным женщинам, больным фенилкетонурией. При правильном лечении в детстве их состояние здоровья будет нормальным, однако в крови сохраняется высокий уровень фенилаланина, который оказывает неблагоприятное влияние на зародыш. Исключение из пищи фенилаланина в течение всей беременности (или даже до наступления предполагаемой беременности) предотвращает поражение плода.

Патологическая анатомия. Морфологические изменения неспецифичны. В головном мозге определяются демиелинизация, глиоз, скопление макрофагов с пенистой цитоплазмой, содержащей липиды.

Галактоземия

Этиология и патогенез. Аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма галактозы. Наиболее частая форма галактоземии обусловлена дефицитом галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, участвующей во 2-м этапе превращения галактозы в глюкозу. В результате в крови у больных накапливается предшествующий блоку галактозо-1-фосфат, оказывающий токсическое действие на печень, почки, головной мозг, эритроциты, многие другие органы и ткани. Более редкий вариант галактоземии обусловлен дефицитом галактокиназы, участвующей в 1-м этапе превращения. При этом в крови накапливается галактоза, обладающая меньшим токсическим действием. Этот вариант болезни протекает более доброкачественно и не сопровождается поражением печени и ЦНС.

Клиническая картина. Дети, больные галактоземией, плохо переносят молоко и рано отказываются от груди. При тяжелых формах клинические признаки появляются в первые дни после рождения. Вслед за кормлением у ребенка возникают обильная рвота, 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. У новорожденных 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 желательно определение дефекта галактозо-1-уридилтрансферазы в эритроцитах.

Галактоземия эффективно лечится диетой с исключением галактозы и лактозы. Больные, не получающие адекватного лечения, обычно умирают на первом году жизни от кахексии или колибациллярного сепсиса.

Патологическая анатомия. Морфологические проявления галактоземии вариабельны, 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 ЦП. В течение нескольких недель развивается катаракта. Поражение ЦНС неспецифическое, характеризуется отеком, глиозом, гибелью нейронов, особенно выраженным в области зубчатых ядер мозжечка и олив.

Муковисцидоз

Аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся генерализованным метаболическим дефектом с поражением эндокринных желез (слюнных, поджелудочной, потовых), семенников и кишечника.

Муковисцидоз - наиболее частое летальное наследственное заболевание среди лиц белой расы. В Европе средняя частота муковисцидоза составляет 1:2500 новорожденных. Частота гетерозигот среди лиц белой расы очень высока (до 5% населения). В то же время муковисцидоз редко встречается в восточных популяциях и у африканского черного населения.

Этиология и патогенез. Муковисцидоз обусловлен мутацией гена, локализующегося в 7-й хромосоме (7q31-32), кодирующего белок, названный муко-висцидозным трансмембранным регулятором проводимости. У европейцев в большинстве случаев обнаруживается мутация, ведущая к потере фенилалани-на в позиции $\delta F508$. Известно еще 6 относительно частых мутаций гена муковисцидоза и более 300 редких. Мутация в позиции $\delta F508$ вызывает тяжелую форму заболевания; другие мутации вызывают более легкие клинические синдромы.

В нормальном слизиобразующем эпителии хлоридные каналы открываются в ответ на повышенную концентрацию цАМФ, активирующей протеинки-назу. Фосфорилирование муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости приводит к открытию каналов, через которые происходит секреция хлоридов, воды и натрия. При мутации $\delta F508$ муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости отсутствует на клеточной поверхности, поэтому клетки неспособны секретировать воду и хлориды, слизь становится очень вязкой. Аномально густой вязкий секрет слизистых желез закупоривает протоки желез, что приводит к развитию патологии поджелудочной железы, легких, печени, кишечной непроходимости. В протоках потовых желез дефект транспорта хлоридов приводит к снижению реабсорбции NaCl. Концентрация хлоридов в поте больных муковисцидозом повышена в 3-5 раз, что является основой для клинической диагностики.

Клинико-морфологические формы муковисцидоза. Особенность муковисцидоза - крайняя вариабельность клинических проявлений по локализации, возрасту манифестации и тяжести болезни. Выделяют 4 основные формы болезни.

- **Меконияльный илеус.** Проявляется избыточным накоплением в кишечнике густого вязкого мекония, что приводит к развитию полной кишечной непроходимости в первые дни жизни ребенка. Илеус может осложниться заворотом, прободением, атрезией тонкой кишки, гангреной, мекониевым перитонитом. Иногда перфорация кишки происходит внутриутробно, и ребенок рождается с признаками меконияльного перитонита. Врожденная форма не превышает 5-10% от всех случаев.

- **Кишечная форма.** Проявляется нарушением пищеварения в связи с нарушением поступления 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 тяжелый дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, К). Частота кишечной формы - 5-10%.

- **Бронхолегочная 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. У детей раннего возраста основным возбудителем является *Stafilococcus 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. Повторные хронические воспалительные процессы в легких приводят к обструкции дыхательных путей, преимущественно дистальных, бронхоэктазам, диффузной обструктивной эмфиземе. Возможен спонтанный пневмоторакс. Легочная гипертензия приводит к развитию легочного сердца. Легочная форма встречается у 15-20% всех больных с муковисцидозом.

- **Смешанная форма** - наиболее распространенная (65-75% всех больных муковисцидозом). При этой форме наблюдается сочетание симптомов бронхолегочной и кишечной форм.

Патологическая анатомия

Поджелудочная железа очень плотная, с множественными кистами, очагами некроза и жировой инфильтрации. Микроскопически эпителий желез 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 экзокринной части, при этом в поджелудочной железе определяются лишь островки Лан-герганса среди фиброзной и жировой ткани. Атрофия эндокринной части поджелудочной железы наблюдается относительно редко; клинические признаки сахарного диабета встречаются не более чем у 5% больных муковисцидозом.

Легкие 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 легочной ткани обнаруживаются очаги бронхопневмонии, хронические абсцессы, пневмосклероз и эмфизема.

Изменения печени. В печени наблюдаются холангит и очаговый фиброз. У 5% больных при длительном течении заболевания может развиваться билиарный ЦП.

Мекониальный илеус. Макроскопически наблюдается резкое расширение петель тонкой кишки за счет заполнения их густым вязким темно-зеленым меконием. Расширение более выражено в проксимальных отделах подвздошной кишки. Толстая кишка спавшаяся. Гистологически: ворсины сдавлены меконием, просветы слизистых желез заполнены густым секретом. Эпителиальные клетки уплощены, атрофичны. Мекониальный перитонит, который может развиваться еще внутриутробно, гистологически проявляется воспалительной реакцией с гигантскими клетками инородных тел, кальцификатами.

Слюнные железы. Наблюдается прогрессирующее расширение протоков, плоскоклеточная метаплазия эпителия, атрофия желез, фиброз. Возможно образование камней в протоках. Эти изменения могут быть не выражены в околоушных железах, так как они относятся к серозному типу желез и не имеют слизеобразующих клеток.

Контрольные вопросы

1. Что такое онтогенез и каковы формы его периодизации?
2. Что такое пренатальная патология? Назовите основные формы пренатальной патологии.
3. Какой возраст является гестационным? Что такое недоношенность и перендошенность, их факторы риска и морфологические признаки?
4. ЗВУР - частота, причины, патогенез, клинко-морфологическая характеристика.
5. Назовите виды и проявления внутриутробной гипоксии.
6. Дайте определение перинатальному периоду. Назовите болезни легких перинатального периода.
7. Каковы причины и морфология синдрома дыхательного расстройства, синдрома массивной аспирации околоплодных вод и мекония, бронхолегочной дисплазии?
8. Что такое родовая травма и родовые повреждения? Назовите гипоксические повреждения ЦНС.
9. Что такое врожденные пороки развития и какова их классификация? Перечислите хромосомные болезни. Что такое микроцитогенетические синдромы и генные болезни?
10. Назовите экзогенно обусловленные врожденные пороки развития.
11. Каковы основные пути внутриутробного заражения плода? Назовите особенности патогенеза и патологической анатомии восходящей и гематогенной внутриутробной инфекции.
12. Каковы причины пато- и морфогенеза гемолитической болезни новорожденных?
13. Что такое врожденные нарушения метаболизма? Каковы морфологические проявления фенилкетонурии, галактоземии и муковисцидоза?
14. Перечислите основные инфекционные болезни детского возраста.

Список литературы

- Власюк В.В.* Патология головного мозга у детей - при инфекциях, гипоксически-ишемических поражениях и пороках развития. - Санкт-Петербург: ЛЕМА, 2012. Внутриутробное развитие человека: Руководство для врачей / Под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. - М.: МДВ, 2006. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка: Руководство для врачей / Под ред. Т.Е. Ивановской, Л.В. Леоновой. - М.: Медицина, 1989. *Перетятко Л.П., Кулида Л.В., Проценко Е.В.* Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела. - Иваново: ОАО «Издательство «Иваново», 2005. Fetal and Neonatal Pathology / Ed. J.W. Keeling. - 4th ed. - Great Britain: Springer, 2007. Pediatric Pathology / Eds J.T. Stocker, L.P. Denner. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child / Ed. E. Gilbert-Barness. - 2nd ed. - Mosby Elsevier. - 2007.

Глава 25. ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

ГНОЙНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Гнойные инфекции вызывают грамположительные кокки, прежде всего стафилококки и стрептококки. Они обладают множеством факторов вирулентности и способны вызывать гнойное воспаление в различных органах и тканях.

Стафилококковая инфекция наиболее часто развивается в ожоговых и хирургических ранах, может быть оппортунистической госпитальной инфекцией, особенно у больных с протезами сердечных клапанов, катетерами, у наркоманов. Характерные стафилококковые поражения: фурункул, карбункул, гнойный гидраденит, флегмоны кожи и мягких тканей, абсцессы в легких и костях (остеомиелит) и др.

Стрептококковая инфекция - также причина множества гнойных заболеваний (кожи, ротоглотки, легких, клапанов сердца и др.). Большинство стрептококков относят к β -гемолитическому типу, но они имеют различные поверхностные антигены. Ряд тяжелых гнойных заболеваний связан с β -гемолитическим (зеленыщим) стрептококком и пневмококком - одной из главных причин пневмоний. *S. mutans* вызывает кариес. Стрептококк вырабатывает экзотоксин, с чем связывают развитие лихорадки, васкулитов и сыпи при стрептококкозах. Примеры стрептококковой инфекции: рожа, стрептококковый фарингит, его нередкое осложнение - гломерулонефрит.

Скарлатина

Этиология. Это инфекционное заболевание, вызванное β -гемолитическим стрептококком группы А. Болеют дети в возрасте 3-15 лет. Путь заражения - воздушно-капельный. Источник инфекции - человек, страдающий любой стрептококковой инфекцией. Входными воротами обычно служит слизистая оболочка глотки, миндалин, значительно реже поверхность ран, ожогов, полость матки.

Клиническая картина. Клинически типичная форма скарлатины по степени тяжести может быть легкой, средней тяжести и тяжелой. При локализации входных ворот в области ран или в полости матки после родов развивается атипичная скарлатина.

Патогенез. Основные изменения наблюдают в области входных ворот, где возникает первичный аффект в виде гнойно-некротического воспаления

полости рта и глотки. Характерна резкая гиперемия слизистой оболочки - «пылающий зев», малиновый язык (рис. 25.1). Возбудитель распространяется по лимфатическим путям, вызывая лимфангит и региональный лимфаденит первичный инфекционный комплекс). При всасывании в кровь токсин вызывает васкулит с резкой гиперемией кожи и мелкоточечной скарлатинозной сыпью, сначала на коже лица, за исключением носогубного треугольника, затем шеи, туловища и конечностей. При этом

нарастает общая интоксикация с высокой лихорадкой, сенсibilизация организма к стрептококку и измененным антигенам разрушенных тканей. Происходит выработка перекрестно-реагирующих антител.



Рис. 25.1. Скарлатина. Малиновый язык

Патологическая анатомия. Скарлатинозная ангина вначале возникает как катаральное воспаление, но уже к концу первых суток оно переходит в катарально-гнойное и гнойно-некротическое. При отторжении

некротизирован-ных тканей ангина приобретает характер язвенно-некротической. В основе скарлатинозной сыпи - васкулит мелких сосудов в виде их резкой гиперемии, стаза эритроцитов, сладжей (рис. 25.2). Периваскулярное образование лимфома-крофагальных инфильтратов, особенно в дерме, приводит к некрозу эпидермиса. Интоксикация в сочетании с васку-литом приводит к жировой и белковой дистрофии миокарда и печени, отеку головного мозга, поражению вегетативной нервной системы. Иногда развиваются кровоизлияния в надпочечниках. После исчезновения сыпи происходит пластинчатое шелушение эпидермиса, особенно на коже кистей и стоп.



Рис. 25.2. Скарлатинозная сыпь на фоне выраженной гиперемии кожи

Осложнения. С конца 1-й недели болезни возможно развитие заглоточного абсцесса, флегмоны шеи с распространением гнойного экссудата в средостение, отита, остеомиелита височной кости, абсцесса мозга, гнойного менингита, сепсиса. Аутоиммунные нарушения, обусловленные сенсibilизацией организма, достигают пика на 2-й и 3-й неделях заболевания. При этом развиваются эндомиокардит и гломерулонефрит, в основе которых лежит перекрестная реакция антител. Иммунокомплексный гломерулонефрит - выражение реакции ГЗТ после затухания воспаления ротоглотки. Чаще это продуктивный интракапиллярный гломерулонефрит, иногда принимающий хроническое течение.

КОРЬ

Корь - одно из наиболее распространенных заболеваний детей и подростков, нередко имеющее характер эпидемии.

Этиология. Возбудитель кори - РНК-вирус из семейства парамиксови-русов, обладающий комплементсвязывающим, гемагглютинирующим и ге-молизирующим действием. Источник инфекции - больной человек, путь заражения - воздушно-капельный. Входные ворота - слизистые оболочки верхних дыхательных путей, иногда конъюнктив глаза.

Патогенез. Инкубационный период начинается с проникновения вируса в эпителий слизистых оболочек верхних дыхательных путей, где происходит его репликация. Затем вирус попадает в регионарные лимфатические узлы, через 2-3 дня - в кровь (первичная виремия). При этом вирус проникает в лимфоциты, лейкоциты, моноциты. К концу 1-й недели заболевания развивается вторичная виремия, когда происходит поражение эпителия слизистой оболочки всех дыхательных путей с развитием серозно-катарального воспаления. В продромальном периоде возникают интоксикация, лихорадка, через 4-5 сут появляется коревая сыпь. В это время развивается иммунный ответ с участием НК-клеток, цТЛ и плазматических клеток, синтезирующих антитела. Это способствует снижению реакции ГНТ, развитию анергии и иммунодефицита.

Патологическая анатомия. За 1-2 дня до появления сыпи на слизистых оболочках щек, губ, десен, иногда конъюнктивы возникает энантема - мелкие белесоватые точки, окруженные венчиком гиперемии. Энантема в области переходной складки у малых коренных зубов носит название пятен Kopли-ка-Филатова, имеющих диагностическое значение при кори (рис. 25.3). Микроскопически в очагах энантемы обнаруживают сначала гиперемию, отек, лимфогистиоцитарную инфильтрацию, вакуолизацию и некроз, а затем слущивание эпителия. Видны типичные для кори гигантские эпителиальные клетки. Характерна сыпь на коже (экзантема). Она носит пятнисто-папулезный характер, возникает вначале за ушами, затем на лице, шее, туловище и конечностях.



Рис. 25.3. Корь. Пятна Коплика-Филатова на слизистой оболочке щек

В участках высыпаний видны гиперемия микрососудов, периваскулярная инфильтрация лимфоцитами и гистиоцитами, диапедезные кровоизлияния с образованием гемосидерина. В эпидермисе наблюдаются вакуолизация, гигантские эпителиальные клетки. В лимфатических узлах происходит гиперплазия фолликулов, в них обнаруживают гигантские многоядерные клетки Уортина-Финкельдея.

Серозно-катаральное воспаление может ограничиться фарингитом и трахеитом, однако нередко поражение бронхов, бронхиол и развитие пневмонии. Для коревой пневмонии характерно поражение интерстициальной и перибронхиальной ткани. В эпителии слизистой оболочки бронхов и альвеолоцитах происходит плоскоклеточная метаплазия и образование гигантских эпителиальных клеток (рис. 25.4). При присоединении вторичной инфекции развиваются гнойно-некротический бронхит и тяжелая пневмония.

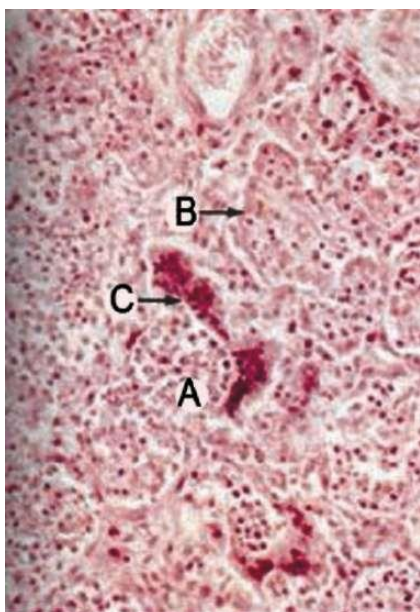


Рис. 25.4. Коревая интерстициальная пневмония. Инфильтрация альвеол и межалвеолярных перегородок лимфоцитами и макрофагами (А), в отдельных альвеолах есть гиалиновые мембраны (В), видны гигантские многоядерные клетки (С). Окраска гематоксилином и эозином

Осложнения могут быть вызваны вирусом кори и вторичной инфекцией. Развиваются воспалительные процессы в разных органах и системах: дыхательной (ларинготрахео-бронхит, пневмония), пищеварительной (стоматит, энтерит, колит), нервной (менингит, энцефалит), глазах (конъюнктивит, блефарит, кератит), коже и др. У ослабленных детей развивается нома (влажная гангрена мягких тканей лица).

Исход благоприятный при правильном и своевременном лечении. У ослабленных детей возможен летальный исход.

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПАРОТИТ

Эпидемический паротит (свинка) - заболевание, вызывающее воспаление околоушных и других желез, а также головного мозга.

Этиология. Возбудитель - РНК-вирус из семейства парамиксовирусов, обладающий активностью гемагглютинирина и нейраминидазы. Помимо околоушных желез, вирус иногда поражает поджелудочную железу, яички, головной мозг. Заражение происходит воздушно-капельным путем. Вирус размножается в эпителии дыхательных путей, околоушных желез, Т-лимфоцитах лимфатических узлов.

Патологическая анатомия. Эпидемический паротит - процесс двусторонний. Околоушные железы увеличены, тестовидной консистенции. Микроскопически наблюдают отек, диффузную инфильтрацию интерстициальной ткани лимфоцитами и плазмócитами. В сдавленных протоках обнаруживают детрит и нейтрофильные лейкоциты. При орхите воспаленные яички увеличены в размерах, в них видны мононуклеарная инфильтрация, мелкоочаговые кровоизлияния и выраженный отек, что нарушает кровоснабжение ткани и вызывает инфаркты яичка. В исходе заболевания в этих участках развиваются атрофические и склеротические процессы, приводящие к мужскому бесплодию. В поджелудочной железе, богатой ферментами, те же процессы вызывают обширные некрозы тканей, окруженные лейкоцитарным инфильтратом. При энцефалите возникают периваскулярные лимфоглиальные инфильтраты и очаги демиелинизации нервной ткани.

Исход при хорошем иммунитете ребенка и своевременном лечении благоприятный.

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Инфекционный мононуклеоз - антропоноз, вызываемый вирусом Эпштейна-Барр, с развитием лимфопролиферативных процессов. Заболевают подростки и молодые люди, реже - дети.

Клиническая картина. Клинические проявления: лихорадка, генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия, фарингит, появление в крови активных атипичных Т-лимфоцитов (клеток мононуклеоза).

Патогенез. Передача вируса происходит от человека человеку при интимных контактах, часто через слюну. Вирус проникает в эпителиоциты носоглотки и слюнных желез, лимфоидную ткань, внедряется в В-лимфоциты, где происходит его размножение. При гибели В-клеток вирус освобождается, поражает эпителиальные клетки ротоглотки и со слущенными клетками попадает в слюну. Часто вирус проникает в геном В-лимфоцитов, вызывая их поликлональную активацию. В-лимфоциты попадают в кровоток и начинают вырабатывать гетерофильные антитела. Заболевание развивается в течение 4-6 мес.

Патологическая анатомия. Морфологические изменения происходят в основном в крови, лимфатических узлах, селезенке, печени и головном мозге. В крови определяют до 18 тыс. лимфоцитов на 1 мкл, много атипичных Т-лимфоцитов. Происходит гиперплазия лимфатических узлов, особенно шейных, подмышечных и паховых. В паракортикальных Т-зонах - гиперплазия атипичных лимфоцитов. Сходные изменения наблюдают в селезенке. Ее увеличение иногда настолько выражено, что происходит разрыв капсулы. Гепатомегалия умеренная, атипичные лимфоциты расположены в портальных трактах и синусоидах. Могут возникать множественные мелкие некрозы ткани печени. В головном мозге - отек, периваскулярные лимфоидные инфильтраты в мягкой мозговой оболочке.

Осложнения: нарушение функций печени с умеренной желтухой, разрыв селезенки с массивным кровотечением.

ПОЛИОМИЕЛИТ

Полиомиелит - инфекционное заболевание, поражающее преимущественно двигательные нейроны ЦНС.

Этиология. Возбудитель полиомиелита - РНК-вирус из семейства энтеровирусов. Этот антропоноз передается от человека человеку алиментарным путем. Известны 3 антигенных штамма вируса, в 85% случаев диагностируют 1-й тип, вызывающий тяжелые эпидемии. Первичное размножение вируса происходит в глоточных миндалинах и групповых лимфатических фолликулах тонкой кишки. Лимфогенным путем вирус попадает в лимфатические узлы, где происходит сначала его репродукция, затем виремия и гематогенная диссеминация. Лишь в 1% случаев вирусы попадают в ЦНС. В спинном мозге вирусы проникают в РНК ядер моторных нейронов, в результате клетки погибают. После

высвобождения вирусы продвигаются по нервным путям и попадают в соседние нейроны. Возможно распространение процесса на двигательные нейроны других отделов ЦНС: ядра продолговатого мозга, ретикулярную формацию, черное вещество, средний мозг, паравентрикулярные ядра, промежуточный мозг и моторные клетки передней центральной извилины. Общая продолжительность заболевания - 4-6 нед. Оно имеет следующие стадии: препаралитическую, паралитическую, восстановительную и стадию остаточных изменений.

Патологическая анатомия. Макроскопически спинной мозг набухший, чаще в грудном отделе, на разрезе рисунок «бабочки» стерт, в области передних рогов - мелкоочечные кровоизлияния.

- Препаралитическая стадия. В двигательных нейронах наблюдают исчезновение тигроида, их ядра пикнотичны, отдельные нейроны погибают. Сосуды полнокровны, диапедез эритроцитов, отек ткани мозга.
- Паралитическая стадия. Происходит некроз двигательных нейронов и размягчение серого вещества мозга. Вокруг погибших нейронов выражена воспалительная реакция и пролиферация нейроглии.
- Восстановительная стадия и стадия остаточных изменений. На месте очагов некроза образуются мелкие кисты, в области погибших нейронов - мелкие глиальные рубчики, заметны лимфоидные инфильтраты. При распространении процесса на другие отделы ЦНС говорят о полиэнцефаломиелите, но в большинстве случаев страдает лишь спинной мозг (полиомиелит).

Осложнения. Поражение вегетативных центров и паралич дыхательных мышц вызывают расстройства кровообращения и крупные ателектазы в легких. В тяжелых случаях в сердце развивается интерстициальный миокардит. В поперечнополосатой мускулатуре, преимущественно конечностей, отмечаются явления нейротрофической атрофии с развитием контрактур и деформаций. Смерть наступает при параличе дыхательных мышц.

ВЕТРЯНАЯ ОСПА

Ветряная оспа (*varicella*) - острое инфекционное заболевание детей дошкольного и раннего школьного возраста, протекающее с пятнисто-везикулярной сыпью.

Этиология. Возбудитель болезни - ДНК-вирус из группы вирусов герпеса, идентичный вирусу опоясывающего лишая. Источник заражения - больной человек, передача возбудителя происходит воздушно-капельным путем, изредка трансплацентарно. Вирус поражает слизистые оболочки, кожу и нейроны. Из эпителия дыхательных путей вирус проникает в кровь, где происходит его накопление и размножение. Затем возбудитель концентрируется в коже, вызывая васкулиты с характерной сыпью. Вирус, проникший в сателлитные клетки ганглиев задних корешков спинного мозга, может долго пребывать в латентном состоянии и через много лет вызвать рецидив заболевания в виде опоясывающего лишая.

Патологическая анатомия. Сыпь на коже и слизистой оболочке рта имеет вид небольших красных зудящих везикул, после подсыхания покрытых буроватой корочкой. Микроскопически в клетках шиповатого слоя вначале находят баллонную дистрофию, после гибели клеток возникают полости, а после отпадения корочек - мелкие язвы. В слизистой оболочке видны эрозии со скудными периваскулярными лимфогистиоцитарными инфильтратами и диапедезными кровоизлияниями в дне эрозии. Такие же изменения бывают во внутренних органах.

Осложнения связаны со вторичным инфицированием кожных высыпаний, чаще стафилококком.

ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ГЕРПЕС

Этиология. Возбудитель - тот же, что и при ветряной оспе. Заболевание возникает при активации вируса, существующего в латентной форме в ганглиях задних корешков спинного мозга. По чувствительным нервам вирус распространяется до иннервируемых ими участков кожи и мягких тканей.

Патологическая анатомия. Возникает радикулоневрит, на коже и слизистых оболочках - везикулярные поражения с сильным зудом, жжением и острой болью, особенно интенсивными при вовлечении в процесс тройничного нерва. Иногда изменения развиваются в промежуточном мозге, что вызывает поражение лицевого нерва и боль в ушных раковинах.

Осложнения бывают в основном у лиц с пониженным иммунитетом в виде интерстициальной пневмонии, энцефалита, преходящего миелита. Исход благоприятный.

КОКЛЮШ

Коклюш (*pertussis*) - острое инфекционное заболевание детей с поражением дыхательных путей и развитием приступов спастического кашля.

Этиология. Заболевание вызывает грамотрицательная бактерия *Bordetella pertussis*, обнаруживаемая в отделяемом носоглотки. Заражение происходит воздушно-капельным путем.

Патогенез болезни во многом связан с токсинами возбудителя. Входные ворота - слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Заселение возбудителями бронхиального эпителия происходит с помощью гемагглютинаина. Он связывается с углеводами на поверхности эпителия, а также с интегринами на поверхности макрофагов дыхательных путей, позволяя возбудителям проникать в эти клетки. Токсины палочки коклюша раздражают нервные рецепторы гортани. Возникающие импульсы формируют в ЦНС стойкий очаг раздражения, влияющий на дыхательный и другие вегетативные центры. При понижении порога возбуждения нервных центров и рецепторов достаточно ничтожного неспецифического раздражения, чтобы вызвать приступ спастического кашля. Клинические проявления: следующие друг за другом толчкообразные выдохи, затем судорожный глубокий вдох, выделение вязкой мокроты или рвота. Спазм гортани и бронхиальной мускулатуры ведет к спазму периферических сосудов, застою в системе верхней полой вены, усиливающему нарушение кровообращения центрального происхождения и гипоксию. У грудных детей кашель не бывает, заболевание проявляется развитием апноэ и асфиксии. Длительность болезни - 1,5-3 мес.

Патологическая анатомия. Слизистая оболочка верхних дыхательных путей гиперемирована, покрыта слизью. Легкие эмфизематозно вздуты. Иногда возможен спонтанный пневмоторакс. Типичны разрывы и язвочки уздечки языка. Микроскопически в гортани, трахее и бронхах определяют серозное воспаление, в паренхиме легких - отек, полнокровие, ателектазы, гиперплазия перибронхиальных лимфатических узлов. В головном мозге наблюдают отек, мелкие периваскулярные кровоизлияния.

Осложнения зависят от присоединения вторичной инфекции с развитием панбронхита и перибронхиальной пневмонии.

Исход в настоящее время благоприятный. Изредка возможна смерть новорожденных от асфиксии.

ВИРУСНЫЙ ЭНТЕРИТ

Вирусный энтерит - воспаление тонкого кишечника, вызываемое вирусами, - одно из наиболее частых заболеваний у детей младшего возраста.

Этиология заболевания связана с кишечными вирусами: ротавирусами, возбудителями, подобными вирусу Норволка, коронавирусами, аденовирусами и астровирусами. Это - группа РНК-вирусов, содержащих одинарную или двойную нити РНК. Путь заражения - фекально-оральный. Несмотря на различия вирусов по строению и генетическим свойствам, их объединяют следующие особенности:

- сродство к эпителию ворсин тонкого кишечника;
- попадание в организм преимущественно фекально-оральным путем;
- воспаление кишечника с тяжелой диареей, быстро приводящей к обезвоживанию организма, электролитным нарушениям и смерти.

Патогенез связан с проникновением вируса (чаще ротавируса) в эпителиальные клетки верхней и средней части кишечных ворсин и разрушением их внутриклеточных структур. Это, очевидно, угнетает цГМФ, регулирующий всасывание из просвета кишечника натрия и воды. При этом выделение жидкости слизистой оболочкой кишечника не нарушено. Возникает тяжелая профузная диарея, относительно быстро приводящая к смерти детей.

Патологическая анатомия. В эпителии ворсин тонкого кишечника развивается гидропическая (баллонная) дистрофия. Клетки набухают и приобретают

вид частокола. Происходит слущивание гибнущих клеток, а в области кишечных крипт обнаруживается гиперплазия сохранный эпителия. В собственной пластинке слизистой оболочки определяется серозный инфильтрат. Наблюдаются гиперемия сосудов, стаз крови в капиллярах, иногда видны диапедезные кровоизлияния.

Исход. В раннем детском возрасте вирусный энтерит нередко приводит к смерти. При выздоровлении ребенок приобретает устойчивый иммунитет к антигенам вируса.

ЭШЕРИХИОЗЫ

Эшерихиозы (коли-инфекция) - группа инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными и патогенными кишечными палочками с локализацией процесса преимущественно в тонком кишечнике. Болеют в основном дети первого года жизни. Источник возбудителей - больные коли-эн-теритом дети или пациенты, перенесшие болезнь в стертой форме. Механизм заражения - фекально-оральный. Передача возбудителей инфекции происходит через руки матери, ухаживающего персонала, различные предметы, воду. Заболеванию способствует снижение иммунитета.

Клинические проявления. Начало заболевания острое: повышение температуры, понос, иногда с кровью, рвота. Стул до 10-15 раз в сутки, иногда с примесью слизи. Характерны метеоризм и эксикоз с преобладанием ацидоза. Иногда болезнь принимает затяжное течение - до 2-6 мес.

Патогенез. Инкубационный период длится 4-5 дней. В основе изменений кишечника - аллергическая реакция по типу феномена Шварцмана, однако возможно и прямое токсическое действие возбудителя на слизистую оболочку тонкой кишки. Токсин вызывает повышение проницаемости сосудистого и эпителиального барьеров, что приводит к отеку стенок кишки, множественным кровоизлияниям, изменениям нервных сплетений кишечника.

Патологическая анатомия. Петли кишечника вздуты, с точечными кровоизлияниями, покрыты нитями фибрина. В стенке кишечника и внутренних органах определяют полнокровие, отек, кровоизлияния. Микроскопически видны кровоизлияние, отек, ослизнение стенки кишки, особенно подвздошной, слущивание эпителия ворсинок, дистрофия и гибель нервных клеток сплетений Ауэрбаха и Мейсснера, что объясняет вздутие кишечника. В подслизистом слое отмечается очаговая инфильтрация лимфоцитами и гистиоцитами с небольшим количеством нейтрофильных лейкоцитов. Возможно образование язв с развитием язвенного коли-энтерита, его длительное существование вызывает склеротические изменения в дне и краях язв. При длительном течении болезни возникает также атрофический энтерит. В миокарде возможно развитие очагов некроза с последующим их склерозированием.

Осложнения. При присоединении вторичной инфекции развивается тяжелый язвенный энтероколит.

Прогноз при современных методах лечения благоприятный.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Цитомегаловирусная инфекция - антропоноз, одна из самых распространенных вирусных внутриутробных инфекций детей и оппортунистических инфекций у лиц с приобретенными иммунодефицитами (СПИД, пациенты, получающие цитостатическую терапию после трансплантации органов) и неопластическими процессами. Это одна из причин невынашивания беременности.

Этиология. Возбудитель - ДНК-содержащий цитомегаловирус *Cytomegalovirus hominis*. Инфицирование распространено повсеместно, но редко проявляется клинически. Пути передачи: парентеральный (гемотрансфузионный, трансплацентарный, трансплантационный), контактный (слюна, кровь), половой, пищевой (заражение новорожденного через инфицированное грудное молоко).

Патогенез. Цитомегаловирус способен поражать эпителиальные, эндотелиальные, нервные, иммунокомпетентные клетки и латентно в них реплицироваться. Происходит интеграция вируса в ДНК хозяина с пожизненной персистенцией в организме человека. Репликация вируса в клетках иммунной системы вызывает снижение иммунитета, приводящее к виремии и гематогенной генерализации с поражением многих органов, развитием васкулитов. Цитомегаловирус способен поражать практически все органы и ткани, вызывая бессимптомное носительство либо клинически выраженные заболевания.

Особенность возбудителя - способность к образованию гигантских цитомега-лических эпителиальных клеток с плотными округлыми включениями в ядре, окруженными зоной просветления («совиный глаз»).

Клинико-морфологические проявления. Инфекция может быть врожденной или приобретенной, протекать латентно, остро и хронически, в локальной и генерализованной форме.

- Врожденная острая форма. В период новорожденности (3-14-й день жизни) характерно проявление генерализованного поражения внутренних органов, ЦНС, геморрагического синдрома, анемии, тромбоцитопении, желтухи. Развиваются гепатит, ЦП, энцефалит, поражения ЖКТ, почек, легких, поджелудочной и слюнных желез. В органах и ЦНС находят цитомегалические клетки, периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, очаги кальциноза. Энцефалит протекает сравнительно нетяжело, но с остаточными изменениями. При подострой форме характерно развитие атипичной интерстициальной пневмонии.

- Врожденная хроническая форма. Характерны остаточные изменения органов, пораженных внутриутробно или в раннем неонатальном периоде: атрезия желчевыводящих путей, хроническая пневмония, ЦП, микроцефалия, гидроцефалия.

- Приобретенная форма (все другие пути инфицирования) протекает как мононуклеозоподобное заболевание с длительной лихорадкой, ангиной, лимфаденопатией и негнойным паротитом (салоаденитом). В пораженных миндалинах, лимфатических узлах, околоушной слюнной железе появляются 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 васку-литов, цитомегалическими изменениями эндотелия и эпителия различных органов.

Генерализованная приобретенная форма характерна для пациентов с имму-нодефицитными состояниями. Отличие от врожденной формы - отсутствие поражений головного мозга. Характерны генерализованная лимфаденопатия, поражение органов дыхания, ЖКТ (язвенный колит) и глаз.

Осложнения: присоединение вторичной инфекции, гидроцефалия, кахексия.

Прогноз зависит от возраста, формы заболевания, состояния иммунитета. Врожденные генерализованные формы обычно заканчиваются летально. Возможна смерть от основного заболевания (опухоль, ВИЧ-инфекция).

КРИПТОСПОРИДИОЗ

Криптоспоридиоз - инфекционное заболевание ЖКТ из группы антропо-зоонозов, вызываемое простейшими паразитами (кокцидиями). Чаще болеют дети первых лет жизни.

Этиология. Криптоспоридии (*Cryptosporidium parvum*) широко распространены среди животных, служащих их естественным резервуаром. Заражение человека возможно при употреблении инфицированной пищи, контакте с животными, а также аэрогенным путем. Заболевание имеет острое и хроническое течение.

Клинические проявления: лихорадка, тошнота, рвота, диарея, иногда с кровью, боли в животе, судороги, снижение массы тела.

Патологическая анатомия. Характерен катаральный, реже серозно-геморра-гический гастроэнтерит. При хроническом течении возникают атрофия ворсинок слизистой оболочки кишки и синдром мальабсорбции.

Прогноз. При остром течении заболевания обычно происходит спонтанное выздоровление. У пациентов с иммунодефицитными состояниями часто отмечают хроническое течение.

ДИФТЕРИЯ

Этиология. Возбудитель дифтерии - *Corynebacterium diphtheriae* (дифтерийная палочка). Источником заражения является больной или бактерионоситель. Путь заражения - воздушно-капельный. В ряде случаев возможно заражение через предметы и третьих лиц, так как дифтерийная палочка очень устойчива к факторам внешней среды и длительно сохраняет патогенные свойства.

Патогенез. Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки ротоглотки, носа, гортани, в редких случаях - слизистая глаза, половых органов, раневая поверхность. В месте внедрения возбудителя происходит его размножение с выделением экзотоксина. При наличии достаточного уровня антитоксического иммунитета заболевание не развивается, а формируется бактерионосительство. Дифтерийный токсин обладает рядом эффектов на ткани, которые определяют клиническую и морфологическую картину заболевания. Цитопатическое действие токсина определяет развитие некроза эпителия в месте входных ворот инфекции. Дифтерийный токсин оказывает выраженное вазопаралитическое действие, что проявляется в резком полнокровии сосудов и нарушении их проницаемости с выпотеванием фибриногена и эритроцитов. Под действием тромбокиназы, выделившейся из некротизированных клеток, фибриноген превращается в фибрин, в связи с чем в очаге поражения образуется фибринозная пленка - типичное проявление дифтерии. Третьим важным с клинической точки зрения эффектом дифтерийного токсина является его воздействие на нервные стволы. В первую очередь токсин воздействует на ткани в месте внедрения, в первичном очаге инфекции. Общее воздействие его на организм определяется интенсивностью всасывания токсина в кровь.

Патологическая анатомия. Наиболее часто встречается **дифтерия зева (ротоглотки)**. На ее долю приходится 90-95% случаев болезни. По клиническому течению выделяют локализованную, распространенную и токсическую формы.

При локализованной форме воспаление развивается на миндалинах. При этом на миндалинах образуется фибринозная пленка, плотно соединенная с подлежащими тканями (дифтеритический вариант фибринозного воспаления). Плотная пленка, покрывающая некротизированные ткани, создает благоприятные условия для размножения возбудителя с образованием токсина и всасывания токсина в кровь.

При распространенной форме дифтерии зева воспаление захватывает не только миндалины, но также дужки, заднюю стенку глотки, язычок. При данной форме признаки интоксикации выражены более сильно, а на месте пленок после их отторжения остаются очаги некроза, которые позднее эпителизируются.

Токсическая форма дифтерии зева, кроме описанных выше местных изменений, характеризуется выраженным отеком слизистых оболочек ротоглотки и клетчатки шеи, увеличением лимфатических узлов и значительными признаками общей интоксикации.

Поражение внутренних органов при дифтерии определяется количеством токсина в крови. Характерно поражение сердца, периферических нервов, надпочечников и почек.

В конце первой - начале второй недели токсической дифтерии может развиваться миокардит, который проявляется выраженной степенью дистрофии кардиомиоцитов (преимущественно жировой) и их некрозом, лимфомакрофагальной инфильтрацией интерстиция. Поражение сердца может быть настолько тяжелым, что приводит к смерти от острой сердечной недостаточности.

Поражение нервных стволов носит характер паренхиматозного неврита и сопровождается разрушением миелиновой оболочки, реже - шванновской оболочки и осевых цилиндров. Обычно процесс проявляется через 3-7 нед от начала заболевания. При этом развиваются периферические параличи мягкого нёба, мышц шеи, туловища, конечностей, диафрагмы и других мышц. Опасными для жизни являются параличи дыхательной мускулатуры и мышц, ответственных за глотание. Через 2-2,5 мес от начала заболевания в результате поражения блуждающего нерва и сердечных интрамуральных ганглиев может развиваться сердечная недостаточность и даже остановка сердца. Если ребенок перенес указанные критические состояния, функция пораженных нервов через 2-3 мес полностью восстанавливается.

При дифтерии с выраженной интоксикацией часто наблюдается также поражение почек с развитием некротического нефроза, кровоизлияние в надпочечники с развитием острой надпочечниковой недостаточности.

Дифтерия дыхательных путей развивается при преобладании воспалительных изменений в слизистой оболочке гортани. Фибринозная пленка легко отторгается, вызывая закупорку дыхательных путей с развитием характерных симптомов крупа. Воспаление может распространяться на трахею и бронхи (нисходящий круп). Прогрессирование заболевания может привести к смерти от удушья (асфиксии).

Дифтерия дыхательных путей часто осложняется пневмонией. В ряде случаев развитие асфиксии требует проведения трехеостомии. Осложнения, связанные с действием экзотоксина, наблюдаются редко.

МЕНИНГИТ

Менингит - воспаление мозговых оболочек. **Лептоменингитом** называют воспаление мягкой и паутинной оболочек. **Пахименингит** - воспаление твердой мозговой оболочки. Воспаление мягких мозговых оболочек встречается гораздо чаще, чем твердых мозговых оболочек.

Острый гнойный менингит

Острый гнойный менингит - наиболее частое проявление гнойной инфекции ЦНС. В перинатальном периоде при развитии менингита чаще выявляют стрептококк группы В (*Streptococcus agalactiae*), *Escherichia coli* и *Listeria monocytogenes*. К факторам риска развития менингита относят длительный безводный период и низкую массу при рождении. У детей старшего возраста и взрослых наибольшую опасность представляют *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* тип b (Hib). У лиц старше 60 лет при развитии менингита чаще всего выявляют *Streptococcus agalactiae* и *Streptococcus pneumoniae*. У людей, страдающих иммунодефицитом, менингит может быть обусловлен *Klebsiella* или анаэробными микроорганизмами.

Патогенез. В патогенезе менингита имеет значение увеличение продукции ликвора, нарушение внутричерепной гемодинамики, отек мозга, повышение внутричерепного давления, прямое токсическое действие возбудителя на вещество мозга, увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Особое значение имеет **менингококковая инфекция**. Передача менингококка происходит воздушно-капельным путем от больного или бактерионосителя, поэтому инфекция может приобретать эпидемический характер с высокой вероятностью развития менингита и менингококковой септицемии (менингококкемии). Менингококк попадает в мозговые оболочки гематогенным путем, а в случаях развития бурно протекающего сепсиса возникает ДВС-синдром с часто развивающимся кровоизлиянием в надпочечники, что клинически протекает с синдромом острой надпочечниковой недостаточности (**синдром Уотерхауса-Фридериксена**).

Клиническая картина. Клинически острый гнойный менингит протекает с интенсивной головной болью, рвотой, лихорадкой, светобоязнью, характерно резкое напряжение затылочных мышц, могут быть параличи и нарушение сознания. Морфологические изменения оболочек при менингите, несмотря на разнообразие возбудителей, имеют сходные черты. Воспаление часто поражает также черепные нервы и корешки спинномозговых нервов, кору головного мозга и иногда эпендиму (эпендимит) и сосудистые сплетения желудочков (вентрикулит и пиоцефалия), что позволяет говорить при выраженных изменениях о менингоэнцефалите. Гнойный эпендимит и пиоцефалию чаще выявляют у детей первых 2-3 лет жизни.

Патологическая анатомия. При менингите, вызванном *Haemophilus influenzae*, экссудат располагается на базальной поверхности, при пневмококковом и менингококковом менингите гной может быть как на базальной поверхности мозга, так и на его выпуклой поверхности преимущественно лобных и теменных долей в виде «чепчика» или «шапочки». В отдельных случаях весь мозг покрыт сплошным слоем желтоватых гнойных масс. С продолговатого мозга экссудат может переходить на оболочки спинного мозга, а также оболочки черепно- и спинномозговых нервов. Мягкие мозговые оболочки в первые сутки от начала болезни становятся резко полнокровными, пропитаны слегка мутноватым серозным экссудатом. К концу 2 - началу 3 суток экссудат постепенно густеет, приобретает гнойный характер, беловатого, желтоватого, зеленоватого цвета. К 5-6-м суткам выявляют присоединение к гною фибринозного выпота, что придает консистенции экссудата более вязкий характер. Объем и масса мозга увеличены вследствие отека. Извилины мозга сглажены, мозг влажный, дряблый. **Микроскопически** субарахноидальное пространство расширено и диффузно заполнено нейтрофилами, но с более выраженной периваскулярной инфильтрацией. В гное могут быть примеси в виде фибрина, лимфоцитов, моноцитов, бактерий. Сосуды резко полнокровны, иногда тромбированы, с признаками воспаления стенок. Флебит и венозный тромбоз могут вызывать развитие геморрагического инфаркта мозга.

Исходы. При неадекватном лечении в ранние сроки заболевания прогрессирует отек мозга, что приводит к его дислокации с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, ущемлением в нем продолговатого мозга и смерти от остановки дыхания и сердечной деятельности. Смерть больных в

последующие периоды может наступить от менингоэнцефалита, гнойного эпендимита. Начиная с 3-й недели болезни экссудат подвергается рассасыванию. При большом количестве фибрина происходит его организация с облитерацией субарахноидального пространства срединного и бокового отверстий IV желудочка и затруднением циркуляции ликвора, вызывая разви-

тие общей церебральной кахексии вследствие гидроцефалии и нарастающей атрофии вещества мозга. Кроме того, у больных могут сохраняться локальные параличи.

Контрольные вопросы

1. Опишите этиологию, патогенез и морфологические проявления ветряной оспы.
2. Какова этиология кори? Опишите патологическую анатомию заболевания и его осложнений.
3. Назовите причину и опишите морфологические изменения при полиомиелите.
4. Назовите осложнения дифтерии и объясните, с чем они связаны.
5. Опишите морфологические изменения и клиническое течение каждого периода скарлатины.
6. Опишите основные формы менингококковой инфекции у детей.
7. Назовите клинико-морфологические формы цитомегаловирусной инфекции.
8. В чем особенности патогенеза коклюша и морфологические проявления заболевания.

Список литературы

Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. - 6-е изд. / Под ред. В.С. Паукова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 878 с. *Фризе К., Кахель В.* Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. - М.: Медицина, 2003.

Pediatric Pathology / Eds J.T. Stocker, L.P. Denner. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Глава 26. ОПУХОЛИ У ДЕТЕЙ

Опухоли у детей встречаются гораздо реже, чем у взрослых. Злокачественные новообразования в детском возрасте составляют лишь 2% от всех злокачественных опухолей человека. Однако среди причин смерти у детей они занимают одно из ведущих мест. В экономически развитых странах смертность детей от злокачественных новообразований занимает второе место после несчастных случаев и составляет 10%. Поэтому опухоли у детей имеют важный социально-экономический аспект.

ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ ДЕТЕЙ

Опухоли детей имеют ряд особенностей, значительно отличающих их от опухолей взрослых. Часто они возникают из остатков эмбриональных тканей в результате нарушения формирования органов и тканей в периоде внутриутробного развития. Такие опухоли называют **дизонтогенетическими**.

Дизонтогенетическая теория возникновения опухолей была предложена Ю. Конгеймом в 1902 г., но во многом она до сих пор сохраняет актуальность, в частности для опухолей больных детского возраста. У взрослых дизонтогенетические новообразования встречаются редко, тогда как у детей это преобладающий вид опухолей. До 85% злокачественных опухолей детей в возрасте до 1 года представлены дизонтогенетическими опухолями.

Опухоли у детей могут возникать с рождения или проявляться на первом году жизни. Многие авторы предлагают рассматривать такие опухоли как врожденные. Согласно другим взглядам, к врожденным опухолям следуют относить опухоли, диагностированные с момента рождения и в первые 3 мес жизни.

Часто выявляют связь между ростом опухоли (онкогенезом) и пороками развития (тератогенезом). Так, опухоль Вильмса и гепатобластома часто сочетаются с гемигипертрофией (увеличением размеров одной половины туловища, конечностей или лица). Опухоли ЦНС комбинируются с пороками развития мозга, опухоли гонад часто встречаются одновременно с пороками развития половых органов. Суммарно у 30% детей с опухолями различной этиологии диагностируют пороки развития. Отмечают большую 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 врожденных опухолей генетические факторы имеют основное значение. Наследственный характер установлен для ретинобластомы, нефробластомы, нейробластомы.

От истинных новообразований следует отличать **опухолеподобные образования** - гамартомы и хористомы.

Гамартома (от греч. *hamartia* - ошибка, + *ома*) - узловое опухолевидное образование, возникающее в результате нарушения эмбрионального развития органов и тканей, состоящее из тех же компонентов, что и орган, где оно находится, но отличающееся их неправильным расположением и степенью дифференцировки.

Хористия (от греч. *choristos* - отделенный) участок нормально сформированной ткани, локализованный в месте, где эта ткань в норме не встречается. Синонимом хористии является гетеротопия (от греч. *héteros* - иной, другой и греч. *tópos* - место). **Хористома** - опухолевидное образование, образующееся из хористии. Гамартомы являются пограничными образованиями между пороками развития и опухолями, граница между которыми нечеткая и по-разному интерпретируется. Так, одни исследователи расценивают гемангиомы, лим-фангиомы, рабдомиомы сердца, аденомы печени как гамартомы, а другие - как истинные опухоли. Проведение дифференциальной диагностики между истинными опухолями и опухолеподобными образованиями в случаях гамар-том и хористом не всегда возможно.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Доброкачественные опухоли возникают у детей гораздо чаще, чем злокачественные. Они составляют более 80% новообразований у детей до 14 лет. Наиболее частые доброкачественные опухоли у детей - гемангиомы, лим-фангиомы, фибромы и тератомы. Строение этих опухолей подробно описано в других главах; здесь приведены особенности этих опухолей у детей.

Гемангиома

Гемангиома - наиболее частая доброкачественная опухоль детского возраста. Обычно у детей встречаются **капиллярная** и **кавернозная** формы или их комбинация. Иногда только на основании морфологических данных трудно дифференцировать истинную сосудистую опухоль от порока развития сосуда. Гемангиома локализуется в основном в коже головы, шеи или туловища, реже во внутренних органах. Капиллярные гемангиомы могут увеличиваться в размерах, особенно быстрый рост наблюдается в первые месяцы жизни. При возрасте ребенка 1-3 года рост опухоли останавливается, а к 5 годам она обычно подвергается спонтанной регрессии (врожденные гемангиомы, подвергающиеся инволюции). Этот вариант гемангиом при морфологическом исследовании характеризуется позитивным иммуногистохимическим окрашиванием в реакции с антителом GLUT-1 (рис. 26.1, 26.2). Иногда гемангиома обладает инфильтрирующим ростом, в связи с чем возможны рецидивы (прогрессирующие не подвергающиеся инволюции гемангиомы). Гигантская гемангиома конечностей и туловища у детей грудного возраста может сопровождаться развитием тромбоцитопенической пурпуры вследствие распространенного тромбоза сосудов гемангиомы (**синдром Казабаха-Мерритта**). Гемангиомы являются одним из проявлений наследственного **синдрома Гиппеля-Линдау**.

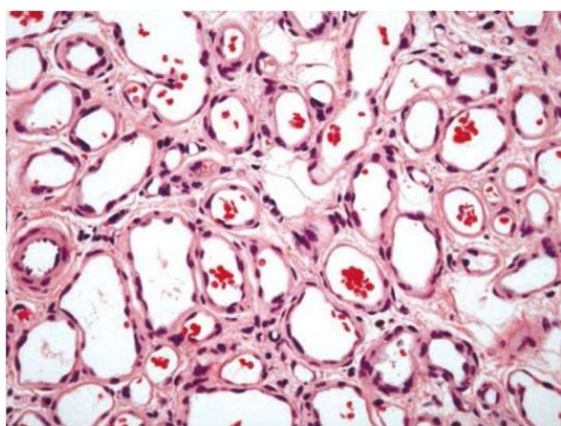


Рис. 26.1. Гемангиома с признаками инволюции. Окраска гематоксилином и эозином

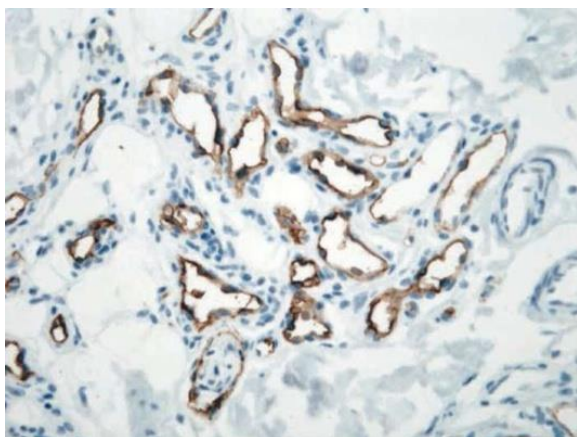


Рис. 26.2. Гемангиома с признаками инволюции. Иммуногистохимическая реакция с антителом GLUT-1

Лимфангиома

Лимфангиома обычно выявляется у детей в возрасте до 3 лет. Опухоль имеет наибольшее клиническое значение, когда локализуется в глубоких областях шеи, подмышечной впадине, средостении и забрюшинном пространстве. Несмотря на отсутствие клеточного атипизма, лимфангиомы обладают местнодеструктирующим ростом и увеличиваются в размерах после рождения. В этой связи они могут повреждать жизненно важные органы (например, в средостении) или нервные стволы. Лимфангиомы следует отличать от лимфангиэктазий - аномально расширенных предсуществующих лимфатических сосудов. Лимфангиэктазии сопровождаются диффузным отеком конечности или ее части, вызывая ее деформацию. В отличие от лимфангиом лимфангиэктазии не прогрессируют, однако могут вызывать серьезные косметические проблемы.

Фиброзные опухоли

Фиброзные опухоли у детей весьма разнообразны и часто вызывают трудности при определении степени злокачественности.

Фиброматозы - гетерогенная группа поражений, которые могут оказаться потенциально летальными и поэтому требуют широкого иссечения и последующего наблюдения. Фибробласты являются основным и постоянным клеточным элементом всех фиброматозов. Фиброматозы отличаются по времени возникновения, гистологическим особенностям строения, типичной локализации, тенденции к образованию множественных очагов, способности к хондронидной дифференцировке (образованию хрящевой ткани) и вероятности рецидива. Один из вариантов фиброматозов - фиброзная гамартома младенцев - возникает на первом году жизни, состоит из жировой, зрелой и незрелой фиброзной ткани и обычно локализуется на спине и плече. Фиброзная гамартома младенцев обычно не рецидивирует, в отличие от инфантильного фиброматоза типа десмоида, который представлен более гомогенной тканью, состоящей из зрелых фибробластов, характеризуется инфильтрирующим характером роста, часто локализуется в трудных для полного хирургического удаления участках тела и может приводить к смертельному исходу при прорастании окружающих анатомических структур. У более старших детей и подростков может возникать **мышечно-апоневротический фиброматоз** типа десмоида, имеющий сходную гистологическую картину и биологическое поведение. Еще один вариант фиброматозов - **инфантильный миофиброматоз** может возникать в виде одиночного или множественных очагов, которые при висцеральном поражении могут привести к смерти больного. **Ювенильная ангиофиброма** носоглотки встречается обычно у мальчиков старше 8 лет. Микроскопически опухоль 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 ее роста затрудняют радикальное удаление. При повреждении или попытке удаления может развиваться профузное кровотечение. Опухоль гистологически доброкачественная, метастазов не дает. Может подвергаться спонтанной регрессии.

Тератома

Тератома (от греч. *teratos* - урод) - опухоль, возникающая из тотипотентных зародышевых клеток. К таким клеткам по определению относятся стволовые клетки. Наиболее часто речь идет об опухолях из недифференцированных половых клеток, при нарушении их миграции в период морфогенеза половых желез зародыша. Тератомы имеют следующие наиболее **типичные локализации**: половые железы (яичники и яички), а если возникают за пределами половых желез, то локализуются строго по средней линии тела (крестцово-копчиковая область, средостение, забрюшинное пространство, зев, основание черепа). У новорожденных и детей первых 2 лет жизни преобладают **крестцово-копчиковые тератомы**, с 15-16-летнего возраста увеличивается частота **яичниковых тератом**. Большая часть тератом яичка появляется в возрасте 20-49 лет.

Морфологически тератома представлена тканями трех 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 и мышечная ткани, хрящ, реже - другие ткани в самых разных сочетаниях. При наличии в опухоли незрелой нервной ткани тератому относят к незрелой тератоме.

В зависимости от объема незрелого компонента опухоль рассматривают по степени незрелости начиная с 1-й по 3-ю степень с постепенным возрастанием вероятности злокачественного биологического потенциала. **Крестцово-копчиковая тератома** - основная разновидность тератом новорожденных и детей младшего возраста. У девочек она встречается в 3 раза чаще, чем у мальчиков, часто сочетается с неиммунной водянкой плода, многоводием. Может вызывать затруднения при родоразрешении. В основном крестцово-копчиковые тератомы состоят из зрелых тканей, чаще с органоидной дифференцировкой. **Злокачественные тератомы** (тератобластомы) по сути являются смешанными опухолями из зародышевых клеток, дифференцирующихся как в направлении эмбриональных, так и экстраэмбриональных тканей. Поэтому злокачественные тератомы, помимо элементов собственно тератом, содержат элементы трофобластической опухоли, крупноклеточной карциномы, элементы опухоли эндодермального синуса. Реже возможно озлокачествление и развитие рака из производных одного из зародышевых листков, например развитие плоскоклеточного рака из многослойного плоского

эпителия или рака щитовидной железы из элементов ткани щитовидной железы, такие ситуации чаще встречаются и описаны у взрослых.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Злокачественные опухоли у детей имеют ряд важных отличий от злокачественных опухолей у взрослых. В первую очередь эта особенность касается частоты встречаемости различных морфологических вариантов (табл. 26.1). Среди злокачественных опухолей у детей преобладают опухоли кроветворной ткани и ЦНС.

Таблица 26.1. Частота встречаемости злокачественных опухолей у детей

Опухоли	Частота (% от всех детских опухолей)
Лейкозы	30
Лимфомы, в том числе болезнь Ходжкина	14
Опухоли ЦНС	21
Нейробластома	6,8
Рабдомиосаркома	6,5
Опухоль Вильмса	5,2
Ретинобластома	2,7
Гепатобластома	0,9

Частота распределения опухолей по органам у детей контрастирует с аналогичным показателем у взрослых, у которых чаще поражены легкие, молочная железа, кожа, предстательная железа, толстая кишка. Заболеваемость злокачественными опухолями значительно варьирует в зависимости от возраста ребенка. Рак у детей встречается относительно редко (не более чем в 6% случаев), в то время как у взрослых людей карциномы весьма распространены.

Отмечена уникальная способность некоторых новообразований у детей к «дозреванию»: нейробластома может превратиться в ганглионейрому, злокачественная гепатобластома в доброкачественную аденому, незрелая тератома - в зрелую тератому. Это необычное явление получило название **реверсия опухоли** - переход (созревание) злокачественной опухоли в доброкачественную. Реверсию опухоли наблюдают в новообразованиях, которые возникают либо из эмбриональных тканей, задержавшихся в развитии по сравнению с другими тканями ребенка, либо из стволовых недифференцированных клеток. В целом прогноз при злокачественных опухолях у детей, как правило, более благоприятный, чем у взрослых.

При рубрифицировании опухолей у детей не всегда можно применить гистогенетический принцип, принятый для новообразований у взрослых, так как дизонтогенетические опухоли могут состоять из элементов разных зародышевых листков. В отличие от взрослых злокачественные опухоли у детей в большинстве своем являются органонеспецифическими.

Основные отличия злокачественных опухолей у детей и взрослых суммированы в табл. 26.2.

Таблица 26.2. Основные отличия злокачественных опухолей у детей и взрослых

	Злокачественные опухоли у детей	Злокачественные опухоли у взрослых
Объект поражения	Ткани (например, гемопоэтическая, лимфоидная, нервная)	Органы
Гистологическая характеристика	Преимущественно саркомы	87% карциномы
Стадия на момент постановки диагноза	80% диссеминированы	Местная или региональная

Окончание табл. 26.2

	Злокачественные опухоли у детей	Злокачественные опухоли у взрослых
Скрининг	Не разработан	Хорошо отработан
Ранняя диагностика	Возможна только случайно	Улучшается
Ответ на химиотерапию	Высокочувствительны	Менее или совсем не чувствительны
Результаты лечения	>60% случаев имеют 5-летний период выживаемости	5-летний период выживаемости отмечается в <50% случаев

Предупреждение

Маловероятно

Возможно в 80% случаев

Многие злокачественные опухоли у детей при обычном гистологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, могут быть представлены примитивными клетками с мелкими гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой. Такие опухоли получили название **мелко-кругло-синеклеточных опухолей** или **солидных опухолей**, так как они практически не содержат стромы и состоят из скоплений опухолевых клеток. В случае мелко-кругло-синеклеточных опухолей дифференциально-диагностический список включает нейробластому, лимфому, рабдомиосаркому и примитивную нейроэктодермальную опухоль. Иммуногистохимическое исследование в этих случаях проводят с нейрональными маркерами (ней-ронспецифическая энолаза и синаптофизин), CD45 (общий лейкоцитарный антиген) и другими маркерами CD (кластерами дифференцировки, характеризующими последовательные этапы дифференцировки гемопоэтических клеток), с миогенином, десмином и актином (маркеры мышечной дифференцировки), виментином (универсальный маркер мезенхимальной дифференцировки) и CD99 (маркер примитивных нейроэктодермальных опухолей).

Злокачественные опухоли у детей имеют, как правило, дизонтогенетическое происхождение.

Микроскопически выявляют больше примитивных (эмбриональных), чем плеоморфно-анапластических признаков, что часто напоминает органогенез, специфический для органа, в котором развилась опухоль. Такие новообразования нередко обозначают с использованием суффикса «-бластома»: нейробластома, ретинобластома, нефробластома, гепатобластома. Эти опухоли относят также к группе эмбриональных опухолей соответствующих локализаций, и они являются примером органо-специфичных опухолей. Рабдомиосаркомы являются наиболее часто встречающимися саркомами мягких тканей у детей и не имеют исключительной предрасположенности к возникновению в поперечнополосатой мышечной ткани, т.е. относятся к органонеспецифическим опухолям. На примере этих опухолей целесообразно разобрать особенности злокачественных опухолей у детей.

Нейробластома

Нейробластома - третья наиболее частая детская опухоль солидного строения, развивающаяся за пределами ЦНС (табл. 26.3). Она поражает мозговое вещество надпочечников и симпатические ганглии и составляет 14% всех новообразований у детей. Частота нейробластомы, по различным оценкам, составляет от 6 до 8 случаев на 1 млн детей. Средний возраст заболевших - 2 года; 85-90% больных детей моложе 5 лет. У девочек нейробластома встречается несколько реже и имеет лучший прогноз, чем у мальчиков. Обнаружена наследственная предрасположенность к развитию нейробластомы (вероятно, в форме унаследованных мутаций в зародышевых клетках, обуславливающих индивидуальную восприимчивость к вторичным соматическим повреждениям). Частота развития этой опухоли выше у близнецов и сибсов, а также при синдроме Беквита-Видемана и нейрофиброматозе.

Таблица 26.3. Международная классификация стадий роста нейробластомы

Стадия	Характеристика опухоли по результатам патологоанатомического исследования оперативно удаленного материала
1	Опухоль, не выходящая за пределы органа, в котором она развилась. Метастазы отсутствуют. Новообразование удалено полностью
2a	Односторонняя опухоль, распространяющаяся за пределы органа, в котором она развилась, но не пересекающая срединную линию. Удалена большая часть опухоли. Метастазы отсутствуют
2b	Односторонняя опухоль любых размеров, удаленная полностью или не полностью, с метастазами в региональные лимфатические узлы
3	Неподдающаяся полной резекции опухоль, распространяющаяся через срединную линию независимо от вовлечения в процесс лимфатических узлов; односторонняя опухоль с метастазами в лимфатические узлы противоположной стороны тела; опухоль, расположенная по срединной линии с двусторонними метастазами в лимфатические узлы
4	Опухоль с метастазами в отдаленные лимфатические узлы и гематогенными метастазами
4S	Опухоль, соответствующая стадиям 1 и 2 с гематогенными метастазами в кожу, печень, костный мозг у детей моложе 1 года

Морфология. Нейробластома развивается из клеток нервного гребешка. Наиболее частая (до 40%) локализация опухоли - мозговое вещество надпочечника и паравerteбральные симпатические нервные ганглии. Макроскопически определяется узел, размеры которого могут значительно варьировать. Некоторые нейробластомы четко 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 мягкой сероватой тканью, напоминающей вещество мозга. В узлах крупных размеров нередко очаги некроза, кровоизлияния, обызвествления (рис. 26.3).



Рис. 26.3. Нейробластома макропрепарат

Гистологическая картина

Гистологическая картина нейробластомы зависит от степени дифференцировки опухоли. В большинстве случаев опухоль состоит из мелких лимфоцитоподобных клеток с темными ядрами и скудной цитоплазмой, формирующих солидные пласты (рис. 26.4). Более дифференцированные опухолевые клетки имеют эозинофильные нейрофибрилярные отростки и располагаются в фибриллярной строме (рис. 26.5). В некоторых опухолях можно наблюдать формирование псевдорозеток в виде венчика клеток, окружающих эозинофильные скопления нейрофибрилл в центре. При **электронно-микроскопическом** исследовании в опухолевых клетках определяются нейросекреторные гранулы и отростки с микротрубочками. Дальнейшая дифференцировка приводит к образованию элементов типа ганглиозных - крупных клеток с широким ободком эозинофильной цитоплазмы, большим пузырьковидным ядром и хорошо выраженными ядрышками. В ткани опухоли увеличивается количество фибриллярной стромы.

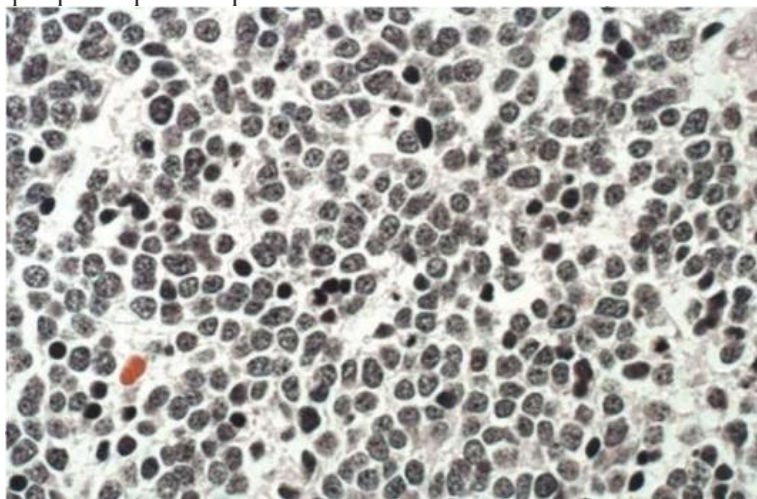


Рис. 26.4. Нейробластома низкодифференцированная. Окраска по Гольдману

Опухоль с завершенной дифференцировкой представлена зрелыми ганглиозными клетками, окруженными пучками соединительной ткани, нервными волокнами и лейкоцитами (шванновскими клетками) (рис. 26.6). Такие опухоли называют **ганглионейромами**. Опухоль может содержать участки с разной дифференцировкой, поэтому диагноз ганглионейромы ставят лишь при анализе множества срезов из разных участков опухоли. Некоторые нейробластомы подвергаются дифференцировке и

дозревают до ганглионейром или спонтанно регрессируют. Регрессия чаще наблюдается при маленьких размерах опухоли.

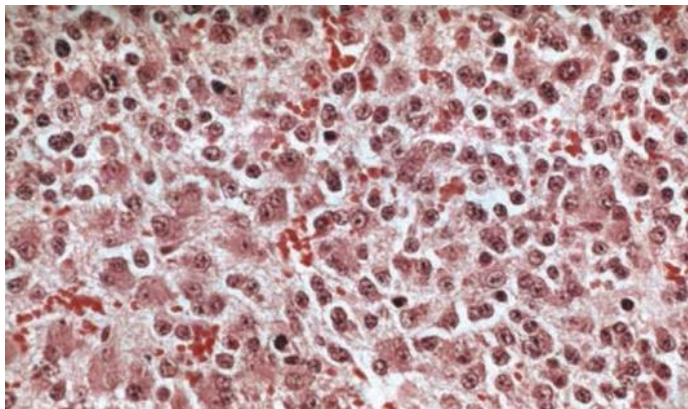


Рис. 26.5. Нейробластома с признаками нейрональной дифференцировки. Окраска гематоксилином и эозином

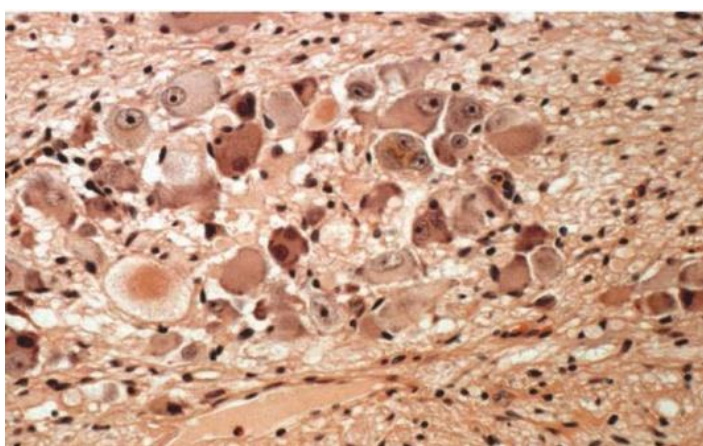


Рис. 26.6. Ганглионеврома. Скопление зрелых ганглиозных клеток. Окраска гематоксилином и эозином

Метастазы

Метастазы отмечаются в 50% случаев нейробластом у детей в возрасте до 1 года и в 70% случаев у детей старшего возраста. Метастазы чаще всего обнаруживают в лимфатических узлах, костном мозге, костях, печени, подкожной клетчатке. Нейробластомы классифицируют в зависимости от стадий роста (табл. 26.4).

Таблица 26.4. Международная классификация стадий роста нейробластомы

Стадия	Характеристика опухоли по результатам патологоанатомического исследования оперативно удаленного материала
1	Опухоль, не выходящая за пределы органа, в котором она развилась. Метастазы отсутствуют. Новообразование удалено полностью
2a	Односторонняя опухоль, распространяющаяся за пределы органа, в котором она развилась, но не пересекающая срединную линию. Удалена большая часть опухоли. Метастазы отсутствуют
2b	Односторонняя опухоль любых размеров, удаленная полностью или не полностью, с метастазами в региональные лимфатические узлы
3	Неподдающаяся полной резекции опухоль, распространяющаяся через срединную линию независимо от вовлечения в процесс лимфатических узлов; односторонняя опухоль с метастазами в лимфатические узлы противоположной стороны тела; опухоль, расположенная по срединной линии с двусторонними метастазами в лимфатические узлы
4	Опухоль с метастазами в отдаленные лимфатические узлы и гематогенными метастазами
4S	Опухоль, соответствующая стадиям 1 и 2 с гематогенными метастазами в кожу, печень, костный мозг у детей моложе 1 года

Диагностика нейробластомы основывается на клинических и морфологических данных. Результаты биохимических и цитогенетических исследований могут помочь в диагностике, но они недостаточно

специфичны. В крови у 90% больных увеличена концентрация катехоламинов, соответственно повышена их экскреция с мочой. В клинической практике используют определение суточной экскреции ванилилминдальной и го-мованилиновой кислот.

Прогноз при нейробластоме неоднозначен, он зависит от множества факторов. Существует ряд параметров и маркеров, которые могут помочь в определении прогноза опухоли. В практической работе используют классификацию по Шимада, которая при определении прогноза учитывает такие показатели, как гистологический вариант строения нейробластомы, ее пролиферативную и апоптотическую характеристику, возраст ребенка и стадию роста опухоли. Наилучший прогноз имеют дети до 1 года независимо от стадии заболевания. Суммарно их выживаемость составляет 85-90%, а у детей с нейробластомой 1-2-й стадии (односторонняя опухоль без метастазов) она достигает 98%.

У детей старше 1 года прогноз значительно хуже. При наличии лимфогенных и гематогенных метастазов выживаемость не превышает 10%.

Из прогностически важных маркеров следует назвать **делецию короткого плеча хромосомы 1 дистальнее р32**. Она приводит к потере супрессорного гена нейробластомы и существенно влияет на прогноз. Это наиболее типичная цитогенетическая аномалия при нейробластоме, однако она встречается и при других злокачественных опухолях. Описаны также случаи потери гетерозиготности длинного плеча хромосом 13 и 14. Значение такой генетической гетерогенности остается неясным. О неблагоприятном прогнозе свидетельствует также амплификация онкогенов *N-myc* и *N-ras*. Множественные копии *N-myc* (в некоторых случаях до 300) обнаруживаются при диссеминации опухоли. Для опухолей с доброкачественным течением амплификация *N-myc* нехарактерна. Однако в некоторых случаях с единственной копией наблюдается быстрое прогрессирующее течение. Таким образом, имеет значение не простое увеличение количества копий, а уровень экспрессии гена. Пloidность опухолевых клеток также влияет на прогноз. Гипердиплоидия сочетается с плохим прогнозом, анулоидия - с благоприятным. Показано также, что при высоком уровне экспрессии гена *Trk* выживаемость увеличивается. Дифференцировка нейро-бластов в более зрелые ганглиозные клетки частично происходит за счет действия фактора роста нервов, рецептор которого кодируется протоонкогеном *Trk*. Наконец, имеется несколько **сывороточных маркеров**, повышение уровня которых указывает на неблагоприятный прогноз. Это нейронспецифическая энолаза, ферритин, лактатдегидрогеназа. Увеличенная концентрация ферритина в сыворотке наблюдается у 50% больных с 3-й и 4-й стадиями болезни.

Ретинобластома

Это злокачественная опухоль сетчатки глаза, встречается с частотой 1 на 20 000 новорожденных и составляет 2,5-4,5% всех злокачественных опухолей у детей. Ретинобластома может быть одно- и двусторонней, однофокусной и мультифокальной, т.е. первоначально возникать в виде множественных очагов. Ретинобластома, как и некоторые другие опухоли у детей, может подвергаться спонтанной регрессии. Она часто бывает врожденной и возникает в первые 3 мес жизни. Наибольшее число наблюдений ретинобластомы приходится на возраст до 4 лет. Описаны семейные и спорадические случаи рети-нобластомы. На долю семейных (наследственных) случаев приходится около 50%. Опухоль при этом обычно двусторонняя, часто многоочаговая. Ненаследственные ретинобластомы всегда односторонние и одноочаговые.

Патогенез. В основе развития ретинобластомы лежит врожденная или приобретенная мутация гена *Rb*, расположенного в хромосоме 13 (*13ql4*) - гена ретинобластомы. Этот ген является классическим примером гена-супрессора опухолевого роста, он кодирует ядерный белок, который блокирует выход клетки из G₁-фазы клеточного цикла, а также играет определенную роль в дифференцировке клеток. В генетически детерминированных случаях дети рождаются с одним нормальным и одним дефектным геном *Rb*, который унаследован от одного из родителей (семейные случаи) или стал результатом новой мутации в зародышевых клетках (генетические спорадические случаи). У больных с уже имеющейся мутацией одной из копий гена потеря или мутация второй копии происходит быстрее, и опухоль развивается раньше. Мутация второго гена происходит в сетчатке. Таким образом, в клетке сетчатки, дающей начало ненаследственной ретинобластоме, должно возникнуть 2 соматические мутации. Такая последовательность событий дала основание Альфреду Кнудсону в 1971 г. предложить гипотезу, известную сейчас как теория двойного удара или двойной мутации. Основываясь на данных

статистического анализа проявлений разных форм ретинобластомы, он предположил, что для возникновения опухоли в клетке должны произойти 2 последовательные мутации гена *Rb*. В случае наследственной ретинобластомы первая мутация происходит в клетках зародышевой линии (наследственная мутация), а вторая мутация (второй удар) - в соматических. Спорадическая ретинобластома встречается реже и является результатом двух мутаций в соматической клетке. Вероятность того, что в одной клетке произойдут 2 последовательные мутации, невелика, поэтому спорадическая ретинобластома встречается реже, чем наследственная, опухоли при этом формируются позже. Поскольку уровень соматических мутаций низкий, у пациентов со спорадическими ретинобластомами имеется лишь единичный очаг опухоли. Учитывая, что ген ретинобластомы является супрессором опухолевого роста, у больных с семейной ретинобластомой имеется предрасположенность к развитию и других видов злокачественных новообразований. У них повышен риск развития остеосарком и других опухолей мягких тканей. Инактивация гена *Rb* обнаружена и в других опухолях: при мелкоклеточном раке легкого, раке мочевого пузыря, молочной и предстательной желез. На сегодняшний день теория Кнудсена считается устаревшей, так как процесс формирования опухолей не может быть объяснен только потерей одного гена, чаще он носит мультифакторный характер с обязательным участием как генов супрессов, так и протоонкогенов.

Гистологическая картина

Ретинобластома развивается из клеток нейроэпителиального происхождения. Опухоль располагается в задней камере глаза как одиночное или множественное образование розовато-белого цвета с очагами некроза и петри-фикациями. Гистологически опухоль представлена мелкими округлыми клетками с гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой; иногда такие клетки образуют лентовидные структуры. Более дифференцированные формы ретинобластомы содержат кубические или невысокие призматические клетки, которые располагаются в виде чашечки вокруг мелкой центральной полости. Подобные структуры получили название истинные розетки. Вначале опухоль располагается в пределах сетчатки, но по мере роста она разрушает стекловидную пластинку, распространяясь на сосудистую оболочку и стекловидное тело, может полностью заполнить заднюю камеру и даже прорасти стенки глазного яблока, перейти и разрушить костные стенки глазницы. По ходу зрительного нерва опухоль способна прорасти в полость черепа.

Метастазы

Метастазирует ретинобластома лимфогенно и гематогенно. Наиболее частая локализация лимфогенных метастазов - околоушные, подчелюстные, шейные лимфатические узлы, гематогенных метастазов - кости черепа, трубчатые кости конечностей и печень. Бывает спонтанная регрессия опухоли, сопровождающаяся обызвествлением и выраженной воспалительной реакцией.

Прогноз значительно улучшает ранняя диагностика, при этом возможны органосохраняющие операции с сохранением зрения. При распространении ретинобластомы за пределы глазного яблока прогноз резко ухудшается. Больные ретинобластомой умирают, как правило, от метастазов. Описаны случаи развития остеосаркомы глазницы после лучевой терапии ретинобластомы.

Опухоль Вильмса

Опухоль Вильмса (нефробластома) была впервые описана немецким патологом Максом Вильмсом в 1899 г. Это самая частая первичная опухоль почек у детей. Она составляет 7,8 случаев на 1 млн детей в возрасте 1-14 лет. Среди всех детских злокачественных новообразований на долю нефробластомы приходится 6-7%. Опухоль редко встречается у детей в возрасте до 6 мес и после 5 лет. Наибольшая заболеваемость наблюдается в возрасте 2-3 года.

Опухоль Вильмса наблюдается в виде спорадических, семейных и ассоциированных с синдромами форм. Большинство больных обладают нормальным кариотипом, однако иногда имеется связь с делецией 11p13, где расположен ассоциированный с опухолью ген *WT-1*. Ген *WT-1* является геном-супрессором, его продукт - регулятор фактора транскрипции, связывающегося с ДНК. Белок WT-1 экспрессируется почками и гонадами плода (трансгенные мыши с отсутствием обеих копий локуса *WT-1* имеют агенезию почек). У некоторых больных с опухолью Вильмса обнаружены мутация гена *WT-2*, расположенного в коротком плече хромосомы 11 дистальнее локуса гена *WT-1*, а также потеря гетерозиготности длинного плеча хромосомы 16.

Опухоль Вильмса часто ассоциируется с врожденными пороками развития. Наиболее постоянно это сочетание наблюдается при трех синдромах:

- **WAGR-синдром** (*Wilms' tumour, aniridia, genital anomalies, mental retardation*) включает, как следует из названия, *аниридию* (отсутствие радужки или ее части), аномалии половых органов и умственную отсталость. Риск развития опухоли Вильмса у таких больных составляет 33%. При WAGR-синдроме выявлена мутация аутосомно-доминантного гена с локализацией 11 p13. Проксимальнее его, также в районе p13, располагается ген *WT-1*. Во многих случаях у пациентов с WAGR-синдромом имеется спорадическая делеция генетического материала в области 11 p13, включающая оба эти локуса.
- **Синдром Дениса-Драша** характеризуется дисгенезией гонад (мужским псевдогермафродитизмом) и нефропатией, приводящей к почечной недостаточности. У большинства таких больных развивается опухоль Вильмса; генетическая аномалия также локализована в 11 p13, однако она представлена не делецией, а негативной доминантной мутацией гена *WT-1*.
- **Синдром Беквита-Видемана** 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 поврежден локус 11 p15.5, расположенный дистальнее локуса гена *WT-1* и названный геном *WT-2*. Функция гена *WT-2* остается неясной. У больных со спорадическими случаями синдрома Беквита-Виде-мана выявлена потеря материнских аллелей в сочетании с отцовской дисомией в локусе 11 p15.5, что указывает на роль экспрессии только отцовских генов или геномного импринтинга в генезе опухоли. У пациентов с синдромом Беквита-Видемана, кроме того, повышена частота развития гепатобластомы, рака коры надпочечников, рабдомиосарком, опухолей поджелудочной железы.

Патогенез

В патогенезе опухоли Вильмса проходят следующие стадии (табл. 26.5):

Таблица 26.5. Стадии развития опухоли Вильмса

Стадия	Характеристика опухоли
1	Опухоль ограничена почкой и полностью удалена; капсула интактна
2	Опухоль выходит за пределы почки, но полностью удалена; резекция проведена в пределах здоровых тканей
3	Остаточная опухоль в брюшной полости без гематогенных метастазов. Имплантационные метастазы в брюшину. Метастазы в лимфатические узлы за пределами парааортальной зоны. Элементы опухоли определяются в краях резецированного материала
4	Гематогенные метастазы или метастазы в лимфатические узлы вне брюшной полости
5	Двусторонняя опухоль

При 1-й и 2-й стадиях излечение превышает 90%, при 4-й стадии - около 60%. У детей с 5-й стадией (двусторонняя опухоль) прогноз, против ожидания, тоже достаточно благоприятный.

Макроскопия

Макроскопически нефробластома обычно представлена большим одиночным узлом, четко отграниченным от ткани почки (рис. 26.7). Она имеет мягкую консистенцию, серовато-розовая, с очагами некроза, кровоизлияниями и кистами. Многоочаговое и двустороннее поражение встречаются в 10% случаев. *Микроскопически* опухоль Вильмса представлена производными нефро-генной ткани на разных стадиях дифференцировки. Для опухоли характерно сочетание трех компонентов: бластемного, эпителиального и стромального. Бластемный компонент представлен округлыми мелкими клетками с гипер-хромными ядрами и узким ободком цитоплазмы. Эпителиальный компонент опухоли составляют различного вида трубочки, отражающие разные стадии дифференцировки нефрона, реже - структуры, напоминающие клубочки. Мезенхимальный компонент представлен рыхлой незрелой соединительной тканью, в которой могут встречаться участки гладких и поперечнополосатых мышц, жировая ткань, хрящ и кость. 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 анаплазии означает появление клеток с увеличенными гиперхромными, полиморфными ядрами и патологическими митозами (рис. 26.8).



Рис. 26.7. Нефробластома макропрепарат

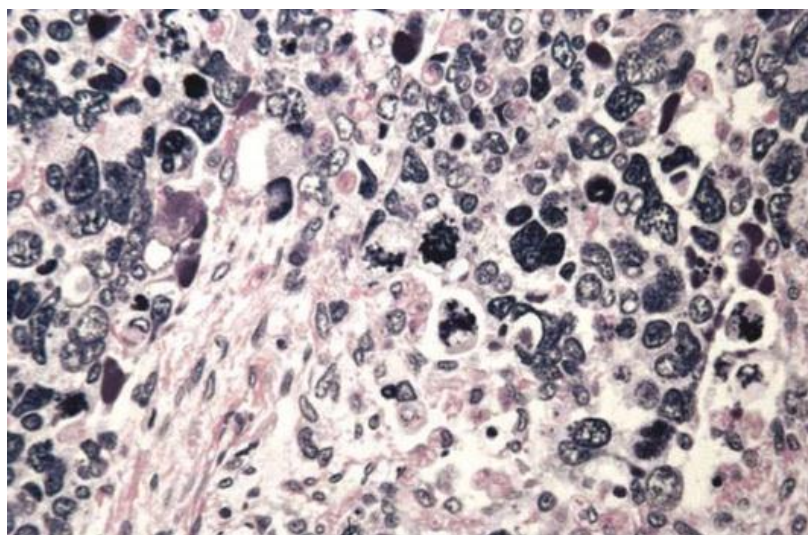


Рис. 26.8. Нефробластома с признаками анаплазии. ШИК-реакция

Метастазы

Метастазирует опухоль как лимфогенно, так и гематогенно. Лимфогенные метастазы направлены в регионарные коллекторы ворот почки, парааортальные лимфатические узлы, далее в коллекторы ворот печени и брыжейки. Гематогенные метастазы обнаруживают преимущественно в легких. Метастазы в кости не характерны (в отличие от эпителиальных опухолей почек). В метастазах, как правило, преобладают бластные компоненты опухоли.

Во многих случаях опухоли Вильмса, а также различных врожденных и наследственных аномалий в почках находят очаги из примитивных, недифференцированных клеток, формирующих тубулярные метанефрогенные структуры. В отличие от опухоли Вильмса стромальные и эпителиальные структуры в них не встречаются. Фигуры митоза очень редки. Эти очаги называют **нефробла-стоматозом**. В почках, удаленных по поводу опухоли Вильмса, такие очаги обнаруживают в 20-44% случаев. Их считают «предшественниками» опухоли Вильмса, однако известно, что в большинстве случаев из очагов персистирующей бластемы опухоли не развиваются.

Гепатобластома

Гепатобластома встречается с частотой 1 на 100 000 детей до 15 лет. Среди опухолей детей она составляет около 5%. Мальчики страдают 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 нефробластоме. Основные из них: потеря гетерозиготности 11 p15.5, изохромосома 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 дивертикулом. Не обнаружено связи опухоли с приемом матерью во время беременности гепатотоксических веществ, таких как алкоголь, нитрозамины, эстрогены, а также с заболеваемостью гепатитом во время беременности. В то же время в литературе есть указания на связь гепатобластомы с фетальным алкогольным синдромом. Обычно опухоль сопровождается повышением содержания α -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.

Патологическая анатомия. Обычно опухоль располагается в правой доле печени, иногда поражает обе доли. Она имеет вид плотного многоузловатого образования желтовато-коричневого цвета, может быть окружена капсулой. Часты некроз с образованием кистозных полостей и кровоизлияния (рис. 26.9). 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 трабекулы, содержат очаги экстрамедуллярного кроветворения (рис. 26.10), и 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 гепато-бластомах обнаруживают α -фетопротеин, в ряде случаев - рецепторы трансферрина; возможным маркером является печеночный белок, связывающий жирные кислоты.



Рис. 26.9. Гепатобластома

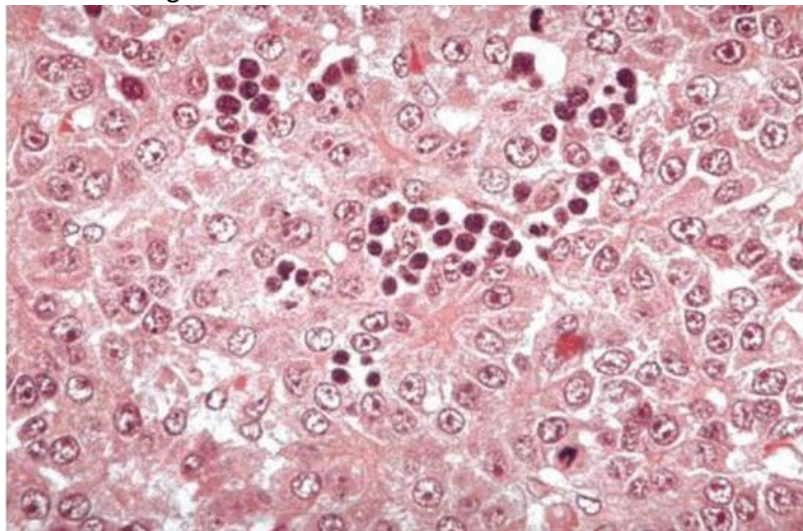


Рис. 26.10. Гепатобластома, фетальный вариант строения с очагами экстрамедуллярного кроветворения. Окраска гематоксилином и эозином

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). Вероятно, что, как и при других эмбриональных опухолях, у маленьких детей прогноз лучше.

Рабдомиосаркома

Рабдомиосаркома занимает первое место по частоте встречаемости среди сарком мягких тканей у детей. Она является примером органонеспецифической опухоли детского возраста, может наблюдаться в любом возрасте и иметь различную локализацию. Хотя определенные морфологические варианты рабдомиосарком имеют тенденцию к возникновению в определенный возрастной период и характеризуются преимущественной локализацией. Эти морфологические варианты отличаются по биологическому поведению и течению, поэтому их выделение имеет важное клиническое и прогностическое значение.

Согласно современной морфологической классификации выделяют 4 варианта рабдомиосарком детского возраста (табл. 26.6).

Таблица 26.6. Морфологические варианты рабдомиосарком

Вариант	Возраст	Типичная локализация	Биологическое поведение
Эмбриональная	Младше 5 лет	В области головы и шеи, брюшная полость, мочеполовая система	Промежуточное
Ботриоидная (гроздевидная)	Младше 5 лет	Мочевыделительная система, влагалище, желчные протоки	Относительно благоприятное
Веретенноклеточная	5-20 лет	Глазница, в области яичек (паратестикулярная локализация)	Относительно благоприятное
Альвеолярная	В любом возрасте, но чаще у детей старше 5 лет	Конечности, в области твердой мозговой оболочки и носовых пазух	Агрессивное

Патологическая анатомия

Макроскопически все рабдомиосаркомы имеют на разрезе классическую характеристику сарком (напоминают рыбье мясо), лишены капсулы и характеризуются инфильтративным ростом, в связи с чем при их хирургическом удалении провести полное иссечение опухоли в пределах здоровых тканей не всегда возможно. **Ботриоидная рабдомиосаркома** (от греч. *botryoideis* - гроздевидный) получила свое название по характерной макроскопической картине - она образует полиповидные массы, напоминающие гроздь винограда.

При *микроскопическом* исследовании ярким диагностическим признаком является обнаружение опухолевых клеток с характеристиками рабдомиобластов. Во многом повторяя процесс нормального

эмбрионального развития опухолевые клетки могут находиться на разных стадиях морфогенеза начиная с премиобластов, которые характеризуются признаками примитивных ме-зехимальных клеток с округлыми центрально расположенными ядрами и небольшим количеством цитоплазмы. Эти клетки могут иметь небольшие отростки и приобретать звездчатую форму. С началом миогенеза в мезенхимальных клетках отмечается увеличение объема цитоплазмы, которая окрашивается эозином в розовый цвет за счет накопления мышечных филаментов. В опухоли такие клетки с начальными признаками миобластической дифференцировки могут приобретать вытянутую форму и напоминать головастиков или паучков. При этом часть опухолевых клеток может сохранять округлую форму и центрально расположенное ядро.

Опухолевые клетки с морфологическими признаками последующих стадий эмбрионального развития поперечнополосатых мышц могут сливаться с образованием мышечных волокон с несколькими ядрами и наличием в цитоплазме тонких и толстых мышечных филаментов. Все вышеописанные изменения хорошо прослеживаются в культуре опухолевых клеток.

Наиболее часто встречающийся вариант рабдомиосарком - **эмбриональная рабдомиосаркома** - напоминает примитивную мезенхиму с муко-идной отечной стромой, в которой обнаруживаются очаговые скопления клеток, напоминающие формирующуюся эмбриональную мышечную ткань (рис. 26.11). Веретенчатая рабдомиосаркома характеризуется формированием пучков опухолевых клеток, имеющих вытянутые веретенчатые ядра, тем самым напоминает строение фибросаркомы или лейомиосаркомы, но содержит группы клеток с признаками миобластической дифференцировки

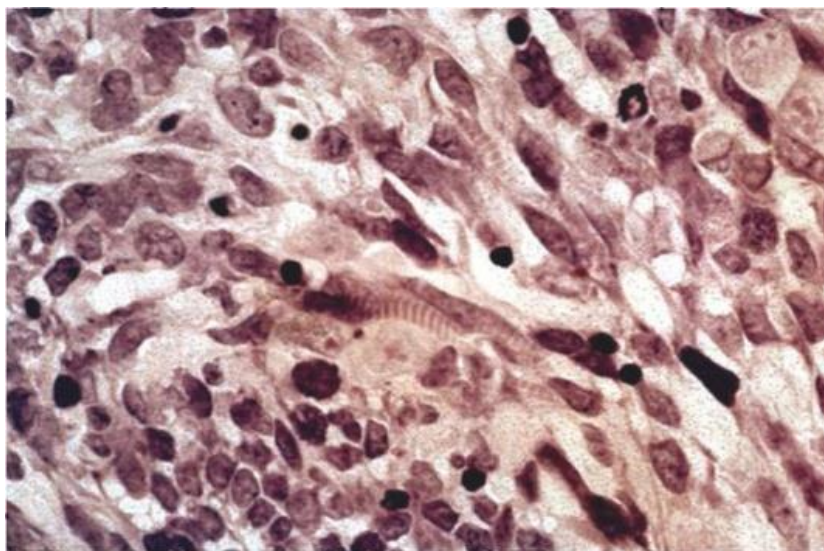


Рис. 26.11. Эмбриональная рабдомиосаркома. Окраска гематоксилином и эозином

Ботриоидная рабдомиосаркома характеризуется наличием компактного слоя гиперхромных клеток, расположенных непосредственно под эпителием. Эти клетки чем-то напоминают слой клеток, расположенных под корой дерева, в связи с чем они получили название камбиального слоя. Веретенчатый и ботриоидный варианты рабдомиосарком несмотря на особенности гистологического строения считаются подтипами эмбриональной рабдомиосаркомы с более благоприятным прогнозом. Альвеолярная раб-домиосаркома (рис. 26.12) получила свое название в результате наличия стромальных фиброзно-сосудистых перегородок, которые разделяют опухолевую ткань на отдельные клеточные скопления. В гистологических препаратах центрально расположенные опухолевые клетки как бы отслаиваются от перегородок и свободно располагаются в центральных отделах, при этом по периферии клетки сохраняют связь с подлежащей стромой, формируя слой клеток, выстилающих перегородку в виде частоты. Большинство опухолевых клеток выглядят недифференцированными, могут встречаться одиночные многоядерные клетки и клетки с эозинофильной цитоплазмой, что свидетельствует об их миобластической дифференцировке. В наиболее сложных диагностических случаях могут обнаруживаться только скопления недифференцированных клеток, и альвеолярный характер строения может не прослеживаться. В таких случаях приходится проводить дифференциальный диагноз со всеми опухолями из группы мелко-кругло-клеточных опухолей. При

иммуногистохимическом исследовании в альвеолярной рабдомиосаркоме отмечается выраженное позитивное окрашивание ядер опухолевых клеток в реакции с миогенином (рис. 26.13) или MyoD. В сомнительных случаях проводят молекулярно-генетические исследования для обнаружения транслокаций $t(2;13)(q35;q14)$ и $t(1;13)(p36;q14)$ с образованием химерных генов *PAX3/FOXO* и *PAX7/FOX1*. Гены *PAX3* и *PAX7* являются регуляторами транскрипции на ранних этапах развития мышечной ткани.

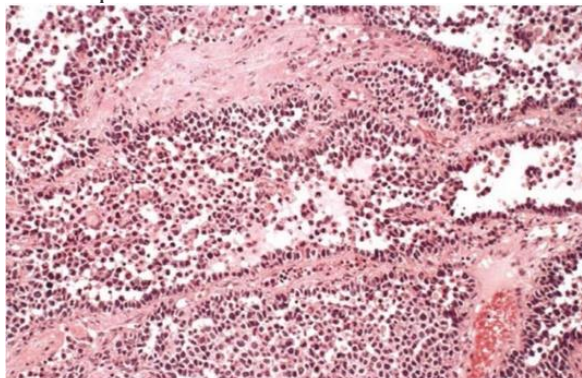


Рис. 26.12. Альвеолярная рабдомиосаркома. Окраска гематоксилином и эозином

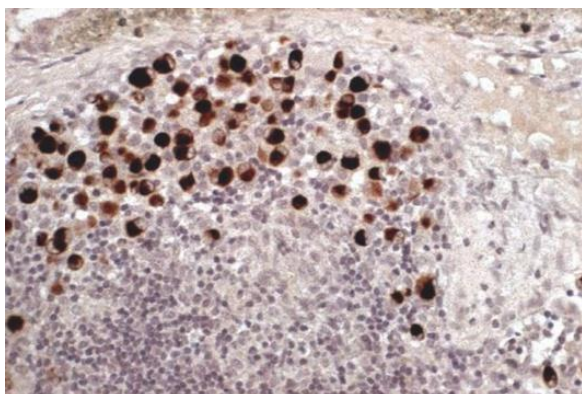


Рис. 26.13. Метастаз рабдомиосаркомы в лимфатический узел. Иммуногистохимическая реакция с антителом к миогенину

Прогноз. С прогностических позиций все рабдомиосаркомы делят на 3 группы риска: опухоли низкого, промежуточного и высокого риска. Отнесение опухоли к определенной группе зависит от стадии, возраста и морфологического варианта. Стадию определяют локализация опухоли, ее распространенность, результаты хирургического удаления и поражение лимфатических узлов. В последние годы с применением комплексного протокола лечения 3-летняя выживаемость при отсутствии метастазов достигает 86%, в случаях рабдиомио-сарком высокого риска этот показатель остается низким и не превышает 30%. В этой группе метастазы в лимфатические узлы является наиболее значимым прогностическим фактором.

Контрольные вопросы

1. Особенности опухолей у детей.
2. Тератомы - определение, типичная локализация, особенности строения.
3. Какие виды злокачественных опухолей преимущественно встречаются у детей?
4. Основные отличия злокачественных опухолей у детей и взрослых.
5. Что такое реверсия опухоли?
6. Группа мелко-кругло-сине-клеточных опухолей - особенности диагностики.
7. Морфологическая характеристика нейробластом.

Источник KingMed.info

8. Нефробластома (опухоль Вильмса) - происхождение, морфологическая характеристика.

9. Ретинобластома - происхождение, морфологическая характеристика, метастазы.

10. Морфологические особенности гепатобластом.

11. Назовите морфологические варианты рабдомиосарком и укажите их особенности.

Список литературы

Ивановская Т.Е., Леонова Л.В. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. -

М.: Медицина, 1989. - 416 с. *North P., Kozakewich H.* Vascular malformations and tumors in children. - Wiley, 2005. *Bruder E., Alaggio R., Kozakewich H.P.* et al. Vascular and perivascular lesions of skin and soft tissues in children and adolescents // *Pediatr. Dev. Pathol.* - 2012. - Vol. 15. - Suppl. 1. - P. 26-61.

Parham D. Pediatric Neoplasia: Morphology and Biology. - Lippincott-Raven, 1996.

Harms D., Schmidt D. Rare tumors in childhood: Pathological aspects. Experience of the Kiel pediatric tumor registry // *Med Pediatr. Oncol.* - 1993. - Vol. 21, N 24. - P. 239-248. *Stocker J., Dehner L., Husain A.* Stocker and Dehner's Pediatric Pathology. - Lippincott, 2011.

Глава 27. БОЛЕЗНИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ И ОРГАНОВ РТА

Выделяют пороки или аномалии развития и приобретенные заболевания зубочелюстной системы и органов рта (орофациальной области):

- твердых тканей зуба;
- пульпы и периапикальных тканей зуба;
- десен и пародонта (периодонта);
- губ, языка и мягких тканей рта;
- челюстных костей;
- слюнных желез.

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ОРОФАЦИАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Пороки развития орофациальной области (челюстно-лицевые дизморфии) встречаются нередко, причем часть из них проявляется не сразу после рождения, а в результате постнатального нарушения формообразующих процессов, например, аномалии развития молочных и постоянных зубов.

По **этиологии** пороки развития орофациальной области классифицируют на:

- наследственные (генные, геномные - хромосомные болезни и хромосомные);
- мультифакториальные;
- внутриутробно приобретенные.

По **клинико-морфологическим проявлениям** эти пороки делят на аномалии развития:

- лица, челюстей и губ;
- зубов, их эмали и дентина;
- языка;
- слюнных желез.

Пороки орофациальной области могут быть изолированными, сочетаться с другими аномалиями развития этой области или быть компонентом наследственных синдромов (Дауна, Патау, Эдвардса, Вольфа-Хиршхорна и др.) с множественными пороками, когда, например, одновременно выявляется до 80 различных аномалий развития разных органов и тканей.

Примером внутриутробно приобретенных пороков развития может служить **алкогольный синдром (алкогольная эмбриопатия)** у детей, рожденных женщинами, систематически употреблявшими алкоголь во время беременности: гипоплазия, гипертелоризм, эпикант, птоз, гипогнатизм, у 7% - высокое твердое нёбо, расщелины верхней губы и нёба (хейлопала-тосхизис), пороки развития нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, конечностей.

Пороки развития лица, челюстей и губ

Пороки развития лица, челюстей и губ объединяют:

- лицевые расщелины (описано более 200 одно- и двусторонних щелевых синдромов);
- прогнатизм (нижняя прогнатия - увеличение размеров нижней челюсти);
- гипогнатизм (микрогнатия - недоразвитие нижней челюсти);
- экзостозы (торусы, одиночные, реже множественные выросты костной ткани нёба и челюстей, которые встречаются у 25% женщин и 15% мужчин);
- врожденные свищи нижней губы (парамедианные ямки губы, в которые открываются протоки малых слюнных желез);

- гранулы Фордайса.

Лицевые расщелины (дизрафии) встречаются с частотой 1 на 250-2500 новорожденных, более характерны для мальчиков, чаще односторонние, преимущественно слева, причем в некоторых случаях бывают скрытыми (подкожными или подслизистыми). Если один из родителей имел расщелину лица, риск рождения ребенка с данной аномалией составляет около 10%.

Боковая расщелина верхней губы в проекции верхнего бокового резца («заячья губа», хейлосхизис и *расщелина нёба* («волчья пасть», палатосхизис составляют до 45% всех аномалий развития орофациальной области, причем в половине наблюдений они сочетаются (*хейлопалатосхизис* - рис. 27.1), а в 15% ассоциированы с другими пороками.



Рис. 27.1. Боковая левосторонняя расщелина верхней губы, альвеолярного отростка и твердого нёба (хейлопалатосхизис или хейлогнатопалатосхизис)

Нередко отмечается ретенированный или отсутствующий верхнечелюстной боковой резец. Сочетание палатосхизиса с малыми размерами нижней челюсти (нижняя микрогнатия) и языка (микроглоссия) с западением последнего (глоссоптоз) и нарушением дыхания носит название **синдрома Робена**.

При сквозных расщелинах нёба у новорожденных возникают расстройства дыхания, сосания и глотания, что приводит к попаданию пищевых масс из полости рта в носоглотку с последующей их аспирацией и развитием аспирационной пневмонии. С возрастом у таких детей развиваются расстройства речи.

Гранулы Фордайса - это скопления сальных желез без выводных протоков в виде узелков размерами 1-2 мм, желтоватого цвета, на губах и слизистой оболочке щек, которые встречаются более чем у половины людей. Такие образования могут быть ошибочно приняты за опухоли.

Пороки развития зубов, их эмали и дентина

Эти пороки чрезвычайно многообразны. К ним относят нарушения:

- **количества зубов:** адентия, гиподонтия или олигодонтия, гипердонтия, сверхкомплектные зубы;
- **расположения зубов:** ретенированные и импактные зубы;
- **размеров и формы зубов:** макродонтия, микродонтия, уменьшение или увеличение числа бугров коронок, корней, их длины, формы, сращение зубов и т.д.;
- **прорезывания зубов:** преждевременное (натальные зубы, которые имеются при рождении), или его задержка при врожденном гипотиреозе, фиброма-тозе десен и т.д.;
- **преждевременную потерю зубов** при гипофосфатазии, наследственных нейтропениях и т.д.

Аномалии развития эмали и дентина представлены:

- **эндогенными и экзогенными пигментациями** при эритробластозе плода, врожденной порфирии, врожденных заболеваниях печени, лечении тетрациклином («тетрациклиновые зубы») и т.д.;

Источник KingMed.info

• **несовершенным амелогенезом, гипоплазией эмали и несовершенным денти-ногенезом** (см. раздел «Некариозные поражения зубов»).

Пороки развития языка

Эти пороки включают:

- **аглоссию** (врожденное отсутствие языка);
- **микроили гипоглоссию** (недоразвитие языка);
- **макроглоссию** (увеличение языка в размерах, например, при врожденных лимфангиоме или гемангиоме языка, нейрофиброматозе I типа, синдроме Дауна и т.д.);
- **складчатый язык** (при синдромах Дауна и Мелькерссона-Розенталя);
- **расщепленный язык**;
- **анкилоглоссию** (укорочение уздечки языка);
- **струму корня языка** (гетеротопию щитовидной железы, которая в 25% наблюдений сопровождается гипотиреозом).

Пороки развития слюнных желез

Пороки развития слюнных желез представлены:

- аплазией и гипоплазией;
- атрезией и удвоением протоков больших слюнных желез;
- эктопией слюнных желез (в лимфатические узлы и мягкие ткани головы и шеи, челюстные кости, миндалины; в них могут развиваться воспалительные, обструктивные заболевания и опухоли);
- аденоматозной гиперплазией, поликистозом околоушных желез. Некоторые аномалии развития слюнных желез проявляются ксеростомией («сухим синдромом»), способствующей развитию кариеса и пародонтита.

БОЛЕЗНИ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА

Среди болезней твердых тканей зуба различают **кариес** и разнообразные **некариозные поражения**.

Кариес

Кариес (от лат. *caries* - гниль) - патологический процесс, проявляющийся после прорезывания зубов деминерализацией и прогрессирующей деструкцией твердых тканей (неорганического компонента) зуба и протеолизом его органического матрикса с образованием дефекта в виде полости.

Кариес является одной из распространенных форм поражения твердых тканей зуба. Он поражает мужское и женское население всех возрастных групп, чаще - детей и подростков. По данным ВОЗ, кариесом страдает до 90% населения, при этом он имеет неодинаковую распространенность в различных регионах земного шара.

Чаще бывают поражены зубы верхней челюсти (они хуже смачиваются слюной). Исключение составляют моляры. Кариес чаще наблюдается в молярах и премолярах, реже - в резцах и клыках; на жевательной поверхности (в области фиссур и слепых ямок), еще реже - на поверхности соприкосновения зубов (контактные поверхности), на их щечной и язычной поверхности.

Классификация

Как самостоятельные нозологические единицы выделены:

- кариес эмали (стадия мелового пятна и начальный кариес);
- кариес дентина;
- кариес цемента;

Источник KingMed.info

- приостановившийся кариес;
- одонтоклазия, включая детскую меланодентию и меланодонтоклазию. **По локализации** различают кариес:
- ортоградный и ретроградный;
- коронки зуба;
- пришеечный;
- фиссуральный;
- контактных (апроксимальных) поверхностей;
- циркулярный;
- цемента.

Кариес апроксимальных и свободных поверхностей иногда объединяют как кариес боковых поверхностей зуба.

По стадиям развития выделяют следующие виды кариеса:

- начальный (в стадии пятна, *macula cariosa*) - без полостного дефекта;
- поверхностный (*caries superficialis*) - при локализации дефекта в пределах эмали;
- средний (*caries media*) - в случае, если дефект захватывает лишь дентино-эмалевое соединение;
- глубокий (*caries profunda*) - при образовании глубокого дефекта эмали и дентина.

По течению выделяют кариес:

- быстро прогрессирующий (острый и острейший);
- медленно прогрессирующий (хронический);
- приостановившийся (стационарный). Стационарный кариес ограничивается только растворением эмали и на этом приостанавливается; встречается почти исключительно в первых молярах.

В зависимости от вовлечения в процесс пульпы и периодонта выделяют кариес:

- неосложненный;
- осложненный (перфоративный);
- осложненный пульпитом и/или периодонтитом.

При рецидиве кариозного процесса после лечения кариес рассматривают как:

- первичный;
- рецидивный (вторичный).

Этиология и патогенез кариеса

Этиология кариеса. Различают общие и местные кариесогенные факторы.

К **общим кариесогенным факторам** относят неполноценную, кариесогенную диету (преобладание углеводов, рафинированная пища, дефицит в пище минеральных веществ, недостаток фтора в питьевой воде), различные болезни внутренних органов, нарушения минерального обмена, географические факторы, экстремальные условия жизни, первичные и вторичные иммунодефицитные состояния. В результате, полагают, нарушается деятельность одонтобластов пульпы с ее нервно-сосудистым аппаратом, выполняющих функцию внутри-зубных трофических центров по отношению к твердым тканям зуба: эмали, дентину и цементу. Играть роль наследственная предрасположенность, возраст -

периоды прорезывания и смены молочных зубов, полового созревания. Именно в эти периоды наблюдается наибольшее поражение кариесом.

Местным кариесогенным фактором является образование мягкого зубного налета, который локализуется поверх пелликулы зуба и содержит углеводные пищевые остатки, минеральные вещества и микроорганизмы (кислотообразующие и протеолитические).

Принято различать кариесрезистентных и подверженных кариесу людей в зависимости от выраженности комплекса факторов, обуславливающих кариозный процесс. Для определения предрасположенности к кариесу наряду с оценкой гигиенического состояния зубов, скорости слюноотделения и вязкости слюны определяют титр лактобактерий полости рта, кислотоустойчивость эмали, ее способность к реминерализации.

Классические теории локального генеза кариеса (микробная и химическая) представляют собой единую систему взглядов на то, что микроорганизмы полости рта в процессе брожения образуют органические кислоты, вымывающие минеральные вещества из твердых тканей зуба, в результате чего обнажается их органическая матрица, дальнейшее разрушение которой идет под влиянием микроорганизмов.

Выделено свыше 200 видов бактерий и некоторых видов грибов, которые принимают участие в развитии кариеса, но ведущее значение придают *Streptococcus mutans* и лактобациллам (род *Lactobacillus*). Важный фактор - уменьшение количества слюны, так как она оказывает механическое очищающее воздействие и содержит бактерицидные вещества (лизозим, IgA и др.).

Основное звено в патогенезе кариеса - образование **зубного налета** с формированием **зубной бляшки**. Выделяют 3 стадии формирования зубного налета:

- адгезию (фиксацию) микроорганизмов к пелликуле;
- образование основы - стромы, матрикса;
- активную репродукцию микроорганизмов с накоплением продуктов их жизнедеятельности.

Зубная бляшка состоит из внеклеточных полисахаридов, гликопротеинов слюны, слущенных клеток слизистой оболочки, остатков пищи и микроорганизмов (в 80-90% - *Streptococcus mutans*). Его вирулентность определяется способностью синтезировать внеклеточный полисахарид, входящий в состав зубной бляшки. Промежуточным продуктом этого синтеза являются органические кислоты и ферменты (прежде всего молочная кислота), способствующие деминерализации твердых тканей зуба и протео-лизу его органического матрикса. Моно- и дисахариды - главные субстраты этого процесса.

Если зубная бляшка остается неразрушенной, то она кальцифицируется и образуется наддесневой и поддесневой **зубной камень**. Последний сам по себе не приводит к развитию кариеса, но остается плацдармом для дальнейшего образования зубного налета. Толщина зубной бляшки, ее состав и скорость образования у разных людей различны.

Эффективным средством профилактики кариеса является фтор, поступающий в организм с пищей, водой, а также применяемый в стоматологии в виде различных препаратов (*per os* и местно для обработки поверхности зубов). В районах с малым содержанием фтора в воде и пище прибегают к профилактическому их фторированию. Фтор обладает слабыми бактерицидными свойствами и повышает устойчивость эмали к разрушающему действию бактерий, изменяя в составе эмали гидроксиапатит на фторапатит.

Патогенез кариеса складывается из воздействия на эмаль кислот, образующихся двумя путями: образование кислот микроорганизмами и путем ферментации пищевых углеводов.

Развитие кариозного процесса в эмали и цементе включает 2 основные стадии:

- **деминерализацию ткани** под воздействием образуемых микроорганизмами кислот (пирувата, лактата, ацетата, малата и т.д.), критический уровень pH - 4,5-5;
- **разрушение органической матрицы** гидролитическими ферментами микрофлоры. Среди ферментов ведущую роль играют протеиназы, разрушающие белки, и гиалуронидаза.

На самых ранних этапах развития кариозного процесса дис- и деминерализация активно протекают не в самых поверхностных участках эмали, а в глубже расположенных, подповерхностных зонах.

Патогенез кариеса дентина отличается от механизма развития кариеса эмали и цемента. Это обусловлено наличием в нем **дентинных канальцев**, обеспечивающих его высокую проницаемость.

Кариес дентина протекает в 3 этапа:

- проникновение микроорганизмов в дентинные канальцы и разрушение в них отростков одонтобластов и нервных волокон;
- деминерализация тубулярного, интертубулярного дентина под влиянием кислот, образуемых микроорганизмами;
- разрушение обнаженной органической матрицы пери- и интертубулярного дентина под действием гидролитических ферментов микрофлоры.

Кариес эмали

Кариес эмали - начальный и поверхностный кариес. Целостность ден-тинно-эмалевого соединения не нарушена. Деминерализация развивается в подповерхностной зоне с образованием конусовидного фокуса с широким основанием, обращенного к поверхности. Поверхность эмали вначале гладкая (**начальный кариес**), затем становится шероховатой (**поверхностный кариес**). Начальный кариес протекает в 2 стадии: **белого (мелового) пятна** и **пигментированного пятна**, желтого или темно-коричневого цвета. Меловое пятно поддается реминерализации, а пигментированное уже не изменяется.

На основании результатов морфологических и микрорентгенографических исследований шлифов зубов выделяют 3 стадии морфогенеза начального кариеса:

- деминерализация (снижение содержания, прежде всего солей кальция) и деструкция межпризменного вещества с расширением межпризменных пространств и заселением их микроорганизмами;
- смещение эмалевых призм, нарушение упорядоченности в расположении призм;
- деминерализация и деструкция эмалевых призм с последующим заселением детрита микроорганизмами.

Потемнение цвета пятна объясняется накоплением пигментов, образуемых бактериями рода *Bacteroides* - *B. melaninogenicus*, *B. intermedius* (все штаммы), *B. denticola* и *B. loescheii* (большее число штаммов). Пигментированные крупные пятна могут быть проявлением разрушения дентиноэмалевого соединения и даже дентина (среднего кариеса). В стадии пигментированного пятна кариозный процесс может регрессировать или приостанавливаться (приостановившийся кариес). На стадии пигментированного пятна и поверхностного кариеса в дентине в проекции кариозного поражения эмали формируются «мертвые пути» - петрификация дентинных канальцев (**интратубулярный склероз дентина**) при некрозе отростков одонтобластов под действием микробных токсинов (компенсаторный процесс, ограничивающий влияние микробных токсинов на пульпу зуба). При замедлении кариозного процесса размягченный участок эмали подвергается реминерализации и твердеет. Гибель одонто-бластов приводит к остановке процессов реминерализации и новообразования дентина, что способствует прогрессированию кариеса

Кариес дентина

Кариес дентина - **средний и глубокий кариес**. При среднем кариесе дно полостного дефекта представлено дентином, дентиноэмалевого соединение разрушено.

Гистологически, в соответствии с разными классификациями, выделяют 4 или 5 зон дна и краев кариозной полости (рис. 27.2-27.4):

- начиная со дна кариозной полости:
 - 1-я зона - размягченного дентина (размягченный дентин покрыт слоем детрита - некротических масс, населенных микроорганизмами);
 - 2-я зона - неизмененного дентина с сохранными дентинными канальцами;

- 3-я зона - прозрачного (гиперминерализованного, склерозированного) дентина со склерозированными и облитерированными дентинными канальцами. Эта зона не успевает образоваться в случае быстро прогрессирующего (острого и острейшего) кариеса;

- 4-я зона - вторичного иррегулярного и третичного (заместительного, репаративного) дентина. Образование заместительного дентина следует рассматривать как компенсаторную реакцию (репаративная регенерация), способствующую стабилизации процесса (Абрикосов А.И., 1914).

• начиная со стороны пульпы зуба:

- 1-я зона - гиперминерализованная;

- 2-я зона - деминерализованная;

- 3-я зона - снова гиперминерализованная (полагают, что соли, высвобождающиеся из зоны 2, приводят к временному усилению минерализации двух соседних зон - 1 и 3);

- 4-я зона - деструктивных изменений неорганических и органических субстанций эмали (при этом более четко определяются линии Ретциуса);

- 5-я зона - некротизированной субстанции эмали на поверхности зуба.

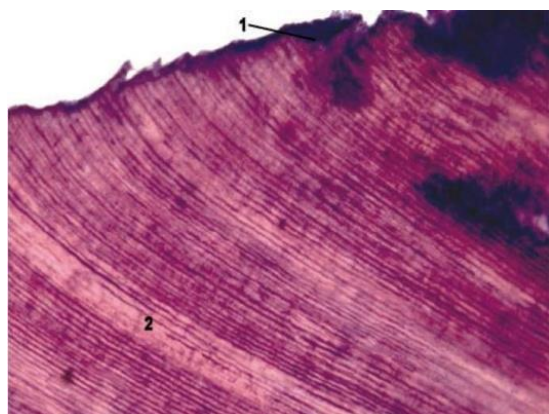


Рис. 27.2. Глубокий кариес: кариозная полость, зона размягченного дентина (1), зона неизмененного дентина с сохраненными дентинными канальцами и колониями микробов в них (базофильные полосы - 2)

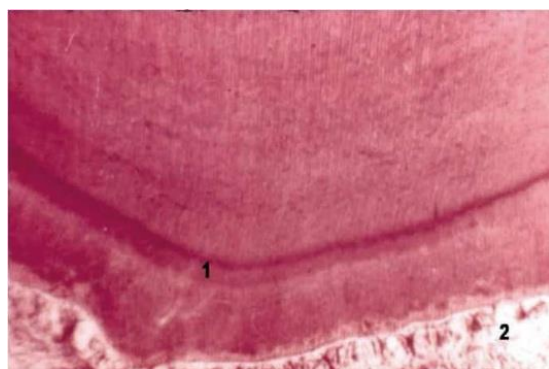


Рис. 27.3. Глубокий кариес: зона прозрачного (гиперминерализованного, склерозированного) дентина со склерозированными и облитерированными дентинными канальцами (1). Гидропическая (вакуолярная) дистрофия одонтобластов (2)

Глубокий кариес характеризуется формированием дефекта больших размеров (**каверны**). При перфорации дна каверны происходит вскрытие полости зуба (**перфоративный или пенетрирующий кариес**). При медленно прогрессирующем глубоком кариесе каверна имеет плотные пигментированные стенки и дно. При быстро прогрессирующем - неровные, подрытые стенки, в полости - грязно-серый детрит с неприятным запахом. Дентин стенок податлив, может удаляться экскаватором пластами. По мере прогрессирования кариеса слой заместительного дентина исчезает. Нарастают гидропическая дистрофия

и некроз одонтобластов, склероз пульпы, образуются **псевдокисты, дентикли** (свободные, пристеночные, интрадентальные). Дентикли делят на высокоорганизованные, напоминающие по структуре иррегулярный дентин, и низкоорганизованные (петрификаты пульпы).

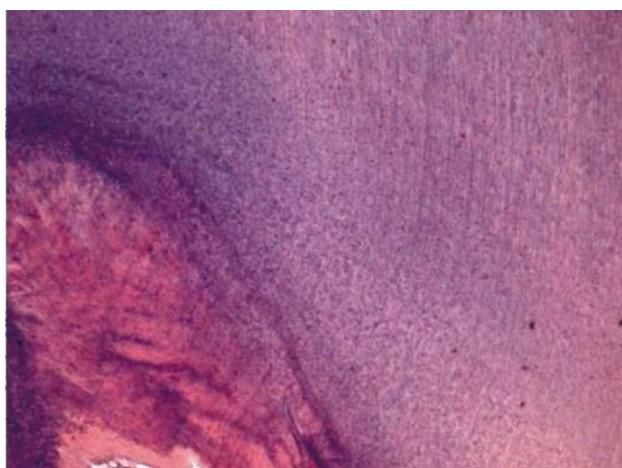


Рис. 27.4. Глубокий кариес: зона вторичного иррегулярного и третичного (заместительного, репаративного) дентина

Важно отметить, что по ходу развития кариеса отмечаются уменьшение содержания солей кальция в сохранившихся твердых тканях зуба, снижение резистентности эмали и дентина, понижение активности фосфатазы в зубах. В результате нарушается механизм отложения фосфатов кальция, что способствует прогрессированию кариеса.

Кариес цемента

Кариес цемента обычно наблюдается у лиц пожилого возраста, возникает в области обнаженного корня зуба при наличии воспалительных процессов в периодонте. В этиологии кариеса цемента, по-видимому, основное значение принадлежит нитевидным микроорганизмам и *Streptococcus salivaris*. По всей вероятности, микроорганизмы проникают в цемент вдоль прободающих (шарпеевых) коллагеновых волокон. Кариес цемента проявляется деструктивными изменениями в цементе и его рассасыванием (цементоллиз). Наряду с этим иногда наблюдается увеличение слоя цемента (гиперцементоз).

Циркулярный кариес

Циркулярный кариес начинается в области шейки зуба и охватывает ее кольцеобразно; течение кариозного процесса быстрое, без образования зоны пограничного прозрачного дентина, сопровождающееся значительным разрушением тканей зуба.

Ретроградный кариес

Ретроградный кариес развивается со стороны пульпы, поражает дентин и затем уже выходит на поверхность зуба, разрушая эмалевый покров. Микроскопическая картина напоминает картину при обычном кариесе, но как бы в обратном виде (Абрикосов А.И., 1914). Она наблюдается при гнойных пульпитах гематогенного происхождения, при травмах зуба, при аномалиях зубов как у детей, так и у взрослых.

Особенности кариеса у детей

Чаще поражаются вестибулярная и пришеечная область молочных резцов верхней челюсти, жевательная поверхность моляров. Ткани зуба у детей повреждаются легче, чем у взрослого человека, большую роль играет аномальное развитие твердых тканей из-за тяжелых заболеваний матери в период беременности или как результат отягощенной наследственности.

У детей выделяют 3 степени активности кариозного процесса.

- Первая степень активности (высокая резистентность твердых тканей к кариесу) - компенсированная форма кариеса у детей дошкольного возраста, отличается поздним развитием процесса (после 4 лет жизни), локализацией на апроксимальных поверхностях молочных моляров. Эмаль в краях полости

плотная, измененный дентин пигментированный, плотный. У детей старшего возраста отсутствуют начальные формы кариеса, выявляемые с помощью витального окрашивания. Кариес отличается медленно прогрессирующим течением.

- Вторая степень активности (средняя резистентность твердых тканей к кариесу) - субкомпенсированная форма кариеса.
 - Третья степень активности (низкая резистентность твердых тканей к кариесу) - декомпенсированная форма кариеса с множеством меловых пятен. Процесс локализуется в области иммунных зон зуба с обилием светлого влажного дентина и хрупкими острыми краями эмали. У детей дошкольного возраста третья степень активности кариеса отличается локализацией очагов поражения в порочно развитых зубах, а также на апроксимальных поверхностях зуба.
- Кариес обнаруживается даже у детей до 2 лет жизни, часто уже осложненный пульпитом. Вовлечение в процесс всех поверхностей зуба обуславливает плохую фиксацию пломб и раннюю потерю зубов.

Осложнения

Средний и, особенно, глубокий кариес могут осложняться пульпитом.

Некариозные поражения твердых тканей зуба

Эти заболевания включают все формы патологии твердых тканей зуба, за исключением кариеса. По характеру патологического процесса выделяют 4 группы таких поражений:

- наследственные дисплазии твердых тканей зуба: болезнь Стейнтона-Кан-депона; несовершенный амелогенез; несовершенный дентиногенез;
- аномалии твердых тканей зуба у детей при ряде врожденных заболеваний (инфекционных или неинфекционных, наследственных или приобретенных во внутриутробном периоде): зубы Гетчинсона и Фурнье; при экто-дермальной дисплазии, гемолитических процессах у детей, врожденной порфирии, остеопорозе (мраморной болезни);
- патологическая стираемость молочных и/или постоянных зубов;
- патология твердых тканей зуба, обусловленная внешними факторами: одонтопатия при флюорозе, системная неспецифическая гипоплазия зубов, «тетрациклиновые зубы», очаговая (местная) гипоплазия зубов, клиновидные дефекты, эрозия твердых тканей зуба, кислотный некроз, травматические повреждения твердых тканей зуба.

Среди некариозных поражений твердых тканей зуба наиболее часто встречается флюороз.

Флюороз

Флюороз (от лат. *fluor* - фтор), или гиперфтороз, - это преимущественно эндемическое заболевание из группы микроэлементозов (хроническая интоксикация фтором), связанное с избыточным поступлением в организм фтора с питьевой водой или с пищевыми продуктами, а также с фторсодержащими химическими соединениями и лекарственными препаратами. Поражаются все органы, но в первую очередь твердые ткани зуба и костная ткань.

Классификация

Формы флюороза:

- эндемическая - обусловлена употреблением воды с повышенным содержанием фтора (более 2 мг/л, оптимальная концентрация фтора - $1,0 \pm 0,2$ мг/л);
- спорадическая - развивается у ослабленных детей при нормальной концентрации фтора в питьевой воде (патогенез этой формы неясен);
- профессиональная - у рабочих ряда производств, контактирующих с соединениями фтора;
- ятрогенная - развивается при длительном лечении фторсодержащими лекарственными препаратами.

При флюорозе поражены в основном постоянные (реже молочные) зубы, у детей, живущих с рождения в эндемическом очаге или поселившихся там в возрасте до 3-4 лет. Нормально сформированные зубы у взрослых, переселившихся в эндемический очаг, поражаются только в том случае, если концентрация фтора в воде превышает 6 мг/л. В странах с жарким климатом флюороз может развиваться при умеренной концентрации фтора в воде (0,5-0,7 мг/л), что связано с повышенным потреблением воды.

Патогенез

Предполагают, что избыток фтора снижает активность фосфатазы, в результате чего нарушается минерализация эмали. Соединения фтора наиболее токсичны для амелобластов, поэтому страдает эмаль, которая становится хрупкой вследствие нарушения процессов амелогенеза.

Одонтопатия при флюорозе характеризуется постепенным разрушением тканей зуба, в первую очередь эмали. Эмалевые призмы частично разрушаются, расширяются межпризменные пространства, пополнение которых аморфным материалом происходит за счет резорбирующихся призм. В зоне поражения наблюдается чередование участков гипо- и гиперминерализации. Затем начинают преобладать процессы деминерализации, повышается проницаемость эмали из-за увеличения объема микропространств (микропор).

Согласно классификации одонтопатии при флюорозе выделяют 4 степени ее поражения и следующие клинико-морфологические формы:

- штриховую;
- пятнистую;
- меловидно-крапчатую;
- эрозивную и деструктивную.

При флюорозе также развивается остеопатия (**генерализованный остеосклероз**), сходная с изменениями при болезни Педжета, характерны «остеоидные озера» - области гипо- и неминерализованного костного матрикса, а также признаки периостеоцитарного остеолита.

Клиновидные дефекты

Клиновидные дефекты занимают второе место по частоте среди некариозных поражений твердых тканей зуба. Эта патология наблюдается при различных болезнях ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, эндокринных заболеваниях, при которых происходит нарушение трофики твердых тканей зуба.

Локализуются чаще в пришеечной области на вестибулярной поверхности группы зубов (обычно клыков и премоляров). Нередко они формируются после обнажения шейки зуба при пародонтите, пародонтозе, усугубляя их течение. Прогрессируют медленно, в течение нескольких лет, не изменяют своего контура, без размягчения твердых тканей зубов, их стенки плотные, гладкие, блестящие.

В зоне поражения наблюдается гиперминерализация дентина, стеноз и облитерация дентинных канальцев, реактивные изменения в пульпе в виде ги-дропической (вакуольной) дистрофии одонтобластов, сетчатой атрофии, фиброза, гиалиноза. Кроме того, в области дефекта со стороны пульпы зуба наблюдается формирование вторичного (репаративного) дентина. Поэтому, по-видимому, при этой патологии полость зуба, как правило, не вскрывается.

Эрозия твердых тканей зуба

Эрозия твердых тканей зуба - это медленно прогрессирующая убыль эмали, а во вторую стадию болезни - эмали и дентина, с образованием округло-овального дефекта чашеобразной формы с гладким желтоватым дном. Она характеризуется длительным течением, с фазами обострения и стабилизации (ремиссии), постепенным вовлечением новых непораженных зубов, связана с механическим воздействием при ослаблении реминерализующей функции слюны. Дефекты очень болезненны. Болеют люди среднего возраста, при этом чаще поражаются не менее 2 симметрично расположенных зубов (например, верхние резцы и клыки).

Некроз твердых тканей зубов

Проявления некроза начинаются с потери блеска эмали и образования ме-ловидных пятен, которые затем становятся темно-коричневыми. Дентин также пигментируется. Обычно поражается сразу много зубов, при этом хрупкая

эмаль легко откалывается, так как развивается быстрая деминерализация. Подобные изменения развиваются на фоне эндокринных нарушений (патологии щитовидной и половых желез), в период беременности. Характерно образование очагов некроза на вестибулярной поверхности в области шеек резцов, клыков, малых коренных и, значительно реже, больших коренных зубов.

Кислотный некроз эмали

Кислотный некроз эмали является проявлением профессиональной патологии, но может развиваться под влиянием кислот, входящих в состав лекарственных препаратов. Первыми клиническими признаками являются чувство оскороины, повышенная чувствительность зубов к температурным и механическим раздражителям. Поражение зубов имеет распространенный характер, процесс развивается медленно. Разрушаются коронки зубов, но пульпита не возникает из-за образования заместительного дентина.

Патологическое стирание твердых тканей зуба

Причинами могут быть нарушения прикуса, перегрузка отдельных зубов в результате утраты соседних, высоко поставленные пломбы и протезы, вредные привычки.

БОЛЕЗНИ ПУЛЬПЫ И ПЕРИАПИКАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА

Пульпит

Пульпит - воспаление пульпы зуба, наиболее часто встречающийся в ней патологический процесс. Другие изменения пульпы называют **реактивными**.

Классификация

По **этиологии** различают пульпиты: стерильные, обусловленные физическими и химическими факторами: травматический, термический (например, при обработке зуба под искусственную коронку), лучевой, декомпрессионный, токсический (в том числе ятрогенный, вызванный медикаментозными средствами и пломбировочными материалами при нарушении технологии лечения); инфекционные (чаще бактериальные).

По **локализации в пульпе**: коронковый, тотальный, корневой.

Клинико-морфологические виды пульпита: острый серозный очаговый и диффузный, острый гнойный очаговый (абсцесс) и диффузный (флегмона), хронический гранулирующий, хронический фиброзный, гангренозный (гангрена пульпы).

В зависимости **от реакции на лечение** выделяют пульпиты: обратимые и необратимые (переходным пунктом часто бывает бактериальная инвазия пульпы).

Острый серозный пульпит

Острый серозный пульпит бывает очаговым (часто вблизи от кариозной полости) и диффузным, часто стерильным и обратимым (с полной репарацией - реституцией поврежденной пульпы), протекает обычно в течение нескольких часов. Однако может переходить в острый гнойный или хронический пульпит.

Острый очаговый гнойный пульпит

Острый очаговый гнойный пульпит (абсцесс пульпы) развивается при бактериальной инвазии пульпы.

Острый диффузный гнойный пульпит

Острый диффузный гнойный пульпит (флегмона пульпы) распространяется на коронковую и корневую пульпу. Она приобретает сероватую окраску, а множественные абсцессы в ней выглядят как мелкие желтоватые точки. Под влиянием гнойного экссудата происходит деструкция нервных волокон, что объясняет уменьшение в поздних стадиях характерной интенсивной боли.

Хронический пульпит

Хронический пульпит, так же как и острый, обычно является следствием кариозного процесса. Он может быть самостоятельной нозологической формой или являться исходом острого пульпита.

Гранулирующий пульпит

Гранулирующий пульпит характеризуется замещением пульпы грануляционной тканью с петрификатами и дентиклями, с хронической воспалительной инфильтрацией, гибелью одонтобластов, лакунарным рассасыванием дентина, замещением его остеодентином (рис. 27.5). Его особой формой является хронический гипертрофический пульпит (полип пульпы). Он встречается преимущественно у детей и у лиц молодого возраста с кариозным разрушением коронки зуба. Избыточная грануляционная ткань выступает за пределы пульпарной полости в виде своеобразного грибовидного разрастания (по-

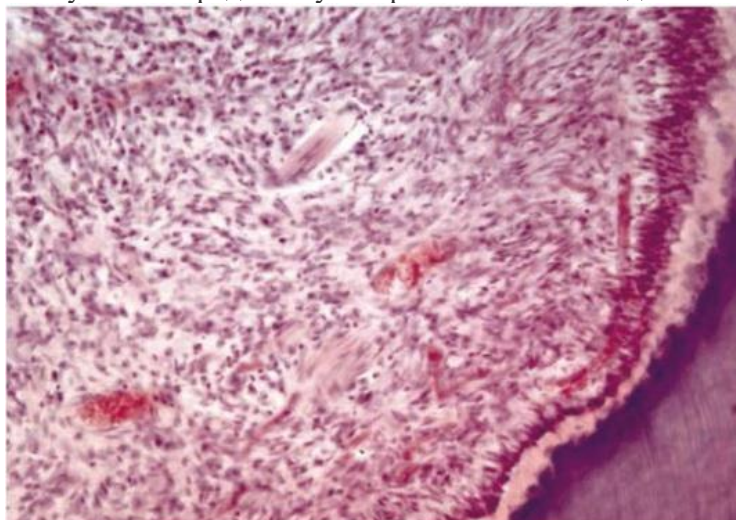


Рис. 27.5. Хронический гранулирующий пульпит. Созревающая грануляционная ткань с лимфомакрофагальной, с примесью лейкоцитов, инфильтрацией, воспалительная гиперемия, баллонная дистрофия одонтобластов. Окраска гематоксилином и эозином

липа) с изъязвленной поверхностью. Поверхность полипа может быть представлена многослойным плоским эпителием, наползающим из прилежащих отделов десны.

Хронический фиброзный пульпит

Хронический фиброзный пульпит формируется в исходе гранулирующего пульпита при созревании грануляционной ткани. Полость зуба при этом заполнена белесоватой плотной рубцовой тканью с очагами гиалиноза стромы, петрификатами и дентиклями (рис. 27.6).

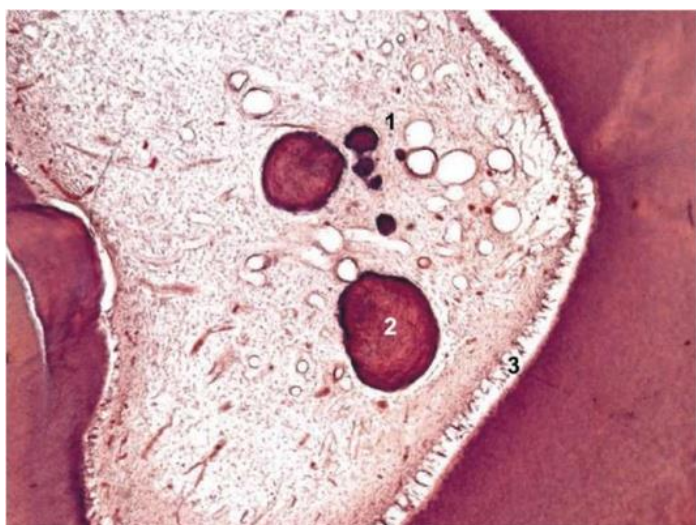


Рис. 27.6. Хронический фиброзный пульпит: склероз и атрофия пульпы, псевдокисты, петрификаты (1), дентикли (2), колликативный некроз одонтобластов (3). Окраска гематоксилином и эозином

Гангренозный пульпит

Гангренозный пульпит (гангрена пульпы) встречается редко. Его включают в группу хронических пульпитов условно, так как он представляет некроз пульпы при вскрытой полости зуба. Впоследствии образовавшийся тканевой детрит серовато-черного цвета уплотняется и инкапсулируется. Часть пульпы может сохранять жизнеспособность.

Осложнения и исходы

Обычно продолжительность острого гнойного пульпита составляет 3-5 дней. Гнойный пульпит, особенно диффузный, без лечения обычно заканчивается гибелью пульпы, формированием хронического пульпита или фиброза и атрофии пульпы. Хронические пульпиты приводят к атрофии и функциональной недостаточности пульпы. Осложнением острого пульпита или обострения хронического является острый апикальный (верхушечный) периодонтит.

Реактивные изменения пульпы

Реактивные изменения пульпы разделяют на альтеративные, дисциркуляторные и приспособительные.

Альтеративные изменения включают прежде всего обратимые (до определенного предела) внутриклеточные накопления в одонтобластах: гидропическую (вакуольную) и жировую дистрофии, которые развиваются обычно при пульпитах, мукоидное и фибриноидное набухание соединительной ткани и стенок сосудов пульпы (например, при ревматических болезнях), а также некроз (гангрену) пульпы.

Гиалиноз стромы и стенок сосудов пульпы при хронических пульпитах носит местный характер, но может быть проявлением общих заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета, ревматических заболеваний и т.д.).

Некрозом называют гибель ткани пульпы при закрытой полости зуба, а гангреной - при вскрытой. Некроз пульпы может быть частичным или тотальным.

Дисциркуляторные изменения. Нарушения крово- и лимфообращения в ткани пульпы могут носить местный характер (травма, воспаление) или быть проявлением общих дисциркуляторных расстройств.

Приспособительные процессы. Атрофия пульпы делает рельефной ее соединительнотканную строму (сетчатая атрофия пульпы), при этом снижается ее трофическая способность обеспечения продукции дентина.

Склероз пульпы бывает очаговым и тотальным при распространении на всю пульпарную камеру, что часто наблюдается как исход хронического фиброзного пульпита.

Петрификация пульпы - одно из частых ее реактивных изменений. В пульпе встречаются некрокальциноз - обызвествление некротических масс), фиброкальциноз - отложение солей кальция в очагах склероза пульпы, т.е. в рубцовой ткани, тромбокальциноз - обызвествление тромботических масс.

Дентикли - изолированные включения дентина в пульпе или в слое дентина зуба. Они формируются одонтобластами и состоят из репаративного дентина. По локализации дентикли бывают интрапульпарные (свободные), окруженные пульпой; париетальные (пристеночные) - на границе слоя дентина и ткани пульпы; интерстициальные (интрадентальные) - в толще слоя дентина. По строению дентикли бывают высокоорганизованными (представлены зрелым дентином, подобным заместительному иррегулярному дентину кариозной полости) и низкоорганизованными (петрификаты пульпы). Приспособительные процессы также включают формирование вторичного, заместительного или иррегулярного дентина, что в частности характерно для поздних стадий кариеса.

Интрапульпарные кисты (псевдокисты) представляют полости в ткани пульпы, не встречающиеся в норме, бывают солитарными (единичными) и множественными. Причины их возникновения различны - от воспалительных до реактивных процессов.

Апикальный (верхушечный) периодонтит

Апикальный (верхушечный) периодонтит представляет воспаление периапикальных тканей, имеющее самостоятельное нозологическое значение. Существует также **маргинальный периодонтит** (воспаление маргинального периодонта) - проявление пародонтита.

Классификация

По этиологии выделяют инфекционный и неинфекционный (травматический, токсический, в том числе ятрогенный) апикальный периодонтит. Возбудителями инфекционного периодонтита являются в основном стрептококки и стафилококки. Неинфекционный периодонтит связан с лекарственными средствами, травмами (зубные протезы, вредные привычки, профессиональные заболевания).

Клинико-морфологические формы:

- острый (серозный и гнойный);
- хронический - гранулирующий, гранулематозный (простая гранулема, сложная или эпителиальная гранулема, кистогранулема);
- фиброзный.

Патогенез

Самый частый путь распространения инфекции в периапикальные ткани через отверстие вершины зуба - нисходящий из воспаленной пульпы, реже встречается контактный - из соседних тканей (костная альвеола, маргинальный периодонт, цемент) при пародонтите, остеомиелите, кариесе цемента, еще реже - восходящий (гематогенный или лимфогенный).

Острый апикальный периодонтит

При **остром серозном апикальном периодонтите** в околоворхушечных тканях возникает острое серозное воспаление, а при **остром гнойном апикальном периодонтите** развиваются абсцесс (рис. 27.7) или флегмона. Гнойный периодонтит сопровождается перифокальным серозным воспалением окружающих мягких тканей с их выраженным отеком (флюс, лат. - *parulis*) и периоститом. Характерен выраженный болевой синдром, появляется подвижность зуба, у пациента также создается ощущение «выросшего зуба». Длительность заболевания - от 2-3 сут до 2 нед.

Воспалительный процесс может распространяться под надкостницу или в челюстную кость с развитием **острого гнойного остеомиелита, а на верхней челюсти - одонтогенного синусита (гайморита)**. В дальнейшем прогрессирующий в костномозговых пространствах воспалительный процесс может достигнуть периоста и вызвать образование **субпериостального (поднадкостничного) абсцесса**. В последующем может развиваться **субмукозный абсцесс**. Возможно дальнейшее прогрессирование нагноительного процесса или рассасывание экссудата и образование рубца, или переход патологического процесса в хронический апикальный периодонтит.

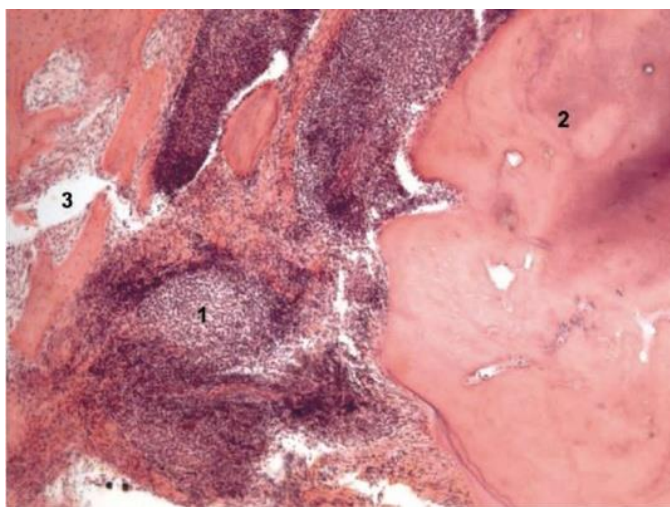


Рис. 27.7. Острый гнойный апикальный периодонтит. В ткани зубной связки в области вершины корня зуба обильное скопление нейтрофильных лейкоцитов (гнойный экссудат) с гистолизом периапикальных

тканей (апикальный периодонтальный абсцесс (1), дентин (2), кость альвеолы (3)). Окраска гематоксилином и эозином

Хронический апикальный гранулирующий периодонтит

Хронический апикальный гранулирующий периодонтит характеризуется разрастанием в околоверхушечной области зуба грануляционной ткани с задержкой ее созревания, с очаговой или диффузной воспалительной инфильтрацией. Происходит резорбция костной ткани зубной альвеолы, разрушение компактного вещества кости и надкостницы, а также твердых тканей корня зуба (цемента и дентина). Наблюдается лакунарное рассасывание участков дентина макрофагами с замещением его остеодентином (Мигунов Б.И., 1963). Грануляции и воспалительная инфильтрация могут распространяться на околожелюстные мягкие ткани. При обострении воспалительный процесс часто принимает характер гнойного, образуются абсцессы. В таких случаях иногда в области верхушки корня зуба открывается *десневой свищ*, через который выделяется гной. Также может возникать свищевой ход, открывающийся на коже (наружный свищ), при этом по расположению свища с немалой степенью вероятности можно судить о локализации хронического гранулирующего периодонтита.

Хронический апикальный гранулематозный периодонтит

Хронический апикальный гранулематозный периодонтит характеризуется развитием периапикальной гранулемы. Это образование не имеет ничего общего с гранулемой в современном понимании данного термина с позиций общей патологии. Периапикальная гранулема представляет собой шаровидное или овальное образование, плотно прикрепленное к верхушке корня зуба. Она располагается внутри резорбированной кости зубной альвеолы и на рентгенограммах имеет вид четко ограниченного фокуса просветления. По мере роста периапикальной гранулемы прогрессирует разрушение костной ткани. Гранулема состоит из грануляционной ткани с хронической воспалительной инфильтрацией, окруженной плотной капсулой из зрелой соединительной ткани (**простая гранулема**). Можно встретить тельца Русселя, кристаллы холестерина, гигантские клетки инородных тел (рис. 27.8).

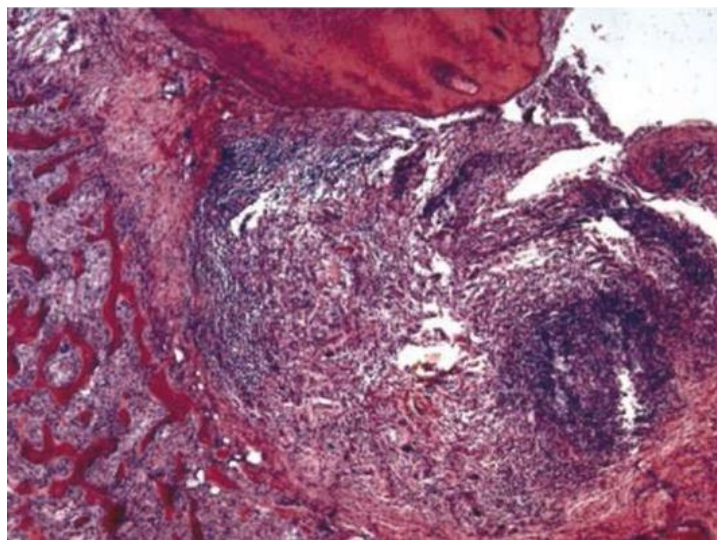


Рис. 27.8. Хронический апикальный гранулематозный периодонтит (простая гранулема). В области верхушки корня зуба грануляционная ткань с воспалительной инфильтрацией, окруженная фиброзной капсулой. Костная ткань в области гранулемы разрушена. Окраска гематоксилином и эозином

Среди грануляционной ткани могут разрастаться разной величины и формы тяжи многослойного плоского эпителия, дифференцирующегося из остатков одонтогенного эпителия в периодонте - островков Малассе (**эпителиальная гранулема**). Объем эпителиальных включений и форма таких комплексов могут быть различными.

Эпителиальная гранулема вследствие развития воспалительных, дистрофических и некробиотических процессов в грануляционной ткани со временем трансформируется в **кистогранулему**, которая отличается полостью, выстланной многослойным плоским неороговевающим эпителием одонтогенного происхождения. Кистогранулема может достигать в диаметре 0,5-1 см (рис. 27.9). Позже она может трансформироваться в **радикулярную (корневую) кисту** челюстной кости (см. ниже).

Хронический фиброзный апикальный периодонтит

Хронический фиброзный апикальный периодонтит характеризуется разрастанием в околоверхушечной области грубоволокнистой соединительной ткани. Эта форма периодонтита неактивная и самая благоприятная.

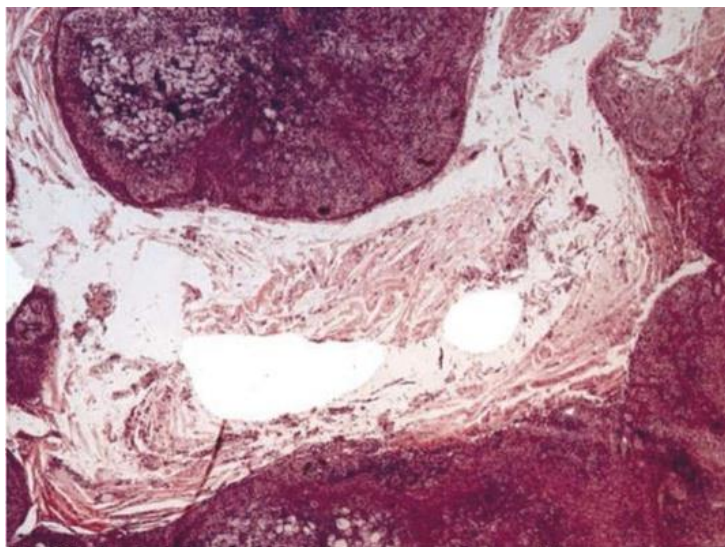


Рис. 27.9. Кистогранулема. Детрит с кристаллами холестерина в формирующейся полости кистогранулемы, стенки которой представлены созревающей грануляционной тканью с воспалительной инфильтрацией и местами покрыты многослойным плоским эпителием. Окраска гематоксилином и эозином

Осложнения и исходы

В благоприятных случаях в исходе апикального периодонтита при адекватном и своевременном лечении может происходить восстановление ранее резорбированной костной ткани зубной альвеолы и формирование фиброзного периодонтита. При любом виде хронического апикального периодонтита могут наблюдаться обострения воспалительного процесса с образованием абсцессов.

Осложнениями хронического, реже - острого апикального периодонтита являются абсцессы и флегмоны в щелевидных пространствах мягких тканях лица и шеи с риском развития септического тромбоза пещеристого синуса, абсцесса головного мозга или гнойного менингита, а также гнойного медиастинита. Кроме того, опасен отек гортани, что может привести к смерти в результате асфиксии. Также к числу наиболее серьезных, нередко смертельных осложнений апикального периодонтита относят остеомиелит челюстных костей, одонтогенный сепсис, ангину Людвига (вызванная стрептококками группы А гнилостно-некротическая флегмона клетчатки дна полости рта, окологлоточного и крыловидно-челюстного пространства и шеи).

Гнойно-воспалительные процессы, при которых входными воротами инфекции явился зуб, получили название **одонтогенные инфекции**. Для них характерен преимущественно контактный путь распространения. Наиболее частыми источниками одонтогенной инфекции являются хронические формы апикального периодонтита с обострением, нагноившиеся радикулярные кисты, альвеолиты (воспаление костной альвеолы после удаления зуба).

При распространении воспалительного процесса в ткань челюстных костей в условиях сенсibilизации к инфекции развивается **остеомиелит челюсти** (см. раздел Болезни челюстных костей), который позже может стать источником одонтогенного сепсиса. **Одонтогенный сепсис** - это сепсис, при котором входными воротами и септическим очагом являются кариес и его осложнения: апикальный периодонтит, периостит, остеомиелит, абсцессы и флегмоны мягких тканей лица, шеи, дна полости рта и т.д.

БОЛЕЗНИ ДЕСЕН И ПАРОДОНТА

Пародонт включает в себя ткани, окружающие зуб: десну, периодонт, альвеолярную кость, а также цемент зуба. Выделяют морфофункциональный комплекс «зубодесневой сегмент». В Международной

классификации стоматологических заболеваний, а также в Международной и Российской анатомической номенклатуре анатомических терминов (2003) термин «пародонт» отсутствует, вместо него употребляется термин «периодонт». В связи с этим вместо термина «пародонтит» в зарубежной литературе применяют термин «периодонтит».

Классификация

Согласно Международной классификации, выделяют следующие болезни десен и пародонта (периодонта): заболевания десен, пародонтит, пороки развития и приобретенные дефекты десен и пародонта, опухолеподобные, предопухолевые поражения и опухоли.

Отечественная классификация включает клинко-морфологические формы: гингивит, пародонтит, пародонтоз, десмонтоз (прогрессирующий пародонтолиз), пародонтомы (эпулисы - опухолеподобные поражения десен и пародонта), предопухолевые поражения и опухоли.

Этиология воспалительных заболеваний десен и пародонта связана с факультативной микрофлорой рта, основой зубного налета, колонизирующей поверхность зубов - 12 видов бактерий из более чем 500, изолированных из зубодесневой борозды (*Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycete comitans*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* и др.).

Патогенез остается не ясным. Сосудистая, неврогенная, аутоиммунная и другие теории патогенеза не раскрывают всех особенностей их развития. Принято выделять общие и местные факторы патогенеза.

Общие факторы: пубертатный период и беременность (периоды гормональной перестройки организма), заболевания с нарушениями кровообращения и микроциркуляции (артериальная гипертензия, атеросклероз, ревматические болезни, сахарный диабет, болезнь Иценко-Кушинга, гипо- и гипертиреоз и т.д.), заболевания органов пищеварения (язвенная болезнь, хронический гепатит и др.), авитаминозы, некоторые инфекционные болезни и болезни кроветворных органов. Большую роль играют генетически детерминированные индивидуальные особенности иммунной системы.

Местные факторы: зубная бляшка (зубной налет), травма (зубные камни, дефекты лечения зубов и протезирования), аномалии прикуса, развития зубов (их скученность и дистопия), аномалии развития мягких тканей полости рта (мелкое преддверие, короткая уздечка губ, неправильное ее прикрепление и др.).

Гингивит

Гингивит - группа заболеваний с развитием воспаления десны. Зубодесневое прикрепление при гингивите не нарушено. Повышенной склонностью к развитию гингивита отличается пубертатный период (**пубертатный гингивит**), а после 60 лет его частота достигает практически 100%. Женщины болеют реже, чем мужчины. Развитие гингивита у женщин отмечается под влиянием повышенной концентрации прогестерона в период беременности (**гингивит беременных**) или при применении некоторых оральных контрацептивов (**про-гестеронзависимый гингивит**).

Гингивит может быть первичным или вторичным, симптоматическим, проявлением ряда болезней, причем иногда как их первый клинический признак (гипо- и авитаминозы - цинга, скорбут, пеллагра, эндокринные болезни - сахарный диабет, заболевания крови и т.д.).

Классификация

Международная классификация выделяет гингивит:

- **вызванный зубными бляшками:** только зубными бляшками, модифицированный системными факторами (болезнями эндокринной системы, крови и др.), лекарственными препаратами (лекарственная гипертрофия десен, лекарственный гингивит) и нарушением питания (гингивит при дефиците витамина С и др.);
- **не связанный с зубными бляшками:** бактериальный, вирусный (первичный и вторичный герпетический гингивит, вызванный ВПЧ - остроконечные кондиломы, папилломы и др.), микотический (кандидоз и др.), наследственный (наследственный фиброматоз и др.), поражения при системных заболеваниях (при болезнях кожи и слизистых оболочек, при аллергических реакциях и др.), травматические поражения (ятрогенные и др.);

- **некротический язвенный гингивит** (болезнь Венсана).

В отечественной классификации различают первичный и вторичный (при системных болезнях) гингивит и его **клинико-морфологические формы**:

- катаральный (серозный);
- эрозивно-язвенный (включая острый язвенно-некротический гингивит Венсана или фузоспирохетоз);
- гипертрофический (отечная и фиброзная формы);
- плазмоцитарный (атипический гингивостоматит);
- гранулематозный;
- десквамативный;
- атрофический.

По этиологии и патогенезу выделяют:

- травматический гингивит (при нависающей над десной пломбой, перегрузке группы зубов и др.);
- термический (при ожоге, лучевых воздействиях и др.);
- химический (в том числе при профессиональных интоксикациях - хронической интоксикации свинцом, ртутью и т.д., к этой же группе относят *гингивит курильщиков*);
- при иммунных дефицитах;
- аллергический, инфекционно-аллергический;
- аутоиммунный;
- инфекционный (вирусный, бактериальный, микотический, который может быть проявлением генерализованной, например, гингивит при ОРВИ у детей, или местной инфекции);
- медикаментозный (ятрогенный). **По распространенности** выделяют:
- папиллит (воспаление межзубного сосочка);
- маргинальный гингивит (воспаление свободного края десны);
- локализованный (очаговый);
- генерализованный (диффузный). **По течению** гингивит может быть:
- острым;
- хроническим;
- рецидивирующим.

По степени тяжести гингивит может быть:

- легким (поражение преимущественно межзубной десны);
- среднетяжелым (поражение межзубной и маргинальной десны);
- тяжелым (поражение всей десны, включая альвеолярную).

При гипертрофическом гингивите различают степени выраженности гипертрофии десны: легкая (десна прикрывает коронку зуба на $\frac{1}{3}$), среднетяжелая (десна прикрывает коронку до половины), тяжелая (десна прикрывает коронку более чем наполовину).

Гингивиты характеризуются экссудативным или продуктивным воспалением, а также дистрофическими, гиперпластическими или склеротическими изменениями тканей десны.

Острые формы гингивита

Воспалительный инфильтрат вначале локализован в соединительной ткани десны, примыкающей к десневой борозде. Наблюдаются отек, кровоизлияния, а на поздних этапах развивается склероз тканей десны.

Хронический гингивит

Хронический гингивит характеризуется волнообразным течением с периодами обострения, сменяющимися периодами ремиссии. В стадию обострения воспалительного процесса достоверными гистологическими признаками являются:

- смешанный воспалительный инфильтрат слизистой оболочки десны, состоящий из макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток и нейтрофильных лейкоцитов;
- акантоз многослойного плоского эпителия десны с участками гиперкератоза, наличием интраэпителиальных нейтрофильных лейкоцитов, иногда очаги некроза многослойного плоского эпителия десны с формированием эрозивно-язвенной формы гингивита;
- грануляционная ткань, лимфоидные фолликулы в собственной пластинке слизистой оболочки. Ремиссия воспалительного процесса сопровождается редукцией воспалительного инфильтрата, уменьшением в нем числа лейкоцитов, особенно интраэпителиальных, созреванием грануляционной ткани. В финале возможно полное восстановление структуры десны.

Распространен **хронический гиперпластический гингивит**, обусловленный ротовым дыханием (типичен при нарушениях носового дыхания, а также у больных бронхиальной астмой).

Острый язвенно-некротический гингивит

Острый язвенно-некротический гингивит (болезнь Венсана, фузоспирохетоз, «окопный рот», «изрытый рот») - оппортунистическая инфекция у ослабленных больных, при иммунодефицитных синдромах, например, при ВИЧ-инфекции. Вызывается симбиозом палочки Плаута-Венсана (*Fusobacterium fusiforme*) и спирохеты Венсана (*Treponema vincentii*) - микроорганизмами, постоянно присутствующими в полости рта.

Изменения начинаются с некроза и изъязвления межзубных сосочков, которые в последующем могут распространиться на десневой край. Гистологические признаки острого язвенно-некротического гингивита неспецифичны. Имеется неприятный гнилостный запах изо рта, иногда отмечается лихорадка и лимфаденопатия, часто - зубные камни.

Некротически-язвенный процесс может распространяться на пародонт (**язвенно-некротический пародонтит Венсана**), слизистую оболочку мягкого нёба и миндалины (**язвенно-пленчатая ангина Венсана**). Фибринозно-гнойная пленка, покрывающая миндалины, грязно-зеленого цвета, при ее отторжении открываются язвы (дифтеритическое воспаление).

Грозным *осложнением* язвенно-некротического гингивита является **нома** (гангренозный стоматит, при котором могут поражаться губы, слизистая оболочка щек, глубокие ткани лица, челюсти). Номы наблюдаются преимущественно у детей, ослабленных больных. Причиной являются бактерии, в том числе *Treponema vincentii* и *Bacteroides melaninogenicus*. В типичных случаях нома начинается с появления на десне маленького пузырька или язвы. Инфицированные некротические ткани черного цвета (вид гангрены), возможны перфорации щеки. Смерть может быть связана с развитием пневмонии, сепсиса.

Плазмоцитарный гингивит

Плазмоцитарный гингивит (атипический аллергический гингивостоматит) может быть аллергическим и идиопатическим. Происходит диффузное увеличение десен, поверхность которых становится эритематозной (гиперемированной). Хронический воспалительный инфильтрат представлен преимущественно плазматическими клетками, со стороны покровного многослойного плоского эпителия десны отмечается спонгиоз (межклеточный отек), интраэпителиальные микроабсцессы. Воспалительный процесс может распространяться

Источник KingMed.info

на нёбо. Характерно быстрое развитие стоматита, который часто усиливается средствами для чистки зубов, а также горячей или холодной пищей. На участках, лишенных зубов, обычно отмечаются менее интенсивные изменения.

Гранулематозный гингивит

Гранулематозный гингивит может быть обусловлен попаданием в десну инородных частиц, в том числе материалов, применяемых в стоматологической практике (элементы, содержащиеся в зубной профилактической пасте, частицы золота, никеля и т.д.) и характеризуется развитием гранулем.

Поражения десны (красные или красно-белые пятна диаметром менее 2 см), чаще в области межзубных сосочков, могут быть единичными и многоочаговыми.

Десквамативный гингивит

Десквамативный гингивит - клинический термин, обозначающий усиленное отторжение (десквамацию) покровного эпителия десны. В большинстве случаев десквамативный гингивит является местным проявлением ряда заболеваний (рубцового пемфигоида, плоского лишая, обыкновенной пузырчатки, приобретенного буллезного эпидермолиза, СКВ, хронического язвенного стоматита и т.д.). В части случаев причина его возникновения остается неясной. Считают, что такой десквамативный гингивит является следствием гормональных нарушений, аномальной локальной иммунной реакцией на некоторые вещества, содержащиеся в зубных бляшках. Он характеризуется эритемой, десквамацией покровного эпителия, болезненностью и кровоточивостью. Десквамации эпителия может предшествовать образование пузырьков, содержащих прозрачную или кровянистую жидкость. Возможно развитие эрозий.

Осложнения и исходы

Острый гингивит при устранении вызвавшей его причины может закончиться выздоровлением.

Хронический гингивит нередко является предстадией пародонтита.

Пародонтит

Пародонтит - гетерогенная группа заболеваний с воспалительными изменениями и нарушением репарации всех тканей пародонта. Развивается хроническое иммунное продуктивное воспаление с аутоиммунным компонентом. Болезнь начинается с маргинального гингивита и приводит к разрушению зубодесневого соединения, появлению патологических пародонтальных карманов с расшатыванием и последующим выпадением зубов.

Классификация

- хронический пародонтит (локализованный и генерализованный);
- агрессивный пародонтит (локализованный и генерализованный пародонтит взрослых, быстротекущий препубертатный, ювенильный пародонтит);
- пародонтит как проявление системных заболеваний (гематологических, наследственных, иммунных и др.);
- некротический язвенный пародонтит (при прогрессировании язвенно-некротического гингивита);
- пародонтальный абсцесс;
- пародонтит, вызванный поражением эндодонта.

По распространенности:

- локальный (очаговый);
- генерализованный (диффузный).

По течению:

- острый;

- хронический (с фазами обострения и ремиссии).

По стадиям развития и степени тяжести.

- **Начальная стадия.** Начало деструкции костной ткани межзубных перегородок в виде разволокнения или исчезновения компактной пластинки, явлений остеопороза, незначительного снижения высоты межзубных перегородок (не превышает $\frac{1}{4}$ длины корня зуба), глубина пародонтального кармана не более 2,5 мм.

- **Стадия развившихся изменений** (три степени тяжести):

- *легкая* - глубина пародонтального кармана не превышает 2,5-3,5 мм, убыль альвеолярной кости до $\frac{1}{3}$ длины корня зуба, неполная подвижность зубов;

- *среднетяжелая* - глубина пародонтального кармана 3,5-5 мм, убыль альвеолярной кости до $\frac{1}{2}$ длины корня зуба, подвижность зубов 1-й, реже 2-й степени, тремы, диастемы;

- *тяжелая* - глубина пародонтального кармана более 5 мм, убыль альвеолярной кости более $\frac{1}{2}$ длины корня зуба, подвижность зубов 2-3-й степени (27.10). В дальнейшем - полная резорбция костной ткани лунки зуба (верхушка корня зуба держится мягкими тканями, зуб, лишенный связочного аппарата, выталкивается из своего ложа).



Рис. 27.10. Хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени

Патогенез

Патологический процесс начинается с воспаления десны и проявляется **хроническим катаральным или гипертрофическим маргинальным гингивитом**. Первоначальные изменения начинаются в десневой борозде после образования зубного налета и зубной бляшки или камня. Она углубляется и образуется псевдокарман. Воспалительный инфильтрат представлен макрофагами, лимфоцитами и плазмócитами. В просвете десневых борозд образуется над- и поддесневой налет с колониями бактерий. Развивается реактивная пролиферация или образуются эрозии покровного эпителия. Постепенно разрушается подлежащая соединительная ткань, в том числе и периодонтальная связка в области зубодесневого соединения. На этой и последующих стадиях болезнь обозначают термином «пародонтит» (рис. 27.11).

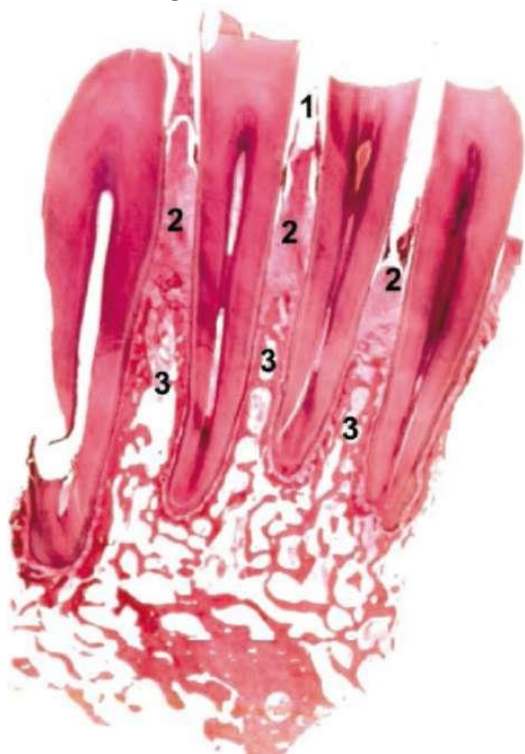


Рис. 27.11. Пародонтит. Пародонтальный карман (1), наддесневой и поддесневой зубные камни (2), горизонтальная и вертикальная остеокластическая резорбция костной ткани зубной лунки (3). Гистотопограмма, окраска гематоксилином и эозином

Уже на ранней стадии пародонтита имеются признаки **резорбции кости**: пазушной, лакунарной, гладкой. Наиболее частый вид рассасывания - **лакунарная резорбция**, начинающаяся с области гребня зубных лунок, когда в лакунах появляются остеобласты и происходит **горизонтальное рассасывание** гребня лунок.

При **вертикальном** рассасывании остеокласты и очаги рассасывания расположены по длине межзубной перегородки со стороны пародонта. Одновременно происходит лакунарная резорбция костных балок в теле челюстных костей.

Все это ведет к расширению костномозговых пространств и к формированию патологического **пародонтального (зубодесневого) кармана**.

При обострении заболевания глубина пародонтального кармана увеличивается, по его глубине определяют степень пародонтита. Наружная стенка кармана и ее дно представлены грануляционной тканью, покрытой и пронизанной тяжами многослойного плоского эпителия. Эпителий достигает верхушки зуба, а грануляционная ткань инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами, плазматическими клетками, лимфоцитами, макрофагами. Из пародонтальных карманов, особенно в период обострения, выделяется гной (**альвеолярная пиорея**). В дальнейшем в альвеолярных отростках прогрессирует остеопороз, хорошо определяемый рентгенологически.

При пародонтите происходит резорбция цемента с формированием **цементных и цементнодентинных ниш**. Одновременно идет образование цемента - **ги-перцементоз**. В пульпе зубов возникают реактивные изменения в виде атрофии, петрификации.

Атрофия альвеолярного гребня зубов затрудняет протезирование у больных. Очаг гнойного воспаления в пародонте (особенно **пародонтальный абсцесс**) может стать септическим - источником сепсиса.

Агрессивный пародонтит

Агрессивный пародонтит отличается ранним началом и быстрым прогрессированием заболевания. Патогенез **агрессивного пародонтита** связывают не с образованием зубных бляшек и зубных камней, а с дефектами иммунной системы: иммунным дефицитом, усиленным ответом Т-лимфоцитов на

антигены *Porphyromonas gingivalis*. Выявлена генетическая предрасположенность, характерен генотип HLA-DRB1, а также определенный генотип ИЛ I.

Выделяют особые виды агрессивного пародонтита: **препубертатный** - у детей, **локализованный ювенильный** - у подростков в области постоянных резцов и первых моляров, причем в отсутствие системных заболеваний. **Генерализованный ювенильный пародонтит** включен в группу первичных им-мунодефицитных синдромов (врожденный дефицит рецептора хемокинов нейтрофильных лейкоцитов с нарушением хемотаксиса, индуцированного формилпептидом).

Пародонтоз

Пародонтоз - генерализованное хроническое заболевание, протекающее с рецидивами и ремиссиями. В международной классификации не выделяют. Пародонтоз - редкая форма болезней пародонта, характеризуется изначально развитием дистрофического патологического процесса в костной ткани зубной лунки во всех ее отделах без предшествующего гингивита и пародонтита. Активная прогрессирующая резорбция костной ткани - остеокластическая, пазушная, но преимущественно гладкая. Изменения костной ткани сочетаются с гиалинозом и склерозом стенок сосудов, сопровождающимися сужением и облитерацией их просвета. Развивается истончение костных пластинок межальвеолярных перегородок, расширение костномозговых пространств (широкопетлистое строение костной ткани), ретракция десны с формированием патологического зубодесневого кармана и выпадение зубов.

Этиология и патогенез

Этиология пародонтоза не ясна.

Патогенез. В патогенезе ведущее место отводят тем же общим факторам, что и для пародонтита, а также возрастным изменениям десны, пародонта, остеопорозу костной ткани челюстных костей. Возможно влияние неблагоприятных факторов окружающей среды: радиационное воздействие, электромагнитное излучение от бытовых и профессиональных приборов, в том числе от компьютеров, загрязнения окружающей среды отходами производства и др.

Классификация

Классификация пародонтоза в зависимости от степени тяжести.

- **Легкая** - обнажение шеек зубов, снижение высоты межзубных перегородок на $\frac{1}{3}$. Жалобы на зуд, жжение, ломоту чаще в области зубов 42, 41, 31, 32, 33, явления гиперестезии, чувство нестабильности зубов без видимой их подвижности. Бледная или нормальной окраски десна, сглаживание десневых сосочков.
- **Среднетяжелая** - корни зубов обнажены до $\frac{1}{3}$, снижение высоты межзубных перегородок до $\frac{1}{2}$. Жалобы на увеличение коронки зубов и межзубных промежутков, гиперестезию. Десна нормальной окраски или анемична, уплотнена. Пародонтальные карманы отсутствуют. Имеются плотные наддесневые отложения. Генерализованная рецессия десны - от 3 до 5 мм; веерообразная дислокация зубов 23, 22, 21, 11, 12, 13, 33, 32, 31, 41, 42, 43 при отсутствии подвижности, травматическая окклюзия. Появляются некариозные поражения зубов, часто наблюдаются клиновидные дефекты.
- **Тяжелая** - корни зубов обнажены на $\frac{1}{2}$ и более, снижение высоты межзубных перегородок более чем наполовину. Жалобы на подвижность и дислокацию зубов. Анемичная плотная десна, плотные пигментированные зубные отложения, генерализованная рецессия десны более 5 мм, подвижность зубов и их выпадение.

В зависимости от возможного присоединения воспалительного процесса выделяют пародонтоз **неосложненный** и **осложненный** (с воспалением пародонта, пародонтальными карманами у групп зубов).

Десмодонтоз

Десмодонтоз (идиопатический прогрессирующий пародонтолиз) - редкая форма поражения тканей пародонта. В международной классификации не выделяется. Существует группа заболеваний пародонта, сопутствующая ряду общих болезней различного генеза, которая по клинко-морфологическим проявлениям, течению, прогнозу не укладывается в уже рассмотренные нозологические формы. Общий

признак этих заболеваний – генерализованное поражение пародонта с быстро прогрессирующим лизисом костной ткани, возникает чаще в раннем детском возрасте и усиливается в период полового созревания. В отдельных случаях встречается у взрослых; сопровождается выпадением зубов в течение 2-3 лет. Установлена связь развития десмондонтоза с грамотрицательными анаэробными микроорганизмами, среди которых ведущую роль играет *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Заболевания, при которых может развиваться десмондонтоз, делят на следующие группы.

- **системные заболевания:** гистиоцитоз из клеток Лангерганса, болезнь Гоше;
- **наследственные заболевания:** десмонтоз (наследственная энзимопатия); синдром Папийона-Лефевра (кератодермия); синдром Элерса-Дан-ло VIII типа (коллагенопатия); акатализия (синдром Такахары, болезнь крови); синдром Дауна;
- **эндокринные заболевания:** сахарный диабет, гипотиреоз, синдром и болезнь Иценко-Кушинга;
- **иммунодефицитные синдромы:** ВИЧ-инфекция и др.

На 1-й стадии десмондонтоза воспалительные явления отсутствуют, начало заболевания часто не распознается. Ранние клинические симптомы: смещение первых резцов и моляров в губном, щечном и дистальном направлениях, появляются диастемы. Характерны симметричные поражения, десневой край на всем протяжении не изменен, отсутствуют над- и поддесневые зубные отложения. В области подвижных зубов - узкие и глубокие пародонтальные карманы без отделяемого. На рентгенограммах - вертикальная резорбция с глубокими костными карманами, рентгенологическая картина изменений костных структур опережает клиническую.

На 2-й стадии прогрессирует подвижность зубов, присоединяется воспаление, появляются кровоточивость и боли в деснах, усиливается остеолиз, причем остеокластическая реакция отсутствует.

Прогноз

Прогноз при своевременном лечении и предупреждении воспаления благоприятный, хотя заболевание устойчиво к консервативному лечению. При прогрессировании процесса показаны удаление зубов и протезирование.

Фиброматоз десен

Фиброматоз десен (слоновость десны, десневой фиброматоз) - медленно прогрессирующее генерализованное или локализованное (ограниченное одним или большим количеством квадрантов) увеличение и уплотнение десны, вызванное разрастанием фиброзной соединительной ткани.

Этиология не установлена. Десневой фиброматоз делят на **наследственный** (при синдромах Лабанда и Мюррея-Пуретика-Дрешера) и **идиопатический**. Изолированные наследственные разновидности характеризуются как аутосомно-доминантными, так и аутосомно-рецессивными типами наследования.

В большинстве случаев десневой фиброматоз начинается в возрасте 20 лет или бывает связан с появлением молочных или постоянных зубов. Нормальное прорезывание зубов может быть нарушено. У пожилых больных на поверхности десны могут развиваться многочисленные папиллярные образования. После гингивэктомии по поводу десневого фиброматоза сохраняется тенденция к развитию рецидивов в течение нескольких лет.

Пародонтомы (эпулисы)

В клинике для обозначения всех полиповидных образований десны, включая опухолеподобные и опухоли, применяют собирательные термины - «**паро-донтома**», «**эпулис**», «**наддесневик**», которые не отражают сущности процесса. Они применимы только в тех случаях, когда нет возможности конкретизировать его вид.

Традиционно к эпулисам относят периферическую гигантоклеточную (репаративную) гранулему (устаревш. - гигантоклеточный эпулис), ангио-матозный и фиброматозный эпулисы - реактивные, опухолеподобные и воспалительные процессы, возникающие вследствие хронического раздражения тканей десны и пародонта (плохо подогнанная коронка, пломба, корни разрушенного зуба). Такие

опухолевидные образования локализуются чаще на десне в области резцов, клыков, реже - премоляров, как правило, с вестибулярной поверхности, но могут встретиться в слизистой рта и за пределами десен. Они имеют грибовидную, иногда округлую форму, диаметром от 0,5 до 2 см, реже - более. Эпулисы прикреплены ножкой или широким основанием к надальвеолярным тканям. Цвет эпулисов белесоватый, красноватый, иногда буроватый. Встречаются в возрасте 20-40 лет, чаще у женщин. В период беременности рост их может ускоряться. После оперативного удаления могут рецидивировать. Для всех опухолеподобных образований слизистой рта, особенно десен, характерны реактивные изменения со стороны покровного эпителия: акантоз, паракератоз, а также изъязвления, кровоточивость.

Периферическая гигантоклеточная гранулема

Периферическая гигантоклеточная (репаративная) гранулема - поражение, идентичное центральной репаративной гигантоклеточной гранулеме, развивающееся в мягких тканях десны без вовлечения в процесс костной ткани челюсти (рис. 27.12).



Рис. 27.12. Периферическая репаративная гигантоклеточная гранулема - гигантоклеточный эпулис (из И.С. Карапетян и соавт.)

Крупные поражения могут привести к частичной резорбции костной ткани и образованию чашеподобного углубления (выявляемого рентгенологически) в альвеолярном отростке.

Гистологически представлена фиброзной тканью с пролиферирующими фибробластами (миофибробластами), хорошо васкуляризирована, содержит моноядерные гистиоциты, многоядерные остеокла-стоподобные клетки, инфильтрирована макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами. Эмбриональный тип кровотока (синусоиды) определяет множественные кровоизлияния и отложения гемосидери-на, возможно образование остеоида и примитивных костных балочек (рис. 27.13). После удаления нередко дает рецидивы. Радикальный подход к лечению продиктован способностью клеток образования проникать в сосудистые лакуны и костномозговые пространства, а также в сосуды самого эпулиса. Это может усугубляться и щадящим удалением эпулиса методом кюретажа. Описаны отдаленные отсеы (метастазы) в паренхиматозные органы, несмотря на ее абсолютную доброкачественность.

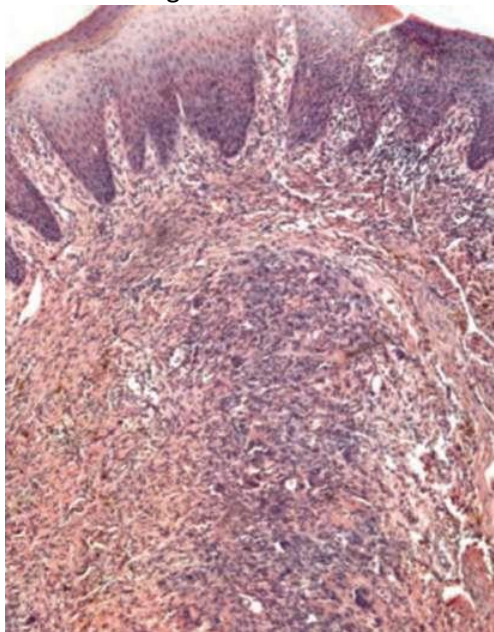


Рис. 27.13. Периферическая репаративная гигантоклеточная гранулема - гигантоклеточный эпюлис. Опухолевидное образование представлено фиброзной тканью с пролиферирующими фибробластами и миофибробластами, полнокровными синусоидами, скоплениями остеобластоподобных клеток, очагами кровоизлияний и гемосидероза, лимфомакрофагальной инфильтрацией с примесью нейтрофильных лейкоцитов, акантозом и паракератозом покровного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином

Ангиоматозный эпюлис

Ангиоматозный эпюлис - образование чаще в области передней и боковых частей зубной арки, мягкой консистенции, синюшного цвета, часто кровоточит и изъязвляется. Обычно наблюдается в детском и юношеском возрасте и нередко у беременных женщин. **Гистологически** сходен по своему строению с капиллярной гемангиомой.

Фиброматозный эпюлис

Фиброматозный эпюлис - возникает в детском и юношеском возрасте, а также при беременности, представляет собой плотное безболезненное разрастание розовой ткани с гиперемированным краем, неправильной формы с четкими границами на широком, реже узком основании. Локализуется на десне с вестибулярной стороны, может распространяться через межзубный промежуток в виде седла на язычную и небную поверхность.

Гистологически сходен с твердой фибромой. Травмирующий фактор вызывает хроническое продуктивное воспаление десны с образованием грануляций, которые по мере созревания превращаются в зрелую соединительную ткань. Также имеют вид полиповидных образований и могут локализоваться в десне пиогенная гранулема и бактериальный ангиоматоз, хотя их не принято относить к эпюлисам.

Пиогенная гранулема

Пиогенная гранулема - полиповидное образование ярко-красного цвета на широком основании или на ножке, часто изъязвлено, легко кровоточит. Иногда характеризуется быстрым ростом. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, чаще в краевых отделах десен, в области языка и губ. **Микроскопически** имеет дольчатое строение, каждая долька состоит из центрально расположенного крупного сосуда, окруженного скоплениями капилляров; между сосудами располагается фибромиксоидная или отечная соединительная ткань с воспалительными инфильтратами. Рецидивы после удаления отмечены в 15% случаев.

Бактериальный ангиоматоз, кожный и кожно-слизистый бартономеллез

Бактериальный ангиоматоз, кожный и кожно-слизистый бартономеллез - безболезненные эритематозные бляшки и узлы десен, нёба, языка, а также кожи, внутренних органов (этиология - *Bartonella henselae* и *quintata*, характерны для больных ВИЧ-инфекцией и другими иммунными дефицитами).

Опухоли десен и пародонта

Опухоли десен и пародонта представлены различными доброкачественными или злокачественными опухолями из эпителия и производных мезенхимы, новообразованиями нервной ткани, лимфомами и т.д. Особенностью их течения и определяемой локализацией является частое травмирование, изъязвление с последующей воспалительной реакцией.

БОЛЕЗНИ ГУБ, ЯЗЫКА И МЯГКИХ ТКАНЕЙ РТА

Эту группу заболеваний составляют хейлит, глоссит, стоматит, предопухолевые (предраковые) поражения и заболевания, опухоли.

Хейлит

Хейлит - это острое или хроническое воспаление губ. Нижняя губа поражается чаще верхней. Хейлит может быть самостоятельным заболеванием или сочетаться с поражением языка и слизистой оболочки рта. Выделяют следующие клинико-морфологические формы: эксфолиативный, glandулярный, контактный, метеорологический, актинический и абразивный преканцерозный (хейлит Манганотти).

Эксфолиативный хейлит поражает только красную кайму губ, отличается повышенной десквамацией эпителия. Протекает хронически. Может присоединиться острая экссудативная реакция с гиперемией, отеком, образованием наложений в виде корок.

Glandулярный хейлит характеризуется врожденной гипертрофией и гетеротопией мелких слюнных желез и их инфицированием.

Контактный (аллергический) хейлит - иммунное воспаление, отражающее реакцию ГЗТ при контакте красной каймы губ с разнообразными аллергенами. **Метеорологический хейлит** возникает как воспалительная реакция на холод, повышенную влажность воздуха, ветер, УФ-лучи.

Абразивный преканцерозный хейлит (хейлит Манганотти) и актинический хейлит - предраковые заболевания (см. раздел предраковые поражения и заболевания).

Глоссит

Глоссит - острое или хроническое воспаление языка. Встречается часто. Как и хейлит, может быть самостоятельным заболеванием или сочетаться с поражением слизистой оболочки рта. Среди клинико-анатомических форм выделяют десквамативный (эксфолиативный, «географический» язык) и ромбовидный.

Десквамативный (эксфолиативный) глоссит встречается часто, иногда имеет семейный характер. Характерна выраженная десквамация эпителия со сменой очертаний очагов десквамации и восстановления эпителия («географический язык»). Нередко может сочетаться со складчатым языком.

Ромбовидный глоссит - хронический, характеризуется частичным или полным отсутствием сосочков с папилломатозными разрастаниями на ограниченном участке языка, имеющем форму ромба или овала по средней линии спинки языка впереди желобовидных сосочков («срединный индуративный глоссит»). Этиология и патогенез неизвестны.

Стоматит

Стоматит - это гетерогенная группа самостоятельных заболеваний слизистой оболочки рта воспалительного, инфекционного, инфекционно-аллергического и аллергического характера, а также местное проявление кожных, инфекционных, аутоиммунных и других болезней.

Большой удельный вес среди инфекций слизистой оболочки рта составляют оппортунистические, обусловленные условно-патогенными возбудителями, которые обнаруживаются в полости рта у здоровых людей (*Borrelia vincenti*, *Bacteroides intermedius*, *Candida* и др.). К ним относят острый язвенно-некротический гингивит и пародонтит, язвенно-пленчатую ангину Венсана и гангренозный стоматит или ному, некротизирующий язвенный стоматит (см. раздел болезни десен и пародонта).

Кандидозный стоматит

Возбудитель - грибы рода *Candida*. К факторам риска относят первичные (наследственные и врожденные) и вторичные иммунодефицитные синдромы (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, синдром мальабсорбции, сахарный диабет, ятрогенные медикаментозные и др.), а также изменения состава микрофлоры полости рта (антибиотикотерапия, запущенная гигиена полости рта, ксеростомия) и некоторые другие факторы (зубные протезы, дефицит железа).

Острый стоматит, псевдомембранозная форма (молочница) часто характеризуется множественными очагами поражения, покрытыми рыхло прилегающей псевдомембраной белого цвета, состоящей из колоний грибов, слущенных эпителиоцитов, роговых масс, бактерий, фибринозного экссудата с примесью лейкоцитов. Псевдомембрана легко удаляется, обнажая эритематозную слизистую оболочку, в которой также имеется мицелий гриба. Типичной локализацией являются слизистая оболочка щек, ротоглотки, боковых краев спинки языка. Хроническая инфекция может напоминать лейкоплакию, другие поражения - эритематозные, папиллярные или изъязвленные.

Грибы рода *Candida* могут также вызывать **стоматит, индуцированный зубными протезами и ангулярный стоматит** (воспаление в углах рта). Последний следует отличать от стоматита, обусловленного недостаточностью железа или индуцированного *Staphylococcus aureus*.

Хронический гиперпластический кандидоз проявляется кандидозной лейкоплакией, срединным ромбовидным глосситом и хроническим кожно-слизистый кандидозом: оральный и экстраоральный кандидоз (кожи, слизистых оболочек). Заболевание обнаруживают в раннем возрасте. Поражения слизистой оболочки рта сходны с кандидозным стоматитом. Различают 4 варианта болезни: диффузный спорадический кожно-слизистый, семейный, при синдромах Ди Джорджи и полигландулярной эндокринопатии I типа, поздний кожно-слизистый (сочетается с тимоматами, миастенией, истинной эритроцитарной аплазией).

Герпетический стоматит

Острый герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит чаще вызывает ВПГ-1. Обычно он наблюдается у детей в возрасте от 1 года до 3 лет, но встречается и у взрослых. Отмечаются набухание, гиперемия, кровоточивость и болезненность десен, на слизистой оболочке - многочисленные болезненные везикулы, в последующем вскрываются с образованием язвочек. Везикулы располагаются в толще покровного многослойного плоского эпителия, в области поражений обнаруживают характерные многоядерные гигантские клетки, содержащие от 2 до 15 ядер, с эозинофильными внутриядерными включениями. Поражения обычно заживают через 1-2 нед, но почти у трети больных в последующем возникают рецидивы.

Рецидивирующий герпес (губной герпес, герпетическая лихорадка) - рецидив герпетического заболевания вследствие реактивирования ВПГ-1 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. Поражения внутри ротовой полости редки, но на твердом 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.

Рецидивирующий афтозный стоматит

Рецидивирующий афтозный стоматит - хроническое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием на подвижной слизистой оболочке рта болезненных язв (афт), которые рецидивируют с различной частотой. Это одно из самых распространенных заболеваний слизистой оболочки рта (обнаруживается примерно у 20% населения). Начало заболевания в возрасте от 10 до 30 лет (чаще у женщин). Продолжительность существования афт от 1 до 3 нед. Последующие рецидивы происходят с интервалами в недели, месяцы или годы, у большинства больных отмечается спонтанное выздоровление. Следует дифференцировать с синдромом Бехчета, болезнью Крона, язвенным колитом, циклической нейтропенией и глютенной энтеропатией (целиакией).

Способствующие факторы: травма слизистой оболочки рта, стрессы, дефицит витамина В₁₂, фолиевой кислоты, железа, гормональные изменения (например, у женщин в период менструации). Важная роль отводится реакциям ГЗТ, специфический антиген не известен. Язвы образуются на слизистой оболочке

губ, щек, языка и дна полости рта, бывают единичными или множественными, круглой или овальной формы, различных размеров, окружены тонким гиперемизированным ободком (эритематозное гало), дно покрыто желтовато-серым налетом. Различают малые (встречаются примерно у 80% больных), большие (болезнь Саттона, 10%) и герпетическо-формные, мелкие (10%) афтозные язвы. Гистологические изменения при разных формах афтозного стоматита не патогномоничны.

Медикаментозные (аллергические) стоматиты

Анафилактический стоматит - местная анафилактическая реакция (реакция ГНТ типа I) в виде многочисленных зон эритемы и/или афтоподобных язв слизистой оболочки рта, возникающая в ответ на введение различных медикаментов.

Интраоральные фиксированные лекарственные сыпи - поражения слизистой оболочки рта (чаще губ), которые рецидивируют в одном и том же месте после применения медикаментов; рецидивы, как правило, более выражены. Поражения обычно появляются внезапно (после латентного периода до несколько дней) и в последующем постепенно исчезают. В основе лежит реакция ГНТ типа III с развитием иммунокомплексного васкулита. Появляются локализованные участки эритемы и отека, которые могут трансформироваться в везикуло-эрозивные поражения. Лихеноидные, волчанкоподобные и пем-фигусподобные формы медикаментозного стоматита клинически, гистологически и иммунологически напоминают, соответственно, плоский лишай, красную волчанку и обыкновенную пузырчатку.

Аллергический контактный стоматит возникает при прямом контакте аллергена со слизистой оболочкой рта (реакции ГЗТ типа IV).

Предопухолевые (предраковые) поражения слизистой оболочки рта

Предраковые поражения слизистой оболочки следует отличать от ее **предопухолевых заболеваний**. Диагноз **предракового поражения** ставят на основании гистологического выявления умеренной или тяжелой дисплазии эпителия в биопсийном материале. В настоящее время к понятию дисплазия добавились плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия (ПИН или от англ. *squamous intraepithelial neoplasia* - SIN) и плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (ПИП или от англ. *squamous intraepithelial lesions* - SIL).

Ранее к предраковым поражениям было принято относить кератозы и лейкоплакию.

Кератозы и лейкоплакия

Кератозы и лейкоплакия - это клинические понятия, применяемые для описания белых пятен или бляшек (у курильщиков - желто-коричневых) слизистой оболочки (рис. 27.14), которые не могут быть отнесены к другим ее заболеваниям (хронический кандидоз, лей-коэдема, белый губчатый невус, плоский лишай и др.).



Рис. 27.14. Лейкоплакия боковой поверхности языка (из И.С. Карапетян и соавт.)

Кератоз и лейкоплакия могут возникнуть в любой зоне слизистой оболочки рта, но примерно в 70% они наблюдаются в области красной каймы губ, слизистой оболочки щек и десен. В стоматологии о кератозе или гиперкератозе (ограниченном) говорят, если он наблюдается на красной кайме губ, спинке языка, в области десен и твердого нёба, а о лейкоплакии - на остальных участках слизистой оболочки рта (рис. 27.15). Это наиболее распространенные поражения слизистой оболочки рта (выявляются у 30% лиц старше 35 лет, чаще у мужчин).

Патогенез кератоза и лейкоплакии связывают с употреблением табака (курение или жевание), злоупотреблением алкоголем, хронической травма-тизацией слизистой оболочки рта, например, зубным протезом, дефицитом витамина А, хроническим воспалением (хейлит, гингивит, стоматит, глоссит), ВИЧ-инфекцией. Во многих случаях причина остается неясной.

Патологическая анатомия. Микроскопически в 80-85% поражений обнаруживают гиперплазию базального и шиповатого слоев многослойного плоского эпителия с акантозом и паракератозом (гиперкератоз, непременным компонентом является воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой), в 5-15% - дисплазию, в 2-5% - рак. В 1-17% лейкоплакия в течение последующих 1-10 лет подвергается малигнизации. Частота малигнизации лейкоплакии у некурящих выше, чем у курящих.

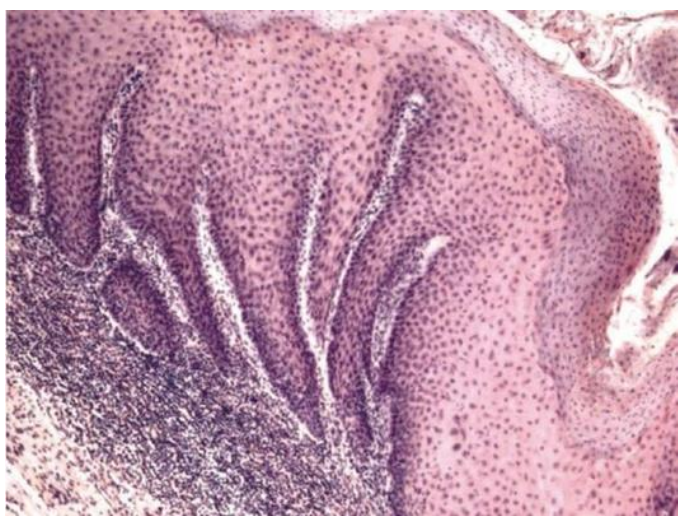


Рис. 27.15. Лейкоплакия слизистой оболочки щеки. Гиперплазия клеток шиповатого и базального слоя эпителия (акантоз, гиперкератоз), образование в наружном слое эпителия палочковидных ядер (паракератоз), утолщение рогового слоя за счет накопления в его клетках кератина (ороговение неороговевающего в норме эпителия), воспалительная инфильтрация субэпителиального слоя. Окраска гематоксилином и эозином

Поражения с мелкими красными зернистыми участками и неясными краями указывают на возможное наличие дисплазии или рака. Утолщенные или щелевидные с поверхности лейкоплакические поражения характеризуются большей вероятностью последующей малигнизации. Повышен риск развития дисплазии и рака при лейкоплакии слизистой оболочки дна полости рта, боковой поверхности языка и губ.

Особыми типами лейкоплакии являются никотиновая и ворсистая (волосатая):

- **никотиновая лейкоплакия курильщиков (лейкоплакия Таппейнера)** слизистой оболочки нёба в виде белых бляшек с маленькими красного цвета углублениями, соответствующими выводным протокам мелких слюнных желез;

- **ворсистая (волосатая) лейкоплакия** - типичное проявление ВИЧ-инфекции в полости рта. Ворсистые разрастания (из которых можно выделить вирус ВИЧ) появляются на боковых поверхностях языка и слизистой оболочке щек.

К **предраковым заболеваниям слизистой оболочки рта** относят в настоящее время главным образом следующие.

- **Пролиферирующая веррукозная (бородавчатая) лейкоплакия** - редкое заболевание с высоким риском непластической трансформации, имеет вид выступающих шероховатых бляшек или бородавчатых

разрастаний серовато-белого цвета. *Этиология* неизвестна. Чаще встречается у женщин старше 60 лет, характерны множественные поражения щек у женщин и языка у мужчин, рецидивируют при удалении.

- **Эритроплакия** (эритроплазия, эритроплазия Кейра) - клинический термин для обозначения ярко-красных бархатистых бляшек (очагов пониженной кератинизации эпителия) иногда с узловатой поверхностью, белыми или желтыми пятнами гиперкератоза. Встречается реже лейкоплакии, но вероятность ее неопластической трансформации значительно выше, примерно в 90% случаев обнаруживают дисплазию или рак. Этиология и патогенез сходны с лейкоплакией.
- **Плоский лишай** (устаревш. - красный плоский лишай) - хроническое кожное заболевание, поражающее также слизистую оболочку рта. Обычно наблюдается у лиц среднего возраста, чаще у женщин. Этиология не известна. Различают *сетчатую* (с ороговевшими мелкими папулами, образующими причудливый узор, кольца, полосы, полудуги - стрии Виххема) и *эрозивную* формы оральных поражений. Непосредственно под покровным эпителием наблюдается интенсивный полосовидный инфильтрат, преимущественно из Т-лимфоцитов.
- **Сидеропеническая дисфагия** (синдром Пламмера-Винсена, Патерсо-на-Келли) - синдром при железодефицитной анемии, характеризуется дисфагией (из-за образования пищеводной мембраны в верхней трети пищевода), атрофическим глосситом («полированный» язык), очагами лейкоплакии и фарингоэзофагальными язвами. Повышен риск возникновения рака слизистой оболочки рта, гипотаринкса и верхнего отдела пищевода. Для красной каймы губ к предопухолевым заболеваниям (облигатному предраку) относят бородавчатый предрак, ограниченный гиперкератоз, абразивный преанцерозный хейлит (хейлит Манганотти) и актинический хейлит.
- **Бородавчатый предрак** возникает, как правило, на нижней губе в основном у мужчин 40-50 лет, растет быстро и через 1-2 мес может озлокачествиться. Макроскопически это округлой формы образование диаметром до 1 см, возвышающееся над уровнем губы, плотноватой консистенции, красновато-синюшного цвета. *Микроскопически* - гиперплазия эпителия за счет слоя шиповатых клеток с акантозом, папилломатозом и гиперкератозом с дискомплексацией и полиморфизмом. В дерме наблюдается инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами.
- **Ограниченный предраковый гиперкератоз красной каймы губ**, в отличие от бородавчатого предрака, растет значительно медленнее, в течение нескольких лет, достигая размеров до 1 см в диаметре. Озлокачествление наступает в течение 6 мес от начала заболевания у мужчин старше 30 лет.
- **Абразивный преанцерозный хейлит** (хейлит Манганотти) протекает хронически с поражением, как правило, красной каймы нижней губы чаще у мужчин старше 50 лет. Проявляется в виде одной или нескольких эрозий неправильной формы, иногда поражающих всю губу по длиннику, покрытых корочками, снятие которых приводит к кровоточивости.
- **Актинический хейлит** - распространенное заболевание красной каймы нижней губы, развивающееся под влиянием солнечного ультрафиолета. Вначале возникают отек, эритема, шелушение, затем, при длительной инсоляции у чувствительных лиц отмечается сочетание очагов атрофии и гиперкератоза эпителия (белесоватых мелких папул и бляшек), эрозий. Единого мнения о степени риска малигнизации не существует.

Опухоли этой локализации могут быть представлены доброкачественными и злокачественными эпителиальными (рис. 27.16, 27.17), мезенхимальными, опухолями периферической нервной системы, из меланинообразующей ткани, лимфомами, тератомами. Особенность их состоит в том, что они могут вести к расстройствам важных жизненных функций (жевание, глотание, дыхание) и косметическим дефектам.



Рис. 27.16. Рак дна полости рта с переходом на язык

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ

Различают болезни челюстных костей травматического происхождения, воспалительной природы, кисты челюстных костей, опухолеподобные заболевания и опухоли. Их пороки развития и некоторые приобретенные болезни являются частью патологии опорно-двигательного аппарата.

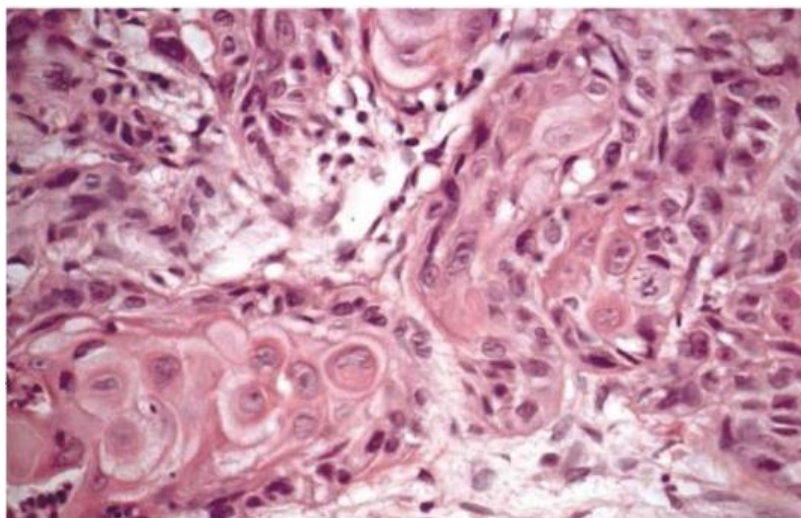


Рис. 27.17. Высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак слизистой оболочки рта. Окраска гематоксилином и эозином

Травматические повреждения

Травматические повреждения представлены переломами челюстных костей и остеорадионекрозом.

Переломы челюстных костей бывают закрытыми (не сообщающимися с внешней средой) или открытыми, со смещением отломков или без их смещения. Они могут быть одиночными или множественными, иногда наблюдаются оскольчатые переломы (типичны для огнестрельных ранений). Может одновременно наблюдаться перелом зубов с повреждением пульпы. При переломе лицевых костей следует помнить о возможном переломе шейных позвонков.

В челюстях наблюдаются также *патологические переломы* - переломы, возникающие в измененных челюстных костях, пораженных при ряде заболеваний (например, при опухолях и их метастазах).

Осложнения и исходы. В ранний период могут развиваться шок, коллапс, кровотечение, асфиксия. Асфиксия бывает чаще связана с западением языка, который закрывает вход в гортань, или с аспирацией крови при кровотечении. К поздним осложнениям относят травматический остеомиелит,

Источник KingMed.info

верхнечелюстной синусит, гнойный сиалоаденит, флегмону или абсцессы мягких тканей орофациальной области, пневмонии, сепсис.

В благоприятных случаях отломки челюстей при своевременном их скреплении срастаются через 4-5 нед. Вначале образуется первичная, а затем вторичная костная мозоль.

Остеорадионекроз челюстей характеризуется преимущественным поражением нижней челюсти и возникает приблизительно у 5% больных после лучевой терапии опухолей головы и шеи.

Воспалительные заболевания

Воспалительные заболевания челюстных костей включают остит, периостит и остеомиелит.

Патогенетически эти заболевания связаны с острым

гнойным апикальным или обострением хронического верхушечного периодонтита, нагноением кист челюсти, гнойным пародонтитом (одонтогенная инфекция).

Остит

Остит - воспаление костной ткани челюсти за пределами периодонта зуба. Как самостоятельная форма остит существует незначительное время, так как к нему быстро присоединяется периостит.

■Альвеолярный остит

Альвеолярный остит (луночковый постэкстракционный альвеолит, фибри-нолитический альвеолит) возникает при деструкции первоначального свертка крови в полости зубной лунки после экстракции зуба и чаще наблюдается в нижней челюсти. Его развитию способствует активация плазмينا в результате травматического удаления зуба, влияния эстрогенов при применении оральных контрацептивов, бактериального воздействия при предоперационных инфекциях. Заболеваемость составляет 1-3% среди всех случаев удаления зубов, но возрастает до 25-30% при экстракции третьих мандибулярных моляров, особенно у больных в возрасте 40-45 лет.

В типичных случаях через 3-4 дня после удаления зуба отмечаются сильная боль, зловонный запах и, реже, лимфаденопатия. Зубная лунка заполняется грязно-серым сгустком, который разрушается, оставляя после себя голую костную лунку. Заживление обычно наступает через 10-40 дней.

Периостит

Периостит - острое или хроническое воспаление надкостницы.

Серозный периостит

Серозный периостит характеризуется гиперемией, воспалительным отеком и умеренной нейтрофильной инфильтрацией надкостницы. Возникает обычно после травмы. Нередко переходит в гнойный периостит.

Гнойный периостит

Гнойный периостит возникает обычно как осложнение гнойного периодонтита, когда инфекция проникает в надкостницу по каналам остеона (гаверсовым) и питательным (фолькманновским) каналам; воспаление может распространиться на надкостницу, по венозным путям из лунок зуба. Очаг гнойного воспаления обычно располагается не в теле, а в альвеолярном отростке челюсти с одной ее стороны - наружной (вестибулярной) или внутренней (язычной или нёбной). Нередко плотная ткань надкостницы препятствует распространению гнойного процесса, вследствие чего образуется **поднадкостничный абсцесс**. Образование поднадкостничного гнойника может сопровождаться перифокальным отеком прилежащих мягких тканей. Одновременно в кортикальном отделе челюсти наблюдается лакунарная резорбция костной ткани со стороны гаверсовых каналов и костномозговых пространств. Гнойный периостит может привести к расплавлению надкостницы и прилежащих к ней мягких тканей с образованием свищей, открывающихся чаще в полость рта и реже через кожные покровы лица.

Выделяют также **хронический фиброзный** или **пролиферативный периостит** (оссифицирующий периостит), который представляет периостальную реакцию (образование 1-12 параллельных рядов реактивной кости) на периапикальный воспалительный процесс. Он чаще встречается у детей и лиц молодого возраста.

Остеомиелит

Остеомиелит - воспаление костного мозга, обычно распространяющееся на губчатое и компактное вещество кости, а также на надкостницу, которое чаще наблюдается в нижней челюсти соответственно молярам при прогрессирующем гнойном периодонтите. Подразделяют на гнойный, негнойный (хронический склерозирующий) и специфический.

Гнойный остеомиелит

Гнойный остеомиелит может протекать остро и хронически. В зависимости от путей попадания инфекционного начала в челюстные кости различают одонтогенный, травматический и гематогенный гнойный остеомиелит. Развивается он, как правило, при сенсibilизации организма бактериальными антигенами (стафилококки, стрептококки, грамотрицательные бактерии, анаэробы, преимущественно виды *Bacteroides*, фузобактерии и анаэробные кокки). Повышенная частота случаев остеомиелита наблюдается при злоупотреблении алкоголем, у наркоманов, а также у больных, страдающих сахарным диабетом, малярией, анемией, злокачественными опухолями и ВИЧ-инфекцией.

При одонтогенном остеомиелите вначале развивается гнойное воспаление костномозговых пространств альвеолярного отростка, а затем - тела челюсти. Находящиеся в этом очаге костные балочки подвергаются лакунарной или гладкой резорбции и истончаются. В дальнейшем в связи с тромбозом сосудов микроциркуляторного русла возникают участки некроза костной ткани, происходит отторжение этих участков, образуется **костный секвестр**. Он окружен гнойным экссудатом и располагается в так называемой **секвестральной полости**.

При хроническом течении в сохранившейся костной ткани с внутренней стороны, секвестральной полости разрастается грануляционная ткань, появляется пиогенная мембрана, которая выделяет лейкоциты в секвестральную полость. В наружных слоях грануляционной ткани развивается волокнистая соединительная ткань, образующая капсулу, отграничивающую секвестральную полость от костной ткани. При этом может наступить гнойное расплавление секвестральной капсулы, кости и надкостницы, что приводит к образованию **свища**, который открывается в полость рта или, реже, в кожные покровы. После выхода секвестра и удаления гноя может наступить регенерация костных балочек, которая ведет к заполнению образовавшегося дефекта.

Хронический гнойный остеомиелит может осложниться развитием патологических переломов и вторичного АА-амилоидоза. Острый и обострение хронического остеомиелита могут привести к возникновению сепсиса.

Негнойный остеомиелит

К негнойному остеомиелиту, который протекает хронически, относят диффузный склерозирующий остеомиелит и очаговый склерозирующий остеомиелит (остеомиелит Гарре).

Диффузный склерозирующий остеомиелит

Диффузный склерозирующий остеомиелит представляет заболевание, в основе которого лежит хронический воспалительный процесс околозубных тканей (пародонтит, перикоронит, периапикальный воспалительный процесс), приводящий к остеосклерозу в подлежащей к зубным альвеолам костной ткани. В отличие от очагового склерозирующего остеомиелита остеосклероз бывает более распространенным.

Очаговый склерозирующий остеомиелит

Очаговый склерозирующий остеомиелит (остеомиелит Гарре), в отличие от диффузного, характеризуется развитием остеосклероза в челюстных костях соответственно верхушкам корней зубов, в области которых наблюдается периапикальный воспалительный процесс. Чаще всего поражаются премолярные и молярные участки нижней челюсти.

Специфический остеомиелит

Специфический остеомиелит объединяет актиномикозный, туберкулезный и сифилитический остеомиелит.

Опухоли челюстных костей

Опухоли челюстных костей так же, как и кисты, делят на 2 основные группы: одонтогенные и неодонтогенные. Они могут быть доброкачественными и злокачественными. Кроме того, в челюстях (чаще в теле и углах нижней челюсти) наблюдаются метастазы рака молочной железы, почек, легких, толстой кишки, предстательной и щитовидной желез и т.д.

Одонтогенные опухоли

Одонтогенные опухоли встречаются редко, возникают из зубообразующих тканей и представляют сложную группу новообразований различного гистологического строения и разного клинического поведения. Они развиваются внутрикостно, характеризуются медленным ростом, нередко местнодеструктивным, деформирующим челюстные кости, ведут к смещению, расшатыванию зубов, могут возникать в местах непрорезавшегося зуба, прорастать в мягкие ткани полости рта, а в верхней челюсти - в верхнечелюстную пазуху, сопровождаться спонтанными переломами. Наиболее часто они доброкачественные, но в силу местнодеструктивного роста при нерадикальном удалении могут рецидивировать.

Международная гистологическая классификация одонтогенных опухолей и опухолеподобных поражений челюстных костей (2005) построена с учетом сложных эмбриогенетических взаимоотношений между клетками - предшественниками тканей зубов и включает большое количество видов новообразований. Исходя из особенностей гистогенеза одонтогенные опухоли подразделяют на опухоли эпителиального, мезенхимального и смешанного эпителиально-мезенхимального происхождения. В качестве примеров приведены наиболее распространенные и клинически значимые.

Доброкачественные одонтогенные опухоли эпителиального происхождения

Амелобластома (устаревш. - адамантинома) - наиболее распространенная опухоль из клинически значимых одонтогенных новообразований. Развивается из одонтогенного эпителия остатков эмалевого органа, из эпителиальной выстилки одонтогенных кист чаще в возрасте 20-50 лет с одинаковой частотой у людей обоего пола, может быть и у детей. Более 80% амелобластом возникает в теле нижней челюсти в области моляров, премоляров, угла и ветви (рис. 27.18). Изредка она обнаруживается в области резцов. Крайне редко диагностируют внекостные (периферические, экстраосальные) амелобластомы, обычно в деснах.



Рис. 27.18. Амелобластома нижней челюсти (из И.С. Карапетян и соавт.)

Опухоль отличается местнодеструктивным ростом, но растет медленно и длительное время бывает бессимптомной, со временем приводя к деформации челюсти. Различают 2 формы амелобластомы:

- **солидную**, которая представляет собой узел, состоящий из опухолевой ткани серого цвета;

Источник KingMed.info

- **поликистозную**, характеризующуюся наличием нескольких кист, выполненных светлой или бурой жидкостью.

На рентгенограммах амелобластома выглядит как многокамерные или, менее характерно, однокамерные зоны деструкции кости. Многокамерные зоны, разделенные тонкими костными перегородками, имеют сходство с мыльными пузырями (рис. 27.19).

Гистологически выделяют следующие варианты строения амелобластомы:

- фолликулярный (рис. 27.20);
- плексиформный;
- акантоматозный;
- десмопластический;
- плоскоэпителиальный;
- базально-клеточный;



Рис. 27.19. Рентгенограмма амелобластомы нижней челюсти. Многокамерные зоны деструкции костной ткани, разделенные тонкими костными перегородками - «мыльные пузыри» (из И.С. Карапетян и соавт.)

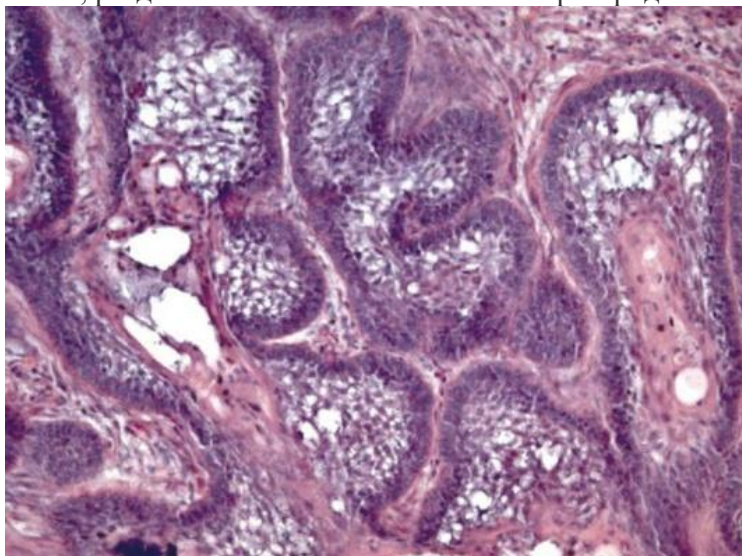


Рис. 27.20. Амелобластома, фолликулярный гистологический вариант. Островки эпителиальных клеток, напоминающие развивающийся эмалевый орган зубного зачатка. На периферии островков располагаются высокие цилиндрические клетки. Центральная часть эпителиальных островков состоит из рыхлой сети клеток, приобретающих звездчатую форму, что напоминает сеть звездчатых клеток эмалевого органа.

Между эпителиальными островками располагается бедная клетками рыхлая соединительная ткань, представляющая собой строму опухоли. Окраска гематоксилином и эозином

- зернистоклеточный;
- монокистозный - амелобластома в стенке кисты.

Наиболее часто встречаются фолликулярный и плексиформный типы опухоли, остальные - отчетливо реже.

Фолликулярный вариант строения является наиболее типичным и характеризуется формированием островков эпителиальных клеток, напоминающих развивающийся эмалевый орган зубного зачатка. По периферии островков располагаются высокие цилиндрические клетки. Центральная часть состоит из рыхлой сети клеток звездчатой формы, что напоминает сеть звездчатых клеток эмалевого органа. Между эпителиальными островками располагается бедная клетками рыхлая соединительная ткань, представляющая собою строму опухоли.

Плексиформный вариант представлен тяжами эпителия, которые имеют неправильные очертания и переплетаются в виде сети. По периферии тяжей располагаются клетки цилиндрической формы, а центральная их часть занята клетками, похожими на звездчатый ретикулум. Нередко в одной опухоли обнаруживают различные варианты ее гистологического строения.

Наилучший *прогноз* отмечают при периферических и монокистозных аме-лобластомах. Однако все виды амелобластом могут рецидивировать. Наиболее склонен к рецидивам акантоматозный тип. Такие опухоли могут рецидивировать даже через 10 лет после удаления первичного узла.

Одонтогенная аденоматоидная опухоль (аденоматоидная опухоль) чаще наблюдается у женщин, обычно во втором десятилетии жизни. Как правило, она возникает в передних отделах верхней челюсти в области клыков и пре-моляров. Часто сочетается с непрорезавшимся клыком. На рентгенограммах опухоль похожа на зубную кисту. Опухоль инкапсулирована, представлена протокоподобными структурами, выстланными кубовидным или высоким цилиндрическим эпителием (рис. 27.21). После хирургического удаления новообразование обычно не рецидивирует.

Кальцифицирующаяся эпителиальная одонтогенная опухоль (опухоль Пинд-борга) - относительно редкая опухоль, состоит из полей довольно крупных эпителиальных клеток полигональной формы с обильной эозинофильной цитоплазмой, для которых часто характерен ядерный полиморфизм. Опухоль обладает признаками местнодеструктивного роста. По поведению она похожа на амелобластому. Частота рецидивов составляет 10-15%.

Кератокистозная одонтогенная опухоль (устаревш. - одонтогенная паракератозная и ортокератозная кератокиста, примордиальная, первичная киста) составляет 5-10% всех челюстных кист и в 80% случаев локализуется в нижней челюсти соответственно третьему большому коренному зубу, в дальнейшем распространяется по длиннику нижней челюсти. Может быть одно- и многокамерной. Имеет тонкую фиброзную стенку и выстилку внутренней поверхности широким пластом многослойного плоского ороговевающего эпителия. Выделяют 2 ее типа: с преобладанием паракератоза (устаревш. - паракератозная кератокиста), обладает потенциалом более агрессивного роста и отличается более высокой частотой рецидивов (рис. 27.22) и гиперкератоза (устаревш. - ортокератозная кератокиста).

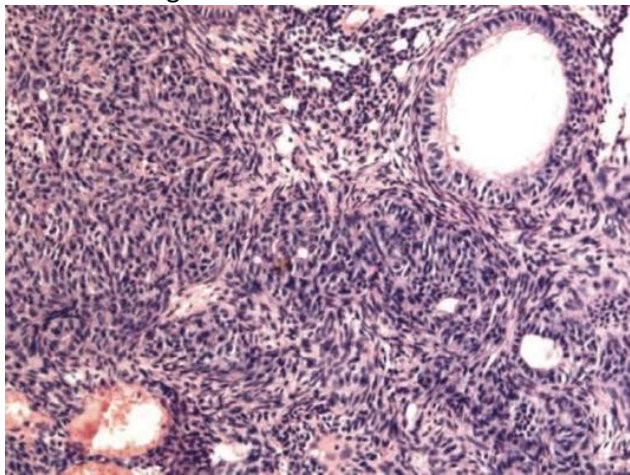


Рис. 27.21. Аденоматоидная одонтогенная опухоль. Опухоль состоит из протокоподобных структур, выстланных кубовидным или высоким цилиндрическим эпителием. Имеется очень слабоволокнистая строма. Опухоль инкапсулирована. Окраска гематоксилином и эозином

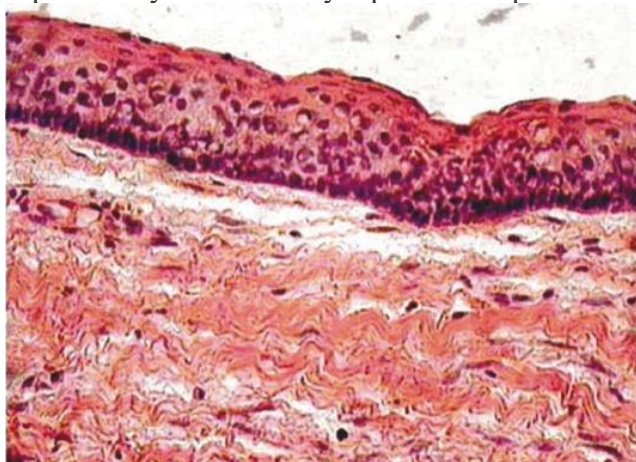


Рис. 27.22. Кератокистозная одонтогенная опухоль с преобладанием паракератоза. Окраска гематоксилином и эозином

Доброкачественные одонтогенные опухоли мезенхимального происхождения

Одонтогенная миксома - одна из наиболее распространенных одонтогенных опухолей, чаще обнаруживается в возрасте 10-30 лет, примерно с равной частотой поражает верхнюю и нижнюю челюсти. У опухоли отсутствует капсула, она растет в виде желтовато-белой слизистого вида массы без четких границ, характеризуется местнодеструктирующим ростом. Гистологически представлена тканью миксоидного характера с клетками звездчатой и веретенообразной формы с анастомозирующими отростками. Отличительной особенностью одонтогенной миксомы является наличие мелких островков одонтогенного эпителия.

Одонтогенная фиброма - нечасто встречающаяся опухоль из зрелой фиброзной ткани с мелкими вкраплениями одонтогенного эпителия. Типично наличие более или менее выраженной псевдокапсулы. Прогноз благоприятен, рецидивы чрезвычайно редки.

«Цементные опухоли», или цементомы - группа поражений как опухолевой, так и неопухолевой природы, общим признаком которых является наличие цементоподобной ткани. Их можно также отнести к фибрознокостноцементным поражениям челюстей. К ним относят цементобластому, цементирующую фиброму (рис. 27.23), периапикальную цементодисплазию.

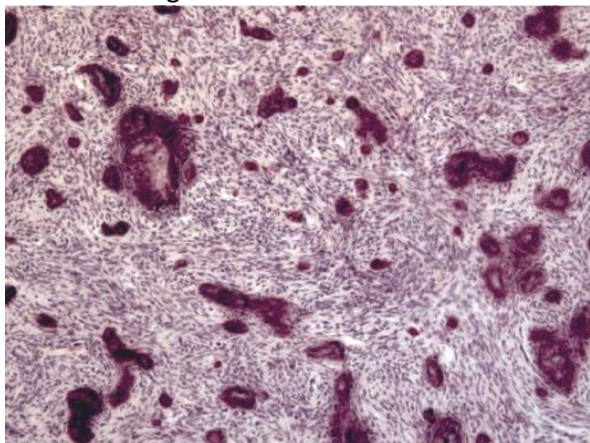


Рис. 27.23. Цементирующая фиброма. Волокнистая фиброзная ткань с обызвествленными образованиями (цементиклями). Окраска гематоксилином и эозином

Цементобластома (истинная цементома) - редко встречающаяся доброкачественная опухоль. На рентгенограммах она выглядит как четко отграниченная обызвествленная масса, тесно связанная с корнями пораженного зуба и вызывающая их резорбцию.

Микроскопически опухоль состоит из переплетающихся пластов минерализованного материала, представляющего собой костную ткань и цемент (рис. 27.24).

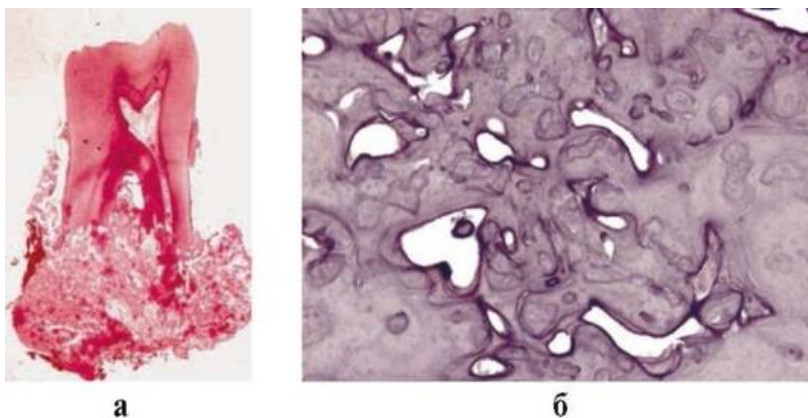


Рис. 27.24. Цементобластома (истинная цементома). Пласты цемента с цементобластами и цементокластами; а - гистотопограмма. Окраска гематоксилином и эозином

Доброкачественные одонтогенные опухоли смешанного эпителиально-мезенхимального происхождения

Амелобластическая фиброма состоит из эпителиальных и мезенхимальных структурных элементов, при этом в ней отсутствуют твердые ткани зуба (эмаль или дентин).

Амелобластическая фиброодонтома - новообразование, в общих чертах сходное с амелобластической фибромой, но содержащее дентин и эмаль. Может являться стадией развития одонтомы.

Одонтома - распространенная одонтогенная опухоль. Возникает как результат нарушения развития зуба, т.е. представляет гамартому. Достигнув полного развития, одонтома включает эмаль, дентин и цемент.

Одонтомы подразделяют на *простые* и *сложные (комплексные)*. Более распространены сложные одонтомы, состоящие из многочисленных мелких, неправильной формы, зубоподобных структур, разделенных фиброзной тканью. В свою очередь, сложные одонтомы делят на *смешанные*, построенные из хаотичного сплетения эмали и дентина (рис. 27.25), и *составные*, состоящие из тканей нескольких отдельно сформированных зубов (рис. 27.26).

В большинстве случаев одонтомы бессимптомны и обнаруживаются при рентгенографическом исследовании. Рентгенографическое изображение сложной составной одонтомы весьма характерно -

видны многочисленные мелкие зубоподобные структуры. Сложная смешанная одонтома рентгенографически представлена аморфной темной массой.

Одонтогенные раки

Эти опухоли являются злокачественными аналогами одонтогенных опухолей эпителиального происхождения и встречаются очень редко.

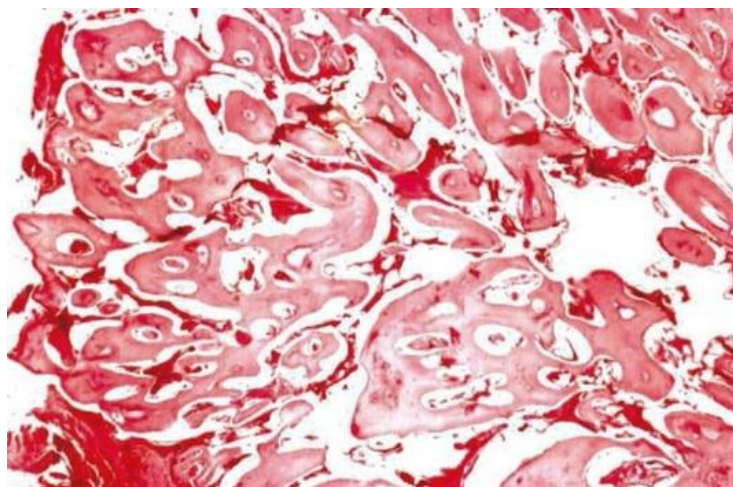


Рис. 27.25. Смешанная сложная (комплексная) одонтома. Хаотичное по топографии сочетание твердых тканей зуба (эмали, дентина, цемента). Гистотопограмма, окраска гематоксилином и эозином

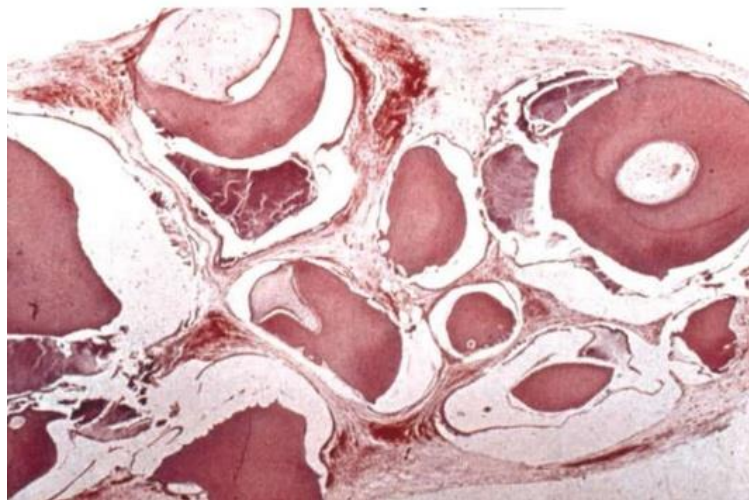


Рис. 27.26. Составная сложная (комплексная) одонтома. Группа рудиментарных зубов в верхнечелюстной костной ткани с упорядоченной ориентацией твердых тканей зуба, разделенных фиброзной тканью. Гистотопограмма, окраска гематоксилином и эозином

Злокачественная амелобластома (амелобластическая карцинома) характеризуется быстрым ростом, выраженной деструкцией челюстной кости, атипизмом и полиморфизмом одонтогенного эпителия, но с сохранением фолликулярного строения.

Первичная внутрикостная карцинома - чрезвычайно редкая опухоль, представленная островками и тяжами эпителия, напоминающего многослойный плоский, развитие которой связывают с одонтогенным эпителием островков Малассе.

Очень редко встречаются и **одонтогенные саркомы**.

Амелобластическая фибросаркома - злокачественный аналог амелобластической фибромы. Некоторые опухоли бывают изначально злокачественными, другие становятся ими в области рецидива ранее доброкачественной амело-бластической фибромы.

Неодонтогенные опухоли

В челюстных костях встречаются практически все доброкачественные и злокачественные опухоли, которые бывают и в других костях скелета. Их подразделяют на костеобразующие, хрящеобразующие, соединительнотканые, костномозговые, сосудистые, невrogenные и гладкомышечные. Отдельно выделяют гигантоклеточную опухоль. Клиническая картина определяется локализацией, распространенностью поражения, осложнениями в этой области с характерными тяжелыми функциональными расстройствами и косметическими дефектами.

Гигантоклеточная опухоль (остеокластома, остеобластокластома, бурая опухоль) в челюстных костях встречается часто (в 30% случаев). Преобладают женщины молодого возраста. Может сочетаться с поражением длинных трубчатых костей (бедренной, большеберцовой и лучевой). Локализуется чаще в области премоляров нижней челюсти, внутрикостно, растет медленно, со временем вызывает деформацию челюсти с рассасыванием корней зубов. Опухоль представляет узел без четких границ, в основном мягкой консистенции, на разрезе пестрого вида с чередованием участков серого, красного, желтоватого и бурого цвета, с разной величины кистами с прозрачным или кровянистым содержимым. Гистологически представлена богато васкуляризованной тканью, состоящей из веретенообразных или овоидных клеток и большого количества многоядерных гигантских клеток типа остеокластов, которые равномерно распределены в опухолевой ткани (рис. 27.27). Отсюда и название опухоли - **osteobластокластома** (Русаков А.В., 1959). Встречаются кровоизлияния и отложения гемосидерина. Возможно образование остеоида. Опухоль часто рецидивирует, в ряде случаев метастазирует в легкие.

Опухольеподобные поражения челюстных костей

Опухольеподобные поражения челюстных костей представлены репаративной гигантоклеточной гранулемой, фиброзной дисплазией, херувизмом.

Репаративная гигантоклеточная гранулема

Репаративная гигантоклеточная гранулема объединяет центральную и периферическую гранулемы. Центральная *гигантоклеточная репаративная гранулема* - это остеогенное опухолеподобное образование костной ткани

альвеолярного отростка преимущественно нижней челюсти на уровне пре-моляров с местнодеструктирующим ростом, она может рецидивировать после удаления.

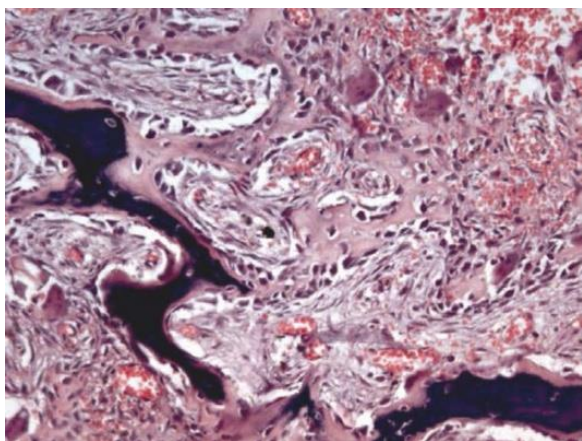


Рис. 27.27. Гигантоклеточная опухоль нижней челюсти. Опухоль представлена богато васкуляризованной тканью, состоящей из веретенообразных или овоидных клеток и большого количества многоядерных гигантских клеток типа остеокластов, которые равномерно распределены в опухолевой ткани. В новообразовании отмечается относительно небольшое количество стромы. Встречаются кровоизлияния и участки гемосидероза, очаги остеоида. Окраска гематоксилином и эозином

Макроскопически - это отграниченный плотноватый узел, растущий внутрикостно, на разрезе красного или бурого цвета с белыми участками и разной величины кистами. Рентгенологически она представлена зоной деструкции костной ткани в виде разрежения с четкими границами и ровным контуром, на фоне которого иногда видны тонкие костные перегородки и возможно рассасывание корней зубов. Образование представлено остеолитической фиброзной тканью с периваскулярными скоплениями остеокластов, кровоизлияниями, отложениями гемосидерина и реактивным формированием остеоида. По

сравнению с гигантоклеточной опухолью число и размеры остеокластов меньше. **Микроскопическая** картина сходна с *периферической гигантоклеточной гранулемой* (гигантоклеточным эпulisом, см. раздел болезни десен и пародонта), гигантоклеточной опухолью (остеобластокласто-мой), а также с коричневой опухолью гиперпаратиреоидизма и херувизмом.

Фиброзная дисплазия

Фиброзная дисплазия может быть моно- и полиоссальной. Полагают, что в основе болезни лежит порок развития одонтогенной мезенхимы. Последняя утрачивает способность продуцировать костную и хрящевую ткань и вместо нее образуется волокнистая фиброзная ткань, а остеобласты создают лишь отдельные примитивные костные включения. Заболевание медленно прогрессирует в течение многих лет и обнаруживается уже у взрослого человека. Рентгенологическая картина специфична: диффузное увеличение челюсти с деструкцией костной ткани в виде чередования мелких участков уплотнения и разрежения, картина «матового стекла» (рис. 27.28).

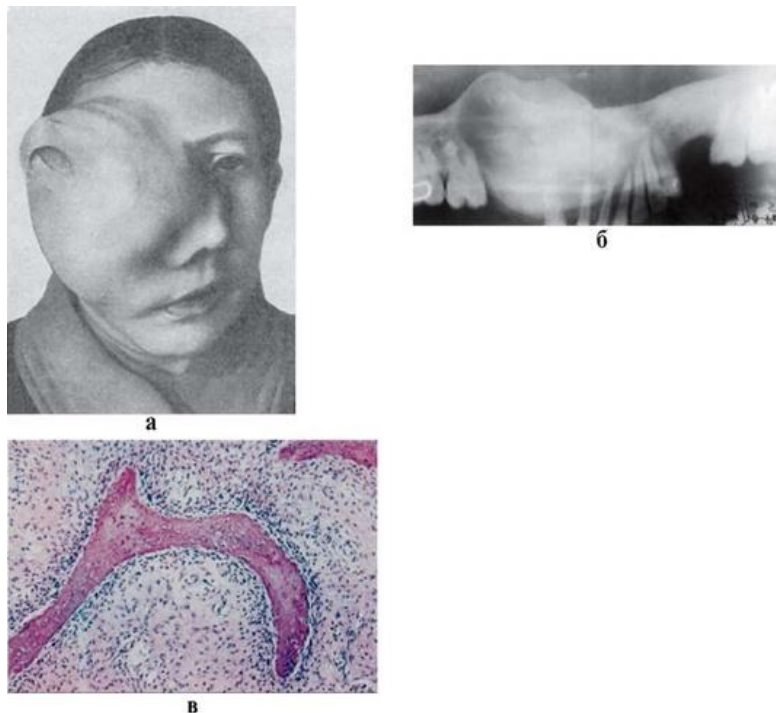


Рис. 27.28. Фиброзная дисплазия: а - увеличение объема костной ткани верхней челюсти с деформацией лица (из А.И. Струкова, В.В. Серова); б - деструкция костной ткани альвеолярного отростка в виде чередования мелких участков уплотнения и разрежения, картина «матового стекла», рентгенограмма (из И.С. Карапетяна и соавт.); в - разрастание клеточноволокнистой остеогенной ткани, строящей примитивные костные балочки (незавершенный остеогенез), которая замещает собой зрелую костную ткань челюсти. Трабекулы незрелой костной ткани имеют неправильные очертания, напоминая китайские иероглифы. Окраска гематоксилином и эозином

Херувизм

Херувизм (семейная поликистозная болезнь челюстей) - редкое семейное заболевание, разновидность фиброзной дисплазии с аутосомно-доминантным типом наследования. Выявляется в раннем детском возрасте. Характерно двустороннее увеличение челюстей и при распространении заболевания на верхнюю челюсть происходит оттягивание нижних век вниз, что приводит к приоткрыванию нижнего отдела склеры, в связи с этим создается впечатление, что ребенок смотрит в небо. Это и округлая форма лица придают заболевшим детям сходство с херувимом, отсюда и возникло название болезни. Рентгенологически выявляются множественные кистоподобные участки, образующиеся за счет резорбции костной ткани остеокластами. Рассасывание костной ткани может быть настолько интенсивным, что зубы теряют свою костную опору и выглядят как парящие в пространстве. Нарушается их развитие, они могут отсутствовать, смещаться или преждевременно выпадать.

Костные поражения бывают активными до 12 лет, а затем активность их снижается и с наступлением полового созревания процесс стабилизируется. Меняется и гистологическая картина заболевания. В активную стадию заболевания отмечают разрастание клеточной фиброволокнистой остеогенной ткани, образование кист в связи с лизисом костных балок остеокластами, множественные периваскулярные кровоизлияния, накопление фуксино-фильной субстанции. По мере стабилизации процесса в очагах поражения нарастает фиброз, уменьшается число остеокластов и активируется неоостео-огенез.

Кисты челюстных костей

Кисты с эпителиальной выстилкой возникают при спонтанной пролиферации одонтогенных эпителиальных остатков, сохранившихся внутри челюстей и десен. Кисты с эпителиальной выстилкой зубного происхождения называют одонтогенными. Такого рода кисты являются пороками развития и называются дизонтогенетическими или дисэмбриогенетическими. Гистологическое исследование удаленных кистозных образований обязательно, так как только морфологическое исследование позволяет уточнить гистогенез опухоли и определить объем хирургического вмешательства.

Одонтогенные кисты

Образование одонтогенных кист связано с пролиферацией эпителия в челюстях как сформированных зубов, так и их зачатков. Выделяют одонтогенные кисты дисэмбриогенетического характера и приобретенные (воспалительные).

К одонтогенным кистам дисэмбриогенетического характера относят фолликулярную, боковую периодонтальную, кисту прорезывания, десневую (гингивальную), десневую кисту младенцев (жемчужины Эпштейна). Паракератозную и ортокератозную кератокисты (примордиальную, первичную кисту) в настоящее время расценивают как кератокистозную одонтогенную опухоль.

К приобретенным одонтогенным кистам воспалительного генеза относится радикулярная (околокорневая) киста.

Неодонтогенные кисты

Неодонтогенные кисты, образование которых не связано с зубным эпителием, включают кисты дисэмбриогенетического характера, которые называют фиссуральными: киста резцового канала (носо-нёбного канала), глобуломак-силлярная (шаровидно-верхнечелюстная) и носогубная (носоальвеолярная) киста преддверия полости рта.

Указанные кисты, и одонтогенные, и неодонтогенные, являются **истинными кистами**.

К ложным кистам челюстных костей (костным кистам), носящим приобретенный характер, относят *аневризмальную* и *простую* (травматическую, геморрагическую, солитарную).

Кисты челюстных костей разного генеза обнаруживаются у людей разного возраста, в том числе и детского, с одинаковой частотой у лиц обоего пола.

Фолликулярная киста

Фолликулярная киста (киста непрорезывания, зубосодержащая киста) встречается чаще других дисэмбриогенетических кист. Развивается из эмалевого органа непрорезавшегося зуба второго премоляра и третьего моляра нижней челюсти, а также клыка и третьего моляра верхней челюсти. Нередко в полость кисты включена коронка непрорезавшегося зуба.

Различают **первичную** (образуется на ранней стадии развития эмалевого органа, поэтому зуб не развивается) и **зубосодержащую** фолликулярную кисту (образуется на поздней стадии и располагается вокруг коронки развитого или рудиментарного зуба). Киста как бы прикрепляется к зубу в месте соединения коронки и корня.

Характерно отсутствие одного из зубов в области локализации кисты, за исключением случая образования ее от сверхкомплектного зуба. Рентгенологически определяется очаг просветления костной ткани с четкими границами, иногда с непрорезавшимся зубом, коронка которого обращена в полость кисты. Стенка кисты состоит из 3 слоев: наружного слоя грубо-волокнутой соединительной ткани, бедной клетками и сосудами, местами гиалинизированной; среднего слоя рыхлой волокнутой

соединительной ткани, чрезвычайно богатой сосудами, лимфоидными и плазматическими клетками, нередко содержит вкрапления, а иногда и тяжи одонтогенного эпителия; внутреннего эпителиального слоя. Он представлен тонким многослойным плоским эпителием (толщиной в 2-3 слоя) без ороговения, базальные ряды которого состоят из цилиндрических клеток. Иногда присутствуют клетки, секретирующие слизь, или реснитчатые клетки. В инфицированных кистах эпителий часто слущен, внутренняя поверхность кисты представляет гранулярную ткань без эпителиальной выстилки. Если фолликулярную кисту не удалить, то она в процессе роста может достигнуть больших размеров и вызвать разрушение костной ткани челюсти и патологические переломы.

Латеральная (боковая) периодонтальная киста, киста прорезывания, десневая киста, десневые кисты младенцев

Латеральная (боковая) периодонтальная киста, киста прорезывания, десневая (гингивальная) киста, десневые кисты младенцев (жемчужины Эпштейна) характеризуются разными механизмами развития и локализации и имеют, как правило, однотипную микроскопическую картину: стенка кисты выстлана многослойным плоским эпителием с разной степенью ороговения.

Радикулярная киста

Радикулярная (околокорневая, корневая) киста - самая частая одонтогенная приобретенная киста, имеющая воспалительный генез и составляющая до 86% всех одонтогенных кист. Она морфогенетически связана с апикальным хроническим гранулематозным периодонтитом и формируется из кистогранулемы (см. раздел болезни пульпы и периапикальных тканей). Причинным зубом для радикулярной кисты может быть практически любой, как молочный, так и постоянный, пораженный кариесом и его осложнениями в любом возрасте. Радикулярные кисты в верхней челюсти встречаются в 2-3 раза чаще, чем в нижней. Увеличивается киста медленно (месяцы, а иногда годы) достигая в диаметре от 0,5 до 3 см и более. Рентгенологически характеризуется разрежением костной ткани округлой формы с четкими границами. В полость кисты обращен корень причинного зуба (рис. 27.29). Микроскопически стенка ее представлена фиброзной тканью разной толщины с воспалительной инфильтрацией, кристаллами холестерина, внутренняя поверхность выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием. В результате воспаления он может отсутствовать, и тогда внутренняя поверхность представлена грануляционной тканью (рис. 27.30).



Рис. 27.29. Рентгенограмма радикулярной (корневой) кисты. Разрежение костной ткани округлой формы с четкими границами с обращением корня причинного зуба в полость кисты

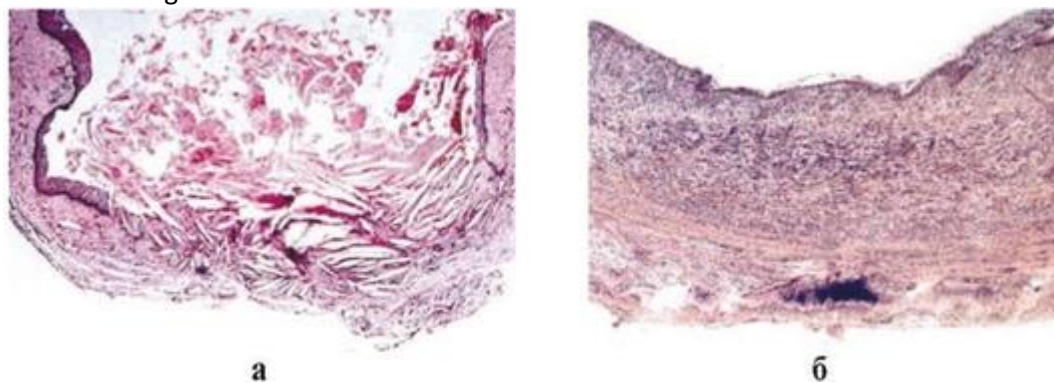


Рис. 27.30, а, б. Стенка радикулярной кисты. Слои стенки (снаружи внутрь): соединительнотканная капсула с петрификатами, грануляционная ткань с диффузным воспалительным инфильтратом, неороговевающий многослойный плоский эпителий. В полости кисты - тканевой детрит и кристаллы холестерина. Окраска гематоксилином и эозином

В период обострения воспаления эпителий, пролиферируя, образует сетевидные отростки в толщу стенки, что характерно именно для этой кисты. В наружных отделах, особенно у детей, встречаются очаги остеогенеза. В просвете кисты видна слегка опалесцирующая желтоватая жидкость, а при обострении воспаления - гной.

Неодонтогенные дисэмбриогенетические кисты

Неодонтогенные дисэмбриогенетические кисты (фиссуральные) связаны с нарушением эмбриогенеза лица. Это щелевые кисты, возникающие на верхней челюсти и выстланные различными видами эпителия.

Глобуломаксиллярная киста

Глобуломаксиллярную (шаровидно-верхнечелюстную) кисту с современных позиций принято рассматривать либо как кератокистозную одонтогенную опухоль, либо как боковую периодонтальную кисту, либо как радикулярную кисту. Она располагается в верхней челюсти между вторым резцом и клыком.

Ложные кисты челюстных костей

Ложные кисты челюстных костей (аневризмальная и простая посттравматическая) встречаются редко, они не имеют эпителиальной выстилки, развиваются, как правило, в нижней челюсти.

Кистообразование разной этиологии в челюстных костях имеет как *общие осложнения* (резорбцию, атрофию от давления костной ткани, что сопровождается деформацией челюстей и опасностью спонтанного перелома), так и *специфические* (в зависимости от этиологии кист). Так, радикулярная киста, взрывающаяся, как правило, в вестибулярную область, имеет тенденцию к нагноению, образованию свищей. При нередкой локализации в верхней челюсти в области зубов, корни которых проецируются в верхнечелюстную пазуху, киста может прилегать к ней, оттеснять ее или проникать в нее. Это может вести к развитию одонтогенного гайморита, а на нижней челюсти - к остеомиелиту. Нагноение радикулярных кист может осложниться развитием свищей, абсцессов и флегмон мягких тканей орофациальной области. В стенке кист могут развиваться одонтогенные опухоли доброкачественного (амелобластома и др.) или, реже, злокачественного характера.

БОЛЕЗНИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Важнейшие клинические синдромы при поражении слюнных желез - ксеростомия и сиалорея.

Ксеростомия (сухость во рту, «сухой синдром») обусловлена понижением или прекращением секреции слюнных желез. Результат - склонность к развитию кариеса, пародонтита, стоматита, глоссита, атрофии слизистой оболочки рта.

Сиалорея (птиализм, гиперсаливация) характеризуется увеличенным выделением слюны, развивается при острых воспалительных процессах в слизистой оболочке рта, прорезывании зубов, при плохо

пригнанных зубных протезах, беременности, а также при олигофрении, тяжелых формах шизофрении, эпилепсии и т.д.

Заболевания слюнных желез могут быть самостоятельными (слюннокаменная болезнь, опухоли) или являться проявлениями и осложнениями системных болезней (туберкулезный сиалоденит, цитомегаловирусная инфекция и т.д.).

Классификация болезней слюнных желез включает инфекции, травматические повреждения, обструктивные, аутоиммунные, опухолеподобные поражения и опухоли.

Инфекции слюнных желез

Инфекции слюнных желез (сиалоденит) подразделяют на бактериальные и вирусные, острые и хронические. Сиалоденит может быть самостоятельным (первичным) заболеванием, но чаще он является осложнением или проявлением другого заболевания (вторичным). Пути проникновения инфекции в слюнные железы: стоматогенный по протокам (восходящий интраканаликулярный), лимфогенный, гематогенный. Чаще поражаются околоушные железы, реже поднижнечелюстные и очень редко подъязычные.

К бактериальным относят острый гнойный, хронический и специфический сиалоденит.

Острый гнойный сиалоденит

Чаще бывает поражена околоушная железа (острый гнойный паротит). Причиной обычно являются *Staphylococcus aureus* и стрептококки группы А, которые попадают в слюнную железу по ее выводному протоку. Этому способствует пониженное слюноотделение или его прекращение, что может быть обусловлено нарушением водного баланса вследствие высокой температуры тела, приема мочегонных препаратов, голодания и т.д., наблюдаться после операций на органах брюшной полости.

Хронический сиалоденит

Хронический сиалоденит чаще развивается в поднижнечелюстной железе. Причинами являются обструкция (блокада) выводных протоков слюнных желез камнями при слюннокаменной болезни или стриктура протоков. Это приводит к повышенной чувствительности желез к ретроградному бактериальному инфицированию через выводной проток. При обострении развивается гнойное воспаление железы.

Осложнения и исходы

Гнойные сиалодениты могут осложниться флегмоной или абсцессом окружающих мягких тканей с развитием свищей, открывающихся наружу или в полость рта. В исходе заболеваний развивается выраженный в различной степени склероз или цирроз железы. Последний клинически напоминает опухоль (опухоль Кюттнера).

Специфический сиалоденит

Специфический сиалоденит может быть актиномикозным, туберкулезным, сифилитическим.

Вирусные сиалодениты

Вирусные сиалодениты вызывают вирусы Коксаки А и В, ЕСНО-вирусы, вирус Эпштейна-Барр, вирусы гриппа, парагриппа и др. Наибольшее значение имеют вирус эпидемического паротита, вызывающий эпидемический паротит (см. гл. «Детские инфекции») и цитомегаловирус (рис. 27.31).

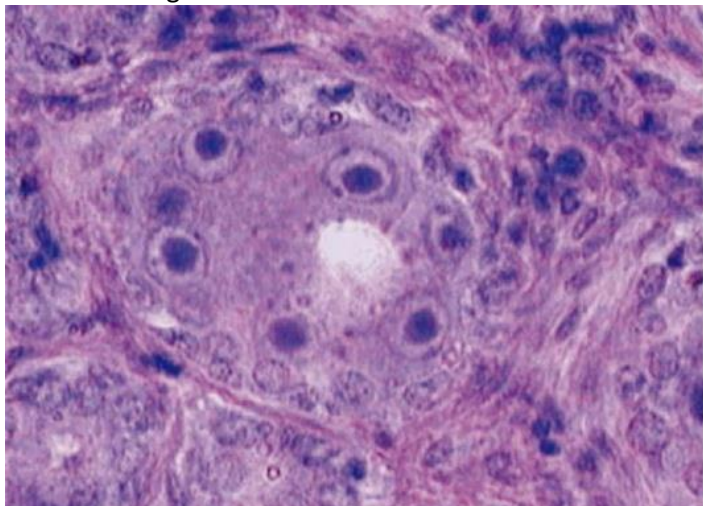


Рис. 27.31. Цитомегаловирусный паротит. Лимфомакрофагальная инфильтрация стромы и паренхимы слюнной железы, дистрофические изменения паренхиматозных клеток. Отдельные эпителиальные клетки протоков и паренхиматозных ацинусов значительно увеличены в размерах, некоторые - с крупными фиолетовыми ядерными и более мелкими базофильными цитоплазматическими включениями. Вокруг внутриядерных включений виден ободок просветления цитоплазмы, что придает клетке вид «совиного глаза» или «птичьего глаза» (цитомегаловирусные клетки). Окраска гематоксилином и эозином

Поражение слюнных желез ионизирующей радиацией

Эта патология относится к травматическим и ятрогенным повреждениям и наблюдается при лучевой терапии злокачественных новообразований области головы и шеи. К облучению особенно чувствительны серозные ацинусы околоушной железы. При этом в пораженных железах вначале развивается острая воспалительная реакция, приводящая затем к хроническому склерозирующему сиалодениту.

Обструктивные поражения

Эти повреждения возникают вследствие закупорки выводных протоков слюнной железы камнями, сдавлением опухолью, рубцом или воспалительным инфильтратом, перевязкой, изгибом. Известны 3 основных заболевания, вызываемых обструкцией: слюннокаменная болезнь (сиалолитиаз), мукоцеле, ретенционная киста.

Слюннокаменная болезнь

Слюннокаменная болезнь (сиалолитиаз) - хроническое заболевание слюнной железы, характеризующееся образованием слюнных камней в ее протоках. В большинстве случаев поражается поднижнечелюстная железа.

Камни могут быть единичными или множественными, состоят из солей кальция, в основном фосфатов, матрицей являются слущенные эпителиальные клетки, муцин. В их патогенезе имеют значение 3 фактора: застой секрета при дискинезии или обструкции протоков, сдвиг pH слюны в щелочную сторону (до 7,1-7,4) и увеличение ее вязкости, инфицирование выводного протока или самой железы. При сиалолитиазе часто развиваются **сиалодохит** (воспаление протока) и хронический сиаладенит. Больные при слюннокаменной болезни жалуются на припухание железы, приступообразные боли во время приема пищи (слюнная колика, связанная с нарушением оттока слюны).

Прогрессирует атрофия паренхимы пораженной железы с разрастанием соединительной ткани, нередко с плоскоклеточной или онкоцитарной метаплазией эпителия протока, а также с развитием кист.

Длительное течение сиалолитиаза приводит сначала к снижению, а затем к прекращению функции пораженной железы.

Мукоцеле

Мукоцеле (слизистая киста) - наиболее распространенное заболевание из обструктивных поражений слюнных желез, представляет собой кисту, содержащую слизь, обычно до 1 см диаметром, и является

следствием травматического повреждения протоков малых слюнных желез. Крупные мукоцеле дна ротовой полости называют ранулами.

Ретенционные кисты

Ретенционные кисты встречаются реже, чем мукоцеле. Они развиваются в результате кистозного расширения протока слюнной железы вследствие его обструкции слюнным камнем, внешним сжатием или изгибом.

Аутоиммунные заболевания слюнных желез

Аутоиммунные заболевания слюнных желез представлены синдромом Шегрена, характеризующимся триадой в виде сухого кератоконъюнктивита, ксеростомии и какого-либо из заболеваний аутоиммунной природы (ревматоидный артрит, склеродермия, СКВ и др.), и болезнью Шегрена с изолированным поражением слюнных желез, при котором обнаруживают антитела к эпителию их протоков (см. гл. «Ревматические болезни»).

Опухолеподобные поражения слюнных желез

К опухолеподобным поражениям слюнных желез относят сиалоаденоз (сиалоз), онкоцитоз, некротизирующую сиалометаплазию, доброкачественное лимфоэпителиальное поражение (болезнь Микулича) и лимфоэпителиальные кисты околоушных слюнных желез, сопутствующие ВИЧ-инфекции.

Сиалоаденоз

Сиалоаденоз (сиалоз) - рецидивирующее двустороннее увеличение околоушных, иногда и подчелюстных слюнных желез невоспалительной и неопухолевой природы. Это поражение связывают с гормональными нарушениями.

Характерны гипертрофия серозных ацинарных клеток, интерстициальный отек, атрофия исчерченных протоков. В исходе развивается липоматоз слюнных желез и ксеростомия.

Онкоцитоз

Онкоцитоз - онкоцитарная трансформация части или всех клеток долек и протоков слюнной железы (чаще околоушной).

Некротизирующая сиалометаплазия

Некротизирующая сиалометаплазия - заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся сочетанием ацинарного некроза и плоскоклеточной метаплазии эпителия протоков, преимущественно малых слюнных желез. Спонтанно регрессирует в течение 6-10 нед.

Доброкачественное лимфоэпителиальное поражение

Доброкачественное лимфоэпителиальное поражение (болезнь Микулича) характеризуется лимфоидноклеточным инфильтратом, замещающим железистую паренхиму долек слюнных желез, пролиферацией эпителиальных и миоэпителиальных клеток протоков с формированием эпителиомиоэпителиальных островков, замещающих внутридольковые протоки. Наблюдается, в частности, при синдроме Шегрена. Высок риск развития неходжкинской лимфомы или рака.

Лимфоэпителиальные кисты околоушных слюнных желез, сопутствующие ВИЧ-инфекции

Лимфоэпителиальные кисты околоушных слюнных желез, сопутствующие ВИЧ-инфекции выстланы многослойным плоским эпителием и содержат роговые массы. Расцениваются как проявление персистирующей генерализованной лимфаденопатии (поражение внутриорганов лимфатических узлов).

В околоушных слюнных железах встречаются также лимфоэпителиальные кисты, которые не сопутствуют ВИЧ-инфекции.

Опухоли слюнных желез

Эти опухоли составляют 1,5-4% новообразований человека. 64-80% эпителиальных опухолей локализируются в околоушной железе, 7-11% - в подчелюстной, менее 1% - в подъязычной, 9-23% - в

малых слюнных железах. Пик заболеваемости приходится на 6-7-е десятилетия, однако наибольшее количество плеоморфных аденом, мукоэпидермоидных и аци-ноклеточных карцином выявляют в 3-4-м десятилетиях. В современной международной гистологической классификации опухолей слюнных желез выделены более 20 нозологических форм их доброкачественных и злокачественных опухолей.

Доброкачественные опухоли слюнных желез

Они составляют 54-79%. Самой частой является плеоморфная аденома (50% всех опухолей).

Плеоморфная аденома

Плеоморфная аденома чаще возникает в околоушной железе, встречается в любом возрасте, но в основном в 50-60 лет, растет медленно и представляет безболезненное образование, которое может стать очень крупным, если не проводить лечение. Опухоль обычно имеет вид узла диаметром от 1 до 6-10 см, в большинстве случаев окруженного фиброзной капсулой различной толщины, хотя может расти и мультицентрически (с узлами сателлитами). Поверхность узлов чаще гладкая, реже бугристая. На разрезе ткань опухоли белесовато-желтого или серого цвета, с кистами и очагами кровоизлияний, нередко режется с трудом в связи с наличием участков хрящеподобной ткани (рис. 27.32). Гистологическое строение опухоли разнообразно. Условно, по преобладанию тех или иных структур, выделяют 3 гистологических варианта строения: **тубуляр-но-трабекулярный с выраженным миксоидным компонентом, с наличием хондро-идного компонента и солидный** (рис. 27.33).



Рис. 27.32. Плеоморфная аденома слюнной железы: а - плеоморфная аденома околоушной железы (наиболее типичная локализация); б - операционный материал: опухолевый узел, около 4 см диаметром, окружен фиброзной капсулой. Поверхность узла бугристая. За пределами капсулы основного узла - узелки - спутники (мультицентрический рост). На разрезе ткань опухоли желтовато-белого цвета, режется с трудом в связи с наличием участков хрящеподобной ткани. Местами опухоль мягкой консистенции, с очагами кровоизлияний и мелкими кистами. Опухолевый узел окружен фиброзной капсулой

Плеоморфная аденома с преобладанием миксоидного компонента нередко рецидивирует после удаления, так как ее тонкая капсула легко повреждается при оперативном вмешательстве. Кроме того, при операциях на околоушной слюнной железе велик риск повреждения лицевого нерва, что иногда ограничивает действия хирурга и делает объем операции менее радикальным. Рецидивы плеоморфной аденомы чаще имеют солидное строение и склонность к малигнизации.

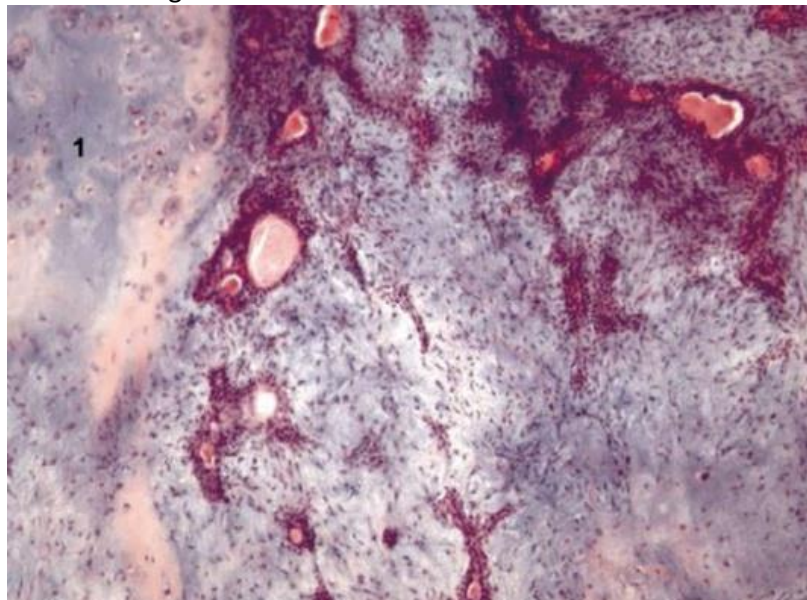


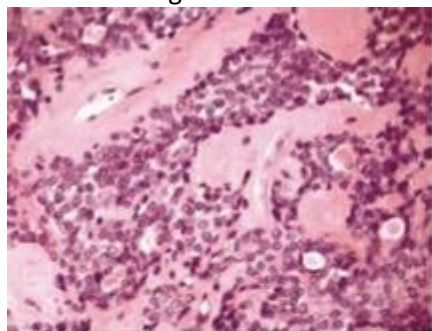
Рис. 27.33. Плеоморфная аденома околоушной слюнной железы. Опухоль представлена эпителиальными клетками, образующими трабекулы и протоковые структуры с отдельными кистозными образованиями, располагающиеся среди слизеподобного вещества. Встречаются хондроидные (хрящеподобные) структуры (1), много миоэпителиальных клеток, анастомозирующих между собой по типу сетевидных структур. Окраска гематоксилином и эозином

Миоэпителиальная аденома

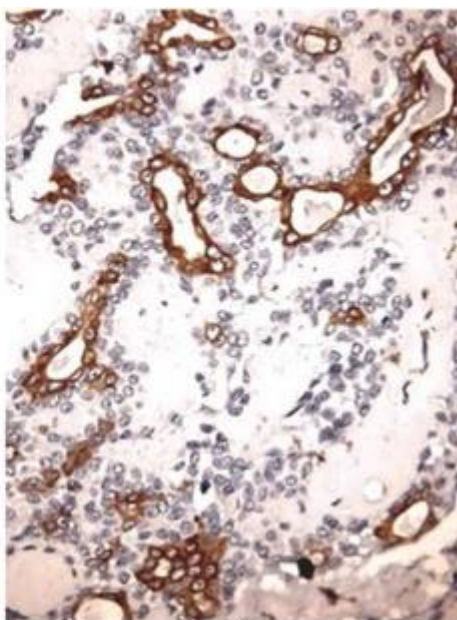
Миоэпителиальная аденома локализуется в основном в околоушной слюнной железе, чаще встречается у женщин в возрасте от 40 до 80 лет. Опухоль узловой формы, на разрезе представлена плотной белесоватой тканью. Состоит из веретенообразных, полигональных, плазмоцитоподобных и светлых клеток, формирующих анастомозирующие тяжи и солидные клеточные скопления, расположенные в миксоидном или гиалинизированном матриксе. Выделяют 3 варианта ее гистологического строения: ретикулярный с миксоидным компонентом, солидный и смешанный. Миоэпителиальная природа опухоли подтверждается иммуногистохимически положительной реакцией опухолевых клеток на цитокератин, актин гладких мышц и S-100-протеин (рис. 27.34).

Базально-клеточная аденома

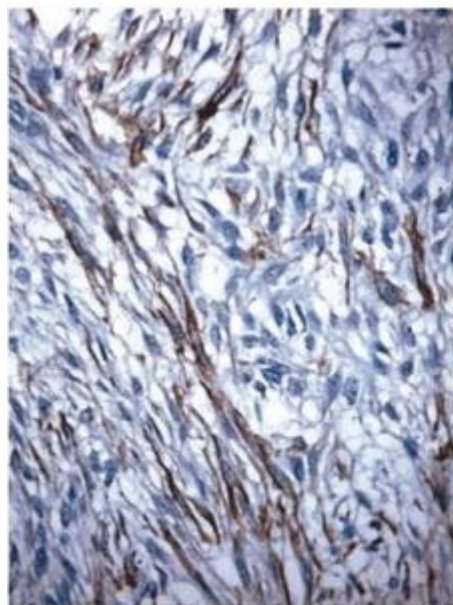
Базально-клеточная аденома в 80% случаев развивается в околоушной слюнной железе. Опухоль округлой формы, как правило, имеет капсулу, на разрезе серовато-белого цвета. Состоит из базалоидных клеток, образующих солидные структуры, тяжи, трабекулы, протоки и располагающихся в слабо развитой волокнистой строме. Различают 4 гистологических подтипа опухоли: солидный, трабекулярный, тубулярный и мембранозный.



а



б



в

Рис. 27.34. Миоэпителиальная аденома. Опухоль состоит из веретенообразных, полигональных, плазмоцитоподобных, светлых клеток, формирующих анастомозирующие тяжи и солидные клеточные скопления, расположенные в миксоидном или гиалинизированном матриксе (а). Экспрессия частью клеток цитокератина 7 (б) и гладкомышечного актина (в). а - окраска гематоксилином и эозином; б, в - иммуногистохимический метод (а, в - $\times 400$; б - $\times 200$) (препараты И.А. Казанцевой)

Опухоль Уортина

Опухоль Уортина (*аденолимфома, папиллярная аденолимфома*) встречается редко (6% всех опухолей слюнной железы), преимущественно у мужчин старше 40 лет. Представляет собой четко отграниченный инкапсулированный узел диаметром 2-5 см, иногда бывает двусторонней, на разрезе бледно-серого цвета с множеством мелких, щелевидных или крупных кист, заполненных серозным содержимым. Гистологически представлена железистыми структурами и кистозными образованиями, выстланными двойным слоем клеток, похожих на эпителий слюнных трубок (рис. 27.35).

Онкоцитома

Онкоцитома (онкоцитарная аденома, оксифильная аденома) - редкая опухоль слюнных желез, возникает преимущественно в околоушной железе, представлена дифференцированными эпителиальными клетками истощенного протока.

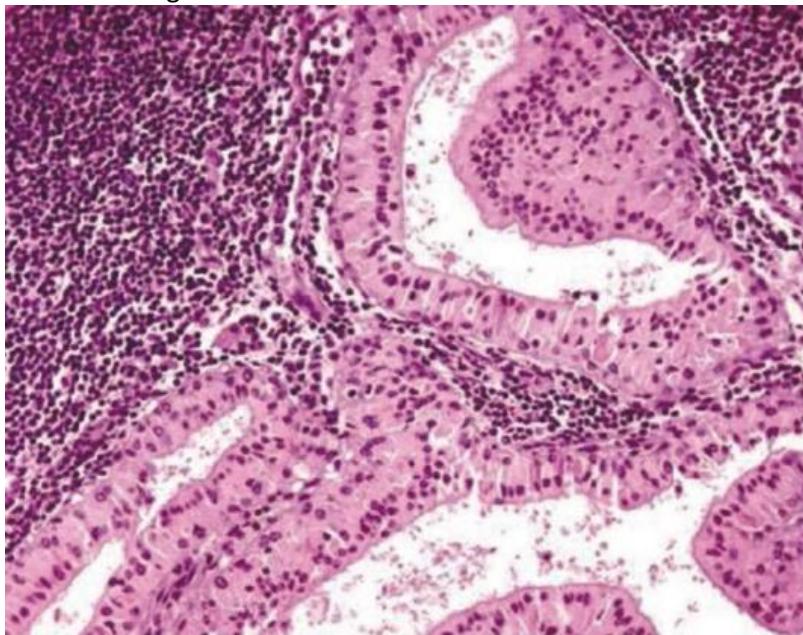


Рис. 27.35. Папиллярная цистаденолимфома (опухоль Уортина). Железистые структуры и кистозные образования выстланы двойным слоем клеток, похожих на эпителий слюнных трубок. Цитоплазма клеток эозинофильная, зернистая (сходны с онкоцитами). Клетки внутреннего слоя имеют цилиндрическую форму с апикальным расположением гиперхромного ядра. Встречаются слизистые клетки и очаги плоскоклеточной метаплазии. В крупных кистах - сосочковые выросты эпителия. В строме - диффузный лимфоцитарный инфильтрат с формированием лимфоидных фолликулов. Окраска гематоксилином и эозином (препарат И.А. Казанцевой)

Злокачественные эпителиальные опухоли слюнных желез (карцинома, рак)

Эти опухоли составляют 21-46%. Наиболее частой злокачественной опухолью является мукоэпидермоидная карцинома.

Мукоэпидермоидная карцинома

Мукоэпидермоидная карцинома (мукоэпидермоидный рак) встречается на 5-6-м десятилетиях жизни, чаще у женщин. По локализации на первое место выходит околоушная слюнная железа. Узлы опухоли округлые или овальные, бугристые, диаметром от 1,5 до 4 см, часто спаяны между собой, на разрезе желтоватого или сероватого цвета с коричневыми прослойками, множественными кистами. Редко инкапсулирована, либо тонкая капсула не полностью сформирована. Консистенция варьирует от мягкой до каменистой, причем плотные малоподвижные узлы обычно оказываются низкодифференцированными при гистологическом исследовании.

Низкодифференцированные варианты опухоли отличаются выраженным полиморфизмом, патологическими митозами, резким гиалинозом стромы, кисты в них обнаруживают с трудом, клетки, секретирующие слизь, единичны. Умеренно дифференцированные - с небольшими участками клеточного полиморфизма, микрофокусами некроза, очаговым гиалинозом. Высокодифференцированные - без клеточного полиморфизма, некрозов, митозы отсутствуют, гиалиноз стромы мелкоочаговый, много макрокист и клеток, секретирующих слизь. Для верификации слизи используют гистохимические реакции (PAS-реакцию, окраску по Крейбергу) (рис. 27.36).

Прогноз зависит прежде всего от радикальности хирургического удаления опухоли и затем уже от степени ее дифференцировки и глубины инвазии.

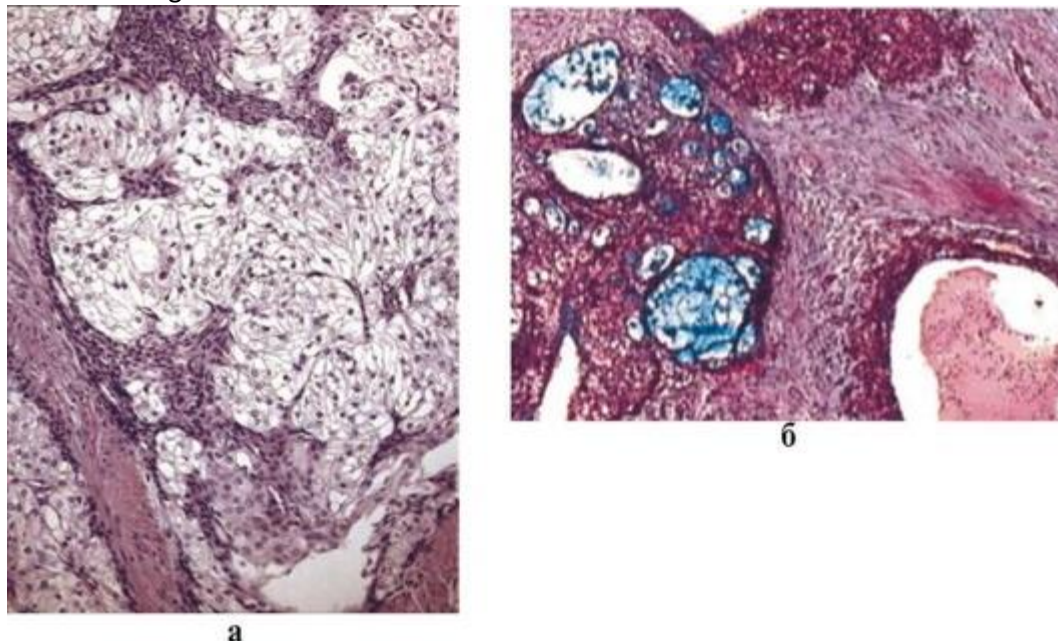


Рис. 27.36. Мукоэпидермоидный рак. Опухоль представлена эпидермоидными клетками с большой примесью клеток, секретирующих слизь, популяция промежуточных клеток минимальна, присутствуют как микро-, так и макрокисты. Мелкоочаговый гиалиноз стромы. Клеточный полиморфизм, некрозы и митозы выражены умеренно (умеренно дифференцированный рак). Окраска по Крейбергу (б) выявляет микрокисты со слизью, отдельные, ее секретирующие клетки. а - окраска гематоксилином и эозином (препарат И.А. Казанцевой); б - окраска по Крейбергу (а, б - $\times 100$)

Аденокистозная карцинома

Аденокистозная карцинома (цилиндромы) составляет от 1,2 до 10% всех злокачественных опухолей слюнных желез и является второй по частоте их карциномой. Преимущественная локализация - нёбные малые слюнные железы и околоушная железа. Встречается чаще у женщин в возрасте 60-70 лет, растет медленно, но рано отмечается периневральная инвазия с болевым синдромом. Опухоль представлена плотными узлами диаметром от 1 до 5 см, на разрезе серовато-желтая, с нечеткими границами. По гистологическому строению выделяют 3 варианта: криброзный, тубулярный и солидный. Для криброзного характерно образование опухолевыми клетками решетчатых структур из-за наличия среди них множества кист, выстланных атипичными клетками протокового эпителия. Между кистами располагаются миоэпителиальные клетки. Протоки и кисты содержат PAS-положительное вещество. Тубулярный представлен протокоподобными структурами с PAS-положительным секретом, эпителиальными трабекулами, окруженными гиализированной стромой. Солидный отличается обширными полями, состоящими из мелких, кубовидных или овальных эпителиальных клеток с гиперхромными ядрами, с митозами; редкими криброзными структурами, часто с центральным некрозом. Строма развита слабо.

Опухоль агрессивна, метастазы могут выявляться спустя много лет после ее удаления. Неблагоприятным прогностическим признаком считается 30% и более солидного компонента.

Ациноклеточная карцинома

Ациноклеточная карцинома может развиваться в любых слюнных железах и любом возрасте. Встречается гораздо реже мукоэпидермоидной карциномы. Отличается медленным ростом, часто инкапсулирована, плотноэластической консистенции, диаметр обычно не превышает 1 см. Опухоль представлена солидными, цистопапиллярными и фолликулярными структурами с мелкими кистами, преобладают ацинарные структуры с характерной базофильной зернистостью цитоплазмы клеток, хотя описаны опухоли с незернистыми и светлыми клетками. Выделяют солидный, микрокистозный, папиллярный, кистозный и фолликулярный варианты гистологического строения, но они не имеют прогностического значения.

Прогноз зависит от выраженности инвазии и радикальности операции. Характерно гематогенное метастазирование в легкие в непредсказуемые сроки развития и роста опухоли.

Полиморфная аденокарцинома низкой степени злокачественности

Полиморфная аденокарцинома низкой степени злокачественности чаще локализуется в небных малых слюнных железах, представляет собой неин-капсулированный дольчатый узелок, диаметром около 2 см, нередко сопровождается изъязвлением слизистой оболочки, обладает инфильтрирующим ростом, но крайне редко метастазирует. Гистологически - полиморфная опухоль дольчатого, папиллярного или папиллярно-кистозного строения, часто с криброзными, трабекулярными и мелкими протокоподобными структурами.

Миоэпителиальная карцинома

Миоэпителиальная карцинома составляет менее 1% всех новообразований слюнных желез. Отличается уницентрическим, реже - мультицентрическим ростом, в случаях с инвазивным ростом может достигать больших размеров. Частично инкапсулирована, встречается периневральная и сосудистая инвазия. В 10-20% случаев наблюдений опухоль метастазирует в лимфатические узлы шеи, отдаленные метастазы встречаются редко. Гистологически - высокодифференцированная карцинома, состоит в классических случаях из 2 типов клеток (эпителиальных и миоэпителиальных), формирующих двухслойные протокоподобные структуры. Выделяют 3 гистологических варианта: тубулярный, солидный (преимущественно светлоклеточный или миоэпителиальный) и склерозирующий, с гиалинозом стромы.

Карцинома в плеоморфной аденоме

Карцинома в плеоморфной аденоме составляет 1,5-6% всех опухолей слюнных желез и 15-20% среди их злокачественных новообразований. Гистологически до 35% таких опухолей имеют строение аденокистозной карциномы, до 25% мукоэпидермоидной карциномы или недифференцированной карциномы, до 15-20% - аденокарциномы. Все варианты характеризуются наличием некрозов, кровоизлияний, гиалиноза стромы.

Контрольные вопросы

1. Назовите наиболее частые пороки развития орофациальной области и дайте им клинικο-морфологическую характеристику.
2. Назовите общие и местные факторы, способствующие развитию кариеса.
3. Укажите стадии развития кариеса эмали и дентина и дайте им клинικο-морфологическую характеристику.
4. Дайте характеристику реактивным изменениям пульпы зуба при кариесе.
5. Объясните патогенез и морфогенез поражения зубов и костной ткани при флюорозе.
6. Назовите основные клинικο-морфологические формы пульпита и дайте им характеристику.
7. Укажите осложнения апикального периодонтита.
8. Представьте характеристику одонтогенной инфекции.
9. Назовите общие и местные факторы, способствующие развитию болезней пародонта.
10. Назовите клинικο-морфологические формы гингивита и дайте им характеристику.
11. Назовите клинικο-морфологические формы пародонтита и дайте им характеристику.
12. Представьте клинικο-морфологическую характеристику пародонтом.
13. Назовите предраковые поражения и заболевания слизистой оболочки рта и дайте им клинικο-морфологическую характеристику.
14. Назовите клинικο-морфологические формы воспалительных заболеваний челюстных костей и дайте им характеристику.

15. Назовите наиболее частые одонтогенные опухоли челюстных костей и дайте им клинικο-морфологическую характеристику.
16. Перечислите основные опухолеподобные заболевания челюстных костей и дайте им клинικο-морфологическую характеристику.
17. Назовите наиболее частые кисты челюстных костей и дайте им клинικο-морфологическую характеристик.
18. Назовите клинικο-морфологические формы воспалительных и об-структивных заболеваний слюнных желез и дайте им характеристику.
19. Назовите наиболее частые доброкачественные и злокачественные опухоли слюнных желез и дайте им клинικο-морфологическую характеристику.

Список литературы

- Борк К., Бургдорф В., Хеде Н.* Болезни слизистой оболочки полости рта и губ. Клиника, диагностика и лечение. Атлас и руководство / пер. с нем. - М.: Мед. лит., 2011. - 448 с.
- Виноградова Т.Ф.* Атлас по стоматологическим заболеваниям у детей. - М.: Мед. лит., 2010. - 168 с.
- Клатт Э.К.* Атлас патологии Роббинса и Котрана / пер. с англ. под ред. О.Д. Мишнёва, А.И. Щёголева. - М.: Логосфера, 2010. - 544 с. *Ласкарис Дж.* Лечение заболеваний слизистой оболочки рта: руководство для врачей / пер. с англ. - М.: Медицинское информационное агентство, 2006. - 304 с. *Пальцев М.А., Зайратьянц О.В., Кононов А.В., Рыбакова М.Г.* Патологическая анатомия: руководство к практическим занятиям для стоматологических факультетов: учеб. пособие. - М.: Медицина, 2009. - 592 с. Патологическая анатомия: атлас: учеб. пособие / под общ. ред. О.В. Зайратьянца. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 472 с. Патологическая анатомия: атлас: учеб. пособие / под общ. ред. О.В. Зайратьянца. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 960 с. Патологическая анатомия: национальное руководство / под ред. М.А. Пальцева, Л.В. Кактурского, О.В. Зайратьянца. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. Патологическая анатомия: руководство к практическим занятиям: учеб. пособие / под ред. О.В. Зайратьянца, Л.Б. Тарасовой. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 696 с. Патологическая анатомия: учеб. пособие к практическим занятиям. Стоматологический факультет. Часть I. Общая патологическая анатомия (общий курс). Часть II. Частная патологическая анатомия (частный курс) / под ред. О.В. Зайратьянца. - 2-е изд., перераб. и доп.: М.: ГЭОТАР-Медиа, ООО «Новик», 2012. - Часть I. - 296 с. Часть II. - 387 с. *Цветкова-Аксамит Л.А., Арутюнов С.Д., Петрова Л.В., Перламутров Ю.Н.* Заболевания слизистой оболочки рта и губ: учеб. пособие. - 4-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2014. - 208 с. *Kumar V., Abbas A.K., Astor J.C.* Robbins Basic Pathology // International Edition; with STUDENT CONSULT Online Access. - 9th ed. - Elsevier Science, 2013. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* / Eds R.S. Cotran, V. Kumar, T. Collins. - 7th ed. - Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Elsevier Inc., 2004.