

---

# РУКОВОДСТВО

---



---

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ  
АНАТОМИЯ  
БОЛЕЗНЕЙ  
ПЛОДА И РЕБЕНКА**

---

«МЕДИЦИНА»

# ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПЛОДА И РЕБЕНКА

---

РУКОВОДСТВО  
ДЛЯ ВРАЧЕЙ

в 2 томах  
Том 1

Под редакцией  
Т.Е.Ивановской и Л.В.Леоновой

Издание второе,  
переработанное и дополненное



МОСКВА МЕДИЦИНА  
1989

ББК 52.5

ББК 57.33

П20

УДК 618.33+616-053.31/-091 (035)

**А. А. БИРКУН**, проф.; **В. В. ВЛАСЮК**, д-р мед. наук; **П. С. ГУРЕВИЧ**, проф.;  
**А. Ф. ЕРЕМЕЕВА**, канд. мед. наук; **Т. Е. ИВАНОВСКАЯ**, проф.; **В. С. КАЛИНИН**,  
канд. мед. наук; **Л. П. КАТАСОНОВА**, канд. мед. наук; **Г. И. ЛАЗЮК**, чл.-кор. АМН  
СССР; **Л. В. ЛЕОНОВА**, канд. мед. наук; **А. П. МИЛОВАНОВ**, д-р мед. наук;  
**Л. Я. ПОКРОВСКАЯ**, канд. мед. наук; **М. М. СЕГЕЛЬМАН**, канд. мед. наук;  
**А. Ф. СОРОКИН**, канд. мед. наук; **А. Г. ТАЛАЛАЕВ**, канд. мед. наук;  
**В. П. ТУМАНОВ**, д-р мед. наук; **Н. А. ЧЕРНЯВСКАЯ**.

*Рецензент Н. К. Пермяков, чл.-кор. АМН СССР*

**Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. Руководство для врачей в 2 т. Т. 1./А. А. Биркун, В. В. Власюк, П. С. Гуревич и др.; Под ред. Т. Е. Ивановской, Л. В. Леоновой. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1989, 384 с.: ил. — ISBN 5—225—01620—0.**

В первом томе руководства (первое издание вышло в 1981 г.) изложены особенности общих патологических процессов у детей, пренатального периода, пороки развития. Подробно освещены внутриутробные инфекции, патология последа, асфиксия и гипоксия плода и новорожденного, гемолитические и геморрагические заболевания, патология новорожденных, а также опухоли, болезни сердца, сосудов, органов дыхания, пищеварения.

Для патологоанатомов, педиатров и инфекционистов.

П 4108170000—274  
039(01)—89 162—89

ББК 52.5  
ББК 57.33

*Руководство*

**Патологическая анатомия болезней плода и ребенка**

*В 2 томах. Том 1*

Зав. редакцией **Ю. В. Махотин**. Научный редактор **Н. Д. Скуба**. Редактор **Н. Н. Котельникова**. Художественный редактор **С. М. Лымина**. Технический редактор **Э. А. Романова**. Корректор **Л. А. Сазыкина**. Мл. редактор **Н. Ф. Евдощук**.

ИБ 5180

Сдано в набор 17.02.89. Подписано к печати 19.05.89. Формат бумаги 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага тип. № 1. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 24,0. Усл. кр.-отт. 24,0. Уч.-изд. л. 26,31. Тираж 33 000 экз. Заказ 907. Цена 1 р. 80 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», 101000, Москва, Петровверигский пер., 6/8.

Московская типография № 11 Госкомпечати СССР. Москва, 113105, Нагатинская, 1.

ISBN 5—225—01620—0

© Издательство «Медицина», Москва, 1981

© Издательство «Медицина», Москва, 1989 с изменениями

## ОТ АВТОРОВ

Первое издание руководства вызвало большой интерес не только патологоанатомов, но и других врачей-педиатров. Несмотря на довольно большой тираж первого издания руководства, оно стало библиографической редкостью. На проведенной в 1982 г. читательской конференции книга «Патологическая анатомия болезней плода и ребенка» получила положительную оценку, было высказано пожелание о переиздании этого руководства с описанием большего числа нозологических форм болезней, увеличении объема и тиража.

Пожелания широкого круга читателей, а также появившиеся новые данные в области патологической анатомии отдельных заболеваний детского возраста побудили нас переработать и дополнить руководство с точки зрения современных требований медицинской науки и практики. Авторский коллектив второго издания руководства был расширен, титульное редактирование осуществлено проф. Т. Е. Ивановской и канд. мед. наук Л. В. Леоновой.

Редакторы руководства выражают искреннюю благодарность канд. мед. наук Л. П. Катасоновой и канд. мед. наук И. Н. Волощук, оказавшим большую помощь при подготовке книги к переизданию.

В заключение хотим почтить память проф. Б. С. Гусман, титульного редактора первого издания руководства. Детская патологическая анатомия в связи с кончиной Беллы Соломоновны понесла тяжелую утрату. Мы потеряли компетентного специалиста, доброжелательного человека и друга.

## ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Основоположником изучения патологической анатомии болезней детского возраста в нашей стране был выдающийся советский ученый академик АМН СССР М. А. Скворцов, создавший руководство по патологической анатомии важнейших заболеваний детского возраста, первое издание которого вышло в 1936 г. В этом руководстве впервые в отечественной литературе была блестяще описана с клинико-анатомических позиций патологическая анатомия инфекционных болезней у детей, которые в то время были основной причиной детской смертности. При создании многотомного руководства по патологической анатомии (1960 г.) эти материалы, дополненные результатами исследований, выполненных учениками М. А. Скворцова (В. М. Афанасьевой, Е. Н. Тер-Григоровой, Т. Е. Ивановской, Е. К. Жуковой), были изданы в отдельном III томе под его редакцией.

В связи с достижениями отечественной медицины и, в частности, педиатрии резко изменился профиль детской заболеваемости и смертности, что вызвало настоятельную необходимость освещения патологической анатомии болезней неинфекционной этиологии. С этой целью в 1981 г. было предпринято издание двухтомного руководства по патологической анатомии болезней плода и ребенка под редакцией Т. Е. Ивановской и Б. С. Гусман, в котором впервые обобщались данные о патологической анатомии основных нозологических форм заболеваний, встречающихся в перинатологии и педиатрии. Эта книга была высоко оценена специалистами и стала их настольным пособием.

Дальнейшее укрепление детской патологоанатомической службы страны, ее централизация, развитие научных исследований по проблеме «Патологическая анатомия болезней плода и ребенка» привели к необходимости переиздания указанного руководства. Предлагаемое читателю новое издание существенно переработано с учетом современных достижений медицины и дополнено новыми главами.

Важно, что руководство начинается с основополагающей главы, посвященной особенностям общих патологических процессов у детей, которая дает возможность правильно оценить все изменения, возникающие при отдельных заболеваниях. Кроме того, введены новые главы об изолированных пороках развития, расстройствах мозгового кровообращения и патологии, обусловленной терапией в перинатальном периоде, вирусных и вирусно-бак-

териальных пневмониях, дифтерии, скарлатине, туберкулезе, простом герпесе, синдроме внезапной смерти в детском возрасте. Введение в руководство этих глав повышает его информативность и ценность для широкого круга читателей.

Руководство создано коллективом авторов, являющихся ведущими специалистами в области патологической анатомии болезней детского возраста, под титульным редактированием проф. Т. Е. Ивановской и канд. мед. наук Л. В. Леоновой.

На современном этапе переиздание руководства по патологической анатомии болезней плода и ребенка является особенно актуальным, так как вносит определенный вклад в решение стоящей перед советским здравоохранением важной задачи по снижению перинатальной и детской смертности. Несомненно, что второе издание этой книги будет встречено со столь же большим интересом и одобрением, как и первое.

Академик АМН СССР  
Д. С. САРКИСОВ

## ОСОБЕННОСТИ ОБЩИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Основные сдвиги, возникающие у высших организмов в ответ на различные раздражители, вызывающие нарушение параметров гомеостаза по сравнению с нормальными колебаниями его констант, являются патологическими. По существу указанные патологические сдвиги, выработавшиеся в процессе длительной эволюции видов, являются приспособительными реакциями, так как направлены на выравнивание утраченного гомеостаза [Давыдовский И. В., 1969].

Термин «гомеостаз» (от греч. *homios* — одинаковый, *stasis* — состояние) соответствует представлению о постоянстве внутренней среды, выработавшейся у высших организмов в процессе эволюции. Гомеостаз конкретно выражается в определенных числовых константах, отражающих функциональное состояние различных органов и всего организма в целом. Константы нестабильны и подвержены колебаниям в определенных пределах. Предел этих колебаний отражает нормальное состояние организма, иначе говоря, его гомеостаз. Колебания констант гомеостаза зависят от функционального состояния органа (покоя или активной деятельности), суточных и сезонных ритмов, различных состояний организма (беременность, роды, половой цикл и др.), среди которых наибольшие значения имеют возрастные особенности. На колебания констант влияет внешняя среда во всем ее многообразии. Любой осуществляющийся в живом организме процесс имеет свое структурное выражение, свой материальный субстрат. Поэтому вполне правомочно говорить о материальном субстрате гомеостаза в организме, включая в это понятие все видовые, возрастные, фено- и генотипические особенности с их колебаниями в пределах определенных морфологических констант.

У детей морфология патологических процессов (нарушений гомеостаза) отражает возрастные особенности, непосредственно связанные с постоянно идущими процессами роста и развития ребенка. Поэтому первой закономерностью, от которой зависят особенности патологических процессов у детей, является их возникновение на фоне постоянных процессов роста и развития.

Так как процессы роста и развития в свою очередь могут нарушаться под влиянием генетически обусловленных факторов и воздействий среды, второй закономерностью, характеризующей особенности патологических процессов у детей, является **очень**

частое развитие их на фоне врожденных пороков развития (ВПР).

В настоящее время по данным патологической эмбриологии установлено, что чем выше митотическая активность развивающегося органа, тем он чувствительнее к различным внешним воздействиям. Пик митотической активности органа получил название «терминационного тератологического периода» [Дыбан А. П., 1959; Светлов П. Г., 1960; Кулаженко В. А., 1976]. Самая высокая митотическая активность всего организма наблюдается в период имплантации и плацентации зародыша. Третья закономерность, отражающая особенности патологических процессов у детей, заключается в том, что чем ближе возраст ребенка к внутриутробному периоду с самой высокой митотической активностью тканей формирующегося зародыша, тем выше его чувствительность к влияниям среды и тем легче у него возникают патологические сдвиги гомеостаза.

Способность выравнивать гомеостаз осуществляется у выших организмов регуляторами — нервной, эндокринной и иммунной системами. Системы-регуляторы у новорожденного и ребенка первых лет жизни также находятся в периоде роста и развития. Следовательно, их незрелость отражается на способности выравнивания гомеостаза при его патологических сдвигах. Из этого следует четвертая закономерность патологических процессов, заключающаяся в том, что любой детский организм является менее устойчивым по отношению к различным воздействиям среды вследствие незрелости систем, регулирующих его гомеостаз.

Общий биологический закон Геккеля «онтогенез повторяет филогенез» является действительным также применительно к развитию общих патологических процессов.

Постепенное совершенствование в филогенезе такого сложного приспособительного ответа организма на внешние раздражители, каким является воспаление, было в свое время блестяще показано И. И. Мечниковым, впервые сформулировавшим представление о так называемой сравнительной патологии. Наблюдаемая И. И. Мечниковым закономерность постепенного совершенствования воспалительной реакции, начиная с простейших многоклеточных организмов и кончая позвоночными, повторяется при развитии человеческого зародыша не только в отношении воспаления, но и в отношении других патологических процессов. Так, на самых ранних этапах развития зародыш человека отвечает на воздействие среды изменениями основного процесса, характеризующего живой организм, т. е. возникновением нарушений метаболизма в виде дистрофических изменений вплоть до развития некроза или гибели зародыша. По мере созревания зародыша постепенно появляются более сложные ответные реакции, такие как расстройства кровообращения, регенераторные и компенсаторно-приспособительные процессы, воспаление, иммунные реакции. Каждый из указанных выше процессов по мере со-



зрения организма будет отличаться рядом частных особенностей, присущих данному конкретному процессу.

К сожалению, в имеющейся литературе уделяется мало внимания вопросу об особенностях общих патологических процессов у детей.

Многолетние наблюдения за морфологией болезней детского возраста позволили нам выявить некоторые, вероятно неполные, данные об особенностях патологических процессов у детей, которые мы излагаем в данной главе.

## **АЛЬТЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ (ДИСТРОФИЯ, НЕКРОЗ)**

Так как **дистрофические процессы** представляют собой морфологическое выражение нарушений обмена, их этиология, механизм развития, локализация, характер и исход тесно связаны с биохимическими особенностями белкового, водно-солевого, липидного, углеводного обмена у детей. Основной особенностью белкового обмена у них является преобладание процессов синтеза белков над процессами катаболизма. Показано, что в антенатальном периоде и на 1-м году жизни содержание в тканях ДНК очень высокое, что косвенно свидетельствует о высокой напряженности синтеза белков в эти периоды [Ермолаев М. В., Вельтищев Ю. В., 1983]. Как известно, центральным органом усвоения аминокислот, конечного продукта гидролиза белков, является печень, в которой происходят все процессы обмена аминокислот. У детей они протекают очень интенсивно, а содержание белка в печени в 2 раза превышает такое у взрослых. В то же время вследствие незрелости регуляции обмена аминокислот у всех новорожденных наблюдается транзиторная недостаточность обмена некоторых аминокислот (фенилаланина, тирозина и таурина). Кроме того, у детей преобладают гидрофильные белки, что соответственно отражается на структуре тканей ребенка.

Помимо высокой синтетической способности, одной из основных особенностей обмена белков в детском возрасте является наличие высокой степени постоянства биохимической структуры белковых соединений, нарушение которой можно наблюдать лишь как результат генотипических повреждений. При этом генетически обусловленные нарушения белкового, а также и других типов обмена, почти как правило, касаются нарушений процессов катаболизма, а не синтеза.

Приобретенное образование аномальных белков в виде амилоида у детей, особенно в раннем возрасте, почти не встречается. Такую мезенхимальную приобретенную белковую дистрофию можно наблюдать лишь в единичных случаях при заболеваниях иммунопатологического характера (ревматоидный артрит) или при длительных процессах с распадом тканей у детей старшего возраста, что наблюдалось изредка до появления антибактериальной терапии при хронических язвен-

ных постдизентерийных колитах, хронических пневмониях с гнойными бронхоэктазами, туберкулезе. Наряду с этим может иметь место задержка созревания процессов синтеза белков. Так, при врожденных пороках развития в амниотической жидкости наблюдается значительное повышение уровня фетопротеинов ( $\alpha$ -фетопротеина) в последние месяцы беременности. Самый высокий их уровень наблюдается в конце I триместра беременности [Вельтищев Ю. Е., 1983].

Другие белковые мезенхимальные дистрофии встречаются у детей школьного возраста в виде мукоидного набухания и фибриноиды стромы и стенок сосудов при ревматических заболеваниях. Их механизм не отличается от такового у взрослых. Исход зависит от характера самого ревматического заболевания. Системный фибриноид и гиалиноз сосудов наблюдаются при различных болезнях сосудистой системы даже у детей раннего возраста и у плодов: при диабетической фетопатии, нодозном париартериите, диабете, болезни Кавасаки. Своеобразный дистрофический процесс в эластических волокнах наблюдается у детей грудного возраста преимущественно в аорте, артериях эластического типа при такой редкой патологии, как генерализованный кальциноз сосудов. В таких случаях эластические волокна фрагментируются, распадаются и подвергаются обызвестлению. Исход заболевания неблагоприятный (см. ниже).

Паренхиматозная приобретенная белковая дистрофия — наиболее частый вид белковой дистрофии у детей, наблюдаемый в печени, почках, миокарде. Механизм ее связан с процессами гидратации (набухания) — так же, как и у взрослых, что встречается у плодов, новорожденных при внутриутробной гипоксии, асфиксии новорожденных, у детей с острыми инфекционными заболеваниями. Этот процесс носит обратимый характер. Реже у детей отмечается ацидофильная и гиалиновокапельная дистрофия в гепатоцитах, нефротелии, кардиомиоцитах, ганглиозных клетках ЦНС. Патогенез связан с процессами дегидратации вплоть до денатурации белка и частичной или полной гибели цитоплазмы или всей клетки. С этим процессом связано образование телец Каунсилмена и Маллори в гепатоцитах, наблюдаемое в нефротелии при тяжелом нефротическом синдроме, в остальных клетках при вирусных инфекциях. Исход зависит от объема поражения клеток и способности органа к регенерации.

Нарушения обмена нуклеопротеидов часто наблюдаются в виде мочекислотного инфаркта у новорожденных, а также в ходе лечения острого лейкоза у детей. Патогенез мочекислотного инфаркта связан с потерей после родов азотистых шлаков и воды, что приводит к повышению их концентрации в моче и выпадению солей мочевой кислоты в прямых канальцах вместе с протеинами и мукополисахаридами, которые в редких случаях могут служить органической основой для образования камней

почек. Мочекислый инфаркт новорожденных проявляется в виде желтоватых лучистых полос, располагающихся в мозговом веществе и сосочках почек. Гистологически прямые канальцы выполнены микросферолитами мочевой кислоты, выявляющимися особенно хорошо при окраске по Шульцу—Шмидту. При лечении острым лейкозе патогенез мочекислого инфаркта связан с гиперурикемией как следствием распада бластных клеток под влиянием химиотерапии. Массивное выпадение солей мочевой кислоты в прямых канальцах почек при остром лечении лейкозе может приводить к развитию острой почечной недостаточности [Леонова Л. В., 1974]. Изменения в почках сходны с таковыми при мочекислом инфаркте новорожденных, но более распространенные.

Из особенностей обмена хромопротеидов следует отметить нарушения протеиногенного пигмента меланина в виде врожденного нейрокутанного меланобластоза, встречающегося только у детей. В этом случае наблюдается повреждение эктодермы с генерализованной опухолевидной пролиферацией невусных (меланинообразующих) клеток в коже и головном мозге. На коже образуются гигантские невусы, иногда занимающие большую часть туловища и конечностей, иногда имеющие вид единичных или множественных пятен. В мягких мозговых оболочках и в периваскулярных областях головного мозга отмечаются скопления меланиносодержащих клеток. Наследственная (аутосомно-рецессивная) природа точно не установлена. При врожденном нейрокутанном меланобластозе дети погибают от поражений головного мозга. Так как обмен меланина тесно связан с функцией фагоцитов, при некоторых болезнях иммунной системы встречается одновременное нарушение пигментного обмена (см. гл. «Болезни иммунной системы»).

Обмен белков в детском возрасте тесно связан с водно-солевым обменом.

Неустойчивость водно-солевого обмена является основной особенностью новорожденных и детей первых лет жизни. Содержание воды в организме ребенка намного выше такового у взрослых и составляет у новорожденного 80% от общей массы тела, что обуславливает высокую гидрофильность его тканей. Соответственно потребность в воде у детей в 3 раза выше, чем у взрослых, и поэтому ее потеря переносится в детском возрасте очень тяжело. Между тем регуляция водного и водно-солевого обмена у детей легко нарушается из-за незрелости осморегуляции нейроэндокринного характера, в частности на уровне кишечника и нефротелия почек, так как чувствительность последнего к альдостерону намного ниже таковой у взрослых [Вельтищев Ю. Е., 1983].

Внутриклеточное содержание натрия и калия у детей выше, чем у взрослых, что зависит от постепенного созревания «натриевого насоса». При потере воды у детей развиваются «солевая лихорадка» и явления дегидратации (эксикоза), часто со-

провожающие многие инфекционные и другие болезни детского возраста. Состояние дегидратации проявляется сухостью слизистых оболочек и серозных листков, кожных покровов, обострением черт лица ребенка. Состояние гипергидратации встречается реже, в большинстве наблюдений — как следствие неправильной терапии и реанимации. Гипергидратация может наблюдаться при некоторых инфекционных заболеваниях, гипоксии выраженного генеза, шоковых состояниях. При этом обнаруживается выраженная вакуолизация гепатоцитов, нефротелия проксимальных канальцев, кардиомиоцитов, могут наблюдаться скопления жидкости в полостях тела, анасарка.

Часто у детей встречаются общие нарушения содержания кальция, магния и неорганических фосфатов.

Кальций и магний играют важную роль в нейромышечной возбудимости. При их дефиците, который бывает после рождения и компенсируется при грудном вскармливании, может наступать предрасположенность к судорогам (тетания новорожденных). Значительную роль кальций и магний играют в процессах роста и развития костной ткани. Общие нарушения обмена кальция и фосфора возникают у детей часто и обуславливаются нарушениями функций эндокринных желез (щитовидной и околощитовидных), хроническими заболеваниями кишечника или тубулярного аппарата почек, а также наследственными изменениями обмена кальция.

В детском возрасте местное выпадение солей кальция в дистрофически измененные и некротизированные ткани встречается чрезвычайно часто, вероятно, вследствие предрасположенности детей к тканевому ацидозу.

Нарушения равновесия кислот и оснований у детей возникают легко, так как буферная емкость крови у них достигает уровня взрослых только к пубертатному периоду. У детей, особенно новорожденных и недоношенных, всегда имеется дефицит оснований, связанный с незрелостью тубулярного аппарата почек, что обуславливает легко развивающийся ацидоз.

Итак, основной особенностью дистрофических процессов у детей при нарушениях водно-солевого обмена является высокая напряженность этого вида обмена при наличии незрелости нейроэндокринной регуляции и функции эндокринных клеток кишечника, нефротелия почечных канальцев со сниженной чувствительностью его мембранных рецепторов к действию гормонов. Это выражается в развитии солевой лихорадки, эксикоза, реже гипергидратации (отеки новорожденных), тетании новорожденных, нарушениях роста и развития, в частности процессов ossификации.

Особенностями обмена липидов у детей являются их усиленная ассимиляция в связи с ростом и развитием ЦНС, преимущественно в первые 1,5 года жизни. К концу первого года жизни масса мозга ребенка составляет 80% от таковой у взрослого человека [Ананенко А. А., Вельтищев Ю. Е., 1983]. Особое

значение обмен липидов имеет в процессе миелинизации, при котором содержание липидов в мозге возрастает в 2—3 раза. Рост аксонов и дендритов, в частности, сопровождается увеличением синтеза ганглиозидов. С возрастом наблюдается тенденция к увеличению синтеза сфингомиелина, фосфатидилхолина и цереброзидов. Синтез фосфолипидов играет основную роль в образовании сурфактанта, и, следовательно, в становлении внешнего дыхания у новорожденного.

У новорожденных отмечается низкая активность панкреатической липазы, недостаточный уровень выработки желчных кислот. Эти особенности липидного обмена играют роль в возникающей у детей задержке созревания процессов миелинизации ЦНС и сурфактантной системы легких в условиях инфекции или гипоксии, которые, однако, в большинстве случаев являются обратимыми. Эти же особенности липидного обмена проявляются в часто наблюдаемом у детей инфилтративном ожирении гепатоцитов, особенно при инфекционных заболеваниях кишечника. Такой же характер имеет ожирение тубулярного нефротелия проксимальных канальцев почек.

Декомпозиционная липидная дистрофия миокарда встречается у детей редко и развивается только под влиянием выраженной тяжелой токсемии (например при дифтерии зева), гипоксии (анемии, тяжелые врожденные пороки сердца), что свидетельствует об относительной стойкости у детей белково-липидных комплексов, входящих в состав мембран клеточных органелл. Генетически обусловленные нарушения катаболизма липидного обмена являются самыми частыми тесзаурисмозами у детей.

Особенность углеводного обмена отчетливее всего выявляется в антенатальный период и в период новорожденности. Во внутриутробном периоде у эмбриона превалирует активность ферментов анаэробного гликолиза как более филогенетически древнего пути распада углеводов. Последнее с биологических позиций объяснимо, так как поступление кислорода к плоду во внутриутробном и особенно в интранатальном периоде более низкое, чем при самостоятельном акте дыхания новорожденного. Анаэробный вид утилизации углеводов частично сохраняется у новорожденных и у детей первых месяцев жизни.

В последние месяцы беременности у плода происходит активный синтез гликогена, расходующегося в интранатальном периоде и в первые дни жизни новорожденного. Содержание глюкозы в крови новорожденного соответственно снижается. Полная стабилизация уровня глюкозы в крови наблюдается только к 7 годам жизни ребенка, при этом утилизация глюкозы у него в грудном возрасте превышает таковую у взрослых в 2 раза. Причины общих нарушений обмена глюкозы у новорожденных обычно связаны с внутриутробной гипотрофией при поздних токсикозах беременных, с гипоксией, гипертермией, охлаждением, эндокринными нарушениями (недостаточность гормонов коры надпочечников, диабет матери), эритробластозом плода при изоиммуни-

зации. Морфологически при этом в печени имеет место резкое снижение содержания гликогена с одновременным ожирением ее паренхимы.

Кроме описанных выше основных особенностей обмена, определяющих особенности приобретенных дистрофических процессов у детей, у них намного чаще, чем у взрослых, наблюдаются генетически обусловленные нарушения обмена—так называемые тетауризмозы, или болезни накопления. Тетауризмозы наследуются преимущественно по аутосомно-рецессивному типу и являются результатом генетического дефекта активности преимущественно лизосомальных гидролаз, осуществляющих расщепление тех или иных веществ в организме. Большинство тетауризмозов наблюдается у детей в первые годы жизни, сопровождается, почти как правило, поражением ЦНС и заканчивается неблагоприятно. Таким образом, тетауризмозы являются одной из существенных особенностей общих генетически обусловленных дистрофических процессов в детском возрасте (см. гл. «Болезни обмена»).

**Некроз** у детей—относительно часто встречающийся альтеративный процесс, наблюдающийся уже на ранних стадиях развития зародыша. В детском возрасте преобладают некрозы, связанные с непосредственным воздействием на ткани повреждающих агентов, основными из которых являются инфекционные возбудители. Особенно характерными для некоторых врожденных вирусных и паразитарных инфекций являются так называемые генерализованные ареактивные некрозы внутренних органов. Они наблюдаются чаще всего у новорожденных в печени, мозге, легких, поджелудочной железе, надпочечниках, вилочковой железе, селезенке. В мозге они отмечаются чаще в виде влажных некрозов с последующим формированием кист. Во внутренних органах преимущественно встречаются коагуляционные ацидофильные некрозы. Относительно редко наблюдаются непрямые некрозы, опосредованные через сосудистую систему (инфаркты) вследствие относительной редкости поражений сосудов у детей. Влажная гангрена у детей встречается в виде так называемой номы при тяжелых истощающих заболеваниях (корь, осложненная бактериальной инфекцией, острый леченый лейкоз, осложненный сепсисом), в области щек и наружных половых органов. Сухая гангрена (мумификация) наблюдается в области отрезка пуповины в норме у всех новорожденных.

## РАССТРОЙСТВА КРОВООБРАЩЕНИЯ

Расстройства кровообращения у детей преимущественно носят характер остро возникающих местных и общих нарушений кровообращения, относительно быстро купирующихся. Такая обратимость процесса объясняется тем, что сердечно-сосудистая

система у детей не отягощена предшествующими заболеваниями, распространенными у взрослых (атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца). Предпосылками для острых нарушений кровообращения (острое венозное и артериальное полнокровие, кровотечения и кровоизлияния) являются незрелость систем регуляции, возрастные особенности структуры сосудистого русла отдельных органов, степень функциональной активности той или иной системы органов, структура самой сосудистой стенки, состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови.

**Расстройства кровообращения в микроциркуляторном русле** у детей возникают легко и часто связаны с местными условиями функционирования отдельных органов, а также с незрелостью регуляторных адаптационных механизмов. В органах, сообщающихся с внешней средой, эти расстройства способствуют более легкому инфицированию органов. Преимущественное положение ребенка лежа на спине в первые 6 мес жизни является предрасполагающим фактором для развития застоя в микроциркуляторном русле паравerteбральных отделов легких с возникновением преимущественно в них пневмонических очагов. Активная функциональная гиперемия кишечного тракта у ребенка, особенно первого года жизни, предрасполагает к частым кишечным инфекциям.

Для периода новорожденности и грудного возраста типичны нарушения микроциркуляции в головном мозге, обычно быстро проходящие, но в клинике зачастую симулирующие тяжелые заболевания ЦНС (энцефалит, менингит).

**Острое общее венозное полнокровие** у плода наступает во время акта родов, чему способствует антенатальная и интранатальная гипоксия плода, имеющая место даже во время нормально протекающих родов и усиливающаяся тем более при их патологии.

Общее венозное полнокровие наблюдается у новорожденных при асфиксии в результате синдрома дыхательных расстройств, в основе которого лежат пневмопатии.

**Хроническая венозная гиперемия** как следствие болезней сердечно-сосудистой системы с типичными изменениями в органах (бурая индурация легких и др.) встречается у детей намного реже, чем у взрослых, при некоторых врожденных пороках сердца и сосудов, при приобретенных, чаще ревматических, пороках сердца, миокардитах. При болезнях сердца у детей (фиброэластоз, врожденные кардиты, инфекционные и инфекционно-аллергические миокардиты, ревматизм) чаще наблюдается явление острой сердечной недостаточности с дилатацией полостей сердца и отеком легких.

**Острое местное артериальное полнокровие** чаще всего свидетельствует у детей о наличии воспаления.

**Острое местное венозное полнокровие** наступает, как правило, у плодов в головном мозге во время вставления головки

в малый таз, усугубляясь при сокращениях матки. Застойным явлениям в ЦНС при этом способствуют возрастные особенности венозной системы головного мозга (см. гл. «Нарушения мозгового кровообращения в перинатальном периоде»).

Относительно часто, особенно у новорожденных и детей раннего возраста, встречаются **кровотечения и кровоизлияния**. Этому способствует гидрофильность тканей, относительная бедность соединительной ткани волокнами с одновременным увеличением объема основного вещества, в котором преобладают гликозаминогликаны, в частности гиалуроновая кислота, играющая большую роль в водном обмене, и хондроитин, регулирующий минеральный обмен [Ананенко А. А. 1983]. Указанные особенности способствуют более высокой проницаемости соединительной ткани и, в частности, сосудистой стенки, необходимой в условиях нормы для ускорения процессов метаболизма. Однако повышенная проницаемость сосудистого русла у ребенка является предпосылкой для развития тканевого отека и диапедезных кровоизлияний.

Кровотечениям и кровоизлияниям также способствует незрелость свертывающей и противосвертывающей систем крови с относительным дефицитом витамина К у детей. Витамин К является кофактором, обеспечивающим преобразование протромбина в тромбин. У новорожденных, особенно у недоношенных, в норме наблюдается гипопротромбинемия. Поэтому явления кровотечений из культы пуповины, мелена, петехиальные кровоизлияния, массивные кровоизлияния во внутренние органы, в мозг и его оболочки, особенно в перинатальном периоде и в грудном возрасте при различных патологических состояниях (гипоксия плода и новорожденного, инфекционные болезни, состояния гипоксического и бактериального шока, болезни системы крови и др.), встречаются часто.

В последние годы появились сообщения о геморрагическом синдроме у новорожденных и детей, связанном с коагулопатией потребления при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (см. ниже).

**Тромбозы сосудов и инфаркты внутренних органов** представляются у детей большую редкость, чаще они бывают связаны либо с редкой сосудистой патологией, либо с генерализованной, преимущественно бактериальной инфекцией. То же следует сказать о тромбоэмболиях. У детей чаще наблюдаются эмболии бактериального и паразитарного характера. В последнее время в связи с катетеризацией пупочной и подключичной вен у новорожденных и детей участилось развитие тромбозов с клапанным и пристеночным тромбоэндокардитом правых отделов сердца и тромбоэмболиями в системе легочного ствола. Раньше тромбоэмболии наблюдались преимущественно у детей старшего возраста при инфекционных эндокардитах в системе большого круга кровообращения (в селезенке, почках, реже в печени).



## РЕГЕНЕРАТОРНЫЕ И КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Регенераторные и компенсаторно-приспособительные процессы относятся к наименее изученному разделу общей патологии у детей. Однако, основываясь на особенностях белкового обмена, свидетельствующих о высокой пластической способности тканей ребенка, можно предположить высокие способности детского организма к регенераторным процессам. Об этом свидетельствуют данные пластической хирургии, по материалам которой можно установить, что чем раньше осуществляется у детей пластическая операция, тем совершеннее восстанавливаются поврежденные структуры. Следует иметь в виду, что самой высокой пластической способностью у детей обладает система соединительной ткани во всем ее многообразии [Ананенко А. А., 1983]. Поэтому у детей часто отмечаются явления **неполной регенерации**, имеющие две особенности: 1) высокую способность к метаплазии; 2) отчетливую тенденцию к переходу неполной регенерации в виде фиброза к полному замещению его вновь образованной специализированной тканью. Примером метаплазии может служить образование в рубцах костной ткани даже с элементами костного мозга, например, в легких при рубцевании первичного туберкулезного аффекта, в оболочках глаза при врожденном токсоплазмозе. Подобного явления у взрослых не наблюдается и образование костной ткани в очаге Гоно является точным признаком того, что заражение произошло именно в детстве. Подтверждением обратимости неполной регенерации может быть, например, восстановление миокарда после перенесенного дифтерийного миокардита с гибелью отдельных мышечных волокон. Этот процесс в свое время был прослежен М. А. Скворцовым (1960), который сначала вокруг очагов фиброза миокарда наблюдал регенераторную гипертрофию, а затем полную регенерацию миокарда у детей, свидетельствующую о гиперплазии кардиомиоцитов. То же наблюдается при фиброзе печени, неизбежно развивающемся после перенесенного вирусного гепатита и затем бесследно исчезающем, что прослеживается по материалам биопсии. Безусловно, это зависит от объема альтерации основной паренхимы органов, но обратимости фиброза, имеющей место у детей, у взрослых, как правило, не встречается, особенно в миокарде.

В настоящее время считается установленным, что при гипертрофии миокарда компенсаторного характера у детей имеет место истинная гиперплазия кардиомиоцитов [Oparyl S., 1985]. Однако в работах последнего времени показано, что этот процесс гиперплазии, в частности кардиомиоцитов и хрящевой ткани, характеризуется еще одной особенностью. При компенсаторной гипертрофии у детей с врожденными пороками сердца в культуре ткани удалось установить преждевременное созревание кардиомиоцитов, т. е. то, что их структура становится более зрелой, не соответствующей возрасту ребенка. Такую же закономерность

наблюдал В. М. Курицин (1985) при изучении гиперплазированной хрящевой ткани у детей, оперированных по поводу деформации грудины. Следовательно, правомерно предположить, что подобный процесс ускорения тканевого созревания в дальнейшем ускорит старение ткани.

## ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление представляет собой сложную местную реакцию клеток крови, соединительной ткани и микроциркуляторного русла в ответ на действие повреждающих ткани агентов, направленную на удаление этих агентов и ограничение их влияния на окружающие ткани. Воспаление возникает лишь при созревании всех структур, способных осуществить этот сложный реактивный ответ.

Филогенетически наиболее древними являются альтеративный и продуктивный компоненты воспаления, возникающие в ответ на воздействие местного раздражителя у наиболее примитивно организованных живых организмов. У сложных организмов, обладающих сосудистой системой, управляемой гуморальными и нервными регуляторами, развивается экссудативный компонент, при наличии которого можно говорить о становлении воспалительной реакции как таковой.

Воспалительная реакция при внутриутробном развитии человеческого зародыша эволюционирует, повторяя в основных чертах ее филогенез. Так, во время бластулы и в эмбриональном периоде у человека воспаление как таковое отсутствует. Ответом бластоцисты и эмбриона на воздействие раздражителя окружающей среды является альтерация зачатков органов, в результате которой возникает нарушение морфогенеза провизорных органов и органов плода.

В конце эмбрионального периода наблюдается фагоцитоз и пролиферативный ответ со стороны мезенхимальных элементов. Поэтому в эмбриональном и раннем фетальном периодах при местном воздействии раздражителя, кроме альтерации, имеет место избыточное развитие элементов мезенхимы как своеобразный эквивалент будущей воспалительной реакции. Последнее проявляется фиброзом органов или части их, наиболее часто отмечаемым в легких, печени, сердце, поджелудочной железе в виде так называемых «мезенхимозов» [Essbach H., 1961]. Мезенхимоз, выражающийся в избыточном развитии соединительной ткани, следует рассматривать не как исход бывшего воспаления, так как на развернутую воспалительную реакцию эмбрион и плод в раннем фетальном периоде не способны, а как особый ответ на повреждение, проявляющийся пролиферацией элементов мезенхимы. Примером такого диспропорционального фиброза может являться врожденный фибромиксоматоз клапанов сердца и магистральных сосудов, фиброэластоз эндокарда, так называемый холангиодиспластический псевдоцирроз печени.

Предрасположенность к мезенхимозам проходит красной нитью в развитии общих патологических процессов у детей, что подтверждается данными о биохимических особенностях пластической функции соединительной ткани у детей. Так, установлено, что пластическая функция соединительной ткани наиболее активна в эмбриональном и в раннем постнатальном периодах. В постнатальном онтогенезе меняется постепенно интенсивность метаболизма и изомолекулярный состав коллагена (концентрация гликопротеидов, протеогликанов, эластина), коллаген и углеводно-белковые структуры активно модифицируются, изменяется клеточный состав соединительной ткани [Ананенков А. А., 1983]. Так, например, наивысшая концентрация структурных гликопротеидов кожи наблюдается у эмбрионов, протеогликанов — у детей раннего возраста, эластина — у юношей, коллагена — у лиц зрелого возраста. В процессе роста повышается содержание коллагена, так как замедляется его метаболизм, при этом нарастает жесткость структур, в которые входит коллаген.

Воспаление со всеми его компонентами возникает в плодном периоде, когда формируются сосудистая система с ее конечными разветвлениями в виде микроциркуляторного русла. Однако для этого периода характерным остается преимущественно альтеративно-продуктивный тип воспаления. Примером могут служить генерализованные очаговые некрозы во внутренних органах, в головном мозге при многих врожденных инфекциях.

Такие же признаки можно наблюдать при воспалении у новорожденных и детей первых 2—3 мес жизни. Более того, у плодов в позднем фетальном периоде и у детей 2—3 мес жизни иногда отмечается диспропорциональное развитие соединительной ткани как возврат к реакциям ранних этапов внутриутробного онтогенеза. Тенденция к более зрелому ответу на раздражитель появляется преимущественно после 3 мес жизни. Ярким примером постнатального альтеративного воспаления с отсутствием тенденции к ограничению является флегмона новорожденных — особая нозологическая форма, наблюдающаяся только у детей первого месяца жизни. Отличительной особенностью такой флегмоны является распространенный некроз подкожной клетчатки с очень скудным серозным, реже серозно-гнойным отделяемым. Флегмона имеет выраженную тенденцию к распространению с поражением мышечной и костной ткани.

Важно отметить, что в возникновении этой флегмоны ведущую роль играют именно особенности реактивности новорожденного, а не возбудителя. Это подтверждается тем, что до применения антибиотиков и сульфаниламидов возбудителем флегмоны новорожденных был стрептококк. Затем возбудитель сменился устойчивым к антибиотикам стафилококком, а за последние 2 года вновь наблюдается флегмона, вызванная стрептококком, причем морфология процесса остается однотипной.

Кроме непосредственно характера воспаления, отличающего-

ся преобладанием альтеративно-продуктивного компонента, у плода и ребенка раннего возраста оно чрезвычайно часто имеет тенденцию принимать характер генерализованного процесса. Иначе говоря, способность к отграничению процесса и сохранению его как местного очага у детей в раннем возрасте значительно снижена по сравнению с другими периодами жизни, а у плода, как правило, отсутствует. Примером могут служить внутриутробные инфекции, принимающие у плода характер генерализованного процесса, а также высокая частота сепсиса у детей, особенно первых месяцев жизни, как филогенетически наиболее древний ответ на внедрение микроорганизмов. Можно предположить, что одним из моментов, способствующих генерализации процесса при наличии местного очага воспаления, является незрелость свертывающей и противосвертывающей систем крови, что приводит к выпадению такого важного момента в отграничении воспаления, как местный тромбоз венозного и лимфатического русла [Струков А. И., 1982].

Большую роль играют новые данные о биохимических особенностях фагоцитоза у детей, обнаруживающихся на всех его этапах — опсонизации, агрегации, хемотаксиса, метаболизма бактерицидного эффекта. Так например, у новорожденных имеет место незрелость рецепторов мембран, влияющая на опсонизацию, низкая пластичность мембран фагоцитов, препятствующая хемотаксису, более низкая, чем у взрослых, активность бактерицидного эффекта. Последний у новорожденных осуществляется при очень низких соотношениях микробов и лейкоцитов (1:1, 1:30), при более высоких (1:100) он резко падает. При этом имеет место нарушение не самого «дыхательного взрыва» («дыхательным взрывом» называется усиление окисления глюкозы в фагоцитах по гексозомонофосфатному шунту с увеличением потребления кислорода), а дальнейших метаболических процессов [Вельтищев Ю. Е., Ананенко А. А., 1983]. Следует отметить, что приведенные выше данные не исчерпывают биохимических особенностей воспаления в возрастном аспекте, а иллюстрируют только часть из них.

Итак, с патологоанатомической точки зрения воспаление у детей, особенно первых 2—3 мес жизни, имеет две основные отличительные особенности: 1) преобладание альтеративно-продуктивной формы с тенденцией к «мезенхимозу»; 2) тенденция к распространению процесса у плодов, новорожденных и детей первых месяцев жизни с приобретением генерализованного характера, часто в виде септической реакции в отличие от отграниченного местного характера реакции, столь типичного для взрослых.

### **ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ**

Особенности иммунных реакций детского возраста в онтогенезе в общих чертах также повторяют эволюционное развитие. Наиболее древним ответом является фагоцитоз специализи-

рованными мезенхимальными клетками в виде макро- и микрофагов. Поэтому на антигенную стимуляцию на ранних этапах внутриутробного онтогенеза человеческий зародыш отвечает усилением пролиферации миелоидных элементов в факультативных органах кроветворения. Массивные очаги экстрамедуллярного кроветворения с преобладанием миелоидного ростка у плода и новорожденного являются четким указанием на то, что плод внутриутробно испытывал антигенную стимуляцию. Очень часто при этом можно наблюдать наличие большого количества эозинофильных миелоцитов, располагающихся преимущественно в интерстиции печени, поджелудочной железы, вилочковой железы, в красной пульпе селезенки. Эта тенденция к эозинофилии стромы указанных выше органов встречается чрезвычайно часто, особенно у недоношенных детей, причем речь идет преимущественно о незрелых формах эозинофилов — миелобластах и миелоцитах. В настоящее время сохраняется представление о значении эозинофилов в формировании иммунного воспаления. Так, А. И. Струков (1982) указывает на участие эозинофилов в осуществлении реакции гиперчувствительности немедленного типа при раннем иммунном воспалении [Sell S., 1978] и при хроническом течении воспалительного процесса, при котором имеет место сенсибилизация организма продуктами тканевого распада. Однако эти моменты явно не влияют на развитие указанного выше типа эозинофилии у плодов и новорожденных и вопрос о их значении остается открытым. Можно лишь отметить, что эозинофилия органов преимущественно наблюдается у недоношенных и свидетельствует о том, что внутриутробно плод испытывал какие-то неблагоприятные воздействия со стороны материнского организма.

Специфический иммунный ответ в онтогенезе возникает относительно поздно [Good R., 1980], по мере формирования иммунных органов. Вилочковая железа как филогенетически наиболее древний орган формируется уже к концу эмбрионального периода. Поэтому особенности специфической иммунной реактивности во внутриутробном периоде и на протяжении всего периода детства, от новорожденности до завершения процесса возрастной инволюции, определяются состоянием ведущего (центрального) органа иммуногенеза — вилочковой железы. От ее структурных особенностей, определяющих функционирование всей системы иммунитета у ребенка, зависит ход любого иммунного ответа — клеточного, гуморального и фагоцитарного типа. Поэтому по структуре вилочковой железы как в условиях антигенной стимуляции, так и без нее можно судить о состоянии иммунного статуса того или иного наблюдения. Соответственно ведущей роли вилочковой железы в периферических лимфоидных органах в первую очередь созревают зависимые от нее зоны (тимусзависимые зоны) (Т-зависимые). Бурсозависимые (В-зависимые) зоны формируются после рождения ребенка. Внутриутробная антигенная стимуля-

ция может привести к более раннему созреванию В-зависимых зон [Кокшунова Л. Ю., Ивановская Т. Е., 1978], причем имеет значение и сам антиген, который либо вызывает преждевременное созревание иммунных органов, либо, наоборот, подавляет их нормальное развитие. Полное развитие В-зависимой системы (кортикальная и медуллярная зоны лимфатических узлов, внеартериальные фолликулы селезенки) начинается в полной мере после рождения ребенка, когда иммунная система претерпевает значительную перестройку в связи с внешней антигенной стимуляцией.

Показано, что способность к продукции иммуноглобулинов различных классов у плода появляется с 4—5-го месяца внутриутробной жизни [Good R., 1980]. Первыми продуцируются более древние IgM, затем в небольших количествах начинают вырабатываться IgA. Плод не синтезирует IgG. Их синтез начинается после рождения, с первого полугодия. До этого периода у плода, новорожденного и грудного ребенка в возрасте до 2—3 мес имеется IgG, полученный путем трансплацентарной передачи от матери в период внутриутробного развития.

Следует еще раз подчеркнуть, что особенности структуры вилочковой железы ребенка непосредственно влияют не только на структуру периферических органов иммуногенеза, но и определяют в известной мере характер патологического процесса (для инфекционного и тип возбудителя), от которого ребенок погибает.

Итак, особенностями иммунного ответа в детском возрасте являются: 1) сохраняющаяся с внутриутробного периода тенденция к неспецифической (фагоцитарной) реакции на чужеродный антиген; 2) ведущая роль вилочковой железы в осуществлении всех иммунных реакций у плода и ребенка, вплоть до завершения ее возрастной инволюции; 3) преобладание в плодном периоде и в первые месяцы жизни ребенка реакции на антигенную стимуляцию клеточного звена специфического иммунного ответа (см. гл. «Болезни иммунной системы», «Опухоли детского возраста»).

## ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРЕ- И ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

---

### ГЛАВА I

#### ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

##### ОБЩИЕ ДАННЫЕ О ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Патологические процессы пренатального<sup>1</sup> (антенатального) периода включают все виды отклонений от нормального развития человеческого зародыша с момента образования зиготы до начала родов. Многие исследователи к патологии перинатального периода относят и патологию половых клеток.

Пренатальная патология человека по своей значимости в медицине сопоставима с такими широко распространенными заболеваниями, как болезни сердца и сосудов, опухоли, инфекции. С этой патологией связана половая стерильность, проблема невынашивания, детская заболеваемость, перинатальная и детская смертность. В клинической практике наиболее распространено деление пренатального онтогенеза на четыре периода: прогенез, бластогенез, эмбриогенез, фетогенез. Фетогенез, кроме того, многие исследователи подразделяют на ранний и поздний. Каждый период характеризуется относительно специфическими формами патологии, знание которых дает возможность более строго оценить их причины. Зная время воздействия альтерирующего фактора и возможные в связи с этим нарушения пренатального онтогенеза, легче исключить (или подтвердить) этиологическую роль определенного фактора в происхождении того или иного вида пренатальной патологии. Соответственно фазам пренатального развития выделяют патологию прогенеза (гаметогенеза), а поражения половых клеток называют гаметопатиями. Аналогичным образом патологию бластогенеза, эмбриогенеза и фетогенеза называют бластопатиями, эмбриопатиями и фетопатиями.

**Патология прогенеза**<sup>2</sup> включает все изменения, произошедшие

<sup>1</sup> От лат. *prae* — впереди, пред; *natalis* — рождаемость.

<sup>2</sup> От греч. *pro* — пред. ранее; греч. *genesis* — возникновение.

в гаметах. Альтерирующие факторы, приводящие к гаметопа-  
тии, могут оказывать действие во время закладки, формирования  
и созревания половых клеток. Основной патологией гамет, иг-  
рающей роль в нарушении внутриутробного развития, являются  
мутации — изменения наследственных структур. В зависимости  
от того, на каком уровне организации наследственных структур  
произошла мутация, различают генные, хромосомные и геном-  
ные мутации. Причиной наследственных заболеваний, в том чис-  
ле и нарушений внутриутробного развития, обычно являются  
мутации в половых клетках родителей ребенка (спорадические  
мутации) либо у более отдаленных предков (унаследованные  
мутации). Крайне редко причиной наследственных заболеваний  
могут быть мутации, произошедшие в зиготе.

Гаметопатии, обусловленные мутациями, могут быть причи-  
ной половой стерильности, спонтанных аборт, врожденных по-  
роков и наследственных заболеваний [Гулькевич Ю. В. и др.,  
1971].

**Патология бластогенеза** ограничивается первыми 15 сутками  
после оплодотворения. К основным конечным результатам бла-  
стопатий относятся пустые зародышевые мешки, образующиеся  
вследствие аплазии или ранней гибели и последующей резорбции  
эмбриобласта, гипоплазия и аплазия внезародышевых органов  
(амниона, амниотической ножки, желточного мешка), нарушение  
ориентации эмбриобласта в бластоцисте, двойниковые пороки  
развития (симметричные и асимметричные т. е. полностью или  
частично не разделившиеся близнецы). К патологии бластогене-  
за, кроме того, относят внематочную беременность, имплантацию  
оплодотворенного яйца в роге и у внутреннего зева матки или  
нарушение глубины имплантации (поверхностная, необычно глу-  
бокая) [Кулаженко В. П., 1976].

Большая часть зародышей, поврежденных в результате бла-  
стопатий, элиминируется путем спонтанных абортов, причем эли-  
минация, как правило, происходит не в момент повреждения  
зародыша или даже его гибели, а несколько позднее, обычно  
через 3—4 нед.

**Патологию эмбриогенеза** большинство исследователей огра-  
ничивают 8 неделями, начиная с 16-х суток и включая 10-ю не-  
делю после оплодотворения.

Все виды патологии эмбриона, индуцированные воздействием  
повреждающих факторов в этот период, называют эмбриопатия-  
ми. Эмбриопатии в основном проявляются очаговыми или диф-  
фузными альтеративными изменениями и нарушениями форми-  
рования органов, которые в конечном итоге заканчиваются ги-  
белью эмбриона или врожденными пороками развития.

**Патология плодного периода** охватывает время внутриутроб-  
ного развития начиная с 11-й недели и до рождения ребенка.  
В этот период происходит дальнейшая дифференцировка тканей  
и созревание органов плода, а также заканчивается (к 12-й не-  
деле) формирование плаценты. Все виды патологии плода, воз-



никающие в этот период, называют фетопатиями<sup>1</sup>. Плодный период подразделяют на ранний (до 28-й недели беременности) и поздний (от 28-й недели до родов). Соответственно различают ранние и поздние фетопатии.

С 5—6-го месяца развития плод приобретает способность к воспалительной реакции, проявляющейся у абортусов картиной острого, преимущественно альтеративно-пролиферативного и экссудативного воспаления.

Фетопатии характеризуются следующими особенностями.

1. Редкостью врожденных пороков, обусловленных воздействием тератогенных факторов в плодный период.

2. Преимущественно генерализованными формами инфекционных процессов. Характерны множественные очаги, главным образом альтеративного воспаления, в паренхиматозных органах или генерализованной гранулематоз (например, при врожденном листериозе).

3. Сопровождением инфекционных и токсических процессов выраженным геморрагическим диатезом (петехии на коже, слизистых оболочках, кровоизлияния во внутренние органы).

4. Задержкой инволюции и избыточной пролиферации клеток в очагах экстрамедуллярного кроветворения и появлением их вне факультативно кроветворных органов.

5. Преобладанием в процессах гипертрофии и регенерации гиперплазии элементов мезенхимы, приводящим к избыточному развитию соединительной ткани (например, при муковисцидозе — в поджелудочной железе, при фиброэластозе сердца — разрастание эластической и фиброзной ткани в эндокарде).

6. Отставанием морфологического и функционального созревания органов (например, значительное количество эмбриональных клубочков в коре почек и распространенные ателектазы в легких без препятствий в дыхательных путях у доношенных детей).

Причины пренатальной патологии многочисленны. Ими могут быть эндогенные и экзогенные факторы либо их сочетание.

#### **НОМЕНКЛАТУРА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В ТЕРАТОЛОГИИ И КЛАССИФИКАЦИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ**

Под термином «врожденный порок развития» следует понимать стойкие морфологические изменения органа или всего организма, выходящие за пределы их возможного строения и приводящие к расстройствам функций. Они возникают внутриутробно в результате нарушения процессов развития зародыша или (на много реже) после рождения ребенка как следствие нарушения дальнейшего формирования органов [например, пороки зубов, персистирование артериального (боталлова) протока, остановка

<sup>1</sup> От лат. foetus — плод.

в развитии органа или всего организма]. В качестве синонимов термина «врожденные пороки развития» могут применяться термины «врожденные аномалии», «врожденные пороки» и «пороки развития».

К врожденным порокам относятся следующие нарушения развития.

**Аплазия (агенезия)** — полное врожденное отсутствие органа или части его. В большинстве случаев оба термина применяются как синонимы, однако, чтобы подчеркнуть не только отсутствие органа, но и его зачатка, иногда используют термин «агенезия».

Отсутствие отдельных частей органа в ряде случаев обозначается термином, образованным от греческого слова *oligos* (малый) и названия пораженного органа. Например, «олигодактилия» — отсутствие одного или нескольких пальцев, «олигогирия» — отсутствие отдельных извилин головного мозга.

**Врожденная гипоплазия** — недоразвитие органа, проявляющееся дефицитом относительной массы<sup>1</sup> или размеров органа, превышающим отклонение, составляющее две сигмы от средних показателей для данного органа в определенном возрасте. Различают простую и диспластическую форму гипоплазии. Простая гипоплазия в отличие от диспластической не сопровождается нарушением структуры органа. Термин «врожденная гипоплазия» иногда применяется по отношению к массе всего тела как синоним термина «врожденная гипотрофия».

**Врожденная гипотрофия (гипоплазия)** — уменьшенная масса тела новорожденного или плода. По отношению к детям более старшего возраста для обозначения уменьшенных размеров тела применяют термин «наннизм» (карликовость, микросомия, наносомия).

**Врожденная гипертрофия (гиперплазия)** — увеличенная относительная масса (или размеры) органа за счет увеличения количества (гиперплазия) или объема (гипертрофия) клеток.

**Макросомия (гигантизм)** — увеличенные длина и масса тела. Термины «макросомия» и «микросомия» применяются для обозначения соответствующих изменений отдельных органов. В ряде случаев для обозначения увеличения органов или их частей применяют приставку от греч. «*rachis*» (толстый). Например, «пахигирия» — утолщенные извилины головного мозга, «пахиакия» — утолщенные фаланги пальцев.

**Гетеротопия** — наличие клеток, тканей или целых участков органа в другом органе или в тех зонах того же органа, где их быть не должно. Например, грушевидные невроциты (клетки Пуркиньи) в зернистом слое коры мозжечка, островки хряща в легких вне стенки бронха, участки поджелудочной железы в дивертикуле Меккеля.

Такие смещения клеток и тканей, как правило, обнаружива-

---

<sup>1</sup> Относительная масса — отношение абсолютной массы органа к абсолютной массе тела (плода), выраженное в процентах.

ются лишь под микроскопом. Их иногда называют хористиями<sup>1</sup> в отличие от гамартий<sup>2</sup>, под которыми понимают неправильное соотношение тканей, сопровождающееся опухолевидным разрастанием. Примером гамартии может быть разрастание фиброзной ткани в почке в виде островка, лишённого эпителиальных структур. К гамартиям многие исследователи относят невусы, врожденные липомы, экзостозы и энхондрозы [Кнорре А. Г., 1968].

**Гетероплазия** — нарушение дифференцировки отдельных типов ткани. Например, наличие клеток плоского эпителия пищевода в дивертикуле Меккеля. Гетероплазию необходимо отличать от метаплазии — вторичного изменения дифференцировки тканей, связанного обычно с хроническим воспалением.

**Эктопия** — смещение органа, т. е. расположение его в необычном месте. Например, расположение почки в тазу, расположение сердца вне грудной клетки.

**Удвоение**, а также увеличение числа того или другого органа или части его (удвоение матки, двойная дуга аорты) — название некоторых пороков, определяющих наличие дополнительных органов, начинаемое с приставки «поли» (от греч. poly — много) — «полигирия», «полидактилия», «полиспления».

**Атрезия** — полное отсутствие канала или естественного отверстия.

**Стеноз** — сужение канала или отверстия.

**Неразделение (слияние) органов** или двух симметрично или асимметрично развитых однойцевых близнецов. Неразделившиеся двойни называют «пагами», добавляя латинский термин, обозначающий место соединения. Например, близнецов, соединённых в области грудной клетки, называют «торакопагами», в области черепа — «краниопагами» и т. п. Название пороков, определяющих неразделение конечностей или их частей, начинается с приставки syn, sym (от греч. вместе) — «синдактилия», «симподия» (соответственно неразделение пальцев и нижних конечностей).

**Персисти́рование** — сохранение эмбриональных структур, в норме исчезающих к определенному периоду развития [очаги метанефральной blastемы в почке новорожденного, артериальный (боталлов) проток или овальное окно у ребенка в возрасте старше 3 мес]. Одну из форм персисти́рования представляет дизрафия (арафия) — незаращение эмбриональной щели (расщелины губы, неба, позвоночника, уретры).

Врожденные пороки развития могут проявляться и другими изменениями органов. Например, нарушением лобуляции (увеличение или уменьшение долей легкого или печени), образованием врожденных ложных водянок (гидроцефалия, гидронефроз), инверсией — обратным (зеркальным) расположением органов.

<sup>1</sup> От греч. chorista — отделимый, отделяющийся.

<sup>2</sup> От греч. gamartus — ошибка, неправильность.

Врожденные пороки развития чрезвычайно многообразны, но-  
зологические формы их исчисляются тысячами. Они различают-  
ся по **этиологическому признаку, последовательности возникно-  
вания в организме, времени воздействия тератогенного фактора  
и локализации** [Гулькевич Ю. В. и др., 1971]. Такое разнообра-  
зие затрудняет классификацию врожденных пороков, что в ос-  
новном и является причиной ее отсутствия до настоящего време-  
ни. Наиболее распространены классификации по этиологическо-  
му принципу и локализации.

По **этиологическому признаку** целесообразно различать три  
группы врожденных пороков: а) наследственные, б) экзогенные,  
в) мультифакториальные.

К наследственным относят пороки, возникшие в ре-  
зультате мутаций, т. е. стойких изменений в наследственном ма-  
териале половых клеток (гаметические мутации) либо (много  
реже) в зиготе<sup>1</sup> (зиготные мутации). В зависимости от того, на  
каком уровне произошла мутация (на уровне генов или хромо-  
сом), наследственно обусловленные пороки подразделяют на ген-  
ные и хромосомные.

К экзогенным относят врожденные пороки развития,  
обусловленные повреждением тератогенными факторами непо-  
средственно эмбриона или плода. Поскольку пороки развития,  
вызванные тератогенами, могут копировать генетически детерми-  
нированные пороки развития, их нередко называют фенокопия-  
ми. В условиях эксперимента фенокопии известны широко: прак-  
тически любой наследственно обусловленный порок развития  
у экспериментальных животных можно воспроизвести воздейст-  
вием тератогенных, т. е. средовых, факторов. Фенокопии в клини-  
ческой практике, по-видимому, наблюдаются довольно редко, до-  
стоверных случаев фенокопий хромосомных и генных синдромов  
множественных врожденных пороков у человека вообще не опи-  
сано.

К порокам мультифакториальной этиологии по пред-  
ложению научной группы ВОЗ (Доклады ВОЗ, 1971, № 438) от-  
носят нарушения, вызванные совместным воздействием генетиче-  
ских и экзогенных факторов, ни один из которых в отдельности  
не является причиной порока.

В зависимости от последовательности образования в организ-  
ме различают первичные и вторичные врожденные пороки.

Первичные пороки развития непосредственно обуслов-  
лены воздействием тератогенного фактора (генетического или  
экзогенного).

Вторичные пороки являются осложнением первичных  
и всегда патогенетически с ними связаны, т. е. являются «поро-  
ками пороков». Например, атрезия водопровода мозга, привед-  
шая к гидроцефалии, будет первичным пороком, гидроцефа-  
лия — вторичным.

---

<sup>1</sup> Зигота — оплодотворенная яйцеклетка.

По распространенности в организме первичные врожденные пороки целесообразно подразделять на: а) изолированные (одиночные, локальные), локализованные в одном органе (например, стеноз привратника, персистенция артериального протока); б) системные — в пределах одной системы органов (например, хондродисплазия, артрогрипоз); в) множественные — локализованные в органах двух и более систем.

Группу пороков в зависимости от распространенности определяют исходя из числа первичных пороков. Так, сочетание арниэнцефалии с шестипалостью или расщелины губы с атрезией прямой кишки и гипоспадией как пороки, не индуцируемые друг с другом и локализованные в органах нескольких систем, относятся к множественным. В то же время комбинация диафрагмальной грыжи, гипоплазии легких и нарушения лобуляции печени, так же как сочетание голопроэнцефалии с гипотелоризмом, эпикантом, косым разрезом глазных щелей, высоким небом и низким расположением ушных раковин, не следует называть множественными пороками, поскольку диафрагмальная грыжа и голопроэнцефалия (первичные пороки) обусловили развитие соответствующих вторичных пороков.

Наиболее распространена классификация изолированных и системных пороков, в основу которой положен анатомо-физиологический принцип деления тела человека на системы органов, поскольку пороки каждой системы могут быть следствием как мутаций, так и тератогенных факторов.

Множественные врожденные пороки целесообразно разделять на синдромы и неуточненные комплексы. Синдромами врожденных пороков называют зафиксированные у нескольких больных устойчивые сочетания двух и более первичных (т. е. неиндуцируемых друг другом) пороков органов разных систем. Уникальные комбинации пороков, так же как и не выделенные в синдромы сочетания, объединяют в группу «неуточненные комплексы множественных врожденных пороков».

Синдромы подразделяются по этиологическому признаку на хромосомные, моногенные, с неуточненным типом наследования, обусловленные тератогенными факторами, неустановленной этиологии. Хромосомными синдромами (болезнями) называют множественные пороки, этиологическим фактором которых являются изменения числа и структуры хромосом. В группу моногенных синдромов объединены пороки, индуцированные изменениями (мутациями) единичных генов, причем определенному синдрому соответствует мутация определенного гена. Имеется группа синдромов (например, де Ланге, Рубинштейна — Тейби), наследование которых не соответствует ни доминантному, ни рецессивному типу. Такие синдромы с неуточненным типом наследования, наиболее вероятно, обусловлены хромосомными перестройками (микроабберациями), которые с помощью современных методов цитогенетических исследований распознать не удастся. Сказанное выше подтверждается тем, что с помощью более со-

вершенных методов цитогенетики именно из этой группы в последние годы выделены синдромы, обусловленные недостатком (делецией) или избытком (трисомией) небольших фрагментов хромосом.

Наконец, широко известны синдромы множественных пороков, которые связаны с воздействием на зародыш вредных (тератогенных) факторов внешней среды.

На основании сказанного выше предлагается следующая классификация врожденных пороков развития:

**А. Врожденные пороки развития органов и систем**

1. Центральной нервной системы и органов чувств
2. Лица и шеи
3. Сердечно-сосудистой системы
4. Дыхательной системы
5. Органов пищеварения
6. Костно-мышечной системы
7. Мочевых органов
8. Половых органов
9. Эндокринных желез
10. Кожы и ее придатков
11. Прочие

**Б. Множественные врожденные пороки**

1. Синдромы:
  - а) хромосомные
  - б) моногенные
  - в) с неуточненным наследованием
  - г) обусловленные тератогенными факторами
  - д) неустановленной этиологии
2. Неклассифицированные комплексы

В настоящем руководстве изложены сведения об изолированных пороках и синдромах, обусловленных тератогенными факторами. Патологическая анатомия системных пороков и хромосомных синдромов описана в «Тератологии человека» (Под ред. Г. И. Лазюка. — М.: Медицина, 1979), другие формы наследственных синдромов рассмотрены в монографии «Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития» [Лазюк Г. И., Лурье И. В., Черствой Е. Д., 1983].

### **Пороки развития лица, органов полости рта и шеи**

**Пороки развития лица** часто сочетаются с нарушениями развития органов других систем, особенно ЦНС, тяжесть которых во многом определяет витальный прогноз.

Подавляющее большинство пороков лица представлено расщелинами, образующимися в результате нарушения срастания эмбриональных структур или остановки их развития, что определяет локализацию расщелин.

Расщелина верхней губы (хейлосхиз, «заячья губа») — щель в мягких тканях губы, проходящая по средней линии или сбоку от филтрума.

Расщелина неба (палатосхиз, «волчья пасть») — щель в мягком и (или) твердом небе.

Сквозная расщелина верхней губы и неба (хейлогнатопалатосхиз) — щель губы, альвеолярного отростка и неба. Все эти расщелины могут быть одно- и двусторонними, полными и частичными, а расщелины неба — еще и скрытыми (подслизистыми). При сквозных расщелинах имеется широкое сообщение между полостями носа и рта, что резко затрудняет сосание, глотание, а в последующем и речь.

Косая расщелина лица (параназальная, боковая, косая колобома) является редким, обычно односторонним пороком развития. Различают носо- и ротоглазную форму. Иногда расщелина распространяется на лоб и височную область. Ротоглазные расщелины нередко сочетаются с расщелинами губы и неба, мозговыми грыжами, гидроцефалией, гипертелоризмом, микрофтальмом, деформацией пальцев кисти и стопы. Края дефектов иногда сращены с амнионом. При полных формах дети чаще умирают в перинатальном периоде.

Суммарная частота встречаемости изолированных расщелин составляет 1 случай на 1000 рождений. Значительно чаще наблюдаются микроформы расщелин, к которым относятся неправильно сформированные фильтрум, уздечка верхней губы, мягкое и твердое небо (диастема, готическое небо, раздвоенный язычок). К микроформам косой расщелины лица относят также деформации крыльев носа.

Аномалад срединной расщелины лица (фронтоназальная дисплазия, назальная расщелина) — полный или покрытый кожей продольный дефект спинки носа, иногда переходящий на альвеолярный отросток и лоб. Порок сопровождается гипертелоризмом, наличием широкого корня носа и в ряде случаев передней мозговой грыжей, эпикантом, микрофтальмией и клиновидной линией роста волос в области лба. Этиология не выяснена. Частота встречаемости тяжелых форм составляет 1 случай на 80 000—100 000 рождений. Срединные расщелины лица необходимо дифференцировать от синдромов Гольденара и «НМС», а также носовой глиомы. Синдром Гольденара сопровождается эпibuльбарным дермоидом и пороками развития позвоночника (окципитализация атланта, люмбализация I крестцового позвонка, наличие полупозвонков, закрытых спинномозговых грыж). При синдроме «НМС» наблюдаются микротия (малое ротовое отверстие) и пороки развития почек и отсутствуют мозговые грыжи. Носовая глиома не сопровождается гипертелоризмом, кончик и крылья носа не изменены.

Премаксиллярная агенезия — тяжелый порок, в основе которого лежат грубые нарушения развития головного мозга, в основном аринэнцефалической группы. Внешне проявляется расщелиной губы и неба, распластанным носом, гипотелоризмом и монголоидным разрезом глазных щелей. Нарушения строения лица связаны с гипоплазией и аплазией решетчатой кости, костных и хрящевых отделов носа, а также небного отростка челюсти. Частота встречаемости составляет 1 случай на 25 000—30 000

рождений. Большинство детей умирают в неонатальном периоде в связи с тяжелым поражением головного мозга.

**Хоботок** (proboscis) — трубчатое кожистое образование, располагающееся в области корня носа (последний обычно отсутствует) и имеющее одно слепо заканчивающееся отверстие. Полость образования выстлана слизистым эпителием. Обычно сопровождается тяжелые пороки центральной нервной системы — проэнцефалии (цебоцефалию, этмоцефалию и циклопию). При цебоцефалии основание хоботка локализуется на уровне корня носа, при этмоцефалии — выше уровня глазных щелей (которые в таких случаях сближены), при циклопии — над срединно расположенной единственной глазной щелью. Частота встречаемости в популяции составляет 1 случай на 37 000 рождений, иногда наблюдается у новорожденных с хромосомными заболеваниями (например, при синдромах Патау и 18p—).

**Атрезия хоан** — отсутствие или сужение задних носовых отверстий. Часто сочетается с другими нарушениями развития костей черепа и лица. Двусторонняя атрезия хоан — тяжелый порок, исключающий возможность кормления грудью, поскольку у ребенка нарушено дыхание.

**Гипертелоризм** — увеличенное расстояние между внутренними краями глазниц. Гипертелоризм диагностируют в случаях, когда индекс межорбитальной окружности (ИМО) больше 6,8. Определение индекса проводят по формуле:

$$\text{ИМО} = \frac{\text{Расстояние между орбитами на уровне внутреннего угла глазной щели (см)}}{\text{Окружность головы (см)}} \times 100.$$

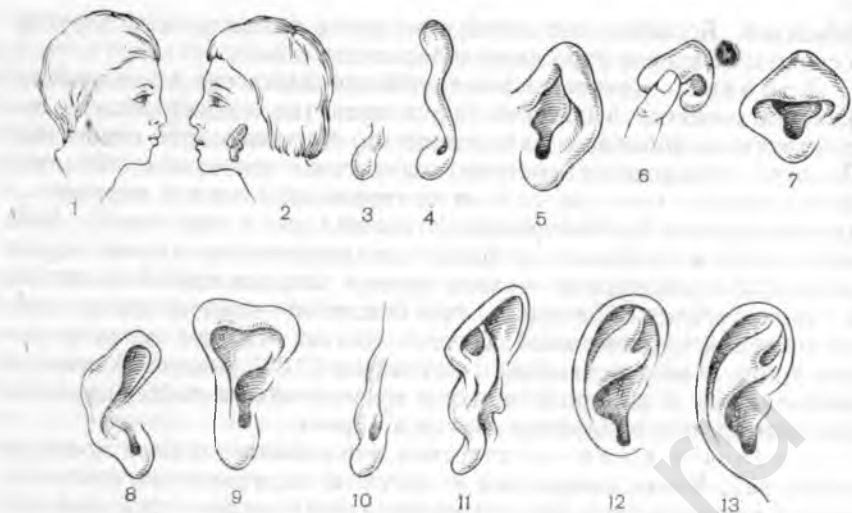
**Гипотелоризм** — уменьшенное расстояние между внутренними краями глазниц (ИМО < 4). Обычно наблюдается при проэнцефалической группе пороков.

**Агнатия** — аплазия нижней челюсти, редкий и обычно летальный порок, сочетающийся с макростомией — необычно большой ротовой щелью, отсутствием или резкой гипоплазией языка и синотией (крайне низкой локализацией ушных раковин с почти горизонтальным их положением и резким сближением мочек в области шеи).

**Аглоссия** и **микроглоссия** как изолированные пороки неизвестны. Односторонняя микроглоссия входит в комплекс пороков первой и второй жаберной дуги, наблюдается при срединной расщелине нижней челюсти и аномаладе Робена. Аглоссия наблюдается при тяжелых пороках лица у нежизнеспособных плодов.

**Макроглоссия** — увеличенные размеры языка, обычно сопровождаемые выраженной складчатостью его слизистой оболочки. Часто наблюдалась у детей с синдромом Дауна и гипотиреоидным кретинизмом. Может быть следствием лимф- или гемангиом тела языка или его корня.





1. Врожденные нарушения развития ушной раковины.

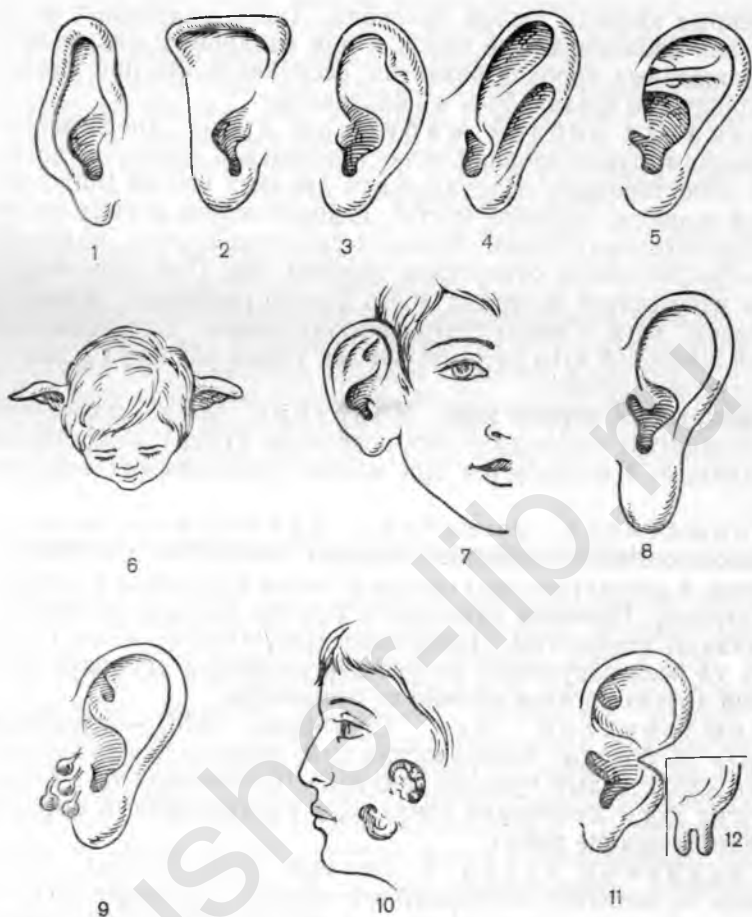
1 — аномалия; 2 — щечная ушная раковина; 3 — сохранившаяся мочка; 4 — кожно-хрящевой валик; 5 — малая ушная раковина; 6 — опущенная ушная раковина; 7 — свернутая ушная раковина; 8 — согнутая ушная раковина; 9 — плоская ушная раковина; 10 — выросшая ушная раковина; 11 — гофрированная ушная раковина; 12 — дефект мочки; 13 — присосшая мочка.

**Пороки зубов часты и многообразны.** Различают четыре основные группы пороков зубов: аномалия числа, размеров и формы; нарушение структуры; аномалии положения; нарушение сроков прорезывания и роста. К первой группе относятся адентия, сверхкомплектные и сросшиеся зубы, микро- и макроденция, аномалии формы; ко второй — аплазия, гипоплазия, дисплазия эмали и (или) дентина; к третьей — случаи ретенции и полуретенции зубов, зубы, растущие вне дуги челюсти.

**Аномалии слюнных желез** — аплазия, гипоплазия отдельных желез и дистопия железы в область щеки наблюдаются редко. Односторонняя гипоплазия больших слюнных желез отмечается при синдромах первой и второй жаберных дуг [Кручинский Г. В., 1974].

**Врожденные пороки ушных раковин.** Изолированные пороки ушной раковины встречаются сравнительно редко, в 1—2 случаях на 10 000 рождений. Дисплазии, напротив, широко распространены и часто сопутствуют синдромам, как наследственным, так и обусловленным воздействием средовых факторов. Нарушения развития ушной раковины имеют множество вариантов от деформаций и изменения рельефа до грубых обезображивающих дисплазий и аплазий. Грубые нарушения развития ушной раковины обычно сочетаются с пороками развития внутреннего и среднего уха [Лапченко С. Н., 1972].

Основные пороки развития ушных раковин представлены на рис. 1, 2.



2. Врожденные нарушения развития ушной раковины (продолжение рис. 1).  
 1 — остроконечная (ухо сатира); 2 — углообразная (ухо макаки); 3 — бугорок ушной раковины (большой дарвинов бугорок); 4 — развернутый (лентообразный) завиток; 5 — задняя ножка противозавитка (ухо Штала); 6 — торчащие уши; 7 — большая ушная раковина; 8 — большая мочка; 9 — придатки околоушные; 10 — дополнительные раковины (полиотия); 11 — поперечная расщелина раковины; 12 — продольная расщелина мочки.

Низкое расположение ушных раковин — частый признак синдромов множественных пороков. К сожалению, этот признак определяется субъективно, что снижает его диагностическую значимость. Очевидно, ушную раковину можно считать низко расположенной лишь в тех случаях, когда наружный слуховой проход находится ниже линии, проведенной от свободного края основания крыла носа к основанию сосцевидного отростка.

Околоушные папилломы (дополнительные ушные раковины, «ушные придатки») — фрагменты наружного уха, рас-

положенные впереди ушной раковины. Такое нарушение встречается как изолированный порок и при синдромах множественных врожденных пороков развития, особенно часто при синдромах «кошачьего глаза», 5p— и Гольденара.

Аномалад первой жаберной дуги (первожаберный синдром, односторонний челюстно-лицевой дизостоз) проявляется односторонним недоразвитием лицевых костей (нижней и верхней челюсти, скуловой кости), недоразвитием мягких тканей лица (жевательных мышц, больших слюнных желез), макростомией — увеличенным отверстием полости рта. При этом пороке всегда отсутствует передняя треть ушной раковины, задние  $\frac{2}{3}$  сохранены, хотя и могут быть деформированы. При аномаладе второй жаберной дуги отсутствуют вся ушная раковина и наружный слуховой проход.

**Врожденные пороки шеи.** Короткая шея — укорочение шеи вследствие уплощения тел позвонков и (или) межпозвоноковых хрящей. Наблюдается при многих хромосомных заболеваниях.

Врожденная мышечная кривошея — укорочение грудиноключично-сосцевидной мышцы вследствие очагового ее фиброза, в результате чего голова ребенка наклонена в пораженную сторону. Причины замещения участка мышцы соединительной тканью неизвестны. Порок встречается часто и составляет 12,4% от всех нарушений опорно-двигательного аппарата. С пороками других органов обычно не сочетается.

Крыловидная шея (*pterygium colli*) — продольные складки на боковых поверхностях шеи, нередко переходящие на плечо. Характерный признак синдрома Шерешевского — Тернера и других форм дисгенезии гонад. Как изолированный порок наблюдается крайне редко.

Срединные кисты и свищи (фистулы) шеи — полости из остатков щитовидного протока. Располагаются под кожей в области средней линии шеи, между щитовидным хрящом и подъязычной костью. Кисты размером 1—3 см выстланы мерцательным, цилиндрическим или плоским эпителием. Иногда содержат недифференцированный зародышевый эпителий и островки щитовидной железы. Полные кисты склонны уменьшаться, опорожняясь в полость рта через свищевой ход, открывающийся у слепого отверстия языка. Наружные отверстия срединных свищей располагаются на коже несколько ниже подъязычной кости. Срединные свищи представляют собой вторичные образования, возникшие вследствие нагноения и прорыва кист. Как разновидность срединных кист выделяют кисты корня языка, которые могут быть двух видов: располагающиеся впереди надгортанника и между слепым отверстием языка и подъязычной костью.

Боковые кисты шеи — располагаются на ней вдоль края заднего брюшка двубрюшной или по переднему краю грудиноключично-сосцевидной мышцы. Они происходят из нередуцированных остатков второй жаберной щели и глоточного карма-

**на.** Кисты выстланы плоским неороговевающим или цилиндрическим многослойным эпителием; встречается эктодермальный тип эпителия, содержащий сальные железы кожи.

Околоушные кисты и свищи — разновидность бранхиогенных боковых кист и свищей. Происходят из первой жаберной щели. Различают предушные и околоушно-зачелюстные свищи. Они проявляются в раннем детстве. Популяционная частота составляет 2—3 случая на 1000 новорожденных.

Дермоидные кисты — врожденные опухолеподобные образования, встречающиеся в местах костных швов на лице и шее. Происхождение их связывают с ростом в глубине тканей эктодермы, отшнуровавшейся в эмбриональном периоде. Различают дермоидные и эпидермальные кисты. Наиболее часто локализуются на переносице, границе костного и хрящевого отделов носа, наружном крае глазницы. Редко дермоиды встречаются на веках, губах, в подчелюстной области, в теле нижней челюсти, на шее и в нагрудной ямке. После нагноения кист образуются свищи.

### **Пороки развития центральной нервной системы**

Пороки развития ЦНС являются наиболее частой патологией у детей, умерших в перинатальном периоде. У таких детей, по данным Тератологического центра Минска, пороки ЦНС составляют 19,9% от всех единичных пороков и свыше 30% среди множественных пороков. Различают следующие пороки ЦНС [Недзьведь М. К., 1979]: 1) конечного мозга, возникшие в результате несмыкания нервной трубки, его неразделения и являющиеся следствием нарушения миграции и дифференциации нервных клеток; 2) обонятельного анализатора; 3) продолговатого мозга; 4) мозжечка; 5) спинного мозга и позвоночника; 6) вентрикулярной системы и субарахноидального пространства; 7) мозговой части черепа.

**Врожденные пороки конечного мозга, возникшие в результате несмыкания нервной трубки.** А н э н ц е ф а л и я — отсутствие большого мозга, костей свода черепа и мягких тканей. На месте мозгового вещества обычно располагаются богатая кровеносными сосудами соединительная ткань с кистозными полостями, выстланными медуллярным эпителием, остатки сосудистых сплетений, глии, единичные нервные клетки и их волокна. Патология обычно сопровождается гипоплазией надпочечников и аплазией нейрогипофиза. В патогенезе порока лежит незакрытие нервной трубки и, реже, ее разрыв. Частота встречаемости в СССР составляет 0,3—0,4 случая на 1000 рождений [Черствой Е. Д., 1973; Mikiniene R., 1976].

Э к з е н ц е ф а л и я — отсутствие костей свода черепа (акрания) и мягких покровов головы, в результате чего большие полушария выбухают в виде отдельных узлов, покрытых мягкой мозговой оболочкой (рис. 3). Конечный мозг относительно сохранен,



3. Экзэнцефалия в комбинации с двусторонней расщелиной губы и нёба.  
 4. Инионцефалия (объяснение в тексте).

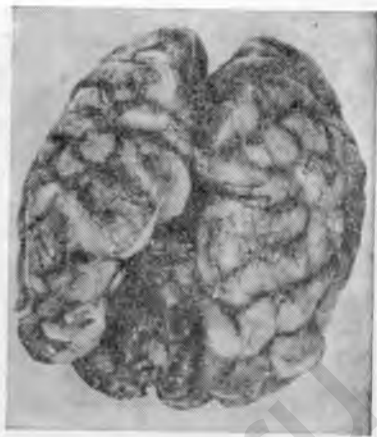
промежуточный и средний — чаще отсутствуют [Черствой Е. Д., 1973].

Инионцефалия — отсутствие затылочной кости со значительным расширением большого затылочного отверстия (inion — затылок), в результате чего большая часть головного мозга располагается в области задней черепной ямки и частично в верхнем отделе позвоночного канала. Дужки и остистые отростки шейных позвонков чаще всего отсутствуют, характерны микро- и полигирия, нарушения цитоархитектоники коры больших полушарий, а также сочетания с шейным лордозом, различными формами спинального рахисхиза и редукцией позвонков и ребер. Дети с этим пороком имеют характерную внешность (рис. 4).

Черепно-мозговые грыжи — грыжевое выпячивание в области дефекта костей черепа. Частота встречаемости порока составляет 8 случаев на 100 000 рождений [Sever L. et al., 1982]. Грыжи локализуются преимущественно в местах соединения черепных костей: между лобными костями, у корня носа, между теменной и височной костью, в области соединения затылочных теменных костей, около внутреннего угла глаз. Различают: а) менингоцеле — грыжевой мешок представлен твердой мозговой оболочкой и кожей, а его содержимым является цереброспинальная жидкость; б) менингоэнцефалоцеле — в грыжевой мешок выпячивается тот или иной отдел головного мозга. Крупные мозговые грыжи сопровождаются тяжелыми мозговыми расст-

ройствами и быстро приводят к смерти. У оставшихся в живых часто появляются эпилептиформные припадки и развивается олигофрения. Затылочное энцефалоцеле является одним из основных признаков синдрома Меккеля.

Аплазия (агенезия) и гипоплазия мозолистого тела — частичное или полное отсутствие основной комиссуральной спайки, в результате чего вентрикулярная система в области III желудочка остается открытой (рис. 5). При отсутствии только задней спайки и укороченном мозолистом теле диагностируют гипоплазии III желудочка. Подобные нарушения мозолистого тела обычно сопровождают



5. Аплазия мозолистого тела у доношенного новорожденного ребенка (вид сверху). Виден неприкрытый III желудочек.

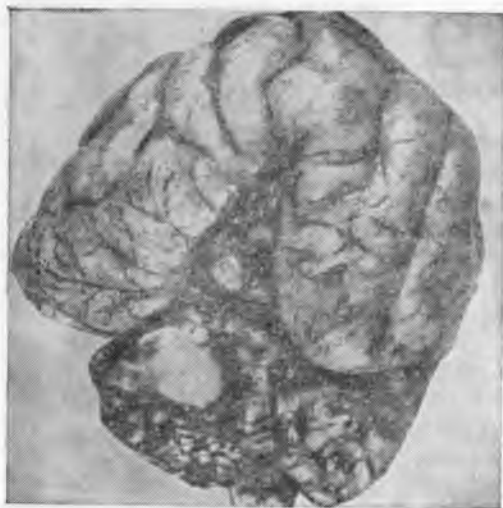
другие пороки головного мозга, довольно часто встречаются при хромосомных (трисомии 8, 18) и генных синдромах (Андермана, Айкарди, Смита — Лёмли — Опица). Порокам мозолистого тела могут сопутствовать судорожный синдром, задержка психического развития. Они могут также протекать бессимптомно.

Порэнцефалия — полости в ткани конечного мозга, выстланные эпителием и сообщающиеся с вентрикулярной системой и субарахноидальным пространством. Истинная порэнцефалия представляет собой очаговую аплазию того или иного отдела конечного мозга, ее необходимо отличать от ложной порэнцефалии — замкнутых полостей, лишенных эпителиальной выстилки и представляющих кисты после энцефаломалиции различного происхождения.

**Врожденные пороки конечного мозга, возникшие в результате его неразделения.** Прозэнцефалия — неполное разделение переднего мозгового пузыря продольной бороздой на большие полушария. Иногда мозолистое тело отсутствует полностью, а большие полушария разделены лишь в задних отделах. Различают два вида прозэнцефалий: 1) алобарную, когда передний мозг не разделен на полушария, лобные доли гипоплазированы или вовсе отсутствуют (рис. 6); 2) голопрозэнцефалию, когда конечный мозг не разделен и представлен полусферой с единственной вентрикулярной полостью, сообщающейся с субарахноидальным пространством (рис. 7).

Обонятельные луковицы, тракты и пластинки всегда отсутствуют. Гиппокамп резко гипоплазирован. Извилины конечного мозга крупные, расположены неправильно.

Пороки прозэнцефалической группы часто сопровождаются летальными цебоцефалией, этмоцефалией и циклопией, реже —



6. Алобарная прозэнцефалия (вид сверху) у доношенного плода (объяснение в тексте).

премаксиллярной агенезией различной степени. Дети в таких случаях могут быть жизнеспособными. Прозэнцефалии часто наблюдаются при трисомии 13, синдромах 13q— и 18p—. Частота встречаемости прозэнцефалий составляет 6—7 случаев на 1000 детей, умерших в перинатальном периоде [Roach E. et al., 1975].

Ателэнцефалия — отсутствие больших полушарий и подкорковых ядер при сохранности черепа. Порок редкий, развивается в результате остановки развития краниального отдела медуллярной трубки на стадии трех мозговых пузырей.



7. Алобарная голопрозэнцефалия (вид сверху) у доношенного плода (объяснение в тексте).

**Врожденные пороки конечного мозга, являющиеся следствием нарушения миграции и дифференциации нервных клеток.** Гетеротопии — островки серого вещества в белом веществе, представляющие задержавшимися клетками матрикса, которые утратили миграционную способность и дифференцировались в месте остановки. Более выраженные нарушения миграции нервных клеток приводят к нарушению образования извилин (микро- и полигирия, пахигирия и агирия).

Микро- и полигирия — большое число мелких и аномально расположенных извилин конечного мозга. Обычно микрогирия бывает двусторонней и симметричной и, как правило, сопровождается нарушением послойного строения коры. Микро- и полигирию необходимо дифференцировать от улегирии — уменьшения размеров извилин вследствие некроза участков мозговой ткани, например, при токсоплазмозе. В случаях улегирии ход основных извилин, несмотря на их истончение, остается обычным, на разрезе пораженных участков выявляются множественные мелкие кисты. Микро- и полигирия чаще всего сочетаются с другими нарушениями головного мозга.

**Пахигирия (макрогирия)** — утолщение основных извилин. При этом вторичные и третичные извилины полностью отсутствуют, борозды короткие, мелкие и относительно прямые, в белом веществе встречаются гетеротопии нервных клеток, строение цитоархитектоники коры нарушено.

**Агирия (лиссэнцефалия)** — отсутствие в больших полушариях борозд, извилин и послойного строения коры. Обычно сочетается с другими пороками ЦНС. Частота встречаемости составляет 1 случай на 800 детей, умерших в перинатальном возрасте. Агирия клинически проявляется нарушением глотания, мышечной гипотонией, судорогами, психомоторным недоразвитием. Большинство детей умирают в течение первого года жизни.

**Микроцефалия** — уменьшение массы, размеров и гистологических структур головного мозга. Различают первичную (истинную) и вторичную микроцефалию. К первичной относят наследственные формы микроцефалии, к вторичной — развившуюся в результате органических поражений головного мозга различной этиологии, независимо от того, произошла она внутриутробно или в постнатальном периоде [Князева М. П., 1972; Schinzel A., Litschgl M., 1984]. Наряду с уменьшением размеров головного мозга отмечаются недоразвитость и неправильное формирование извилин (микро- и полигирия) полушарий головного мозга. Особенно уменьшены лобные доли. Кора больших полушарий обычно недоразвита, в ней обнаруживаются как зрелые, так и незрелые нервные клетки. В белом веществе встречаются очаги гетеротопий клеток коры. Наиболее частыми причинами вторичной микроцефалии являются перенесенные во время беременности инфекции (токсоплазмоз, коревая краснуха, инклюзионная цитомегалия), различные интоксикации, гормональные нарушения, гипоксия. Наследуемые формы микроцефалии обыч-



по передаются по аутосомно-рецессивному типу. Удельный вес наследственных форм среди всех видов микроцефалий составляет 7—34% [Бадалян Л. О., 1975]. Частота встречаемости изолированной микроцефалии составляет 2 случая на 10 000 новорожденных [Fraser F., Pashayan H., 1970].

**Макроцефалия** (мегалоцефалия) — увеличение массы и размеров головного мозга, при которой отмечаются заметные нарушения расположения извилин конечного мозга, изменения citoархитектоники его коры, очаги гетеротопии клеток коры в белое вещество [Красовский Е. Б., 1964]. В ряде случаев увеличение массы и размеров головного мозга не сопровождается заметными нарушениями его структуры. Макроцефалия так же, как и микроцефалия, сопровождается олигофренией. Значительных неврологических нарушений при макроцефалии обычно не наблюдается. В отдельных случаях при этом пороке в ткани головного мозга удается выявить спонгиоз белого вещества и разрастание волокнистой глии. Макроцефалия может быть и частичной, когда увеличивается одно из больших полушарий. Продолжительность жизни значительно уменьшена; смерть наступает в результате инфекционных осложнений, приводящих к нарастающему интракраниальному давлению. Макроцефалию необходимо дифференцировать от гидроцефалии и туберозного склероза.

**Врожденные пороки развития обонятельного анализатора.** **Аринэнцефалия** — аплазия обонятельных лукович, борозд, трактов и пластинок, а иногда и центрального отдела обонятельного анализатора или любого из названных образований (неполные формы). Продырявленная пластинка решетчатой кости и петушинный гребень отсутствуют или деформированы. Патология чаще встречается как составной компонент наследственных синдромов множественных пороков (синдромы Патау, Меккеля и др.). Частота встречаемости аринэнцефалии составляет 1 случай на 2500 новорожденных [Laugence K., Ismael J., 1969].

**Пороки развития ножек мозга и моста мозга** (варолиева моста), проявляющиеся структурными нарушениями этих отделов, в основном связаны с изменениями конечного мозга. Это относится главным образом к проводящим путям, которые в зависимости от тяжести поражения больших полушарий бывают недостаточно развиты или полностью отсутствуют. Первичные нарушения развития этих отделов головного мозга касаются собственных ядерных групп, которые могут сливаться, уменьшаться в размерах или отсутствовать (например, ядра глазодвигательных и блоковых нервов). При исследовании моста мозга следует обращать внимание на соотношение его базиса и покрывки. В норме базис занимает  $\frac{2}{3}$  поперечника моста мозга, покрывка соответственно —  $\frac{1}{3}$ .

**Врожденные пороки развития продолговатого мозга.** Из пороков развития продолговатого мозга чаще наблюдаются аплазия и гипоплазия пирамид и олив, которые обычно сопровождаются грубыми нарушениями конечного мозга типа проэнцефалии и

голопроэнцефалии. Известны утолщения дорсального колена ядра олив при наследственных синдромах (чаще синдром Эдвардса) и эктопии участков ядра олив в дорсальную часть продолговатого мозга. Изредка наблюдаются очаговые эктопии ядра олив в другие отделы продолговатого мозга и аплазии добавочных медиальных и дорсальных олив.

**Пороки развития мозжечка** (гипоплазия, структурные изменения) встречаются довольно часто и обычно сочетаются с другими нарушениями головного мозга. Аплазия мозжечка описана как исключение.

**Пороки развития спинного мозга и позвоночника.** Наиболее частыми врожденными пороками спинного мозга являются дизрафии (*spina bifida*), которые связаны с незакрытием медуллярной трубки. Обычно эти дефекты касаются задних отделов позвоночника, когда дужки и остистые отростки позвонков отсутствуют. Незакрытие позвоночного канала может встречаться в любом отделе позвоночника, чаще поясничном и крестцовом, и захватывать различное число позвонков. В области дефекта спинной мозг обычно деформирован и оказывается открытым или расположенным непосредственно под мягкими тканями (мышцами, кожей), с которыми часто срастается. Частота встречаемости пороков этой группы колеблется в широких пределах (от 0,27 случая в ЧССР до 4,5 случая в Ирландии на 1000 рождений), в Белоруссии она составляет 0,54 случая на 1000 рождений.

**Кистозная расщелина позвоночника** (*spina bifida cystica*) — наличие в области расщелины позвоночника грыжевого мешка разных размеров, стенка которого представлена кожей и мягкой мозговой оболочкой, а содержимым является цереброспинальная жидкость (менингоцеле). Твердая мозговая оболочка сохранена лишь у основания мешка и плотно сращена в этой области с подлежащими тканями. Если грыжевой мешок заполнен спинным мозгом, то такой порок называют менингомиелоцелем.

**Полный рахисхиз** — расщелина позвонков с дефектом мозговых оболочек и мягких покровов. Грыжевидное выпячивание при этом виде патологии отсутствует. Спинной мозг располагается в области дефекта открыто и имеет вид деформированной тонкой пластинки (платиневрия) или желоба [Дергачев И. С., 1960].

**Скрытая расщелина позвонка** (*spina bifida occulta*) — отсутствие грыжевидного выпячивания при закрытии дефекта позвоночника неизмененными мышцами и кожей. Скрытые формы локализуются в поясничном и крестцовом отделах позвоночника.

**Передняя спинномозговая грыжа** встречается крайне редко и представляет собой дефект развития тел позвонков [Дергачев И. С., 1960].

**Диастематомия** — разделение спинного мозга по длиннику на две части костной, хрящевой или фиброзной пере-

мычкой [Simpson D., 1976]. Крайне редкий порок. Патогенез его не изучен.

**Дизрафии** и другие тяжелые повреждения спинного мозга сопровождаются нарушением деятельности анального и уретрального сфинктеров, гипоплазией мышц нижних конечностей и косолапостью, трофическими расстройствами.

**Амиелия** — полное отсутствие спинного мозга с сохранением твердой мозговой оболочки и спинальных ганглиев. На месте спинного мозга иногда располагается тонкий фиброзный тяж. Амиелия обычно сочетается с анэнцефалией.

**Гидромиелия** — водянка спинного мозга. Обычно возникает в шейном отделе спинного мозга. Порок может встречаться изолированно или же сопутствовать внутренней гидроцефалии, обусловленной облитерацией отверстий Лушки и Мажанди. Обычно истончаются участки спинного мозга в области задних столбов, вследствие чего нейроны серого вещества при гидромиелии практически не страдают.

**Сирингомелия** — наличие различного размера полостей в толще вещества спинного мозга. Стенки полостей образованы глиальной тканью. Полости обычно располагаются в области шейного отдела спинного мозга и имеют тенденцию к распространению, в результате чего могут разрушаться передние, боковые и задние рога. Вокруг центрального канала спинного мозга медленно развивается прогрессирующий глиоз.

**Дипломелия** — удвоение спинного мозга в области шейного или поясничного утолщения. Реже удваивается весь спинной мозг. Оба мозга расположены в одном ложе, состоящем из мягкой и твердой мозговых оболочек, местами соединяются с помощью глиальной ткани, довольно хорошо развиты и имеют все характерные для спинного мозга компоненты. Порок встречается крайне редко.

**Синдром Клиппеля — Фейля** — сращение I шейного позвонка с затылочной костью, приводящее к сужению и деформации большого затылочного отверстия; реже наблюдаются сращения и деформация всех шейных позвонков. Порок часто сочетается с другими нарушениями развития, иногда осложняется внутренней гидроцефалией. Смерть больного может наступить внезапно вследствие вклинения в узкое и деформированное большое затылочное отверстие продолговатого мозга.

**Пороки развития вентрикулярной системы и субарахноидального пространства.** Пороки развития вентрикулярной системы обычно образуются в области ее анатомических сужений: отверстий Монро, силвиева водопровода, отверстий Лушки и Мажанди. Нарушения главным образом представляют собой стенозы и атрезии указанных выше сужений, приводящие к развитию внутренней водянки головного мозга.

**Врожденная водянка головного мозга (гидроцефалия)** — чрезмерное накопление в вентрикулярной системе (внутренняя гидроцефалия) или субарахноидальном и

субдуральном пространстве (наружная гидроцефалия) цереброспинальной жидкости, сопровождающееся атрофией мозгового вещества. Основной причиной порока является нарушение оттока цереброспинальной жидкости в субарахноидальное пространство, реже — повышенная продукция цереброспинальной жидкости или нарушение ее резорбции [Пурин В. Р., Жукова Т. П., 1976]. Задержку оттока цереброспинальной жидкости вызывают атрезия и стеноз отверстий Монро, Лушки, Мажанди и водопровода мозга (сильвиев водопровод), развившиеся вследствие нарушения формирования вентрикулярной системы мозга или в связи со сдавлением продолговатого мозга и мозжечка, вклинившегося в большое затылочное отверстие. Размеры головы новорожденного при наружной гидроцефалии могут быть не изменены. Расширение вентрикулярной системы происходит в основном вследствие атрофии белого вещества больших полушарий. Врожденная гидроцефалия сопровождается нарушением цитоархитектоники коры: сгущением клеточных элементов различных слоев, недостаточной дифференциацией нейронов, нарушением послойного строения коры. Эти изменения цитоархитектоники коры больших полушарий помогают отличить врожденную гидроцефалию от приобретенной. Частота встречаемости врожденной гидроцефалии составляет 0,5 случая на 1000 новорожденных [Недзведь М. К., 1970].

**Гидроанэнцефалия** — полное или почти полное отсутствие больших полушарий при сохранности костей свода черепа и мягких покровов головы. Полость черепа заполнена прозрачной цереброспинальной жидкостью. Продолговатый мозг и мозжечок сохранены. В ряде случаев отсутствует средний мозг, а височные и затылочные доли представлены единичными извилинами.

**Врожденные пороки развития мозговой части черепа.** У новорожденных детей практически все кости свода черепа не сращены, большой и малый роднички открыты. В течение первых 2 нед жизни зарастают метопические швы. Малый родничок закрывается к концу 2-го месяца, а большой — в течение 2-го года жизни ребенка. К концу 6-го месяца кости свода черепа соединяются между собой плотной фиброзной мембраной. Смыкание швов путем соединения зубчатых краев костей начинается к концу первого года жизни и полностью заканчивается на 10-м году жизни ребенка.

**Краниосиностоз** — преждевременное зарастание черепных швов, что ограничивает рост черепа в том или ином направлении и приводит к его деформации. Наиболее частый порок развития черепа. Преимущественно встречается в области сагиттального шва, в результате чего череп увеличивается в переднезаднем и уменьшается в поперечном размере. Голова при этом имеет сплюснутую форму, с выступающими лбом и затылком (скафоцефалия), роднички обычно сужены. Краниосиностоз с другими пороками развития сочетается редко. Нарушения пси-

хического развития нехарактерны и встречаются лишь у 9% больных.

Коронарный синостоз — преждевременное зарастание венечных швов черепа, ограничивающее его рост в переднезаднем направлении. При двустороннем венечном синостозе свод черепа становится высоким, широким и коротким (брахицефалия), лицо уплощается, появляется экзофтальм. Зарастание одного из коронарных швов сопровождается менее выраженной деформацией черепа. Лобная кость в области синостоза уплощена, на стороне поражения может отмечаться экзофтальм; средняя и задняя черепные ямки относительно увеличены. В 40—50% случаев коронарный синостоз сочетается с другими пороками развития, обычно с синдактилией и расщелинами неба; довольно часто патология сопровождается задержкой психического развития.

Метопический синостоз — преждевременное сращение лобных костей в области лобного шва. В норме этот шов сохраняется у детей до 2 лет. Если лобные кости срастаются до рождения или вскоре после него, то лобные бугры не развиваются, а череп приобретает треугольную форму (тригоноцефалия), образуя тупой угол (примерно  $100^\circ$ ) в области лобного шва. Из всех видов краниосиностозов этот тип нарушения наиболее часто сочетается с другими пороками развития.

Преждевременное заращение всех швов черепа приводит к развитию оксифалии (башенный череп), что обычно сопровождается другими пороками развития. При оксифалии характерно повышение интракраниального давления, сопровождаемое сильными головными болями. У некоторых детей отмечается задержка психического развития вплоть до развития идиотии.

Краниофациальный дизостоз (болезнь Крузона) — оксифалия, сочетающаяся с деформациями лица (гипертелоризм, клювовидный нос, микрогнатия, короткая верхняя губа, экзофтальм, расходящееся косоглазие).

При клейдокраниальном дизостозе, кроме преждевременного синостоза, обнаруживается большое число (иногда более 100) добавочных косточек в области теменных, затылочных и височных костей. Неправильная оссификация костей черепа сопровождается аплазией или гипоплазией ключиц.

Краниостеноз — уменьшение объема черепной коробки, обусловленное различными формами преждевременного зарастания швов, в результате чего происходит задержка развития головного мозга, повышается интракраниальное давление, затрудняется мозговое кровообращение, особенно венозный отток. Умственное развитие в различной степени замедлено. Частота встречаемости краниостенозов составляет 1 случай на 1000 новорожденных [Бадалян Л. О., 1975].

Платибазия — уплощение основания черепа, обычно сопровождающееся деформацией большого затылочного отверстия. Особенно страдает задняя черепная ямка, значительно увеличи-

ваются расстояние между спинкой турецкого седла и большим затылочным отверстием. Это приводит к растяжению продолговатого мозга.

При наличии сужения большого затылочного отверстия порок осложняется развитием внутренней водянки и повышением интракраниального давления.

### **Пороки развития глаз**

Изолированные формы нарушений развития глаз в перинатальной патологии на практике встречаются редко. Среди множественных пороков развития, в особенности среди хромосомных синдромов пороки глаз, наоборот, наблюдаются очень часто. Врожденные пороки развития глаз подробно описаны в монографии «Тератология человека» под редакцией Г. К. Лазюка (1979) и в настоящем руководстве не рассматриваются.

### **Пороки развития сердечно-сосудистой системы**

Пороки развития сердца и сосудов представляют собой один из наиболее распространенных видов пороков, насчитывающих множество нозологических форм. Частота встречаемости таких пороков составляет 6—10 случаев на 1000 новорожденных [Стивенсон А., Дэвисон Б., 1972; Meszaros M. et al., 1975]. По данным Тератологического центра Минска, из 869 детей с изолированными пороками, умерших в возрасте до 1 года, нарушения сердечно-сосудистой системы отмечены у 23,7% [Герасимович А. И., 1985]. Для множественных пороков этот показатель еще выше.

Параллелизм между анатомическим дефектом и степенью декомпенсации у детей обнаруживается далеко не всегда. Для диагностики функционирующего артериального протока, центрально расположенного дефекта межпредсердной перегородки, пограничных между нормой и патологией форм сужения устья легочного ствола или перешейка аорты и первичной легочной гипертензии у детей, умерших в неонатальном периоде, необходимо, кроме общепринятых измерений линейных размеров сердца и сосудов, раздельное взвешивание отдельных его частей и вычисление производных показателей массы левого и правого желудочка [Герасимович А. И., 1985].

Ниже перечислены наиболее распространенные пороки развития сердечно-сосудистой системы.

**Акардия** — отсутствие сердца, наблюдается лишь у асимметричных свободных близнецов.

**Эктопия сердца** — расположение его вне грудной полости. Порок редкий, обычно сочетается с другими кардиальными и экстракардиальными нарушениями. Шейная и экстрастернальная формы порока приводят к летальному исходу, при абдоминальной форме жизнеспособность может быть сохранена.

**Декстрокардия** — расположение сердца справа. Наблюдается при обратном расположении всех внутренних органов и значительно реже как изолированный порок или в виде декстрокардии с инверсией полостей сердца. Частота встречаемости в популяции составляет 1 случай на 3500 рождений.

Декстрокардия как изолированный порок и в сочетании с инверсией висцеральных органов без других сопутствующих пороков нарушения кровообращения не вызывает.

**Микрокардия** как самостоятельный порок неизвестна, обычно сочетается с гипоплазией других висцеральных органов.

**Макрокардия (кардиомегалия)** — гликогеноз II типа (болезнь Помпе) (см. 2-й том).

**Фиброэластоз эндокарда** — см. гл. «Болезни сердечно-сосудистой системы».

**Врожденная атриовентрикулярная блокада** наблюдается исключительно редко. Морфологически проявляется неправильным развитием фиброзного остова сердца, иногда отсутствием предсердно-желудочкового пучка (пучка Гиса) [Поттер Э., 1971]. Заболевание проявляется сразу после рождения брадикардией и нарушением кровообращения, приводящим к смерти в первые дни или недели жизни.

**Правосторонняя дуга аорты** — наиболее частая аномалия из всех пороков дуги. Развивается из эмбриональной правой дуги при редукции левой. Располагается позади пищевода. Из остатков левой дуги в таких случаях нередко образуется дивертикул. Частота встречаемости составляет 14 случаев на 1000 умерших от врожденных пороков сердца. В 20—25% случаев порок сочетается с тетрадой Фалло. В изолированной форме нарушений гемодинамики не вызывает, но может проявляться дисфагией и (или) нарушением дыхания при сдавлении пищевода или трахеи.

**Двойная дуга аорты.** Дуга аорты представлена двумя стволами: один располагается впереди трахеи, второй — позади пищевода. Слева от них оба ствола соединяются вновь. Передняя дуга обычно тоньше задней или представлена плотной связкой. Частота встречаемости порока составляет 1 случай на 200 умерших с врожденными пороками сердца.

Витальный прогноз без хирургического вмешательства неудовлетворительный.

**Впадение легочных вен в правое предсердие (аномалии дренажа)** составляет 2% случаев от всех врожденных пороков сердца. Легочные вены впадают в верхнюю полую вену (в 31% случаев), в правое предсердие (в 16% случаев), в левую безымянную вену (в 0,5% случаев), в другие вены (в 39,5% случаев). При впадении всех легочных вен в правое предсердие сохранение жизни возможно лишь при создании дополнительных шунтов, сообщающих между собой большой и малый круг кровообращения. Около 80% детей с полным аномальным дренажем легочных вен умирают вскоре после рождения.

**Коарктация аорты** — сужение перешейка, реже грудной и брюшной аорты. Первые признаки декомпенсации проявляются обычно к 10 годам жизни ребенка.

**Стеноз устья аорты** — сужение на уровне клапанов, выходного отдела левого желудочка и, редко, выше клапанов. При клапанном стенозе полулунный клапан представлен диафрагмой с отверстием различной величины. Составляет 5% от всех врожденных пороков сердца.

**Стеноз легочной артерии** чаще бывает клапанным, редко инфундибулярным, обычно является компонентом сложных пороков сердца. Как изолированная форма составляет 2—9% от всех врожденных пороков сердца.

**Открытый артериальный проток** (персистирующее боталлово протока) составляет 20% от всех врожденных пороков сердца. Диагноз в перинатальном периоде без измерений межжелудочкового индекса неправоможен.

**Аортопульмональный свищ** (аортопульмональный дефект) — сообщение между аортой и стволом легочной артерии в виде отверстия диаметром 10—30 мм, расположенного над полулунными клапанами. Нарушения гемодинамики достаточно выражены, что обуславливает снижение продолжительности жизни.

**Аномальное отхождение венечных артерий** наблюдается редко. Отхождение левой венечной артерии от легочного ствола сопровождается симптомами коронарной недостаточности у детей уже в грудном возрасте и обычно приводит к смерти в течение первого полугодия жизни (см. гл. «Болезни сердечно-сосудистой системы»).

**Дефект межпредсердной перегородки** — один из наиболее часто встречающихся пороков развития сердца. Как изолированный порок составляет 7—25% от всех врожденных пороков сердца. Различают дефекты первичной и вторичной межпредсердных перегородок, а также полное их отсутствие (трехкамерное сердце с одним общим предсердием). Дефект первичной перегородки локализуется непосредственно над предсердно-желудочковыми отверстиями, дефект вторичной перегородки — на месте овального окна. К летальному исходу в неонатальном периоде приводят лишь большие дефекты перегородки или сочетающиеся с другими пороками сердца.

**Порок (синдром) Лютамбаше** — комбинация врожденного дефекта межпредсердной перегородки со стенозом левого предсердно-желудочкового отверстия. Левый желудочек и аорта обычно гипоплазированы, правая половина сердца гипертрофирована, легочная артерия расширена. Декомпенсация может наступить в любом возрасте.

**Дефект межжелудочковой перегородки** в большинстве случаев является составной частью сложных пороков: тетрады Фалло, комплекса Эйзенменгера, транспозиции крупных сосудов и др. Среди изолированных дефектов выделяют два варианта: небольшой дефект (около 1 см) в мышечной части (болезнь Толо-



чинова — Роже) и высокий дефект в мембранозной части перегородки, локализующийся под аортальным клапаном. При больших дефектах большинство детей погибают в возрасте до 1 года.

**Трехкамерное сердце с одним общим желудочком** — полное отсутствие межжелудочковой перегородки. Редкий порок, обычно сочетается с гипоплазией сердца, транспозицией или стенозом легочного ствола или аорты. Крупные сосуды начинаются из общего желудочка, или легочный ствол (обычно стенозированный) выходит из конуса легочной артерии, имеющего в таком случае вид рудиментарного правого желудочка. Нарушения гемодинамики при втором варианте порока тяжелее, что приводит к смертельному исходу детей вскоре после рождения. В случаях, когда легочный ствол не стенозирован и вместе с аортой начинается из общего желудочка, дети могут доживать до школьного возраста.

**Двухкамерное сердце** — отсутствие межпредсердной и межжелудочковой перегородок. Редкий летальный порок, обычно сочетающийся с персистированием первичного эмбрионального артериального ствола.

**Общее предсердно-желудочковое отверстие** (атриовентрикулярный узел) — относительно большой дефект в верхней части межжелудочковой и нижней части межпредсердной перегородок (полная форма) или дефект первичной межпредсердной перегородки (неполная форма). Часто сопровождается расщеплением или деформацией передней створки митрального клапана (рис. 8), который во всех случаях располагается ниже, чем в норме. Наиболее частый порок сердца при синдроме Дауна. Патология встречается часто и составляет около 5% от всех нарушений сердечно-сосудистой системы. Декомпенсация наступает сравнительно рано, больше половины детей с таким пороком умирают в первые 5—6 мес после рождения.

**Триада Фалло** — клапанный стеноз легочной артерии в сочетании с дефектом межпредсердной перегородки и гипертрофией правого желудочка.

**Тетрада Фалло** — стеноз легочной артерии (стволовой или инфундибулярный), высокий дефект межжелудочковой перегородки, правосмещенное устье аорты, «сидящее» над дефектом, гипертрофия правого желудочка. Наиболее частый из сложных пороков сердца. Прогноз плохой. Дети чаще умирают в раннем возрасте от нарушения мозгового кровообращения.

**Пентада Фалло** — сочетание тетрады Фалло с межпредсердным дефектом.

**Болезнь Эйзенменгера** — высокий дефект мембранозной части межжелудочковой перегородки, «сидящая» над дефектом аорта и гипертрофия правого желудочка. Легочная артерия расположена и развита нормально. Некоторые исследователи не склонны выделять этот порок в отдельное заболевание, а рассматривают его как вариант тетрады Фалло, ссылаясь на генез дефек-



8. Полная форма атриовентрикулярной коммуникации у новорожденного с синдромом Дауна (вид со стороны левого предсердия и желудочка).

та — леводеленность бульбуса. Болезнь составляет 5% от всех случаев врожденных пороков сердца.

Нарушение сопровождается цианозом и высокой гипертензией в малом круге кровообращения. Цианоз появляется обычно к концу 1-го года жизни ребенка и усиливается с возрастом.

**Общий артериальный ствол** — сохранность первичного эмбрионального артериального ствола (truncus), в результате чего из сердца выходит один сосуд, располагающийся над дефектом в межжелудочковой перегородке. В некоторых случаях дефект так велик, что имеет место общий желудочек. Иногда наблюдается и межпредсердный дефект. Число створок полулунного клапана составляет 2—6.

Некоторые исследователи различают истинный и ложный общий артериальный ствол. При истинном артериальном стволе от дуги аорты отходят легочные артерии либо в виде общего ствола, разделяющегося затем на две ветви, либо двумя отдельными ветвями. При ложном общем артериальном стволе легочные артерии отсутствуют, а кровоснабжение легких осуществляется бронхиальными артериями, отходящими от нисходящей части грудной аорты. Частота порока составляет 2,7% от всех врожденных пороков сердца [Noga J., 1976].

Гемодинамика при общем артериальном стволе такова, что наблюдаются гипоксия большого круга (смешанная кровь поступает в аорту) и вместе с тем гипертензия малого круга кровообращения — давление в легочных артериях такое же, как в аорте.

Прогноз в основном плохой. Дети с таким пороком умирают в первый год жизни. При ложном артериальном стволе продолжительность жизни в среднем составляет 5 лет.

**Транспозиция сосудов** — отхождение аорты от правого желудочка, легочной артерии — от левого. При отсутствии обходных шунтов (дефектов перегородок, открытого артериального протока) порок несовместим с жизнью. Транспозиция сосудов составляет около 7% от всех случаев кардиальных пороков. Прогноз неблагоприятный — до 75% детей с этой патологией умирают в возрасте до 1 года. Однако описаны случаи, когда больные достигали зрелого возраста.

**Атрезия трехстворчатого клапана** — отсутствие сообщения правого предсердия с правым желудочком, поскольку не сформированы ни отверстие, ни заслонки трехстворчатого клапана. Из левого желудочка выходит аорта и, как правило, легочный ствол. Последний чаще сужен, что обуславливает малый кровоток в легких.

Патология встречается редко, составляет 2—5% от всех случаев цианотичных пороков. Жизнеспособность возможна при наличии компенсаторных пороков. Часто сочетается с дефектом межжелудочковой перегородки и атрезией легочной артерии. При этой патологии кровь из правого предсердия поступает в левое через дефект в перегородке (который может варьировать в размерах, распространяясь вплоть до общего предсердия) и затем в левый желудочек. Иногда при наличии межжелудочкового дефекта кровь из левого желудочка непосредственно попадает в правый желудочек.

У детей с рождения отмечается цианоз, рано появляется одышка. Прогноз неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни детей составляет 5,8 года, однако описаны больные, прожившие более 50 лет.

**Порок Эбштейна (аномалия Эбштейна)** — беспорядочное расположение створок трехстворчатого клапана не на фиброзном кольце, а на стенке правого желудочка с наличием дефекта межпредсердной перегородки. Число миокардиальных волокон при их подсчете через всю толщу правого желудочка уменьшено [Францев В. И. и др., 1986]. Порок встречается сравнительно редко и составляет около 3% от всех случаев врожденных нарушений сердечно-сосудистой системы. Сердце значительно увеличено преимущественно за счет правого предсердия и, несмотря на нормально развитую легочную артерию, обеднен кровоток в легких. Цианоз и одышка не всегда четко выражены.

Прогноз неблагоприятный.

**Первичная легочная гипертензия** (болезнь Айерсы, легочная болезнь Рейно). Различают врожденную (первичную) и приобретенную формы [Рабкин И. Х., 1970]. При первичной легочной гипертензии имеет место гипертрофия мышечного слоя и эндотелия в мелких венах и венулах, а также гипертрофия мышечного слоя мелких артерий [Есипова И. К., Левина С. И., 1962]. При-

обретенная легочная гипертензия является результатом эмболии сосудов малого круга.

Заболевание протекает остро (молниеносная форма) и в течение нескольких лет (хроническая форма), но во всех случаях процесс только прогрессирует. Клинические проявления связаны с резко возрастающим периферическим сопротивлением артериол малого круга кровообращения, что приводит к нарушению оксигенации.

Прогноз при острой форме плохой, при хронической форме большие могут доживать до 30 лет.

**Аномалии клапанов** в большинстве случаев являются компонентом сложных врожденных пороков сердца. Дырчатые клапаны, клапаны с карманами, а также увеличение и уменьшение числа створок клапанов не сопровождаются нарушением гемодинамики. Из этих пороков наиболее часто наблюдаются пролапс митрального клапана и аплазия створки полулунных клапанов, особенно аорты, — характерного признака синдрома Эдвардса. Пролапс митрального клапана встречается как изолированный порок и как составной компонент диффузного поражения соединительной ткани при синдромах Марфана, Элерса — Данло, Виллебранда, мукополисахаридозах, несовершенном остеогенезе.

**Врожденные дефекты перикарда** наблюдаются исключительно редко и сочетаются с диафрагмальными (ретростернальными) грыжами и пороками развития грудины (аплазия, щель), что в основном и определяет витальный прогноз.

## **Пороки развития дыхательной системы**

Пороки органов дыхания наблюдались у 3% детей, умерших в возрасте до 1 года, и у 4,2% умерших в перинатальном периоде [Лазюк Г. И., Лазюк И. И., 1979]. В подавляющем большинстве случаев это были вторичные пороки, обусловленные уменьшением объема грудной клетки при ложных диафрагмальных грыжах, коротких ребрах (синдром коротких ребер — полидактилии) или гипоплазией легких, сопровождающей тяжелые пороки мочевой системы (аномалад Поттер). Изолированные врожденные пороки дыхательной системы у детей в перинатальном периоде при вскрытии встречаются не многим более чем в 1% случаев. Однако необходимо учитывать, что в раннем детстве многие пороки дыхательной системы не диагностируются вследствие их малой клинической или морфологической выраженности (например, внутрилегочный секвестр) или еще недостаточной сформированности (врожденные бронхоэктазы) в этом возрасте. Еще большие сложности возникают при диагностике осложненных инфекцией нарушений. В сомнительных случаях необходимо применять посмертную контрастную бронхографию и относить к порокам случаи отсутствия сформированного респираторного отдела или

(и) неправильности ветвления бронхиального дерева [Есипова И. К., 1975].

Ниже перечислены наиболее типичные пороки развития дыхательной системы.

**Пороки гортани** наблюдаются редко, в основном они представлены аплазией, гипоплазией и нарушением сращения щитовидного хряща и надгортанника, проявляющихся стенозом или асимметрией преимущественно голосовой щели.

**Диафрагма гортани** — соединительнотканное образование, покрытое слизистой оболочкой, располагающееся на уровне голосовых связок, может быть полной (атрезия гортани) или частичной (стеноз). Широко распространенный термин «врожденный стридор» обозначает затрудненное дыхание, сопровождающееся своеобразным свистом, приводящее нередко к тяжелому удушью ребенка. Морфологическим субстратом стридора могут быть гипоплазия и аплазия хрящей гортани и трахеи, западение языка при тяжелых формах микрогении, кисты гортани или глотки.

**Врожденный стеноз трахеи и бронхов**, как правило, — вторичные пороки, обусловленные сдавлением извне неправильно расположенными крупными сосудами (двойной дугой аорты, аномально отходящей подключичной артерией), внелегочным секвестром, дивертикулом трахеи. Иногда стеноз (гипоплазия) трахеи наблюдается при выраженном олигогидрамнионе различной этиологии.

**Трахеомегалия** — увеличение трахеи главным образом за счет расширения ее просвета. В основе порока лежит недоразвитие эластических и мышечных волокон преимущественно перепончатой части трахеи. Трахеальные хрящи при трахеомегалии занимают меньше  $\frac{2}{3}$  окружности трахеи. В ряде случаев трахеомегалия обусловлена дистрофическими изменениями хрящей (трахеомалиацией), которые истончаются, а иногда и полностью разрушаются. Процесс может ограничиваться трахеей или только частью ее, приводя к образованию дивертикулородных выпячиваний, или затрагивать и бронхи (трахеобронхомегалия). В последнем случае развиваются бронхоэктазы. Такой диффузный процесс известен как синдром Мунье-Куна. Заболевание часто осложняется бронхитом, кровохарканьем, хронической пневмонией, которые и обуславливают витальный прогноз.

**Агенезия (аплазия) легкого** — отсутствие легкого и главного бронха. Двусторонняя агенезия обычно наблюдается при ацефалии, односторонняя встречается чаще и в 60% случаев сочетается с диафрагмальной грыжей, пороками сердца и крупных сосудов.

**Гипоплазия легких** — нарушение ветвления бронхов и (или) недостаточное развитие респираторного отдела. Может быть первичной и (значительно чаще) вторичной, простой и кистозной, одно-, двух- и многодолевой. Вторичные гипоплазии развиваются в случаях формирования легких в уменьшенной в объеме груд-

ной полости (при ложных диафрагмальных грыжах, гидротораксе, асфиксической дисплазии грудной клетки), а также при маловодии. Дефицит респираторного отдела определяется на гистологических препаратах исследованием радиального альвеолярного счета по числу альвеолярных перегородок, расположенных на прямой линии, проведенной от терминальной бронхиолы к плевре или лобулярной перегородке. Средние данные 10 измерений в 2—3 препаратах в норме у новорожденных составляют  $6,2 \pm 0,1$  [Reale F., Esterly J., 1973]. При врожденном ателектазе альвеолярный счет не изменяется, кроме того, в случаях гипоплазии не наблюдается характерного для врожденного ателектаза скрученного и спрессованного эластина [Есипова И. К., 1975]. Клинические проявления зависят от степени и распространенности гипоплазии и колеблются в широких пределах от летальной асфиксии до бессимптомного течения в неосложненных случаях. Кистозная гипоплазия легких сопровождается формированием бронхоэктазий и кистоподобных полостей, которые являются доминирующими в клинической и морфологической картине.

**Бронхолегочные (дизонтогенетические) кисты** — округлые полости различных размеров, отграниченные от окружающей ткани легких примитивно построенной стенкой бронха. Они могут быть солитарными и множественными. Содержимое кист — воздух, мутная жидкость или гной. Стенка кист обычно тонкая (редко толще 3 мм) и представлена пластинами коллагена и небольшим количеством эластических волокон. Хрящевые пластинки непостоянны. Внутренняя поверхность гладкая, выстлана цилиндрическим, мерцательным или кубическим эпителием. Наличие эпителиальной выстилки, особенно только ее фрагментов, не является убедительным признаком кисты, поскольку островки эпителия бронхов могут сохраняться и в абсцессах или выстилать хронические опорожненные абсцессы.

**Изолированная доля** (кистозная гипоплазия легкого с аортальным кровоснабжением, легочный секвестр) — изолированный от бронхиального дерева участок легочной ткани, снабжаемый кровью из ветвей грудной аорты. Он может располагаться внутри долей, внутри грудной клетки вне легких и в брюшной полости. Часто наблюдаются нагноения. Неосложненный секвестр обычно протскает бессимптомно.

**Врожденные бронхоэктазы** — сегментарные расширения бронхов на почве гипоплазии их структурных элементов. Такие расширения по морфологической характеристике практически мало отличимы от множественных врожденных кист легких. Процесс может ограничиваться долей, сегментом или несколькими долями легкого, иногда бывает генерализованным.

**Синдром Картагенера** (Зиверта — Картагенера) — сочетание бронхоэктазий с обратным расположением внутренних органов и хроническим воспалением придаточных пазух носа. По клиническим и морфологическим проявлениям такие сочетания не отличаются от дизонтогенетических бронхоэктазий. Процесс чаще

ограничивается нижней или средней долей правого легкого (расположенного слева) или язычковым сегментом.

**Синдром Вильямса — Кемпбелла** — генерализованные бронхоэктазии, обусловленные врожденным недоразвитием хрящей. Летальный исход в детском возрасте наблюдается при быстро прогрессирующих формах, осложненных эмфиземой, пневмосклерозом и легочным сердцем.

**Врожденная долевая эмфизема легких** (гипертрофическая эмфизема грудных детей, лобарная эмфизема новорожденных, обструктивная эмфизема) — редкая форма недоразвития бронхов, сопровождающаяся резким расширением альвеол, аэрируемых пораженным бронхом. Процесс обычно ограничен какой-либо долей легкого. Острые респираторные нарушения появляются уже в период новорожденности.

**Врожденные диафрагмальные грыжи** — перемещения органов брюшной полости в грудную клетку через дефект в куполе диафрагмы или через ее естественные отверстия (пищеводное отверстие, щель Лоррея и т. д.). Такие грыжи могут быть истинными и (чаще) ложными. Под истинными грыжами понимают резкое истончение диафрагмы с мешковидным выпячиванием ее (релаксация) в грудную полость. Грыжевой мешок состоит из резко истонченной диафрагмы, листка брюшины и висцеральной плевры. Частота встречаемости в популяции составляет 1 случай на 2300 рождений. В 3% диафрагмальные грыжи являются причиной смерти в неонатальном периоде.

### **Пороки развития органов пищеварения**

Врожденные пороки пищеварительной системы встречаются с частотой 20—15 случаев на 1000\* рождений или 3, 4 случая на 100 перинатальных вскрытий, составляя 28,7% всех аномалий развития у детей, умерших в возрасте до 1 года.

К наиболее распространенным врожденным нарушениям развития органов пищеварения относятся пороки: 1) кишечной трубки; 2) поджелудочной железы; 3) печени и желчных ходов; 4) связанные с нарушением поворота кишечника; 5) сосудистой системы желудочно-кишечного тракта; 6) аномалии иннервации желудочно-кишечного тракта.

**Врожденные пороки кишечной трубки.** Агенезия любого отдела желудочно-кишечного тракта; случаи отсутствия всей кишечной трубки у новорожденных не описаны.

**Гипоплазия** чаще проявляется укорочением каких-либо отделов желудочно-кишечного тракта. Истинную гипоплазию следует отличать от укорочения кишечника, связанного с агенезией значительных его участков, а также гипотрофии, наблюдающейся дистальнее врожденных обструкций желудочно-кишечного

\* С учетом дивертикула Меккеля.

тракта, вследствие нарушения продвижения кишечного содержимого во внутриутробном периоде.

Гиперплазия — расширение и удлинение участков желудочно-кишечного тракта. Этот редкий порок необходимо дифференцировать от вторичных расширений кишки на почве нижележащих сужений.

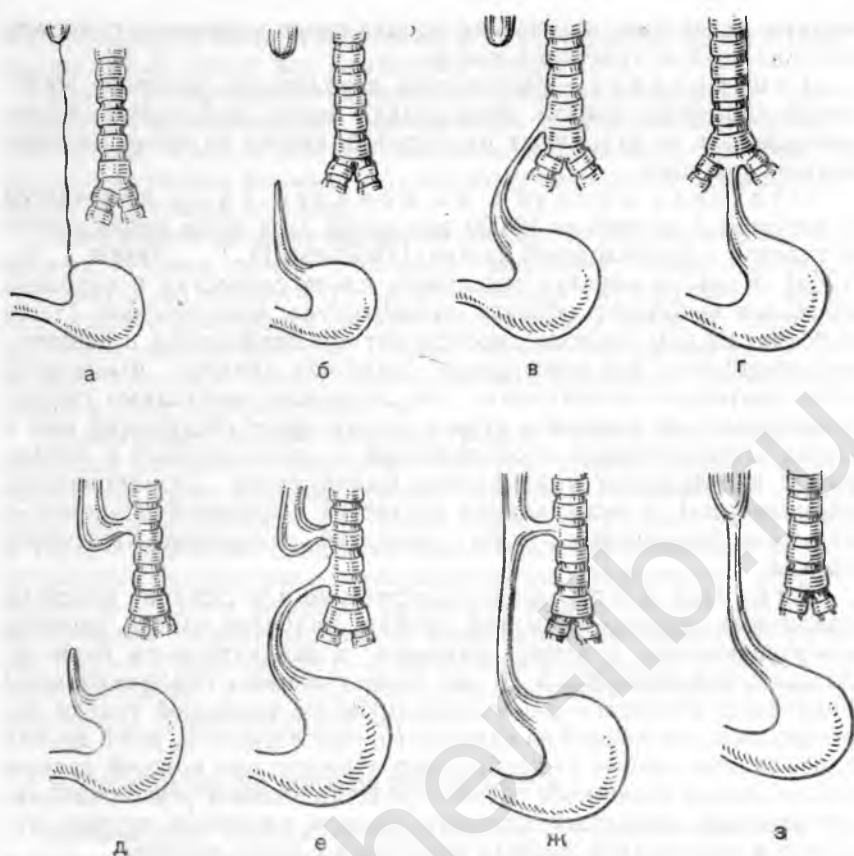
Очаговая аплазия мышечного слоя встречается с частотой 1 случай на 10 000 рождений. Она чаще наблюдается в толстой и подвздошной кишке [Лейбман И. Г., Лазюк Г. И., 1965]. В месте дефекта мышечных слоев слизистая и серозная оболочки выбухают, образуя «дивертикул»; впоследствии (чаще в неонатальном периоде) происходит его перфорация с развитием перитонита. Без перфорации очаговая аплазия мышечного слоя протекает бессимптомно. Это состояние необходимо дифференцировать от разрывов стенки кишки выше обструкций или в местах гипоксических кровоизлияний у недоношенных и перфораций в результате медицинских манипуляций (зондирование, термометрия), а выпячивания слизистой и серозной оболочек — от дивертикулярных форм удвоений желудочно-кишечного тракта.

Атрезии и стенозы — отсутствие или сужение просвета различных отделов кишечной трубки, наиболее частая причина непроходимости у детей, умерших в перинатальном периоде. Атрезии наблюдаются в 10 раз чаще стенозов. Различают мембранозную атрезию — разделение просвета кишечной трубки перегородкой, состоящей из слизистого, подслизистого, реже других слоев стенки кишки; тяжезобразную атрезию, при которой слепые концы кишки соединены тяжем, представляющим резко гипоплазированный, лишенный просвета участок кишечной трубки; атрезию в виде изолированных свободных слепых концов.

Атрезии пищевода встречаются с частотой 1 случай на 1500—5000 рождений [Ильина Е. Г., 1985] или у 1,7% детей, умерших в возрасте до месяца, и лишь в половине случаев атрезии бывают изолированным пороком. Большинство из них сопровождаются свищем между пищеводом и трахеей. Выстилка трахеопищеводных свищей представлена многослойным плоским или мерцательным эпителием. В зависимости от наличия или отсутствия свища, а также его расположения выделяют различные формы аномалий пищевода (рис. 9). В 85—95% случаев свищ располагается между каудальным сегментом пищевода и трахеей. При этом верхний сегмент пищевода растянут и гипертрофирован, нижний — гипоплазирован. Около 5% атрезий пищевода входят в состав хромосомных синдромов 18+, 21+ и 13q—.

Атрезии и стенозы двенадцатиперстной кишки встречаются с частотой 1 случай на 10 000 рождений. Наиболее распространенный тип — полная атрезия локализуется вблизи большого дуоденального соска. Стенозы представляют собой перфорированную мембрану или гипоплазированный участок двенадцатиперстной кишки, иногда с резким нарушением диффе-

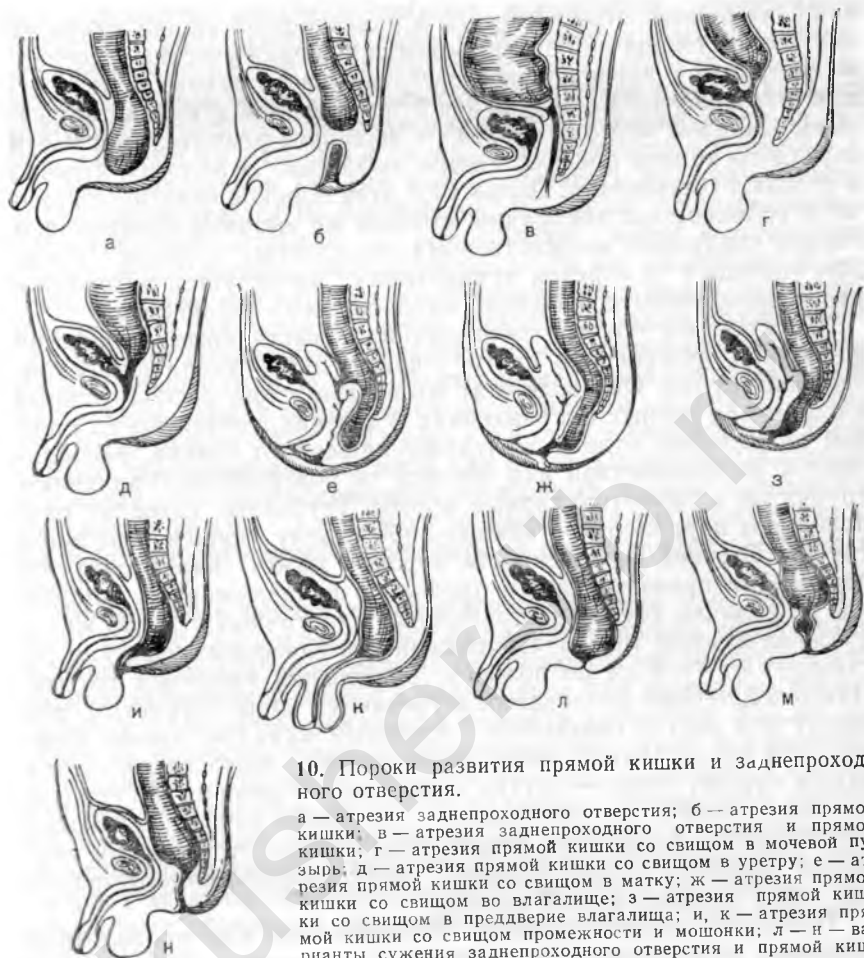




9. Схема аномалий пищевода по Г. А. Байрову (1968) с изменениями (объяснение в тексте).

ренциации ее стенки. Значительная часть аномалий двенадцатиперстной кишки сопровождается порочным формированием головки поджелудочной железы. Из всех случаев атрезий двенадцатиперстной кишки  $\frac{1}{3}$  сопровождается трисомией 21 и не менее 6% сочетается с другими наследственно обусловленными синдромами.

Атрезии и стенозы тощей и подвздошной кишки составляют более половины всех атрезий кишечника. Суммарная частота их встречаемости составляет 1 случай на 14 000 рождений. Поражаются преимущественно начальная часть тощей и терминальный отдел подвздошной кишки. Наиболее часто встречается атрезия в виде свободных слепых концов, около 15% атрезий носит множественный характер. Атрезия начального отдела тощей кишки (реже — терминального отдела двенадцатиперстной), сопровождающаяся значительным укорочением



10. Пороки развития прямой кишки и заднепроходного отверстия.

а — атрезия заднепроходного отверстия; б — атрезия прямой кишки; в — атрезия заднепроходного отверстия и прямой кишки; г — атрезия прямой кишки со свищом в мочевой пузырь; д — атрезия прямой кишки со свищом в уретру; е — атрезия прямой кишки со свищом в матку; ж — атрезия прямой кишки со свищом во влагалище; з — атрезия прямой кишки со свищом в преддверие влагалища; и, к — атрезия прямой кишки со свищом в промежности и мошонки; л — н — варианты сужения заднепроходного отверстия и прямой кишки (по Г. А. Баирову, 1968).

остальной части тонкой кишки и спиральным ее расположением в виде винтовой лестницы или гирлянды вокруг оси, образованной сосудами брыжейки, — носит название синдрома «пагоды» [Кириллова И. А., 1976].

Аноректальные атрезии и стенозы встречаются с частотой 0,25—0,66 случаев на 1000 новорожденных и подобно атрезиям пищевода (рис. 10) часто сопровождаются образованием свищей (влагалища, мочевого пузыря, промежности).

Морфогенез свищевых форм пороков пищевода и прямой кишки связан с нарушением разделения передней кишки на пищевод и трахею и задней кишки на мочеполовой синус и прямую кишку. Возникновение мембран связывают с нарушением реканализации просвета эмбриональной кишечной трубки. В от-

ношении причин атрезий тощей и подвздошной кишки наиболее популярны теории нарушения кровоснабжения участка кишечника эмбриона с последующим рассасыванием, однако нельзя исключить и первичное нарушение формирования закладки кишечника. Синдром «пагоды» связан с агенезией значительной части переднего колена средней кишки эмбриона. Этиология атрезий и стенозов гетерогенна. Около 10% этих пороков связаны с наличием хромосомных aberrаций, столько же вызваны проявлением генных синдромов множественных врожденных пороков. Синдром «пагоды» и атрезия привратника наследуется аутосомно-рецессивно, гипертрофический пилоростеноз — полигенно.

Удвоения — полые образования, выстланные слизистой оболочкой, построенной по типу какого-либо отдела пищеварительной трубки. Они содержат мышечные слои, расположенные в одном или разных направлениях. Удвоения, связанные со стенкой какого-либо отдела желудочно-кишечного тракта, располагаются на брыжеечной или боковой ее поверхности. Различают трубчатые и дивертикулярные формы. Трубчатые удвоения расположены параллельно какому-либо отделу пищеварительной трубки. Степень выраженности порока может варьировать от разделения просвета кишки продольно расположенной мембраной до наличия двух самостоятельных идентичных отделов желудочно-кишечного тракта. Протяженность удвоенных участков составляет от 1—2 см до полного раздвоения кишечной трубки. Дивертикулярные дубликации встречаются чаще трубчатых, они имеют вид кисты, связанной с основным каналом тонкой ножкой, или представляют собой выпячивания всех слоев стенки кишки наружу, реже — внутрь ее просвета. Удвоения могут быть изолированными или сообщаться с основным просветом. В изолированных дубликациях иногда наблюдается гетеротопия слизистой оболочки других отделов желудочно-кишечного тракта или ткани поджелудочной железы.

Патология может протекать бессимптомно или проявляться кишечной непроходимостью в связи со сдавлением прилежащих отделов кишечника, осложняться перекрутом ножки кисты, деструктивными процессами в слизистой оболочке с последующей перфорацией или кровотечением.

Гетеротопия — включение в стенку кишечной трубки участков, имеющих строение других отделов желудочно-кишечного тракта или иных органов и тканей (поджелудочной железы, печени, селезенки, элементов трахеи и бронхов). Порок часто проявляется нарушением проходимости (при локализации гетеротопии в пилорическом отделе желудка), изъязвлением и кровотечением.

Персистирование желточного протока может быть полным и частичным. Персистирование всего протока приводит к образованию пупочно-кишечного свища, соединяющего дистальную часть подвздошной кишки с пупочной ямой. Через свищ периодически выделяется кишечное содержи-

мое; слизистая оболочка протока, выпячиваясь, приобретает сходство с *anus praeternaturalis*. Нарушение осложняется инвагинацией, мацерацией и изъязвлением кожи вокруг пупка, флегмоной передней брюшной стенки. Незаращение проксимального отрезка внутрибрюшной части желчного протока носит название дивертикула Меккеля, встречающегося примерно у 2% всего населения (из них в 80% случаев у мужчин). Дивертикул располагается на расстоянии 10—25 см от подвздошно-слепок кишечной заслонки и представляет собой выпячивание стенки подвздошной кишки длиной 1—15 см, диаметром 0,5—5 см. В стенке его нередко обнаруживаются участки, построенные по типу слизистой оболочки желудка, и ткань поджелудочной железы. Незаращение средней части внутрибрюшного отрезка желчного протока при облитерированных проксимальном и дистальном концах проявляется образованием кисты желчного протока (энтерокисты), которая может быть связана с подвздошной кишкой или областью пупка. Облитерированный, но нерассосавшийся желчный проток называется терминальной связкой и имеет вид фиброзного тяжа, наличие которого может приводить к странгуляции кишечных петель.

**Врожденные пороки поджелудочной железы.** Кольцевидная поджелудочная железа представляет собой ткань головки поджелудочной железы, окружающая нисходящую часть двенадцатиперстной кишки в виде кольца или воротника. Встречается у 0,5% детей, умерших в возрасте до месяца. Кольцо состоит из склерозированной мелкодольчатой ткани поджелудочной железы. Протекает бессимптомно или осложняется кишечной непроходимостью, желтухой (в связи с вовлечением общего желчного протока), панкреатитом или приводит к развитию пептической язвы двенадцатиперстной кишки. Порок нередко сочетается с атрезией пищевода, аноректальными аномалиями, незавершенным поворотом кишечника, часто наблюдается при синдроме Дауна.

**Кистозный фиброз (фиброкистозная болезнь) поджелудочной железы — муковисцидоз.** Кисты в поджелудочной железе могут быть самостоятельной формой патологии развития (см. гл. «Болезни пищеварительной системы»).

**Врожденные пороки печени и желчных ходов.** Агенезия (аплазия) печени, встречающаяся лишь у аморфусов. Известны аплазии одной из долей печени.

Неправильное разделение на доли (нарушение лобуляции) встречается довольно часто в виде образования дополнительных долей или многодолевой печени. Клинического значения, как правило, не имеет.

**Удвоение печени.** Полное удвоение органа относится к числу раритетов. Возникновение такого порока объясняется наличием дополнительной закладки на вентральной поверхности будущей двенадцатиперстной кишки.

Кисты в печени могут возникать и вне муковисцидоза в связи с нарушением раннего развития желчных ходов, что обычно сочетается с наличием кист в других органах, чаще всего с определенным типом поликистоза почек [Potter E., Craig J., 1976].

Аномалии желчных ходов, проявляющиеся агенезией, атрезией или стенозированием, затрагивающими вне- и внутрипеченочные желчные ходы, а также аномалиями желчного пузыря.

Атрезии и стенозы внепеченочных желчных ходов, различающиеся в зависимости от стадии развития, на которой произошло нарушение (рис. 11). На месте атрезированных протоков, как правило, обнаруживается пленчатая ткань, в которой не удается выявить следов эпителиальной выстилки и мышечных волокон. В случае стенозирования протоки имеют вид тонкостенных узких ходов. Печень плотная, темно-оливкового цвета, иногда отмечаются кистозные расширения внутрипеченочных протоков, явления стаза желчи и желчные тромбы. В последующем развивается гладкий или зернистый билиарный цирроз.

При агенезии внутрипеченочных желчных ходов печень плотная, темно-зеленого цвета. Гистологически в перипортальных прослойках соединительной ткани полностью отсутствуют желчные протоки, в просвете желчных капилляров наблюдаются желчные тромбы.

Непроходимость желчных ходов проявляется желтухой, которая у половины детей возникает на 3—6-й день жизни, но может обнаруживаться и значительно позже (на 2-м месяце жизни). Кал ахоличен: при полной атрезии желчных ходов может иметь зеленоватый оттенок вследствие выделения желчных пигментов кишечником.

Аномалии желчного пузыря встречаются в  $\frac{1}{6}$  случаев атрезий желчных протоков; они могут быть также изолированными. Выделяют наличие дополнительного пузыря, разделение его просвета перегородкой, аномальное расположение (левостороннее, внутрипеченочное и т. д.), подвижный желчный пузырь с наличием брыжейки, агенезию желчного пузыря и другие нарушения [Баиров Г. А., 1968]. Порок обычно протекает бессимптомно.

**Врожденные пороки, связанные с нарушением поворота кишечника.** Незавершенный поворот кишечника представляет собой персистирование положения кишечника, характерное для какого-либо этапа эмбрионального развития. При полном отсутствии поворота тонкая и толстая кишка имеют общую брыжейку, корень которой прикрепляется вертикально по средней линии тела. Порок обычно наблюдается у детей с грыжей пуповины. В случае отсутствия поворота вся тонкая кишка располагается в правой половине брюшной полости, вся толстая — в левой. При незавершенном повороте слепая кишка располагается в эпигастральной области или правом верхнем



11. Схема атрезий наружных желчных ходов (по Г. А. Баирову, 1968).

квadrante живота. Идущие от нее тяжи могут сдавливать двенадцатиперстную кишку. Узкий корень брыжейки создает условия для заворота средней кишки. Такое сочетание трех нарушений развития кишечника и брыжейки носит название синдрома Ледда. В случае неправильного поворота кишечника, связанного с изменением направления эмбрионального

вращения кишечника, толстая кишка располагается позади брыжейечных сосудов. К нарушениям поворота кишечника относят также подвижную (имеющую брыжейку) слепую кишку, общую брыжейку, ретроцекальное расположение червеобразного отростка, аномальные сращения и тяжи между петлями кишок. Все эти нарушения могут осложняться кишечной непроходимостью (странгуляция, заворот, инвагинация).

**Врожденные пороки сосудистой системы желудочно-кишечного тракта.** Аномальное слияние вентральных сегментарных артерий зародыша, приводящее к появлению добавочных или неправильному расположению имеющихся в норме кровеносных сосудов, что может вызвать сдавление и непроходимость различных отделов кишечника, например, предудеальное расположение воротной вены, проявляющееся непроходимостью двенадцатиперстной кишки.

Кистозные лимфангиомы брыжейки (мезентериальные кисты, эндотелиальные или хилезные кисты брыжейки) — тонкостенные кистозные образования, располагающиеся между двумя листками брыжейки, чаще тонкого кишечника. Они могут быть одно- или многокамерными, а также множественными; в последнем случае лимфангиомы занимают большую часть брыжейки. Стенки кисты образованы соединительной тканью, выстланы уплощенным эндотелием.

**Аномалии иннервации желудочно-кишечного тракта.** Врожденный аганглиоз кишечника (болезнь Гиршпрунга, истинный врожденный мегаколон) — агенезия ганглиев мышечно-кишечного (Ауэрбахова) и подслизистого (Мейснерова) сплетений на определенных участках кишечника. Частота их встречаемости составляет 0,2 случая на 1000 новорожденных. Зона аганглиоза простирается на различные расстояния вверх от заднепроходного канала. Клеточный компонент ганглиев в 82,2% случаев болезни Гиршпрунга отсутствует полностью, в 17,8% случаев отмечается дефицит нейронов с их патологическими изменениями [Завалишина О. А., 1969]. На месте нервных сплетений выявляются пучки сильно извитых, интенсивно импрегнированных безмякотных нервных волокон. Гистохимическими исследованиями показано, что возникновение заболевания связано с нарушением взаимосвязи симпатических терминалей с холинергическими нейронами межмышечного сплетения [Кириллова И. А. и др., 1974]. Наличие аганглиозного, спазмированного, непериастальтирующего сегмента приводит к развитию стойких запоров или динамической кишечной непроходимости. Вышележащие отделы кишечника расширяются, стенки их гипертрофируются, возникает мегаколон. Постоянная каловая интоксикация приводит к жировой дистрофии печени. Нередки осложнения в виде перфорации стенки расширенной толстой кишки.

**Ахалазия пищевода** (ахалазия кардии, мегалоэзофагус, кардиоспазм) — нарушение рефлекторного расслабления кардиаль-

ного сфинктера в ответ на растяжение пищевода, приводящее к расширению и гипертрофии последнего.

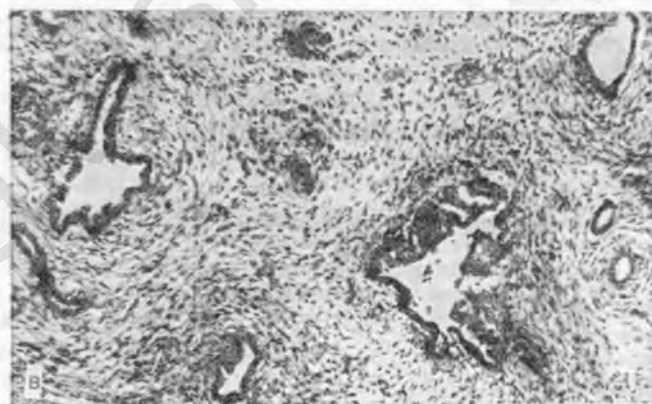
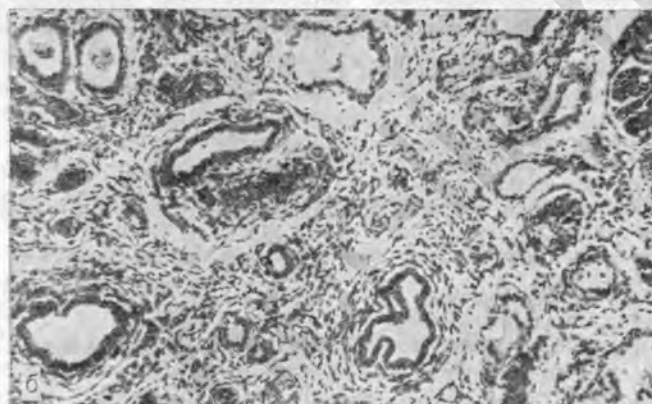
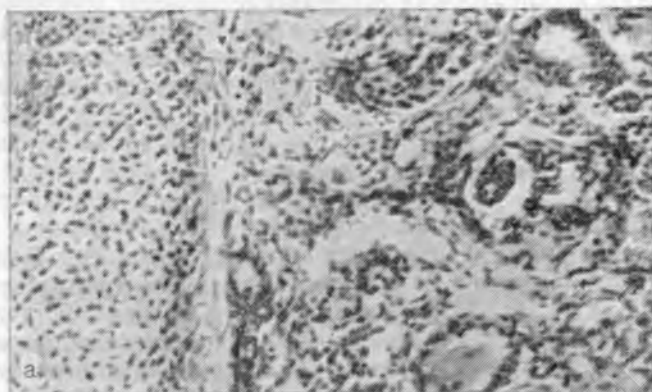
Морфологическим субстратом ахалазии являются уменьшение числа или полное отсутствие ганглиозных клеток в кардиальном отделе пищевода, в норме осуществляющих координацию перистальтических волн.

## Пороки развития мочевой системы

Пороки развития мочевой системы — многочисленная по зоологическим формам группа врожденной патологии. Такие пороки обнаруживаются у 5—6% детей, умерших в возрасте до года [Кравцова Г. И., 1979], причем почти в половине случаев эти нарушения являются компонентом множественных пороков, в том числе хромосомных и генных синдромов. Из многочисленных классификаций **врожденных пороков почек** наиболее удобна классификация, предложенная Кравцовой Г. И. и соавт. (1982):

- I. *Аномалии количества и величины, или объема*
  1. Арения (агенезия)
  2. Гипоплазия
    - а) нормонефротическая
    - б) олигомеганефротическая
  3. Добавочная почка
  4. Удвоенная почка: в сочетании с удвоением мочеточника, без удвоения мочеточника
- II. *Аномалии структуры (дифференцировки) почечной паренхимы*
  1. Дисплазии
    - A. Кортико-медуллярные, или смешанные
      - 1) Простая
        - а) тотальная: апластический и гипопластический варианты
        - б) сегментарная, или почка Аск — Упмарка
        - в) очаговая
      - 2) Кистозная
        - а) тотальная: апластический, гипопластический, «мультикистозный», гиперпластический (чрезмерно дольчатая мелкокистозная почка) варианты
        - б) сегментарная
        - в) очаговая
    - B. Кортикальная (чаще кистозная)
    - B. Медуллярная
  2. Поликистоз (множественные кисты)
    - A. Тотальный
      - 1) Мелкокистозная почка (губчатая почка, поликистоз «инфантильного» типа)
      - 2) Крупнокистозная почка (поликистоз «взрослого» типа)
    - B. Кортикальный (гломерулокистозная почка)
    - B. Медуллярный (поликистоз пирамид, медуллярная губчатая почка)
- III. *Аномалии формы*
  1. Подковообразная
  2. Галетообразная
  3. L- и S-образная
  4. Прочие
- IV. *Аномалии положения (дистопии) почки*
  1. Простая, или гомолатеральная (грудная, поясничная, подвздошная, тазовая)
  2. Перекрестная, или гетеролатеральная (без сращения, со сращением)





12. Абсолютные гистологические критерии дисплазий почек (препараты Г. И. Крайцовой).

а — гиалиновый хрящ в субкапсулярном слое; б, в — примитивные мезонефренные протоки. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 49$ .

Из перечисленных в классификации пороков рассмотрим лишь те, которые требуют объяснения.

Нормонефротическая (простая) гипоплазия — дефицит массы почек на два сигмальных отклонения от возрастной нормы. Гистологическое строение такой почки не изменено, однако число чашечек уменьшено.

Олигомеганефротическая гипоплазия — редкая форма порока, при котором дефицит массы органа сочетается с уменьшением количества почечных долек и клубочков и увеличением размеров клубочков [Игнатова М. С. и др., 1974], дилатацией проксимальных канальцев, интерстициальным фиброзом и утолщением стенки сосудов. Обе формы гипоплазии, особенно вторая, осложняются пиелонефритом и литиазом, задержкой физического развития, почечным рахитом, полиурией и гипертонией.

Дисплазии почек — группа наиболее частых пороков мочевой системы, для которых характерно наличие очагов гиалинового хряща, примитивных протоков, клубочков, канальцев и собирательных трубочек, а также кист и рыхлой недифференцированной мезенхимы (рис. 12). Различают простые и кистозные, очаговые, сегментарные и тотальные, кортикальные, медуллярные и кортико-медуллярные формы [Кравцова Г. И., Лазюк Г. И., 1975].

Кортико-медуллярные дисплазии. При тотальной простой дисплазии почки резко уменьшены в размерах, поверхность их гладкая, с единичными мелкими кистами (рис. 13). Капсула не снимается. Лоханка деформирована, гипоплазирована или отсутствует. Мочеточники в большей части изменены (аплазия, гипоплазия, атрезия, стеноз, мегалоуретер). Гистологическое строение полностью нарушено (апластический вариант) или деление на корковый и мозговой слой частично сохраняется (гипопластический вариант). В этом случае почка представлена примитивными структурами, единичными кистами, избыточным количеством незрелой соединительной ткани с круглоклеточными инфильтратами, очажками хряща и кроветворения. Двусторонний апластический вариант порока несовместим с внеутробной жизнью, гипопластический чаще всего также заканчивается смертельным исходом, но несколько позже — в neonatalном периоде. У выживших детей в раннем возрасте развиваются анемия, ренальный нанизм, нарушения минерального



13. Тотальная простая дисплазия почки у мертворожденной доношенной девочки (объяснение в тексте) (препарат Г. И. Кравцовой).

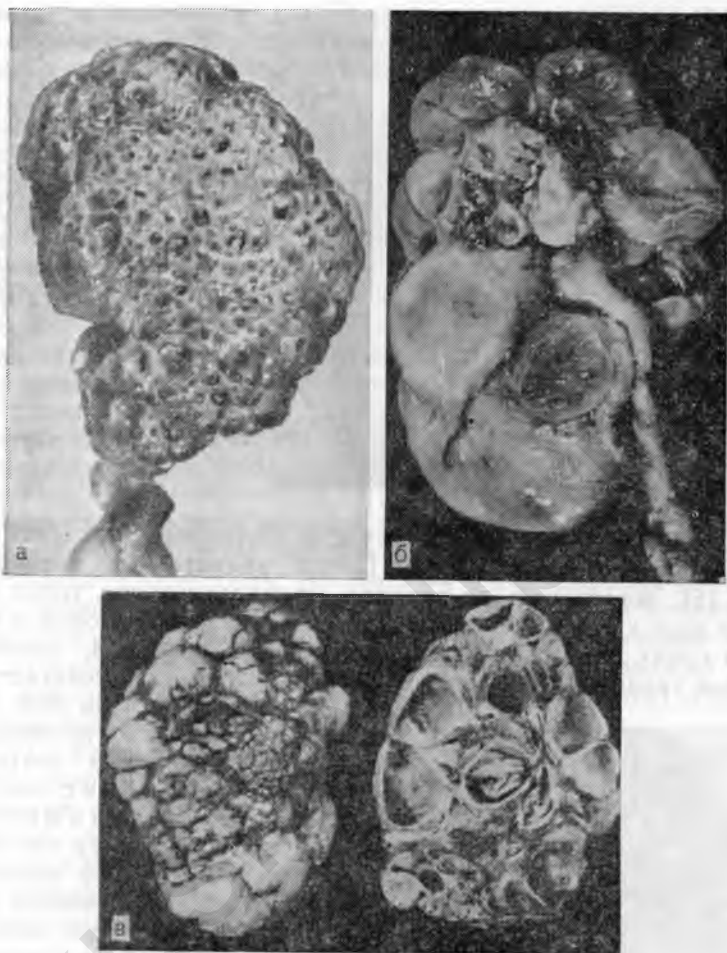
обмена, артериальная гипертензия и хроническая почечная недостаточность. Односторонний процесс обычно протекает бессимптомно. Частота встречаемости порока составляет 1 случай на 240 перинатальных вскрытий [Савченко Н. Е., Кравцова Г. И., 1979]. В случаях простой очаговой дисплазии ее очажки выявляются лишь при микроскопическом исследовании в коре или мозговом слое. Функция почек не нарушена.

Простая сегментарная дисплазия (почка Аск — Упмарка) — почка маленькая, число пирамид уменьшено, на наружной поверхности имеется поперечная борозда (зона гипопластического сегмента). Микроскопически, кроме обычных для дисплазии признаков, отмечаются последствия хронического воспаления [Кравцова Г. И. и др., 1982].

Кистозная дисплазия — почка состоит из разных по количеству и величине кист, разделенных прослойками соединительной ткани. Размеры почек различны. При апластическом варианте почки деформированы, маленькой величины, корковый и мозговой слои неразличимы. Лоханка, чашечки и мочеточник отсутствуют. Мочевой пузырь маленький, рудиментарный, отверстия мочеточников не выявляются. Гистологически ткань почек представлена кистами, примитивными эмбриональными структурами, незрелой пролиферирующей мезенхимой с островками хряща. Частота встречаемости двустороннего процесса составляет 1 случай на 1320 перинатальных вскрытий [Кравцова Г. И. и др., 1982]. При мультикистозном варианте почка внешне сходна с апластической, но имеет большие размеры и состоит из тонкостенных кист разной величины (рис. 14). Кистозная дисплазия часто сочетается с пороками других систем. Двусторонний процесс постоянно сопровождается гипоплазией легких, маловодием, узловатым амнионом и типичными изменениями лица (запавшее широкое переносье, маленький подбородок, антимонолоидный разрез глазных щелей, двусторонняя эпикантоподобная складка, глубокая складка под нижней губой, низко расположенные уши с недоразвитыми хрящами). Такие изменения лица в сочетании с гипоплазией легких и олигогидрамнионом в литературе называют синдромом Поттер (рис. 15). Двусторонняя первичная кистозная дисплазия заканчивается смертельным исходом, односторонняя — нередко протекает бессимптомно.

Кортикальная дисплазия — размеры почки уменьшены, увеличены или остаются неизменными. Поверхность почки — эмбрионально-дольчатая с небольшим числом мелких кист. Из диспластичных структур наиболее постоянны примитивные и неправильно сформированные клубочки и канальцы с кистами. В окружающей ткани отсутствуют гладкие мышцы и хрящ.

Медулярная дисплазия — почки уменьшены, поверхность зернистая, в мозговом слое — обилие мелких кист, граница его с корковым слоем нечеткая, последний истончен. с единичными кистами, гипоплазированными и склерозированными клубочками, атрофией и склерозом отдельных канальцев.



14. Различные варианты (а—в) мультикистозной дисплазии почек (препараты Г. И. Кравцовой).

Клинически порок обычно проявляется после 3 лет жизни ребенка [Игнатова М. С., Вельтищев Ю. В., 1982].

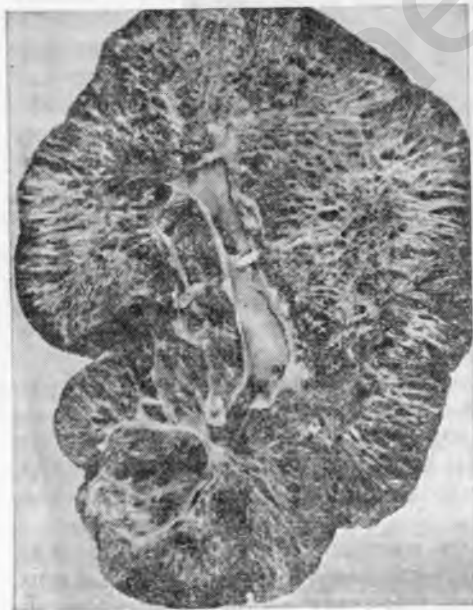
Поликистоз почек — характерное наличие большого числа кист наряду с отсутствием других диспластичных структур (примитивных клубочков, очагов хряща и клеток гладких мышц).

Тотальный поликистоз почек: а. Мелкокистозная почка (губчатая почка, поликистоз инфантильного типа) всегда представляет собой двусторонний процесс. Порок характеризуется высоким риском повторения (аутосомно-рецессивный тип наследования), приводит к леталь-



15. Facies Potter. Запавшее переносье, деформированные с плохо выраженным рельефом ушные раковины у 36-недельного плода с аплазией почек.

ному исходу. Частота встречаемости составляет 1 случай на 200 перинатальных вскрытий. Почки значительно увеличены (рис. 16), поверхность их гладкая, кисты маленькие, тесно прилегают друг к другу, равномерно располагаясь в корковом и мозговом слоях. Клубочки единичные, малых размеров, соединительная ткань отечная, незрелая. Патология всегда сочетается с



16. Поликистоз почки инфантильного типа у доношенного плода.

кистами печени или причудливой пролиферацией желчных протоков. б. Крупнокистозная почка (поликистоз взрослого типа) у детей, особенно у новорожденных, встречается редко. Почки резко увеличены, форма их не изменена, ткань замещена кистами разной величины и формы. Чашечки и лоханка могут иметь нормальное строение или деформироваться выбухающими кистами. Сохранившиеся нефроны не изменены. Часто кисты наблюдаются одновременно в печени, поджелудочной железе, а иногда и в легких. У новорожденных почки незначительно увеличены, поверхность их дольчатая со

множеством маленьких кист. Поликистоз взрослого типа отличается от кортикальной дисплазии отсутствием диспластичных структур, большими размерами и нормальными мочеточниками.

**Кортикальный поликистоз** (гломерулокистозная почка) — обычно вторичный порок, обусловленный обструкцией на различном уровне нефрона или мочевых путей. Клинически чаще проявляется у детей в возрасте 1 года и старше.

**Медуллярный поликистоз** (медуллярная губчатая почка) — кисты собирательных канальцев пирамид. Размеры почек не имеют значения, кисты сравнительно небольшие (до 0,5 см в диаметре). Порок редкий. Длительно протекает латентно. У новорожденных такой поликистоз нередко проявляется только эктазией канальцев. У детей более старшего возраста часто присоединяется хронически текущее воспаление, формируются камни.

**Солитарные кисты** — крупные одиночные кисты, локализующиеся обычно в области лоханки. У новорожденных встречаются редко.

**Врожденные пороки лоханок и мочеточников.** Гидронефроз представляет собой расширение чашечек и лоханки с атрофией почечной паренхимы. Встречается в 2% вскрытий умерших детей. Обычно это вторичный порок, развившийся в связи со стриктурами мочеточника или уретры, реже его причиной является мегауретер и врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Другие пороки лоханок (дивертикулы чашечек) у детей имеют небольшое значение.

**Стриктуры (сужения и атрезии)** обнаруживаются у 0,6% умерших детей [Пытель А. Я., Чебанюк Г. М., 1969]. Они возникают вследствие нарушения или отсутствия канализации растущего мочеточникового ростка. Стриктуры локализуются в лоханочно-мочеточниковом, мочеточниково-пузырном сегментах и на уровне пересечения мочеточника подвздошными сосудами. Процесс бывает одно- и двусторонним, сопровождается гидронефрозом. Мочеточник заканчивается слепо и резко расширен выше атрезии. При стенозах диаметр суженной части мочеточника у новорожденных редко превышает 0,2 см.

**Гидроуретер** — расширение и водянка мочеточника вследствие обструкции.

**Мегалоуретер** (ахалазия мочеточника) — двустороннее врожденное расширение мочеточника часто сочетается с рефлюксом или со стриктурами обычно интравезикулярной части мочеточника. Встречается в 0,7% всех вскрытий [Лопаткин Н. А., Свидлер А. Ю., 1971].

Все дефекты мочеточников часто сочетаются с другими пороками мочевой системы и осложняются инфекциями. Необструктивный мегалоуретер в комбинации с врожденным гидронефрозом является постоянным признаком синдрома сливового живота.

**Удвоение мочеточника** — наиболее частый порок раз-

вития мочевой системы. Клиническое значение имеет лишь неправильно сформированный, эктопированный или осложненный инфекцией удвоенный мочеточник.

**К порокам развития мочевого пузыря и уретры относятся.** Агенезия и удвоение мочевого пузыря обычно сочетаются с другими пороками мочевой системы или тазовых органов, обычно и определяющими витальный прогноз.

Дивертикул мочевого пузыря у детей не имеет большого клинического значения.

Экстрофия мочевого пузыря — врожденная расщелина мочевого пузыря и брюшной стенки. Как правило, порок сопровождается расхождением лонных костей. Обычно он сочетается с нарушениями наружных половых органов. Частота встречаемости патологии составляет 1 случай на 40—50 тыс. рождений [Михельсон А. И., 1970].

Из пороков развития уретры у детей наибольшее значение имеют **гипоспадия** — нижняя расщелина и **эписпадия** — верхняя расщелина уретры. Гипоспадия — распространенный порок (встречается 1 случай на 300 новорожденных мальчиков) [Савченко Н. Е., 1974], он часто сочетается с другими пороками, особенно множественными, в том числе и гермафродитизмом. Эписпадия наблюдается в одном случае из 30 000 новорожденных [Савченко Н. Е., Державин В. М., 1976].

### **Пороки развития половой системы**

Пороки половой системы часто сочетаются с пороками тазовых органов (мочевой системы, прямой кишки) и промежности. В перинатальном периоде многие из них еще нечетко выражены и потому даже морфологами диагностируются неполно. Из пороков половой системы для детских патологов наибольшее значение имеют пороки, затрудняющие установление пола ребенка (агенезия или тяжелые формы гипоплазии половых органов, ложный мужской и женский гермафродитизм) и способствующие установлению диагноза определенного синдрома.

Ниже перечислены наиболее типичные пороки развития половой системы.

**Крипторхизм** — локализация яичка на любом отрезке пути его опускания в мошонку. В перинатальном периоде диагноз крипторхизма возможен лишь для абдоминальной формы. Паховый крипторхизм у 30% новорожденных является персистирующим состоянием и остается пороком развития лишь в 0,3% случаев. При крипторхизме, особенно его абдоминальных формах, неизменные в большинстве случаев яички новорожденных к началу периода полового созревания подвергаются атрофии и склерозу. От крипторхизма отличают **эктопию яичка** — расположение его вне нормального пути опускания (в бедренном канале, позади мошонки и т. п.). Морфологические изменения эктопированного яичка те же, что и при крипторхизме.

**Ложный гермафродитизм** — несоответствие между структурой гонад и строением наружных половых органов. Порок может быть мужским и женским. При ложном мужском гермафродитизме у больных имеются яички, а наружные половые органы сформированы по женскому типу или находятся лишь в той или иной степени феминизации. Семенники гипоплазированы и расположены в брюшной полости или в складках расщепленной мошонки. Частота встречаемости порока составляет 1 случай на 10 000 детей.

При ложном женском гермафродитизме у больных имеются яичники и резко гипертрофированный клитор, имеющий вид полового члена. Вход во влагалище закрыт сросшимися лабиальными складками. Выделяют: 1) классическую форму, протекающую только с вирилизмом; 2) синдром потери соли, протекающей с вирилизмом и нарушением электролитного баланса; 3) гипертензивную форму с вирилизмом. Наиболее тяжелая форма — синдром потери соли — протекает с выделением в большом количестве натрия с мочой, в результате чего развивается дегидратация, коллапс, а нередко наступает внезапная смерть при картине надпочечникового криза уже в раннем детском возрасте. Летальность превышает 50%. Иногда синдром проявляется на фоне инфекционных заболеваний. Для редкой гипертензивной формы наиболее характерна гипертензия, развивающаяся иногда у детей даже в грудном возрасте. Частота встречаемости ложного женского гермафродитизма составляет 1 случай на 5041 новорожденного (см. гл. «Болезни эндокринной системы»).

**Истинный гермафродитизм** — наличие с одной стороны яичка, с другой — яичника или овотестис — гонады, имеющей мужские и женские половые клетки. Вторичные половые органы обычно имеют смешанный характер. Порок встречается редко. При затруднениях в установлении анатомического пола определяют генетический пол путем исследования полового хроматина или kariотипа плода или ребенка.

### **Пороки развития опорно-двигательного аппарата**

Пороки развития органов движения в практической патологической анатомии детского возраста в подавляющем большинстве представляют собой сопутствующие заболевания или являются компонентом множественных пороков. Локальные формы составляют не более 10% от всех пороков, выявленных у детей, умерших в перинатальном периоде.

#### *Системные пороки опорно-двигательного аппарата*

**Ахондрогенез** — один из наиболее тяжелых видов хондродисплазий. Частота встречаемости, по данным, полученным в Минске, составляет 1 случай на 42 000 рождений. Дети с ахондрогенезом имеют характерный внешний вид (рис. 17): диспропорционально большую голову, широкую запавшую спинку носа, выра-





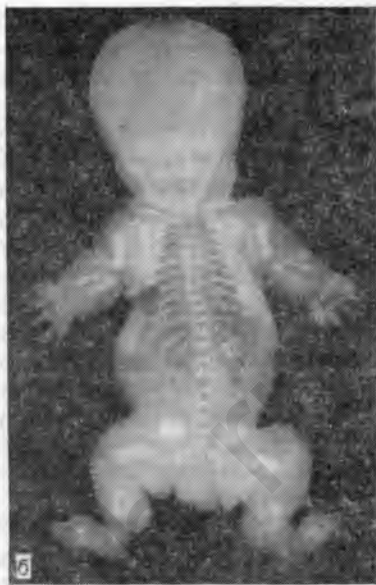
17. Внешний вид доношенного плода при ахондрогенезе (объяснение в тексте).

нормальной длине туловища, горизонтальное отхождение бедер, череп с высоким выступающим лбом (рис. 18), широкая западающая спинка носа. Для диагностики наиболее информативны рентгенологические признаки: горизонтальное отхождение и укорочение ребер, нарушение оссификации тел позвонков, которые в передней проекции имеют вид латинских букв U или H (рис. 18), укорочение костей таза, выраженная микромелия со значительным расширением метафизов [Черствой Е. Д. и др., 1976]. Продолжительность жизни и причины смерти — те же, что и при ахондрогенезе. Наследственно обусловленный синдром, тип наследования, по-видимому, аутосомно-рецессивный [Vouvet J. et al., 1974]. Ахондрогенез и ахондроплазию необходимо дифференцировать от кампомелического синдрома и синдрома коротких ребер — полидактилии (КРП), которые также приводят к летальной исходу преимущественно в неонатальном периоде. Кампомелический синдром сопровождается изогнутостью конечностей (преимущественно голеней) с втяжением кожи на месте изгиба и часто пороками внутренних органов. При синдроме КРП, кроме укорочения конечностей, коротких ребер и полидактилии, наблюдаются отек подкожной клетчатки и часто пороки половых органов, почек и сердца.

**Точечная (пятнистая) хондродисплазия** — дизэмбриогенез со-

женную микромелию с резким, в отличие от летальной карликовости, укорочением туловища, короткие, иногда с переломами, ребра. Оссификация лонных и седалищных костей выражена слабо или отсутствует. Различают несколько видов ахондрогенеза, однако все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу и летальны в неонатальном периоде. Основной причиной смерти является тяжелая вторичная гипоплазия легких, обусловленная узостью грудной клетки.

**Ахондроплазия** (летальная карликовость) встречается с частотой, составляющей 1 случай на 28 000 рождений. Основные признаки синдрома — узкая грудная клетка в связи с укорочением ребер, короткие со складчатой кожей конечности при



18. Летальная карликовость.

а — внешний вид больного; б — рентгенограмма того же больного (объяснение в тексте).

единительной ткани, сопровождающийся образованием точечных кальцификатов в эпифизах, зоне пластинки роста костей и в периартикулярных тканях, в результате чего происходит укорочение конечностей (часто симметричное), развиваются сгибательные контрактуры, деформации стоп и искривления позвоночника. Кроме того, постоянны дисплазии лица, гипоплазии хрящей носа, эритродермия, ихтиоз, катаракты. В случаях ризомелической (летальной) формы укорочены проксимальные отделы преимущественно верхних конечностей, более постоянны дисплазии лицевого черепа и часты расщелины позвоночника.

**Несовершенное костеобразование** (несовершенный остеогенез, болезнь Лобштейна — Фролика) проявляется повышенной ломкостью преимущественно длинных трубчатых костей (особенно бедренной), четкообразными ребрами, голубыми склерами, а при некоторых формах еще и тугоухостью. Из пяти форм для детских патологов наибольшее значение имеет болезнь Фролика — летальная форма, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу. При этой форме переломы образуются еще во время внутриутробного развития и дети рождаются мертвыми с деформированными конечностями. Микроскопические исследования выявляют характерное истончение кортикального слоя трубчатых костей и костных балок, а также наличие костных мозолей разного возраста. Частота встречаемости порока составляет 1 случай на 1000 вскрытий детей, умерших в возрасте до 1 года.

**Остеопетроз** (болезнь Альберс-Шенберга, мраморная болезнь, врожденный остеосклероз) — генерализованный, неравномерный, широко распространенный гиперостоз, захватывающий одновременно большое число костей. Заболевание обусловлено нарушением соотношения между новообразованной и рассасывающейся костной тканью [Vilialta R. et al., 1983]. Характерными признаками являются увеличенная плотность длинных трубчатых костей, сужение костномозговой полости, замещение костного мозга костно-хрящевой тканью, что сопровождается нормохромной анемией, лейко- и тромбоцитопенией, гепатоспленомегалией. Прогрессивное утолщение кости постепенно приводит к облитерации костномозговой полости, редукции костного мозга и панцитопении. Утолщенные кости имеют мраморно-белый цвет, хрупкие, ломкие. Часто наблюдаются патологические переломы. В процесс вовлекаются и кости черепа, особенно при злокачественной форме, заканчивающейся летальным исходом в раннем детстве.

### *Локальные пороки опорно-двигательного аппарата*

В практике детских патологов наибольшее значение имеют следующие условно выделенные группы локальных пороков конечностей: 1) редукционные; 2) проявляющиеся наличием дополнительных структур; 3) обусловленные неразделением анатомических структур; 4) прочие пороки.

**1. Редукционные пороки** — нарушения, проявляющиеся аплазией или гипоплазией конечностей или отдельных их анатомических структур. Суммарная частота редукционных пороков составляет от 3,1 до 7,9 случая на 10 000 рождений [Källén B. et al., 1984].

К редукционным порокам относятся. **Амелия** — полное отсутствие конечностей. Различают верхнюю и нижнюю амелию, в частности: **абрахию** — отсутствие двух верхних конечностей, **монобрахию** — одной верхней конечности; **апус** — двух нижних конечностей; **моноапус** — одной нижней конечности.

**Фокомелия** (тюленеобразные конечности) — полное или частичное отсутствие проксимальных частей конечностей и соответствующих суставов (плечевого, тазобедренного). Сохранившиеся дистальные отделы конечностей (чаще кисти или стопы) при этом пороке прикрепляются непосредственно к туловищу, напоминая лапы тюленя. Иногда кисти (и) стопы имеют рудиментарный вид и представлены одним сформированным или недоразвитым пальцем, отходящим непосредственно от туловища. Такой вид фокомелии носит название **перомелии**.

**Гемимелия** (поперечная меромелия, врожденные ампутации) — группа пороков, сопровождающихся полным отсутствием дистальной части конечностей на любом уровне. Проксимальный сегмент имеет вид ампутационной культи. Часто сочетается с амниотическими перетяжками и сращениями. Название этих преимущественно поперечных редукционных пороков опре-

деляют по уровню «ампутации». Например, гемибрахия — отсутствие дистальной части конечности на уровне плеча, ахейрия — кисти, аподия — стопы, адактилия — пальца, афалангия — фаланги.

Продольные редуцированные пороки — полное или частичное отсутствие части конечности вдоль продольной ее оси (предплечья, голени, стопы, кисти). В отличие от ампутаций (поперечных пороков) отдел конечности, расположенный дистальнее поражения, частично или полностью сохранен. Отсутствовать может любая кость. Наиболее часто из этой группы пороков встречаются косорукость и эктродактилия. Косорукость — аплазия лучевой или локтевой кости (соответственно радиальная или ульнарная меромелия). Предплечье и кисть при этом повернуты в сторону отсутствующей кости, кисть фиксирована в таком положении под различным углом к предплечью. Аплазия длинных трубчатых костей нередко сопровождается аплазией соответствующего края кисти и нарушением развития прикрепляющихся к ним мышц.

Эктродактилия (клешнеобразная кисть/стопа, расщепление кисти/стопы) — аплазия центральных компонентов кисти/стопы (пястных/плюсневых костей, II—IV пальцев) с западением кожи или расщелиной на месте отсутствующих костей. Порок часто сочетается с синдактилией (см.), брахидактилией (укороченные пальцы), клинодактилией (обычно искривленные в радиальном направлении V пальцы кистей).

**2. Пороки, проявляющиеся наличием дополнительных структур,** которыми может быть любой отдел конечности.

К таким порокам относятся:

Полидактилия — увеличение числа пальцев. Различают постаксиальную полидактилию (дополнительный V палец) и преаксиальную (дополнительный I палец). Изолированные формы встречаются с частотой 1—3 случая на 2000 рождений. Они очень часто являются компонентом множественных пороков, в особенности синдромов Патау, Меккеля, Эллиса—Ван-Кревельда, рото-лице-пальцевого.

Полифалангия, полимелия, полихейрия, полиподия — соответственно дополнительные фаланги, конечности, кисти и стопы — встречаются значительно реже и также часто сочетаются с другими пороками.

**3. Пороки, обусловленные неразделением анатомических структур.**

К таким порокам относятся:

Синдактилия — частично или полностью (значительно реже) соединенные между собой с помощью мягкотканых перепонок или синостоза пальцы. Частота изолированных форм составляет 1 случай на 2000—3000 рождений [Mogaine S., Melet-Gallia, no D., 1982]. Синдактилия стоп наблюдается в 4 раза чаще, чем кистей, и чаще между II—III пальцами. Порок представляет собой постоянный компонент синдромов множест-

венных пороков. Основной причиной синдактилии является нарушение процессов редукции эмбриональных межпальцевых промежутков.

Синостоз — неразделение (слияние) костей. Порок встречается достаточно часто, особенно нарушение костей кистей/стоп и продольные редукционные дефекты при хромосомных и генных синдромах.

Симфалангия — костный или фиброзный анкилоз пястно (плюсно)-фаланговых суставов. Первичная симфалангия развивается в результате аномалии формирования соответствующего сустава, вторичная — вследствие нарушения функции или аплазии определенных мышц. Как изолированный первичный порок наблюдается редко.

Сиреномелия (симподия, симмелия, синдром каудальной регрессии) — слияние нижних конечностей. Оно может наблюдаться только в мягких тканях или длинных трубчатых костях. Наряду с этим отмечается гипо- и/или аплазия отдельных костей конечностей и таза. Могут отсутствовать одна или обе стопы. Порок сочетается с аплазией наружных и внутренних половых органов, аплазией почек, мочеточников, мочевого пузыря, атрезией заднепроходного отверстия и прямой кишки, аномалиями мышц, сосудов и нервов нижних конечностей и аплазией одной пупочной артерии. Частота встречаемости составляет 1 случай на 60 000 рождений.

**4. Прочие пороки.** К этой группе пороков относятся вывихи и вторичные деформации, не названные в других группах.

Вывихи как следствие дисплазии компонентов, формирующих сустав, встречаются довольно часто, однако далеко не всегда фиксируются патологоанатомами.

Врожденный вывих бедра может быть односторонним и в 20—25 % случаев двусторонним. В основе вывиха лежат дисплазия вертлужной впадины (гипоплазия, уплощение), головки бедра (гипоплазия, замедление оссификации) и нарушения развития нервно-мышечного аппарата области сустава. Популяционная частота изолированных форм составляет 0,2—0,5 %.

Артрогрипоз<sup>1</sup> (врожденная мышечно-суставная дисплазия) проявляется деформацией и контрактурой суставов, обусловленных гипо- и аплазией мышц конечностей, а также их дегенеративно-деструктивными изменениями. Представляет собой гетерогенную группу, объединяющую под общим названием различные заболевания, одним из проявлений которых являются множественные врожденные контрактуры. Возникновение заболевания связывают с первичным поражением передних рогов спинного мозга с последующей денервационной атрофией или с первичной патологией мышц [Розовская Л. Е., Тер-Егиза-

---

<sup>1</sup> От греч. arthros — сустав, grypos — кривой.

ров Г. М., 1973]. Известны генерализованные и локальные формы.

Врожденная косолапость (варусная стопа) — стойкая приводяще-сгибательная контрактура стопы, связанная с нарушением развития и укорочением внутренней и задней групп связок голеностопного сустава, соответствующих мышц-сгибателей и мышечных сухожилий. Вторично изменяются кости стопы. Косолапость бывает одно- и (чаще) двусторонней. Основные признаки: подошвенное сгибание стопы в голеностопном суставе, супинация и приведение переднего отдела стопы. Частота изолированных форм составляет 0,5—1,15 % в популяции. Косолапость часто сочетается с другими врожденными пороками, в том числе с хромосомными и нехромосомными синдромами.

Камптодактилия<sup>1</sup> — сгибательная контрактура межфаланговых (обычно проксимальных) суставов. В основе этой деформации лежит дефект соответствующих мышц.

Кампомелия (камptomелия) — искривление длинных трубчатых костей (чаще переднее искривление голени и бедра). В основе порока лежит нарушение как эн-, так и перихондральной оссификации бедренной и большеберцовой кости, в результате чего тракция мышц их деформирует. Изолированные формы встречаются редко. Порок является постоянным признаком синдрома кампомелического дисплазии [Лазюк Г. И. и др., 1983].

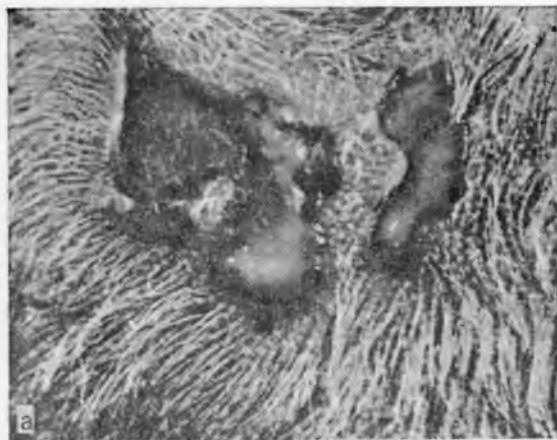
### Пороки развития кожи и ее придатков

Нарушение развития кожи и ее придатков может быть изолированным пороком (локальным или генерализованным) или сочетаться с пороками других органов. Значение локальных пороков кожи (невусы, папилломы, гемангиомы, кисты) в перинатальной патологии невелико. Распространенные формы (врожденный ихтиоз, нейрокутаный меланоз, дистрофическая форма буллезного эпидермолиза), наоборот, обычно заканчиваются летальным исходом.

Наиболее распространены следующие пороки кожи и ее придатков.

**Очаговая аплазия кожи** — овальной или неправильной формы дефекты кожного покрова, обычно сопровождающиеся отсутствием подлежащих тканей (подкожной жировой клетчатки, мышц). Дно дефектов чаще покрыто грануляционной тканью или тонким слоем плоского эпителия (рис. 19). Очаговая аплазия чаще встречается в теменной и затылочной областях головы (например, при синдроме Патау). Диаметр дефекта равен 1—1,5 см и больше. Частота встречаемости порока составляет 1 случай на 10 000 рождений [Кузнецов В. А. и др., 1963]. Иногда к моменту рождения на месте аплазии кожи формиру-

<sup>1</sup> От греч. *campos* — изогнутый.



19. Очаговая аплазия кожи при синдроме Патау.

а — множественные дефекты скальпа теменной области; б — дно дефекта покрыто тонким слоем плоского эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. X 49.



ется рубец. Изолированные формы аплазии кожи наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

**Буллезный эпидермолиз** проявляется крупными пузырями между эпидермисом и дермой (дистрофическая форма) или в мальпигиевом слое эпидермиса (простая форма). Пузыри заполнены серозной, серозно-гнойной или кровянистой жидкостью. При простой форме пузыри исчезают без остаточных явлений, при дистрофической — на их месте образуются эрозии и рубцы. Дистрофическая форма может привести к летальному исходу. В таких случаях многочисленные пузыри, кроме конечностей, обнаруживаются и на волосистой части головы, на слизистых оболочках глаз, рта, верхних дыхательных путей, пищевода, половых органов. Если пузырь вскрывается внутриутробно, ребенок рождается с дефектом эпидермиса, напоминающим ожог II степени. Наследование при простой форме — по аутосомно-доминантному типу, при дистрофической — по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу, при летальной — по аутосомно-рецессивному типу.

**Ихтиоз** характеризуется гиперкератозом, мацерацией и шелушением кожи. Он может быть генерализованным и локаль-

ным. В тяжелых случаях кожа покрыта толстым роговым панцирем с глубокими трещинами или «коллоидными пленками», под которыми выявляется серозная жидкость. Ушные раковины деформированы, нос уплощен, слизистые оболочки губ и век вывернуты (рис. 20). Основные виды обмена резко нарушены. Дети с таким пороком часто рождаются мертвыми или умирают вскоре после рождения. Смертность достигает 50%. Наследование происходит по аутосомно-рецессивному типу.



20. Врожденный X-сцепленный икhtiоз. Боковая поверхность лица, шеи и туловища мертворожденного мальчика в возрасте 36 нед.

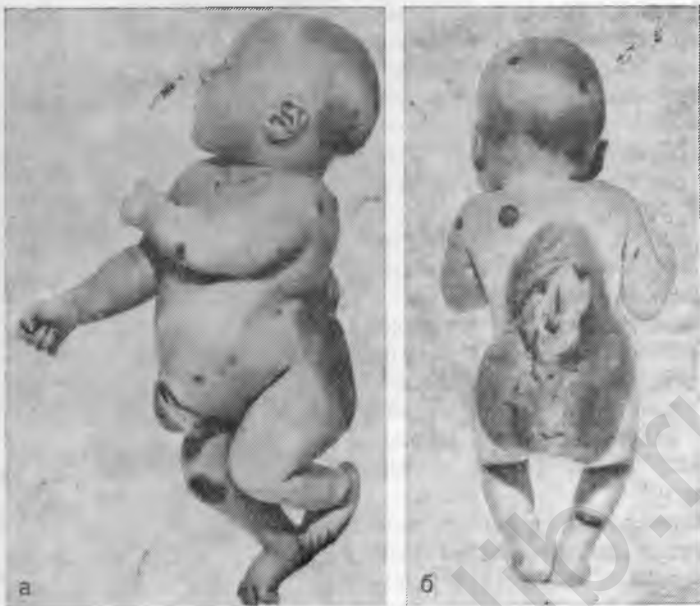
**Гиперкератоз** — избыточное ороговение кожи отдельных частей тела: ладоней и подошв, разгибательной поверхности суставов и т. д. Порок наследуется по аутосомно-доминантному типу или как нарушение, сцепленное с X-хромосомой.

**Альбинизм** — отсутствие или значительное снижение количества меланина в коже, волосах и радужной оболочке глаз, в результате чего кожа и волосы имеют белый цвет, радужная оболочка розово-красная. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота встречаемости в СССР составляет 1 случай на 100 000 рождений. При частичном альбинизме (витилиго) пятна, лишенные пигмента, располагаются обычно симметрично. Передается по аутосомно-доминантному типу. Альбинизм нередко сочетается с глухонемой, эпилепсией, нанизмом.

**Нейрокутанный меланоз** — множественные пигментные невусы, сочетающиеся с менингеальным меланозом и множественными врожденными пороками, чаще со спинномозговыми грыжами (рис. 21). Синдром встречается редко, обычно приводит к летальному исходу. Дети, оставшиеся в живых, страдают эпилепсией и нарушениями психики.

**Болезнь Рандю—Ослера—Вебера** — синдром, наследуемый по доминантному типу, характеризующийся наличием на коже преимущественно лица и конечностей ангиом диаметром 2—3 мм, а также телеангиэктазиями на слизистых оболочках носа, в области красной каймы губ и в печени, легких, почках. Ангиомы нередко сочетаются с аневризмами мозговых и селезеночных артерий.





21. Нейрокожный меланоз в сочетании с грыжей пуповины и спинномозговой грыжей у доношенного плода.

**Синдром Элерса—Данло** (эластическая фибродисплазия) характеризуется повышенной эластичностью и подвижностью кожи, ранимостью ее, повышенной подвижностью в суставах («каучуковые люди»), развитием атрофических рубцов и очагов гиперпигментации. Гистологически отмечаются дистрофические изменения соединительной ткани кожи, мышц и связочного аппарата. В отличие от *cutis laxa* (вялая кожа) при синдроме Элерса—Данло кожа не свисает, а, чрезмерно растягиваясь при физическом воздействии, после его прекращения сразу же принимает обычный вид. Изменения кожи и суставов могут сочетаться с пороками других органов. Наследуется синдром по аутосомно-доминантному типу с разной экспрессивностью.

**Гипертрихоз** — избыток волос. Наследственные формы передаются по аутосомно-доминантному типу, часто ограничены мужским полом. Порок является постоянным признаком синдрома де Ланге.

**Атрихоз** (алопеция) — отсутствие волос. Гипер-, гипо- и атрихоз могут быть как генерализованными, так и локальными. Генерализованные формы атрихоза наследуются преимущественно по аутосомно-рецессивному типу, локальные — по аутосомно-доминантному типу.

**Анонихия** — отсутствие ногтевой пластинки на одном, не-

скольких или на всех пальцах. В большинстве случаев анония является компонентом синдромов эктодермальных дисплазий.

**Эктодермальная дисплазия** — группа пороков производных эктодермы, сопровождающихся недоразвитием эпидермиса, придатков кожи, а нередко и зубов. Характерными признаками являются гладкая, блестящая и истонченная кожа, отсутствие или гипоплазия волос, дистрофия ногтей, аплазия и дистрофия зубов. Часто наблюдаются снижение интеллекта, брахицефалия, деформация носа, ушей (уши сатира), расстройство вкуса, обоняния, афония, дисфагия. Из множества форм эктодермальной дисплазии наиболее известны гидротическая, при которой сохранены потовые железы (наследуется по аутосомно-доминантному типу), и ангидротическая с отсутствием потовых желез (наследование сцеплено с полом или иногда по аутосомно-доминантному типу).

### **Пороки развития эндокринных желез**

Врожденные пороки развития эндокринных желез встречаются редко. Часто обнаруживаемые у детей, умерших в перинатальном или неонатальном возрасте, морфологические изменения (главным образом гипер- или гипоплазия паренхиматозной части желез) носят вторичный характер, обусловлены участием эндокринных органов в общем адаптационном синдроме и к порокам развития не относятся [Швед И. А., 1975]. Определенное практическое значение для детских патологов имеют аплазия и гипоплазия гипофиза, аплазия и гиперплазия надпочечников, агенезия щитовидной железы, аплазия околощитовидных желез.

**Аплазия и гипоплазия гипофиза** проявляются пангипопитуитаризмом и, как правило, сопровождаются деформацией турецкого седла. Изолированная аплазия гипофиза наблюдается крайне редко [Левина С. Е., 1976], чаще она сочетается с пороками проэнцефалической группы.

**Аплазия надпочечников** обычно сочетается с анэнцефалией и другими тяжелыми пороками ЦНС [Черствой Е. Д., 1973], значительно реже — с расщелинами лица. Односторонняя аплазия сопровождается гипертрофией противоположного надпочечника и клинически не проявляется.

**Аплазия щитовидной железы** (спорадический незобный кретинизм) проявляется атиреозом и постепенно нарастающей картиной микседемы с первых месяцев жизни ребенка. Встречается в 4—5 раз чаще эндемического кретинизма.

**Гипоплазия щитовидной железы** может привести к микседеме. Заболевание в отличие от аплазии железы проявляется значительно позже.

**Аплазия околощитовидных желез.** Полное отсутствие всех четырех желез у детей вызывает тетанию. Обычно нарушение

сочетается с другими пороками, в частности с гипоплазией или аплазией вилочковой железы. Такое сочетание известно под названием синдрома Ди Джоржи или синдрома III—IV жаберных карманов. Порок встречается редко (см. 2-й том).

### **НЕРАЗДЕЛИВШИЕСЯ (СРАЩЕННЫЕ) ДВОЙНИ**

Неразделившиеся двойни всегда являются однойцевыми, они могут быть симметричными и асимметричными. Обозначают симметрично соединенных близнецов по следующему принципу: к латинским названиям тех частей тела, которыми сращены близнецы, присоединяется окончание «паг» (от лат. *pagus* — соединенный). Например, торакопаги — симметричные близнецы, соединенные в области грудной клетки. Такие близнецы могут быть соединены сращением кожных покровов, костей и некоторых внутренних органов. Чаще всего они нежизнеспособны и погибают интранатально (без кесарева сечения или расчленения плодов роды часто невозможны). Лишь в исключительных случаях (обычно ксифопаги и ишиопаги) сращенные близнецы выживают и могут даже оставлять потомство.

При асимметрично соединенных двойнях один из близнецов развит нормально (аутозит), а другой — недоразвит (паразит) и прикрепляется в виде бесформенного опухолеподобного узла чаще к головному (*epignathus*), реже к тазовому (*pygoragus parasiticus*) концу аутозита. Еще реже паразит в рудиментарном состоянии находится внутри аутозита (*inclusio fetalis*). У таких аморфных плодов обычно отсутствует головной мозг, сердце (*holocardius acephalus*). Могут отсутствовать и любые другие висцеральные органы. В ряде случаев второй плод представляет собой бесформенную массу из рудиментов различных органов и тканей (*amorphus*).

Частота встречаемости неразделившихся двоен и асимметричных близнецовых пороков, по данным Тератологического центра Минска, составляет 1 случай на 40 000 родов.

С точки зрения формального генеза соединенные двойни могут образоваться путем разделения одного из концов зародыша или слияния тканей двух смежных зародышей в период гастрюляции и «срастания» двух однойцевых зародышей после него. Причины неразделения близнецов не установлены. Такой порок является одним из немногих примеров бластопатий, в происхождении которого, как и однойцевых близнецов вообще, определенное значение имеет генетический компонент.

### **СИНДРОМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ТЕРАТОГЕННЫМИ ФАКТОРАМИ**

В группу синдромов, обусловленных тератогенными факторами, объединены синдромы множественных врожденных пороков развития, происхождение которых связано с воздействием на эмбрион, реже плод, вредных факторов внешней (по отно-

шению к плоду) среды, за исключением синдромов, обусловленных пренатальными инфекциями (см. гл. «Пренатальные инфекции»). Следовательно, по времени воздействия этиологического фактора эта группа врожденных пороков относится к эмбриопатиям или фетопатиям.

Связывая происхождение того или иного комплекса врожденных пороков с воздействием факторов внешней среды, следует помнить, что «чисто средовых» синдромов не существует, а в происхождении каждого из них участвует как средовый, так и наследственный компонент. Последний определяет видовую и индивидуальную чувствительность к вредному воздействию, а также спектр пороков. Фактор внешней среды может способствовать реализации генетической предрасположенности к тому или иному комплексу пороков развития. Этим в основном и объясняется тот факт, что даже вещества с высокой тератогенной активностью индуцируют врожденные пороки далеко не во всех случаях. Например, только у 20 % женщин, принимавших талидомид в одних и тех же дозах и в одни и те же сроки, рождались дети с талидомидным синдромом [Burns J., 1970].

Удельный вес синдромов врожденных пороков развития, связанных с воздействиями внешней среды на плод, невелик. По данным тератологического центра Минска, из 142 нехромосомных синдромов лишь 4 были обусловлены средовыми факторами [Лурье И. В. и др., 1979]. Согласно другим данным, эти синдромы встречаются чаще, однако в любом случае они составляют не более 5 % от всех множественных врожденных пороков. Изолированные пороки, обусловленные тератогенными факторами, еще более редки. Исключение составляют вторичные пороки (например, гипоплазия легких при ложной диафрагмальной грыже, деформации конечностей при олигогидрамнионе, а также пороки, связанные с амниотическими тяжами). Системные пороки, обусловленные воздействием факторов внешней среды в течение беременности, не описаны. Исключение составляет нарушение развития половой системы плода в результате приема матерью во время беременности синтетических препаратов прогестерона.

Морфологические проявления эмбриопатий, как и наследственных синдромов, многообразны, а при воздействии определенного тератогенного фактора достаточно специфичны, что и дает возможность выделить ряд ненаследственных синдромов пороков развития. Наиболее изучены из них синдромы краснухи, талидомидный, диабетический, алкогольный, фетопатия, обусловленная токсоплазмозом, эмбрио- и фетопатии, связанные с применением беременной женщиной ряда противосудорожных средств и антикоагулянта варфарина. Большинство названных эмбрио- и фетопатий нелетальны, однако пониженная сопротивляемость детей с этими синдромами к инфекциям определяет сравнительно высокую летальность уже в раннем возрасте.

**Алкогольный синдром** (алкогольная эмбриофетопатия) раз-

вивается в связи с систематическим употреблением алкоголя беременной женщиной. Синдром был выделен в 1968 г. [Lemoine P. et al., 1968], хотя об отрицательном воздействии алкоголя на плод известно с древних времен.

Дети с таким синдромом рождаются с небольшой массой тела (дефицит ее может достигать 1,2 кг). Окружность головы у них обычно умеренно уменьшена; лицо диспластично; лоб узкий, скошен кзади, переносье запавшее, глазные щели узкие, короткие с эпикантом, расстояние между ними увеличено (гипертелоризм); часто верхнее веко опущено (птоз); кончик носа вздернут. Красная кайма губ (особенно верхней) тоньше обычной, фильтр сглажен или отсутствует; нижняя челюсть уменьшена; твердое небо высокое, аркоподобное, в 7 % случаев сращелиной. У половины таких новорожденных снижен мышечный тонус, но двигательная активность повышена. Отмечается короткопалость вследствие укорочения ногтевых фаланг, у части детей наблюдается вывих тазобедренных суставов. В трети случаев определяются западение грудины и пороки сердца (преимущественно межжелудочковой перегородки). У мальчиков часто отмечается недоразвитие половых органов, у девочек — увеличение клитора и уменьшение размеров половых губ. У 10—12 % детей наблюдаются различной локализации грыжи и пороки развития почек, мочеточников и мочевого пузыря. Объем головного мозга несколько уменьшен, вторичные и третичные извилины сформированы плохо. Мозжечок уменьшен значительно. Иногда отсутствует мозолистое тело. В мягкой мозговой оболочке обнаруживаются очаговые утолщения, обусловленные эктопией в оболочки клеток головного мозга (глии и нейронов). Практически во всех случаях выявляются нарушения гистологических структур головного и спинного мозга (нарушение послойного строения коры, гетеротопии нейронов в белое вещество, уменьшение числа нейронов в различных слоях мозга). Изредка наблюдаются легкие формы гидроцефалии. В общем следует отметить, что алкогольный синдром достаточно полиморфен. К наиболее постоянным нарушениям развития (частота случаев, %) относятся следующие [Таболин В. А., Чрывчиков Г. А., 1986]:

1. Внутривутробная гипоплазия и задержка постнатального физического развития	80—90
2. Гиперактивность и мышечная гипотония	54—60
3. Нарушение умственного развития	40—62
4. Микроцефалия	85—89
5. Укорочение глазных щелей	84—88
6. Эпикант	92
7. Птоз	57—67
8. Дефекты развития глазного яблока	23—48
9. Гипоплазия среднего отдела лица, в том числе короткая спинка носа	49
10. Ретро- и микрогения	65
	41—55
	45—80

11. Нарушения развития носогубных складок	62—76
12. Узкая красная кайма губ	48—70
13. Нарушения развития гениталий	38—49
14. Пороки развития конечностей	18—41

Частота встречаемости алкогольного синдрома, по данным различных авторов, составляет 1—4 случая на 2000 рождений. Фенотипические проявления не всегда коррелируют с количеством потребляемого алкоголя, но риск рождения ребенка с таким синдромом прямо пропорционален ежедневному количеству алкоголя и при ежедневном приеме 30—60 г составляет 10 %, а 150 г — 50 % [Sitzmann F., 1974].

Из группы противосудорожных средств тератогенным эффектом обладают фенитоин, триметадиион и гидантоин.

Эмбриопатия, обусловленная приемом фенитоина, проявляется расщелиной губы и неба, пороками сердца и гипоплазией ногтевых фаланг кистей и стоп [Smithells R., 1976]. При применении женщиной в течение беременности триметадииона у детей может наблюдаться умственная отсталость, дисплазия и низкое расположение ушных раковин, эпикант, высокое, часто с расщелиной небо [Zackai E. et al., 1975]. Гидантоин вызывает гипоплазию ногтей и дистальных фаланг, умеренную микроцефалию, гипертелоризм, деформации носа и задержку постнатального развития.

У детей, рожденных женщинами, применявшими в течение I триместра беременности антикоагулянт варфарин, описаны гипоплазия носа, стеноз хоан, гипоплазия зрительных нервов, очаговая хондродисплазия и задержка физического развития.

**Фенилаланиновая эмбриофетопатия** наблюдается у детей, рожденных женщинами, страдающими фенилкетонурией и не соблюдающими в течение беременности специальную диету. Фенилаланиновая эмбриофетопатия проявляется пренатальной гипоплазией (масса доношенного плода менее 2500 г) и микроцефалией, нередко в сочетании с пороками сердца. В дальнейшем у таких детей развивается умственная отсталость в связи с тяжелыми дистрофическими изменениями клеток головного мозга.

Врожденные пороки являются довольно частой патологией, удельный вес их, по данным крупных детских прозектур нашей страны, составляет 23—27 % случаев из всех детей, умерших в возрасте до 1 года [Лазюк Г. И., 1980; Черствой Е. Д., 1982], по зарубежным статистическим данным, ВПР обнаруживают у 21—41 % плодов и умерших новорожденных [Kavaggia E. et al., 1975; Drut R., Drut R., 1984]. Причины образования ВПР разнообразны, 50,8 % из них составляют пороки мультифакториального происхождения, 14,3 % — мутантные пороки, 7,9 % — хромосомные синдромы, 1,9 % — пороки, обусловленные вредным воздействием факторов внешней среды [Лазюк Г. И., Черствой Е. Д., 1986].

При заключительном диагнозе ВПР являются основным за-

болеванием в 82,3 % случаев, входят в состав основного комбинированного заболевания в 7,5 % и являются сопутствующим заболеванием в 10,2 % случаев [Герасимович А. И., 1985]. Основными причинами смерти детей с ВПР являются декомпенсация порочно развитых и незрелых органов, присоединившиеся инфекции, нередко на фоне иммунодефицитного состояния, и родовая травма.

## ГЛАВА 2

### ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Решающим фактором в развитии любого инфекционного заболевания зародыша человека является, как известно, период, во время которого наступило внутриутробное заражение. В фетальном периоде развиваются инфекционные болезни, близкие к заболеваниям новорожденных. Однако инфекционные фетопатии имеют ряд характерных особенностей. К ним относятся: 1) задержка созревания тканей в комбинации с тканевыми дисплазиями или без них; 2) особый характер иммунного ответа, проявляющийся массивной экстремедуллярной пролиферацией миелоидного ростка с наличием эозинофилии или без нее в интерстиции, прежде всего печени и других органов; 3) избыточное разрастание элементов соединительной ткани как проявление регенераторного процесса, так называемого мезенхимоза (по Н. Essbach, 1961). Указанные изменения не являются специфичными для инфекционных фетопатий, так как могут быть обусловлены другими экзо- и эндогенными агентами, однако эти признаки наряду с типичными для инфекционных болезней местными воспалительными процессами и васкулитами характеризуют инфекционные болезни плода. Несмотря на решающее значение временного фактора в развитии той или иной формы киматопатий, необходимо учитывать многие другие воздействия, которые могут повлиять на тяжесть поражения, локализацию процесса и скорость их реализации в виде болезни, развивающейся иногда после рождения ребенка. К ним относятся: степень вирулентности возбудителя, массивность инфицирования и тропизм возбудителя к органам и тканям, пути проникновения возбудителя (гематогенный, с развитием плацентита и без него, восходящий, с инфицированием плодных оболочек и околоплодных вод и последующим контактным переходом процесса на плод, заглатывание или аспирация вод плодом), способность организма матери с помощью иммунных реакций предотвратить заболевание плода (зародыша) или обеспечить менее тяжелое его течение и, наконец, способность самого плода к осуществлению иммунного ответа. Установлено, что возбудителями вирусных киматопатий являются вирусы краснухи, цитомегалии, ветряной оспы, простого герпеса, Кок-

саки, сывороточного гепатита, СПИДа. В отношении вируса кори, эпидемического паротита, полиомиелита, натуральной оспы вопрос окончательно не решен ввиду редкого поражения этими инфекциями беременных. Роль респираторных вирусов в этиологии внутриутробных заболеваний пока окончательно не установлена. Доказана только возможность аденовирусной инфекции [Potter E., Craig J., 1976].

На основании изучения повышенного титра антител к респираторным вирусам в крови плода и наличия антигенов респираторных вирусов в органах умерших новорожденных А. В. Цинзерлинг и С. П. Выдумкина (1982) сделали вывод, что внутриутробное заражение плода респираторными вирусами, в частности вирусом гриппа, безусловно, имеет место. Однако в виду скудности и малой специфичности морфологических изменений, наблюдаемых в легких плодов и новорожденных, страдающих, по мнению авторов, внутриутробной респираторной инфекцией, такое заключение остается пока не совсем убедительным. При внутриутробном заражении другими вирусами, например вирусом простого герпеса, Коксаки, цитомегалии и др., у плода или новорожденного развиваются значительные, чаще альтеративные, повреждения в органах. При внутриутробном инфицировании респираторными вирусами изменения в органах очень незначительны. Причина такой большой разницы в степени поражения органов остается неясной. А. В. Цинзерлинг и С. П. Выдумкина (1982) признают, что при внутриутробном заражении респираторными вирусами инфекция не играет в большинстве случаев роли основного заболевания, приводящего к смерти плода (новорожденного). Из этого можно сделать вывод, что обнаружение антигенов респираторных вирусов в тканях и относительно высокий титр антител к ним в крови плода еще не являются доказательством инфекционного заболевания плода (новорожденного) как такового. Можно допустить, что высокий титр антител предохраняет плод (новорожденного) от развития инфекционного процесса в органах, и, следовательно, проникновение антигенов респираторных вирусов еще не означает развития инфекционного заболевания. Итак, вопрос о врожденной респираторной вирусной инфекции плода (новорожденного) пока остается открытым. Доказана возможность внутриутробного заражения микоплазмами человека, токсоплазмой Гонди, листерией, бледной трепонемой, микобактериями туберкулеза, грибами и бактериями, чаще условно-патогенного типа.

## **ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ**

**Внутриутробная краснуха** (рубеолярная эмбрио- и фетопатия, синдром Грегга) характеризуется множественными пороками (эмбриопатия) и некротически-пролиферативными изменениями тканей плода (фетопатия), преимущественно эктодер-



мального гистогенеза. По данным U. Kreg (1972), во время эпидемии краснухи в 1964 г. врожденное заболевание наблюдалось у 3,5 % из 500 обследованных новорожденных. Этиология связана с проникновением вируса от матери, заболевшей краснухой, особенно в первые 8 нед беременности.

Заражение зародыша происходит во время инкубационного периода краснухи у матери, что совпадает с вiremией. Возможно также заражение от матери, являющейся носителем этого вируса.

В культуре тканей и в пораженных органах вирус способен долгое время персистировать. Он локализуется внутриклеточно, что защищает его от воздействия антител, поэтому высокий титр их в крови матери не предохраняет плод от заражения. Патогенез зависит от тормозящего действия вируса краснухи на митотическую активность клеток зародыша в связи с включением его в обмен нуклеопротеидов. В результате возникают задержка размножения клеток зародыша с гипоплазией зачатка органов и нарушение его морфогенеза. В организм зародыша вирус проникает гематогенно через плаценту. По данным U. Kreg (1972), при заражении в первые 8 нед поражается не только эмбрион, но и провизорные органы. Инфицирование в поздние сроки необязательно приводит к поражению плода, несмотря на поражение плаценты. По данным F. Cogneillo, J. Castel (1977), вiremия в первые 4 нед беременности обуславливает врожденные пороки развития в 90 % случаев, в сроки 4—8 нед — в 50 %, после 8 и до 12 нед — в 15 % случаев. По данным N. Böhm (1984), процентные соотношения иные. Вiremия в первый месяц беременности дает ВПР в 55 %, во втором триместре — в 31 %, третьем — в 7,1 %. После 12 нед возможно развитие фетопатии. Итак, возникновение рубеолярной эмбрио- и фетопатии непосредственно зависит от срока внутриутробного заражения.

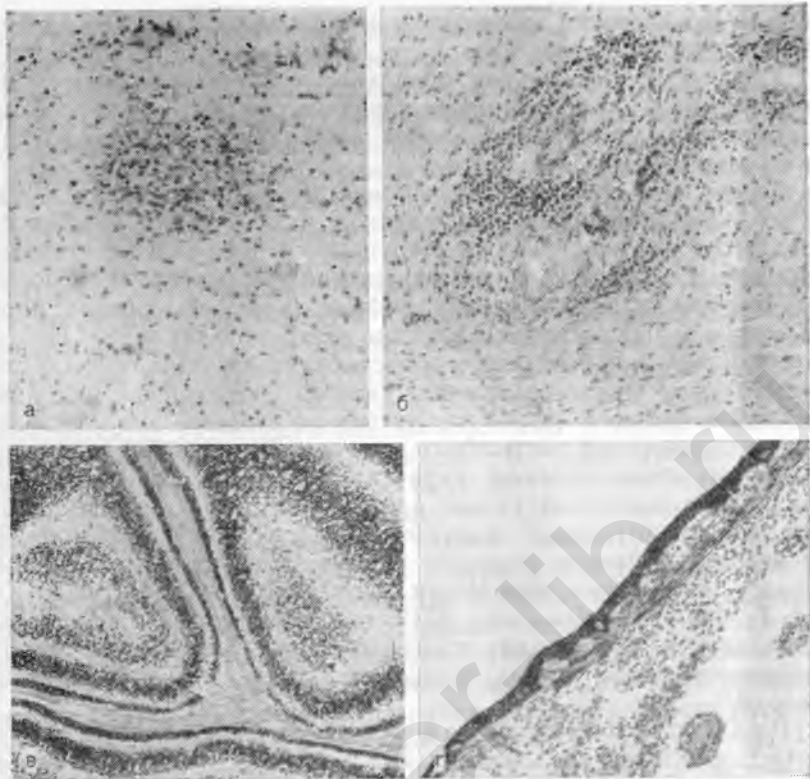
Интересные данные получены Л. С. Лозовской и соавт. (1984). При исследовании иммунофлюоресцентным методом осадка мочи у 34 детей с ВПР сердца авторы выявили бессимптомную инфекцию краснухи у 38 % обследованных. В контрольной группе детей без ВПР сердца антиген краснухи был выявлен лишь в 9 %. Эти данные указывают на возможность большого значения вируса краснухи в этиологии ВПР, чем это считается в настоящее время.

Рубеолярная эмбриопатия характеризуется классической триадой Грега — поражением глазных яблок, органа слуха и сердца. Кроме того, довольно часто наблюдается нарушение зубных зачатков и ЦНС (микроцефалия). Наиболее типичными поражениями являются врожденная катаракта, микрофтальмия, часто в сочетании с микроцефалией, гипоплазия цилиарного тела, буфтальм, сужение венозного синуса склеры (шлеммова канала) с симптомами глаукомы, пигментный псевдоретинит. Реже отмечаются помутнение роговицы и стекловид-

ного тела и атрофия зрительного нерва с полной потерей зрения. Микроскопически при катаракте наблюдается поражение эпителиальных клеток задней поверхности хрусталика и нарушение процесса дифференциации первичных, а затем и вторичных волокон хрусталика. Развивается центральная, а потом тотальная катаракта.

Со стороны органа слуха клинически — стойкая глухота. Как правило, наблюдаются гемorragии в мягкие ткани наружного, среднего и внутреннего уха. Нарушаются процессы окостенения лабиринта. Обнаруживается нарушение дифференциации основных клеточных элементов спирального (кортиева) органа, иногда с дальнейшим полным лизисом клеточной закладки. Подобные изменения наблюдают и в вестибулярном аппарате. Со стороны зубных зачатков обнаруживается повреждение закладки молочных зубов, а также нарушение со стороны эмалевого органа с поражением постоянных моляров. Гипоплазия эмали способствует присоединению кариеса зубов. Со стороны сердца наблюдают преимущественно врожденные дефекты мембранозной части перегородки желудочков и вторичной перегородки предсердий. Иногда отмечают пороки развития магистральных сосудов, отсутствие инволюции артериального протока [Когой Т. Ф., 1979]. Описаны ВПР головного мозга (гипоплазия больших полушарий или отдельных долей, чаще затылочной), гипоплазия почек, легких, поджелудочной железы и вилочковой железы.

Рубеоллярная фетопатия может наблюдаться в виде самостоятельного заболевания или в сочетании с эмбриопатией [Когой Т. Ф., 1979]. Ребенок рождается недоношенным (масса тела 2500 г и менее), кожа сухая, шелушащаяся, с геморрагической сыпью. Наблюдаются общий цианоз, тремор конечностей, судороги, сердечные шумы, расширение границ сердца. При патологоанатомическом исследовании, кроме МВПР с типичным поражением преимущественно эктодермальных зачатков, можно обнаружить ангиоматоз различных отделов полушарий головного мозга, продуктивно некротический энцефалит и продуктивный лептоменингит, мелкие очажки пролиферации глии, преимущественно в белом веществе больших полушарий, некрозы с формированием кист и кальцификатов, продуктивные васкулиты (рис. 22, а). В коже — продуктивный дерматит с периваскулярными лимфогистиоцитарными инфильтратами (рис. 22, б), гиперкератозом и гемorragиями в дерме. В глазных яблоках — продуктивно некротический эндофтальмит с отслойкой сетчатки (рис. 22, в) и очагами некроза, продуктивный увеит (рис. 22, г), гомогенизация волокон хрусталика с образованием в нем кист, десквамацией и пролиферацией эпителия. В легких наблюдается интерстициальная продуктивная пневмония с гигантоклеточным метаморфозом альвеолоцитов [Böhm N., 1984]. В печени, почках — интерстициальная лимфогистиоцитарная пролиферация. В печени, вилочковой железе, селезенке — персистирующие



**22. Рубеолярная фето- и эмбриопатия (препарат Т. Ф. Когой).**

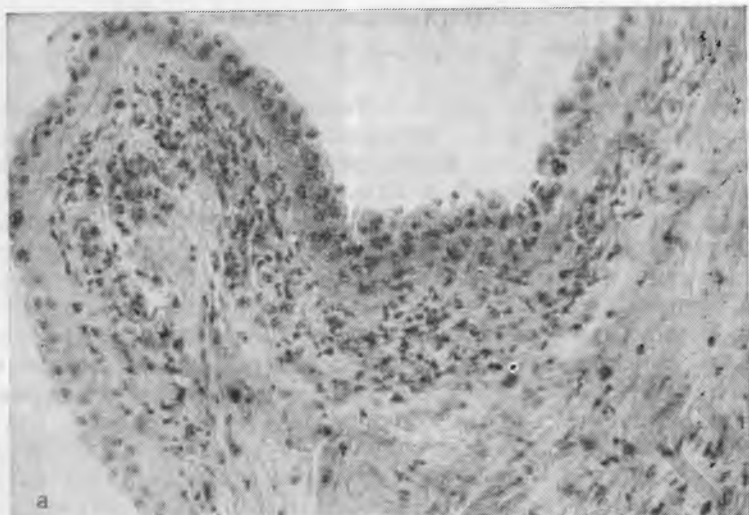
**а** — продуктивно-некротический энцефалит; **б** — продуктивный васкулит сосудов дермы; **в** — отслойка сетчатки; **г** — продуктивный увеит. Окраска гематоксилином и эозином. X 120.

крупные оксидазопозитивные очаги миелоэритропоэза. В вилочковой железе — гипоплазия акцидентальная трансформация. Тканевые дефекты развития, кроме головного мозга (ангиоматоз, отсутствие дифференциации слоев коры больших полушарий), — во внутренних органах (дисплазия почек, гипоплазия ретикулоэпителия и лимфоцитов вилочковой железы, которой соответствует гипоплазия всей лимфоидной ткани). В поджелудочной железе описывают гиперплазию островкового аппарата [Когой Т. Ф., 1979] с увеличением ее массы либо интерстициальный панкреатит с фиброзом и атрофией островкового аппарата и железистой паренхимы, что может привести к развитию диабета [Burdeski M. et al., 1977]. Прогноз при рубеолярной эмбриопатии зависит от тяжести ВПР. При рубеолярной фето-патии и тем более при сочетанной эмбрио- и фетопатии исход, как правило, неблагоприятный.

## ИНФЕКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ БАКТЕРИЯМИ И СПИРОХЕТАМИ

**Внутриутробные инфекции**, обусловленные кокковой флорой (стрептококк, стафилококк, энтерококк) и кишечной палочкой, встречаются чаще других. Очень редко наблюдается заражение брюшнотифозной палочкой и сальмонеллами. Этиология определяется инфекционным процессом у матери (инфекционным заболеванием родовых путей, мочевого тракта). Заражение происходит чаще восходящим путем при преждевременном вскрытии плодного пузыря и длительном безводном периоде. Возможно заражение плода в период изгнания путем аспирации или заглатывания инфицированного содержимого родового канала. Не исключается возможность трансплацентарного заражения при наличии у матери хронического инфекционного очага, например, хронического тонзиллита с периодической бактериемией или острого инфекционного процесса у беременной с бактериемией (брюшной тиф, сальмонеллез). При заражении во время родов развивается болезнь новорожденного в первые часы или сутки жизни ребенка. При развитии заболевания в период новорожденности бывает трудно установить возможность внутриутробного заражения. Решению помогает клинико-анатомический анализ. Самым частым инфекционным процессом являются внутриутробные пневмонии (аспирация инфицированного материала), реже наблюдается гнойный менингит, сепсис (гематогенный) и язвенно-некротический энтероколит (заглатывание инфицированного материала). Септический очаг локализуется при сепсисе плода в тканях последа (в пупочном канатике, оболочках плода, плаценте) (рис. 23, а, б). Такая локализация является прямым доказательством пренатального заражения. Исход при внутриутробных бактериальных инфекциях неблагоприятный, болезнь заканчивается, как правило, гибелью плода или новорожденного.

**Внутриутробный листериоз** характеризуется развитием многочисленных гранулем во многих органах плода или новорожденного, в связи с чем заболевание получило название гранулематозного сепсиса новорожденных (*granulomatosis infantis septica*). Частота перинатальной смертности от листериоза колеблется в разных странах от 1 до 4 %. По данным специализированных родильных домов Москвы, она составляет 0,4—0,6 %, Парижа — 0,6—4,1 % [Харит И. О. и др., 1979; Ларина Т. М., 1980]. Заражение плода листериозом происходит при листериозном пиелонефрите, эндоцервиците, иногда легком гриппоподобном заболевании или бессимптомном листериозе матери [Новикова Е. Ч., Полякова Г. П., 1979; Robertson M. et al., 1979]. Инфекция антропоозоонозная, внутриутробное заражение — единственный путь передачи инфекции от человека к человеку. Патогенез гематогенный (трансплацентарный) или контаминационный — через родовые пути или амниотическую жидкость



23. Внутриутробный стафилококковый сепсис (препараты В. П. Нажимова).  
а — хориоамнионит (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ); б — фуникулит с выраженным перифлебитом (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 90$ ).

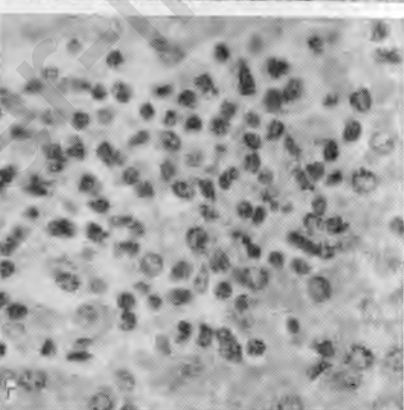
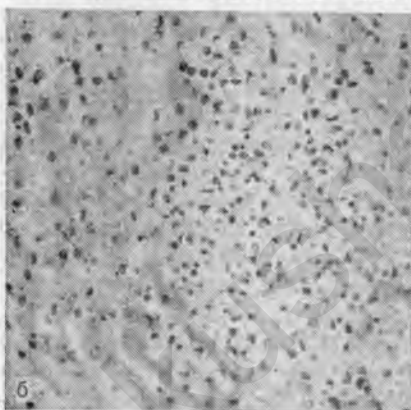
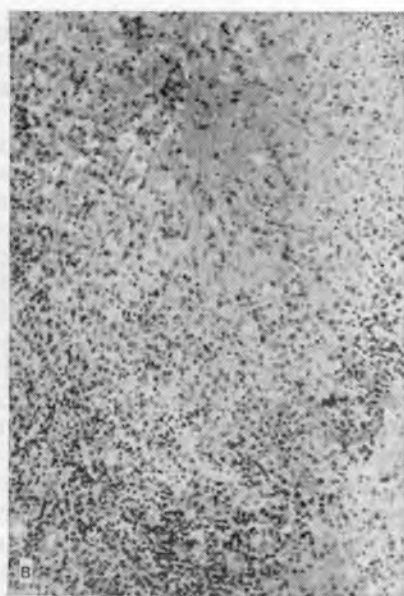
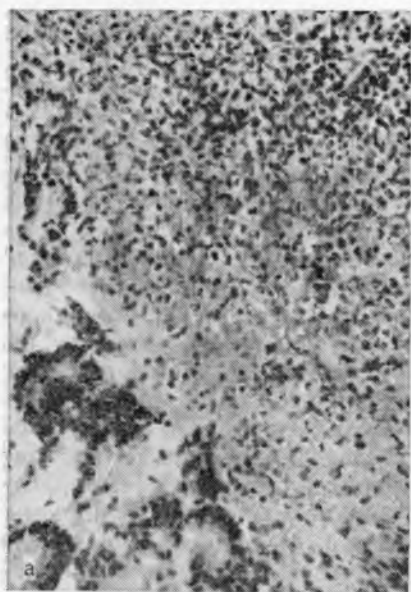
при заглатывании плодом инфицированного материала с последующим поражением желудочно-кишечного тракта [Krentner A., 1985]. При инфицировании плода, как показывают экспериментальные данные, уже к концу первых суток от момента заражения образуются милиарные некрозы, на 2—3-й день формируются гранулемы, одновременно начинается элиминация возбудителя, а затем наступает резорбция гранулемы и коллапс

стромы. В большинстве наблюдений при гематогенном инфицировании развивается гранулематозный сепсис, реже (при аспирации или заглатывании) ограниченное поражение легких или пищеварительного тракта.

Наблюдаются ранние выкидыши, рождение мертвого плода, недонашивание. Симптомы у новорожденных очень разнообразны — лихорадка, диарея, цианоз, сонливость, судороги, прогрессирующее снижение массы тела [Colin A. et al., 1977].

Характерна сыпь на кожных покровах туловища и конечностей в виде округлых просовидных узелков мутновато-желтого цвета, окруженных венчиком гиперемии. Просовидные узелки на резко полнокровном фоне могут наблюдаться на конъюнктиве глазных яблок. Милиарные узелки (гранулемы) отмечаются в области слизистой оболочки тонкой кишки, особенно дистального отдела, и наиболее часто в слизистой оболочке толстой кишки. Узелки могут располагаться на фоне отека и полнокровия слизистой оболочки, окружаться геморрагическим венчиком. Особенно много гранулем в печени. Гранулемы могут наблюдаться также под капсулой селезенки, в надпочечниках, особенно в коре, где они, сливаясь, образуют конгломераты, в поджелудочной железе, почках. Легкие полнокровные, под плеврой желтоватые узелки, которые могут располагаться перибронхиально. В головном мозге милиарные узелки по ходу сосудов мягких мозговых оболочек, особенно на выпуклой поверхности полушарий, оболочки отечные, на срезе в веществе мозга точечные кровоизлияния и милиарные узелки в области коры [Харит И. О. и др., 1979; Essbach H., 1961]. Микроскопически в коже наблюдаются продуктивные васкулиты, очажки некрозов в дерме с образованием гранулем из гистиоцитарных и моноцитарных клеток, гиперемия, кровоизлияния. Те же изменения отмечаются в конъюнктиве. В пищеводe резкая гиперемия, геморрагии на поверхности слизистой оболочки, очаговая десквамация эпителия и инфильтраты из гистиоцитов с явлениями кариорексиса. Гранулемы из гистиоцитов и мононуклеаров расположены преимущественно в верхней части подслизистого слоя, поэтому эпителий относительно редко изъязвляется. В тонкой и толстой кишке, в аппендиксе гранулемы могут располагаться также в подслизистом слое, где наблюдается обильная гистиомоноцитарная инфильтрация, при этом слизистая оболочка и мышечный слой могут быть не повреждены. Серозная оболочка полнокровна, инфильтрирована лейкоцитами. В интима некоторых более крупных сосудов подслизистой оболочки могут образовываться гранулемы. В клеточном составе гранулем иногда присутствуют эпителиоидные клетки с полисадообразными структурами. Иногда очаги в толстой кишке могут представлять собой прогрессирующие фокусы некрозов (рис. 24, а).

В печени гранулемы расположены неравномерно, в различных стадиях развития: от очагов инициального некроза



## 24. Внутритробный листериоз.

а — гранулема при листериозе в толстой кишке у новорожденного (препарат Т. М. Лариной) (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ); б — очаг инициального некроза с кариорексисом гепатоцитов (препарат Т. М. Лариной) (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 120$ ); в — некроз гранулемы печени у новорожденного (препарат Т. М. Лариной) (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 120$ ); г — клеточный состав гранулемы печени (препарат А. Ф. Сорокина) (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 650$ ).

(рис. 24, б, в) до формирования гранулем с последующим некрозом их периферических участков. Очаги инициального некроза имеют характер эозинофильной дистрофии гепатоцитов с пикнозом, вакуолизацией и последующим кариорексисом. Гранулемы состоят из моноцитов, гистиоцитов (рис. 24, г). В очагах вторичного некроза обнаруживается возбудитель — грамположи-

тельная аргирофильная короткая палочка, расположенная в виде цепочек или попарно. По ходу портального тракта эозинофильные инфильтраты. В селезенке милиарные гранулемы, листерии обнаруживаются в макрофагах. В красной пульпескопления эозинофилов. В надпочечниках резкое полнокровие, крупные фокусы некрозов со скоплением возбудителя. Процесс локализуется в коре. В легких многочисленные гранулемы, связанные с мелкими бронхами и терминальными бронхиолами [Böhm N., 1984]. Эпителий изъязвляется, в перибронхиальной ткани формируются гранулемы из лимфогистиоцитарных и моноцитарных клеток. В альвеолах геморрагии с развитием гнойно-геморрагической перифокальной пневмонии с наличием листерий в инфильтратах. Наблюдаются тромбангиит мелких артерий, сегментарный альтеративный артериит и гранулемы в адвентиции. В перибронхиальной ткани имеет место деструктивный тромбофлебит, который может привести к вторичному изъязвлению бронхов. Таким образом, в легких имеет место как интраканаликулярное, так и гематогенное распространение процессов. Во всех очагах поражения обнаруживается возбудитель. Почти во всех областях головного мозга субмилиарные и крупные гранулемы, в центре которых деструктивно-продуктивные васкулиты. В гранулемах гистиоциты, сегментоядерные лейкоциты и элементы глии. Особенно выражены поражения перивентрикулярных вен желудочков мозга. Изменения в мозге можно характеризовать как гранулематозный очаговый полио- и лейкоэнцефалит с тромбофлебитом и тромбоваскулитом. В мозговых оболочках, особенно больших полушарий, диффузная и очаговая инфильтрация, преимущественно по ходу сосудов с переходом процесса на вещество мозга.

Милиарные некрозы с карioreксисом и геморрагиями могут обнаруживаться в костном мозге, в лимфатических узлах, изредка в мио-, эндо- и эпикарде, в щитовидной железе с формированием гранулем.

Новорожденные с листериозным гранулематозным сепсисом погибают, как правило, на 3—4-е сутки жизни. Очень редко встречаются случаи внутриутробного заражения листериозом с локальными поражениями и продолжительностью жизни детей до 2 лет. Локальные формы наблюдаются, например, в виде ограниченного медленно прогрессирующего менингоэнцефалита с гранулемами в оболочках и веществе мозга, достигающими иногда значительных размеров.

**Внутриутробный туберкулез** встречается чрезвычайно редко. По данным Н. Essbach (1961), из 4000 вскрытий трупов детей и новорожденных он наблюдался всего 1 раз. За многие годы работы на базе централизованной прокуратуры ДКБ № 1 (1947—1986) он отмечался нами тоже всего 1 раз (наблюдение В. М. Афанасьевой). В современной литературе описываются также единичные случаи, подтверждающие их чрезвычайную редкость [Lejeune B., Castel V., 1977]. Заражение плода связано



преимущественно с туберкулезным эндометритом и последующими децидуитом и плацентитом, реже с милиарным туберкулезом [Nemir R., O'Hare D., 1985]. И. Р. Дорожкова, М. Ф. Дешекина, А. С. Еремеева и соавт. (1972) описали 2 случая врожденного туберкулеза, подтвержденного пассажами на животных, при заражении плода атипичными микобактериями со свойствами *M. avium* и L-формой микобактерий туберкулеза. Указанные формы были неvirulentны для матерей и в высокой степени патогенны для новорожденных с развитием у них тяжелых специфических поражений легких и других органов. Заражение происходит в сроки от IV до X месяца беременности. Пути заражения преимущественно гематогенные. Туберкулезная микобактерия по пупочной вене через овальное отверстие проникает в левое предсердие и левый желудочек и вызывает поражение печени, селезенки, почек, надпочечников, поджелудочной железы, оболочек мозга, костного мозга. При распространении процесса на плодные оболочки и инфицировании околоплодных вод возможна аспирация с поражением легких или заглатывание с поражением желудочно-кишечного тракта.

Клинически туберкулез новорожденного не диагностируется из-за отсутствия типичных симптомов и поэтому специфическая терапия не проводится.

Патологоанатомически при гематогенном распространении первичный туберкулезный аффект отсутствует. Макроскопически прежде всего в печени и селезенке обнаруживаются крупные желтоватые фокусы казеозного некроза округлой формы, разных размеров в одном и том же органе. Наблюдается фибринозный перитонит с наличием возбудителя в экссудате.

При аспирации в легких развиваются множественные мелкие первичные аффекты с вовлечением регионарных лимфатических узлов. При заглатывании возбудителя в желудочно-кишечном тракте образуются опухолевидные казеозные очаги с вовлечением регионарных лимфатических узлов. В легких процесс начинается с некроза терминальных бронхиол. В прилежащих альвеолах — слущенные альвеолоциты, макрофаги, лимфоциты с начинающимся кариорексисом. В дальнейшем некротический процесс распространяется на альвеолярные перегородки. В регионарных лимфатических узлах некрозы с неспецифической воспалительной реакцией в капсуле. В желудочно-кишечном тракте изменения аналогичного характера.

Если дети с множественными первичными аффектами выживают, то развивается вторичная гематогенная генерализация. Микроскопически гематогенные очаги представляют собой фокусы казеозного некроза с огромным скоплением туберкулезных палочек. Реактивные изменения вокруг очагов отсутствуют, образования эпителиоидных и гигантских клеток не происходит, поэтому установить туберкулезную природу очагов без обнаружения возбудителя не представляется возможным. В печени особенно много милиарных и более крупных очагов некроза,

в окружающей ткани незначительное скопление лимфоцитов, эозинофилов и макрофагов. Значительная клеточная инфильтрация того же типа отмечается по ходу портальной тракты. В селезенке первичные некрозы локализируются в центральных артериях фолликулов и периваскулярно. В дальнейшем происходит полный некроз фолликула, вокруг него образуется вал из лимфоидных клеток с отдельными эозинофилами. Дети, страдающие внутриутробным туберкулезом, чаще погибают в первые 5 лет жизни.

**Внутриутробный сифилис** часто приводит к внутриутробной смерти плода (в 10 раз чаще, чем другие причины) [Stowens D., 1966; Böhm N., 1984]. В настоящее время это заболевание встречается редко и редко диагностируется из-за быстрого исчезновения специфических изменений, связанного с широко применяемым лечением пенициллином [Hinsch U. et al., 1978]. По данным, полученным Н. Essbach (1961), из 3000 вскрытий автор наблюдал 10 случаев (0,3 %), причем только в одном из них отмечались выраженные характерные изменения.

Источником заражения плода всегда является мать как в период острой стадии заболевания, так и при латентном сифилисе. Патогенез гематогенный (трансплацентарный). Развитие эмбриопатии сифилитической природы не установлено. Вероятно, ранняя гибель зародыша наступает от тяжелых повреждений его в период бластулы или от панорганодисплазии в раннем эмбриональном периоде. Заражение в раннем фетальном периоде заканчивается рождением мертвого плода с мацерацией, что затрудняет исследование [Waller P. et al., 1982]. Несмотря на мацерацию, имеются указания, что в этом периоде обнаруживаются множественные ареактивные некрозы в органах с обильным скоплением трепонем в виде гнезд или клубков в центре некротических очагов и наличием нарушений тканевого развития. Проллиферативные изменения, особенно в позднем фетальном периоде, бывают выражены преимущественно со стороны тканей мезенхимального гистогенеза, что связано с особым тропизмом трепонемы к этим тканям. Рождение жизнеспособного плода наблюдается при заражении его в фетальном периоде после 5 мес беременности, причем тяжесть процесса бывает наибольшей при первых родах и уменьшается при последующих. Клинически различают ранний и поздний врожденный сифилис.

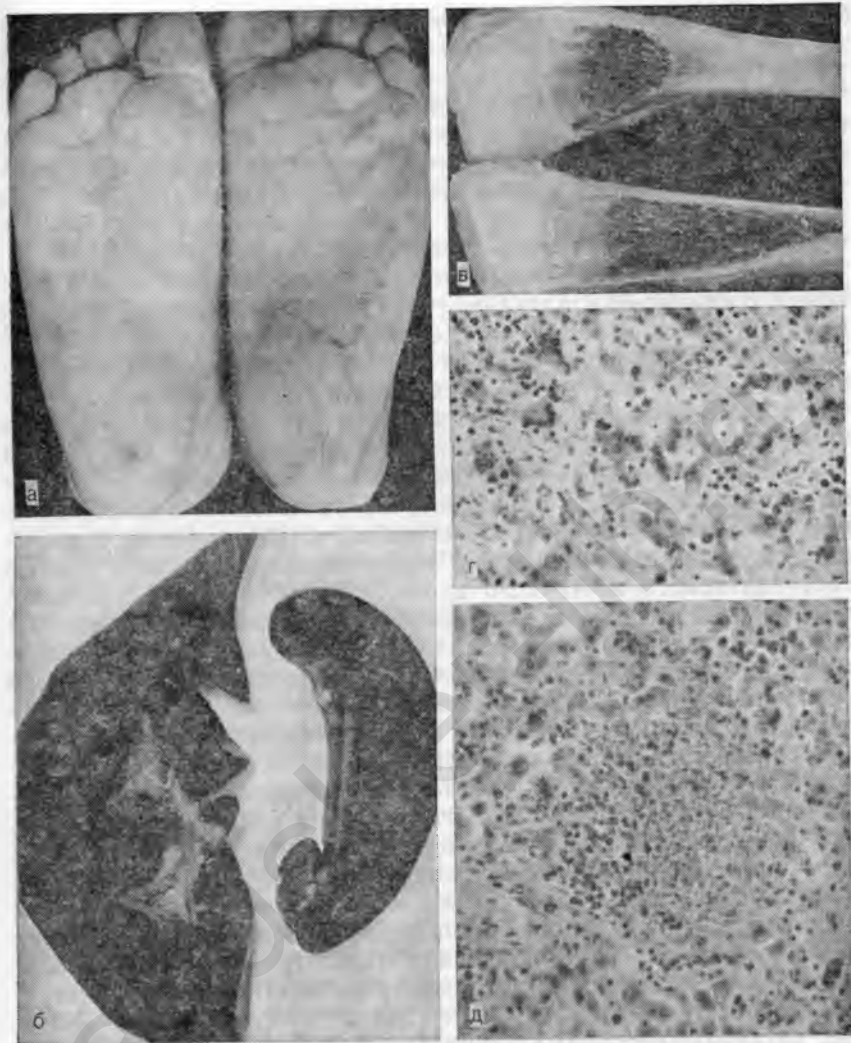
При раннем врожденном сифилисе наличия специфических гранул не наблюдается. Возникновение их является следствием зрелого реактивного ответа на трепонему. Гранулемы встречаются поэтому только у детей после 6—7-месячного возраста. Чем старше ребенок, тем отчетливее у него выражена специфичность тканевых реакций.

Клинические проявления раннего врожденного сифилиса у грудных детей чаще наблюдаются на 2-м месяце жизни, однако могут иметь место с рождения. Характерны специфические кож-

ные поражения, ринит (сухой катар), анемия, желтуха, сплено- и гепатомегалия, симптомы костных поражений, повышение температуры, общее истощение. Все эти симптомы могут быть выражены в большей или меньшей степени и хорошо купируются при соответствующем лечении.

Патологоанатомические изменения при раннем врожденном сифилисе характеризуются типичными поражениями кожи, которые, однако, не всегда наблюдаются; к ним относятся радиарно расположенные трещины (эрозии) на границе слизистой оболочки губ и кожи лица, в области входа в полость носа. Трещины ярко-красного цвета, как бы лакированные, на границе их имеются нежные чешуйки, могут образовываться корочки. Они могут наблюдаться также в межпальцевых промежутках, вокруг заднепроходного отверстия. На коже лица, туловища и конечностей экзантема пустулезная или псориазоформная. Типичной является сифилитическая пузырьчатка с дряблыми относительно крупными пузырями, наполненными мутным экссудатом, с характерной локализацией их на ладонной и подошвенной поверхности кистей и стоп (рис. 25, а). При вскрытии пузырей обнажается красная лакированная поверхность овальной формы. Наряду с образованием пузырей в этих же областях диффузный отек, уплотнение и краснота кожи, что ярче выражено на пальцах и пятках — «лоснящиеся пятки». На волосистой части головы наблюдаются пятнистые очаги облысения — сифилитическая алопеция. Из внутренних органов поражаются преимущественно печень, селезенка, легкие, поджелудочная железа, надпочечник и вилочковая железа, а также длинные трубчатые кости. Печень увеличена в 1,5—2 раза (рис. 25, б), поверхность гладкая, на срезе буроватого цвета или с оливковым оттенком, изредка можно обнаружить мелкие желтоватые очажки, иногда избыточное разрастание беловатой фиброзной ткани в области ворот. Редко встречаются крупные узловатые очаги в паренхиме органа у детей старше 6 мес на фоне выраженной желтухи печени. Масса селезенки увеличена значительно (иногда в 9 раз), на разрезе она имеет красно-бурый цвет, на капсуле наблюдаются рыхлые сероватые наложения (периспленит). Поджелудочная железа, надпочечники макроскопически без изменений. Легкие увеличены в объеме, плотноватые, масса их увеличена, имеют большое сходство с изменениями, образующимися при пневмоцистной пневмонии. У детей в возрасте старше 6 лет в редких случаях могут отмечаться крупные гумозные узлы.

Особенно типичными являются поражения костей — сифилитический остеохондрит и периостит, реже очаговый остеомиелит. Поражаются симметрично длинные трубчатые кости, реже ребра, позвонки и кости пальцев. Сифилитический остеохондрит наблюдается у грудных детей в 97 % случаев. Макроскопически он характеризуется наличием на границе эпифиза и метафиза (хряща и образующейся кости) неровной, широкой по сравне-



25. Внутритрубный сифилис (препараты Т. Б. Илютович).

а — типичное расположение сифилитических пустул на подошвенных поверхностях стоп у девочки в возрасте 2 мес; б — сплено- и гепатомегалия с избыточным разрастанием фиброзной ткани в области ворот печени; в субкапсулярных отделах — единичные сифиломы; в — на границе эпифиза и метафиза бедренной кости — неровная широкая желтоватая полоса неравномерного обызвествления хряща; г — диффузный фиброз печени с атрофией и диссоциацией печеночных балок; д — милиарные гранулемы в печени с некрозом. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ .

нию с нормой желтоватой полосы, хорошо выделяющейся на темно-красном фоне костного мозга и голубоватой ткани хряща (полоса Вегенера) (рис. 25, в).

Микроскопически изменения в коже не имеют специфического характера. Эпидермис разрыхлен, пропитан серозным

экссудатом с образованием внутриэпидермальных везикул между роговым и зернистым слоем. В дерме инфильтраты вокруг придатков кожи и сосудов, преимущественно из лимфоцитов. Трещины представляют собой повреждение рогового слоя, шиповидный слой отечный, с мелкими скоплениями из лейкоцитов, эритроцитов и клеточного детрита. В очагах поражения трепонемы обнаруживаются в большом количестве в глубоких слоях эпидермиса, в сосочках дермы, в области потовых желез, волосяных фолликулов, в стенках сосудов.

В печени диффузный фиброз, резко выраженный в междольковой соединительной ткани (рис. 25, г), с атрофией и диссоциацией балок, в капиллярах очаги экстрамедуллярного кроветворения. При желтухе наблюдаются особенно отчетливый перихолангиальный фиброз, холестазы, отложение желчных пигментов в гепатоцитах и звездчатых эндотелиоцитах. Желтоватые очажки в паренхиме соответствуют милиарным гранулемам (рис. 25, д) с некрозом паренхимы в центре, наличием лейкоцитов, гистиоцитов, лимфоцитов, обилием трепонем, образующих гнездные скопления, с явлениями распада. Реже встречаются крупные очаги некроза с образованием палисадообразного гистиоцитарного клеточного вала. В воротах печени разрастание фиброзной ткани с явлениями продуктивного перипилефлебита и перихолангита. Иногда отмечают выраженный интра-лобулярный диффузный воспалительный процесс. При лечении трепонемы очень быстро исчезают, милиарные гуммы рубцуются, фиброз также исчезает. В селезенке выраженный миелоэритропоз, отложение гемосидерина, воспалительные инфильтраты по ходу трабекул, милиарные сифиломы в пульпе. Трепонемы в нелеченых случаях отмечаются в большом количестве, они располагаются в трабекулах, в стенках сосудов и в их просвете в виде клубков. В надпочечниках фиброз капсулы в верхних отделах коркового слоя с исчезновением клубочковой и фиброзом пучковой зоны. Иногда клубочковая зона разрушена не полностью. В фиброзной ткани много трепонем. В поджелудочной железе фиброз, лимфоидные, лейкоцитарные инфильтраты, встречаются плазматические клетки, много трепонем. В легких катарально-десквамативная пневмония с гепатизацией, при этом в альвеолах лейкоциты, альвеолоциты с явлениями дистрофии и распада («белая» пневмония Вирхова) и интерстициальный процесс с утолщением перегородок вследствие инфильтрации их лимфоцитами и большим числом плазматических клеток. Поражены также стенки мелких бронхов и бронхиол с резко выраженной инфильтрацией плазматическими клетками, такие же инфильтраты отмечаются в периваскулярной ткани. Периваскулярные инфильтраты, а также отсутствие характерного пенистого экссудата с возбудителем отличают «белую» пневмонию от пневмоцистной.

Изменения в вилочковой железе, описанные ранее как специфичные для врожденного сифилиса, не являются, однако,

такowymi. В ткани органа наблюдаются полости, заполненные жидкостью молочного цвета. Позднее эти полости отграничиваются от окружающих тканей пролиферирующим ретикулоэпителием и превращаются в кисты, заполненные прозрачной жидкостью янтарного цвета. По мнению Н. Essbach (1961), они образуются в результате некроза паренхимы и последующей секвестрации. Иммунный ответ проявляется акцидентной трансформацией.

В периферических лимфоидных органах у детей первых месяцев жизни нам удалось наблюдать преждевременное ускоренное созревание лимфатических фолликулов с их плазматизацией [Ивановская Т. Е., Кокшунова Л. Е., 1980].

В костной ткани микроскопически обнаруживаются задержка и нарушение процессов энхондрального костеобразования и развитие воспалительных изменений. Нарушение энхондрального остеогенеза заключается в резко выраженном неравномерном обызвествлении хряща. Зона резорбции хряща расширена, неровная, зубчатая, клеточный костный мозг внедряется в эту зону, однако в отличие от рахита колонки хряща расположены правильными рядами между внедряющимся костным мозгом. Остеобласты не пролиферируют, что приводит к нарушению формирования костных балок. Воспалительный процесс в зоне энхондрального костеобразования проявляется развитием грануляционной ткани, с лимфоцитами, сегментоядерными лейкоцитами, плазматическими клетками и наличием миллиарных сифилом. Процесс локализуется в костном мозге метафиза с вовлечением периоста. В острой стадии процесс может осложняться переломом кости в зоне разрастания грануляционной ткани в метафизе по линии обызвествления из-за нарушения прочности (нет образования костных балок). Поэтому термин «эпифизеолиз» не совсем правилен, так как имеет место нарушение целостности метафиза. Переломы метафиза чаще наблюдаются в области длинных трубчатых костей предплечья. Истинный эпифизеолиз бывает редко, когда грануляционная ткань разрушает всю линию обызвествления до зоны хрящевой ткани эпифиза. В исходе процесса образуется рыхлая волокнистая соединительная ткань. В диафизе — пролиферация остеобластов, за счет которых развиваются костные балки. Кроме остеохондрита, наблюдается изолированный периостит (ранний) при заселении трепонемой периостальной камбиальной ткани и очень редко сифилитический остеомиелит в диафизах трубчатых костей в виде образования неспецифической грануляционной ткани с обильным количеством трепонем. В исходе фиброз с периостальным костеобразованием.

Новорожденные и дети грудного возраста при раннем внутриутробном сифилисе погибают от вторичных инфекционных заболеваний (пневмония, кишечные инфекции, сепсис).

При позднем врожденном сифилисе тканевые изменения соответствуют III стадии приобретенного сифилиса взрослых.

Однако при этом имеют место и процессы нарушения формирования тканей, характерные для внутриутробного поражения, как, например, нарушение процесса формирования эмалевого органа (зубы Гетчинсона). Для этой медленно прогрессирующей формы врожденного сифилиса, кроме типичной триады (сифилитический кератит, саблевидные голени и бочкообразные передние зубы), характерным является также поражение ЦНС — менинговаскулярные специфические процессы с одновременной задержкой психического развития и глухотой.

**Возвратный тиф.** Описаны экзвизитные наблюдения внутриутробного заражения спирохетой *Borrelia* (возвратного тифа). Так, P. Yagusky, S. Moses (1985) описали возвратный тиф у 2 новорожденных с обнаружением в мазках крови и цереброспинальной жидкости спирохеты возвратного тифа. Один ребенок жил 30, другой — 15 дней, оба родились в семьях кочевников-бедуинов, кочующих в местностях, эндемичных по возвратному тифу. Матери детей незадолго до родов перенесли лихорадочное заболевание. Течение болезни у детей было тяжелым с летальным исходом. В клинике были желтуха, геморрагический синдром, гепатоспленомегалия. Данные патологоанатомического исследования авторами не приведены. (Другие внутриутробные инфекции описаны во 2-м томе.)

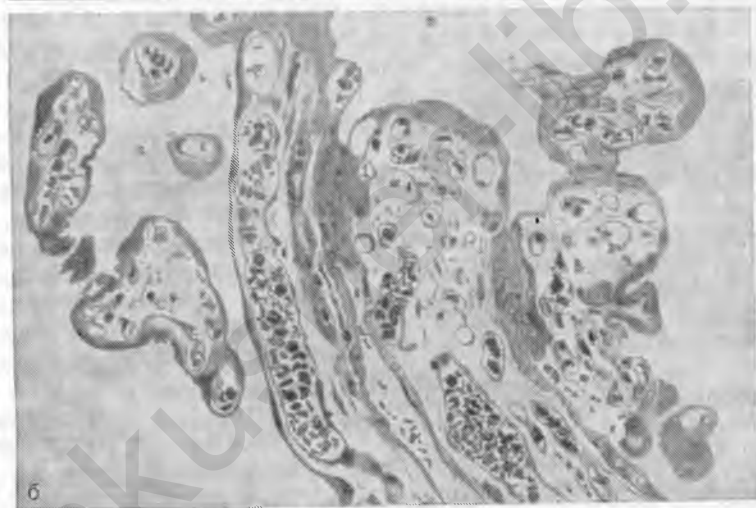
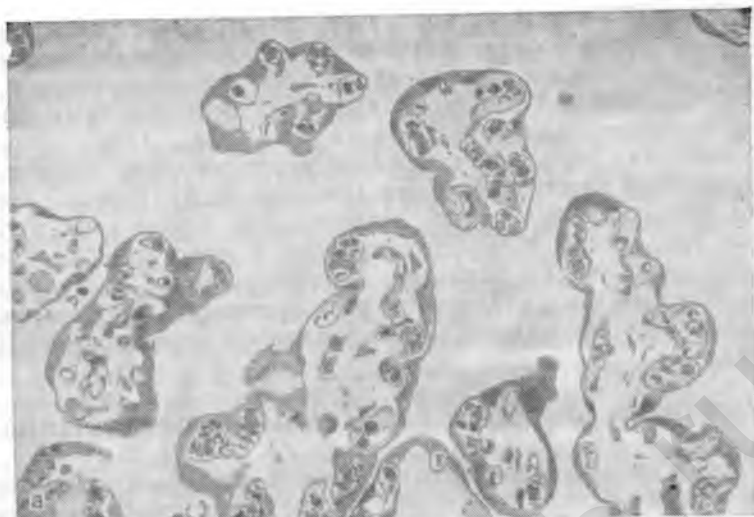
### ГЛАВА 3

#### ПАТОЛОГИЯ ПОСЛЕДА

Послед, состоящий из плаценты, плодных оболочек и пупочного канатика, является важным промежуточным элементом функциональной системы мать — плод. Его основная роль заключается в своевременном и адекватном обеспечении постоянно возрастающих потребностей плода.

#### ВОЗРАСТНЫЕ (ИНВОЛЮТИВНЫЕ) ИЗМЕНЕНИЯ И КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ

После морфофункционального пика активности на 36-й неделе беременности в плаценте закономерно наступают возрастные изменения, достигающие максимума при переносенной беременности. Макроскопически в плаценте на материнской поверхности видны рассеянные белесовато-желтые фокусы некрозов, чаще в краевых участках, и мелкие кальцификаты; плацента бледная, границы котиледонов сглажены. Микроскопически основными являются дистрофические изменения. Они выражаются усилением процессов фибриноидного превращения трофобласта и выпадением фибрина из материнской крови. Результатом этого является склеивание нескольких или многих ворсин, блокирование доступа материнской крови к ворсинкам хориона. Целые группы ворсин хориона погибают и формируют



**26. Терминальные ворсинки в доношенной плаценте.**

а — приближение капилляров-синусоидов к синцитиальному покрову ворсин; б — формирование синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных почеч-мостиков. Полутонкие срезы, окраска толуидиновым синим. X 1000.

ишемические инфаркты плаценты, в участках которых откладываются соли кальция. Наблюдается также фиброз стромы ворсин и склероз их сосудов.

В норме выражением компенсаторных изменений, направленных на улучшение обмена между организмом матери и плода, является сближение плодных капилляров и синцитиального покрова ворсинок — формирование синцитиокапиллярных мембран (СКМ) (рис. 26, а, б). Отмечается также



своеобразный характер строения синцитиотрофобласта, который истончается над выбухающими капиллярами, а в других участках возникают очаги пролиферации в виде нагромождения тесно расположенных гиперхромных ядер, окруженных общей цитоплазмой, — синцитиальные почки. Они заметно выбухают над поверхностью синцитиотрофобласта либо образуют мостики между ворсинами (см. рис. 26, б). При патологии число синцитиальных почек увеличивается. Кроме того, наблюдается увеличение количества сосудов в некоторых ворсинах. Процесс принимает характер компенсаторного ангиоматоза с расширением и переполнением капилляров-синусоидов кровью. В одной ворсине вместо 4—6 капилляров определяется 10 и более.

## НАРУШЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ИМПЛАНТАЦИИ И ПЛАЦЕНТАЦИИ

**Пороки развития формы плаценты.** К основным изменениям формы, отрицательно влияющим на плод, течение беременности и родов, относится плацента, окруженная валиком и окруженная ободком. Процесс по характеру изменений однозначный, но при валикообразной плаценте он выражен резче. Является следствием отслойки и скручивания краев плаценты в ранние сроки беременности. Микроскопически валик состоит из некротизированных ворсин и децидуальной ткани, пропитанных фибриноидом, постепенно подвергающихся гиалинозу. При валикообразной плаценте во время беременности наблюдается кровотечение, чаще бывают преждевременные роды и рождение мертвого плода. Окончатая плацента, двудольная, многодольная плацента и с добавочными дольками не имеют серьезного танатогенетического значения, но являются косвенными признаками нарушений на этапе имплантации и плацентации.

**Пороки развития локализации плаценты.** К таким порокам относится краевое или центральное предлежание плаценты по отношению к внутреннему зеву матки. Предлежание плаценты возникает вследствие имплантации blastocysts в нижнем сегменте матки. Причины такой имплантации неясны, она чаще встречается при многоплодной беременности и у многорожавших женщин. Регистрируется примерно в 0,25—0,5 % всех родов, сопровождается высоким уровнем смертности плодов и новорожденных (17—19 %). Основная опасность заключается в преждевременной отслойке такой плаценты, массивном кровотечении и гибели плода либо в тяжелой внутричерепной травме новорожденного при экстренном извлечении его через недостаточно расширенную шейку матки. Плацента нередко бывает неправильной формы, уплощенной, окончатой или с добавочными дольками.

**Пороки отслойки плаценты.** Приращение плаценты проявляется врастанием ворсин хориона в миометрий, затруд-

нением ее отделения и/или массивным маточным кровотечением, требующим иногда экстирпации матки. Порок возникает вследствие недостаточного развития базального слоя децидуальной оболочки в зоне имплантации яйцеклетки. Недостаточное развитие децидуальной ткани может быть связано с эндометритом, повторными выскабливаниями полости матки и др.

**Преждевременная отслойка.** Преждевременной называют отслойку плаценты, возникающую до рождения плода. Преждевременная отслойка может иметь место при пороках развития расположения плаценты и нормально расположенной плаценте. Она может быть и следствием нефрита, гипертонической болезни беременных либо травмы живота, короткой пуповины, позднего вскрытия плодного пузыря, быстрого излития околоплодных вод при многоводии [Жемкова З. П., Топчиева О. И., 1973]. При центральной отслойке вследствие кровотечения из поврежденных сосудов децидуальной оболочки в центральной зоне плаценты возникает апоплексия — ретроплацентарная гематома, сдавливающая ворсинки; при краевой отслойке развивается массивное маточное кровотечение. Наиболее сложной для диагностики частичная отслойка плаценты, при которой плотные кровяные сгустки не образуют компактной гематомы, а распластаются по материнской поверхности плаценты. На фиксированных макропрепаратах плаценты видно глубокое проникновение сгустков в ворсинчатое дерево. Микроскопически важно определить давность отслойки по характеру кровоизлияний (острых или подострых). Танатогенетическое значение отслойки плаценты определяется ее площадью: отторжение  $\frac{1}{3}$  или  $\frac{1}{2}$  поверхности заканчивается интранатальной гибелью плода. При сочетании с гипоплазией или незрелостью плаценты интранатальная смерть плода наступает при меньшей площади отслойки.

**Плаценты при многоплодной беременности.** По частоте осложнений и высокому уровню перинатальной смертности многоплодная беременность расценивается как состояние на грани нормы и патологии либо как весомый фактор риска по сравнению с одноплодной беременностью. В зависимости от степени анатомической связи хориона и соотношения полостей амниона близнецовые плаценты подразделяются [Гулькевич Ю. В. и др., 1968] на монохориальные (биамниотические — 30 %, моноамниотические — 1,5 %) и бихориальные (биамниотические — 37 % и слитные — 31,5 %). По данным А. И. Даниленко (1984), для близнецов более неблагоприятны монохориальные плаценты. В них чаще выявляются ретроплацентарные гематомы, инфаркты, что приводит к антенатальной смерти одного или двух плодов (9,2 %). Если монохориальные, моноамниотические и бихориальные отдельные плаценты легко диагностируются акушером, то два других варианта близнецовых плацент требуют гистологического изучения перегородки у места ее отхождения от плаценты. Бихориальный характер

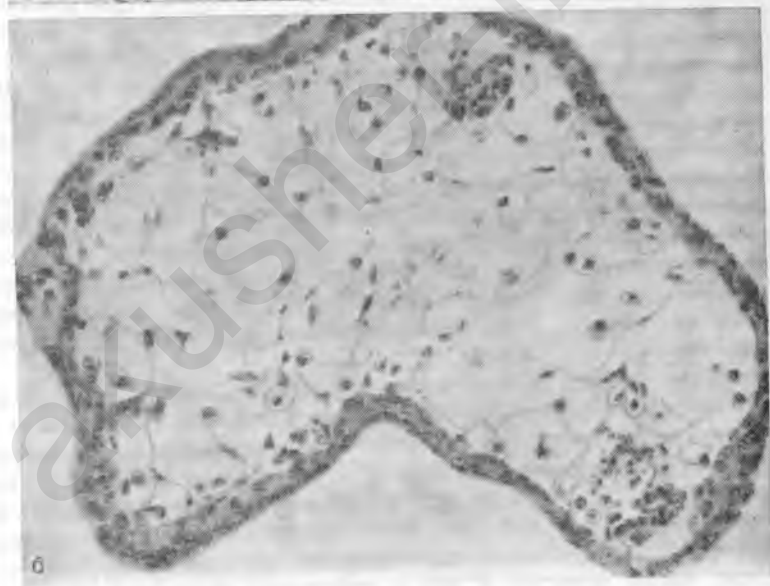
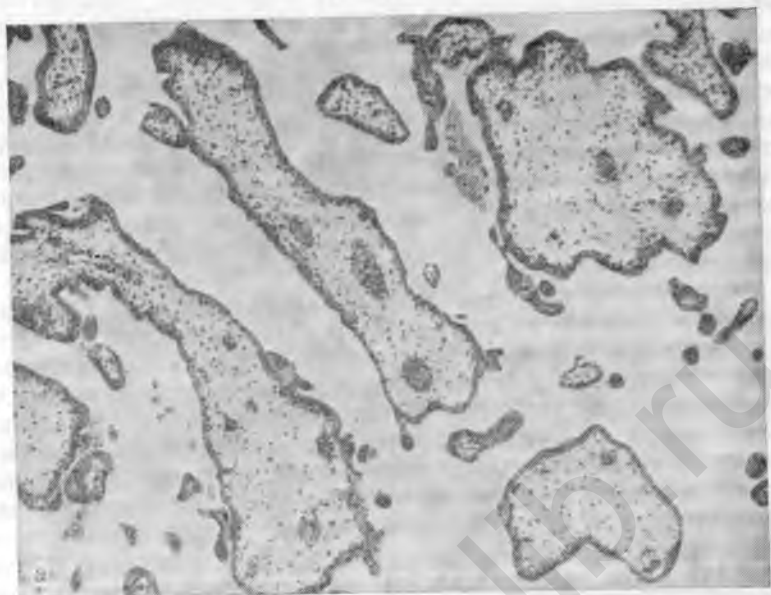
последа подтверждает наличие в перегородке амниотического эпителия с двух сторон, промежуточных слоев фибробластов, спонгиозы и базальных мембран (2 амниона, 2 гладких хориона). При монохориальных, биамниотических плацентах перегородка состоит только из 2 сросшихся амнионов.

**Синдром плацентарной трансфузии** — редкое осложнение многоплодной беременности, при котором в монохориальной или бихориальной слитной плаценте по сосудистым анастомозам происходит массивный сброс крови от одного близнеца (донора) к другому (реципиенту). Чаще всего анастомозы наблюдаются в составе хориальной пластинки и хорошо определяются макроскопически. Для диагностики этой патологии необходимо выявить сочетание: 1) сосудистых анастомозов плаценты; 2) выраженной диссоциации массы тела близнецов; 3) макросомии и полнокровия реципиента, а также его многоводия; 4) гипотрофии донора, уменьшения полости его амниона, нередко с узловатыми разрастаниями на оболочках.

### ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЗРЕЛОСТЬ ПЛАЦЕНТЫ

**Вариант эмбриональных ворсин.** Такая патологическая незрелость плаценты представляет собой остановку формирования ворсинчатого дерева в течение I триместра беременности и обозначается как *maturitas placentae retardata*. Вместо созревания незрелые ворсины сохраняют свои стромальные каналы, продолжают расти и ветвиться, образуя только новые эмбриональные или незрелые промежуточные ворсины (по классификации, предложенной Р. Kaufmann, 1982). Поэтому в доношенной, но чаще в недоношенной плаценте доминируют многолопастные ворсины диаметром 120—300 мкм, с рыхлой стромой, стромальными каналами и множеством клеток Кашенко—Гофбауэра (рис. 27, а, б). Капилляры расположены обычно в центре, в просвете их могут быть ядерные формы эритроцитов; кроме эмбриональных ворсин, отмечаются редко расположенные мелкие ворсинки, представляющие собой малососудистые ответвления от незрелых промежуточных ворсин. Межворсинчатое пространство оказывается резко увеличенным за счет уменьшения удельного объема ворсинчатого дерева. В эпителии ворсин всегда встречаются цитотрофобласты (см. рис. 27, б), отсутствуют синцитиальные почки и синцитиокапиллярные мембраны. Типичные терминальные ворсинки также отсутствуют. Опорные ворсины с рыхлой стромой, вокруг сосудов нет мышечной оболочки и фиброзной манжетки.

При диффузном распространении эмбриональных ворсин беременность чаще всего заканчивается ранним самопроизвольным абортom. Персистенция эмбриональных ворсин в объеме 50—60 % от общего числа встречается при раннем токсикозе беременных, изосерологической несовместимости крови матери и плода по системам резус, АВ0 и другим факторам, при нару-



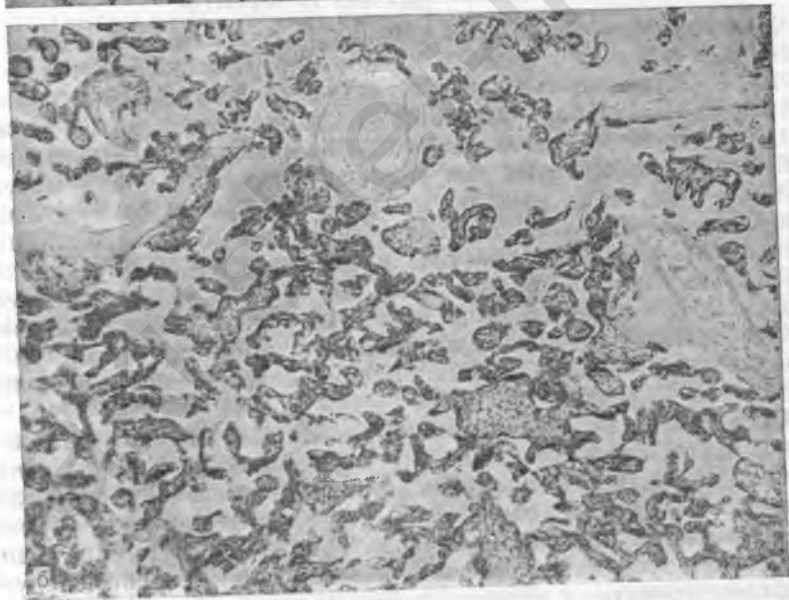
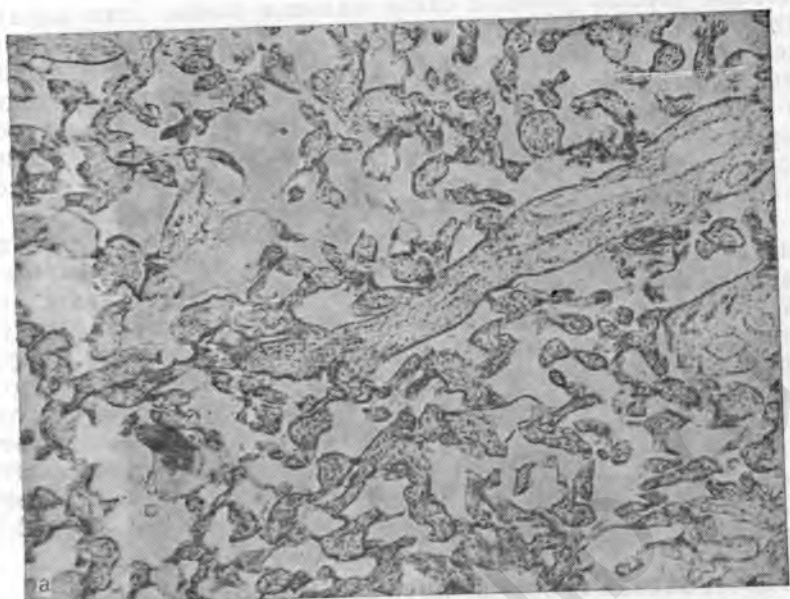
27. Эмбриональные ворсинки в конце I триместра нормальной беременности.

а — крупные, многолопастные ворсинки (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 50$ ); б — двухслойный эпителиальный покров, стромальные каналы с клетками Кащенко — Гофбауэра, в капиллярах эритробласты. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 250$ .

шениях обмена (диабет матери), некоторых специфических инфекционных заболеваниях матери (краснуха, сифилис, токсоплазмоз). Макроскопически такие плаценты имеют большие размеры, выраженное дольчатое строение, бледный цвет и отечность тканей. Масса такой плаценты либо в норме, либо превышает ее (до 1000 г). Типично сочетание с аномалиями формы плаценты и прикрепления пупочного канатика, а также невынашиванием беременности или гипотрофией новорожденного. Следует, однако, помнить, что небольшие очаги эмбриональных ворсин могут встречаться как центры роста и в нормальной, доношенной плаценте.

**Вариант гиповаскуляризованных хаотичных ворсинок.** Такая патологическая незрелость плаценты возникает в течение II триместра как следствие дисхроноза формирования капиллярного русла ворсин и их стромы вследствие доминирования последней. Опорные ворсины относительно нормальные, с достаточным просветом сосудов, вокруг артерий имеются фиброзные манжетки, но у некоторых сосудов они отсутствуют. Эмбриональных ворсин мало или совсем нет. Преобладают беспорядочные мелкие ворсинки с единичными узкими капиллярами или так называемые склерозированные зоны роста, являющиеся результатом задержки развития на этапе зрелых промежуточных ворсин (рис. 28, а, б). Главные признаки — клеточность стромы, скудность синцития, хаотичное ветвление ворсинок, малый удельный вес межворсинчатого пространства. Отсутствуют типичные терминальные ворсины и синцитиальные почки. Если аваскулярные ворсинки распространены неравномерно и чередуются с достаточно васкуляризованными, то плод выживает до рождения. Чаще плод погибает в сроки около 6 мес беременности. Обычно формируется гипоплазия незрелой плаценты (200—300 г). Такой вариант патологической незрелости плаценты часто встречается при антенатальной гибели плода неясной этиологии, при токсикозах беременных, многоплодной беременности и недоношенной беременности с пониженной массой тела плода.

**Вариант диссоциированного развития.** Такая патологическая незрелость плаценты формируется в конце II и начале III триместра беременности вследствие неравномерного созревания отдельных котиледонов. Наряду с нормальными терминальными ворсинками в препаратах встречаются участки эмбриональных ворсин, зоны гиповаскуляризованных ворсин и, наоборот, компенсаторной гиперплазии капилляров. Ветвление ворсин правильное, число артерий и вен в стволовых ворсинах соответствует норме, но мышечный компонент их стенок и фиброзные манжеты развиты слабо. В некоторых случаях отмечается дефицит сосудов в промежуточных ветвях при относительно широких сосудах опорных ворсин и достаточной капилляризации дистальных отделов. Выявляется также синусоидальное превращение капилляров с наличием синцитиокапиллярных мембран.



28. Патологическая незрелость плаценты — вариант гиповаскуляризованных, хаотичных ворсин.  
а — беспорядочные ветви от зрелой промежуточной ворсинки (в центре); б — сетевидное ветвление ворсин, замуровывание фибрином ранних ворсин. Беременность 38 нед, ранний токсикоз беременных. Окраска гематоксилином и эозинном.  $\times 50$ .

Местами хорошо развиты синцитиальные почки. Этот вариант патологической незрелости является наиболее частым нарушением развития плаценты и известен в литературе как *maturitas tarda placentae*. Диагноз диссоциированного развития плаценты достоверен только в тех случаях, когда неравномерность созревания наблюдается во всех изученных препаратах. Однако прогностическое значение диссоциированного развития плаценты следует оценивать осторожно.

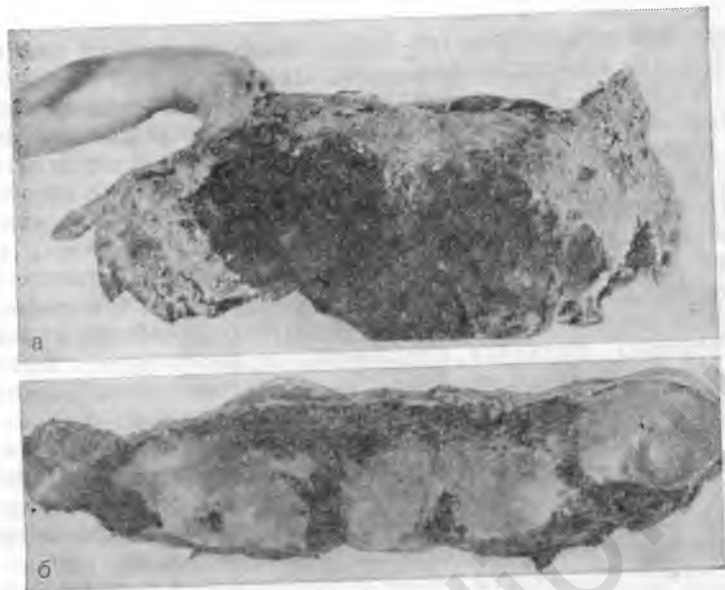
Кроме названных выше, встречаются также два редких варианта патологической незрелости плаценты: **хорангиоматоз** и **облитерирующая ангиопатия**. Хорангиоматоз представляет собой дисхроноз развития плаценты по типу избыточной продукции капилляров из мезенхимы вторичных ворсин, его следует дифференцировать от компенсаторного механизма ангиоматоза в доношенной плаценте. Облитерирующая ангиопатия наблюдается в случаях, когда опорные ворсины имеют правильное ветвление, но сосуды в них либо частично, либо полностью облитерированы, что приводит к гиповаскуляризации дистальных ветвей. Встречается при недоношенности беременности и в 30 % является причиной мертворождения [Becker V., 1971].

### РАССТРОЙСТВА КРОВООБРАЩЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

**Диффузная ишемия** плаценты наблюдается при гемолитической болезни в сочетании с отеком, при постгеморрагических состояниях, как посмертные изменения при внутриутробной смерти плода. Обнаруживается спадение капилляров терминальных ворсин, образование синцитиальных почек. Диффузная гиперемия наблюдается при гипоксических состояниях матери (заболевания сердечно-сосудистой системы), при затруднениях оттока крови по пупочной вене — обвитие пуповины, истинные узлы пуповины и др. Кровотечение может быть из материнской части плаценты при предлежании или преждевременной отслойке плаценты и из плодной части в виде кровоизлияний в строму ворсин при нефропатии, инфекционных болезнях матери и в околоплодные воды — гемамнион при разрыве сосудов пуповины.

**Отек плаценты** наблюдается при гемолитической болезни, инфекционных процессах, диабете и нефропатиях матери. Материнская поверхность плаценты бледная, масса ее увеличена. Отек стромы ворсин сопровождается увеличением их объема в 2—3 раза, во всех таких случаях отмечается сочетание с незрелостью ворсинчатого дерева, поэтому отек ворсин следует дифференцировать от наличия эмбриональных и промежуточных незрелых ворсин с характерными стромальными каналами и клетками Кашенко—Гофбауэра (см. рис. 27, а, б).

**Тромбоз межворсинчатого пространства** встречается при физиологическом старении плаценты, при токсикозах беременных, при инфекционных болезнях матери. Важно определить давность возникновения тромбов: свежие или старые, с гемоли-



## 29. Расстройства кровообращения плаценты.

а — обширный геморрагический «инфаркт»; б — истинные ишемические инфаркты (препараты В. И. Виноградова).

зом эритроцитов, отложением фибрина. Макроскопически это так называемый красный инфаркт плаценты (рис. 29, а).

**Инфаркт** — очаг некроза ворсин, возникающий вследствие нарушения их питания при местных расстройствах материнского кровотока, в частности в спиральных артериях матки. Инфаркты в виде беловато-желтоватых очагов встречаются в небольшом количестве при физиологическом старении плаценты, большие по объему (рис. 29, б) — при заболеваниях матери, приводящих к сосудистым спазмам, тромбозам (гипертоническая болезнь, тяжелые токсикозы беременности, диабет и т. д.). Микроскопически видны комплексы некротизированных ворсин, окруженных свернувшейся кровью. Диагностическим признаком давно развившегося инфаркта можно считать наличие по периферии некротизированной зоны скоплений синцитиальных белых кальцификатов, фибриноида. Объем распространения белых инфарктов имеет большое значение в оценке плацентарной недостаточности. Если они занимают более 20—30 % паренхимы плаценты, то это закономерно приводит к гипоксии плода и мертворождению.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Понятие «плацентарная недостаточность (ПН) или дисфункция» трактуется в литературе противоречиво. Так, Э. Говорка (1970) предложил выделять в зависимости от патогенеза гипо-



**трофии новорожденных три типа недостаточности плаценты:** 1) плацента при первичном дефиците массы тела новорожденного, в случаях рано проявляющихся нарушений маточно-плацентарного кровообращения при хронических заболеваниях матери (гипертоническая болезнь, нефриты и др.) с характерными хроническими инфарктами, межворсинчатыми тромбами в гипоплазированном органе; 2) плацента при вторичном дефиците массы тела новорожденных — при поздно возникающих нарушениях кровоснабжения, чаще всего в случаях перенесенной беременности; 3) плацента при недифференцированных формах дефицита массы тела новорожденных, когда обнаруживаются одновременно признаки первичного и вторичного дефицита массы тела новорожденного при отсутствии гипертонической болезни, нефропатии и перенесенной беременности.

К. Kloos, M. Vogel (1974), а затем W. Hopker, B. Ohlendorf (1979) определили плацентарную недостаточность как неспособность плаценты поддерживать адекватный обмен между матерью и плодом и выделили **острую, подострую, хроническую дыхательную и хроническую метаболическую формы.**

**Острая плацентарная недостаточность** характеризуется развивающимися в течение нескольких часов нарушениями функции плаценты вследствие обширного кровоизлияния или частичной отслойки. Гистологически определяются ретроплацентарная гематома с коллапсом межворсинчатого пространства, реактивной гиперемией плодных сосудов, деструкцией эпителиального покрова ворсин на фоне незрелости ворсинчатого дерева, нередко по типу хориоангиоматоза. Чаще всего наступает внутриутробная гибель или острая асфиксия плода.

**Подострая плацентарная недостаточность** развивается в течение нескольких дней, вызывая прерывистые нарушения функции плаценты. По характеру поражения эта форма близка предыдущей, но зоны кровоизлияний невелики, для них характерны тромбы в межворсинчатых пространствах различной давности. Нарушения маточно-плацентарного кровообращения отмечаются при наличии незрелости ворсин, но отслойки плаценты не происходит. Развивается внутриутробная гипоксия и гипотрофия плода.

**Хроническая дыхательная плацентарная недостаточность** характеризуется нарушениями диффузии газов на уровне плацентарного барьера в течение недель вследствие главным образом патологической незрелости ворсин, без выраженных нарушений кровообращения в плаценте. Микроскопически видны небольшие очаги некроза, незрелые ворсины без синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных почек. У плода развивается латентная форма гипоксии.

**Хроническая метаболическая плацентарная недостаточность** представляет собой длительные (месяцы) нарушения функции плаценты с компенсаторным приростом ее массы, патологической незрелостью ворсин, диффузным скле-

розом их стромы, кровоизлияниями и обширными инфарктами. В зависимости от объема поражения плаценты развивается внутриутробная гипотрофия и гипоксия или наступает гибель плода.

В нашей стране Е. П. Калашникова (1981, 1986) выделяет **первичную и вторичную недостаточность плаценты** с учетом срока воздействия патологических факторов в течение беременности.

Первичная плацентарная недостаточность возникает в период имплантации яйцеклетки, плацентации и раннего эмбриогенеза. Проявляющиеся при этом нарушения развития массы, формы, расположения, созревания и васкуляризации приводят к недостаточности плаценты, угрожающему прерыванию беременности и гибели плода в течение первой половины беременности.

Вторичная плацентарная недостаточность развивается, когда плацента уже сформировалась как орган. Выделяют две разновидности такой недостаточности: острую (нарушения материнско-плацентарного кровообращения, кровоизлияния, обширные инфаркты и т. д.) и хроническую, которая встречается при поздних токсикозах, очагах латентной инфекции, сердечно-сосудистых и почечных заболеваниях матери и др. При действии патогенных факторов на незрелую плаценту несовершенство компенсаторных реакций обуславливает абсолютную плацентарную недостаточность и внутриутробную гибель плода.

### **ПАТОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ БОЛЕЗНЯХ МАТЕРИ**

**Плацента при поздних токсикозах беременных.** Сложный патогенез токсикоза беременных обуславливает многообразие изменений плаценты. Из них целесообразно выделить нарушения созревания ворсин, распространенные геморрагические инфаркты, иммунные нарушения и компенсаторно-приспособительные процессы.

По данным З. П. Жемковой, О. И. Толчевой (1973), из 138 плацент доношенных новорожденных от матерей с поздним токсикозом беременных (без другой патологии) в 11,3% случаев выявлена патология плаценты по типу *maturitas retardata* и диссоциированного нарушения созревания. У 43,9% из доношенных плодов, погибших в антенатальном периоде, наблюдались подобные нарушения созревания. Постоянным признаком при всех формах и степенях патологической незрелости плаценты является также недостаточное развитие сосудов ворсин, свидетельствующее о ранних проявлениях болезни, которые в дальнейшем манифестируют как поздний токсикоз беременных.

Столь же характерными признаками токсикоза оказываются множественные и распространенные инфаркты плаценты различной давности: чем раньше развивается и тяжелее протекает токсикоз, тем большее число хронических инфарктов обнару-

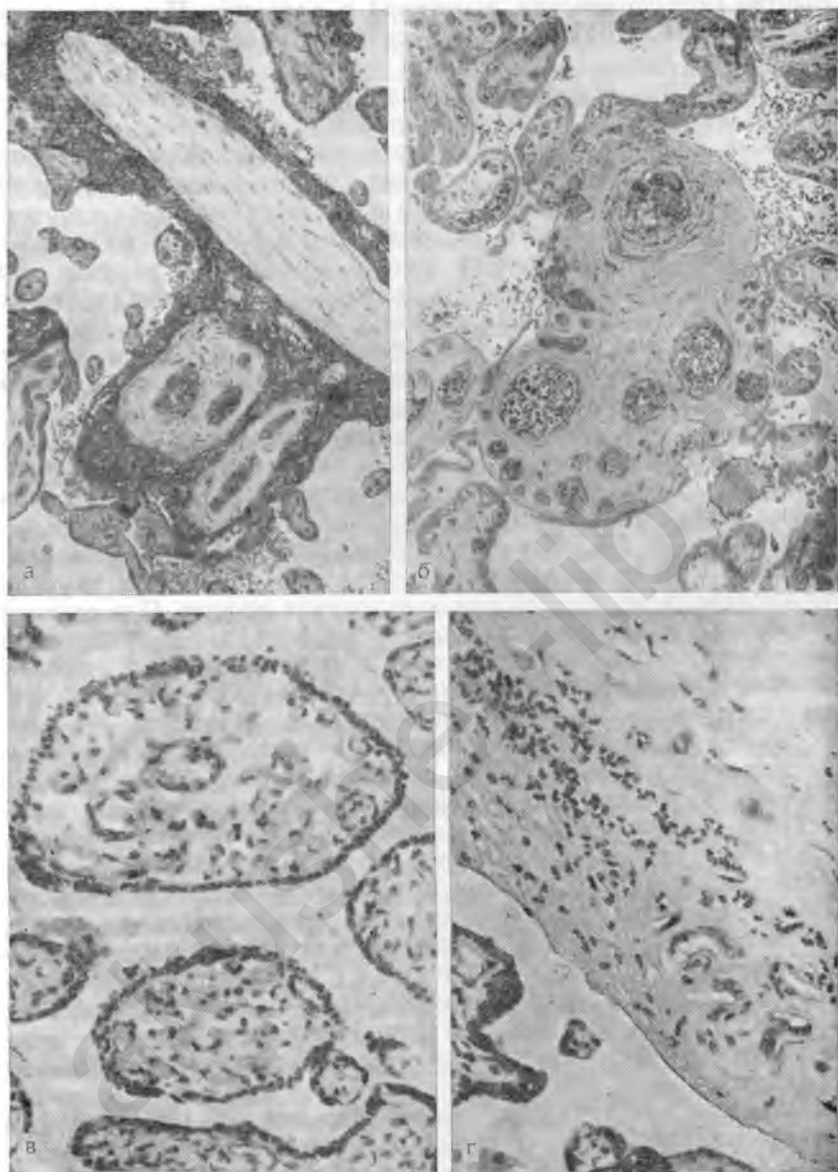
живается в плаценте. Подострые и острые геморрагические инфаркты являются следствием нарушений маточно-плацентарного кровообращения, развившихся незадолго до родов или в течение их. Существует четкая зависимость между объемом геморрагических очагов в плаценте и прогнозом для плода и новорожденного. Так, при незначительном инфарктировании плаценты (нерезкие проявления токсикоза) рождаются доношенные, полноценные дети с массой тела 2500—3000 г; при частичном поражении плаценты (5—8 % объема паренхимы) чаще наблюдаются преждевременные роды при массе плодов 2000—2500 г; при поражении инфарктами более 10 % плацентарной ткани закономерно развиваются внутриутробная гипоксия и проявления асфиксии в родах; если инфаркты поражают 25—30 % плаценты и более, все плоды рождаются мертвыми.

Отражением иммунных механизмов в патогенезе токсикоза беременных являются отложения фибриноида как на типичных участках (слои Лангханса, Нитабух), так и вокруг створчатых ворсин и межворсинчатом пространстве (рис. 30, а). Нередко массы слоистого фибриноида склеивают или замуровывают десятки мелких ворсинок, образуя так называемые афункциональные зоны ворсинчатого хориона без циркуляции материнской крови. Судя по большому количеству материнских эритроцитов в суженном межворсинчатом пространстве, циркуляция крови в нем замедлена. Другим проявлением иммунопатологических сдвигов при токсикозе беременных является накопление лимфоидных элементов в хориальной и базальной пластинках плаценты.

При микроскопическом изучении плаценты при токсикозе второй половины беременности закономерно отмечались и компенсаторно-приспособительные реакции [очаги роста ворсин, увеличение числа терминальных ворсинок с СКМ, накопление синцитиальных почек, полнокровие опорных ворсин (рис. 30, б), ангиоматоз отдельных ворсин и т. д.]. З. П. Жемкова, О. И. Топчиева (1973) отмечали, что выраженные признаки компенсации ворсинчатого хориона регистрировались почти в 30 % плацент у живорожденных и лишь в 10 % у погибших в антенатальном периоде. Е. П. Калашникова (1975) к компенсаторным реакциям относит также увеличение площади эпителиального покрова ворсин и выделение синцитиальных почек, в которых отмечается высокое содержание рибонуклеопротеидов и значительная активность щелочной фосфатазы, остальные почки оцениваются как малоактивные.

Грозным осложнением позднего токсикоза беременных является преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, наступающая, как правило, незадолго до родов или в родах.

**Плацента при гипертонической болезни и хроническом нефрите беременных.** Общность патогенетических механизмов этих заболеваний с токсикозом беременных объясняет и несомненное



**30. Патологические и компенсаторные реакции в плаценте при заболеваниях матери.**

а — массы старого, слоистого фибриноида вокруг крупных ворсин при позднем токсикозе беременных; б — формирование добавочного кровеносного русла по периферии стромы опорной ворсинки при позднем токсикозе беременных (полутонкие срезы, окраска толундиновым синим.  $\times 1000$ ); в — компенсаторный ангиоматоз в незрелых ворсинках при анемии беременных; г — инфильтрация лимфоидными клетками с лейкоцитами в слое Лангханса хориальной пластинки, дистрофия цитотрофобластов. Хориоамнионит при РС-инфекции на 8-м месяце беременности.

сходство гистологических изменений в плаценте. Поэтому некоторые авторы [Wilkin P., 1965] считают невозможным дифференцировать патологию плаценты при этих болезнях и объединяют ее в одну группу — так называемые токсемические плаценты. Они схожи и наличием типичных осложнений: распространенных инфарктов и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, в основе которых лежат изменения спиральных артерий матки, легко повреждаемых из-за отсутствия достаточно развитого эластического каркаса в их стенке. При гипертонической болезни матери доминируют изменения в виде плазморрагий, вторичного липоидоза и тромбоза, а также фибриноидное повреждение плодных сосудов ворсин, разрушение эндотелия капилляров. В фибриноидном поражении сосудов плаценты главную роль играют внутриутробная гипоксия, спазм сосудов, а также повреждение эндотелиального покрова.

**Плацента при анемии беременных.** Железодефицитная анемия беременных является частой и распространенной патологией, приводящей ко многим осложнениям: при легкой степени анемии осложнения во время родов составляют 10 %, при тяжелой степени — 70 % [Гогберашвили К. Я., 1986]. Плацента подвергается изменениям главным образом в результате ухудшения кислородного обеспечения эритроцитов матери. При средней и тяжелой степени анемии беременных в плаценте отмечаются дисциркуляторные, альтеративные и компенсаторные реакции. Типичны скопления материнских эритроцитов в межворсинчатом пространстве, кровоизлияния или белые инфаркты. Во многих концевых ворсинках наблюдаются дистрофия и десквамация синцитиального покрова, склероз стромы, большое число незрелых ворсинок с двухслойным строением синцития, центральным расположением капилляров. Компенсаторно-приспособительные процессы проявляются главным образом ангиоматозом незрелых ворсинок (рис. 30, в), увеличением числа терминальных ворсинок с СКМ, наличием синцитиальных дочек. Вместе с тем по мере нарастания тяжести анемии площадь синцитиального покрова уменьшается [Цирельников Н. И., Сумин О. В., 1983]. Важно подчеркнуть, что новорожденные от матерей, страдающих тяжелой железодефицитной анемией, отличаются меньшей адаптационной способностью в первые часы и дни внеутробной жизни.

**Плацента при сахарном диабете беременных.** При сахарном диабете отмечается значительная варибельность массы и гистологического строения плаценты, что объясняется главным образом степенью тяжести основного заболевания матери и сроком беременности. Э. Говорка (1970) выделяет при этом три варианта плаценты по массе: чрезмерно крупную, среднюю и очень малую.

Чрезмерно крупная плацента (550—800 г) наблюдается при доношенной беременности у матерей, у которых диабет начался примерно на 20-м году жизни, продолжался не более 10 лет

и не сопровождался сосудистыми осложнениями (микро- и макроангиопатии и др.). Гистологически такая плацента чаще всего соответствует варианту патологической незрелости — тип эмбриональных ворсин. В плацентарной ткани доминируют крупные, многолопастные ворсины с двухслойным синцитием, рыхлой стромой с характерными каналами, содержащей клетки Кащенко—Гофбауэра, и узкими, центрально расположенными капиллярами. В их просвете иногда видны ядерные формы эритроцитов плода. Часто встречаются также утолщение стенок артериол в опорных ворсинках и в составе хориальной пластинки. Описывают также тяжелые изменения спиральных артерий матки с расширением их субэндотелиальной зоны вследствие образования фибробластов и отложений фибрина, аналогичные диабетической ангиопатии других локализаций. Масса тела ребенка достигает, как правило, 5000—6000 г.

Средняя плацента (400—500 г) встречается при доношенной беременности у матерей, страдающих сахарным диабетом в компенсированных формах. Строение такой плаценты соответствует диссоциированному варианту патологической незрелости с характерным чередованием зрелых и незрелых котиледонов. Наряду с описанными выше наблюдениями встречаются также терминальные ворсинки с многочисленными СКМ. Прогноз для новорожденного хороший, масса его тела не превышает 3700—4500 г.

Очень малая плацента (менее 300 г) наблюдается при недоношенной беременности 28—30 нед у матерей, страдавших ювенильным сахарным диабетом при давности заболевания более 20 лет. Весьма характерно сочетание с поздним токсикозом беременных, причем и гистологическая картина малых плацент напоминает таковую при токсикозах. Преобладают изменения стенки артериальных сосудов хориальной пластинки и пупочного канатика, а также спиральных артерий матки в виде плазматического пропитывания, склероза, фибриноидного некроза, повреждения эндотелия, пролиферации миофибробластов субинтимального слоя.

**Плацента при изоиммунном конфликте матери и плода.** При этой патологии плацента имеет крупные размеры, масса ее составляет 450—600 г. Наблюдаются разнокалиберные котиледоны, разделенные глубокими бороздами; плодная поверхность бледно-желтого цвета, паренхима на разрезе рыхлая, отечная и малокровная. Отек и желтушная окраска выявляются также в плодных оболочках и в утолщенной пуповине. Гистологическая картина такой плаценты соответствует таковой у крупных плацент при диабете матери.

#### **ВОСПАЛЕНИЕ ПОСЛЕДА**

Инфекционное поражение последа имеет важное значение в перинатальной патологии, так как оно может привести к гибели плода или к болезни новорожденного. Различают воспаления:

межворсинчатого пространства — интервиллузит; ворсин — виллузит; базальной пластинки — базальный децидуит; хориальной пластинки — хориоамнионит. Изредка поражается вся плацента — разлитой плацентит. Соответственно воспаление пупочного канатика — фуникулит, плодных оболочек — париетальный амнионит.

Этиология воспаления последа связана с вирусами, микоплазмами, бактериями, простейшими, грибами, а также химическими раздражителями — меконием, его протеолитическими ферментами, изменениями рН околоплодных вод и т. д. Вместе с тем не каждое воспаление последа сопровождается инфицированием плода, и, кроме того, инфицирование плода, например при некоторых вирусных инфекциях, может возникать без воспаления последа. Пути распространения инфекции бывают различными. Наиболее часто наблюдается восходящий путь инфицирования при раннем отхождении вод и длительном безводном периоде; реже наблюдается гематогенное инфицирование из крови матери по спиральным артериям в межворсинчатое пространство либо при переходе процесса на ворсины хориона.

Морфологическая диагностика плацентитов отличается рядом особенностей.

Во-первых, воспалительная реакция бывает выражена умеренно, в частности лейкоцитарная инфильтрация. Лейкоциты могут происходить из крови матери — в базальной пластинке, межворсинчатом пространстве, или из крови плода — в капиллярах ворсин, пупочных сосудах, либо быть смешанного генеза. Оценка лейкоцитарной инфильтрации требует определенной осторожности [Жемкова З. П., Толчиева О. И., 1973], так как асептические скопления лейкоцитов в пуповине и хориальной пластинке (плодного происхождения) образуются при длительных родах, сопровождающихся внутриутробной гипоксией плода. Они обнаруживаются в последах мертвых плодов, длительно страдавших от кислородного голодания, а также у живых детей, родившихся в асфиксии. Фактически это своеобразная реакция отторжения плаценты материнской тканью — маткой. В спорных случаях решающим аргументом в диагностике является вирусологическое или бактериологическое исследование ткани плаценты, пупочного канатика и плодных оболочек.

Во-вторых, по сопутствующим признакам задержанного развития ворсинчатого дерева можно судить о раннем воздействии инфекционного агента, например, при токсоплазмозе, листериозе, сифилисе и т. д.

В-третьих, при инфекционном поражении последа часто доминируют расстройства кровообращения, альтерация и продуктивные изменения эпителия ворсин, плодных оболочек.

В-четвертых, значительную помощь в этиологической диагностике поражения последа оказывает использование специальных методов: иммунофлюоресценции, бактериоскопии, обнаружение вирусных включений.

Наиболее частой разновидностью плацентитов являются вирусные и микоплазменные поражения, клинически проявляющиеся как ОРВИ в течение беременности. В плаценте отмечаются изменения, сходные с выявляемыми в органах дыхания плода или новорожденного [Мельникова В. Ф., Михайлова Л. Е., 1983].

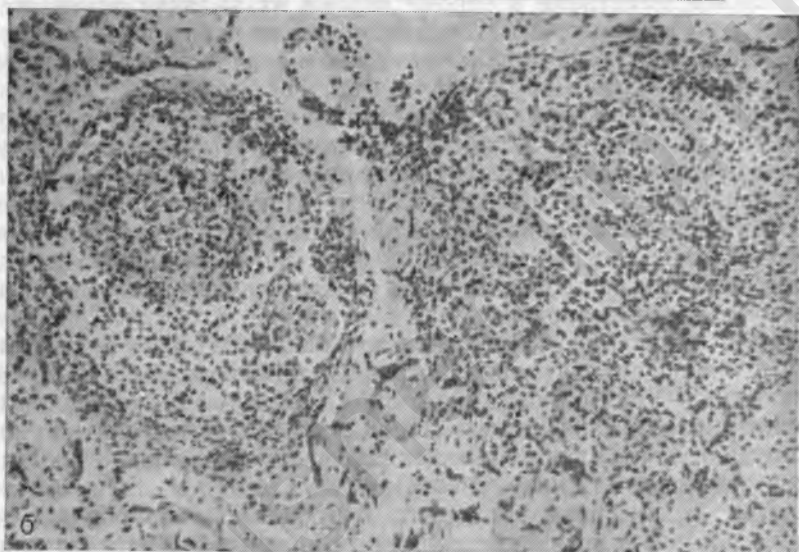
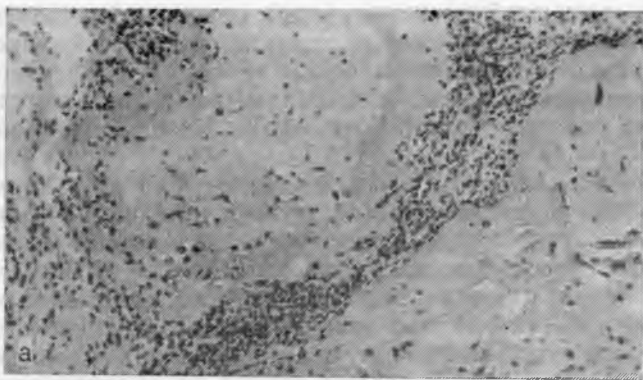
При микоплазменной инфекции характерны гипертрофия синцитиотрофобласта ворсин с вакуолизацией их цитоплазмы и наличием включений в вакуолях; иммунофлюоресцентным методом микоплазмы выявляются также в клетках стромы ворсин, в базальной пластинке. В межворсинчатом пространстве и базальной пластинке постоянно наблюдаются лимфоидные инфильтраты с примесью лейкоцитов, тогда как в хориальной пластинке и строме ворсин их наличие отмечается редко. Прогноз для жизни плода зависит от распространенности воспалительных и альтернативных изменений в ткани плаценты [Мельникова В. Ф. и др., 1984].

При герпетической и аденовирусной инфекции в ткани плаценты появляются клетки с крупными, гиперхромными ядрами в хориальной пластинке, эпителии ворсин, базальной пластинке и в клетках септ. При цитомегалии в плаценте выявляются типичные цитомегалы в строме ворсин; очаги воспаления не имеют четких границ, чаще располагаются под синцитиальным покровом ворсин, более крупные занимают всю строму отдельных ворсин.

При поражении плаценты РНК-вирусами, кроме пролиферации синцитиотрофобласта ворсин при парагриппе и РС-инфекции, характерно образование сосочковых структур в эпителии амниона, плодных оболочек. При гриппе наблюдаются небольшие очаги ацидофильного некроза, участки дезорганизации стромы ворсин и стенок сосудов. В мазках — соскобах из амниона, ворсинчатого хориона и базальной пластинки постоянно выявляются фуксинофильные включения, чаще цитоплазматические, реже внутриядерные. Постоянно обнаруживаются лимфоидные инфильтраты с примесью лейкоцитов в составе хориальной пластинки (рис. 30, г), а также набухание эндотелия, пролиферация клеток всех слоев и сужение просвета плодных сосудов [Мельникова В. Ф., Михайлова Л. Е., 1983], хотя подобная патология эндотелия вряд ли специфична.

В 1980 г. С. Н. Sander описал своеобразный геморрагический эндovasкулит плаценты: в 43 из 70 таких наблюдений беременность закончилась мертворождением, у 15 из 28 живорожденных детей развился дистресс-синдром или выявилось отставание от гестационного срока. Характерны гиперплазия внутренней и средней оболочки плодных сосудов с сужением просвета и тромбозом, а также обломки эритроцитов, диапедез обломков и целых эритроцитов, отложения гемосидерина в строме ворсин. Отмечено появление ядерных форм эритроцитов в сосудах ворсин. Характер сосудистых поражений и внутриядер-





**31. Воспалительные изменения плаценты.**

а — базальный децидуит при вирусно-бактериальной пневмонии у матери; б — типичные листериозные гранулемы в ворсинках плаценты мертворожденного плода (препарат Л. Н. Каск). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ .

ные включения предполагают вирусное происхождение заболевания.

Наиболее неблагоприятными в прогностическом отношении для плода и новорожденного являются сочетанные вирусно-микоплазменно-бактериальные поражения плаценты, протекающие по типу базального децидуита (рис. 31, а) или разлитого плацентита.

Для гноеродной бактериальной инфекции характерно серозногнойное, гнойное воспаление, иногда с развитием флегмоны или абсцессов.

При листериозе обнаруживаются желтовато-серые оча-

ги некроза с гистиолейкоцитарной инфильтрацией (рис. 31, б) по периферии, гранулемы отмечаются в составе хориальной пластинки, в вартоновом студне канатика и сосудах. Листеллы хорошо видны на полутонких срезах ворсин и в базальной пластинке.

При туберкулезе наблюдаются очаги казеоза, бугорки с эпителиоидными и гигантскими клетками, чаще поражается базальная пластинка. Изменения в плаценте при врожденном сифилисе характеризуются отеком или фиброзом стромы в терминальных и стволых ворсинах, очаговыми полиморфно-клеточными инфильтратами с некрозами или без них внутри ворсин. В составе инфильтратов мезензимальные клетки и клетки Кащенко—Гофбауэра. Диагноз уточняется при обнаружении спирохет в ткани плаценты и при помощи серологических проб матери и плода.

При токсоплазмозе обнаруживаются цисты, псевдоцисты и свободные паразиты в области обширных некрозов с обызвествлениями ткани плаценты.

При кандидозе воспалительные инфильтраты состоят из полиморфно-ядерных лейкоцитов и мононуклеарных клеток. Обычно обнаруживается множество гиф гриба, чаще в хориальной пластинке, плодных оболочках.

При малярии в межворсинчатом пространстве и в сосудах децидуальной оболочки, а также в эритроцитах матери выявляется возбудитель в большом количестве, а в тканях — отложение малярийного пигмента.

### ОПУХОЛИ ПЛАЦЕНТЫ

Истинные опухоли плаценты представлены гемангиомами, ангиофибромами и изредка тератомами. Гемангиомы плаценты встречаются сравнительно часто, примерно 1 случай на 100 родов. Размеры их варьируют от микроскопических узелков до крупных очагов, напоминающих гематомы или инфаркты. Гистологически диагностируются обычно кавернозные или капиллярные формы гемангиом. Их следует дифференцировать от варианта патологической незрелости — хориоангиогиоматоза плаценты и компенсаторного ангиоматоза ворсин. Нередко ангиомы имеют характер ангиомиксомы или ангиофибромы. Крупные хориоангиомы часто сочетаются с многоводием, нарушениями развития плода. Внутриутробная летальность при обширных гемангиомах плаценты достигает 8—25 %, а сопутствующее многоводие приводит к нарушениям функции почек плода, иногда к отекам и гипертрофии сердца [Ludinghausen M., Sahiri I., 1983].

Изредка наблюдаются довольно крупные тератомы плаценты с разнообразными тканевыми компонентами всех трех зародышевых листков. Предполагают, что такие тератомы представляют собой так называемый аморфный плод при многоплодной

беременности [Smith L. A., Pounder D. J., 1982]. Иногда выявляются метастатические узлы в плаценте: меланобластомы матери, различные формы рака. K. Kloos, M. Vogel (1974) наблюдали случаи врожденных лейкозов с выраженной лейкемической инфильтрацией стромы ворсин, но без перехода лейкемических клеток в материнское сосудистое русло.

## ПАТОЛОГИЯ ПУПОВИНЫ И ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

**Аномалии длины пупочного канатика.** В перинатальной патологии имеют значение как укорочение, так и чрезмерное удлинение пуповины. На 34—42-й неделе беременности длина пупочного канатика увеличивается от 53 до 57—60 см, этот параметр тесно коррелирует с длиной плода.

Короткой считают пуповину длиной 40 см и меньше. Известен редкий синдром недостаточности пуповины — аплазия или резкое укорочение канатика до 8 см [Böhm N., 1982]. Для такого случая характерно сочетание с недоразвитием передней брюшной стенки и внутренних органов, поэтому этот синдром чаще называют «эвентрацией», «пупочно-фетальной дисплазией». Вторично нарушается развитие позвоночника, конечностей, легких, сердца, мочеполовой системы плода. Хотя время повреждения эмбриона установлено (3-я неделя беременности), причина аплазии пуповины неизвестна. Плоды погибают примерно на 15—25-й неделе беременности. Укорочение пупочных канатиков от 10 до 20 см в 60 % случаев сопровождается преждевременными родами, в 36 % — рождением мертвых плодов; при длине пуповины 25—35 см таких осложнений меньше — соответственно 32 % и 14 % [Говорка Э., 1970].

Чрезмерное удлинение пуповины (более 62 см) встречается иногда при переносенной беременности, но серьезного танатогенетического значения оно не имеет.

**Кисты пупочного канатика.** Встречаются ложные кисты в вартоновом студне размерами до 1—1,5 см; чаще всего они отмечаются в канатиках с перекрутами у мертвых плодов, но имеют место и у доношенных новорожденных. Истинные кисты формируются из остатков желточного или аллантаического протоков. Кисты желточного протока имеют типичную локализацию — в треугольнике между сосудами пупочного канатика. Они имеют обычно микроскопические размеры и выстланы кубическим эпителием. Кисты аллантаического протока состоят из плоского эпителия, соединительнотканной оболочки и концентрического слоя вартонова студня. Изредка в канатике обнаруживаются опухоли: тератобластомы и др.

**Формы сдавления пуповины.** Различают выпадения, обвитие, запутывание, узлы и ущемление пуповины.

Выпадение пуповины тесно связано с преждевременным разрывом плодных оболочек и происходит чаще всего перед родами или в родах. Развивается тахи- и брадикардия пло-

да. Если это грозное осложнение своевременно не диагностируется, плод погибает интранатально в результате асфиксии.

Обвитие или истинные узлы пуповины отмечаются при наличии небольшого плода, длинного пупочного канатика и многоводия. Подобные осложнения встречаются в 0,4—0,5 % всех родов. Сроки образования узлов пуповины определить сложно, так как во время беременности узлы обычно не затягиваются благодаря давлению крови и пульсации сосудов пуповины. Обвитие пуповины и образование истинных узлов ее представляют опасность в родах, когда их затягивание приводит к гибели плода. Серьезные трудности возникают при оценке танатогенетической роли перекрутов канатика при мертворождении. Считается, что признаками прижизненного острого перекрута пупочного канатика служат сдавление или облитерация пупочной вены и наличие странгуляций на теле плода.

Известно ущемление пуповины амниотическими тяжами Симонарта — синдром амниотических тяжей. S. Heifetz (1984), анализируя 6 собственных наблюдений и 57 случаев, описанных в литературе, выделил триаду признаков: разделение амниона с плацентой, спайки между плодом и остатками амниона, а также деформации или тяжелые пороки развития плода. В 58 наблюдениях плоды погибли в антенатальном периоде, в 3 — в интранатальном и 2 новорожденных умерли в течение 1-й недели.

**Аномалии прикрепления пуповины.** Наибольшее клиническое значение имеют краевое и оболочечное прикрепление пуповины. Следует подчеркнуть, что эти нарушения плацентации часто сопровождают варианты плацентарной недостаточности. На основании анализа 1000 плацент при одноплодной беременности Р. Ууапвах—Акрот, Н. Фох (1979) пришли к выводу, что краевое и оболочечное прикрепление пуповины имеет патогенетическую связь с увеличением частоты выкидышей, пороков развития, гипоксии плодов, внутриутробной смерти, недоношенности и т. д.

**Аплазия одной из пупочных артерий.** Это нарушение относится к редким, но тяжелым порокам развития пуповины; диагностируется по отсутствию или облитерации одной из двух артерий на срезе канатика. Прикрепление его чаще атипичное — краевое или оболочечное. Плацента дольчатая: в 21 % случаев — очень малая (на 100 г меньше гестационной нормы), в 18,6 % — окружена валиком, в 32,6 % — с наличием инфарктов [Говорка Э., 1970]. В 80—90 % наблюдений отмечаются тяжелые пороки: плоды без сердца, болезнь Дауна, пороки развития мочеполовых органов и т. д. При аплазии пупочной артерии увеличивается число недоношенных, до 16,5 % повышается перинатальная смертность, нередко хромосомные нарушения, в частности трисомия 18-й пары хромосом.

**Патология плодных оболочек.** Наибольшее клиническое значение имеет преждевременный разрыв плодных обо-

лочек, который может происходить начиная с 28-й недели беременности. При раннем разрыве оболочек возрастает частота пре- и неонатальных инфекций. Патология плода обусловлена чаще всего сопутствующим выпадением пуповины. Многоводие — частый симптом позднего токсикоза беременных, плацентарной трансфузии при многоплодной беременности. На 30—37-й неделе беременности объем околоплодных вод равен 450—500 мл, перед родами — 600 мл. Увеличение количества вод до 2 л и более часто сочетается с фетопатиями — гемолитической болезнью, диабетической фетопатией, иногда с эмбриопатиями.

Маловодие — уменьшение количества околоплодных вод до 500 мл и менее — комбинируется с гипоплазией плода и плаценты и с эмбриопатиями. Этиология и патогенез многоводная и маловодия не установлены.

Амниотические сращения (тяжи Симонарта) представляют собой плотные соединительнотканые гиалинизированные тяжи или нити, идущие от амниона к поверхности плода. У доношенных плодов они вызывают образование борозд или ампутацию пальцев рук, ног, предплечий, голени, плеча, бедра. Реже они прикрепляются к туловищу. У эмбрионов допускается тератогенное влияние тяжей с развитием гипоплазии или пороков развития конечностей. Они особенно часто встречаются при маловодии.

К редким порокам развития относятся неполный амнион, вследствие чего эмбрион частично располагается вне амниотической полости, что сопровождается сращением его с хорионом и тяжелыми пороками развития.

## ГЛАВА 4

### ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ

#### НАРУШЕНИЯ РОСТА И РАЗВИТИЯ НОВОРОЖДЕННОГО (ПЛОДА)

Оценка состояния новорожденного (плода) проводится с учетом гестационного возраста. Под ним понимается истинный возраст внутриутробного развития.

Мертворожденным, по существующим в Советском Союзе в настоящее время нормативам, считают плод, рожденный или извлеченный из организма матери при гестации 28 нед и больше с массой 1000 г и больше, не сделавший ни одного самостоятельного вдоха. Наличие сердцебиения, пульсации пуповины и других признаков жизни при этом не учитывается. Живорожденным считается ребенок, имеющий те же массу и гестационный возраст, который после отделения от матери сделал хотя бы один вдох.

Рождение 28-недельного плода массой 999 г и менее считается выкидышем. Если этот плод прожил более 168 ч (6 полных суток), то его считают живорожденным и в случае его смерти выдается врачебное свидетельство о смерти. Плоды, имеющие массу менее 999 г, родившиеся мертвыми или умершие на первой неделе жизни, не регистрируются. Плоды, масса которых составляет 500—999 г, подвергаются только антропометрическому обследованию патологоанатомом, однако следует рекомендовать их вскрытие.

Недоношенным считают ребенка, родившегося в возрасте 28—37 нед, длина тела которого составляет 38—47 см и масса тела (в большинстве случаев) — 1000—2499 г. Функциональная и морфологическая незрелость ведущих систем организма проявляется общеизвестными внешними признаками недоношенности и микроскопическими изменениями (эмбриональные клубочки почки, эритробластоз печени, «незрелая» вилочковая железа, наличие зародышевых клеток в субэпендимных зонах головного мозга и др.). Для недоношенных характерны синдром дыхательных расстройств (СДР), диссеминированное внутрисосудистое свертывание, внутричерепные кровоизлияния, желтуха, предрасположенность к отекам и воспалительным заболеваниям.

Доношенным (зрелый) ребенок, родившийся в возрасте 38—41 нед, имеет массу тела 2500 г и более. Его органы и системы обладают определенной морфофункциональной готовностью для обеспечения внеутробного существования.

Переношенными считают детей, родившихся в возрасте 42 нед и более. Масса и длина их тела могут превышать показатели, соответствующие сроку беременности. Однако вследствие нарастающей недостаточности плаценты переношенные дети могут иметь небольшую массу тела и признаки трофических нарушений (отсутствие сыровидной смазки, сухая шелушащаяся кожа, десквамация эпителия ладоней и стоп, закрытие швов черепа). Для переношенных детей характерны высокая частота родовой травмы и гипоксических поражений ЦНС, воспалительные заболевания кожи и легких, частое развитие СДР.

Макросомия. Новорожденный (плод) считается крупным, если масса его тела превышает 4000 г, гигантским — при массе тела более 5000 г. Не относятся к макросомам плоды, масса которых увеличена в результате патологических процессов (отеки, опухоли и др.). По росто-весовым показателям крупные плоды подразделяются на 3 категории, что зависит от структурно-функциональных сдвигов в их эндокринной системе [Яковцова А. Ф. и др., 1983, 1986]. Перинатальная смертность при макросомии в 2—3 раз выше таковой новорожденных с нормальной массой тела.

Врожденная гипотрофия характеризуется значительным нарушением питания новорожденного. Масса тела снижена умеренно, но длина тела, окружность головки и груди

соответствуют гестационному возрасту. Дети значительно истощены, кажутся худыми и длинными, у них выступают ребра и суставы, видны складки кожи. По гестационному возрасту гипотрофичные дети могут быть доношенными, недоношенными или переношенными. Кожа сухая, шелушащаяся, тургор ее снижен. Выражены признаки незрелости внутренних органов. Инфекционно-воспалительные заболевания наблюдаются постоянно.

**Мацерация.** Трупный аутолиз (мацерация) мертвого плода, находящегося в полости матки беременной женщины, резко отличается от трупного разложения. Он протекает в большинстве случаев в стерильных условиях и является результатом воздействия собственных гидролитических ферментов. Мацерация более выражена и раньше развивается в органах, богатых ферментами (печень, поджелудочная железа и др.), и слабо выражена в мозге, легких, почках, сердце и других органах, бедных ферментами. Лизис тканей интенсивно протекает в первые 2 сут пребывания мертвого плода в полости матки. Затем ферменты разрушаются и дальнейшая мацерация происходит уже гораздо медленнее. Поэтому по ее выраженности нельзя судить о давности внутриутробной гибели плода.

Мацерация проявляется отслойкой и отделением пластов эпидермиса кожи, повышением подвижности суставов, отделением костей черепа от надкостницы и спадением черепа в результате лизиса мозга, резкой дряблостью и обесцвечиванием внутренних органов. Кровь разрушается путем лизиса, которому предшествует фрагментация эритроцитов. Все это стирает некоторые признаки патологических процессов.

Гистологическое исследование органов мацерированного плода является обязательным. В органах, в которых аутолиз выражен слабее, нередко можно обнаружить не только контуры клеток, но и ядра.

## **АСФИКСИЧЕСКИЕ (ГИПОКСИЧЕСКИЕ) СОСТОЯНИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ**

Различают асфиксию (гипоксию) плода и асфиксию новорожденного, так как причины и механизмы кислородной недостаточности у них совершенно различны. Дифференциация разнообразных форм асфиксии плода и новорожденного по патологоанатомическим признакам часто затруднена не только тем, что морфологические проявления гипоксии перекрывают друг друга, первоначальные изменения, но и тем, что гипоксия иногда связана с обстоятельствами, которые не могут быть исследованы патологоанатомом. В связи с этим клинико-анатомический анализ, привлечение акушерских данных являются обязательными.

Исходя из нозологического принципа можно следующим образом классифицировать асфиксии плода и новорожденного [Гуревич П. С., 1976].

## *I. Асфиксия плода*

1. Внутриутробная асфиксия в результате острого прекращения маточно-плацентарного или плацентарно-плодного кровообращения
2. Симптоматическая (хроническая) внутриутробная асфиксия как проявление фетопатии вследствие:
  - а) заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной и кроветворной систем беременной
  - б) эндокринных заболеваний беременной
  - в) интоксикаций (профессиональных, лекарственных)
  - г) патологии беременности (токсикозы, эклампсия)
  - д) хронической плацентарной недостаточности (пороки развития, крупные инфаркты плаценты, переношенная беременность и др.) и недостаточности пуповины
  - е) инфекционных заболеваний плода
  - ж) пороков развития плода
  - з) родовой травмы плода

## *II. Асфиксия новорожденного*

1. Остаточные явления внутриутробной асфиксии и родových повреждений:
  - а) с повреждением головного мозга
  - б) с поражением легких
2. Пневмопатия новорожденных (синдром дыхательных расстройств):
  - а) массивные ателектазы
  - б) отечно-геморрагический синдром
  - в) синдром гиалиновых мембран
3. Синдром Вильсона — Микити
4. Симптоматическая асфиксия новорожденного при:
  - а) пороках развития легких, сердца и крупных сосудов
  - б) внутриутробной пневмонии — аспирационной или гематогенной
  - в) острой респираторной вирусной инфекции, осложненной или не осложненной пневмонией
  - г) других инфекциях
  - д) спинальной мышечной атрофии (болезнь Верднига — Гофмана), миотонической дистрофии [Sun S., 1985], немалиновой миопатии [Tsujihta M. et al., 1983] и др.

## **АСФИКСИЯ ПЛОДА**

**Определение и частота.** Внутриутробная асфиксия — острая гипоксия (аноксия) плода, возникающая в результате внезапного нарушения маточно-плацентарного или плацентарно-плодного кровообращения у ранее здорового плода. По отношению к плоду, находящемуся в полости матки, термин «асфиксия» (удушьё) в достаточной степени условен, так как легочное дыхание у него отсутствует. Правильнее говорить о гипоксии. Однако термин «внутриутробная асфиксия» нашел широкое применение в клинической, патологоанатомической и статистической литературе.

Определить истинную частоту внутриутробной асфиксии довольно трудно, так как до последнего времени под этим термином описывалось все многообразие асфиксических состояний плода. Приводятся цифры 40—80 % [Дергачев И. С., 1961; Кейлин С. Л., 1969; Ивановская Т. Е., Талалаев А. Г., 1975]. Однако с учетом сказанного выше можно считать ее долю в перинатальной смертности более скромной — около 15—20 %.

**Этиология.** Острое нарушение маточно-плацентарного и плацентарно-плодного кровообращения в большинстве случаев яв-



ляется следствием осложнений родового акта. Таким образом, внутриутробная асфиксия чаще всего возникает интранатально при преждевременной полной или частичной отслойке нормально расположенной плаценты, при предлежании ее с отслойкой, массивных инфарктах плаценты. Она может быть также результатом сжатия сосудов матки при чрезмерно сильных, продолжительных или слишком частых схватках. Подобные ситуации возникают при длительном безводном периоде, суженном тазе или ригидности мягких тканей шейки матки, неправильных вставлениях головки плода или гигантском плоде. Нарушение кровоснабжения плода происходит при повреждении пуповины: выпадении, прижатии головкой при родах в тазовых предлежаниях, чрезмерном натяжении при короткой пуповине, затянутых истинных узлах. Как казуистические причины внутриутробной асфиксии описаны расслаивающаяся аневризма пупочной артерии [Fortune D., Ostoer A., 1978], гематома при разрыве пупочной вены [Clare N. et al., 1979; Yavasca A. et al., 1983]. Дискутируется вопрос об обвитии пуповины вокруг частей плода как причины внутриутробной асфиксии. К. Kloos, M. Fogel (1974) считают, что обвитие пуповиной как причина смерти не повышает уровень перинатальной смертности.

**Патогенез.** Плод, особенно недоношенный, переносит недостаток кислорода лучше ребенка или взрослого. Это связано как с незрелостью и, следовательно, большей стойкостью мозга, особенно коры полушарий, к кислородной недостаточности, так и с большей возможностью анаэробного гликолиза вследствие наличия резерва гликогена в органах. Имеют значение также другие приспособительные механизмы к гипоксии и гиперкапнии [Агаджанян Н. А., Елфимов А. И., 1986]. Лишь в относительно редких случаях (6 % от всех родившихся) снабжение плода кислородом оказывается недостаточным и наступает гипоксия [Елизарова И. П., 1977].

По первичному патогенетическому механизму внутриутробная асфиксия является аноксической гипоксией, так как она связана с недостаточным поступлением кислорода в организм плода. Позже в связи с присоединением нарушения кровообращения плода присоединяется циркуляторная гипоксия. При этом в крови, кроме недостатка кислорода, создается декомпенсированный метаболический и дыхательный ацидоз (за счет  $\text{CO}_2$  и других продуктов обмена), снижается щелочной резерв, из тканей вымывается калий. В тканях интенсифицируются гликолитические процессы, вследствие чего уменьшается содержание гликогена [Ван Лир Э., Стикней К., 1967; Руднев М. И., 1973]. Имеет значение также выброс в кровь из тканей, страдающих от аноксии, и особенно из скелетных мышц различных ферментов, в частности креатининфосфокиназы [Menzel K. et al., 1977].

Наиболее важным звеном патогенеза внутриутробной асфиксии являются повреждения сосудистой системы и мозга. Вначале отмечаются значительный подъем артериального давления

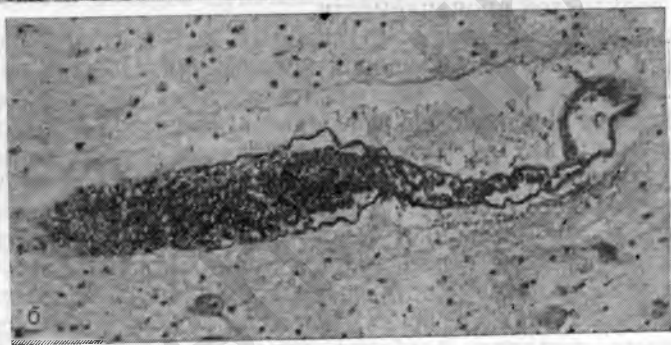
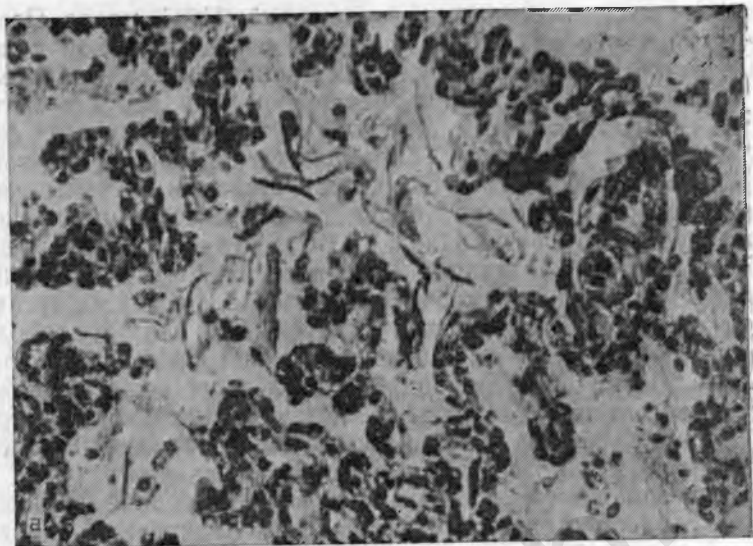
и снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода. Позже сосудистый тонус падает, развивается общее венозное полнокровие, резко возрастает сосудистая проницаемость. Значительные изменения происходят в свертывающей и противосвертывающей системах крови, в тяжелых случаях преобладает фибринолитическая активность. Геморрагический диатез является результатом повреждения сосудистой стенки и системы свертывания, вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), что может привести к образованию кровоизлияний в головной мозг и его желудочки, под капсулу печени, в надпочечники, легкие и в другие органы.

При асфиксии раздражение дыхательного центра приводит к появлению дыхательных движений грудной клетки и диафрагмы плода. Возникает аспирация околоплодных вод и содержимого родовых путей. Раздражение центров блуждающего нерва приводит к повышению моторики кишечника, параличу сфинктера заднепроходного отверстия и выделению мекония.

**Патологоанатомические признаки** внутриутробной асфиксии связаны с распространенным венозным полнокровием и повышением сосудистой проницаемости.

Легкие имеют различный внешний вид в зависимости от механизма смерти и проведенной реанимации. Обычно они полностью лишены воздуха (целые легкие и их кусочки тонут в воде), темного синюшно-красного цвета, мясистой или тестоватой консистенции. При массивной аспирации околоплодных вод легкие увеличены в объеме, пастозны, более светлого, цианотично-серого цвета, в трахее и бронхах могут быть зеленоватые слизистые массы мекония. Если проводилось искусственное дыхание, то на фоне безвоздушной ткани можно видеть розово-красные воздушные участки разной величины. Располагаются они чаще в передних отделах. Иногда после интенсивного искусственного дыхания, особенно аппаратного, во всех легких могут отмечаться воздушные участки и даже участки эмфиземы, или межлуночной эмфиземы.

Микроскопически в легких выявляются признаки острого расстройства кровообращения, степень которых зависит от продолжительности асфиксии и доношенности ребенка [Олейник А. И., 1975]. При быстро развившейся асфиксии на фоне резкого венозного полнокровия имеется небольшой отек и мелкие периваскулярные кровоизлияния. При более длительной асфиксии, особенно у недоношенных детей, кровоизлияния в строму и альвеолы выражены сильнее. Артериолы сокращены, альвеолы щелевидные или частично расправлены, в них содержатся чешуйки ороговевшего эпителия, слизь, волоски (лануго), мекониевые тельца, жировые капли, хлопьевидные массы (рис. 32, а). Более массивная аспирация и более значительное расправление альвеол и бронхиальных ходов отмечается у доношенных детей. Бронхи нередко сокращены, при этом происходит десквамация эпителия пластами.



### 32. Патоморфология внутриутробной асфиксии.

а — легкие; чешуйки ороговевшего эпителия в альвеолах (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ ); б — мозг; сосудистая дистония, стаз, образование «монетных столбиков» из эритроцитов (сладж-феномен), периваскулярный отек (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 80$ ).

При электронной микроскопии наблюдаются группировки митохондрий и других органелл на периферии альвеолоцитов. По мере прогрессирования кислородной недостаточности митохондрии набухают, размеры их увеличиваются, матрикс светлеет, происходит распад крист и мембран. Одновременно развивается внутриклеточный отек, нарастает число липидных капель.

В сердце и крупных венах отмечается темная жидкая кровь. Характерны субэпикардальные кровоизлияния, располагающиеся в венечной бороздке, чаще на задней поверхности. В миокарде, главным образом под эндо- и эпикардом, исчезает гликоген, имеются дистрофические изменения, иногда микронекрозы [Барлыбаева Н. А., Музыкантова В. С., 1976] и даже настоящие

инфаркты, особенно в субэндокардиальных отделах левого желудочка [Гуревич П. С. и др., 1986; Primhak R. et al., 1985]. Г. Н. Александров и А. К. Габченко (1973) обнаружили отслойку и слушивание эндотелия малых вен (сосудов Вьессена—Тезезия), лейкостаз, тромбоз, субэндотелиальные кровоизлияния. Артериальный проток остается широко открытым в результате сокращения сосудов легких, повышения давления в малом круге и сброса крови через проток [Полуяхтова М. В., 1970]. При внутриутробной асфиксии развивается ДВС крови, при этом коагулопатия потребления вместе с повреждением стенок сосудов в результате гипоксии являются главными причинами геморрагического синдрома.

Печень при внутриутробной асфиксии полнокровна, синусоиды резко расширены. Развивается жировая, вакуольная дистрофия гепатоцитов, иногда некрозы отдельных клеток или клеточных групп. В гепатоцитах уменьшается содержание РНК и гликогена, фрагментируется зернистая цитоплазматическая сеть, набухают или разрушаются митохондрии, а также аргирофильные волокна. Нередко образуются обширные субкапсулярные гематомы. Капсула над ними может разрываться при незначительном механическом воздействии и даже без него, что вызывает массивное кровотечение в брюшную полость. Аналогичное происхождение имеют подкапсульные гематомы селезенки.

В желудке и кишечнике мертворожденного плода воздух отсутствует. Однако в результате проведения искусственного дыхания воздух может попасть в желудок или даже в начальную часть тонкого кишечника. Меконий у плода обычно заполняет весь толстый кишечник, но при внутриутробной асфиксии ободочная кишка, а иногда и сигмовидная могут быть опорожнены.

Эндокринные железы плода принимают участие в адаптационной реакции на гипоксию [Лашене Я., Сталиорайтите Е., 1969; Потапова И. Н., 1971]. Изменения их соответствуют стадии тревоги и состоянию высокого функционального напряжения. Особенно значительные отклонения отмечаются в гипофизе и надпочечниках. Как крайнее их выражение в отдельных случаях образуются массивные геморрагические некрозы надпочечников. В скелетных мышцах наблюдаются различные изменения — от застойной гиперемии и отека до разрушения мышечных волокон, при этом миолиз может привести к миоглобинемии [Kasik J. et al., 1985].

Изменения головного мозга при внутриутробной асфиксии представляют собой гипоксически-дисциркуляторную энцефалопатию. Выраженность ее зависит от длительности и степени тяжести асфиксии [Low J. et al., 1978]. При кратковременной острой асфиксии в головном мозге развивается тяжелый парез сосудов, особенно микроциркуляторного русла. Форменные элементы крови склеиваются (сладж-феномен) (рис. 32, б), в результате чего в некоторых сосудах содержится только плазма.

Происходит набухание стенок сосудов, в том числе их аргирофильного каркаса. Отек мозга вначале носит очаговый характер, затем прогрессирует.

Длительная асфиксия приводит к сосудистой дистонии. Часть сосудов паралитически расширена, другие сокращены. На фоне стаза в просвете сосудов имеются белковые флоккуляты и тромбы. Стенки сосудов в состоянии мукоидного, а иногда фибриноидного набухания, аргирофильные волокна грубые, местами разрушены. Выражен периваскулярный и перичеллюлярный отек. Объективным признаком отека служит увеличение массы головного мозга более чем на 15 %. Сосудистые нарушения и отек создают условия для возникновения вторичной ишемии нервной ткани, продолжающейся после устранения первопричины гипоксии [Ганнушкина И. В., 1978; Салалыкин В. И., Арутюнов А. И., 1978]. В результате в белом веществе полушарий и особенно в субэпендимарных отделах головного мозга образуются фокусы интенсивного отека, которые позже могут превратиться в очаги размягчения и порэнцефалии [Войт Е. Б., 1972; Goetchen R., Wiedersberg H., 1976]. В отдельных случаях некроз может быть более распространенным.

Для внутриутробной асфиксии типичны субарахноидальные кровоизлияния. Возможны также кровоизлияния под эпендиму боковых желудочков, иногда с прорывом в их полость и тампонадой. При многочасовой асфиксии появляются дистрофические изменения нейронов. Они выражаются в хроматолизе, центральной ацидофилии. Дальнейшие изменения развиваются, если ребенок живет сутки или больше, и, следовательно, относятся уже к асфиксии новорожденного.

**Хроническая симптоматическая гипоксия плода** может быть следствием различных, главным образом хронических, заболеваний беременной, патологии беременности, многоплодной беременности, патологии плаценты и пуповины с их хронической недостаточностью, переносимости. Гипоксия является также одним из компонентов интоксикаций, инфекционных заболеваний и пороков развития плода. При этом нарушается (в частности замедляется) формирование различных функциональных систем плода, а иногда — и общее развитие. В результате плод оказывается недостаточно подготовленным для перехода к внеутробному существованию, плохо переносит родовый стресс и связанные с ним перегрузки. Возникающие нарушения дыхания, сердечной деятельности, микроциркуляции, эндокринной регуляции кровообращения и обмена и другие отклонения прежде всего выражаются в снижении снабжения тканей кислородом. Поэтому ведущим изменением в клинико-морфологической картине является гипоксия (асфиксия). Она отличается от внутриутробной острой асфиксии тем, что сопровождается проявлениями длительного нарушения внутриутробного развития плода — гипоксической фетопатией. Она выражается различными вариантами незрелости, встречающимися у 6,74 % из всех доно-

шенных, у 17,95% из родившихся преждевременно и у 41,9% умерших в перинатальном периоде [Дементьева Г. М., 1984]. Более значительно, чем свойственно гестационному возрасту, у незрелых новорожденных выражены обычные признаки недоношенности.

## АСФИКСИЯ НОВОРОЖДЕННОГО

Асфиксия новорожденного — патологическое состояние, обусловленное несостоятельностью самостоятельного дыхания ребенка. Нарушение акта самостоятельного дыхания может наблюдаться при рождении ребенка в состоянии гипоксии или без нее через определенное время после рождения и нарастать в первые часы и сутки внеутробной жизни. Синдром дыхательного расстройства (СДР) может быть обусловлен многими причинами, однако в каждом отдельном случае следует выявлять патологоанатомический субстрат, определяющий патогенетический механизм нарушения акта самостоятельного дыхания у новорожденного [Ивановская Т. Е., 1976]. СДР является причиной смерти новорожденных в 50% случаев, патологоанатомически при этом определяются пневмопатии (термин условный): ателектазы, гиалиновые мембраны, отек и геморрагии в легких [Ивановская Т. Е. и др., 1986].

**Пневмопатии.** Пневмопатиями новорожденных называют поражения легких невоспалительной природы, которые являются основной причиной развития СДР и асфиксии новорожденного. Чаще они возникают у недоношенных детей в первые часы и сутки после рождения. К пневмопатиям относят ателектазы, отечно-геморрагический синдром, гиалиновые мембраны легких, легочные кровоизлияния и массивную аспирацию околоплодных вод, нередко мекониевых [Биркун А. А., Олейник А. И., 1976; Сотникова К. А., Ефимов М. С., 1985]. Эти изменения могут составлять различные сочетания. В таких случаях форму пневмопатии устанавливают в зависимости от преобладания того или иного вида поражения.

Клинически пневмопатии характеризуются расстройствами дыхания различной степени выраженности. Сразу или вскоре после рождения дыхание становится частым, поверхностным. В тяжелых случаях появляется и быстро нарастает цианоз, присоединяется сердечно-сосудистая недостаточность, возникают распространенные отеки, из отверстий носа и рта выделяется пенная жидкость, иногда с примесью крови. Наблюдается адинамия, снижаются рефлексы в связи с угнетением функции ЦНС. Прогностически неблагоприятными признаками являются нарастающий цианоз, отеки, гипотермия, судороги, апное.

Этиология и патогенез пневмопатий выяснены недостаточно. Имеется тесная связь между их возникновением у новорожденных и болезнями матери, особенно сахарным диабетом, отягощенным акушерским анамнезом, патологией беременности и

родов. Есть сообщения о семейной и наследственной предрасположенности к пневмопатиям. У недоношенных и в отдельных случаях у доношенных детей основной причиной развития пневмопатий является структурно-функциональная незрелость легких с недостаточностью синтеза сурфактанта. Имеет значение тканевая незрелость головного мозга и эндокринной системы как органов, регулирующих внешнее и тканевое дыхание [Ивановская Т. Е. и др., 1986]. Установлено, что сурфактант начинает вырабатываться у плода с 22—24-й недели внутриутробного развития альвеолоцитами второго типа. Однако до 35—36-й недели развития плода процесс синтеза сурфактанта легко нарушается при гипоксии, метаболическом и респираторном ацидозе. Позже этого срока система синтеза сурфактанта становится зрелой и может обеспечивать стабилизацию просветов альвеол с сохранением остаточной емкости легких, что необходимо для осуществления непрерывного газообмена в альвеолах. Период полураспада сурфактанта составляет 16 ч [Avery M. E. et al., 1981]. У ребенка, родившегося в сроки до 36 нед беременности, синтез сурфактанта может отставать от темпа его распада. Это приводит к нарушению расправления альвеолярной ткани, сохранению или возникновению ателектаза и респираторной недостаточности. Развивающиеся при этом гипоксемия, гиперкапния и ацидоз вызывают спазм легочных артериол, повышение артериального давления в малом круге кровообращения, правосторонний шунт через овальное окно и артериальный проток, т. е. частичный возврат к плодному типу гемодинамики. Уменьшение притока крови к легким влечет за собой повреждение альвеолярных капилляров и альвеолоцитов. Нарушается целостность аэрогематического барьера с последующей трансудацией белков плазмы, включая фибриноген, в просветы альвеол. В легких образуются гиалиновые мембраны, блокирующие дыхательную поверхность респираторной ткани. Трансудация плазмы происходит в первую очередь через стенки капилляров воздушных альвеол вследствие снижения в них сопротивления гидростатическому давлению в сосудах. Поэтому гиалиновые мембраны обнаруживают преимущественно в аэрированных отделах легких. У многих детей с пневмопатиями наблюдается диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, что приводит к коагулопатии потребления, развитию геморрагического синдрома и легочным кровоизлияниям [Покровская Л. Я. и др., 1985; Avery M. E. et al., 1981]. Такие варианты пневмопатий, как ателектаз, отек и кровоизлияния в легких, гиалиновые мембраны, имеют ряд общих звеньев патогенеза и могут рассматриваться в качестве последовательных фаз развития болезни гиалиновых мембран. Однако в патологоанатомической практике эти виды пневмопатий нередко встречаются изолированно. Причины этого остаются неясными [Шабалов Н. П., Финкель М. Л., 1984]. К факторам, способствующим тяжести повреждения легких при пневмопатиях, относится внутриутроб-

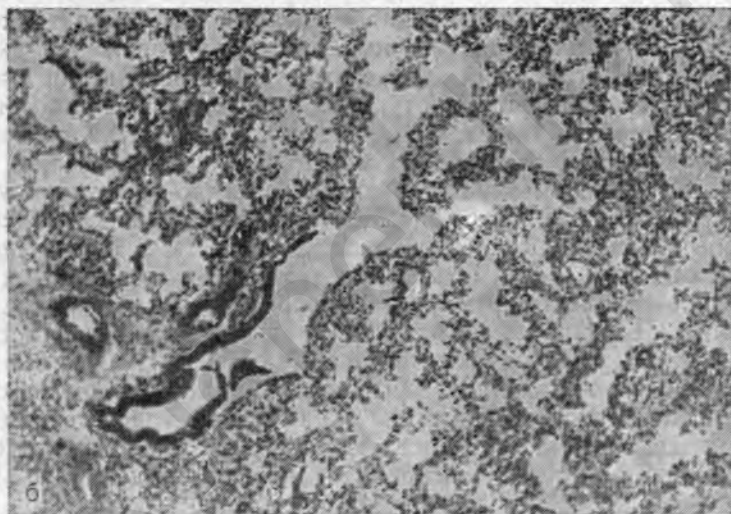
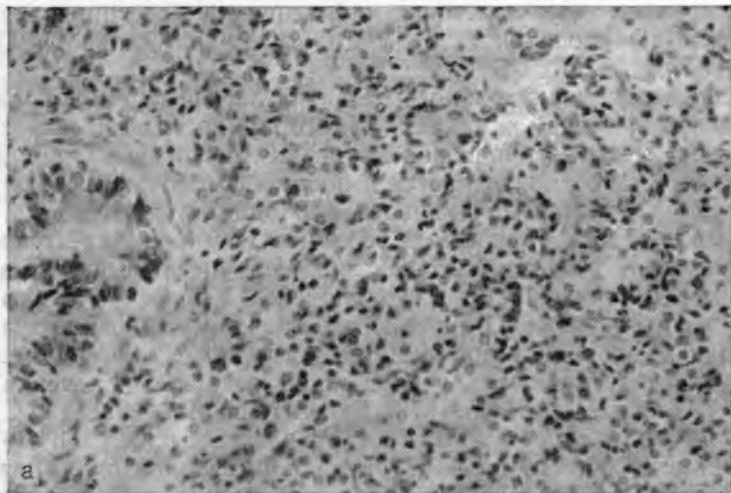
ное и раннее постнатальное инфицирование респираторными вирусами [Покровская Л. Я. и др., 1985; Полуяхтова М. В. и др., 1985].

В период внутриутробного развития легкие плода заполнены фетальной легочной жидкостью, которая постоянно секретируется в просветы респираторной паренхимы. По мере накопления легочная жидкость выделяется в полость амниона. В то же время плод постоянно заглатывает околоплодную жидкость, что обеспечивает стабильность ее объема. При родах в головном предлежании 30—50% легочной жидкости выделяется через рот и нос. Оставшаяся часть резорбируется в лимфатическую систему и кровеносные капилляры легких. При нарушении эвакуации и замедленной резорбции жидкости возникают транзиторные расстройства дыхания, обычно исчезающие в течение 2—5 дней [Dehan M. et al., 1973; Farrell Ph. M., 1982].

При ателектатической форме пневмопатии в легких преобладает нерасправленная респираторная паренхима, чередующаяся с частично расправленной тканью. Основными причинами возникновения ателектаза являются тканевая незрелость легких, недостаточный синтез или снижение активности сурфактанта, повреждение дыхательного центра и снижение его возбудимости, обтурация бронхов аспирированной слизью. Наиболее тяжело такая форма пневмопатии протекает у недоношенных с массой тела менее 1500 г [Сотникова К. А. и др., 1978]. Симптомы дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности определяются здесь с момента рождения. На вскрытии обычно выявляются нерасправленные легкие, заполняющие приблизительно  $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$  объема плевральных полостей. Они оказываются распластанными по заднебоковым отделам грудной полости. Передние края их, как правило, уплощены, острые, не закрывают прикорневых отделов. Ткань легких мясистой консистенции, серо-синюшной или синюшно-красной окраски с небольшими очажками воздушной ткани розово-красного оттенка, преимущественно в передних отделах. При микроскопическом исследовании наблюдается преобладание ателектаза (рис. 33, а). Ателектазы нередко осложняются воспалением легких, при проведении искусственной вентиляции возможны интерстициальная буллезная эмфизема, пневмоторакс.

Отечно-геморрагический синдром является частой и тяжелой формой пневмопатии. Наблюдается преимущественно у недоношенных новорожденных. Для этого синдрома характерны развитие диффузного отека легочной ткани, кровоизлияния по соединительнотканым прослойкам и в просветы респираторной паренхимы. Расстройства дыхания возникают в течение первых часов после рождения. Клиническая картина отечно-геморрагического синдрома сходна с таковой при болезни гиалиновых мембран. В основе развития этих пневмопатий лежат одни и те же механизмы: незрелость респираторной ткани и недостаточность сурфактанта. Имеются сведения о том, что

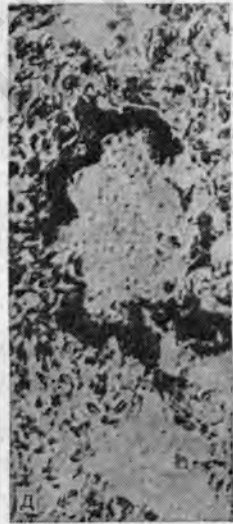
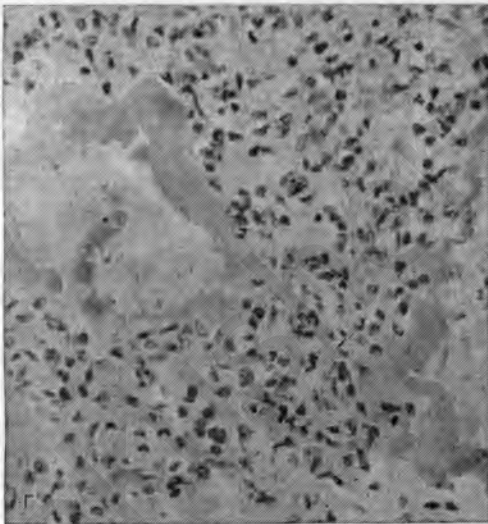
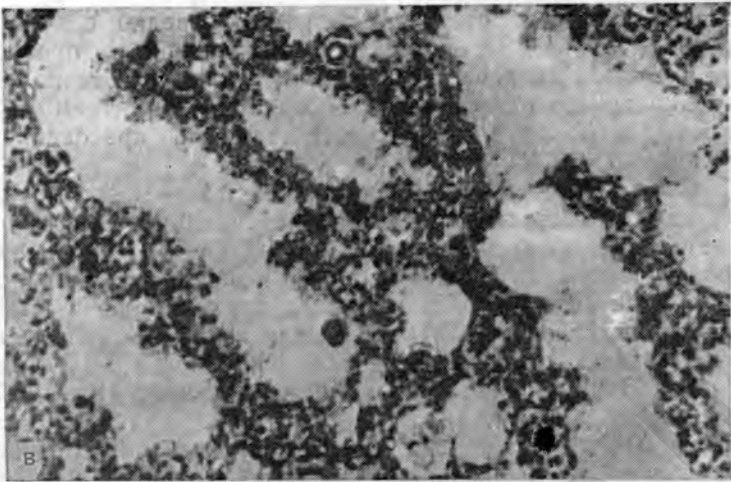




### 33. Пневмопатии.

а — ателектаз легкого с частично расправленными альвеолярными ходами (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ); б — морфологически незрелая ткань легкого, недостаточно дифференцированные альвеолярные ходы у недоношенного новорожденного (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 60$ ); в — отечно-геморрагический легочный синдром, альвеолярные ходы заполнены трансудатом (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 150$ ); г — гиалиновые мембраны легких (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 360$ ); д — положительная окраска гиалиновых мембран на фибрин по Шуенинову.  $\times 300$ .

отечно-геморрагический синдром, не сопровождающийся болезнью гиалиновых мембран, встречается при выраженной задержке созревания легких [Миршанова Л. Н., 1977]. Морфологически при этом синдроме определяются недостаточно расправленные легкие. Они не заполняют плевральные полости



целиком, однако объем их больше, чем при ателектатической пневмопатии. Ткань легких полностью безвоздушна, уплотненно-отечная. На поверхности разрезов при сдавлении появляется обильное количество светлой или окрашенной кровью жидкости. В просвете трахеи и бронхов содержится пенящаяся жидкость. При микроскопическом исследовании выявляется морфологически незрелая респираторная ткань с недифференцированными альвеолярными ходами без сформированных альвеол (рис. 33, б). Респираторные просветы разделены широкими тканевыми перегородками, находящиеся в них капилляры лишь частично соприкасаются с просветами. Альвеолярные ходы,

бронхиолы содержат отечную жидкость, нередко с примесью эритроцитов (рис. 33, в). Соединительнотканые прослойки, плевра отечны, с диапедезными кровоизлияниями. Отечно-геморрагический синдром часто сопровождается развитием общего отека, сердечно-сосудистой недостаточности, присоединением пневмонии.

Гиалиновые мембраны легких — форма пневмопатии, наблюдающаяся и тяжело протекающая у недоношенных детей, родившихся в сроки до 36-й недели беременности. Морфологическим субстратом болезни являются гиалинового вида плотные эозинофильные массы, прилежащие к стенкам респираторных просветов легких в виде колец или лент. Респираторная недостаточность чаще возникает через 1—2 ч после рождения. Прогноз заболевания часто неблагоприятный. Умирают 20—50% больных [Сотникова К. А. и др., 1978; Lejeune J. A. et al., 1975]. Патогенетическими факторами, способствующими развитию заболевания, являются тканевая незрелость легкого с нарушением синтеза сурфактанта, перинатальная гипоксия, диабетическая фетопатия плода с нарушением липидного обмена, задержкой дифференцировки альвеолярного эпителия и нарушением синтеза сурфактанта [Faggell Ph. M., 1982; Betz E., Reznik M., 1985].

Легкие с гиалиновыми мембранами безвоздушны, темно-красного цвета, значительно уплотнены, иногда печеночной консистенции. По макроскопическому виду изменений диагноз гиалиновых мембран с уверенностью установить невозможно. При микроскопическом исследовании обычно определяются три вида изменений: ателектаз терминальных отделов респираторной паренхимы, расширение респираторных бронхиол и альвеолярных ходов, гиалиновые мембраны в расширенных ходах и бронхиолах (рис. 33, г). В участках ателектаза мембраны не обнаруживаются.

Как правило, гиалиновые мембраны очень плотно прилегают к стенкам респираторных просветов, но могут быть частично или полностью отслоенными. Альвеолярный эпителий в местах расположения мембран подвергается некрозу. Выявлена определенная стадийность в развитии болезни гиалиновых мембран: в случаях смерти в первые сутки после рождения обнаруживаются небольшие рыхлые мембраны на фоне отека и ателектаза, на 2—3-и сутки отек уменьшается, мембраны становятся плотными, ателектаз сохраняется, на 4—5-е сутки мембраны подвергаются фрагментации и резорбируются альвеолярными макрофагами [Ivetark B., 1974]. В составе гиалиновых мембран гистохимически выявляется фибрин (рис. 33, д), гликозаминогликанопротеиновые комплексы, фосфолипиды, белки плазмы, конденсированные клеточные органеллы [Rosenkranz M. et al., 1982]. Наряду с гиалиновыми мембранами в легких обнаруживаются резкое капиллярное и венозное полнокровие, кровоизлияния в строме и респираторных просветах, отек

легочной ткани. Болезнь часто осложняется присоединением пневмонии и сочетается с внутрижелудочковыми мозговыми кровоизлияниями. Гиалиновые мембраны могут подвергаться организации с исходом в очаговый фиброз.

Массивная аспирация околоплодного содержимого (синдром массивной аспирации) является следствием внутриутробной гипоксии плода. В тяжелой форме аспирационная пневмопатия наблюдается чаще у доношенных и перенесенных новорожденных [Bransilver B. R., 1970; Abery M. E. et al., 1981]. Расстройства дыхания выявляются сразу после рождения. Прогноз в большинстве случаев благоприятный, однако массивная аспирация может привести к развитию асфиксии и смерти новорожденного. При морфологическом исследовании находят уплотненно-отечные, тяжелые, маловоздушные легкие с чередованием небольших зон ателектаза и очажков эмфиземы без определенной локализации. В трахее и бронхах может содержаться зеленоватая жидкость и слизь. В просветах неравномерно расправленных альвеол с неровными контурами перегородок обнаруживаются плотные элементы околоплодной жидкости, частицы мекония. При преждевременной отслойке плаценты возможна аспирация материнской крови. Аспирационная пневмопатия может осложниться интерстициальной эмфиземой, пневмотораксом, в случаях присоединения инфекции — пневмонией.

## **РАССТРОЙСТВА КРОВООБРАЩЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

Родовая травма, асфиксия плода и новорожденного, гемолитическая болезнь, пневмопатии и пневмонии, инфекционные и другие заболевания, различные состояния новорожденных (артериальная гипотония и гипертония, ацидоз, нарушения гемокоагуляции и т. д.), лечебные (например, введение гиперосмолярных растворов соды или глюкозы) и реанимационные мероприятия сопровождаются расстройствами кровообращения в ЦНС плодов и новорожденных. Нарушения мозгового кровообращения представляют собой собирательную группу различных патологических процессов и нозологических единиц, выделяемых на основе их морфологической сущности, а не ведущего этиологического фактора. Их можно подразделить на 2 основные группы — кровоизлияния и инфаркты (ишемические поражения).

Рассматриваемые ниже основные формы нарушения мозгового кровообращения нередко сочетаются, причем частота сочетанных дисциркуляторных поражений возрастает при уменьшении гестационного возраста, а также массы тела плодов и новорожденных при рождении. В наших наблюдениях у плодов, умерших в интранатальном периоде, и новорожденных частота сочетанных поражений составляет 50,8%.

## Кровоизлияния

**Субдуральное кровоизлияние (СДК).** По данным разных авторов, частота СДК составляет 27,4—54,5% от всех внутричерепных кровоизлияний. В проведенных нами исследованиях на невыборочном материале интранатально умерших плодов и новорожденных СДК выявлены в 25,6% случаев, причем наиболее часто у плодов (40,6%) и у новорожденных, умерших в первые сутки (32,8%). У новорожденных, умерших в последующие дни после рождения, частота СДК постепенно снижается. Большинство авторов указывают, что СДК чаще встречаются у доношенных плодов и новорожденных [Friede R., 1975; Rorke L., 1982, и др.]. На исследуемом нами материале частота СДК возрастала с увеличением массы тела плодов и новорожденных при рождении. Кроме того, частота СДК при тазовом предлежании в 2—3 раза выше, чем при головном. Это обусловлено тем, что тазовые предлежания весьма неблагоприятны для плода вследствие более частых родовых травм черепа.

Ведущей причиной СДК является родовая травма черепа, а основным источником — разрыв намета мозжечка (76,8%). К другим причинам СДК травматического генеза относятся разрывы: серповидного отростка, вен («мостовых»), проходящих между головным мозгом и синусами (верхним сагиттальным и поперечным), верхних мозжечковых вен, впадающих в поперечный и прямой синусы, притоков вены Галена, разрыв синусов (при переломах костей черепа, разрыв затылочного синуса при затылочном остеодиастазе, распространение разрывов тентория и серпа на синусы). Наблюдаются и сочетанные причины СДК. В целом можно выделить 4 основных механизма или пути развития СДК: 1) родовая травма, сопровождающаяся разрывами намета мозжечка, вен и т. д.; 2) гнойный менингит, ведущий к разъеданию (аррозии) стенки сосуда и прорыву крови в субарахноидальное и субдуральное пространство; 3) внутрижелудочковое кровоизлияние с перемещением крови в мозжечково-луковичную цистерну мозга и последующим ее прорывом в заднюю черепную ямку; 4) субарахноидальная гематома, ведущая к разрыву паутинной оболочки и СДК. Знание данных механизмов позволит не отождествлять СДК с родовой травмой.

В зависимости от локализации излившейся крови СДК разделяют: на 1) супратенториальные, 2) субтенториальные и 3) супрасубтенториальные. Вместе с тем СДК могут быть односторонними и двусторонними. Топография СДК зависит от источника кровотечения. При разрывах намета мозжечка кровоизлияние часто локализуется супрасубтенториально. Если разрывается только верхний листок намета мозжечка, то кровь может скапливаться лишь супратенториально. Субтенториальные кровоизлияния возникают при разрывах вен мозжечка, притоков вены Галена, синусов, а также при выходе крови из

IV желудочка мозга. При разрывах серпа кровь располагается в межполушарной щели. При разрывах поверхностных мозговых вен возникают «конвекситальные» и «базально-конвекситальные» кровоизлияния, причем чаще односторонние. Излившаяся кровь обычно сохраняется жидкой около недели. В наших исследованиях в 40% случаев СДК были односторонними, располагаясь преимущественно супратенториально, чаще слева, чем справа, — над мозжечковым наметом, в средних черепных ямках, окутывая затылочные отделы мозга и иногда переходя на конвекситальные поверхности полушарий. При тазовом предлежании преобладают двусторонние СДК, а при головном — односторонние.

СДК нередко сочетаются с лептоменингеальными кровоизлияниями полушарий мозга (42,4% случаев), кровоизлиянием в мозжечок (18,4%), эпидуральным (19,2%) и субдуральным (17,6% случаев) кровоизлияниями спинного мозга и другими поражениями. Микроскопически в большинстве случаев СДК определяются ишемические изменения нейронов коры, гиппокампа, покрышки моста, зубчатых ядер мозжечка и ядер продолговатого мозга. В белом веществе мозга больших полушарий обнаруживаются венозное полнокровие, стазы, периваскулярный отек, гипертрофия и пролиферация астроцитов.

Генез смерти плодов и новорожденных связан со сдавлением и смещением под влиянием СДК жизненно важных отделов ствола мозга, ишемическим поражением нейронов дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга, что приводит к нарушениям дыхания и остановке сердца. Массивное СДК может осложниться инфарктом подлежащего вещества мозга. Небольшие гематомы у выживших детей резорбируются, а более крупные подвергаются организации вследствие прорастания в них соединительной ткани и капилляров с последующим превращением в костную ткань.

**Лептоменингеальные кровоизлияния (ЛМК)** представляют собой кровоизлияния в *leptomeninx* — две мозговые оболочки, включающие паутинную (*arachnoidea*) и мягкую (*pia matter*). Поэтому к ЛМК относятся субарахноидальные, субпиальные и смешанные кровоизлияния. К сожалению, до сих пор такие ЛМК нередко называют субарахноидальными кровоизлияниями (САК), хотя у новорожденных, особенно у недоношенных детей, кровь может изливаться лишь субпиально.

**Частота.** ЛМК являются наиболее частым поражением из всех внутричерепных кровоизлияний, составляя, по данным разных авторов, 40—65%. У недоношенных детей частота ЛМК достигает 70—80%. В наших наблюдениях ЛМК встречались у 35,6% интранатально умерших плодов и новорожденных. Наиболее часто ЛМК выявляются у новорожденных, умерших в первые 24 ч после рождения (51,1%), а у умерших в последующие дни частота ЛМК постепенно снижается до 10%. Чем меньше масса тела новорожденного, тем чаще отмечается ЛМК.

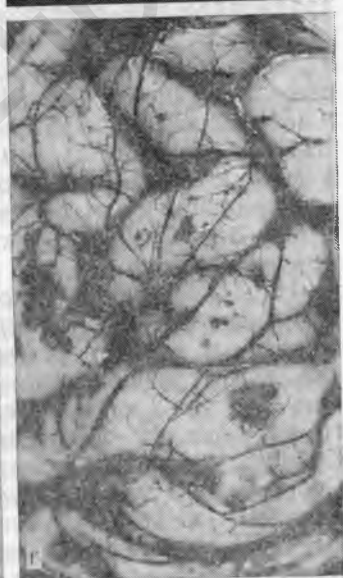
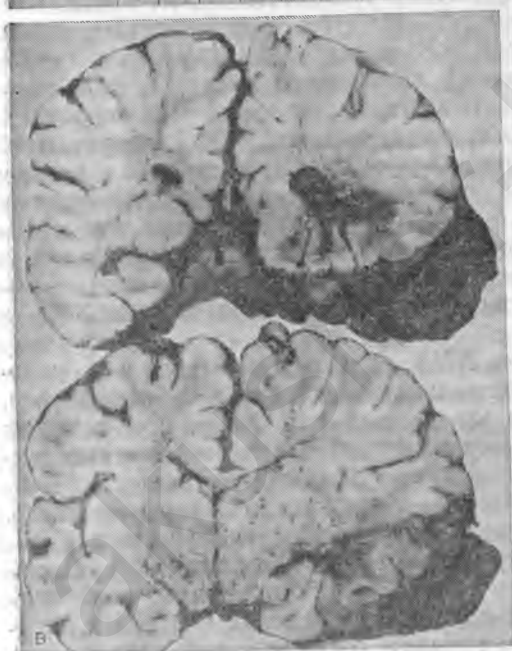
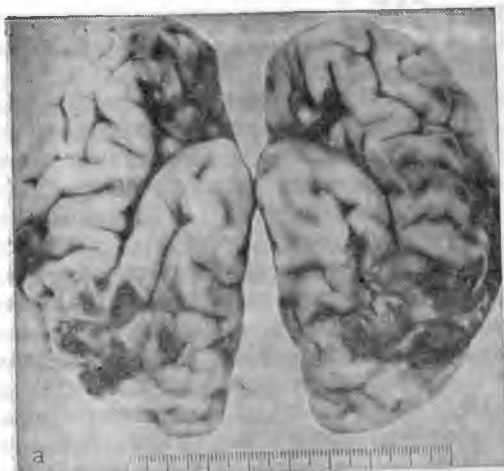
Частота ЛМК минимальна при массе тела 3500—3999 г (11,9%), однако у крупных плодов и новорожденных с массой тела 4000 г и более она возрастает до 21,6%.

Основными причинами ЛМК являются асфиксия и родовая травма. В то же время в происхождении ЛМК имеют значение характер конфигурации головки плода, степень венозного застоя при сдавлении синусов и натяжении вен, величина внутричерепного давления, нарушения гемокоагуляции, незрелость сосудистой системы, незавершенность редукции первичной капиллярной сети и др. Существуют 4 основных механизма ЛМК: 1) диапедез эритроцитов из мелких лептоменингеальных сосудов; 2) разрыв вен внутри субарахноидального пространства (притоков поверхностных мозговых вен); 3) разрыв мелких сосудов между паутинной оболочкой и веществом мозга; 4) перемещение крови под паутинную оболочку из желудочковой системы или прорыв крови под мягкую (сосудистую) оболочку при внутримозговых кровоизлияниях (вторичные ЛМК).

С учетом морфологии и патогенеза можно выделить 5 основных видов ЛМК; 1) диапедезные в бороздах без четких границ; 2) точечные; 3) пятнистые; 4) крупноочаговые; 5) гематомы (рис. 34, а, б, в, г). Кроме того, в зависимости от расположения ЛМК можно классифицировать на односторонние и двусторонние (симметричные и асимметричные), от степени распространения — на локализованные и генерализованные, от локализации излившейся крови — на субарахноидальные, субпальные (СПК) и смешанные.

Наиболее частым видом ЛМК является диапедезное кровоизлияние в бороздах без четких границ. Оно обычно бывает субарахноидальным и наблюдается преимущественно у глубоко недоношенных детей. Иногда в глубине борозд выявляются СПК, но они, как правило, распространяются по поверхности извилин. ЛМК такого вида чаще локализуются в теменно-затылочных областях конвексимальных поверхностей полушарий мозга и в латеральной (силвиевой) борозде, реже — на основании височных долей. Они не имеют четких границ, переходят из одной борозды в другую. Их патогенез, по-видимому, связан с обычно присутствующим венозным застоем поверхностных вен мозга. При этом создаются условия для повышенной проницаемости и диапедеза эритроцитов.

Точечные кровоизлияния иногда сопутствуют другим видам ЛМК, но могут наблюдаться и как единственное поражение. Они часто локализуются в области концевых разветвлений поверхностных вен мозга на поверхности извилин и относятся к СПК. Вероятно, точечные СПК образуются в результате диапедеза эритроцитов из отдельных корковых или медуллярно-корковых вен в местах их впадения в сосудистую сеть мягкой мозговой оболочки. Они могут возникать и при диапедезе эритроцитов из капилляров собственно мягкой оболочки мозга, причем под данную оболочку. Вместе с тем иног-



34. Лептоменингеальные кровоизлияния (ЛМК) полушарий головного мозга. а — двусторонние генерализованные субниальные кровоизлияния; паутинная и мягкая оболочки удалены; б — диapedезные кровоизлияния в бороздах правого полушария; в — субарахноидальная гематома правой височной и затылочной долей (на фронтальных срезах мозга); г — точечные и пятнистые ЛМК.



да точечные ЛМК относятся к САК. Такие кровоизлияния могут иметь различные размеры (до 2 мм в диаметре) и выступать на поверхности полушарий в виде мелких узелков.

Пятнистые ЛМК обычно локализуются на вершинах извилин, имеют четкие границы, но могут распространяться и в глубину борозд, переходя на другие извилины. По величине они варьируют от мелко- до крупнопятнистых, располагаются преимущественно на конвекситальных поверхностях полушарий, причем чаще в теменных областях мозга. Эти кровоизлияния могут быть как одиночными, так и множественными или генерализованными. При снятии оболочек мозга они остаются на поверхности извилин, чем подтверждается их субпиальная локализация. Между точечными и пятнистыми ЛМК нет резкой границы, что свидетельствует о схожести их патогенеза. Вместе с тем в генезе пятнистых СПК, по-видимому, может играть роль смещение мягкой мозговой оболочки при конфигурации головки плода в родах [Schmidt H., 1965]. Пятнистые ЛМК иногда могут быть субарахноидальными, особенно у доношенных детей.

Крупноочаговые ЛМК чаще односторонние и с субарахноидальной локализацией излившейся крови. К ним относятся кровоизлияния, захватывающие несколько извилин и слегка выступающие над поверхностью мозга. Они встречаются реже описанных выше ЛМК, причем преимущественно у плодов и новорожденных с родовой травмой. Патогенез крупноочаговых ЛМК может быть связан с разрывом поверхностных вен мозга в субарахноидальном пространстве недалеко от их выхода в субдуральное пространство, аррозией стенок сосудов при менингите и др. Возможна также трансформация пятнистых ЛМК в крупноочаговые.

Наиболее редким видом ЛМК являются гематомы, которые могут быть как субарахноидальными, так и субпиальными. К ним мы относим такие крупноочаговые ЛМК, при которых толщина излившейся крови превышает 0,5 см и может достигать 3—4 см. Гематомы сдавливают подлежащее вещество мозга, нарушая его кровоснабжение и приводя к инфарктам мозга. Субарахноидальные гематомы могут также осложняться СДК. Субпиальные гематомы усугубляются внутримозговым кровоизлиянием. Гематомы обычно бывают односторонними, локализуются в височных и теменно-затылочных отделах мозга. Их патогенез, вероятно, связан с разрывом сосудов в субарахноидальном пространстве или между мягкой мозговой оболочкой и веществом мозга.

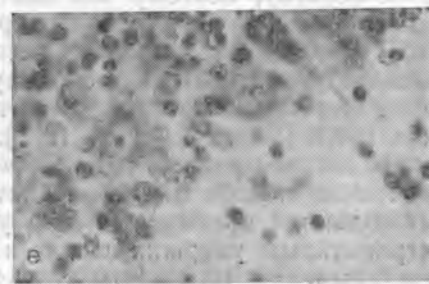
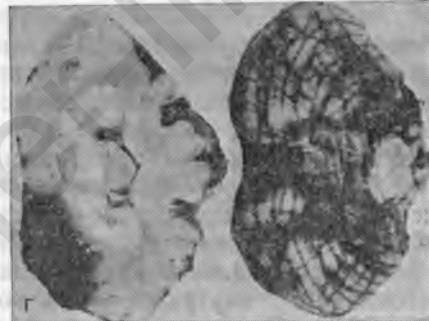
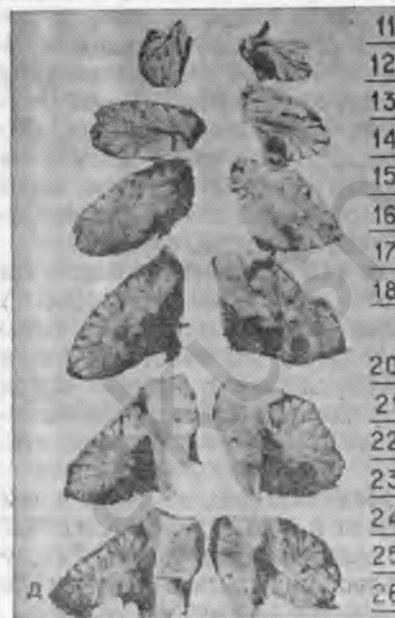
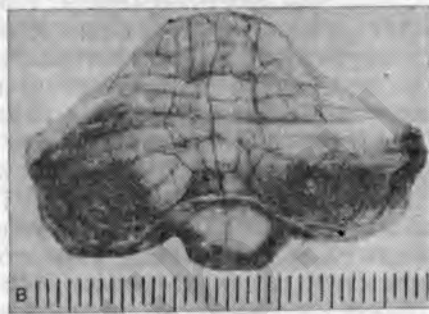
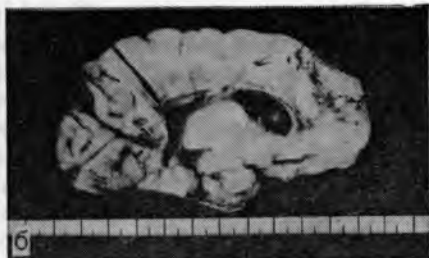
При микроскопическом исследовании в коре и субкортикальном белом веществе мозга под ЛМК выявляются дисциркуляторные изменения в виде отека, стазов и отдельных периваскулярных кровоизлияний. У недоношенных плодов и новорожденных над молекулярным слоем иногда обнаруживается слой незрелых зародышевых клеток, являющийся нормальным для развивающегося мозга. При крупноочаговых и генерализован-

ных ЛМК определяются ишемические и тяжелые изменения отдельных нейронов коры, очаги субкортикальной лейкомаляции, пролиферация и гипертрофия астроцитов белого вещества мозга. Поражения коры и белого вещества мозга под ЛМК можно объяснить, в частности, тем, что рассматриваемые кровоизлияния ведут к вазоспазму и снижению регионального мозгового кровотока, доказанных экспериментально [Umansky F. et al., 1983].

Клиническое и танатогенетическое значение ЛМК зависит от их вида, распространенности, топографии и др. Небольшие САК могут рассасываться и клинически не проявляться. В то же время крупноочаговые и генерализованные ЛМК ведут к повышению внутричерепного давления, нарушениям церебро- и гемодинамики, вызывая вторичные поражения головного мозга. В соответствии с Международной классификацией болезней и причин смерти (МКБ) САК можно рассматривать как основное заболевание и причину смерти. Представляется, что в качестве таковых могут выступать крупноочаговые ЛМК, гематомы, а также генерализованные пятнистые ЛМК. Одиночные точечные, пятнистые и диапедезные в бороздах ЛМК чаще всего представляют собой фоновую или сочетанную патологию, а также осложнения или проявления других заболеваний (например, родовой травмы). Скопления крови в субарахноидальном пространстве вокруг моста могут приводить к гидроцефалии: при ее рассасывании и пролиферации макрофагов мозговые оболочки утолщаются, закрывая отверстия Лушки и Мажанди, что нарушает выход цереброспинальной жидкости из IV желудочка мозга. Гидроцефалия может развиваться также вследствие нарушений циркуляции цереброспинальной жидкости на конвексимальных поверхностях полушарий мозга и его адсорбции.

**Субэпендимальное кровоизлияние (СЭК)** является основным источником **внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК)** (рис. 35, а, б), поэтому эти две формы нарушения мозгового кровообращения целесообразно рассматривать вместе. J. Volpe (1981) в качестве разновидности поражения головного мозга выделяет «перивентрикулярно-внутрижелудочковое кровоизлияние». Некоторые авторы рассматривают СЭК как первую степень ВЖК [Papile L. et al., 1978].

По данным разных авторов, в исследованиях на секционном материале частота ВЖК колеблется от 8,5 до 44%. СЭК и ВЖК наблюдаются преимущественно у недоношенных детей. Так, у интранатально умерших плодов и новорожденных с массой тела при рождении 1000—1499 г частота ВЖК составляет 24,6%, при 1500—1999 г — 22%, при 2000—2499 г — 11,6%, при 2500—2999 г — 1,8%, при 4000 г и больше — 5,4%. Особенно часто ВЖК обнаруживают у 65—85% новорожденных с массой тела менее 1500 г, подвергавшихся интенсивной терапии. При ультразвуковом сканировании в реальном масштабе времени СЭК и ВЖК у глубоко недоношенных детей выявляются с частотой



35. Субэпендимальное кровоизлияние (СЭК), внутрижелудочковое (ВЖК) кровоизлияние в мозжечок (ИЖК).

а — ВЖК с выходом крови в мозжечково-луковичную цистерну мозга; б — массивное СЭК в области головки левого хвостатого ядра; в — субарахноидальные ИЖК в области полулунных долек; г — кровоизлияние в IV желудочек с распространением крови по субарахноидальному пространству мозжечка, моста и продолговатого мозга, а также с прорывом крови в вещество правого полушария мозжечка в области его нижней поверхности; д — внутримозжечковое ИЖК; е — ишемические изменения грушевидных нейроцитов при ИЖК. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

31—60%. В наших наблюдениях на секционном материале ВЖК наиболее часто обнаруживаются у новорожденных, умерших на 2-й (21,8%) и 3-й (20%) день жизни (у плодов, умерших в родах, частота ВЖК составляет 4,4%), что коррелирует с данными о преимущественно постнатальном их возникновении. По мнению Р. Emerson и соавт. (1977), большинство ВЖК возникает между 10-м и 36-м часом жизни, а по J. Lagache (1981) — между 15-м и 48-м часом после рождения.

В этиологии и патогенезе СЭК и ВЖК играют роль осложнения родов (стремительные роды, отслойка плаценты и др.), заболевания и состояния плода и новорожденного (асфиксия, пневмопатии, особенно гиалиновая, апноэ, введение гиперосмолярных растворов и др.), которые сопровождаются значительными колебаниями артериального давления, повышением венозного давления, гипоксией, гиперкапнией, гиперацидемией, повышением внутричерепного давления, дефектами гемокоагуляции и другими нарушениями. Важнейшим предрасполагающим фактором СЭК и ВЖК являются малый гестационный возраст, обуславливающий наличие широкого субэпендимального матрикса, относительно более широкой артерии Гебнера (медиальная стриарная ветвь передней мозговой артерии), которая снабжает кровью матрикс над головкой хвостатого ядра, более интенсивный кровоток через подкорковые образования, чем корковые участки мозга, высокая фибринолитическая активность матрикса, незрелость ауторегуляции мозгового кровообращения, низкий уровень факторов свертываемости крови и т. д. СЭК, по-видимому, возникают в результате разрыва незрелых капилляров зародышевого матрикса, стенка которых подвергается повышенному давлению вследствие максимального расширения артериол (под действием гипоксии и гиперкапнии), усиления мозгового кровотока, венозного застоя, а также повреждается под действием различных факторов. Могут разрываться и стенки вен, имеющих «капиллярное» строение (состоящие из одного слоя эндотелия).

Источниками ВЖК являются: 1) СЭК (в 80—90% случаев); 2) сосудистые сплетения боковых желудочков (преимущественно у доношенных детей); 3) внутримозговые кровоизлияния, прорывающиеся в боковые желудочки мозга. При кровоизлияниях и инфарктах мозжечка может иметь место прорыв крови в IV желудочек. СЭК в большинстве случаев локализуются в области головки хвостатого ядра, чаще в бороздке между хвостатым ядром и зрительным бугром на уровне межжелудочкового отверстия. Здесь зародышевый матрикс в виде «эмбрионального возвышения» наиболее широкий и исчезает позднее, чем в других отделах. При гестационном возрасте 24 нед и меньше СЭК нередко локализуются в области тел хвостатых ядер. СЭК чаще бывают билатеральными (56,4%), но в случаях односторонних кровоизлияний располагаются преимущественно слева. СЭК распространяются не только в боковые желу-

дочки, но иногда и в перивентрикулярное белое вещество. Чрезвычайно редко СЭК прорываются в хвостатое ядро и зрительный бугор.

ВЖК чаще бывают билатеральными. При вскрытии боковых желудочков обнаруживается жидкая кровь в смеси с цереброспинальной жидкостью или/и сгустки крови различных размеров. В запущенных случаях содержимое обычно расширенных желудочков представлено мутной жидкостью с коричневатыми хлопьями, покрывающими эпендиму. Можно выделить следующие морфологические варианты ВЖК: 1) без расширения боковых желудочков; 2) с расширением боковых желудочков; 3) в сочетании с поражениями паренхимы мозга — перивентрикулярной лейкомаляцией, геморрагическими инфарктами и перивентрикулярными внутримозговыми кровоизлияниями. Эти виды отражают стадии развития ВЖК. При первом варианте кровь обычно заполняет только боковые желудочки, причем часто частично и с одной стороны. При втором варианте ВЖК массивные сгустки крови имеют вид слепков боковых желудочков, приобретающих цилиндрическую форму, а кровь распространяется в III и IV желудочки мозга. Затем кровь заполняет мозжечково-луковичную цистерну мозга и может распространяться в субарахноидальное пространство полушарий и червя мозжечка, продолговатого мозга, моста, а также полушарий мозга. При разрыве паутинной оболочки кровь может проникать в субдуральное пространство задней черепной ямки. Такие массивные ВЖК нередко (22,5%) сочетаются с поражениями паренхимы мозга.

Микроскопически при СЭК определяется деструкция ткани матрикса, представленного в основном двумя типами малодифференцированных клеток — с мелкими гиперхромными ядрами и более крупными ядрами с рыхло расположенным хроматином; цитоплазма клеток почти неразличима. Наблюдается набухание эндотелиоцитов капилляров. Эпендимоциты набухают или, наоборот, сморщиваются; их реснички деформируются и десквамируются. При ВЖК обнаруживаются выраженный венозный застой перивентрикулярных участков белого вещества мозга, отек, стазы, периваскулярные кровоизлияния, десквамация хориоидального и эпендимального эпителия. При втором и третьем вариантах ВЖК наблюдаются ишемические изменения ядер ствола мозга и мозжечка.

Согласно IX пересмотру МКБ (1977 г.), ВЖК может рассматриваться как нозологическая единица, основное заболевание и ведущая причина смерти. Однако прогноз зависит от величины кровоизлияний, осложнений и сопутствующих поражений ЦНС. Наиболее тяжелый прогноз наблюдается при втором и третьем варианте ВЖК. Механизм смерти объясняется развитием острой гидроцефалии, сдавлением ствола мозга и поражением его центров, а также дыхательными нарушениями. В танатогенезе имеет значение сопутствующая патология лег-

ких, прежде всего пневмопатии [Когой Т. Ф., 1982]. ВЖК и пневмопатии могут выступать в качестве конкурирующих заболеваний.

Осложнениями СЭК и ВЖК являются внутримозговые, субарахноидальные (вторичные) и субдуральные кровоизлияния, кровоизлияния в мозжечок, перивентрикулярная лейкомаляция, острая и хроническая гидроцефалия, а также субэпендимальные и внутримозговые кисты. Острая гидроцефалия обусловлена закупоркой и нарушениями тока цереброспинальной жидкости на уровне межжелудочковых отверстий Монро и водопровода мозга, а хроническая — облитерацией отверстий Лушки и Мажанди, а также водопровода мозга.

**Кровоизлияние в мозжечок (КМ)** обнаруживается преимущественно у недоношенных детей. Частота КМ зависит от массы тела плодов и новорожденных при рождении: наиболее часто они наблюдаются при малой и большой массе новорожденного. У интранатально умерших плодов КМ выявляется редко — в 5,5% случаев, но у новорожденных, умерших в первые дни жизни, она возрастает от 11,6% (в 1-й день) до 17,7% (на 3-й день). Частота КМ при тазовом предлежании выше, чем при головном.

В этиологии и патогенезе играют роль родовая травма, асфиксия плода, пневмопатии, септические эмболы, венозный застой, масочный наркоз, тромбоз вен и др. Морфология КМ зависит от их причин и механизмов (рис. 35, в, г, д). Можно выделить следующие виды КМ: 1) обусловленные давлением мозжечкового намета на верхнюю поверхность полушарий мозжечка и сдавлением при этом сосудов; 2) обусловленные застоем крови в венах мозжечка вследствие нарушения венозного оттока из головного мозга и синусов; 3) осложнения ВЖК [Власюк В. В., 1983]. К 1-му виду относятся КМ, локализующиеся в области четырехугольных долек мозжечка, — односторонние и двусторонние, субарахноидальные и внутримозжечковые. Такие КМ возникают при различных давлениях на затылочную кость, подвижная чешуя которой может выдавливать мозжечок в сторону отверстия мозжечковой палатки. Ко 2-му виду КМ относятся САК, располагающиеся билатерально в области верхних и нижних полулунных долек, а также в области червя. При КМ 3-го вида имеется выход крови из IV желудочка в мозжечково-луковичную цистерну с последующим ее перемещением на полушария и червь мозжечка. Могут наблюдаться комбинации указанных видов КМ. Субарахноидальные КМ обычно сочетаются с кровоизлияниями в ткань мозжечка, которые могут быть как петехиальными, так и более крупными, захватывающими чаще центральную часть извилин. При микроскопическом исследовании в областях КМ обнаруживаются ишемические изменения грушевидных невроцитов (рис. 35, е) и участки их выпадения, которые при беременности 30 нед уже должны иметь место в полушариях мозжечка. В белом веществе

мозжечка наблюдается пролиферация астроцитов, появляются амебоидные астроциты. При внутримозговых и нередко при субарахноидальных КМ наблюдаются ишемические изменения, гиперхроматоз и сморщивание нейронов зубчатых ядер. При КМ преимущественно 1-го и 3-го вида выявляются ишемические изменения нейронов ядер моста и продолговатого мозга.

КМ может привести к смерти, особенно при массивных поражениях, сопровождающихся прорывом крови в вещество мозжечка, что связано с поражением стволовых образований мозга. Последствиями КМ у выживших детей могут быть постгеморрагическая гидроцефалия, атрофия коры мозжечка, глиоз белого вещества, рубцовые сморщивания и кисты.

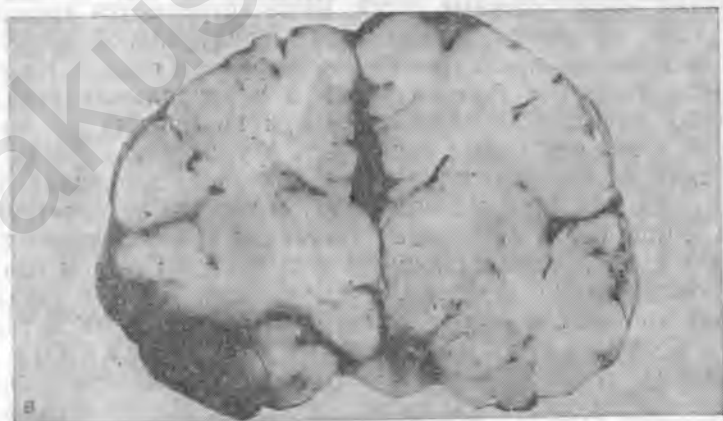
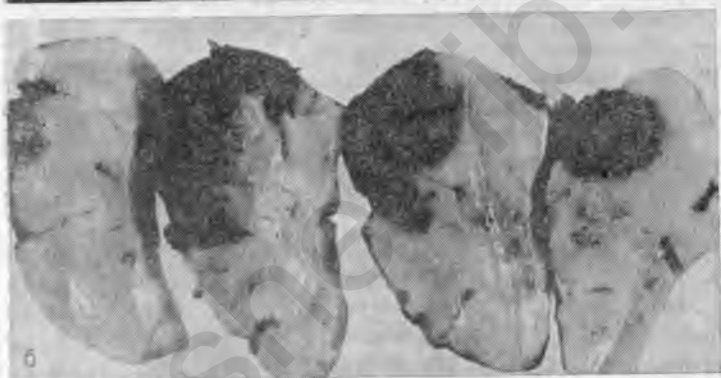
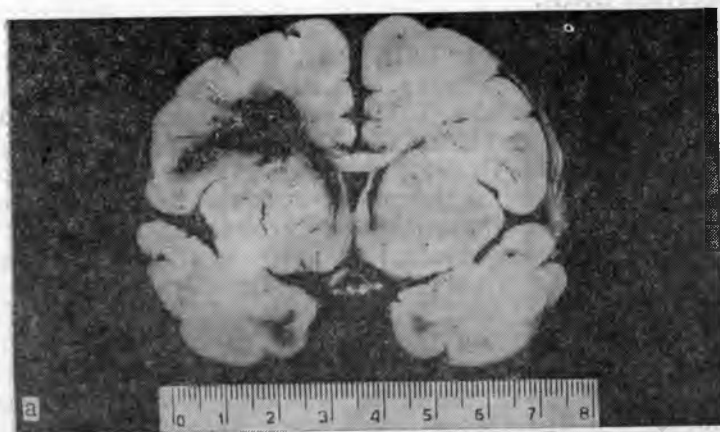
**Внутримозговое (интрацеребральное) кровоизлияние (ВМК).** ВМК у детей, как и у взрослых, можно разделить на 2 типа — гематомы и геморрагические пропитывания. Их частота, по данным разных авторов, составляет 1,2—9,2%. В этиологии и патогенезе ВМК играют роль асфиксия, родовая травма, нарушения гемокоагуляции, тромбоз сосудов, сепсис и др.

Во-первых, ВМК может быть так называемым основным очагом, патогенетически связанным с травматическим повреждением сосудов (при сдавлениях и смещениях мозга в процессе конфигурации головки), нарушениями системы свертываемости крови (при гемолитической болезни, ДВС-синдроме, тромбоцитопении), васкулитом при инфекциях, подъемами артериального давления и др.

Во-вторых, ВМК может быть результатом прорыва крови в вещество мозга при СПК и СЭК с образованием «субпиально-внутримозговых» и «субэпендимально-внутримозговых» кровоизлияний. Однако при морфологическом исследовании нередко бывает трудно определить, где первоначально возникло кровоизлияние — в веществе мозга, субпиально или субэпендимально.

В-третьих, ВМК может быть осложнением ишемических инфарктов мозга [Колтовер А. Н. и др., 1975]. С патогенезом, по-видимому, связана та особенность ВМК у новорожденных, что они локализуются преимущественно в белом веществе больших полушарий. У взрослых ВМК наблюдались чаще всего в области подкорковых узлов.

С учетом топографических особенностей целесообразно выделять 2 вида ВМК (рис. 36, а, б, в): 1) субкортикально-корковое; 2) перивентрикулярное. Первый вид ВМК обнаруживается у доношенных и недоношенных новорожденных преимущественно при родовой травме. Такие ВМК обычно бывают односторонними, чаще располагаются в затылочных и теменных долях мозга, нередко переходя в субпиальные гематомы. В отдельных случаях ВМК могут распространяться на перивентрикулярное белое вещество и в боковые желудочки мозга. При перивентрикулярных ВМК, наблюдаемых преимущественно у недоношенных детей, кровоизлияния (чаще гематомы) располагаются в пери-



**36. Внутримозговое кровоизлияние (ВМК).**

а — перивентрикулярное ВМК в прорыве крови в боковой желудочек мозга; б — субкортикально-корковое ВМК; в — субдурально-внутримозговое кровоизлияние левой височной области.



вентрикулярных зонах боковых желудочков мозга и могут осложняться ВЖК.

При микроскопическом исследовании в перифокальной зоне субкортикально-корковых ВМК определяются выраженный отек, участки кровоизлияний и пропитывания мозговой ткани плазмой, гиалиновые тромбы, набухание, кариорексис и ишемические изменения кортикальных нейронов, гипертрофия и пролиферация астроцитов. При перивентрикулярных ВМК в перифокальной зоне на фоне нарушений микроциркуляции могут выявляться очаги перивентрикулярной лейкомаляции.

ВМК представляет тяжелое и часто смертельное поражение головного мозга. Крупные гематомы ведут к повышению внутричерепного давления, дислокации мозга и сдавлению ствола. Обширные ВМК, осложняющиеся ВЖК и субпиальными гематомами, могут выступать в качестве основной причины смерти. У выживших новорожденных развиваются детский церебральный паралич и отмечается психическое недоразвитие. К поздним осложнениям ВМК относятся атрофия мозга, образование кистозных полостей и порэнцефалия.

**Другие кровоизлияния.** Описаны единичные случаи кровоизлияний в области базальных ганглиев, зрительного бугра, ножек мозга, нижних бугорков четверохолмия, моста, олив и других образований (например, при гемолитической болезни). Они обычно бывают петехиальными или типа геморрагического пропитывания.

Частота эпидуральных кровоизлияний в спинномозговой канал, по данным разных авторов, колеблется в пределах 10—85%. Это связано с разными подходами к их диагностике. Отдельные пятнистые и точечные кровоизлияния в клетчатку обнаруживаются при большинстве вскрытий, особенно у недоношенных новорожденных детей. Реже встречаются кровоизлияния типа кровяного пропитывания эпидуральной клетчатки, располагающиеся преимущественно в грудном отделе. Их генез, вероятно, связан с застоем крови в эпидуральных венах, не имеющих клапанов, возникающим при повышении давления в верхней и нижней полых венах и v. azygos как в родах (при колебании внутригрудного и внутрибрюшного давлений), так и после рождения (при пневмопатиях, сердечной недостаточности и т. д.). Еще реже выявляются массивные кровоизлияния в виде сгустков крови, располагающихся в шейном и грудном отделах. Их происхождение, вероятно, в большинстве случаев связано с родовой травмой, и они могут играть важную роль в танато-генезе. Субдуральные и субарахноидальные кровоизлияния лучше обнаруживаются после фиксации спинного мозга с последующим удалением оболочек. Их происхождение, в частности, может быть связано с перемещением крови при СДК и ВЖК в заднюю черепную ямку. При разрушении ткани мозжечка (при родовой травме) вместе с кровью могут перемещаться и кусочки мозга. Диапедезные кровоизлияния в веще-

ство спинного мозга обнаруживаются в 10% вскрытий [Lagroche J., 1977]; их генез может быть связан с гипоксией, микротравмой и др. Кровоизлияние в центральный канал может сочетаться с кровоизлиянием в вещество спинного мозга или являться результатом перемещения крови при ВЖК. Кровоизлияния в спинномозговой канал и вещество спинного мозга нередко сочетаются с ишемическими поражениями нейронов.

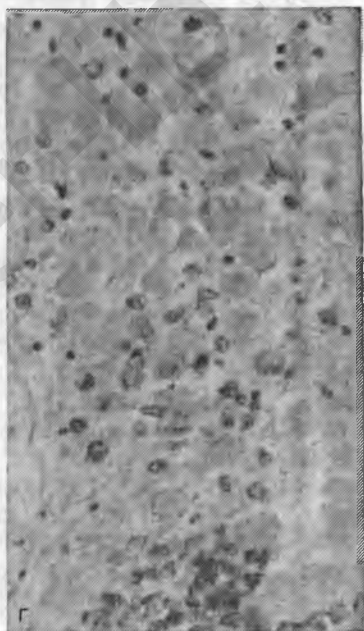
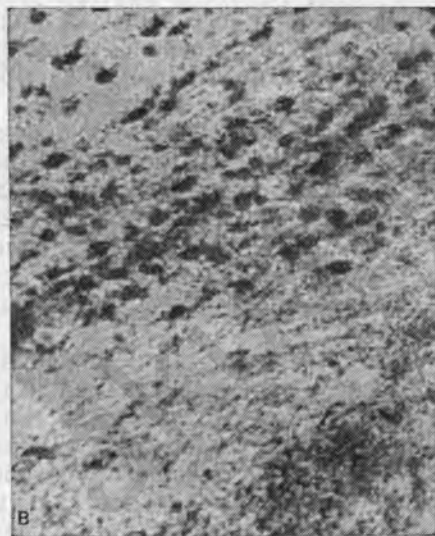
## Инфаркты

Морфология и терминология инфарктов ЦНС у детей, умерших в перинатальном периоде, изучены мало. Одни авторы их вообще не выделяют, а другие относят, например, к гипоксическо-ишемическим поражениям [Volpe J., 1981] или к гипоксической (аноксической) энцефалопатии. Трудности выделения чисто гипоксических поражений ЦНС связаны с тем, что гипоксия (асфиксия) обычно сочетается с циркуляторными нарушениями и ишемией вещества мозга.

**Перивентрикулярная лейкомаляция (ПЛ)** («ишемические некрозы», «энцефалодистрофия», «коагуляционные некрозы», «перивентрикулярные инфаркты» и др.). ПЛ характеризуется возникновением ишемических инфарктов белого вещества полушарий головного мозга, локализующихся в перивентрикулярных областях боковых желудочков. При исследовании невыборочного материала умерших новорожденных ПЛ отмечается с частотой 19,5% [Власюк В. В. и др., 1981]. Значительно реже ПЛ отмечается у мертворожденных, умерших в родах. ПЛ обнаруживается преимущественно у недоношенных детей, среди которых наиболее подвержены данному поражению новорожденные с массой тела при рождении 1500—2499 г, прожившие более 3—5 дней, у которых были родовая травма, пневмония или сепсис. С наибольшей частотой ПЛ выявляется у новорожденных, умерших на 6—8-й день жизни.

Этиология ПЛ связана с приступами апноэ после рождения, пневмопатиями, пневмониями, сепсисом, родовой травмой и др. В патогенезе ПЛ большое значение имеет артериальная гипотония, сопровождающаяся гипоперфузией перивентрикулярных областей боковых желудочков мозга — зон смежного кровообращения между вентрикулофугальными и вентрикулопетальными артериальными ветвями. Другими патогенетическими факторами являются венозный застой, гипоксия, тромбоз сосудов белого вещества мозга и др.

Патологоанатомически очаги ПЛ представляют собой фокусы коагуляционного или колликвационного (значительно реже, в основном у доношенных) некроза вокруг боковых желудочков полушарий мозга (рис. 37, а). Диаметр очагов в большинстве случаев составляет 0,2—0,3 см, располагаются они преимущественно на расстоянии 0,3—0,6 см от эпендимы боковых желу-



### 37. Перивентрикулярная лейкомаляция (ПЛ).

а — очаги ПЛ в области латерального угла центральной части левого бокового желудочка мозга; б — край очага ПЛ; на периферии определяется функцинофильная зона (ШИК; реакция с докраской гематоксилином.  $\times 90$ ); в — пролиферация астроцитов вокруг очага ПЛ (сверху) (импрегнация по Кахалю в модификации Малик.  $\times 250$ ); г — аксональные шары на периферии очага ПЛ (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$ ).

дочков. Цвет очагов белый, серо-белый, желтоватый (при окрашивании некротических масс билирубином). Иногда на периферии очагов ПЛ выявляется белый ободок коагуляционного некроза, окаймляющий центральную часть колликвационного некроза сероватого цвета. Очаги ПЛ хорошо заметны на фоне обычно имеющегося венозного застоя, имеют плотную консистенцию. В большинстве случаев очаги ПЛ располагаются билатерально и в симметричных отделах головного мозга, наиболее часто в начальных отделах задних рогов боковых желудочков.

Очаги ПЛ проходят три стадии развития: 1) некроз; 2) резорбция; 3) формирование глиозного рубца или кисты [Власюк В. В., Туманов В. П., 1985]. Эти стадии по некоторым общим признакам соответствуют стадиям инфарктов мозга (рис. 37, б, в, г). В 1-й стадии наблюдается некроз клеток глии, накопление продуктов распада и клеточного детрита, фрагментация и глыбчатый распад аксонов, образование аксональных шаров (рис. 37, б, г). Во 2-й стадии обнаруживается астроцитарная (рис. 37, в) и макрофагальная реакция с образованием зернистых шаров. В 3-й стадии пролиферируют астроциты с формированием глиозного рубца или кисты. В краевой зоне очагов ПЛ и в белом веществе мозга вне очагов можно наблюдать дегенерирующие аксоны, окрашивающиеся гематоксилином, или так называемые базофильные волокна, которые следует дифференцировать от мицелия грибов. Базофильные волокна фрагментируются, а затем фагоцитируются, однако могут долго сохраняться в очагах ПЛ. Проведенные нами исследования показали, что к имеющимся очагам ПЛ могут присоединяться новые (например, при новых приступах апноэ) и процесс может прогрессировать.

ПЛ представляют собой морфологический субстрат большой группы детских церебральных параличей. Она чаще является осложнением различных заболеваний (пневмоний, сепсиса и др.), фоновым процессом или может входить в состав сочетанного поражения ЦНС. Осложнениями ПЛ являются кровоизлияния в очаги, ведущие к ВМК, а также нагноение очагов.

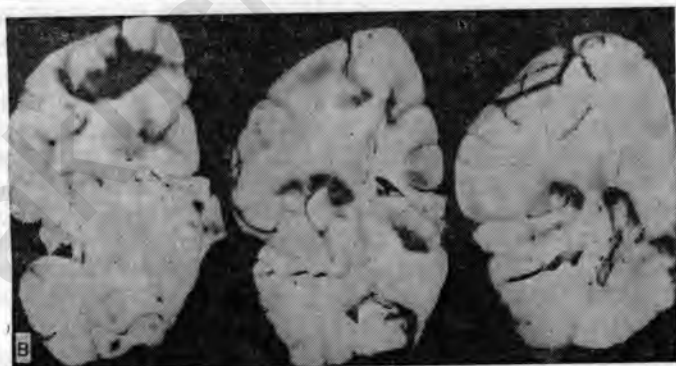
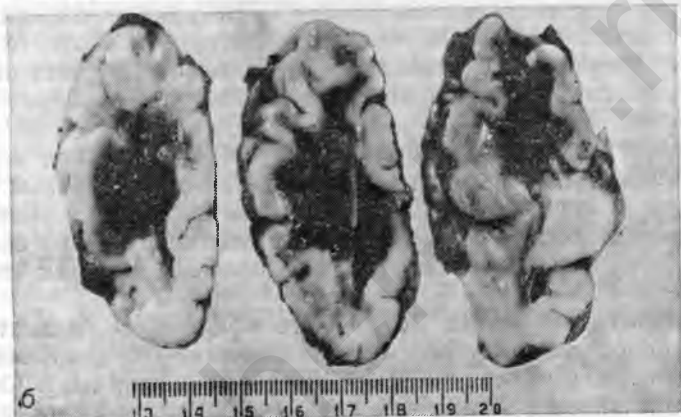
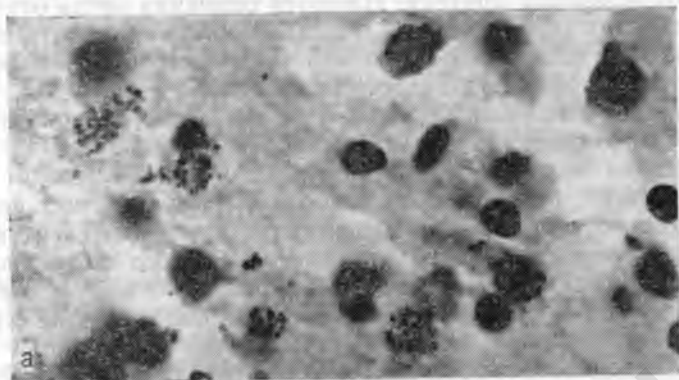
**Субкортикальная лейкомаляция (СЛ)** — инфаркты субкортикального белого вещества полушарий мозга, которые могут быть полными и неполными (чаще). Некрозы преимущественно колликвационные. СЛ встречается значительно реже ПЛ, морфологически изучена мало и большинство авторов, изучающих поражения ЦНС, ее не выделяют. Очаги СЛ иногда обнаруживаются в области ЛМК. Сочетание ПЛ с СЛ называют «комплексной ПЛ» [Günnet M., 1979].

**Перивентрикулярный геморрагический (венозный) инфаркт (ПГИ)** («распространенное красное размягчение», «геморрагическая перивентрикулярная лейкомаляция») — представляет собой своеобразную разновидность инфарктов белого вещества полушарий головного мозга, при котором преимущественно в перивентрикулярных областях обнаруживаются обширные участки

дряблой ткани темно-красного цвета (рис. 38, а). Микроскопически определяются многочисленные кровоизлияния, нередко вокруг тромбов мелких сосудов, чередующиеся с участками отека и некротически измененной мозговой ткани. По периферии таких поражений могут выявляться очаги ПЛ. В перифокальных участках белого вещества мозга обнаруживаются выраженные расстройства микроциркуляции и пролиферация астроцитов; могут выявляться зернистые шары. ПГИ встречается преимущественно у недоношенных детей с гестационным возрастом до 35 нед. По А. Towbin (1970), такие инфаркты возникают при стазе-тромбозе в системе внутренних мозговых вен. ПГИ в отличие от ВМК бывает билатеральным, симметричным и в большей или меньшей степени вовлекает все доли мозга. Процесс изредка распространяется на весь полуовальный центр, захватывая субкортикальное белое вещество — «массивное билатеральное геморрагическое размягчение полуовального центра».

**Инфаркты (некрозы) коры** полушарий головного мозга наблюдаются преимущественно у доношенных детей, что связано у них с более активной дифференцировкой, высоким уровнем обмена и лучшим кровоснабжением коры, чем у недоношенных. Ишемические инфаркты коры (кортикальные некрозы) возникают у детей, родившихся в асфиксии, и при осложненных родах (длительном 2-м периоде, наложении акушерских щипцов, выпадении пуповины и др.). Для таких инфарктов, нередко сочетающихся с некрозами различных образований серого вещества мозга, характерны: четкая граница между бледной корой и резко застойным субкортикальным белым веществом («эффект ленты»), а также более выраженные изменения в глубине борозд [Laggoche J., 1977]. Описанные поражения L. Rorke (1982) называет «мозговыми некрозами», считая, что они располагаются в пограничных зонах между ветвями основных мозговых артерий. Микроскопически в областях инфарктов наблюдаются уменьшение числа нервных клеток, пикноз ядер и ацидофилия цитоплазмы нейронов, явления кариорексиса (рис. 38, а), пролиферация глии и капилляров. Кортикальный некроз может быть ламинарным или пятнистым. Вследствие размягчений коры и субкортикального белого вещества могут развиваться кружевоподобные или сотовидные повреждения («кистозный кортикальный инфаркт»), а также склероз извилин, улегирия и микрогирия. Подобные поражения наблюдали в эксперименте на плодах обезьян при спровоцированной парциальной асфиксии.

Смешанные инфаркты полушарий головного мозга представляют собой сочетание ишемического инфаркта коры и геморрагического инфаркта подлежащего белого вещества. Они могут быть обусловлены закупоркой (тромбоз, эмболия) основных ветвей мозговых артерий (чаще всего средних). Эмболия артерий может быть связана с инфарктами плаценты, катетеризацией сосудов или сердца, отрывом тромбов из пупочной вены



### 38. Инфаркты полушарий головного мозга.

а — карioreксия нейронов коры в области инфаркта (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 900$ ); б — перивентрикулярный геморрагический инфаркт (фронтальные срезы левого полушария мозга); в — геморрагические инфаркты коры и зрительного бугра у доношенного новорожденного, прожившего 36 ч.

**или артериального протока. Имеются описания лишь отдельных случаев данных поражений. Последствиями рассматриваемых инфарктов у выживших детей является кистозная энцефаломалиция, порэнцефалия и гидроцефалия.**

**Геморрагические инфаркты коры и субкортикального белого вещества могут возникать при нарушении венозного оттока в случаях сдавления вен и синусов в родах (рис. 38, б, в), при тромбозе синусов и поверхностных вен мозга. Наиболее часто тромбы выявляются в верхнем сагиттальном синусе, причем в средней его части. Тромбоз поверхностных мозговых вен обычно является вторичным по отношению к тромбозу синусов. Возникающие при этом инфаркты локализуются в областях конвекситальных поверхностей полушарий мозга. Происхождение тромбоза может быть связано с родовой травмой, нарушениями гемокоагуляции, ДВС-синдромом, инфекционными заболеваниями, осложнениями пункции верхнего сагиттального синуса и др. Последствиями рассматриваемых инфарктов являются глиозные рубцы, кисты, лобарный склероз и гидроцефалия.**

**Парасагитальные мозговые повреждения [Volpe J., 1981] представляют собой области двусторонних симметричных некрозов коры и субкортикального белого вещества в пограничных зонах между ветвями передних, средних и задних мозговых артерий, локализующиеся в верхнемедиальных отделах полушарий мозга.**

**Инфаркты мозжечка могут быть обширными, захватывающими целое полушарие, или очаговыми, локализующимися чаще в коре (так называемые листовые инфаркты). Они нередко носят геморрагический характер, располагаются на границе между зонами кровоснабжения верхней и нижней мозжечковых артерий. Очаговые инфаркты могут захватывать кору листов мозжечка или располагаться в глубине извилин. Патогенез инфарктов мозжечка связан со сдавлением его артерий (например, намета мозжечка в процессе родов), повреждением позвоночных артерий, вклиниванием миндалин в большое затылочное отверстие и другими причинами. Микроскопически обнаруживаются кариопикноз и кариорексис нейронов различных слоев коры, пролиферация астроцитов и макрофагов, а также периваскулярные кровоизлияния.**

**Инфаркты базальных ганглиев, зрительных бугров и ствола головного мозга описываются редко. При поражениях ствола мозга инфаркты чаще обнаруживаются в области основания моста, нижних бугорков четверохолмия и нижних олив. Их патогенез связан с тяжелыми циркуляторными осложнениями в связи с шоком и легочно-сердечной недостаточностью, тромбозом основной артерии и другими причинами. Инфаркты спинного мозга могут локализоваться только в области задних столбов белого вещества, например, грудного отдела или передних рогов его шейных сегментов, задних отделов серого вещества,**

захватывать весь поперечник или всю его центральную часть. Причинами инфарктов могут быть родовая травма (при переразгибании головки, кровоизлияния в канал позвоночной артерии и т. д.), тромбоз артерий (например, как осложнение тромбоза аорты после введения растворов в артерию пуповины), венозный стаз, артериальная гипотензия, остановка сердца и др.

## РОДОВАЯ ТРАВМА

**Определение и частота.** Родовая травма (birth trauma англ.; geburtstrauma — нем.) представляет собой разрушение тканей или органов плода в течение родового акта, развивающееся вследствие местного действия на плод механических сил.

В перинатальном периоде могут возникнуть изменения, напоминающие родовую травму по своим клинико-морфологическим проявлениям. К ним относятся кровоизлияния в мозг и его оболочки, под капсулу печени и в другие органы, а также некрозы (инфаркты), образующиеся в связи с гипоксией, геморрагическим диатезом или другими причинами. Для их обозначения в литературе принят термин «родовые повреждения» (birth injury — англ., geburtsschäden — нем.).

Значительные трудности возникают при определении природы таких повреждений, как кровоизлияния в оболочки и вещество головного и спинного мозга. По сводным данным, приведенным W. Kupzer (1966), соотношение травматических и нетравматических кровоизлияний в мозг и его мягкие оболочки составляют 1 : 10. Выделяют также акушерскую травму, которая возникает в результате различных акушерских манипуляций при неправильном ведении родов.

Число случаев родовой травмы в настоящее время снизилось и составляет 3—10%. Такое снижение свидетельствует об улучшении техники ведения родов и реанимации новорожденных, несмотря на увеличение массы тела новорожденных в связи с акселерацией, увеличение среднего возраста матерей, т. е. факторов, способствующих развитию родовой травмы [Bhalla M. et al., 1976]. Травма черепа составляет 97,5% от всех случаев смертельной родовой травмы.

**Этиология.** Родовая травма может возникнуть при несоответствии между размерами таза матери и плодом, особенно его головкой. Со стороны матери причиной несоответствия могут быть сужение таза, опухоли костей таза или шейки матки, ригидность мягких тканей родового канала. Со стороны плода причиной несоответствия может явиться чрезмерно крупная головка (гигантский плод, гидроцефалия, макроцефалия при хондродистрофии), увеличение живота при асците или значительных размерах печени и селезенки. Травмы могут возникнуть при аномалиях предлежания. Так, если при теменном предлежании травму получают 4,1% детей, а при тазовых 14,4%, то при лицевом



вставлении бывает 35,7% травм, а при лобном — 100% [Bhalla M. et al., 1976].

Развитию родовой травмы способствуют острые и хронические заболевания и интоксикации беременной, патологическое течение беременности, а также недоношенность и переношенность плодов. В этих случаях нарушение развития плода выражается, в частности, в недостаточном образовании эластических волокон и незавершенности развития коллагеновых волокон. Стремительные или, наоборот, длительные роды при слабости родовой деятельности, многоплодная беременность также способствуют родовой травме. Гипоксия различного происхождения во время родов, сопровождающаяся венозным застоем, отечностью и разрыхлением тканей, снижает механическую прочность вен и ведет к их разрыву.

**Патогенез** родовой травмы может быть понят при учете биомеханики рождения плода. В процессе родов на плод действуют две силы. Одна из них — давление дна и стенок (тела) матки, которая плотно охватывает плод, выпрямляет его позвоночник и продвигает плод по родовому каналу. Этому способствует напряжение брюшного пресса и диафрагмы роженицы. Другая сила, препятствующая продвижению плода, — сопротивление подлежащим частям плода со стороны мягких и костных частей родового канала. Некоторое значение имеют активные движения самого плода.

При головном предлежании в результате действия описанных выше сил головка, продвигаясь в полости малого таза, совершает поворот («звинчивается в таз») и подвергается конфигурации. Конфигурация заключается в смещении костей черепа относительно друг друга. При этом головка принимает форму, облегчающую прохождение ее по родовому каналу, хотя она почти не уменьшается в объеме. Конфигурация выражена тем интенсивнее, чем значительнее и длительнее действие сил на головку и чем выше смещаемость (растяжимость, эластичность) швов, соединяющих кости черепа. Если конфигурация совершается в определенных пределах и не слишком быстро, растяжение мягких тканей не сопровождается повреждением. В противном случае образуются разрывы швов, переломы костей черепа, разрывы вен. В происхождении наиболее часто встречающейся травмы — разрыва намета мозжечка — главную роль играет упомянутое «звинчивание» головки в полость таза. При этом изменяется взаимное положение правой и левой половин головки и, в частности, пирамид височных костей. В результате происходит перерастяжение натянутого между ними намета мозжечка и его разрыв. Это происходит, в частности, при асинклитических вставлениях головки, в том числе при «физиологическом» асинклитизме [Власюк В. В., 1985]. Некоторое значение имеет увеличение краниокаудального [Kloos K., Vogel M., 1974] и лобно-затылочного [Essbach H., 1961] размеров головки. Происходящее при этом натяжение серпа большого мозга приво-

дит к стягиванию намета мозжечка вверх, травме серпа и двусторонней травме намета. Родовые травмы черепа чаще встречаются у новорожденных с большей массой тела при рождении [Круч А. И., Гуревич П. С. и др., 1986], что свидетельствует о ведущем значении в механизме ее возникновения не гипоксии, а именно повреждения в родах. При тазовых предлежаниях, когда необходимо быстро извлечь плод, вероятность родовой травмы головки в 3 раза выше, чем при головных предлежаниях [Власюк В. В., 1985]. Кроме того, в этих условиях возможна травма органов шеи.

Особого рассмотрения требуют редкие случаи родовой травмы черепа у новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения. Внутричерепные кровоизлияния и другие повреждения имеют при этом не травматическую, а гипоксическую или иную природу. Встречаются и истинные травмы (разрыв намета мозжечка), образовавшиеся в первом периоде родов при вставлении головки еще до проведения кесарева сечения.

В танатогенезе родовой травмы головки наибольшее значение имеет общее расстройство мозгового кровообращения в виде сосудистой дистонии, отека, венозного полнокровия и кровоизлияний. В ограниченном пространстве черепа происходит подъем внутричерепного давления, что резко ухудшает кровообращение и циркуляцию цереброспинальной жидкости, обуславливает дистрофию и гибель нейронов и может привести к «смерти головного мозга» [Людковская И. Г., Попова Л. М., 1978].

**Прижизненность родовой травмы.** Признаком посмертного образования травмы является отсутствие кровоизлияния в ее зоне. Однако наличие кровоизлияния не всегда свидетельствует, что оно произошло при жизни. Дело в том, что плод, погибший внутриутробно, продолжает подвергаться действию родовых сил. Это может привести к его травмированию. Одновременно, несмотря на остановку сердца, продолжается некоторое передвижение крови по сосудам плода в результате действия повышенного давления на его тело при сниженном давлении на рождающуюся головку. Посмертное кровоизлияние возможно, так как в сосудах плода, погибшего при явлениях гипоксии, кровь остается жидкой. Кровоизлияния при родовой травме мертвого плода образуются при травмировании предлежащей части, особенно головки. Нередки, в частности, субдуральные кровоизлияния при посмертном разрыве намета мозжечка. Признаками посмертного характера травмы в этом случае являются небольшие размеры кровоизлияния, располагающегося в области разрыва. При определении прижизненности родовой травмы необходим анализ клинических данных о механизме родов и состоянии плода. Кровоизлияний в область посмертной травмы позвоночника, ключицы и костей конечностей мы не наблюдали.

К родовым травмам относятся следующие.

**Родовая опухоль** развивается на предлежащей части пло-

да — головке, личике, ягодичках или конечностях. Давление на подлежащую часть плода меньше, поэтому в ней развиваются венозное полнокровие, отек и мелкие кровоизлияния в подкожной клетчатке и апоневрозе. Применение вакуум-экстрактора, пулевых щипцов может привести к более массивным кровоизлияниям, особенно под апоневроз черепа. Рассасывается родовая опухоль после рождения обычно уже через 1—2 сут. Лишь в редких случаях длительные циркуляторные нарушения в подлежащей части или выпавшей конечности приводят к некрозу.

**Кефалогематома** представляет собой кровоизлияние под надкостницу плоских костей черепа. Частота ее составляет 1,8—6,8% от всех случаев перинатальной смерти [Kloos K., Vogel M., 1974]. Механизм травмы заключается в смещении кожи вместе с надкостницей и разрыве сосудов при тангенциальном давлении во время перемещения головки по родовому каналу. Имеет значение нарушение системы свертываемости крови. Кровь в кефалогематоме накапливается постепенно и поэтому опухоль, появившись во время или вскоре после рождения, продолжает увеличиваться в течение 1—2 сут.

Кефалогематома располагается на одной или обеих теменных костях, редко на затылочной, лобной, еще реже на височной. Она вмещает 5—150 мл крови, которая долго остается жидкой. В связи с тем что надкостница плотно сращена с костью в области швов, границы кефалогематомы не выходят за пределы пораженной кости. Под кефалогематомой иногда обнаруживается перелом кости, через который возможно сообщение с эпидуральной гематомой.

Следует отличать прижизненную кефалогематому от скопления кровянистой жидкости под надкостницей черепных костей, образовавшегося в процессе рождения мертвого плода, особенно при наличии мацерации. Осложнения кефалогематомы — анемия, желтуха вследствие рассасывания кровоизлияний, нагноение. Кефалогематомы рассасываются долго (месяцы), на их месте может иметь место оссификация.

**Травма костей черепа** возможна в виде переломов, трещин, вдавлений и расхождения швов. Они локализуются на теменных, лобных и затылочных костях, редко на костях основания черепа или лицевой части. Переломы чаще всего имеют радиальное направление по ходу окостенения к центру кости. Травма костей черепа встречается в настоящее время редко — менее 1% от всех случаев смертельной родовой травмы (рис. 39, а).

**Эпидуральные кровоизлияния** образуются при трещинах и переломах костей свода черепа, а также изредка при разрыве средней артерии мозговой оболочки. Твердая мозговая оболочка довольно крепко связана с костями черепа, отслоение ее кровью происходит с трудом. Поэтому эпидуральная гематома свидетельствует о тяжести травмы.

**Разрывы дупликатуры твердой мозговой оболочки и крупных вен** и сопровождающие их субдуральные кровоизлияния явля-



**39. Родовые травмы (препарат Е. Ю. Демидова).**

**а** — черепа: синдром арлекина (цианоз головки и половины туловища) (внешний вид ребенка); **б** — позвоночника: перелом в области  $C_{VII}-T_I$  с кровоизлиянием в окружающие ткани.

ются самыми частыми видами родовой травмы черепа. Разрыв намета мозжечка составляет 80—85% от всех смертельных родовых травм. Он располагается в области средней трети свободного края намета. Разрыв может быть односторонним (чаще слева) или двусторонним. Неполный разрыв касается только верхнего листка дубликатуры твердой мозговой оболочки, при полном разрыве нарушается целостность обоих листков. Субдуральное кровоизлияние при разрыве намета мозжечка локализуется супратенториально, а при полном разрыве — и субтенториально в средней и задних ямках черепа. Субдуральное кровоизлияние в средней черепной ямке образуется также при разрывах нижних мозговых вен, впадающих в поперечный синус. Полный разрыв намета мозжечка может сопровождаться разрывом поперечного синуса, что вызывает особенно сильное кровоизлияние, иногда с разрушением мозжечка. В казуистических случаях это приводит к эмболии тканей мозжечка легочных [Tan K., Hwang W., 1976; Böhm N. et al., 1982] или венечных [Абрикосов А. И., 1947] артерий.

Разрыв серпа твердой мозговой оболочки большого мозга встречается в 2,5—8,1% случаев смертельных родовых травм. При этом обычно не затрагивается край серпа, и разрыв имеет

вид отверстия диаметром 1—4 см. Излившаяся кровь располагается на своде мозга и в верхней продольной щели. Аналогично расположение субдуральных кровоизлияний при разрыве верхних мозговых вен, впадающих в верхний сагиттальный синус, однако в этом случае одновременно наблюдаются и субарахноидальные кровоизлияния. Травматические разрывы верхних и нижних мозговых вен без разрывов намета или серпа твердой мозговой оболочки являются причиной около 10% субдуральных кровоизлияний. Разрыв большой вены мозга (Галена) встречается в 0,6—1% травм. Кровоизлияние в полость черепа при этом бывает особенно массивным и располагается субдурально в продольной щели, на основании полушарий, а также субарахноидально и даже может проникнуть вдоль сосудистых сплетений в желудочки мозга. Врожденные аневризмы большой вены мозга [Schwartz Ph., 1964; Aube M. et al., 1975] способствуют ее травматизации.

Кровь в субдуральной гематоме часто не свертывается. Это не связано с примесью цереброспинальной жидкости, так как она не обладает антитромбиновой и фибринолитической активностью. Субдуральные кровоизлияния в большинстве случаев являются следствием родовой травмы. Тяжесть повреждения при этом столь значительна, что при обширных кровоизлияниях смерть наступает интранатально или вскоре после рождения.

К **родовой травме позвоночника** относят разрывы и растяжения межпозвоночных дисков и связок позвоночника, отрыв тела позвонка от диска, отрыв боковой массы атланта, вывихи, разрывы спинного мозга, его оболочек и корешков.

Частота родовых травм позвоночника невелика [менее 1% от всех летальных травм, по нашим данным, или 2,4%, по данным В. В. Власюка (1985)]. Растяжимость мягких тканей позвоночника, в том числе позвоночной артерии, гораздо выше, чем растяжимость позвоночного столба и его связок. Поэтому тяжелые травмы мягких тканей шеи без травмы позвоночника редки. Перелом позвоночника обычно локализуется в области VI—VII шейных позвонков, I грудного позвонка (рис. 39, б). Повреждение верхних шейных позвонков E. Potter, J. Craig (1976) обнаружили лишь в 2 случаях из 2000 вскрытий умерших в перинатальном периоде. Видимо, это связано со сложностью патологоанатомического обследования этих участков. При прижизненной тяжелой травме позвоночника, особенно его разрывах, образуются массивные кровоизлияния в окружающие ткани, возможны разрывы оболочек и размоложение вещества спинного мозга, выпадающего иногда в плевральную полость.

**Эпидуральные и субдуральные кровоизлияния** в спинномозговой канал описаны выше.

**Травмы и повреждения нервов** могут иметь центральное и периферическое происхождение. Морфологические изменения заключаются в отеке, эндо- и периневральных (чаще) кровоизлияниях. При более интенсивных воздействиях образуются над-

рывы и разрывы нервов с более значительными кровоизлияниями.

Лицевой нерв травмируется при давлении мыса таза роженицы на околоушную область плода, особенно во время затяжных родов, а также при применении щипцов и при переломах височной кости. Гипоксия может вызвать геморрагический инфаркт околоушной железы и повреждение проходящего через нее лицевого нерва. Диафрагмальный нерв травмируется при выведении плечиков в результате пережатия ключицей, а также в тазовых предлежаниях при тракциях с поворотом. Развивается односторонний (чаще слева) паралич диафрагмы, приводящий к нарушению дыхания.

Нервы плечевого сплетения травмируются при переломах ключиц, сильной тяге за ручку или давлении на подмышечную область. В зависимости от локализации травмы различают три вида параличей: верхний (Эрба—Дюшенна), при котором повреждаются в основном нервы, иннервирующие мышцы плеча; нижний (Дежерин-Клюмпке), сопровождающийся нарушением иннервации предплечья и кисти; общий паралич всех нервов плечевого сплетения, развивающийся при повреждении спинного мозга.

**Перелом ключицы** является одной из частых травм костей скелета. Он наблюдается у 0,5—3% всех новорожденных. Образуется перелом у крупных плодов, при преждевременном, до рождения переднего плечика, выведении заднего плечика, при тазовых предлежаниях с запрокидыванием ручек. Способствуют перелому бурная или слабая родовая деятельность, запоздалый или несовершенный поворот плечиков, узкий таз роженицы. Чаще происходит перелом правой ключицы. Обычно это поднадкостничный перелом в средней трети ключицы без смещения.

**Переломы плечевой и бедренной костей** наблюдаются редко, они возникают при низведении ручки при головном или ножки при ягодичном предлежании.

**Родовые травмы внутренних органов** встречаются редко. К ним можно отнести разрыв увеличенной селезенки (например, при ГБН), разрывы желудка и крайне редкие травмы других органов. Подкапсульные гематомы печени и селезенки, иногда сопровождающиеся некрозом и разрывом капсулы и внутрибрюшинным кровотечением, развиваются у крупных детей на фоне асфиксии. Как и кровоизлияния в надпочечники, они имеют гипоксическое, а не травматическое происхождение. J. Meixner (1983) описал травму мошонки с выпадением яичка плода при перинеотомии во время родов в ягодичном предлежании.

**Исходы родовых травм.** Остаточные явления родовых травм черепа (разрывы намета мозжечка и серпа и др.) в проведенных нами наблюдениях встретились в 0,2% из 4780 вскрытий детей, умерших в возрасте до 3 лет. Из всех умерших детей, у которых имелись признаки перинатальных повреждений ЦНС,

признаки родовых травм обнаружены всего у 6,5%. Это показывает, что родовая травма черепа обычно завершается смертью ребенка в остром периоде и не играет существенной роли в происхождении детского церебрального паралича (ДЦП). Гораздо чаще причиной ДЦП являются последствия перинатальной гипоксии, особенно у детей, родившихся недоношенными, а также генетические аномалии, пороки развития, ферментопатии, внутриутробные и послеродовые инфекции и интоксикации, гипогликемия, изоиммунный конфликт и др.

## ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### Классификация. Морфология кроворазрушения

Гемолитические и сходные с ними заболевания составляют значительную часть — не менее 20% патологии перинатального периода. Они классифицируются следующим образом.

К первой группе относятся приобретенные гемолитические состояния — гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) вследствие изоиммунного конфликта между организмами беременной и плода по антигенам системы резус, основным группам крови (ABO) и другим системам. Кроме того, в эту группу входят очень редкие у новорожденных малярия [Wenzel—Simon A. et al., 1977] и интоксикации гемолитическими ядами (свинец, мышьяк и др.).

Ко второй группе относятся наследственные гемолитические заболевания, при которых усиленное кроворазрушение связано с генетическими дефектами эритроцитов — их мембран (микросфероцитоз, эллиптоцитоз и др.), ферментов (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы и др.) или гемоглобина (талассемия, серповидно-клеточная анемия и др.).

К третьей группе относятся заболевания, при которых хотя и не наблюдается усиления кроворазрушения, однако вследствие различных причин (см. ниже) в организме ребенка задерживаются продукты нормального распада эритроцитов, в частности непрямой билирубин. Это приводит к тем же последствиям, что и патологический гемолиз. Причинами подобных процессов могут быть внесосудистое разрушение крови при рассасывании крупных кровоизлияний, врожденная дефектность ферментных систем печени (синдром Криглера—Найяра и др.), временная незрелость этих систем (желтуха недоношенных) или нарушение процессов связывания билирубина (при врожденной микседеме, галактоземии и др.). Инфекционные заболевания могут обусловить поражение печени (и) или привести к усилению кроворазрушения. В результате патология, сходная с таковой при гемолитических процессах, может развиваться в некоторых случаях сепсиса, а также цитомегалии, листериоза, токсоплазмоза, при ветряночной, герпетической инфекции и др.

Условия жизни плода и новорожденного отличаются столь

резко, что один и тот же этиологический фактор приводит в действие разные патогенетические механизмы, причем развиваются совершенно различные патологические процессы, различные синдромы. У плода при гемолизе непрямой билирубин без конъюгации выводится плацентой в организм беременной. Поэтому до токсической концентрации билирубин не накапливается, билирубиновая энцефалопатия не возникает. Главным патогенным агентом является сам процесс патологического крово-разрушения. Он приводит к анемии, а иногда также к развитию тромбогеморрагического синдрома в результате освобождения тромбопластических веществ эритроцитов. В дальнейшем в результате глубокого нарушения функции различных систем плода могут развиваться отечный и кардиопатический синдромы.

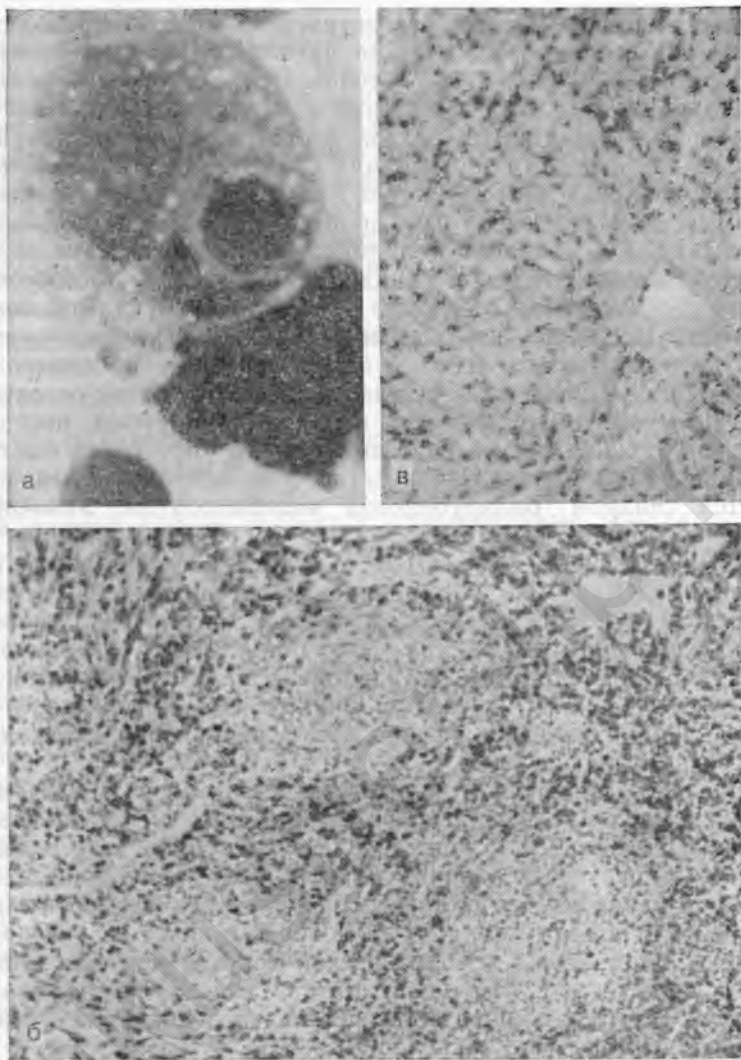
У новорожденного при усилении крово-разрушения основным патогенным агентом становится непрямой билирубин, поскольку печень ребенка не успевает вывести его достаточно быстро. Особенно сильно билирубин действует на нейроны мозга, развивается синдром билирубиновой энцефалопатии. Усиленное выделение билирубина печенью может обусловить холестаза (синдром «сгущения желчи»). В то же время значительно выраженная анемия при билирубиновой энцефалопатии может отсутствовать. Это связано с тем, что при разрушении сравнительно небольшого количества гемоглобина образуется высокотоксичная доза непрямого билирубина. Так, из 10 г/л гемоглобина образуется 615,7 мкмоль/л билирубина. Выраженная же интоксикация и желтуха развиваются уже при 256,6 мкмоль/л билирубина в крови.

Действие различных этиологических факторов у плодов и новорожденных малоспецифично, и разные агенты (изоантитела, врожденный дефект эритроцитов или гемоглобина и др.) могут привести к развитию сходных клинико-морфологических синдромов. У плода может наступить внутриутробная смерть с мацерацией или отечный синдром, у новорожденного — послеродовая желтушная форма гемолитической болезни новорожденных (ГБН). Врожденная желтушная форма ГБН и, возможно, анемическая форма развиваются в фетальном периоде и продолжают в периоде новорожденности.

**Разрушение эритроцитов** в сосудистом русле происходит двумя путями: в цитоплазме фагоцитов (эритрофагоцитоз) или внеклеточно (гемолиз).

Внутриклеточное разрушение эритроцитов путем эритрофагоцитоза осуществляется макрофагальными клетками селезенки (рис. 40, а) и костного мозга, а также лимфатических узлов, печени, частично моноцитами крови [Bernat J., 1983]. Чаще фагоцитируются не целые эритроциты, а их фрагменты. Фрагментация заключается в распаде эритроцитов в кровяном русле на округлые тельца диаметром 0,5—3 мкм, содержащие гемоглобин. Выхода гемоглобина в плазму при этом не происходит. Фрагментация аналогична рексису [Гуревич П. С., 1977].





**40. Внутриклеточное разрушение эритроцитов в перинатальном периоде.**

**а** — селезенка; эритроциты и фрагменты в цитоплазме макрофага (мазок-отпечаток, окраска по Романовскому — Гимзе.  $\times 1100$ ); **б** — селезенка; обильное накопление гемосидерина в макрофагах красной пульпы (реакция Перлса.  $\times 80$ ); **в** — печень; небольшое отложение гемосидерина в гепатоцитах (реакция Перлса.  $\times 80$ ).

При распаде эритроцитов в цитоплазме макрофага накапливается гемосидерин, состоящий из липидов, полисахаридов в различных соотношениях и ферритина, который содержит железо. Ферритин из селезенки транспортируется плазмой крови в печень [Гуревич П. С., 1970; Jacobs A., 1981]. Образующийся при разрушении пигментной части гемоглобина непрямой билирубин

выделяется макрофагом в межклеточную среду, а затем также переносится кровью в печень. Процесс захвата и поглощения эритроцита длится около 10 мин [Захаров Ю. М., Мельников И. Ю., 1984], билирубин появляется в крови через 1 ч после начала разрушения эритроцитов [Rifkind R., 1966].

Морфологическими признаками внутриклеточного разрушения эритроцитов у плодов и новорожденных являются обнаружение макрофагов, поглощающих эритроциты и их фрагменты, и накопление гемосидерина в макрофагах, особенно селезенки, а также костного мозга, лимфатических узлов, и в звездчатых эндотелиоцитах печени (рис. 40, б, в). В цитоплазме макрофагов появляется также липофусцин [Гуревич П. С., 1977].

При внутрисосудистом (внеклеточном) гемолизе эритроциты вначале несколько увеличиваются (набухают) и принимают сферическую форму. При электронномикроскопическом исследовании оболочка их плотная, толщиной 20—40 нм. В строме видны нити разной толщины, содержащиеся, как и оболочка, очень плотные зернышки ферритина диаметром 3—6 нм. В плазму выходит до 90% содержащегося в эритроците гемоглобина, развивается гемоглобинемия. При интенсивном гемолизе свободный гемоглобин окрашивает интиму сосудов и кожу в бронзовый цвет. Уровень его в крови превышает норму (норма  $150,0 \pm 87,0$  г/л) в 5—20 раз и более.

Гемоглобин в комплексе с гаптоглобином захватывается печеночными клетками и разрушается в них, образующийся гемосидерин накапливается в гепатоцитах [Bunn F., 1972; Muller-Eberhard M., Johnson J., 1975]. При массивном гемолизе свободный гемоглобин может проникать через почечный фильтр в просвет канальцев и в мочу (гемоглобинурия). В канальцах он частично реабсорбируется нефротелием и превращается в гемосидерин. При разрушении нефроцитов гемосидерин может обнаруживаться в моче (гемосидеринурия). Строма гемолизированных эритроцитов разрушается макрофагами [Rifkind R., 1966]. Гемолиз эритроцитов может преимущественно происходить в сосудах некоторых органов, в частности селезенки. При этом железосодержащие продукты распада гемоглобина импрегнируют коллагеновые волокна.

Морфологическими признаками внутрисосудистого гемолиза у плода и новорожденных являются значительный гемосидероз гепатоцитов, импрегнация железосодержащим пигментом волокон капсулы и стромы селезенки или печени. Часто гемосидерин обнаруживается в нефроцитах и просвете извитых канальцев почек. Следы гемосидерина могут выявляться также в эпителии щитовидной, поджелудочной и вилочковой железы и кожи. Кроме того, в некоторых случаях удается окраской по Маллори обнаружить свободный гемоглобин в плазме селезенки и просвете канальцев почек [Гуревич П. С., 1977].

Разрушение эритроцитов при изоиммунном конфликте. У недоношенных плодов, особенно при длитель-

ном течении конфликта, в связи с незрелостью макрофагальной системы и угнетением ее антителами разрушение эритроцитов происходит полностью или главным образом путем внутрисосудистого гемолиза. У доношенных плодов при небольшой длительности конфликта на поверхности эритроцитов происходит фиксация иммуноглобулинов (резус-антител матери) и компонента, что выявляется реакциями Кунса и Гольдвассера — Шепарда [Гуревич П. С. и др., 1984; Ерина С. А. и др., 1986]. Эритроциты с иммунными комплексами фагоцитируются и разрушаются в цитоплазме макрофагов, особенно селезенки и костного мозга, причем каждый макрофаг поглощает десятки эритроцитов.

### Гемолитическая болезнь новорожденных

Гемолитическая болезнь новорожденных вследствие изоиммунного конфликта встречается в виде 5 форм: внутриутробная смерть с мацерацией (фетопатия без отеков и желтухи), отечная, анемическая, врожденная желтушная (желтуха с анемией), послеродовая желтушная (желтуха без анемии). Клинические и морфологические проявления их настолько различны, что их рассматривают как разные заболевания.

Причины возникновения ГБН были выяснены в результате исследований, проведенных в 1940 г. К. Landsteiner и А. Wiener, открывших новый антиген эритроцитов — резус-фактор, и наблюдений Ph. Levine и сотр. (1939, 1941, 1984), показавших, что резус-отрицательная беременная женщина может иммунизироваться резус-антигенами своего плода. В ее организме образуются антитела, которые затем вызывают повреждение плода.

Резус-антигены содержатся не только в эритроцитах, но и в тканях различных органов (печень, почки, селезенка, сердце, надпочечники, желудок и др.) [Косяков П. Н., 1974]. В плазме крови и амниотической жидкости они отсутствуют. Резус-антиген может определяться в крови трупа.

Кроме антигенов группы ресус, иммунизация женщины может быть обусловлена другими антигенами крови, в частности антигенами системы АВ0, Льюис, Даффи, Келл, Кидд, Р, H1-A и некоторыми другими [Schellong G. et al., 1976; Monestier M. et al., 1984].

Доля ГБН в перинатальной смертности составляет от 2% до 6—7%. У 90—93% умерших ГБН вызвана резус-конфликтом, у 7—10% — остальными антигенами.

**Патогенез ГБН.** Из числа женщин с резус-конфликтом около 20% иммунизированы переливаниями несовместимой крови. В 80% иммунизация возникает в результате действия антигенов крови плода. При конфликте по антигенам АВ0 необходимость предварительной иммунизации отпадает, так как  $\alpha$ - или  $\beta$ -агглютинины постоянно имеются в крови.

Проникновение материнских изоантител через плаценту в

организм ребенка изучено недостаточно. Широко распространенное мнение о беспрепятственном проникновении резус-антител через плаценту не соответствует современным представлениям о проницаемости плаценты для крупномолекулярных веществ [Аршавский И. А., 1968; Hemmings W., 1976]. Сам факт возникновения внутриутробного поражения плода, разумеется, свидетельствует о возможности проникновения резус-антител. Но если бы оно совершалось беспрепятственно и непрерывно, то тяжесть поражения плода всегда соответствовала бы титру (концентрации) резус-антител в крови женщины. Однако этого не происходит. Наличие различных форм ГБН тоже неясно, если исходить из концепции о беспрепятственном проникновении резус-антител через плаценту. Эти соображения и морфологические наблюдения, приведенные ниже, позволили нам [Гуревич П. С., 1964, 1970] выдвинуть теорию, согласно которой можно выделить 3 варианта проникновения резус-антител через плаценту.

1. У части женщин в связи с патологией беременности и недостаточностью плаценты резус-антитела проникают в организм плода в течение беременности, но не ранее V месяца [Гуревич П. С., 1970; Садыков Б. Г., Игнатьева Д. П., 1984; Gorman J., 1975], поэтому число врожденных пороков (эмбриопатий) при изоиммунном конфликте не увеличивается [Гуревич П. С., 1965; Шилейко В. А., Вербицкая И. Б., 1975; Dost H., 1963]. Развивается фетопатия — врожденные формы ГБН (рождение мацерированных плодов), отечная и врожденная желтушная. У доношенных плодов ГБН встречается в десятки раз чаще, чем у плодов в гестационном возрасте 5—7 мес. Это свидетельствует об усилении транспорта изоантител через плаценту с приближением родов.

2. В большинстве случаев резус-конфликта антитела через плаценту во время беременности не проникают. Прорыв их осуществляется только во время родов. Развивается неонатопатия — послеродовая желтушная форма ГБН.

3. Иногда антитела вообще не проникают через плаценту, в результате чего у резус-иммунизированной женщины рождается здоровый резус-положительный ребенок.

В случае конфликта по системе АВО развиваются только послеродовая желтушная и анемическая формы ГБН. Это дает основания считать, что  $\alpha$ - и  $\beta$ -агглютинины проникают через плаценту только во время родов.

Действие изоантител на организм ребенка составляет собственно ГБН. Тяжесть ее зависит от количества антител, проникающих через плаценту, а также от реактивности плода, от степени его компенсаторных возможностей, возрастающих в процессе внутриутробного развития и, в частности, от интенсивности его иммунного ответа.

Внутриутробная смерть с мацерацией при изоиммунном конфликте наступает обычно при раннем (V—

VII мес беременности) и достаточно массивном прорыве изоантител через плаценту. Незрелость функциональных систем плода обуславливает быстрое развитие дистрофических и некротических изменений в органах, и плод погибает. В возрасте 8—9 мес к гибели плода приводит действие очень большого количества антител.

Отечная форма ГБН развивается при длительном (повторном) воздействии во время беременности резус-антител в умеренных количествах на незрелый или (реже) на доношенный плод. Основным патогенным агентом являются антитела, действующие на эритроциты и на ткани плода. Разрушение эритроцитов происходит путем внутрисосудистого гемолиза.

В органах развиваются компенсаторно-приспособительные процессы, разнообразие и выраженность которых увеличивается в связи со сроком внутриутробной жизни плода. К ним относятся: эритробластоз печени, морфологические проявления иммунных реакций в лимфоидных органах (в том числе обильное накопление бластов в селезенке и лимфатических узлах и эозинофилия), гиперплазия (увеличение) сердца и эндокринных желез. Эти реакции и выделительная функция плаценты обуславливают довольно длительное (до 2—3 мес) выживание плода, несмотря на продолжающееся (повторное) действие изоантител. Однако компенсаторные возможности плода ограничены. Развиваются дистрофические и некротические процессы, опустошение лимфоидных органов, нарушается развитие легких и почек. Вследствие повреждения стенок сосудов и гипопропротеинемии отеки достигают крайней степени выраженности. Развивается тромбгеморрагический синдром. Анемия прогрессирует в результате гемолиза, геморрагического диатеза и угнетения кроветворения. Смерть отечных плодов наступает чаще в антенн или интранатальном периоде. Плод, родившийся живым, обычно нежизнеспособен.

Анемическая форма ГБН является результатом непродолжительного воздействия на достаточно развитый плод небольшого количества резус-антител в течение беременности, а главным образом во время родов. Вследствие их умеренного воздействия и высоких компенсаторных реакций плода возникающие повреждения невелики. После рождения выявляется гипорегенераторная анемия.

Врожденная желтушная форма ГБН возникает в случаях внутриутробного воздействия антител на достаточно зрелый плод, но декомпенсация приспособительных механизмов не происходит. Плод рождается жизнеспособным, хотя и с явными признаками внутриутробного заболевания. После рождения развивается желтуха, иногда легкая желтуха имеется уже при рождении. Дальнейшая патология связана с интоксикацией непрямым билирубином. Принципиальное отличие данной желтушной формы от послеродовой состоит в том, что эта интоксикация разворачивается при врожденной желтушной форме на

фоне предшествовавшего внутриутробного нарушения. Поэтому почти неизбежны инфекционные осложнения (пневмония, омфалит, сепсис или др.).

Послеродовая желтушная форма ГБН возникает при хорошей барьерной функции плаценты в течение беременности. Развитие плода происходит нормально. Резус-антитела проникают через плаценту лишь во время родов. Поэтому клиника заболевания разворачивается через несколько часов или даже на 2—3-и сутки после рождения. Разрушение эритроцитов происходит путем фагоцитоза. Образующийся при этом гемосидерин накапливается в макрофагах, а непрямой билирубин конъюгируется и выводится с желчью. Печень здорового новорожденного выделяет в сутки 20—30 мг билирубина [6—10 мг/кг, по Maisels M. и соавт. (1971), Kogones S. (1981)]. При ГБН в среднем разрушается около 20 г/л гемоглобина [Гофман А. А., Кенжебаева А. К., 1984], т. е. в сутки образуется около 250 мг билирубина. Это увеличивает нагрузку на печень в 10 раз. Желтуха появляется при содержании в крови более 68,4 мкмоль/л непрямого билирубина [Таболин В. А., 1984].

Главным патогенным агентом при послеродовой желтушной форме является непрямой билирубин. Он особенно повреждает клетки мозга, что приводит к билирубиновой энцефалопатии. В то же время резус-антитела вызывают в организме ребенка иммунный ответ. Активация В-системы выражается в образовании иммуноглобулинсинтезирующих пиронинофильных blast в В-зонах лимфатических узлов, селезенки [Гуревич П. С. и др., 1984]. В соответствии с этим достоверно возрастает уровень IgM и IgA в крови ребенка [Андреева Е. И. и др., 1977; Быкова Е. Я. и др., 1983; Гуревич П. С. и др., 1984]. Как известно [Cohen S., Porter R., 1964; Gorman G., 1975; Faulk W., Johnson J., 1983], иммуноглобулины этих классов не проходят через плаценту и образуются в организме плода в ответ на антигенное раздражение. Активация Т-системы приводит к появлению в крови ребенка лимфоцитов-киллеров, «агрессивных» к лимфоцитам крови матери [Найговзина Н. В. и др., 1977]. Следовательно, их генотип отличается от генотипа материнских лимфоцитов, они являются собственными лимфоцитами ребенка, а не материнскими клетками, перешедшими в его организм. Таким образом, патогенез ГБН не аналогичен реакции трансплантат против хозяина [Гуревич П. С. и др., 1984].

В организме новорожденного резус-антитела матери довольно быстро разрушаются. После 7 сут жизни патогенное действие их прекращается. Этим (ограничение гемолиза первыми днями жизни) ГБН вследствие изоиммунного конфликта значительно отличается от других форм гемолиза, встречающихся в периоде новорожденности. Иммунные комплексы в плазме крови новорожденного при желтушной форме ГБН появляются на 2—4-й день, число их невелико, но достоверно выше, чем у



41. Отечная форма ГБН.

а — у недоношенного 7-месячного плода; резкий отек, особенно головки и туловища, асцит, мелкие кровоизлияния в кожу; б — у доношенного плода; отеки умеренные; гиперплазия селезенки, сердца, печени.

здоровых новорожденных [Гуревич П. С. и др., 1984]. Очевидно, что они отражают течение побочных иммунных процессов, таких, например, как реакция иммуноглобулинов матери (не резус-антител) с антигенами плазмы крови плода или взаимодействие IgM и IgA плода с растворимыми антигенами матери (например, резус-антителами), проникшими через плаценту.

**Патологическая анатомия ГБН.** Внутритрубная смерть с мацерацией. Плод имеет выраженные признаки недоношенности и мацерации. Масса органов соответствует возрастной норме, лишь иногда несколько увеличена селезенка. Гистологическое исследование затруднено в связи с аутолизом органов, в печени и поджелудочной железе отек стромы и лизис паренхимы могут создать ложное впечатление цирроза этих органов. Окраска по Перлсу в 75% случаев выявляет в печени большое количество гемосидерина. В отдельных наблюдениях немного гемосидерина содержится в строме селезенки и в тимических тельцах. Иногда имеются очаги эритроblastоза в коре почек, скопление нормобластов и эритроblastов в сосудах легких.

**Отечная форма ГБН.** Плод имеет выраженные признаки незрелости даже при отечной форме у доношенных детей. Резко выражены отеки и водянка полостей (рис. 41, а). В брюш-

ной полости содержится 170—800 мл, в плевральных полостях— по 2—100 мл, в перикарде— по 2—40 мл светлой желтоватой жидкости. Наиболее выражены отеки у 8-месячных плодов, вследствие чего масса тела увеличивается в 1,5—2,5 раза. Чем выше степень доношенности плода, тем слабее у него выражены отеки. У 10-месячных плодов они увеличивают массу тела лишь на 10—20% (рис. 41, б). Мацерация отечных плодов не приводит к существенному изменению степени отеков. Очагов эритроblastоза в коже (синдром «черничного пирога») при ГБН не встречается [Hendricks W., Hu Chung-Hong, 1984]. Признаки геморрагического диатеза отмечаются постоянно, несколько слабее они выражены у доношенных плодов. Возможны крупные кровоизлияния и кровотечения.

Селезенка увеличена в 1,5—13 раз (в среднем в 5 раз) по сравнению с возрастной нормой. Масса ее в отдельных случаях достигает 130 г. Фолликулы отсутствуют, синусы красной пульпы резко расширены («губчатая селезенка»), содержат ядерные формы эритроцитов. Увеличение селезенки происходит в основном вследствие размножения в красной пульпе бластных клеток. Много эозинофилов. В некоторых случаях в цитоплазме макрофагов видны отдельные фрагменты эритроцитов и глыбки гемосидерина. Однако чаще железосодержащий пигмент содержится в волокнах капсулы, трабекул и в цитоплазме мезотелия.

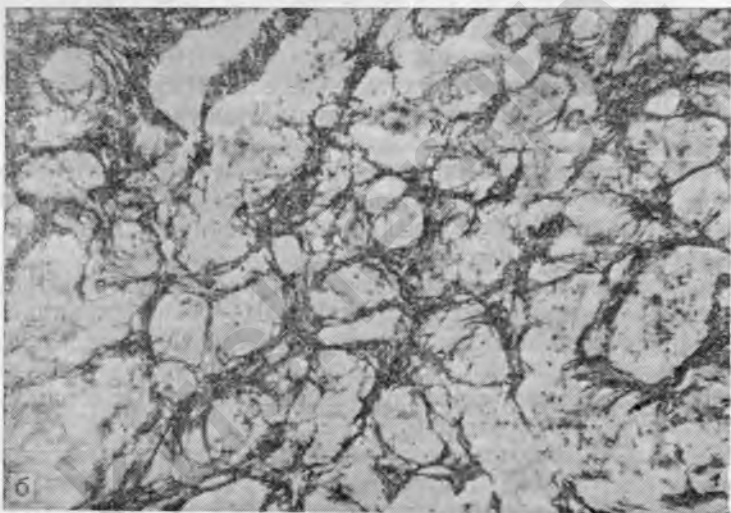
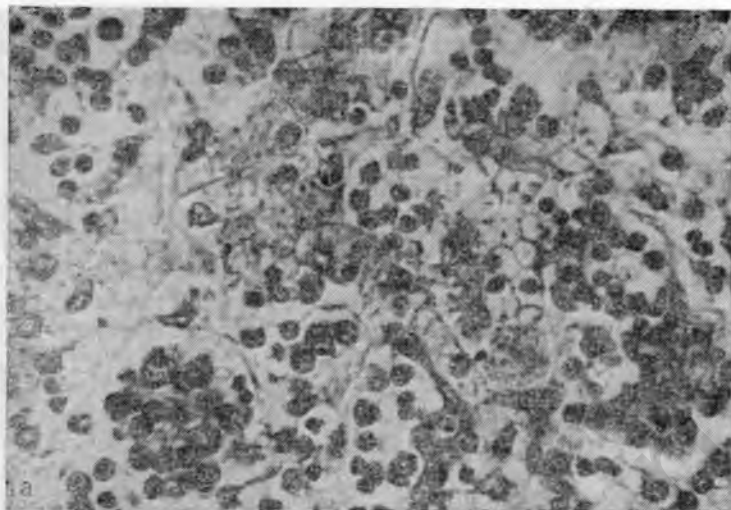
Лимфатические узлы несколько увеличены. У 8—10-месячных плодов в коре, паракортикальной зоне и в мягкотных тяжах видны значительные группы blastов, синусы мозговой зоны расширены.

Вилочковая железа уменьшена в среднем на 50%. Микроскопические изменения соответствуют II—IV фазе акцидентальной трансформации незрелого типа, нередко наблюдается преждевременный жировой метаморфоз. Характерно наличие по периферии долек слоя крупных пиронинофильных blastов, около 10% из которых делятся.

Костный мозг богат клеточными элементами, имеется пролиферация клеток эритроцитарного ряда (до 87% клеток) и эозинофилов (7,5% клеток), нейтрофильный и макрофагальный ростки угнетены.

Печень увеличена в среднем в 2 раза, масса ее достигает 350 г. Печеночные клетки дистрофически изменены, многие некротизированы. Гемосидерин в большом количестве содержится в гепатоцитах; в звездчатых эндотелиоцитах его мало или он отсутствует. Нередко при окраске по Перлсу плазма стенки печеночных и воротной вен приобретает голубой цвет. По Н. Д. Ключкову (1962), в этих участках выявляется ферритин. Эритроblastоз выражен настолько значительно, что дольковая структура становится неясной, много митозов. В междольковой ткани скопления эозинофилов и макрофагальных клеток. В печени в отдельных случаях отечной формы ГБН может





**42. Изменения в печени при отечной форме ГБН.**

а — некроз гепатоцитов; очаги эритробластиоза (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 500$ );  
 б — выраженный фиброз (импрегнация по Футу.  $\times 200$ ).

обильно развиваться соединительная ткань, главным образом внутри долек (рис. 42, а, б). Высокая степень развития соединительной ткани, резкая дистрофия печеночных клеток, перестройка структуры печени позволяют предположить цирроз. Однако плоды, страдающие столь резко выраженной отечной формой ГБН, нежизнеспособны. При других формах ГБН признаки фиброза печени не наблюдаются. Поэтому у детей разви-

тие цирроза печени на почве ранее перенесенной ГБН не представляется возможным.

Сердце в 45,7% случаев увеличено в 1,5—2 раза. Масса его достигает 45 г.

В сосудах различных органов, особенно в микроциркуляторном русле, отмечается мукоидное набухание, иногда фибриноидный некроз стенки и тромбоз просвета. Особенно часто (в 60% случаев) обнаруживается тромбоз мелких сосудов мозга, что приводит к дистрофическим изменениям нейронов.

Легкие часто гипоплазированы [Гуревич П. С., 1964; Chamberlain D., 1977]. Гипоплазия выражается в уменьшении массы легких на 25%, уменьшении числа делений бронхиального дерева и др. Наблюдаются лимфогистиоцитарная инфильтрация перибронхиальной ткани, отек, ателектаз.

Почки гипоплазированы, масса их уменьшена, отмечается широкая зона эмбриональных клубочков даже у доношенных плодов, размеры клубочков также уменьшены. Очаги кровотожения и кровоизлияния располагаются преимущественно в юкстамедуллярной зоне, вследствие чего в ней образуется красноватая полоска шириной в 1—2 мм. В извитых канальцах в 60% случаев содержится гемосидерин, иногда гемоглобин. В половине случаев в нефроцитах петель нефрона имеются пигменты группы липофусцина.

В эндокринных железах наблюдаются морфологические проявления выраженной декомпенсации.

Масса головного мозга не отличается от возрастной нормы. Отмечаются циркуляторные расстройства, небольшие кровоизлияния в области тромбированных сосудов, иногда мелкие некрозы или кисты со скоплениями глиозных клеток. В тканях глаза отек, очаги эритробластоза, макрофаги, содержащие гемосидерин [Силиева Н. Ф., 1985].

Непосредственными причинами смерти при отечной форме ГБН являются тяжелые обменные (дистрофические) нарушения, невозможность дыхания вследствие отека гортани, гидроторакса и незрелости легочной ткани, геморрагический диатез и анемия, разрыв увеличенной селезенки во время родов и др.

Хотя наиболее частой причиной массивного отека плода является изоиммунный конфликт, известно около 50 заболеваний, которые также могут привести к этой патологии. Дородовая диагностика отека в настоящее время возможна при помощи ультразвукового сканирования [Evron S. et al., 1985]. Отек плода часто сочетается с многоводием [Kühl P. et al., 1985]. Летальность составляет 75—98% [Dubos J. et al., 1985]. Главными патогенетическими механизмами отеков плода являются сердечная недостаточность, хроническая тяжелая анемия или гипоальбуминемия.

Врожденная желтушная форма ГБН. Дети, страдающие врожденной желтушной формой ГБН, рождаются живыми, отеки отсутствуют. Геморрагический диатез выражен сла-

бо. Ткани окрашены в лимонно-желтый и шафрановый (красновато-желтый) цвет.

Селезенка увеличена в среднем в 2,7 раза, максимальная масса ее составляет 64 г. Фолликулы уменьшены, реактивных центров в них нет. Выражен эритрофагоцитоз, в макрофагах красной пульпы содержится в очень большом количестве гемосидерин. Иногда в тяжелых случаях волокна капсулы и стромы импрегнированы железосодержащим пигментом. Бластов в красной пульпе немного. Эозинофилы скапливаются вокруг фолликулов.

В корковой и мозговой зоне лимфатических узлов наблюдаются группы бластов, гистиоцитоз синусов с фагоцитозом эритроцитов макрофагами, в цитоплазме которых много липофусцина. Вилочковая железа уменьшена на 25—40% в результате акцидентальной трансформации (II—III, в отдельных случаях IV фаза). Гиперплазия эритроцитарного ростка костного мозга выражена слабо.

Печень увеличена в среднем в 1,4 раза, масса ее достигает 320 г. В печеночных клетках выявляется гликоген и немного гемосидерина. Гигантские многоядерные клетки при ГБН не встречаются. Эритробластоз умеренный. У детей, умерших на 4—6-е сутки болезни, часты желчные стазы («синдром сгущения желчи»). Печень при этом приобретает зеленоватую окраску.

Масса сердца в отдельных случаях превышает возрастную норму на 20—50%. В легких очаговая пневмония, очаги ателектаза, эмфиземы, гиалиновые мембраны, кровоизлияния. Почки иногда гипоплазированы, изредка в эпителии канальцев обнаруживаются следы гемосидерина и липофусцин.

В 80% летальных случаев отмечаются различные инфекционные осложнения.

Послеродовая желтушная форма ГБН. При этом заболевании ведущими являются изменения, связанные с интоксикацией непрямым билирубином. Дети рождаются живыми, доношенными, реже умеренно недоношенными, длина и масса тела, развитие соответствуют возрасту. Мелкие немногочисленные кровоизлияния в кожу, серозные и слизистые оболочки являются у половины умерших детей.

Желтуха интенсивна у всех детей, кроме недоношенных и умерших в течение первых суток. Наиболее значительно окрашиваются клетчатка, особенно подкожная, синовиальная жидкость, кожа и слизистые оболочки, иногда сосочки пирамид почек (билирубиновый «инфаркт»), участки некроза. Менее значительна желтушная окраска остальных органов и тканей. Мозг имеет своеобразное желтушное окрашивание («ядерная желтуха»).

Изменения внутренних органов незначительны. Селезенка увеличена в 1,5—2 раза вследствие полнокровия, максимальная ее масса составляет 28 г. Фолликулы крупные, рыхлые, без реактивных центров, но бласты, в том числе делящиеся, имеют

место. Красная пульпа полнокровна, очень много фрагментов эритроцитов. Цитоплазма макрофагов пропитана гемосидерином, содержит фагоцитированные эритроциты.

Гистиоцитоз синусов лимфатических узлов умеренный. В фолликулах и мякотных шнурах имеются бласты. В вилочковой железе отмечаются II, реже III фаза акцидентальной трансформации. Костный мозг гиперплазирован, эритроцитарный росток составляет 79% клеток, эозинофилов 7,8%, соответственно уменьшено число клеток миелоидного ряда. Имеется большое число (2,2% по сравнению с 0,2% у здоровых детей) макрофагальных клеток, фагоцитирующих эритроциты и окруженных эритробластами (эритробластические островки) [Захаров Ю. М., Мельников И. Ю., 1984].

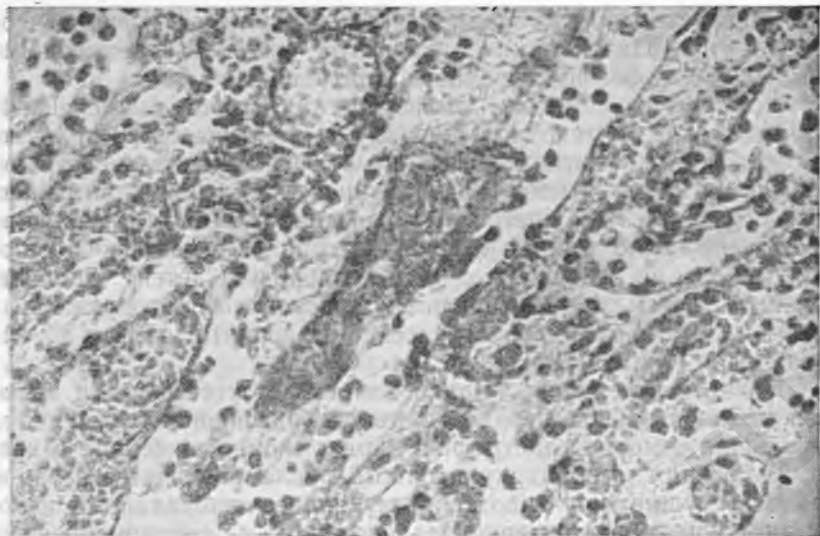
Печень не увеличена. Эритробластоз отсутствует или выражен незначительно. Сердце не увеличено, иногда отмечаются небольшая жировая дистрофия кардиомиоцитов, мелкие некрозы. В сосудах микроциркуляторного русла различных органов пикноз, слушивание эндотелия, мукоидное набухание, в некоторых случаях пролиферация эндотелия и гладкомышечных клеток.

В легких ателектаз, эмфизема, гиалиновые мембраны, иногда окрашенные в желтый цвет [Morgenstern V. et al., 1981]. Почки не изменены, отложения пигментов (в том числе гемосидерина) отсутствуют. В тканях глаза циркуляторные расстройства, небольшие отложения гемосидерина, острое набухание ганглиозных клеток сетчатки [Силиева Н. Ф., 1985].

Максимальная смертность при желтушных формах ГБН отмечается на 3-и сутки жизни. В первые 36 ч после рождения дети чаще умирают от причин, не связанных непосредственно с ГБН, а также от осложнений терапии. Заменные переливания крови (ЗПК) осложняются воздушной эмболией и тромбэмболией [Гуревич П. С., 1968], некротическим энтероколитом, сепсисом [Ларина Т. М., 1980; Novi L., Siimes M., 1985], малярией [Schulman A. et al., 1984]. Внезапная остановка сердца при ЗПК возможна при значительном избытке введенной крови вследствие перегрузки правого желудочка, при переливании несвежей (свыше 48 ч) донорской крови из-за избытка калия и ацидозе или при введении катетера в полость правого желудочка — рефлекторно [Коронес Ш., 1981]. В период от 36 ч до 7 сут наиболее частой причиной смерти является билирубиновая энцефалопатия, иногда осложненная пневмонией, сепсисом, меленой и т. д.

Анемическая форма ГБН сама по себе не приводит к смерти и редко встречается в патологоанатомической практике. Изменения во внутренних органах аналогичны наблюдаемым при послеродовой желтушной форме, за исключением симптомов желтухи.

В отдельных случаях анемической формы умеренный эритробластоз, небольшое увеличение массы селезенки и печени ука-



43. Патоморфология билирубиновой интоксикации почки. Билирубиновый «инфаркт» пирамид; пропитанные билирубином зернистые массы в собирающих канальцах; билирубин в цитоплазме гистиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 300$ .

зывают на возможность внутриутробного повреждения. Изменения плаценты при ГБН описаны выше.

При конфликте по системе АВ0 наблюдаются только послеродовая желтушная и анемическая формы. Особенностью их является интенсивный фагоцитоз эритроцитов звездчатыми эндотелиоцитами печени, в которых скапливается в значительном количестве гемосидерин [Гуревич П. С., 1970]. В крови может иметь место большое количество сфероцитов [Gehrman G., 1969].

Особенности патоморфологии ГБН при конфликтах по другим антигенным системам изучены недостаточно. В описанных в литературе отдельных случаях отмечаются желтушные, отечная, анемическая формы и рождение мертвых мацерированных плодов [Schellong G. et al., 1976].

**Патоморфология билирубиновой интоксикации.** Морфологическими проявлениями интоксикации непрямым билирубином являются мелкие некрозы паренхимы печени и сердца, подкожной клетчатки, яичек, билирубиновый «инфаркт» почечных пирамид, а главным образом билирубиновая энцефалопатия.

Билирубиновый «инфаркт» пирамид почек отмечен в 45% случаев желтушных форм ГБН, а также при других желтухах, если уровень непрямого билирубина в крови превышает 513,1 мкмоль/л. Заболевание проявляется янтарно-желтым окрашиванием сосочков пирамид (рис. 43).

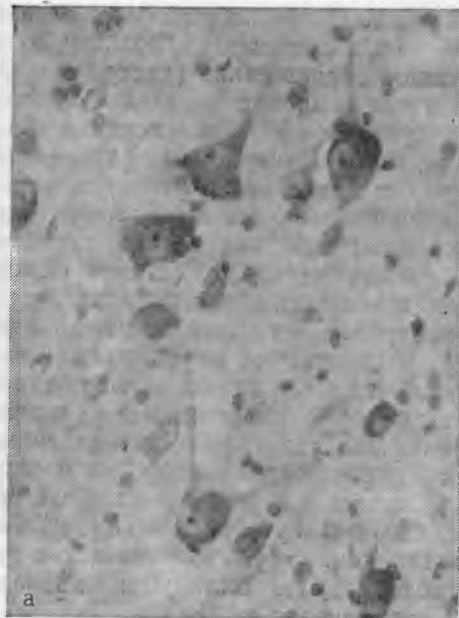
При билирубиновой энцефалопатии мозг отечен, масса его увеличена. У 91% детей, проживших больше 36 ч, имеется прижизненное желтушное окрашивание («ядерная желтуха»), чаще и значительней гиппокамповой извилины, некоторых ядер зрительного бугра, зубчатого ядра и миндалин мозжечка, ядер дна IV желудочка, олив. Центральные ядра (чечевицеобразное, хвостатое ядро и зрительный бугор) и серое вещество спинного мозга окрашиваются реже и слабее. Кора полушарий мозга и мозжечка, эпендима желудочков, цереброспинальная жидкость окрашиваются изредка. Реакцией Шморля в нейронах и стенках мелких сосудов, а также гораздо слабее в клетках глии и миелинизированных волокнах выявляется непрямого билирубин. Следует отметить, что параллелизм между макроскопически обнаруживаемым наличием желтушной окраски определенных ядер и тяжестью повреждения их нейронов имеется не всегда. Ядерная желтуха только определенных областей зависит от плотности расположения нейронов и сосудов и неодинаковой чувствительности нейронов различных образований мозга к непрямому билирубину [Гуревич П. С., 1973]. Большое значение имеют неодинаковые физико-химические характеристики различных отделов мозга. Билирубин вначале повреждает нейроны, а затем окрашивает их.

Степень тяжести повреждения мозга пропорциональна концентрации непрямого билирубина в крови и длительности воздействия билирубина (жизни ребенка) [Гуревич П. С., 1970, 1973] (рис. 44, а, б, в).

Иногда встречается «неядерная желтуха», являющаяся причиной смерти детей от билирубиновой энцефалопатии без желтушного окрашивания ядер ствола мозга. Микроскопические изменения структур головного мозга при этом не отличаются от изменений, наблюдаемых при ядерной желтухе в те же сроки наступления смерти, но выражены они несколько слабее.

По нашим наблюдениям, ядерная желтуха мозга встречается в 2,3% вскрытий умерших в перинатальном периоде, в том числе в 79,6% вследствие ГБН и в 20,4% вследствие других заболеваний. У умерших детей с низкой массой тела при рождении частота билирубиновой энцефалопатии и ядерной желтухи достигает 15,4% [Anbad-Bargmada M., Moossy J., 1984; Polarek K., 1985]. Нейрогистологические изменения в этих случаях не отличаются от описанных выше, но выражены слабее.

Послежелтушная энцефалопатия. Заменное переливание крови не всегда предотвращает послежелтушную энцефалопатию, после него она может возникнуть в 5—10% случаев. При послежелтушной энцефалопатии отмечается значительная потеря нейронов в наиболее поражаемых в остром периоде областях мозга. Исчезают нейроны в III слое коры полушарий. Развивается демиелинизация и глиоз. Сосуды склерозированы.



#### 44. Патоморфология билирубиновой энцефалопатии.

а — мост мозга; ядро круглого канатика; острое набухание нейронов (окраска по Ниссля.  $\times 400$ ); б — гиппокамп; острое набухание, переходящее в тяжелые изменения нейронов, базофильные осадки в аксонах (окраска по Ниссля.  $\times 800$ ); в — гиппокамп; инкрустация синапсов на поверхности измененных нейронов (окраска по Ниссля.  $\times 1000$ ).

Могут также наблюдаться трофические изменения кожи, общая гипотрофия, гипорегенераторная анемия. У детей, перенесших ГБН, в 2,2 раза повышается предрасположенность к общей заболеваемости [Гофман А. А., Кенжебаева А. К., 1984].

### Наследственные гемолитические заболевания

**Гемолитические заболевания, связанные с патологией мембраны эритроцитов.** Наследственный микросфероцитоз («болезнь Минковского — Шоффара») передается по доминантно-аутосомному пути. В основе заболевания лежит патология обмена мембранных белков эритроцитов, приводящая к повышению проницаемости мембран для ионов натрия. Нарушение обменных процессов обуславливает снижение резистентности эритроцитов, сокращение сроков их жизни до 2 нед вместо 3—4 мес в норме. Характерным, но неспецифичным проявлением болезни является микросфероцитоз — наличие в крови шаровидных эритроцитов диаметром 4—8 мкм. Разрушение эритроцитов происходит преимущественно внутриклеточно в селезенке. У новорожденных проявляются особо тяжелые формы болезни Минковского — Шоффара. Возникает желтуха

с непрямым билирубином в крови, что может привести к развитию билирубиновой энцефалопатии. Селезенка увеличена умеренно, фолликулы ее уменьшены, в резко полнокровной красной пульпе происходит массовый фагоцитоз эритроцитов, много сидерофагов. Возможно развитие холестаза (синдром «сгущения желчи»). Типичные для болезни Минковского — Шоффара у взрослых камни желчного пузыря (в основном билирубиновые) у новорожденных не встречаются. Отмечается также гиперплазия эритроцитарного ростка костного мозга и образования очагов экстрамедуллярного кроветворения преимущественно в печени. Анемия выражена незначительно.

Таким образом, морфологическая картина болезни Минковского — Шоффара у новорожденных сходна с таковой при желтушной форме ГБН вследствие изоиммунного конфликта. Описано также рождение мертвых мацерированных плодов.

**Наследственный эллиптоцитоз** (овалоцитоз) — редкое рецессивно наследуемое заболевание, при котором эритроциты имеют овальную форму. Тяжелая гемолитическая желтуха может возникнуть в первые дни жизни ребенка.

**Наследственный стоματοцитоз** — редкое заболевание, при котором эритроциты имеют в центре удлиненное просветление, несколько напоминающее рисунок губ. Симптомы заболеваний — умеренная желтуха, анемия, увеличенная селезенка — связаны с усилением внутриклеточного разрушения стоματοцитов [Идельсон Л. И., 1975].

**Гемолитические заболевания, связанные с патологией ферментов эритроцитов** (несфероцитарные гемолитические анемии). Известно свыше 20 заболеваний, обусловленных врожденной недостаточностью ферментов эритроцитов, что вызывает нарушение в них окислительных (гликолитических) процессов. Эритроцит становится чувствительным к действию различных токсических веществ, к гипоксии или механической травме. В результате развивается внутрисосудистый гемолиз — острый (криз) или хронический [Бойтлер Э., 1981]. Большинство генов ферментов эритроцитов связаны с соматическими хромосомами, а наследование их происходит по рецессивному типу. Только гены глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) и 3-фосфоглицеркиназы связаны с X-хромосомой, а наследование их дефицита происходит по кодоминантному типу.

Дефицит Г-6-ФД широко распространен в странах Средиземноморья, Ближнего Востока, Юго-Восточной Азии, Африки, Латинской Америки, где насчитывается свыше 100 млн носителей данного дефектного гена. В Советском Союзе заболевание встречается в Закавказье, на Северном Кавказе и в Средней Азии, а в виде спорадических случаев и в других районах. Болеют в основном мальчики (3:1) [Fessas P. et al., 1962].

Заболевание обычно проявляется острыми гемолитическими кризами, спровоцированными медикаментами (сульфаниламиды, противомаларийные препараты, викасол, ацетилсалициловая



кислота и др.), содержащимися в воде нитритами, некоторыми бобовыми растениями и рядом других веществ. Наблюдаются также ацидоз, гипоксия, гипогликемия или респираторная вирусная инфекция. У новорожденного гемолиз может возникнуть в результате такого незначительного воздействия, как запах нафталина, обработка медикаментами пуповины или прием лекарств матерью в период кормления или беременности. При дефиците Г-6-ФД снижена активность ферментных систем печени [Melon T. et al., 1976], что также обуславливает накопление в крови непрямого билирубина.

Гемолитические заболевания новорожденных на почве дефицита Г-6-ФД в странах, эндемичных по этой недостаточности, встречаются чаще, чем ГБН, обусловленная изосерологическим конфликтом [Doxiadis S. et al., 1964; Voop W., 1974]. Оба эти заболевания во многом сходны. Дефицит Г-6-ФД может привести к рождению мертвых плодов с мацерацией при позднем выкидыше, к развитию отечной или желтушной форм ГБН. Частым осложнением желтушной формы является билирубиновая энцефалопатия. Характерен длительный гемолиз. Патоморфологические особенности гемолитических заболеваний новорожденных вследствие недостаточности Г-6-ФД связаны с внутрисосудистым гемолизом. В гепатоцитах и почечном эпителии обильное накопление гемосидерина. В эритроцитах характерные тельца Гейнца, хорошо выявляемые окраской мазков крови метиловым фиолетовым или ярким крезидовым голубым.

Дефицит пируваткиназы встречается у населения Советского Союза, в том числе у новорожденных, в виде тяжелой гемолитической желтухи. Кризы возникают самопроизвольно или провоцируются инфекциями. В крови могут появиться эритроциты, сферической, мишеневидной формы, напоминающие ягоды малины. Патоморфологически отмечаются умеренное увеличение селезенки и печени, гиперплазия эритроцитарного ростка костного мозга и другие неспецифические проявления внутрисосудистого гемолиза.

Гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом ферментов эритроцитов, иногда сочетается с нарушениями развития. Так, дефицит глицероальдегидфосфатдегидрогеназы (ГАФД) может быть связан с ихтиозом [Резник Б. Я., Сорока Ю. А., 1972], дефицит фосфофруктокиназы — с миопатией, дефицит гексокиназы — с гликогенозом. Случаи гемолитических состояний у новорожденных описаны также при некоторых других ферментопатиях эритроцитов [Спасибко А. М. и др., 1976].

Гемолитические заболевания, связанные с патологией гемоглобина. Относящиеся к данной группе гемоглобинозы и талассемии являются одним из самых распространенных наследственных заболеваний человека. В Средиземноморье, Африке, Юго-Восточной Азии носителями патологических генов являются до 40% населения. В Советском Союзе гемоглобинозы и талассемии встречаются в Закавказье и Средней Азии, споради-

ческие случаи аномальных гемоглобинозов описаны у населения Европейской части СССР. Нередки сочетания различных видов патологии гемоглобина у одного больного.

Гемоглинозы — наследственные заболевания, связанные с нарушением синтеза глобина — заменой аминокислот в его цепях. В результате образуются патологические, аномальные гемоглобины — HbS, HbC, HbD. Другие аномальные гемоглобины (их известно около 200) описаны лишь в отдельных семьях. Они носят название города, местности, где были выявлены (Hb Zürich, Hb Москва и др.), или фамилии больного. Наследуются гемоглинозы по аутосомно-доминантному типу.

В течение индивидуального развития состав гемоглобина меняется. У эмбрионов до 12 нед имеет место Hb Gower. Затем он заменяется фетальным гемоглобином (HbF). Незадолго до рождения в крови плода появляется HbA (взрослый). В крови новорожденного содержится 60—80% HbF, замена его происходит в течение первого года жизни. В крови взрослых в основном содержится HbA, а также 2—3% HbA<sub>2</sub> и 1—2% HbF.

При гемоглинозах замена аминокислот в молекуле гемоглобина, особенно в области контактов глобина с гемом, приводит к ее неустойчивости, нестабильности и к развитию гемолиза. Кроме этого, в ряде случаев замена аминокислот обуславливает прочную связь аномального гемоглобина с кислородом — метгемоглобинемию, что вызывает хроническую гипоксию с ацидозом.

Наибольшее значение имеет гемоглиноз S (серповидно-клеточная анемия, дрепаноцитоз). Гемоглобин S (HbS) образуется при замене шестой аминокислоты в β-цепи гемоглобина А — вместо глутаминовой кислоты содержится валин. Это приводит к нейтрализации заряда, резко уменьшает растворимость гемоглобина, особенно восстановленного. В бескислородной среде (капилляры, вены) происходит полимеризация молекул HbS, в результате чего эритроцит приобретает вытянутую, серповидную форму. Накопление серповидных эритроцитов в свою очередь увеличивает вязкость крови, уменьшает скорость кровотока. Развивается стаз, еще более усиливающий гипоксию и тем самым образование серповидных эритроцитов. Стаз, тромбоз, инфаркты различных органов играют большую роль в патогенезе заболеваний. В крови, кроме серповидных эритроцитов, имеются мишеневидные эритроциты, нормобласты, эритроциты с тельцами Гейнца. Легкие случаи протекают бессимптомно. Однако чаще развивается гемолитический процесс различной интенсивности. Чрезвычайно высока материнская смертность в связи с возникновением различных осложнений и высокой злокачественностью гемолитических кризов во время беременности. Часты выкидыши, очень велика перинатальная смертность (до 55%) [Morrison J., Wiser W., 1976]. Снижение иммунитета у детей вызывает инфекционные осложнения, в том числе сепсис [Reagson H., O'Brien R., 1976].

Серповидные эритроциты выявляются в перинатальном периоде редко. Это связано с наличием в крови новорожденных фетального гемоглобина (HbF) в большом количестве и низким содержанием патологического HbS. Часть патологоанатомических изменений обусловлена внутрисосудистым гемолизом (желтуха, гемосидероз печени, лимфатических узлов, иногда почек). Другие изменения отражают нарушения кровообращения — стаз, тромбозы, инфаркты с последующим фиброзом. В результате образуются участки склероза селезенки (сидерофиброзные узелки Ганди — Гамна), кортикальный или сосочковый некроз почек, некрозы костей и др. Атрофия фолликулов селезенки и лимфатических узлов является морфологическим субстратом снижения иммунитета.

**Талассемия** — группа наследственных заболеваний, связанных с нарушением синтеза гемоглобина — отсутствием одной из цепей глобина. Нормальный HbF состоит из двух пар цепей, обозначаемых буквами  $\alpha$  и  $\gamma$  ( $\alpha_2\gamma_2$ ); HbA имеет формулу  $\alpha_2\beta_2$ ; HbA<sub>2</sub> —  $\alpha_2\delta_2$ . В связи с прекращением синтеза той или иной цепи выделяют  $\alpha$ -талассемию,  $\beta$ -талассемию,  $\delta$ -талассемию и  $\beta\delta$ -талассемию. Наследуются они по аутосомно-доминантному типу.

Недостаточное образование одной цепи (например,  $\beta$ -цепи при  $\beta$ -талассемии) обуславливает избыток другой цепи (в данном случае  $\alpha$ -цепи). Избыточные цепи связываются с SH-группами мембраны эритроцита, повреждают ее и вызывают усиление внутриклеточного разрушения эритроцитов. Нарушение образования гемоглобина, особенно HbA, в какой-то мере компенсируется усилением синтеза других гемоглобинов. В результате этого у больных содержание HbF увеличивается до 50—90%. Повышается также количество HbA<sub>2</sub>.

Степень тяжести течения заболевания зависит от степени выключения гена. При гомозиготности и, следовательно, полном отсутствии образования одной из цепей заболевание заканчивается смертью в перинатальном периоде или детском возрасте (большая талассемия, болезнь Кули). При гетерозиготности проявления болезни незначительны (малая талассемия, синдром Рьетти — Греппи — Микели) или наблюдаются только скрытые симптомы (минимальная талассемия).

Поражение плода приводит к выкидышу на 16—26-й неделе (внутриутробная смерть с мацерацией) или отечной форме болезни. При этом отмечается асцит (до 750 мл), гепато- и сплено-мегалия в результате эритробластоза и обильного отложения гемосидерина. В крови отмечается большое количество ядерных форм и уродливых эритроцитов. Плацента резко отечна [Eng L., 1962; Varson A., 1982].

У новорожденных в случае смерти во время криза выявляются желтуха, увеличение печени и селезенки, иногда кардио-мегалия. В крови обнаруживаются мишеневидные эритроциты, микроциты, тельца Гейнца. Возможны кровоизлияния в головной мозг. Дети подвержены инфекционным, в том числе сеп-

тическим, заболеваниям [Мухамадиева С. М. и др., 1976; Хакимова С. Х., 1976].

Природа некоторых наследственных заболеваний эритроцитов остается неясной. При инфантильном пикноцитозе в крови новорожденных присутствуют пикноциты — мелкие, интенсивно и неравномерно окрашивающиеся эритроциты с неровными контурами. Их усиленное разрушение может привести к билирубиновой энцефалопатии [Эрман Л. В., Ковалев Ю. Р., 1983]. Пойкилоцитоз у новорожденных сопровождается увеличением печени и селезенки, стойкой (несколько месяцев) гемолитической желтухой, анемией, анизопойкилоцитозом эритроцитов [Gretillat F. et al., 1983]. Для дизэритропоэтической анемии характерно наличие гигантских многоядерных эритробластов в костном мозге [Калиничева В. И., 1983].

Морфологическая диагностика заболеваний, связанных с наследственной патологией эритроцитов, не разработана. Их можно предположительно диагностировать при наличии клинико-морфологической картины ГБН и отсутствии серологических признаков изоммунного конфликта. Изменения эритроцитов неспецифичны. Обосновывает диагноз выявление аномального гемоглобина путем электрофореза или обнаружение дефицита того или иного фермента эритроцитов у ребенка, его родителей или родственников [Идельсон Л. И. и др., 1975; Sexaues Ch. et al., 1976].

## ЖЕЛТУХИ НОВОРОЖДЕННЫХ. КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с современными представлениями о транспорте билирубина желтухи периода новорожденности и детского возраста можно классифицировать следующим образом.

- I. Усиленное образование билирубина при кроворазрушении:*
  - а) ГБН вследствие изоммунного конфликта
  - б) наследственная патология эритроцитов
  - в) рассасывание крупных кровозлияний
  - г) полицитемия вследствие внутриутробной трансфузии от плода к плоду или от беременной к плоду
  - д) желтуха при пилоростенозе
- II. Нарушение захвата билирубина гепатоцитами:*
  - а) врожденная ферментопатия — синдром Жильбера — Лербулле
  - б) приобретенное конкурентное к билирубину действие токсических или лекарственных веществ
- III. Нарушение конъюгации билирубина в гепатоцитах:*
  - а) врожденная ферментопатия — синдром Криглера — Найяра
  - б) «физиологическая» негемолитическая желтуха новорожденных
  - в) преходящая семейная желтуха Люеца — Ариаса — Дрисколла
  - г) желтуха, обусловленная действием конкурентных к билирубину токсических и лекарственных веществ, а также дефицитом моносахаров
  - д) желтуха при гипотиреозе и диабетической фетопатии
- IV. Нарушение выделения прямого билирубина из гепатоцитов:*
  - а) врожденная ферментопатия — синдром Дабина — Джонсона
  - б) желтуха при галактоземии, интолерантности к фруктозе и дефиците α<sub>1</sub>-антитрипсина

#### **V. Нарушение выведения прямого билирубина из печеночной долики и из печени:**

- а) врожденная агенезия или атрезия желчных ходов и протоков
- б) механические желтухи

Кроме того, при некоторых заболеваниях происходит комплексное нарушение транспорта билирубина на различных этапах. К ним относятся гепатиты новорожденных (вирусные, бактериальные, вызванные простейшими) и ГБН, осложненная синдромом «сгущения желчи».

### **Патогенез и патоморфология синдромов, сопровождающихся желтухой**

**Желтуха при рассасывании кровоизлияний** может осложнить кефалогематому, кровоизлияния в полость черепа и в желудочки мозга, в брюшную полость, надпочечники, подкожную клетчатку, а также другие крупные или множественные кровоизлияния. Непрямой билирубин (гематоидин) образуется при этом не только в зоне кровоизлияний. Дефектные эритроциты, попавшие обратно в кровоток (например, из брюшной полости), разрушаются в селезенке, где образуются отложения гемосидерина. Желтуха появляется не ранее 3—4 сут после рождения. Течение ее может быть тяжелым, возможна билирубиновая энцефалопатия.

При **полицитемии**, возникшей в результате фето-фетальной (при монохориальной двуплодной беременности) и фето-материнской трансфузии, избыточная кровь в организме ребенка разрушается главным образом в селезенке и печени, где накапливается гемосидерин. Гипербилирубинемия может достичь высокой степени. Признаки изоиммунного конфликта отсутствуют [Эрман Л. В., Ковалев Ю. Р., 1983]. С усилением гемолиза связывается желтуха при дефиците витамина Е. Она сопровождается гипертромбоцитозом [Oski F., 1981].

**Желтуха при врожденном пилоростенозе** сопровождается прямой гипербилирубинемией (до 342 мкмоль/л). Желтуха развивается на высоте клинических проявлений пилоростеноза, иногда усугубляется на 2—3-й неделе жизни при усилении рвоты и исчезает после реконструктивной операции [Агрейкин В. А., 1965; Григович И. Н., Вальдман А. В., 1979]. Морфологически и по данным холангиографии воспалительные изменения печени и застой желчи отсутствуют. Кроме признаков пилоростеноза, часто наблюдается интенсивное желтушное окрашивание стенки желудка [Крюков В. А. и др., 1985]. По-видимому, большое значение в развитии желтухи при пилоростенозе имеет локальный гемолиз в сосудах желудка в результате механического повреждения эритроцитов при интенсивной перистальтике.

**Синдром Жильбера — Лербулле (семейная гипербилирубинемия)** связан с нарушением функции ферментов, обеспечивающих перенос непрямого билирубина из крови в печеночную клетку

[Berk P. et al., 1970]. Очевидно, при этом происходит в какой-то степени и снижение процессов конъюгации билирубина. Врожденное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, чаще наблюдается у мальчиков или взрослых мужчин. Выявление болезни в периоде новорожденности маловероятно. Морфологические изменения в печени либо отсутствуют (у  $1/4$  больных), либо носят неспецифический характер. Выявляют отложения липофусцина или жировую дистрофию гепатоцитов, гликогеноз их ядер. Звездчатые эндотелиоциты образуют небольшие скопления. При электронной микроскопии обнаруживается уменьшение числа и деформация микроворсинок на синусоидальном полюсе гепатоцитов [Бывшева Е. В., Фетисов В. В., 1976].

**Синдром Криглера — Найяра** — тяжелое заболевание, связанное с врожденным отсутствием ферментов, участвующих в конъюгации билирубина. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Встречается редко. В периоде новорожденности проявляется заболевание тяжелой желтухой, связанной с высоким (до 684 мкмоль/л и более) содержанием непрямого билирубина. Небольшое количество его выделяется железами кишечника, в связи с чем кал окрашен в бледно-желтый цвет. Обычно развивается смертельная билирубиновая энцефалопатия. Описаны случаи, когда больные, несмотря на желтуху, доживают до зрелого возраста.

Некоторые данные, в частности наличие обоих заболеваний в одних и тех же семьях, свидетельствуют о схожести синдромов Жильбера — Лербулле и Криглера — Найяра. Последний, по-видимому, является крайним вариантом первого [Блюгер А. Ю., Крупникова Э. З., 1975].

Печень несколько увеличена лишь в редких случаях. Микроскопически выявляются желчные «тромбы» в канальцах, у некоторых больных наблюдаются небольшой перипортальный фиброз [Crigler J., Najjar V., 1952] или жировая дистрофия гепатоцитов. При электронной микроскопии обнаруживается повреждение мембраны гепатоцитов на синусоидальном полюсе с уменьшением числа микроворсинок и выходом органелл в перикапиллярное пространство. Отмечается также гиперплазия цитоплазматической сети, отложение желчного пигмента в гепатоцитах и эндотелиоцитах [de Brito F. et al., 1966; Minio-Paluello F. et al., 1968]. Липофусцин в гепатоцитах отсутствует. Имеет место ядерная желтуха головного мозга [Huang P., 1970]. Очаги некроза в миокарде и скелетных мышцах, эрозии слизистой оболочки желудка и кишечника связаны с интоксикацией билирубином.

**Преходящая семейная желтуха Люцея — Ариаса — Дрискол-ла, обменные или лекарственные гипербилирубинемии** проявляются в периоде новорожденности (иногда на 7—9-е сутки) интенсивной желтухой с наличием в крови непрямого билирубина. Нарушение конъюгации билирубина происходит в результате того, что на ферментные системы связывания билирубина дей-

ствует ингибитор, проникающий через плаценту от беременной женщины и являющийся, очевидно, прогестероном. Страдают все дети этой женщины. Аналогично действие стероидов, в частности 3- $\alpha$ -20- $\beta$ -прегнандиола, вырабатываемых в организме некоторых родильниц и поступающих к новорожденному с молоком. Такие случаи встречаются довольно часто: 1:50—1:200 родов [Gartner L., 1981] или в 8,3% от всех желтух новорожденных [Панчев Г. и др., 1984]. Прекращение кормления ребенка молоком матери приводит в этих случаях к быстрой нормализации билирубина [Oski F., 1981; Amato M. et al., 1985], но возможно и тяжелое течение с развитием билирубиновой энцефалопатии [Flocchi A. et al., 1985].

Ранняя желтуха новорожденного возникает при поступлении через плаценту от беременной женщины метаболитов, гормонов надпочечников и др. Связывание этих веществ происходит так же, как и непрямого билирубина. Перегрузка ферментных систем вызывает задержку выделения билирубина. Аналогичное конкурентное действие могут оказывать многие лекарственные вещества (салицилаты, сульфаниламиды и др.), которые принимала беременная перед родами или получал новорожденный. Для конъюгации билирубина необходима глюкоза (в виде уридиндифосфатглюкозы). Поэтому состояния, сопровождающиеся дефицитом глюкозы в организме новорожденного и гипогликемией, могут осложниться задержкой непрямого билирубина.

При синдроме Люцея—Ариаса—Дрисколла, обменных и лекарственных гипербилирубинемиях не наблюдается морфологических признаков гемолиза и поражения печени. Отсутствует плейохромия (интенсивная окраска) желчи и кала.

**При гипотиреозе новорожденного и диабетической фетопатии** желтуха возникает вследствие задержки созревания системы глюкуронилтрансферазы. Желтуха с увеличением печени, селезенки, сердца может быть следствием гипертиреоза плода при приеме беременной тироксина [Neal P. et al., 1985].

**«Физиологическая» негемолитическая желтуха новорожденных, желтуха недоношенных** связаны с временной незрелостью ферментных систем гепатоцитов, осуществляющих захват, конъюгацию и экскрецию билирубина. Диагноз «физиологическая желтуха новорожденного» следует устанавливать с определенной осторожностью, после исключения изоиммунных, обменных, лекарственных и других процессов, могущих привести к гипербилирубинемии (непрямой билирубин). Морфологические критерии «физиологической» желтухи не уточнены.

В слизистой оболочке тонкого кишечника новорожденных содержится фермент  $\beta$ -глюкуронидаза в значительном количестве. Поэтому при атрезии кишечника, кольцеобразной поджелудочной железе может развиваться желтуха (с непрямым билирубином в крови) вследствие всасывания конъюгированного билирубина из просвета кишки и обратного превращения его в непрямой билирубин [Evans H., Glass L., 1976]. Этот же меха-

низм, очевидно, обуславливает «голодную» гипербилирубинемия [Менцель К. и др., 1983], встречающуюся у новорожденных при позднем (на 2—3-й день) начале кормления.

Желтухи, возникающие в результате нарушения транспорта билирубина из печеночных клеток и из печени, сопровождаются накоплением в крови в основном прямого связанного билирубина. Уровень непрямого билирубина при этом хотя иногда и повышается, но не превышает токсического порога, поэтому билирубиновая энцефалопатия не характерна для этого вида желтух.

**Синдром Дабина — Джонсона**, как и близкий к нему синдром Ротора — редко встречающиеся у новорожденных рецессивно наследуемые заболевания. Причины этих синдромов неясны, очевидно, имеют место ферментопатии [Блюгер А. В., Крупникова Э. З., 1975]. Обычно синдромы Дабина — Джонсона и Ротора проявляются в детском возрасте и наблюдаются в течение всей жизни. Общее состояние больных изменяется незначительно. Отмечаются желтушность кожи и слизистых оболочек, небольшие диспепсические явления. Содержание прямого билирубина в крови достигает 342 мкмоль/л, повышен также уровень непрямого билирубина. Синдром Дабина — Джонсона имеет характерную патоморфологическую картину. Печень умеренно увеличена. С течением времени она приобретает зелено-серый, черно-зеленый, бурый или аспидно-черный цвет. Окраска связана с накоплением на желчном полюсе гепатоцитов гранул бурого или черного пигмента. Диаметр гранул — 0,7—5 мкм, структура их неоднородна. Наиболее изменены печеночные клетки в центрах долек. Изредка пигмент выявляется и в эндотелиоцитах. Природа пигмента неясна, его относят к липофусцину [Кутчак С. Н. и др., 1966], липохрому или меланину [Roschlau H., 1974]. Пигмент может давать ложноположительную реакцию при выявлении австралийского антигена с помощью окраски альдегид-тионином или, реже, орцеином [Borchard F., Gussmann V., 1978]. В отдельных случаях наблюдаются фиброз, клеточная инфильтрация перипортальной ткани, небольшое ожирение гепатоцитов или сидероз с сопутствующими заболеваниями желчных путей.

Патоморфологическая картина синдрома Ротора отличается отсутствием указанного пигмента, поэтому светооптическая структура печени не изменена. При электронной микроскопии [Ueda H., 1965; de Brito I. et al., 1966] обнаруживаются электронно-плотные частицы вокруг митохондрий, напоминающие ферритин. Иногда они связаны с эндоплазматической сетью. Значительно изменены размеры и форма митохондрий, некоторые из них находятся в состоянии фибриллярной дегенерации.

**Синдром «сгущения желчи», внутрпеченочный холестаза**, является осложнением различных заболеваний, но чаще всего ГБН. Развитию холестаза способствует применение многих медикаментозных средств. Причиной холестаза является наруше-



ние экскреции желчи гепатоцитами и, в меньшей степени, механическая блокада. При световой микроскопии обнаруживаются сгустки желчи («желчные тромбы») сначала во внутридольковых желчных сосудах, позже — в междольковых. Возможно накопление желчных пигментов в печеночных и звездчатых клетках. При электронной микроскопии отмечается изменение различных органелл гепатоцитов, в том числе повреждение незернистой цитоплазматической сети и мембраны желчных канальцев. В свою очередь холестаз вызывает альтерацию органелл клетки, образуя порочный круг.

**Синдром «бронзового младенца»** отмечается у детей, которым проводилась фототерапия по поводу гипербилирубинемии. Наблюдается серовато-коричневое окрашивание кожи, сыворотки крови и мочи, интенсивность которого зависит от степени фототерапии [Korelman A. et al., 1972], в крови появляется прямой билирубин, кал обесцвечивается. Микроскопически в междольковой ткани печени выявляются скопления лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов. Имеются очаги эритробластоза и «желчные тромбы». Гепатоциты вакуолизированы, содержат глыбки коричневого пигмента, при электронной микроскопии микроворсинки отсутствуют. Пигментация исчезает через 3—4 нед [Balazs M. et al., 1981]. Патогенез синдрома неясен.

**Механическая желтуха** в периоде новорожденности изредка может возникнуть при атрезии внутрипеченочных и внепеченочных желчных путей, агенезии поджелудочной железы [Mehes K. et al., 1976], пневматозе желудка, холецистите [Traupnelis V., Hrabovsky E., 1985], галактоземии и интолерантности к фруктозе.

## ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Кровоизлияния, тромбоз и другие проявления нарушения гемостаза в той или иной степени наблюдаются у всех детей, умерших в перинатальном периоде. Изменения в системе свертывания крови при этом могут быть связаны с преимущественными нарушениями в системе плазменных факторов свертывания — коагулопатии, с патологией тромбоцитов — тромбоцитопатии или сосудов — ангиопатии. Эти три системы функционируют взаимосвязанно, поэтому нарушение одной из них может в значительной степени компенсироваться другими, или наоборот, вызывать изменения функции других. Причины нарушения гемостаза могут быть генетически обусловленными или возникать в течение жизни ребенка (плода).

### Коагулопатии

Коагулопатии — группа заболеваний и синдромов, сопровождающихся кровоточивостью, связанной с недостаточностью тех или иных плазменных факторов свертывания. Для клинико-

морфологической картины коагулопатии характерны кровоизлияния и кровотечения, возникающие самопроизвольно или при незначительной травме из культы пуповины, желудочно-кишечного тракта (истинная мелена и кровавая рвота), кефалогематомы, кровоизлияния в головной мозг, легкие, кожу и подкожную клетчатку, в суставы (гемартрозы при гемофилии) и др. Не типичны для коагулопатии мелкие множественные кровоизлияния типа петехий. Длительность кровотечений, ретракция кровяного сгустка и количество тромбоцитов не изменены, капиллярные пробы могут быть положительными. Для дифференциации различных геморрагических заболеваний важное значение имеют лабораторные исследования крови, в том числе определение протромбина, фибриногена. Необходимо также внимательно собрать анамнез.

Общий объем крови новорожденного составляет около 300—400 мл, поэтому кровопотеря быстро приводит к анемии. Кроме нее, причиной смерти могут быть кровоизлияния в жизненно важные органы или присоединение инфекции. Специфические патологоанатомические изменения отсутствуют.

Свертывание крови представляет собой процесс последовательного ферментативного преобразования различных «факторов свертывания», завершающийся образованием плотного сгустка фибрина. Его можно подразделить на три основные фазы: образование тромбопластина, образование тромбина и образование фибрина. В каждой фазе действуют как факторы, способствующие свертыванию крови, так и препятствующие ему. Равновесие в этой динамичной системе поддерживается взаимными противобланиями [Мачабели М. С., 1970; Раби К., 1974]. Изменение равновесия нарушает процесс свертывания крови, и при недостаточности различных компенсаторных механизмов развивается геморрагический диатез.

**Врожденные коагулопатии** развиваются в результате генетически обусловленного недостатка просвертывающих веществ. Они крайне редко выявляются в периоде новорожденности. Могут встретиться: гемофилия А, связанная с дефицитом антигемофильного глобулина — фактора VIII; гемофилия В, возникающая в результате недостаточности фактора IX; гемофилия С, обусловленная отсутствием плазменного предшественника тромбопластина — фактора XI; гемофилия D, обусловленная дефицитом фактора XII (Хагемана); афибриногенемия, вызванная недостаточностью синтеза фибриногена — фактора I; ангиогемофилия — болезнь Виллебранда. Гемофилии наследуются по типу рецессивного сцепления с полом, афибриногенемии — по аутосомно-рецессивному типу, ангиогемофилии — по аутосомно-доминантному типу. Электронно-микроскопически при ангиогемофилии выявляются патологические изменения тромбоцитов [Шаталов Н. П., 1976; Плахута Г. Г., Якунина Л. Н., 1978].

**Приобретенные коагулопатии** сопровождаются хотя и пре-

ходящим, но часто тяжелым геморрагическим диатезом вследствие снижения свертываемости крови и (или) активации фибринолиза, обусловленными действием разнообразных внешних причин. Приобретенные коагулопатии чаще возникают у детей, рожденных при осложненных беременности и родах. Определенную роль играет применение женщиной в период беременности или кормления грудью лекарств (ПАСК, ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды, резерпин, дикумарин и др.). Система гемостаза у новорожденных имеет существенные особенности. Сильно снижена концентрация фибриногена, активность протромбина и так называемых витамин-К-зависимых факторов (II, VII, IX, X), а также факторов XI, XII, XIII и др., особенно у недоношенных [Папаян А. В., Шаталов Н. П., 1982], повышена активность системы фибринолиза. В результате можно было бы ожидать тяжелых нарушений свертывания крови у новорожденных. Однако этого не происходит, наоборот, обычно отмечаются признаки гиперкоагуляции [Шаталов Н. П., 1984]. Это связано с тем, что, помимо перечисленных особенностей, у новорожденных отмечаются полицитемия и высокий гематокрит, обуславливающие высокую вязкость крови. К гиперкоагуляции предрасполагает также повреждение тканей во время родов и возможность проникновения плацентарного тромбoplastина в сосудистую систему плода. В целом в большинстве случаев гемостаз у новорожденных осуществляется нормально. Это обеспечивает высокую приспособленность организма доношенного ребенка к сложности перехода от внутриутробного периода к внеутробной жизни.

Геморрагическая болезнь новорожденного — недостаточно четко ограниченное заболевание, патогенез которого неясен, а существование как самостоятельной нозологической формы сомнительно. Под этим термином объединяют самые различные заболевания — от наследственных коагуло- и тромбоцитопатий до синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). М. Уиллоуби (1982) по крайней мере половину случаев, относимых к геморрагической болезни новорожденных, считает проявлением ДВС, а большинство остальных связывает с приемом беременной лекарственных препаратов или с изоиммунными тромбоцитопениями. Исследования, проведенные S. Suzuki и соавт. (1976, 1977, 1978), показали, что приобретенные нарушения гемостаза у новорожденных возникают не столько вследствие низкой активности факторов свертывания, сколько в результате быстро возникающей декомпенсации всей системы в целом при наличии отягчающих обстоятельств.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС, тромбгеморрагический синдром) является частым и тяжелым осложнением разнообразных патологических процессов перинатального периода. По нашим данным [Гуревич П. С. и др., 1983], те или иные проявления ДВС

отмечаются у 36—50% детей, умерших в перинатальном и неонатальном периоде. Фоновыми заболеваниями для ДВС являются патология беременности (токсикозы, анемии, инфекции, лекарственные перегрузки) и нарушения течения родов (аномальные положения плода, затяжные и осложненные роды, особенно с применением щипцов, вакуум-экстрактора и кесарева сечения; отслойка плаценты и др.). Причины развития ДВС в перинатальном периоде многообразны, а механизмы его неоднородны.

Наиболее важные из них следующие:

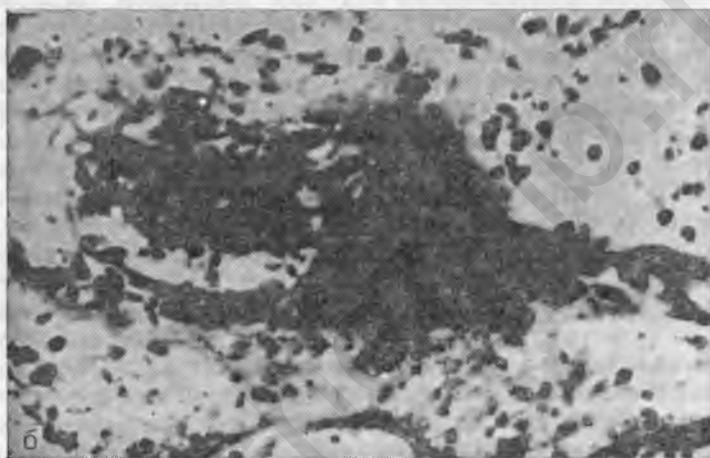
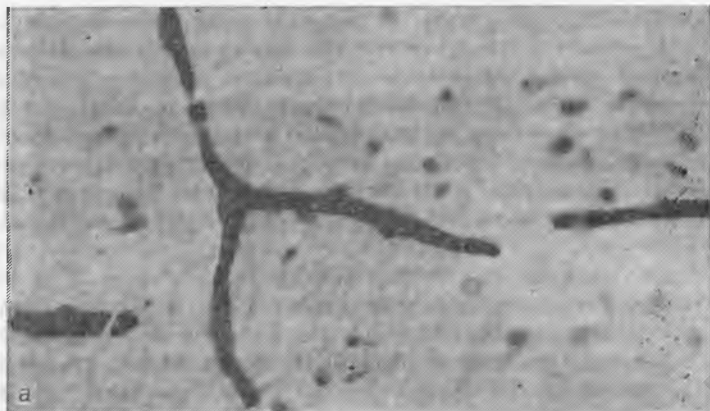
1. Массивное поступление в кровь тромбопластина или его активаторов. Это может быть тромбопластин эритроцитов при внутрисосудистом гемолизе (при ГБН, массивных переливаниях крови) [Гуревич П. С., Зубаиров Д. М., Садыков Б. Г., 1969]; тромбопластин околоплодных вод при массивной аспирации; плацентарный тромбопластин при преждевременной отслойке, предлежании или крупных инфарктах плаценты; тромбопластин тканей мацерирующегося плода при антенатальной смерти одного из однояйцевых близнецов; тромбопластин тканей (особенно мозга и легких) при их травматизации.

2. Генерализованное нарушение микроциркуляции, сопровождающееся изменениями реологических свойств крови и ее свертыванием, наблюдаемое при тяжелой гипоксии и шоке различного происхождения [Раби К., 1974]. Аналогично действие бактериальных токсинов и иммунных комплексов — они активируют фактор XII (Хагемана), который занимает ключевое место не только в каскаде свертывания, но также в активации противосвертывания, комплемента и кинин-калликреиновой системы. Так же развивается ДВС при тромбозах крупных сосудов (полых вен, синусов твердой мозговой оболочки или аорты) воспалительного генеза или при потере большого количества фибриногена на образование гиалиновых мембран легких [Зильберберг Т. С., 1987].

3. Снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопения потребления при синдроме Казабаха — Мерритта), имеющее большое значение в развитии ДВС.

4. Генерализованные ангиопатии при инфекционных заболеваниях [Essbach H., 1961] и ГБН, также могущие привести к ДВС [Гуревич П. С., 1966].

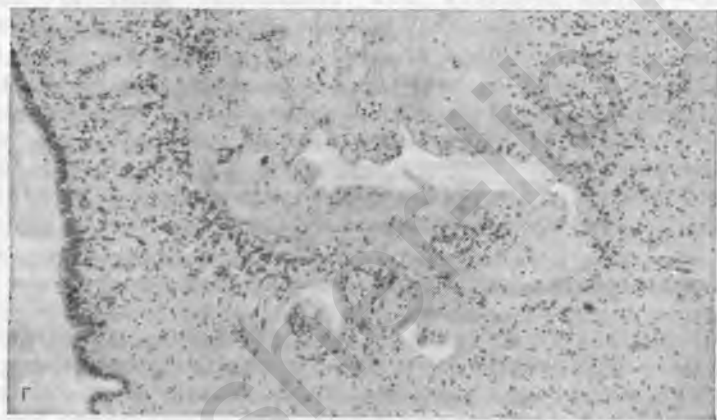
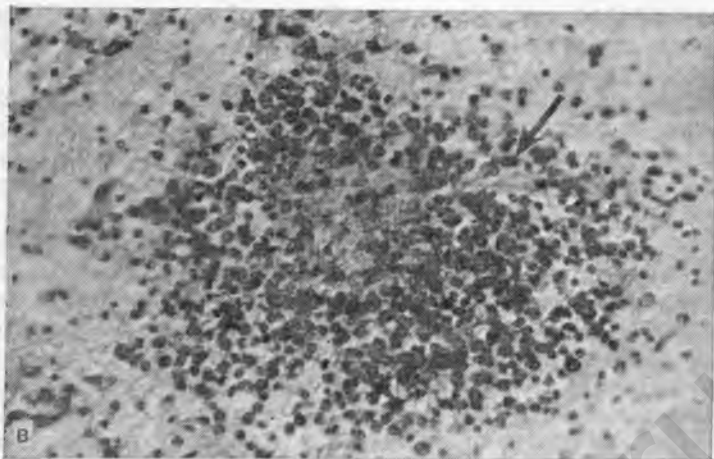
ДВС и связанные с ним кровотечения и кровоизлияния могут развиваться во время родов или позже, в периоде новорожденности. На первом этапе ДВС развивается распространенное повышение свертываемости крови, главным образом в сосудах микроциркуляторного русла. Образуется большое количество сгустков фибрина, тромбирующих мелкие сосуды (фибринэмболия). На втором этапе в крови резко уменьшается количество тромбоцитов, фибриногена, протромбина и других факторов свертывания, расходующихся на образование микротромбов. Дефицит компонентов свертывания создает коагулопатию потребления и



**45. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.**

**а** — мозг; тромбы в капиллярах при отечной форме ГБН (окраска по Шуенинову.  $\times 300$ ); **б** — легкое; фибриноидный некроз и тромбоз вены (показано стрелкой), некроз, пролиферация глии (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ ); **в** — мозжечок; тромбоз сосуда (показано стрелкой), некроз, пролиферация глии (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ ); **г** — мозг; циркуляторный некроз, образование кисты (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 80$ ).

как следствие геморрагический синдром. На третьем этапе ДВС геморрагические явления еще более усиливаются в результате активации фибринолиза в ответ на распространенное повышение свертывания, имевшееся на первом этапе. Включению этого механизма у новорожденных особенно способствуют свойственная им недостаточность ингибиторов плазмينا и высокий уровень активатора плазминогена, что обуславливает высокую активность фибринолиза. Образуются продукты деградации фибрина, блокирующие образование фибрина и активность тромбоцитов. В тяжелых случаях заболевания три описанных выше этапа развиваются почти одновременно. Нарушение свертываемости



крови сопровождается гемодинамическими расстройствами, такими как стаз, открытие артериовенозных шунтов, паралич капилляров и снижение артериального давления. Развиваются дистрофические и некротические изменения паренхиматозных органов.

Морфологические изменения при ДВС проявляются наличием фибриновых тромбов и эмболов в сосудах различных органов (не менее двух) [Каньшина Н. Ф., 1981; Imamura T., 1982]. Тромбы содержатся в синусоидах печени, красной пульпы селезенки и надпочечников, в мелких артериях, венах и капиллярах мозга (рис. 45, а), легких, почек, плаценты, изредка в сосудах желудочно-кишечного тракта, вилочковой железы [Watabe T. et al., 1979]. Вследствие фибринолиза их число может быть очень незначительным. В связи с особенностями состава фибрина при его образовании и фибринолизе в некоторых тромбах по методикам Вейгерта и Шуенинова он не обнаруживает-

ся. Поэтому для выявления тромбов необходимо использовать ШИК-реакцию, окраски пикро-Маллори V, Марциус-алый-голубой и др. [Зербино Д. Д., Лукаевич П. Л., 1984]. В стенках мелких артерий наблюдаются мукоидное набухание, фибриноидные изменения, происходит коагуляционный некроз и десквамация эндотелия (рис. 45, б, в, г). Возможен тромбоз крупных сосудов, часто встречается тромбоз синусов твердой мозговой оболочки, тромбоз артериального протока, распространяющийся в аорту [Knowlson G., Marsden H., 1978], почечных вен [Захарова О. В., 1966; Teixidor J., Helbig D., 1966]. При преимущественном диссеминированном тромбозе на уровне микроциркуляторного русла блокируются жизненно важные процессы гематотканевого обмена. В клинике при этом смазывается органная патология, нарастают общие изменения типа «токсикоз» и шока. При преимущественном тромбозе на уровне артериол и более крупных сосудов начинает проявляться и преобладать органная патология — острая почечная или печеночная недостаточность, «шоковое» легкое, отек мозга [Левицкая С. В., 1984], инфаркт миокарда [Гуревич П. С. и др., 1986; McCormack M., 1973], некротический энтероколит, некрозы мозга или других органов. Следствием коагулопатии потребления являются кровоизлияния в различные органы, особенно под их капсулу, не всегда обильные и распространенные. Кровотечения встречаются реже. При наступлении фибринолиза кровь в сосудах трупа остается жидкой, трупные сгустки крови не образуются.

### **Тромбоцитопатии**

Тромбоцитопатии — группа геморрагических заболеваний, связанных с врожденным или приобретенным снижением количества или изменением качества тромбоцитов. Для клиникo-морфологической картины тромбоцитопатий характерны множественные кровоизлияния, особенно петехиальные, и кровотечения различной локализации. Время кровотечения увеличено, ретракция сгустка снижена. Количество тромбоцитов в крови резко снижено или отмечаются их патологические формы.

**Врожденные тромбоцитопатии** многообразны. Это связано с тем, что тромбоциты содержат значительное количество различных агентов, участвующих на многих этапах гемостаза. В периоде новорожденности могут выявиться следующие редкие врожденные тромбоцитопатии.

Амегакариоцитарная тромбоцитопения, сочетающаяся с пороками органов (синдром Ландольта), характеризуется резкой тромбоцитопенией вследствие снижения количества или отсутствия мегакариоцитов в костном мозге. Кроме этого, обычно имеет место тот или иной порок развития, в том числе костные аномалии: отсутствие лучевой кости, что обуславливает косорукость [Алексина Г. К. и др., 1974], или фомелию. Возможны пороки сердца и других органов, иногда

генетическое исследование выявляет трисомию по 18-й или 13—15-й парам хромосом. В костном мозге мегакариоциты единичные или вообще отсутствуют. Геморрагические явления появляются в первые 24 ч жизни или позже. Прогноз неблагоприятен, больные умирают в первые недели или месяцы жизни [Абезгауз А. М., 1975].

**Макроцитарная тромбоцитопатия с тромбоцитопенией** (синдром Бернара — Сулье) — геморрагическое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Количество тромбоцитов в норме или снижено, они увеличены в размерах (гигантские, до 8,1 мкм в диаметре). Гипертрофированная и расширенная цитоплазматическая сеть создает в световом микроскопе картину вакуолизации [Meldonado J. et al., 1975]. Патология гигантских тромбоцитов проявляется недостатком гликопротеида, что делает их неспособными к агрегации и нарушает процесс свертывания крови [Струков А. И., Струкова С. М., 1980].

**Макроцитарная тромбоцитопения с нефритом и глухотой** наследуется по аутосомно-доминантному типу. Кровоточивость, тяжелый нефрит и глухота выявляются с первого месяца жизни. В последующем возможно самостоятельное уменьшение геморрагических проявлений.

**Синдром серых пластинок** — рецессивное сцепленное с X-хромосомой заболевание. В крови мальчиков с первых месяцев жизни выявляются гигантские серые (при гематологических окрасках) тромбоциты, в которых уменьшено число гранул всех видов и особенно  $\alpha$ -гранул.

**Тромбастения Гланцманна** — аутосомно-рецессивное заболевание. Число тромбоцитов, их вид и размеры в норме, но вследствие снижения активности их ферментов изменено содержание АТФ, отмечается недостаток гликопротеинов. Это нарушает агрегацию пластинок и выделение факторов свертывания. Характерно расположение тромбоцитов в мазке крови по одному, а также отсутствие ретракции кровяного сгустка. Заболевание редко проявляется в периоде новорожденности. Геморрагический диатез в связи с наследственной патологией тромбоцитов отмечается в периоде новорожденности при синдроме Вискотта — Олдрича и семейной тромбоцитопении, сцепленной с полом.

**Приобретенные тромбоцитопении.** Тромбоцитопении потребления связаны с повышенной элиминацией тромбоцитов при синдроме ДВС или при синдроме Казабаха — Мерритта. Изоиммунные тромбоцитопении обусловлены действием материнских антител к тромбоцитам плода. Тромбоцитопения матери при этом не обязательна [Мазурин А. В., 1974; Григорьева В. В. и др., 1978]. Выявляется в первые часы после рождения в виде петехиальных множественных кровоизлияний. Течение может быть тяжелым [Белоцкий С. М., 1979]. Токсические тромбоцитопении вызваны применением



беременной или кормящей женщиной различных лекарственных веществ, угнетающих образование тромбоцитов (хинин, ПАСК и др.). Тромбоцитопения при болезни Верльгофа наблюдается у 40% детей, родившихся от матерей, страдающих этим заболеванием [Мазурин А. В., 1974]. Заболевают как девочки, так и мальчики [Абезгауз А. М., 1970]. Уже при рождении могут выявиться генерализованные петехии и экхимозы, кровотечения, гематурия.

### **Ангиопатии**

Ангиопатии — врожденные или приобретенные заболевания кровеносных сосудов, которые могут сопровождаться геморрагическими явлениями. Причины заболевания изучены недостаточно. Проявляются они главным образом в первые 3 сут жизни. Характерна множественность кровоизлияний. Патогенез повышенной кровоточивости при ангиопатиях сложен. Наряду с непосредственным повреждением сосудов (воспалительного, токсического, иммунного или другого генеза) имеет значение диспротеинемия, тромбоцитопения, гиповитаминоз К, поражение печени, сопровождающееся снижением продукции фибриногена, и другие факторы.

Наследственные ангиопатии в периоде новорожденности проявляются редко. К ним относятся болезнь Рандю — Ослера — Вебера и синдром Элерса — Данло.

Приобретенные ангиопатии встречаются часто, особенно при инфекционных заболеваниях — сепсисе, цитомегалии, сифилисе, токсоплазмозе, листериозе и других, а также при врожденном лейкозе. Типичны для таких поражений множественные мелкоочечные кровоизлияния («кукусы блох»). Возможны также тромбофлебиты и тромбартерииты крупных сосудов (нижняя полая вена, венечные артерии).

### **ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Возрастные анатомо-физиологические особенности детского организма обуславливают особое клиническое течение и морфологическую картину инфекционных заболеваний, наиболее часто возникающих в этом периоде жизни.

**Некротический энтероколит новорожденных** — заболевание новорожденных, выделенное в самостоятельную нозологическую форму. Чаще наблюдается у незрелых, недоношенных новорожденных, родившихся в асфиксии. По данным некоторых авторов [Toralian S. L. et al., 1984], некротический энтероколит (НЭК) развивается у 1—8% недоношенных. Этиология недостаточно выяснена. Придают значение местным расстройствам кровообращения с развитием ишемии, трофических нарушений в результате спазма и тромбоза сосудов и последующим воздействием кишечной флоры на поврежденную слизистую оболочку. По-

лагают, что при стрессовых состояниях возникает перераспределение крови с увеличением ее объема в жизненно важных органах (ЦНС) вследствие уменьшения объема циркулирующей крови в других органах, в частности в кишечнике.

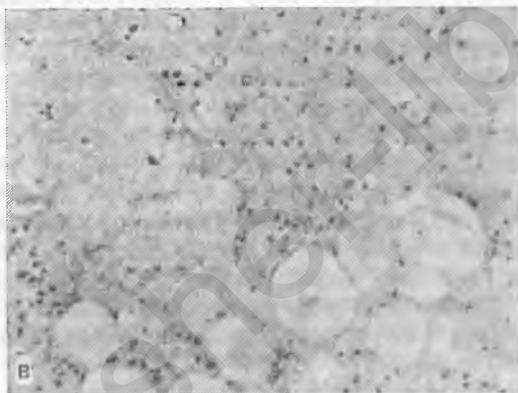
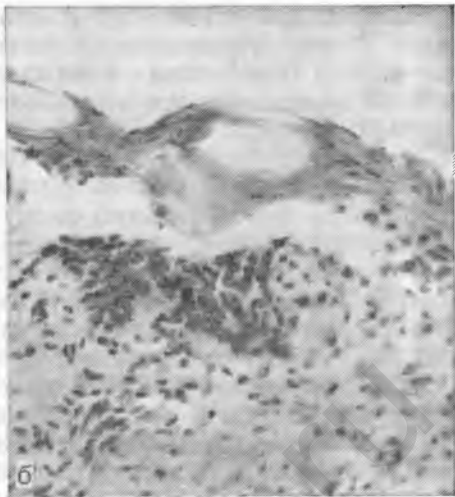
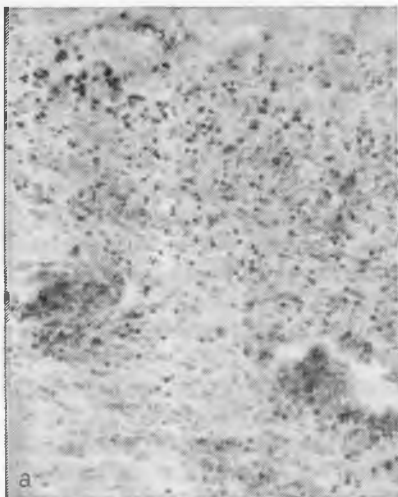
Роль инфекции не вполне ясна. Одни авторы считают ее роль не доказанной [Vazouez J. et al., 1983], другие считают ее решающим фактором [Abela M. et al., 1982]. При НЭК выделяют разнообразную бактериальную флору (преимущественно грамотрицательную) и вирусную (энтеровирусы, ротавирусы). Высказывается предположение о иммунопатологических механизмах при поступлении антигенов в просвет кишки [Abela M. et al., 1982]. Существует мнение о возможности возникновения энтероколита как ятрогенного заболевания.

В эксперименте на животных с большим трудом удавалось воспроизвести НЭК, вызывая асфиксию, гиповолемию, используя катетеризацию пупочной артерии, введение гиперосмолярных растворов, индометацина, бактерий и факторов грудного молока [Toralian S. L. et al., 1984]. У детей НЭК наблюдали при переливании крови, механической вентиляции легких, при болезни гиалиновых мембран [Vazouez J. et al., 1983], дисбактериозе, вскармливании смесями с высокой осмолярностью, катетеризации пупочных сосудов.

Клинически у новорожденных отмечают вздутие живота, метеоризм, срыгивание, рвота, водянистый стул с примесью зелени и слизи, иногда с прожилками крови. У некоторых детей развивается токсикоз и экзикоз. Характерна рентгеноскопическая картина — кишечный пневматоз в виде четок по ходу кишок. В копрологическом исследовании даже при наличии язв лейкоциты и эритроциты могут отсутствовать. В случаях перфорации язв наступает резкое ухудшение, может развиваться шоковое состояние.

При НЭК наблюдается поражение всех отделов кишечника, за исключением двенадцатиперстной кишки. Чаще поражение распространяется на большие территории, иногда ограничивается отдельными участками. Наиболее резко поражается подвздошная, слепая и восходящая ободочная кишка. Макроскопически: кишечник вздут, слизистая оболочка в раннем периоде поражения выглядит резко утолщенной, темно-красного цвета, иногда «пылающая», с сероватыми участками. В более поздних стадиях слизистая оболочка становится серо-грязной или желтовато-серой, иногда без язв, иногда с единичными или множественными изъязвлениями. Язвы проникают в стенку кишки на различную глубину.

Микроскопически обнаруживается резкое нарушение кровообращения: просвет сосудов расширен, переполнен кровью, возникают стазы, кровоизлияния. Описывают фибриноидные изменения сосудов и тромбоз. На фоне нарушенного кровообращения возникают некрозы и лейкоцитарная инфильтрация различной степени выраженности (рис. 46, а). Процесс углуб-



**46. Инфекционные заболевания новорожденных.**

**а** — некротический энтероколит; некроз слизистой оболочки, полнокровие, лимфолейкоцитарная инфильтрация подслизистого слоя (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ ); **б** — пемфигус; внутридермальный пузырь; отслоение рогового слоя, лимфолейкоцитарная инфильтрация верхних слоев дермы (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ); **в** — некротическая флегмона; некроз жировой клетчатки (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ ).

ляется в подслизистый и мышечный слои. Нередко возникает пневматоз в слизистой оболочке, в подслизистом и серозном слоях.

Язвенный НЭК может осложниться перфорацией стенки кишки с развитием фибринозно-гнойного ограниченного или разлитого перитонита. Заживление глубоких язв вследствие развития грануляционной ткани и склероза приводит к формированию стеноза просвета кишки на разных уровнях. Кровоизлияния и эрозии наблюдаются также в желудке. В паренхиматозных органах под влиянием токсикоза развиваются дистрофические

изменения. В результате нарушений водно-электролитного баланса возникает острая почечная недостаточность. Летальность, по данным различных авторов, составляет 20—78% и 88—90% [Roty A. et al., 1977; Topalian S. L. et al., 1984].

**Пемфигус новорожденных.** Пемфигус новорожденных (эпидемическая пузырчатка) — разновидность буллезного импетиго. Заболевание высококонтагиозно [Скрипин Ю. К., 1979]. Наблюдаются вспышки в родильных домах. Возбудитель — золотистый стафилококк. Некоторые авторы указывают на роль в этиологии стрептококка или вируса. Считают, что в патогенезе заболевания имеет значение особая реактивность новорожденного, проявляющаяся бурной экссудативной реакцией и выраженной тенденцией к генерализации. Течение заболевания может быть доброкачественным или злокачественным. Болезнь развивается остро, без продромы, на 1-й или 2-й неделе жизни. На неизменной или слабо гиперемированной коже туловища (в нижней части живота, вокруг пупка), в области кожных складок, на конечностях (кроме подошв и ладоней) появляются сначала мелкие пузырьки, а затем крупные пузыри (0,2—0,5 см в диаметре) с инфильтрированным основанием, окруженным гиперемированным венчиком. Мелкие пузыри напряженные, крупные — дряблые. Их серозное содержимое быстро становится серозно-гнойным. При злокачественной форме общее состояние тяжелое, пузыри крупные (от 0,5 до 2—3 см в диаметре), кожа между ними слущивается, высыпание волнообразное, с широким распространением множественных пузырей. При доброкачественном течении пузыри могут быть единичными. После вскрытия пузырей образуются эрозивные ярко-красные мокнущие и зудящие участки с остатками эпидермиса на поверхности. Эрозии быстро регенерируют и в течение нескольких дней эпителизируются. На их месте остается бледно-розовое пятно. Волнообразное течение с различной стадией развития высыпаний создает полиморфную картину кожных изменений. Микроскопически пузыри располагаются внутридермально. Они покрыты неизменным роговым слоем (рис. 46, б). В дерме отек, полнокровие сосудов сосочкового слоя, периваскулярные инфильтраты из лимфоидных клеток и полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Выздоровление наступает через 10—15 дней. Заболевание может осложниться флегмоной, развитием абсцессов и сепсиса. Летальность в настоящее время снизилась до 10%.

**Эксфолиативный дерматит Риттера.** Своеобразная тяжелая разновидность пузырчатки новорожденных, описанная Риттером в 1878 г. Большинство авторов считают возбудителем госпитальные штаммы золотистого стафилококка, выделяющего экзотоксинэксфолиатин. Известны случаи высеваания стрептококка.

В патогенезе заболевания, так же как при эпидемическом пемфигусе новорожденных, придают особое значение реактивности новорожденного. Развивается на 2—1-й, редко на 3-й

неделе жизни ребенка. В более старшем возрасте заболевание не встречается. Первоначальная локализация кожных поражений — углы рта, область пупка, бедренные складки. Очень быстро процесс распространяется на другие участки: туловище, конечности, голову. В местах поражения появляются рожеподобная багрово-красная гиперемия, мацерация кожи, трещины. Скопление экссудата в эпидермисе и под ним способствует отслаиванию эпидермиса в виде больших пластов (эксфолиация). На ладонях и подошвах эпидермис отслаивается целиком, создавая впечатление перчаток. В результате обнажается темно-красная дерма, образуются обширные эрозивные поверхности, как бы обожженные кипятком. При легком трении видимо здоровых поверхностей кожи происходит отслойка эпидермиса на больших протяжениях (симптом Никольского). Иногда возникают вялые, быстро увеличивающиеся в размерах, сферической формы пузыри, заполненные серозно-гнойным экссудатом.

Процесс может поражать слизистые оболочки полости рта, красной каймы губ, носа, гениталий, образуя эрозии и трещины [Скрипин Ю. К., 1979].

Состояние ребенка тяжелое, выражена интоксикация, обезвоживание. Заболевание может продолжаться в течение 1—5 нед. При благоприятном течении исходом эритематозной и эксфолиативной стадий поражения кожи может быть регенерация с эпителизацией пораженных участков. В некоторых случаях эпителизация и эксфолиация наблюдаются одновременно на разных участках, при этом отслаивание эпидермиса может происходить без стадий образования эритемы, пузырей и без эрозий. В тяжелых случаях процесс осложняется флегмоной, сепсисом. Летальность высокая.

Микроскопически: отек эпидермиса. Отечный мальпигиев слой отслаивается вместе с роговым слоем. Верхние слои дермы отечны, с кровоизлияниями и периваскулярной инфильтрацией лейкоцитами. Скопление экссудата под роговым слоем образует пузыри.

**Некротическая флегмона новорожденного** — особый вид альтеративного воспаления подкожной клетчатки новорожденных, характеризующийся острым началом и быстрым прогрессирующим развитием некроза подкожной клетчатки и подлежащих тканей. В этиологии основное значение имеет пиогенная кокковая флора: стафилококки, стрептококки и иногда грамотрицательная флора. Входные ворота — кожа. Некротическая флегмона часто возникает на фоне перенесенных гнойных поражений кожи. В патогенезе имеет значение особая реактивность ребенка, нарушение иммунного гомеостаза [Афуков Г. В., 1985]. Процесс начинается вокруг потовых желез, распространяясь по подкожной жировой клетчатке. Появляются плотные красноватые пятна с четкими границами, которые быстро увеличиваются в размерах, приобретают сине-багровую окраску, в центре определяется размягчение, отделяемое серозное или серозно-гнойное,

очень скудное. Некроз подкожной клетчатки захватывает поверхность грудной клетки, область крестца, ягодиц, затылка, шеи. Возникает вторичный некроз кожи с отслоением и отторжением некротизированных пластов. В результате образуются типичные раневые поверхности с подрытыми краями и гнойными карманами. Обнажаются мышцы, ребра, остистые отростки позвонков, развивается гнойный остеомиелит, миозит. Возможно распространение процесса на брюшную полость, плевральные полости, перикард.

У большинства детей фаза альтеративных (некротических) изменений сопровождается токсикозом, рвотой, диспепсическими явлениями.

Микроскопически преобладают некротические изменения (рис. 46, в). Воспалительная клеточная инфильтрация выражена чрезвычайно слабо, преимущественно вокруг придатков кожи и сосудов. Отсутствует тенденция к ограничению участков некроза. Это способствует генерализации процесса, что весьма характерно для раннего детского возраста. При репарации процесса в язвенных дефектах развиваются грануляции, макрофагальная реакция с фагоцитозом продуктов распада жировой ткани. В процессе медленного заживления образуются грубые рубцовые изменения. Осложнения: раневое истощение, сепсис с гнойными метастазами преимущественно в легких, почках, мозговых оболочках.

**Перитонит новорожденных.** Для новорожденных характерно развитие перитонита вследствие воспалительных процессов в органах брюшной полости, забрюшинного пространства или в результате пороков развития кишечника и брюшной стенки (гастрошизис). Перитонит у новорожденных может быть обусловлен также гематогенным и лимфогенным заносом инфекта из септических очагов или инфекции во время операции — послеоперационный перитонит. Последний может быть и асептическим, вызванным охлаждением, подсыханием или грубой пальпацией брюшины. Наблюдается специфический листериозный перитонит при листериозном сепсисе.

Наиболее часто (52,5% случаев) [Баиров Г. А., 1983] перитонит возникает при энтероколите новорожденных, осложненном перфорацией стенки кишок или без видимой перфорации, когда инфекты проникает через измененные ткани кишки. Причиной перитонита может быть перфорация стенки желудка катетером, введенным с целью исследования или кормления.

Пороки развития кишечника могут осложняться перитонитом в случаях нарушения проходимости желудочно-кишечного тракта и перфорации резко растянутого и истонченного участка кишки (атрезии главным образом нижних отделов, сдавление просвета кишок аномально расположенными сосудами, эмбриональными спайками, при мекониальном илеусе — муковисцидозе, ущемленной паховой грыже).

Перитонит, развившийся внутриутробно или в первые дни

жизни ребенка, имеет характер мекониального асептического перитонита. Для него типично мощное развитие спаечного процесса с образованием конгломерата из петель кишок, не поддающегося разъединению. В спайках обнаруживаются лимфоциты, макрофаги, содержащие желчный пигмент, кусочки мекония с признаками организации и обызвествления. Преимущественно продуктивный характер воспаления типичен для плодного периода.

Бактериальный перитонит характеризуется гиперемией, отеком брюшины, лейкоцитарной инфильтрацией и выпотом в полость серозно-фибринозного и фибринозно-гнойного экссудата. При этом выделяют разнообразную флору: стафилококки, диплококки, грамотрицательные микробы. Очень тяжело протекает перитонит, вызванный *V. proteus*.

У новорожденных наблюдается преимущественно разлитое течение перитонита в связи с недостаточным развитием иммунной системы, а также неполноценной барьерной функцией брюшины и сальника. В исходе бактериального перитонита возможно развитие спаечного процесса.

Гнойный менингит у новорожденных может развиваться как единственный гнойный очаг или как один из многих гнойных очагов при септикопиемии. Возбудителем менингита у новорожденных чаще являются грамотрицательные бактерии: кишечная палочка, протей, синегнойная бацилла и др. [Reddy R. et al., 1985]. Существует мнение, что развитию гнойного менингита способствует первично-вирусное поражение мозговых оболочек. Наблюдаются вспышки менингита в родовспомогательных учреждениях.

Заражение может произойти при гематогенном заносе инфекции в мягкие мозговые оболочки ребенка. Проникновение его в кровь возможно через носоглотку, богатую кровеносными сосудами, при аспирации инфицированных околоплодных вод и при травме слизистой оболочки во время отсасывания слизи. Возможно занесение инфекции в кровь из первичных гнойных очагов в органах (чаще из легкого). Реже гнойный менингит возникает при нагноении кефалогематомы вследствие распространения инфекции контактным путем. Исключительно редко происходит трансплацентарное заражение и развитие внутриутробного гнойного менингита. Факторами риска для развития гнойного менингита у новорожденных являются кровоизлияния в мозговые оболочки, возникающие при родах или как осложнения терапии и создающие благоприятные условия для жизнедеятельности микробной флоры.

Клиническое течение менингита у новорожденных может быть бессимптомным или с микросимптомами. Летальность высокая.

Морфологические изменения в случаях ранней смерти ребенка могут ограничиться резким нарушением кровообращения, скоплением серозного экссудата в мозговых оболочках. Позже экссудат становится гнойным.

## ПНЕВМОНИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Пневмонии новорожденных — инфекционные заболевания, отличающиеся по этиологическим и патогенетическим признакам от пневмоний у детей более старшего возраста. Эти отличия связаны в основном с механизмами инфицирования и фоном, на котором они развиваются. Пневмонии периода новорожденности могут возникать внутриутробно, в антенатальном и интранатальном периодах. Инфицирование может осуществиться в момент родоразрешения или в первые часы и дни после рождения. Нередко воспаление легких является осложнением различных форм пневмопатий. Пневмонии могут быть вызваны микробной, вирусной, паразитарной или грибковой флорой. Наибольшее значение имеют микробы, причем в качестве возбудителей преобладают грамотрицательные формы: клебсиеллы, кишечная и синегнойная палочки. Нередко встречается стафилококк, стрептококк В, изолированно или в сочетании с другими возбудителями [Башмакова М. А. и др., 1979; Шамсиев С. Ш., Шабалов Н. П., 1986].

В клинической картине заболевания на первое место выступают учащение дыхания, повышение температуры тела, повышенная возбудимость, лейкоцитоз с умеренным сдвигом лейкоцитарной формулы влево или лейкопения. Аускультативные признаки непостоянны. В финале возникает адинамия, гипотония, снижение рефлексов, цианоз, токсикоз, гипотермия.

По отношению к общему числу пневмоний, выявляемых у новорожденных, внутриутробные пневмонии составляют 11% [Сотникова К. А. и др., 1978; Ивановская Т. Е. и др., 1986].

Инфицирование легких в антенатальном, интранатальном периодах и непосредственно после рождения происходит, как правило, аспирационным путем. Поражение легких плода и новорожденного часто происходит при сочетании таких неблагоприятных факторов, как гипоксия плода, длительный безводный период, инфекционные заболевания матери, эндометрит и повышение температуры у рожениц в родах. Все это может обусловить инфицирование полости амниона и аспирацию плодом инфицированных околоплодных вод. Гематогенное инфицирование легких плода встречается относительно редко — при заболеваниях матери токсоплазмозом, листериозом, туберкулезом, сифилисом и другими инфекциями в условиях повреждения плацентарного барьера. В отношении вирусных инфекций установлено, что все вирусы могут преодолевать плацентарный барьер и вызывать заболевания у плода, в том числе вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы и респираторно-синцитиальный вирус. Возможно раннее постнатальное заражение новорожденных респираторными вирусами при неблагоприятных эпидемиологических условиях.

**Вирусные пневмонии плодов и новорожденных первых суток жизни** макроскопически не определяются. У детей, проживших



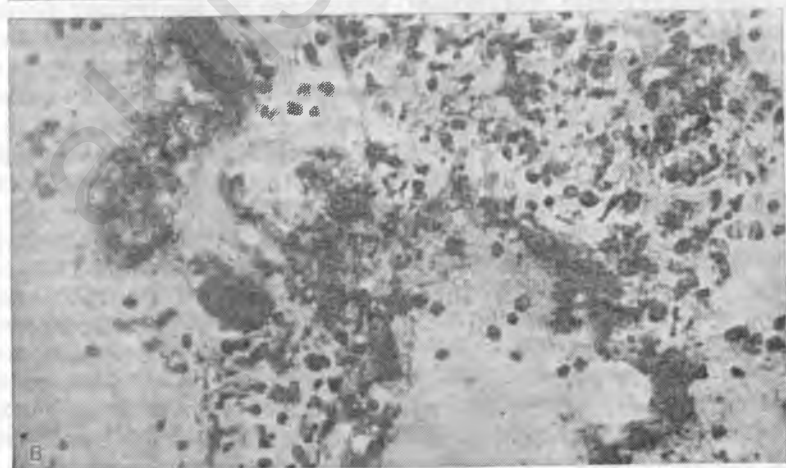
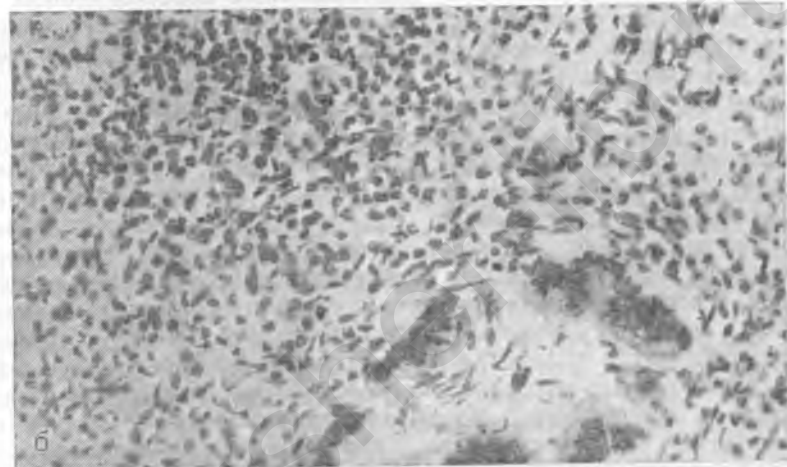
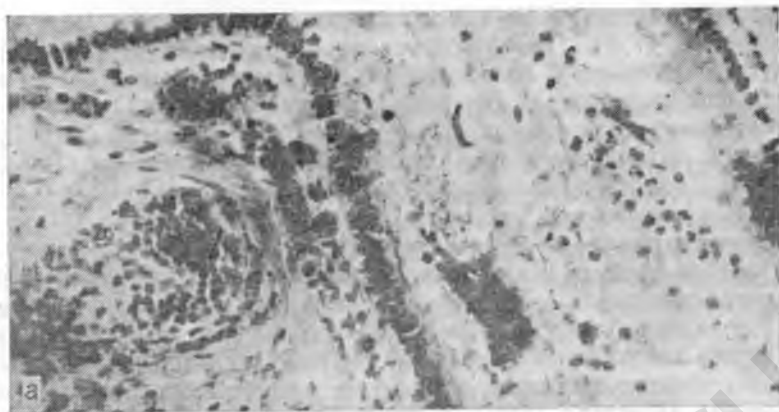
более 2 сут, при микроскопическом исследовании выявляются умеренно выраженные изменения, характерные для той или иной вирусной инфекции. Диагноз устанавливается методом флюоресцирующих антител к определенным вирусным антигенам [Чистякова М. Б., 1981; Полуяхтова М. В. и др., 1985]. Постнатальное инфицирование может быть следствием врачебных реанимационных манипуляций или в результате «заселения» респираторных путей микроорганизмами из внешней среды, которое завершается, по-видимому, в течение 8—12 ч после рождения. Возникновение пневмонии в этих случаях будет зависеть от массивности инфицирования, вирулентности микробов, состояния органов дыхания и иммунного статуса новорожденного. В неонатальном периоде возможно заражение вирусными респираторными инфекциями с присоединением бактериальной флоры и развитием вирусно-бактериальных пневмоний.

Не существует четких морфологических критериев, позволяющих дифференцировать внутриутробные пневмонии от развившихся в раннем неонатальном периоде. Макроскопически поставить диагноз пневмонии у мертворожденного и умершего в первые дни жизни новорожденного часто бывает затруднительно в связи с тем, что в пораженных отделах легкого не определяется уплотнения. М. Sorba (1948) объяснял это отсутствием фибрина в экссудате. Для уточнения характера патологического процесса следует пользоваться мазками-отпечатками с поверхности разрезов легкого.

**При аспирации инфицированного околоплодного содержимого** в легких морфологически находят следующие изменения. Если с момента аспирации до смерти проходит 1 ч или несколько больше, воспалительная реакция не успевает развиваться. В бронхах, альвеолярных просветах выявляются в небольшом количестве распадающиеся и свежие лейкоциты, скопления микробов среди элементов взвеси околоплодных вод. Количество лейкоцитов уменьшается в дистальных отделах респираторного тракта. В альвеолярной ткани, стенках бронхиол и бронхов признаки воспаления при этом не определяются (рис. 47, а). G. Osborn (1958) называл такое состояние «утоплением в гное» и считал, что аспирированные гнойные околоплодные воды могут оказывать токсическое действие на плод. Для развития мелкоочаговой аспирационной пневмонии достаточно 3—5 ч, а сливной пневмонии — 24 ч с момента аспирации [Сорокин А. Ф., 1966]. В начальных фазах развития воспаление носит мелкоочаговый характер с локализацией изменений в альвеолярной ткани. В экссудате преобладают неизмененные сегментоядерные лейкоциты,

#### 47. Пневмонии новорожденных.

а — аспирация околоплодных инфицированных вод; в просвете терминального бронха — скопления микробов, распадающиеся лейкоциты (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 300$ ); б — внутриутробная аспирационная пневмония, лейкоцитарно-мононуклеарный экссудат в альвеолярной ткани (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ ); в — некротическая пневмония у недоношенного. (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$ ).



среди которых встречаются палочкоядерные формы и мононуклеары (рис. 47, б). При распространенном, сливном характере процесса отмечается сплошная лейкоцитарно-мононуклеарная инфильтрация легочной ткани со стиранием рисунка альвеол и вовлечением в процесс бронхиол и бронхов. В экссудате в том или ином количестве выявляются элементы взвеси околоплодных вод. Возможно возникновение асептических пневмоний при аспирации мекониевых околоплодных вод.

**Ранние неонатальные пневмонии** могут не отличаться от внутриутробного воспаления легких, поскольку инфекция может легко присоединиться в условиях аспирации неинфицированных вод. Нередко внутриутробные аспирационные пневмонии заканчиваются деструкцией легочной ткани с обширными очагами некроза, кровоизлияниями, переходом процесса на плевру [Шилленкова В. И. и др., 1985]. У недоношенных новорожденных с отеочно-геморрагическим легочным синдромом пневмонии могут протекать с преобладанием альтеративного компонента воспалительной реакции (рис. 47, в) [Сорокин А. Ф., 1971].

Принято считать, что от внутриутробных пневмоний новорожденные умирают в первые 2—3 сут жизни. Для внутриутробного поражения легких характерны диффузное распространение экссудата [Avery M. E. et al., 1981], примесь к экссудату плотных частиц околоплодных вод, отсутствие или незначительная инфильтрация стенок бронхов, значительная примесь незрелых лейкоцитов и мононуклеаров в экссудате. Распадающиеся лейкоциты с повышенным количеством сегментов, пикнозом ядер являются материнскими, аспирированными [MacGregor A., 1960]. Морфологические изменения в легких при пневмониях у новорожденных определяются возрастной иммунной реактивностью, характером микробного возбудителя, наличием или отсутствием пневмопатий.

**Стафилококковые пневмонии**, как правило, протекают тяжело. Смертельный исход возможен в первые дни от начала заболевания. Морфологически обнаруживают распространенную деструкцию ткани легкого. При более длительном течении заболевания выявляются очагово-сливного характера поражения легких с возникновением бронхогенных «гроздевидных» абсцессов, прорывы их в плевральные полости, развитием эмпиемы плевры, интерстициальной эмфиземы, пневмоторакса.

**Пневмонии, вызванные синегнойной палочкой**, развиваются у ослабленных детей. Пораженные участки легкого подвергаются некрозу под действием выделяемых возбудителем экзотоксинов. Вокруг некрозов определяется небольшая лейкоцитарная инфильтрация. Синегнойная палочка разрушает сурфактант, подавляет фагоцитоз, пролиферацию лейкоцитов, образование тромбоцитов. Осложнением заболевания могут быть кровоизлияния в легких, кровотечения, лейкопения [Schaffer A. G., Avery M. E., 1977].

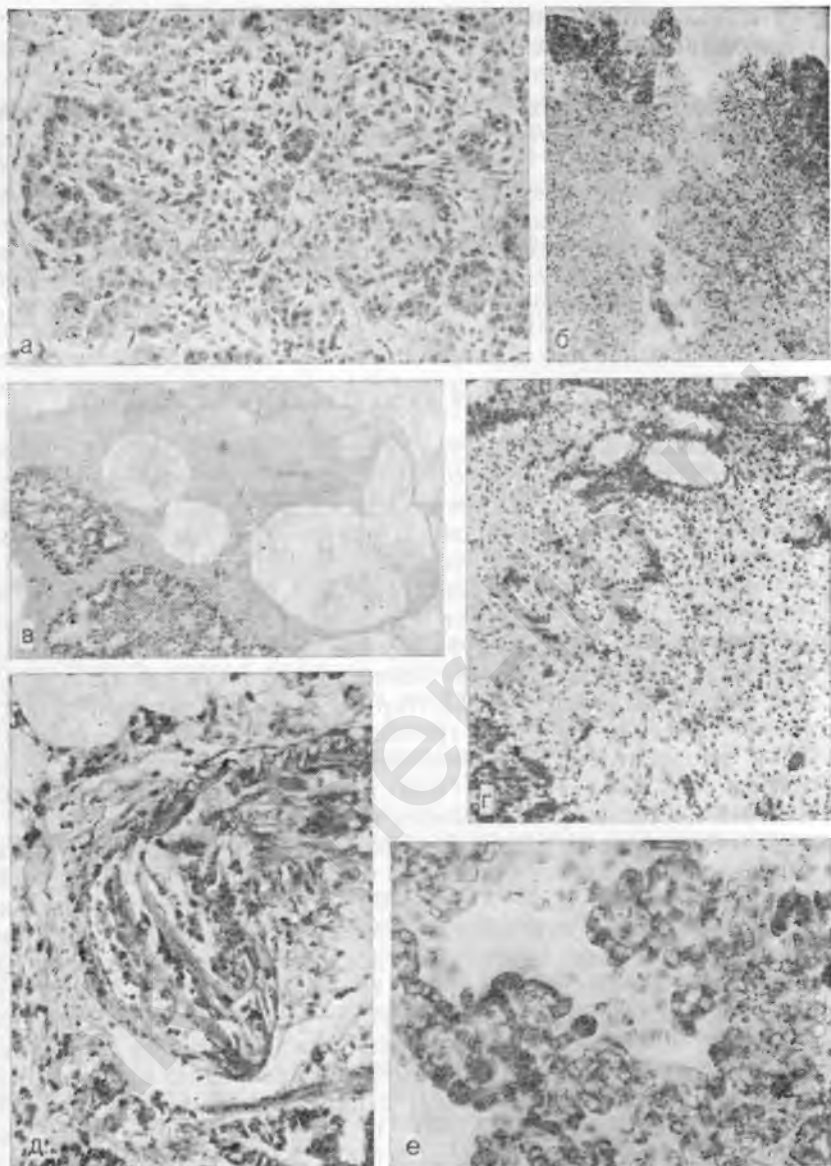
## ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

У новорожденных встречаются осложнения антенатальных диагностических и лечебных процедур, осложнения родоразрешения и ятрогенные заболевания, возникшие после родов. Осложнения каждого этапа перинатального периода имеют свои характерные особенности. Ятрогенная патология включает травматические повреждения, инфекционные осложнения, нарушения гемодинамики, осмотического равновесия и гидроионного обмена, лекарственную болезнь и заболевания оживленного организма.

### Ятрогенные осложнения антенатального периода

Врачебные вмешательства в антенатальном периоде проводятся относительно широко. Внедрены в практику амниоцентез, фетоскопия, биопсия тканей хориона и плода, внутриутробное замещение переливание крови и внутриутробная хирургическая коррекция пороков развития, мониторинг состояния плода перед родами. В обзоре, выполненном J. W. Keeling (1981), и в сообщениях других авторов описаны различные осложнения, вызванные этими процедурами: местная или генерализованная инфекция у плода при нарушении целостности плодных оболочек, ятрогенный синдром Поттер вследствие длительного подтекания околоплодных вод, травмы глаз, кишечника, перикарда, кожи плода иглой, кровотечение «из плода в мать», досрочное прерывание беременности или внутриутробная смерть плода. Частота осложнений колеблется в пределах 5—70%.

На состояние и развитие плода влияют препараты, применяющиеся при лечении нефропатии и профилактике недонашивания. N. Böhm, C. P. Adler (1981) сообщают о повреждении миокарда у новорожденных, матери которых принимали  $\beta$ -симпатомиметики для подавления преждевременной родовой деятельности. С распространением гормональных токолитиков появились сообщения о тяжелой, иногда смертельной гиперинсулинемической гипогликемии у новорожденных без признаков диабетической фетопатии. Избыточную секрецию инсулина связывают с гиперплазией и(или) с нарушением регуляции эндокринных клеток. У некоторых больных обнаруживают либо опухолевидную гиперплазию островков поджелудочной железы — незидиобластоз (от греч.  $\nu\eta\sigma\iota\delta\iota\omicron\nu$  — «островок»), либо прищущую незрелому органу диффузную пролиферацию эндокринных клеток вдоль мелких выводных протоков и в ацинусах (рис. 48, а) — незидиодисплазию [Gould V. E. et al., 1981]. По данным Объединенной прозекутуры ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова, в последнее время у новорожденных участились случаи гипертрофии межжелудочковой перегородки, гипоплазии левого желудочка сердца и сужения перешейка аорты. О гормональном



#### 48. Посттерапевтическая и реанимационная патология новорожденных.

а — неэпидидисплазия; диффузная пролиферация эндокринных клеток в ацинусах и строме поджелудочной железы (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ); б — травматический дефект стенки пищевода (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 90$ ); в — баротравма легких; буллы, кровоизлияние и лимфостаз в плевре, коллапс долек легкого (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 50$ ); г — флегмонозный гастрит; резкий отек подслизистого слоя и диффузная лейкоцитарная инфильтрация (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 90$ ); д — инородное тело (волокна ваты) в просвете ветви легочной артерии (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ); е — жировая эмболия при парентеральном питании; капли интралипида в просвете капилляров легкого (окраска суданом III.  $\times 260$ ).

влиянии на развитие межжелудочковой перегородки сердца упоминают R. R. Wolfe, G. L. Way (1977). R. J. Моепе и соавт. высказали (1981) предположение, что диаметр перешейка аорты зависит от величины кровотока во внутриутробном периоде. Имеются указания на связь гипоплазии левой половины сердца у плода с артериальной гипотензией беременной. По-видимому, сосудорасширяющие препараты могут нарушить развитие сердца и аорты плода.

### Осложнения, связанные с родовспоможением

**Ятрогенная родовая травма** возникает при неправильном наложении акушерских щипцов, при применении вакуум-экстрактора (скальпированные раны головы), при поспешном выведении плечиков (переломы ключиц, травмы плечевого сплетения). При неверном определении положения плода возможна травма шейного отдела позвоночника и спинного мозга. Переломы теменных костей происходят при пальцевом расширении ригидной шейки матки, переломы бедренных костей, вывихи тазобедренных суставов и обширные гематомы в мягких тканях нижних конечностей — при инструментальном извлечении плода за тазовый конец. При грубом сдавливании туловища плода пальцами акушера или прижатии к костям таза обнаруживаются кровоизлияния в подкожной жировой клетчатке и мышцах поясничной области, травмы селезенки, левой почки или левого надпочечника. Во время пособия по Цовьянову возникают гематомы в грудиноключично-сосцевидных мышцах. К ятрогенным осложнениям родов в тазовом предлежании J. W. Keeling относит апоплексии яичек. При мониторинге состояния плода в родах и при наложении кожно-головных щипцов образуются ранки, которые могут служить входными воротами инфекции [Peter G. et al., 1972].

Несоответствие выбранного акушером метода родоразрешения состоянию плода является причиной гиперволемического («синяя асфиксия») или гиповолемического шока («белая асфиксия») у новорожденного. При ненарушенном кровообращении в пуповине и плаценте в ответ на гипоксию у плода компенсаторно увеличивается объем циркулирующей крови (ОЦК) вследствие ускорения кровотока и максимального расширения сосудов. В этом состоянии трансплацентарное поступление сосудорасширяющих препаратов и ведение родов с трансфузией плацентарной крови (опускание новорожденного ниже уровня тела матери перед пересечением пуповины, позднее пересечение пуповины после «выдаивания») приводит к дополнительному, критическому увеличению ОЦК с развитием гиперволемического шока. При нарушениях кровообращения в пуповине и плаценте (отслойка плаценты, повреждения пуповины) или при кровотечении «из плода в мать» у плода развивается гиповолемия и задержка родоразрешения вызывает

гиповолемический шок. Трансплацентарное поступление наркотических и седативных препаратов вызывает у плода наркотическую депрессию с угнетением дыхательного и сосудодвигательного центров.

### **Осложнения при реанимации новорожденного в родильном блоке**

Нежные слизистые оболочки новорожденного легко травмируются при отсасывании слизи из носовых ходов и полости рта и при эвакуации желудочного содержимого электроотсосом. Мы наблюдали обширные скальпированные раны в области неба и дна ротовой полости при использовании для этой цели вакуум-экстрактора. Травмы глотки, гортани, трахеи или пищевода изредка возникают при интубации трахеи [Пермяков Н. К., 1985; Keeling J. W., 1981]. Поврежденные слизистые оболочки быстро отекают и легко кровоточат. У новорожденных с гиперволемией и высоким артериальным давлением развиваются профузные кровотечения. Значительный отек слизистой оболочки носа может вызвать дыхательную недостаточность [Хазанов А. И., 1981]. Грубое введение зонда в пищевод приводит к перфорации (рис. 48, б). Дефекты слизистых оболочек служат входными воротами инфекции, которая проявляется позже, после перевода новорожденного из родильного блока.

Для возбуждения самостоятельного дыхания применяют искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при помощи маски или интубационной трубки. При неправильно выбранном режиме ИВЛ, при появлении самостоятельного дыхания, несинхронного с аппаратом или с ритмом прижатия маски к лицу новорожденного, или при сниженной емкости легких (одно- и двусторонняя гипоплазия, массивная аспирация, обтурация крупных бронхов, распространенные ателектазы) возникает баротравма легких (рис. 48, в). Развивается острая эмфизема с разрывом альвеол, кровоизлияниями и проникновением воздуха в интерстициальные перегородки, плевральные полости, средостение, забрюшинную клетчатку. Изредка встречаются пневмоперикард и воздушная эмболия.

Для коррекции ацидоза и гемодинамических нарушений сразу после рождения в сосуды пуповины вводят 5% раствор гидрокарбоната натрия, 10—40% раствор глюкозы, кокарбоксилазу, иногда добавляют эуфиллин, гидрокортизон, препараты АТФ, — так называемые витаминно-энергетические комплексы (ВЭК). Их вводят струйно, из шприца, непосредственно в просвет сосуда на срезе пуповины или через катетер, оставляемый в просвете вены на 2—3 дня. Осложнения от введения ВЭК зависят от того, в какой сосуд пуповины, артерию или вену и на каком уровне произведено вливание, а также от состава ВЭК и состояния новорожденного. Изредка еще встречаются некрозы ягодиц после введения в пупочную артерию ВЭК с хлоридом

кальция [Болгов Д. Ф. и др., 1985], но большинство осложнений связано с катетеризацией вены и гиперосмолярностью ВЭК. В норме при прекращении пульсации пуповины наступает спазм сфинктера пупочной вены, расположенного вблизи венозного (аранциева) протока. При этом ВЭК из пупочной вены поступает сначала в венозную систему печени, а затем в общий кровоток. Введение 20—40 мл гипертонического раствора ВЭК в переполненную кровью печень массой 60—250 г приводит к образованию подкапсульных гематом. Гематомы не образуются, если сфинктер не сократился или катетер проведен за сфинктер, в нижнюю полую вену. Однако быстрое поступление гипертонического раствора в общий кровоток увеличивает ОЦК. У новорожденного с гиперволемией может развиваться гиперволемический шок с острой сердечной недостаточностью, отеком легких или, при хорошей сократительной способности миокарда, с резким повышением артериального давления и внутричерепным кровоизлиянием (ВЧК) [Lou H. C. et al., 1979]. Дополнительным неблагоприятным фактором может оказаться добавление в ВЭК спазмолитиков, блокирующих компенсаторный, ограничительный спазм сосудов головного мозга и легких. При использовании вместо гидрокарбоната натрия трис-буфера могут образоваться множественные некрозы печени [Devlieger H. et al., 1982].

### **Осложнения при интенсивной терапии новорожденных**

**Катетеризация артерий** для контроля за состоянием новорожденного может сопровождаться различными осложнениями. Описаны перфорации пупочных артерий с кровотечением в брюшную полость и перфорации кишечника. По данным J. Cl. Larroche (1970), длительное нахождение катетера в просвете аорты приводит к тромбозу мезентериальных, почечных или подвздошных артерий с инфарктами почек, кишечника или некрозом стоп (61% наблюдений). J. M. Adams, A. J. Rudolf (1975) сообщают о гангрене кисти после катетеризации лучевой артерии, M. A. Simmons и соавт. (1978) — об инфарктах головного мозга при катетеризации височной артерии.

**Последствия трансфузии плацентарной крови в раннем неонатальном периоде.** Ведение родов с плацентарной трансфузией увеличивает ОЦК у новорожденного на 32—61% [Usher R. et al., 1963; Yao A. C. et al., 1969], причем  $\frac{2}{3}$  этого объема вливаются в течение первой минуты. У ребенка, родившегося с нормо- или гиперволемией, такая перегрузка сосудистого русла приводит к нестабильности гемодинамики: в первые 4 ч после рождения происходит компенсаторное уменьшение ОЦК за счет выхода плазмы в межклеточное пространство, при этом снижается артериальное давление и возрастает гематокритное число; затем наступает фаза централизации кровообращения и, независимо от исходных показателей, ОЦК увеличивается на 22 мл/кг [Usher R. et al., 1963]. У новорожденного развивается общий отечный син-



дром, ухудшается микроциркуляция, нарушается выделительная функция почек. Компенсаторные возможности новорожденного при гиперволемии зависят от развития депо крови — скелетной мускулатуры и подкожной жировой клетчатки. У недоношенных и гипотрофичных новорожденных возможности депонирования крови резко ограничены, поэтому у них через 2—4 ч после рождения появляются признаки сердечной недостаточности (отек легких, синдром дыхательных расстройств) или, при хорошей сократительной способности миокарда, повышается артериальное давление и может развиться ВЧК. Полициitemия устраняется путем гемолиза избытка эритроцитов — у новорожденного с гиперволемией развиваются ранняя интенсивная конъюгационная желтуха и синдром «сгущения желчи», особенно выраженный у больных с правожелудочковой недостаточностью (отек стенки желчного пузыря) и при отмене кормления (отсутствие рефлекса выделения желчи).

**Механические повреждения.** Освобождение дыхательных путей от слизи или желудочного содержимого при аспирации, введение желудочного зонда, назальная интубация, ИВЛ в детских отделениях могут сопровождаться такими же травматическими повреждениями, как и манипуляции в родильном блоке. Кроме того, при ректальной термометрии описаны перфорации прямой кишки [Horwitz M. A., Bennett J. V., 1976]. Мы наблюдали травмы прямой кишки наконечниками клизм.

**Инфекционные осложнения.** Травмированные слизистые оболочки и ткани служат входными воротами инфекции. В области травмы развиваются местные гнойные очаги — стоматит, подчелюстные сialаденит и лимфаденит, ринит, эзофагит, гастрит (рис. 48, г). Особую опасность представляют инфицированные дефекты слизистых оболочек носа и пищевода. У новорожденных между выстилкой полости носа и оболочками головного мозга существуют венозные анастомозы, по которым инфекция может проникнуть в полость черепа. При гиперволемии и застойном полнокровии печени широко раскрываются портокавальные анастомозы пищевода. Эзофагит на этом фоне вызывает тяжелый инфекционный токсикоз. Распространение воспалительного процесса со стенки пищевода на средостение также может быть источником гнойного менингита или абсцессов головного мозга. Генерализации инфекции способствует повторное зондирование.

В случаях бактериальной обсемененности аппаратов ИВЛ в легкие новорожденного нагнетается инфицированная газовая смесь, что приводит к раннему (через 4 ч) развитию тяжелой пневмонии [Wenzel R. P. et al., 1976]. Так как ИВЛ вызывает неравномерное расширение воздухоносных путей, то и ингаляционные пневмонии обычно локализуются в верхних долях легких, чаще справа. В посевах из аппаратов ИВЛ, переходных трубок и из легких умерших обнаруживают идентичную грамотрицательную флору, преимущественно клебсиеллу пневмонии.

К ятрогенной патологии J. W. Keeling относит и некротический энтероколит новорожденных G. Lawence и соавт. (1982) полагают, что в стерильных условиях отделения реанимации кишечник новорожденного заселяется 1—2 штаммами бактерий. При отсутствии нормальной флоры кишечника эти устойчивые к антибиотикам госпитальные штаммы начинают бесконтрольно размножаться, продукты их жизнедеятельности скапливаются в терминальном отделе подвздошной кишки и повреждают слизистую оболочку.

Инфицирование катетера в пупочной вене приводит к тромбофлебиту, пилефлебическим абсцессам и раннему, при неотправленной пуповине, развитию пупочного сепсиса [Ларина Т. М., 1980]. При катетеризации других вен также возможно возникновение ятрогенного гнойного тромбофлебита и сепсиса.

**Осложнения при инфузионной терапии.** При отсроченной катетеризации пупочной вены возможна перфорация ее стенки с кровотечением в брюшную полость и иногда с повреждением внутренних органов. Через несколько минут после катетеризации вокруг катетера образуется фибриновый футляр, затем возникают пристеночные тромбы у конца катетера. В 52% случаев Т. М. Ларина наблюдала продолженный тромб, распространявшийся на внутривеночные ветви и систему воротной вены.

Осложнения, связанные с пункцией и катетеризацией подключичной вены по Сельдингеру, представлены в табл. 1. Следует отметить, что у новорожденных большая часть травматических повреждений происходит при введении проводника, а не иглы или катетера. Так как расстояние от середины ключицы до правого предсердия невелико (у доношенного ребенка не превышает 5 см), у новорожденных часто встречается чрезмерно глубокое продвижение катетера. Для новорожденных характерны резкие колебания тургора тканей и снижение центрального венозного давления при крике, создающие предпосылки к подсасыванию воздуха по раневому каналу и развитию воздушной эмболии несмотря на герметичность инфузионной системы [Girardeau F. et al., 1972]. В этих случаях при вскрытии обнаруживают вспененную кровь в растянутых полостях правых предсердий и желудочка, в просвете ствола легочной артерии и ее ветвей, отмечается резкая бледность миокарда. Встречаются также эмболии ветвей легочной артерии зернами талька с перчаток, волокнами ваты (рис. 48, д), капельками жира, образующимися в эмульсии интралипида (рис. 48, е). Возникновение тромбоэмболии зависит от многих факторов: состояния свертывающей-противосвертывающей системы крови, состава вводимых растворов, материала катетера, скорости кровотока, тщательности ухода за катетером. Эмболами служат сгустки крови, образующиеся в просвете катетера, части тромбов магистральных вен, отрывающиеся при смене катетера или при расплавлении тромба. Т. М. Ларина и Н. К. Пермяков считают

Таблица 1. Осложнения катетеризации подключичной вены у новорожденных

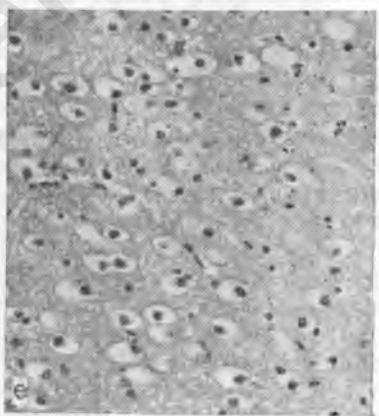
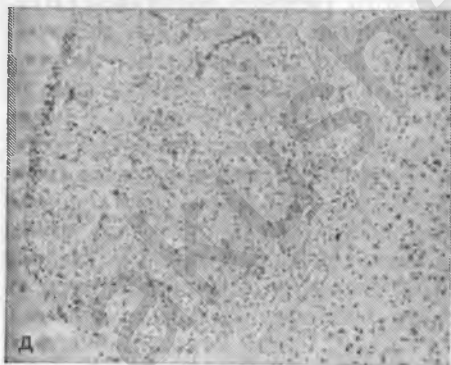
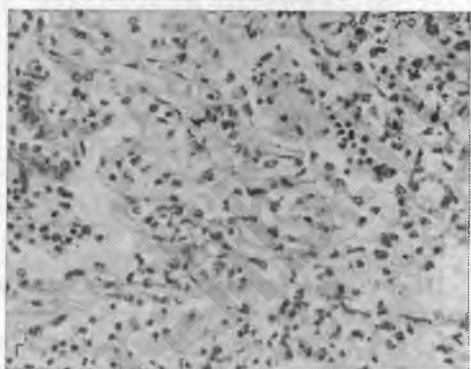
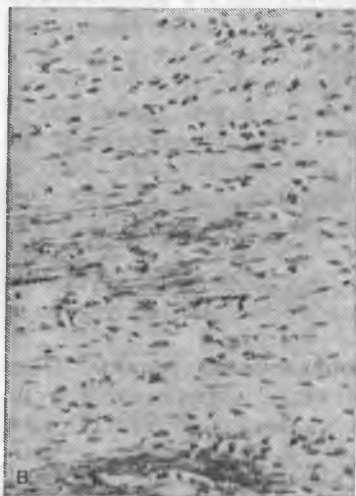
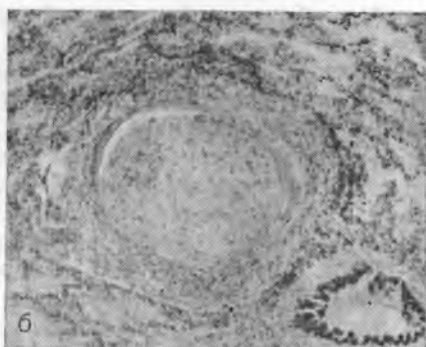
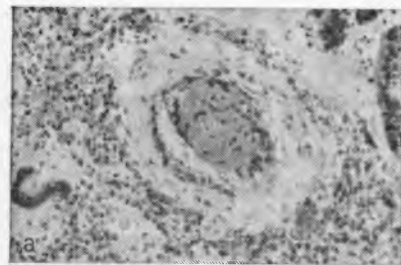
Травматические повреждения	Неправильное положение катетера	Осложнения, вызванные стоянием катетера в вене
<p>Травмы иглой:</p> <p>двойной прокол подключичной вены, прокол подключичной артерии — гематома подключичной области; прокол купола плевры — пневмоторакс, гемопневмоторакс</p> <p>Травмы проводником:</p> <p>гематомы под капсулой вилочковой железы; в средостении; перфорация грудного лимфатического протока — хилоторакс; перфорация купола плевры или верхушки легкого — гемопневмоторакс; травма диафрагмального нерва — паралич купола диафрагмы; обрыв проводника в средостении</p> <p>Травмы катетером:</p> <p>перфорация стенки вены — перивенозная гематома; перфорация правого предсердия или правого желудочка сердца — тампонада перикарда; перфорация одной из вен печени — травма паренхимы печени — гемоперитонеум</p>	<p>Загиб катетера во внутреннюю яремную вену — нарушение венозного оттока от головного мозга. Продвижение катетера в плечеголовную вену противоположной стороны — ухудшение оттока по яремным венам</p> <p>Тройная перфорация вен с расположенном катетере в средостении, а конца катетера в просвете верхней полой вены — гематома средостения</p> <p>Двойная перфорация вен: конец катетера в средостении — гемогидромедиастинум</p> <p>Двойная перфорация подключичной вены и плевры, конец катетера в плевральной полости — гемогидроторакс</p> <p>Конец катетера у входа в правое предсердие — травма или раздражение синусового узла, нарушения сердечного ритма вплоть до асистолии</p> <p>Образование петли-распорки из катетера в областях сердца — сердечная недостаточность</p>	<p>Воздушная эмболия при снижении тургора тканей, снижении центрального венозного давления, нарушении герметичности системы, при реанимации с открытым концом катетера</p> <p>Самоизвлечение катетера из вены или изменение его положения персоналом при нарушениях проходимости — паравенозное вливание раствора. Свертывание крови в катетере вследствие использования катетера для забора крови и недостаточного промывания гепарином — эмболия сгустками</p> <p>Эмболия ветвей легочной артерии тальком с перчаток, волокнами ваты, жиром и т. п.</p> <p>Пристеночные и обтурирующие тромбы по ходу катетера, продолженные тромбы, полиповидные и шаровидные тромбы в правом предсердии или желудочке — тромбоэмболия ветвей легочной артерии и сосудов большого круга — инфаркты легких и, реже, других органов. Нагноение в области пункции, флегмона клетчатки подключичной области, тромбофлебит катетеризированных вен, катетеризационный сепсис, септический эндокардит</p>

тромбоз облигатной реакцией на присутствие в сосуде инородного тела — катетера.

Образование гиалиновых тромбов в просвете мелких сосудов обычно считают проявлением **синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)** [Раби К., 1974]. В отличие от ДВС-синдрома гиалиновые тромбы, возникающие при инфузионной терапии, обнаруживаются в первую очередь в органах, расположенных на пути введения растворов, — легких (рис. 49, а) или печени и реже в других органах [Dairaku M. et al., 1982]. Кроме того, ДВС-синдром развивается в необратимой фазе шока и при терминальных состояниях различной этиологии, тогда как образование ятрогенных тромбов не связано с тяжестью основного заболевания. Гиалиновые тромбы, возникающие при инфузионной терапии, существуют длительно и подвергаются организации (рис. 49, б). Они образуются в результате повреждения эндотелия сосудов, денатурации белков и агглютинации клеток крови. Эти процессы вызываются введением кислых и гиперосмолярных растворов, продуктов полимеризации декстрана, АТФ, пипольфена и многих других препаратов. Избыток тромбопластина, образующийся при сгущении крови и физиологическом гемолизе у новорожденных, ускоряет тромбообразование.

**Нарушения гемодинамики при инфузионной терапии.** Раннее, через 5—12 ч после рождения, начало инфузионной терапии, идущее вразрез с компенсаторным снижением ОЦК или совпадающее с фазой централизации кровообращения, вызывает ряд осложнений. Характер этих осложнений определяется не столько зрелостью новорожденного, сколько величиной ОЦК при рождении, сократительной способностью миокарда, возможностью депонировать избыток жидкости, скоростью введения и составом вводимых растворов и функцией почек. Резкое увеличение ОЦК после введения плазмозаменителей приводит к появлению диapedезных кровоизлияний в слизистых и серозных оболочках, развитию отечно-геморрагического легочного синдрома (при левожелудочковой недостаточности), вызывает носовые кровотечения, мелену новорожденного, разрывы подкапсульных гематом печени (симптомы, сходные с геморрагической болезнью новорожденного), а при достаточно высоком артериальном давлении возникают ВЧК, в частности кровоизлияния в желудочки головного мозга (ВЖК) [Volpe J., 1979]. Среди ятрогенных факторов, вызывающих ВЧК/ВЖК, преобладают воздействия, направленные на усиление мозгового кровообращения. Способствует развитию ВЧК/ВЖК нарушение венозного оттока от головного мозга, возникающее при повышении внутригрудного давления (ИВЛ, пневмоторакс), тромбозе или компрессии вен шеи [Keeling J. W., 1981].

В условиях гиперволемии на сердце новорожденного создается большая нагрузка. Кровоснабжение миокарда ухудшается сначала вследствие нарушения венозного дренажа в результате



**49. Посттерапевтическая и реанимационная патология новорожденных (продолжение рис. 48).**

**а** — гиалиновый тромб в мелкой ветви легочной артерии; эндотелий под тромбом разрушен; просвет сосуда резко сужен (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ ); **б** — организация тромба ветви легочной артерии (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 90$ ); **в** — очаговый некроз папиллярной сердечной мышцы с лейкоцитарной реакцией и обызвествлением (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ); **г** — ранняя стадия бронхолегочной дисплазии; резкое утолщение межальвеолярных перегородок в результате разрастания соединительной ткани и пролиферации капилляров (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ); **д** — декубитальная язва гортани с полипом из грануляционной ткани (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 90$ ); **е** — пикноз нейроцитов при гиперосмолярной коме (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ).

высокого давления в полости правого предсердия, а затем, при уменьшении сердечного выброса, снижается поступление крови в коронарные артерии. Возникает инфарктоподобное состояние, получившее название синдрома гипоперфузии миокарда. У умерших обнаруживают бледность субэндокардиальных и цианоз субэпикардиальных слоев миокарда. Попытки увеличить сердечный выброс медикаментозными средствами (прессорные амины, сердечные гликозиды) на фоне гиперволемии вызывают резкое напряжение папиллярных мышц и могут привести к образованию очагов некроза. При микроскопическом исследовании выявляют ишемический или геморрагический некроз мышечных волокон. Через 12 ч вокруг очагов некроза появляется лейкоцитарный вал [Donnelly W. H. et al., 1980], позже наблюдается обызвествление (рис. 49, в). Повышенное давление в полостях сердца отражается также на строении атриовентрикулярных клапанов. У новорожденных на линии смыкания створок часто образуются кровяные кисты. Гистологически кисты представляют собой грыжевые выпячивания эндокарда, сообщающиеся с просветом желудочка. К. G. Zimmerman и соавт. (1983) связывают образование кист с рыхлостью коллагенового каркаса клапанов и разностью давлений в полостях сердца во время систолы и диастолы и предполагают, что при перемещении крови из одной камеры в другую кисты опорожняются.

В условиях гиперволемии для предотвращения отека легких у новорожденного развивается компенсаторный, ограничительный спазм ветвей легочной артерии со сбросом излишка крови через овальное окно и артериальный (боталлов) проток — возникает так называемый синдром персистенции фетального кровообращения [термин предложен Gersony и соавт. (1969)]. При медикаментозном устранении этого спазма на фоне левожелудочковой недостаточности происходит либо выход плазмы в интерстициальные прослойки и альвеолы с формированием гиалиновых мембран, либо разрыв сосудов с легочным кровотечением. Ятрогенное увеличение ОЦК после закрытия артериального протока может вызвать восстановление его проходимости. В этих случаях на вскрытии бывают видны надрывы интимы или тромбоз просвета артериального протока. Нарушение гемодинамики вызывает образование ателектазов легких со снижением содержания сурфактанта в спавшихся альвеолах [Пермяков Н. К., 1985]. Все перечисленные типы нарушения кровообращения в системе малого круга резко ухудшают оксигенацию крови. Для ликвидации гипоксии используются системы, создающие постоянное или переменное положительное давление в дыхательных путях при самостоятельном дыхании или ИВЛ. Улучшая насыщение крови кислородом, этот метод при персистирующей гиперволемии создает большую нагрузку на правый желудочек сердца, что может привести к сердечной декомпенсации или к увеличению сброса крови в большой круг с вторичным снижением оксигенации. Правовольный шунт и «вдавлива-

ание» выпота из просвета альвеол в межальвеолярные перегородки приводят к необходимости повысить концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе. В свою очередь кислород повреждает альвеолоциты, разрушает сурфактант, повышает проницаемость сосудистой стенки. Формируется порочный круг с зависимостью большого от все больших концентраций кислорода и повышенного давления в дыхательных путях. Выпот в межальвеолярных перегородках организуется, возникает так называемая бронхолегочная дисплазия [термин предложен W. H. Northway (1967)], нарушение нормального развития легких с деформацией бронхов, диффузным пневмосклерозом (рис. 49, г) и образованием бронхиолярных кист. E. R. Brown и соавт. (1978) изучали связь бронхолегочной дисплазии с отеком легких и инфузионной терапией и установили, что у больных, получавших больший объем жидкости, чаще наблюдалась сердечная недостаточность и развивалась бронхолегочная дисплазия.

Эндотрахеальная интубация свыше 3 сут осложняется пролежнями [Gould S. J., Howard S., 1985]. De Frutos Herranz и соавт. (1976) связывают появление некроза с ишемией слизистой оболочки дыхательных путей, возникающей при давлении манжеты трубки более 32 торр. Со 2-й недели интубации под трубкой разрастается грануляционная ткань (рис. 49, д).

Токсическое действие кислорода проявляется при гипероксемии (около 150 торр в артериальной крови) повышенной проницаемостью сосудов головного мозга, стойкими спазмами и очагами ишемического размягчения.

**Осложнения при гипербарической оксигенации.** При повышении давления в камере описаны стойкие спазмы сосудов головного мозга и сердца, обострения пневмонии, острых респираторных заболеваний, отита [Исаков Ю. Ф. и др., 1981]. Токсическое действие кислорода может проявиться даже при нормальной его концентрации во вдыхаемом воздухе при повышенном давлении. Во время декомпрессии у новорожденных усиливается метеоризм. При компрессии и декомпрессии возможны баротравмы легких. После сеансов гипербарической оксигенации мы наблюдали кровоизлияния в слизистой оболочке среднего уха и появление геморрагического стерильного выпота.

**Ятрогенные нарушения осмотического баланса,** гидроионного обмена (ГИО) и острая почечная недостаточность (ОПН) у новорожденных встречаются чаще, чем распознаются при жизни и на вскрытии. Основные типы нарушений осмотического баланса и GIO и их признаки приведены в табл. 2. Следует подчеркнуть, что иногда на вскрытии можно одновременно обнаружить проявления двух противоположных типов нарушений GIO: внутриклеточную гипергидратацию при обезвоживании организма, или внутриклеточную дегидратацию (рис. 49, е) у больного с отеками, или скопления жидкости в серозных полостях и отек легких на фоне эксикоза. Такие сочетания свидетельствуют либо о чрезмерно форсированной лечебной тактике, когда нару-

шения ГИО, развивавшиеся в течение нескольких дней, пытаются ликвидировать за несколько часов, либо о нерациональном подборе препаратов или последовательности их введения (например, чередование вливаний реополиглюкина, гемодеза, альбумина и глюкозы на фоне больших доз лазикса у больного с высоким гематокритным числом может привести к гипотонической дегидратации с гиперкоагуляцией крови). Проведение инфузионной терапии по общепринятым рекомендациям, без учета состояния больного и величины диуреза часто приводит к гипергидратации. Максимальный объем жидкости не должен превышать величины диуреза за истекшие сутки, так как прочие потери жидкости покрываются за счет эндогенной воды, образующейся при утилизации глюкозы и катаболизме тканей у тяжелобольного [Исаков Ю. Ф. и др., 1985].

Лабильность ГИО и легкость возникновения ОПН у новорожденного объясняются особенностями гемодинамики и функции почек. Клубочковая фильтрация у новорожденных относительно невелика вследствие низкого артериального давления и высокого гематокритного числа. Малый объем интерстициального пространства почки не позволяет увеличить количество жидкости в противоточной системе канальцев. Повышение давления в интерстициальном пространстве быстро приводит к коллапсу капилляров и образование мочи прекращается. Поэтому новорожденные плохо переносят даже однократную водную нагрузку [Тылькиджи Ю. А., 1984]. У новорожденных с гиперволемией ухудшение сократительной способности миокарда приводит к снижению артериального давления, венозному застою, повышению внутривисцерального давления и сбросу крови через шунты юкстамедуллярного слоя почки. Развивается так называемая застойная почка [Разбойников Св., 1980]. В ответ на нагрузку жидкостью или натрием у новорожденных с застойной почкой может развиваться ОПН.

**Лекарственная болезнь.** При введении растворов поливинилпирролидона (гемодез) больному со сниженным диурезом возникает лекарственный тезауризмоз: в клетках гистиомоноцитарной системы в печени (рис. 50, а), селезенке, лимфатических узлах обнаруживаются гомогенные, голубоватые при окраске гематоксилином включения препарата. Наступает блок гистиомоноцитарной системы, усугубляющий течение основного заболевания. Многие лекарственные препараты (лазикс, ампициллин и др.) вызывают образование холестаза в печени (рис. 50, б). Распространенные холестазы сопровождаются гибелью гепатоцитов, гипербилирубинемией и приводят к циррозу печени. При внутривенном введении диоксилина в случаях сепсиса, вызванного устойчивой к антибиотикам грамотрицательной флорой, у больных возникают некрозы надпочечников и развивается ятрогенная болезнь Аддисона: нарушение ГИО, мышечная гипотония, диарея. Надпочечники становятся маленькими, архитектура их резко нарушается (рис. 50, в), кожа приобретает золотистый,



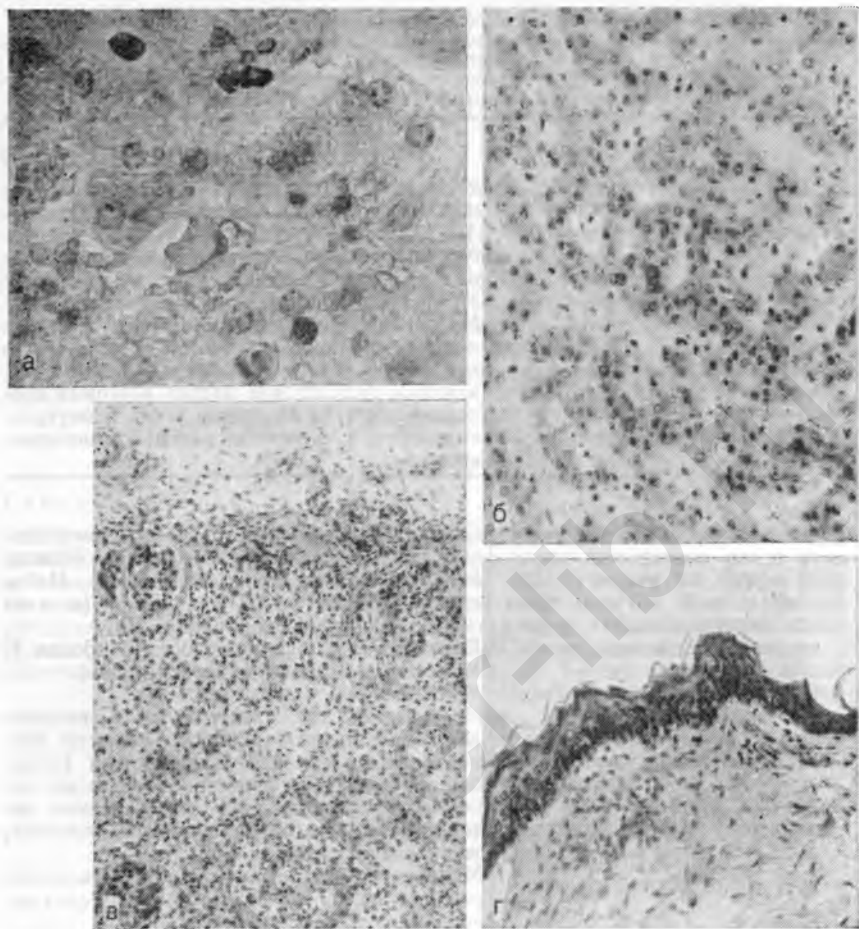
Таблица 2. Ятрогенные нарушения осмотического баланса и гидро

Гипергидратация	
Этиология	Клинико-анатомические проявления
<p><b>Изотоническая:</b> избыток жидкости с правильным соотношением компонентов; регидратация обезвоженных больных; дезинтоксикационная терапия; сниженная перспирация (высокая влажность в кувете, ультразвуковые увлажнители воздуха)</p>	<p>Нормотермия. Масса тела ↑. Диурез ↑. АД ↑. ЦВД ↑. Кровь: Ht ↓, Na — норма. Осмолярность — норма. Белок ↓. Морфологически: анасарка, трансудат в серозных полостях, гидремия, дилатация камер сердца, отек легких, большая бледная печень, светлая селезенка с кровянистым соскобом пульпы, большие бледные почки, отек головного мозга, ВЧК (непостоянно). Микроскопически: отек межклеточных пространств и интерстициальных прослоек, нормальный объем клеток</p>
<p><b>Гипотоническая:</b> избыток бессолевых растворов; препараты с АДГ-подобным действием (морфин, барбитураты и пр.) регидратация обезвоженных больных; дезинтоксикационная терапия</p>	<p>«Водная интоксикация»: отвращение к воде, рвота, судороги, ступор, цианоз. Гипотермия. Масса тела ↑. Диурез ↑↓. АД ↑. ЦВД ↑. Кровь: Ht ↓. Na ↓, K ↓. Осмолярность ↓. Белок ↓. КОС — гипоксемия. Морфологически: изменения как при изотонической гипергидратации. При быстром развитии комы — острое набухание головного мозга, при медленном — отек. Микроскопически: увеличение объема клеток, спадение периваскулярных пространств головного мозга, отек межклеточных пространств и интерстициальных прослоек внутренних органов</p>
<p><b>Гипертоническая:</b> избыток солевых растворов; быстрое вливание гипертонических препаратов; парентеральное питание концентрированными растворами; регидратация обезвоженных больных; попытки коррекции дефицита солей</p>	<p>Сухие, яркие слизистые оболочки. Жажда, Возбуждение (сменяется комой). Гипертермия. Масса тела ↑. Диурез ↑↓. АД ↑. ЦВД ↑. Кровь: Ht ↓, Na ↑. Осмолярность ↑. Белок ↓. Моча: Осмолярность ↓. Относительная плотность ↓. Морфологически: несколько меньшее увеличение размеров органов, чем при других типах гипергидратации, часто ВЧК. Микроскопически: пикноз невритов головного мозга, расширение периваскулярных и перичеселлюлярных пространств, сфероидная форма эритроцитов. Клетки внутренних органов нормальные или пикнотичны. Нефротелий набухший, вакуолизирован</p>

Условные обозначения: ↑ увеличение; ↓ снижение; АД — артериальная недостаточность; КОС — кислотно-основное состояние; АДГ — антигипернатриемический препарат; ВЧК — внутрисердечные кровоизлияния; Ht — гематокритное число.

Дегидратация	
Этиология	Клинико-анатомические проявления
<p>Дефицит натрия равен дефициту воды; недостаточный объем инфузионной терапии</p>	<p>Изотонический эксикоз новорожденных. Сопор. Нормотермия. Масса тела ↓. Диурез ↓. АД ↓. ЦВД ↓. Кровь: Ht ↑, Na — норма. Осмолярность — норма. Белок ↑. Мочевина ↑. Моча: Na ↓. Морфологически: сухость кожи и серозных листков, немного красных свертков крови в камерах сердца и в просвете крупных вен, венозное полнокровие мягких мозговых оболочек, вещества головного мозга и внутренних органов, скелетные мышцы темно-красного цвета</p>
<p>Дефицит натрия больше дефицита воды; последствие полиурии с потерей натрия (ОПН, форсированный диурез); сочетание форсированного диуреза с введением белковых растворов</p>	<p>Салипривный эксикоз. Серовато-цианотичный цвет кожи. Парез кишечника. Жажда. Рвота. Судороги. Кома. Гипотермия. Масса тела ↓. Диурез ↓. АД ↓. ЦВД ↓↑ (в зависимости от функции сердца). Hb ↑. Плазма: Na ↓. Осмолярность ↓. Белок ↑. Мочевина ↑. Эритроциты: Na ↑. K ↓. Моча: Na ↓. Морфологически: сухость кожи и серозных листков, слизистые оболочки покрыты вязкой слизью, гиперкоагуляция крови (тромбоз синусов твердой мозговой оболочки, почечных, мезентериальных вен, венечных артерий сердца), головной мозг уплотнен, желудочки спавшиеся. Микроскопически: объем клеток увеличен, распространенные микротромбы, сладжи, полнокровие</p>
<p>Дефицит натрия меньше дефицита воды; интенсивная перспирация (высокая температура и низкая влажность в кувезе); концентрированное питание при ограничении питья; обильное выделение гипотоничной мочи (осмодиурез); парентеральное питание концентрированными растворами; допамин, гидрокортизон</p>	<p>Слизистые оболочки сухие, яркие. Жажда. Возбуждение (сменяется комой), судороги, аритмии сердца. Гипертермия. Масса тела ↓. Диурез ↓. АД ↑. ЦВД ↓. Кровь: Ht ↑, Na ↑, K ↓. Осмолярность ↑. Белок ↑. Мочевина ↑. Моча: Na ↑, K ↑. Осмолярность ↑. Морфологически: выраженная анатомическая картина эксикоза, коллапс головного мозга, спавшиеся желудочки, разрыв вен мягких мозговых оболочек, ВЧК. Микроскопически: пикноз нейроцитов, эпителия сосудов сплетений, клеток эпендимы и эндотелия сосудов, нейропиле уплотнен</p>

риальное давление; ЦВД — центральное венозное давление; ОПН — острая диуретический гормон; Na — концентрация натрия; K — концентрация калия;



**50. Посттерапевтическая патология новорожденных.**

а — лекарственный тезауризмоз; вакуоли с поливинилпирролидоном в звездчатых эндотелиоцитах печени [окраска по Гольдману.  $\times 1000$  (иммерсия)]; б — холестазы в гепатоцитах и желчных капиллярах (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ); в — ятрогенная аддисонова болезнь; исчезновение нормальной архитектоники надпочечника (препарат Н. Г. Кальяновой) (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ ); г — ятрогенная аддисонова болезнь; гиперпигментация кожи (препарат Н. Г. Кальяновой) (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ).

бронзовый или грязно-серый цвет (рис. 50, г). Использование больших доз диуретиков и гидрокарбоната натрия, помимо нарушения осмотического баланса, вызывает вторичный гиперпаратиреозидизм и ятрогенный рахит [Venkataraman P. S. et al., 1983]. Парентеральное введение солей кальция вызывает образование петрификатов головного мозга. Сообщают о нарушениях иммунитета при введении интралипида, об общетоксическом действии антисептика гексахлорофена, всасывающегося через пупочную рану (некрозы головного мозга). После лечения

антибиотиками развивается дисбактериоз с синдромом нарушенного кишечного всасывания. Участились сообщения о генерализованных микозах (кандидозе, торулезе) после излечения от бактериального сепсиса.

### **Отдаленные последствия реанимации и интенсивной терапии**

**Осложнения при антенатальных вмешательствах** обычно приводят к формированию ятрогенных пороков развития: атрезия кишечника и односторонняя анофтальмия после травмы иглой, порэнцефалия после неправильного введения рентгеноконтрастного вещества. Незидиодисплазия и гипертрофия межжелудочковой перегородки сердца у большинства больных исчезают к концу первого года жизни.

**Болезни оживленного новорожденного.** После ВЧК остаются детские церебральные параличи, развивается эпилепсия Джексона, гидроцефалия, глухота с вторичным нарушением речи.

Тяжелые нарушения интеллекта наблюдаются у детей после гипогликемической комы. Перивентрикулярная лейкомаляция вызывает дизэнцефальные нарушения. Длительная гипоксия может привести к некрозу гипофиза с плюригландулярной недостаточностью. Ретролентальная фиброплазия приводит к потере зрения. В результате организации гиалиновых тромбов в легких и бронхолегочной дисплазии формируется стойкая легочная гипертензия, повышается заболеваемость респираторными инфекциями, учащаются хронические пневмонии и развитие легочного сердца. После тромбоза печеночных вен наблюдается портальная гипертензия. После длительной эндотрахеальной интубации развивается стеноз гортани. В исходе некротического энтероколита возникают стриктуры кишечника. Желчнокаменная болезнь развивается иногда после синдрома сгущения желчи. Фиброз печени при холестазах у части больных подвергается обратному развитию. N. Trifan и соавт. (1985) сообщают о тяжелых мышечных контрактурах бедра после внутримышечных инъекций.

### ГЛАВА 1

## ОПУХОЛИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

В настоящее время во всех странах мира резко снизилась смертность детей от инфекционных болезней, в связи с чем возросло значение смертности от злокачественных опухолей. Как показывают статистические данные последних десятилетий, во многих странах смертность детей в возрасте от года до 14 лет от злокачественных опухолей занимает второе место после травмы [Ogay N., 1976]. Однако частота заболеваемости злокачественными опухолями у детей значительно ниже, чем у взрослых. Так, по данным Л. А. Дурнова, у взрослых она составляет 666,5 на 100 000 взрослого населения, тогда как у детей она равна всего 15,6 на 100 000 детского населения.

Тем не менее, несмотря на относительную редкость злокачественных опухолей у детей, возросшее значение смертности от них в детском возрасте, а также ряд особенностей опухолевого роста, присущих опухолям у детей, потребовали выделения детской онкологии в качестве самостоятельной отрасли педиатрии, а для практического разрешения вопроса — организации специализированных детских онкологических центров.

В СССР на базе Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР создан специализированный детский онкологический центр, в котором, кроме лечения, осуществляется широкая организационная работа в области профилактики онкологических заболеваний у детей.

Большое значение в современной онкологии приобретает эпидемиологический метод исследования. Только благодаря этому методу удается выявить на больших популяциях ряд фактических данных в области частной и общей онкологии человека. Однако при этом следует иметь в виду, что полученные таким образом фактические данные носят, как правило, отрывочный, разрозненный характер и их систематизация представляет известные трудности, так как трактовка может быть разноречивой и в известной мере субъективной. Тем не менее в настоящее время благодаря эпидемиологическому методу исследования в онкологии удалось накопить много интересных

фактических наблюдений, которые в перспективе должны помочь вскрыть основные закономерности опухолевого роста, остающиеся пока не до конца ясными. Так, изучение эпидемиологии опухолей детского возраста позволило выявить ряд признаков, отличающих их от опухолей взрослых. Выделяют следующие различия: 1) особую частоту определенных видов опухолей у детей, отличающихся от таковых у взрослых; 2) зависимость опухолевого роста от возраста детей; 3) зависимость возникновения опухолей у детей от экзогенных пренатальных (трансплацентарных воздействий); 4) зависимость возникновения опухолей у детей от постнатальных влияний; 5) взаимоотношение опухолей с пороками развития и хромосомными синдромами; 6) значение наследственности и семейной предрасположенности в развитии опухолей у детей.

Оказалось, что все эти различия указывают на очень существенную закономерность: они выявляют у детей преимущественную связь онкогенеза с пренатальными (врожденными) влияниями. В противоположность этому у взрослых эпидемиологический метод выявляет преимущественное значение в онкогенезе приобретенных влияний — профессиональных факторов, курения, облучения, питания, хронических регенераторных и воспалительных процессов и др.

В настоящей главе изложены основные наблюдения по эпидемиологии опухолей у детей, особенности их классификации и патологической анатомии, которые получены на основании анализа литературных и многолетних исследований, проведенных автором.

### **ЧАСТОТА РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ**

Основной особенностью опухолей у детей является высокая частота происхождения их из эмбриональных тканей. По нашим наблюдениям [Ивановская Т. Е. и др., 1974], основанным на изучении 2282 случаев опухолей у детей за период 1968—1972 гг. на секционном и биопсийном материале патолого-анатомического отделения Детской клинической больницы № 1 г. Москвы, 1131 опухоль имела эмбриональное происхождение, что составляет 49% от общего количества изученных опухолей и совпадает с данными, представленными R. Willis (1962). По данным Н. А. Краевского и Н. Н. Покровской (1984), основанным на изучении 1842 биопсий за 1976—1980 гг., эмбриональные опухоли встретились у детей в 33,8%.

По данным Р. Jones, Р. Campbell, около 90% злокачественных опухолей у детей имеют мезенхимальный гистогенез, причем это относится как к опухолям из развивающихся эмбриональных тканей, так и к опухолям, развивающимся из зрелых тканей.

По данным авторов, 42% опухолей, развивающихся из эмбриональных тканей, составляют опухоли мезенхимального гистогенеза, 35% — опухоли эктодермального гистогенеза, 22% —

опухоли мезодермального гистогенеза; остающийся 1% — опухоли энтодермального (0,6%) и неясного гистогенеза (0,4%). Из 1151 опухоли, развившейся из зрелых тканей, 676 приходилось на гемобластозы, 174 — на опухоли костей и мягких тканей, что в сумме составляет 850 (73%) опухолей мезенхимального происхождения. По данным Н. А. Краевского и Н. Н. Покровского, 506 случаев относилось к гемобластозам, 425 — к опухолям мягких тканей, 124 — к опухолям костной ткани, что в сумме составляет 1055 (или 56,1% от всех изученных случаев). Из сказанного выше очевидно превалирование у детей опухолей мезенхимального гистогенеза, при этом необходимо также учитывать, что злокачественные опухоли из эмбриональных тканей у детей локализуются преимущественно во внутренних органах, не соприкасающихся с внешней средой, как, например, опухоль Вильмса (нефробластома), нейробластома, ретинобластома, медуллобластома, рабдомиобластома. Столь частый у взрослых рак органов и тканей, соприкасающихся с внешней средой, представляет у детей чрезвычайно большую редкость. Так, из 1151 опухоли у детей, развившейся из зрелых тканей, мы наблюдали рак органов в 20 случаях, что составляет всего 1,9%, причем среди опухолей, как правило, преобладали, как по литературным данным, так и по нашим наблюдениям, злокачественные аденомы эндокринных желез (надпочечников, щитовидной железы, гонад). Рак прямой кишки, желудка, легкого и носоглотки встретился всего в 8 наблюдениях (0,6%). По данным D. Olive (1983), раковые опухоли у детей до 15 лет встречаются в 1% случаев от всех злокачественных опухолей. Приведенные нами данные о преимущественной локализации злокачественных опухолей у детей во внутренних органах, не соприкасающихся с внешней средой, совпадают с наблюдениями крупных детских онкологических центров [Краевский Н. А., Покровская Н. Н., 1984; Willis R., 1962; Stovens D., 1966; Steward J., 1976; Jones P., Campbell P., 1976].

Итак, изучение отдельных видов опухолей у детей показывает отчетливое преобладание у них новообразований, развивающихся из тканей и органов внутренней среды организма. Это может свидетельствовать о значении в осуществлении онкогенеза у детей непосредственного соприкосновения тканей с канцерогенами, циркулирующими в крови. Так как для проникновения канцерогенов в кровяное русло имеются условия в период внутриутробного развития, можно предположить, что в осуществлении онкогенеза у детей имеет место трансплацентарный гематогенный путь проникновения и воздействия канцерогенов. При этом следует учитывать, что полипотентные эмбриональные клетки более чувствительны к канцерогенам и легче зрелых дифференцированных тканей подвергаются опухолевой трансформации [Шабад Л. М. и др., 1975; Шапот В. С., 1977].

**Значение возраста.** Изучение связи развития злокачественных опухолей с возрастом детей выявляет весьма существенную

закономерность. Оказывается, что повышение частоты опухолей наблюдается в первые 4 года жизни (около 50% от общего числа), в последующие два 4-летия частота уменьшается примерно до 25% на каждые 4 года. По данным D. Olive (1983), 40% всех злокачественных опухолей у детей наблюдается тоже в возрасте первых 4 лет. Таким образом, выявляется, что в первые годы жизни в организме ребенка имеются какие-то условия, способствующие онкогенезу, причем, по нашим данным, в первые 5 лет у детей преобладают тератомы и опухоли, развивающиеся из эмбриональных тканей. Опухоли костной ткани и злокачественные аденомы чаще встречаются во втором и третьем 4-летии; рак органов, соприкасающихся с внешней средой, наблюдается исключительно у детей в возрасте 11—12 лет.

По данным P. Jones, P. Campbell (1976), в первые 4 года жизни опухоли у детей распределяются следующим образом: 25% составляют опухоли ЦНС; 13% — нейробластомы; 37% — лейкозы; 11% — эмбриональные нефробластомы; 5% — саркомы мягких тканей и 5% — лимфомы (лимфогранулематоз); 4% — опухоли других локализаций. В последующие 4 года жизни также преобладают опухоли ЦНС и лейкозы (27% и 36% соответственно), уменьшается частота нейро- и нефробластом (3% и 4% соответственно). В третье 4-летие увеличивается число лимфом и остеосарком (18% и 10% соответственно), число опухолей ЦНС остается высоким (27%), но резко уменьшается частота нейробластом, опухоль Вильмса (эмбриональная нефробластома) не встречается. По данным этих же авторов, в возрасте от 0 до 4 лет наиболее часто по сравнению с другими возрастными группами встречаются нейробластомы (84%) и эмбриональные нефробластомы (80%). И, наконец, в этом возрасте выявляется 45,9% всех злокачественных опухолей у детей.

Итак, можно предположить, что в первые годы жизни в возникновении опухолевого роста играют роль какие-то трансплацентарные влияния материнского организма во время внутриутробного развития. Об этом свидетельствуют: преобладающая частота опухолей в первые 4 года жизни, преимущественное развитие в первые годы жизни опухолей в органах и тканях внутренней среды организма и, наконец, развитие этих опухолей из эмбриональных тканей. Необходимо также иметь в виду, что канцерогены воздействуют на плод, имеющий незрелую иммунную систему, неспособную распознавать и уничтожать чужеродные мутантные клоны. Это создает условия для персистенции последних с развитием из них в первые годы жизни злокачественных опухолей.

**Пренатальные экзогенные влияния.** Вопрос о значении экзогенных пренатальных влияний на онкогенез человека решается всегда с большей или меньшей степенью вероятности, так как очень трудно выделить значение какого-то одного фактора и исключить возможность эндогенных (наследственных) влияний. В настоящее время имеются наблюдения, свидетельствующие о



значении рентгеновского облучения в пренатальном периоде. Так, было показано, что диагностическое рентгеновское облучение брюшной полости в очень малых дозах во время беременности резко повышает риск возникновения злокачественных опухолей у детей в последующие 7—10 лет жизни [Дурнов Л. А., 1984; Staward A., Kneal G., 1970].

Изучение последствий взрыва атомной бомбы в Японии не дало четких результатов относительно канцерогенного влияния радиации на плод. Однако исключить возможность такого влияния невозможно, так как латентный период развития опухоли может быть продолжительным. Установлено, что только спустя более 6 лет после взрыва в Хиросиме отмечалось резкое повышение заболеваемости хроническим миелолейкозом и острым лимфобластным лейкозом. Лица, получившие облучение в детстве, заболели в возрасте от 16 лет до 31 года [Jablon S. et al., 1970]. Убедительно доказана в настоящее время возможность трансплацентарного воздействия некоторых гормонов, принимаемых с лечебной целью во время беременности. Так, А. Herbst и соавт. (1971, 1972, 1975) сообщили, что прием стилбэстрола в больших дозах беременными женщинами является причиной развития светлоклеточной аденокарциномы влагалища у дочерей в возрасте 11—22 лет, рожденных этими женщинами. У некоторых из них наблюдались кровотечения, по поводу которых было произведено биопсийное исследование, обнаружившее прекарциноматозные изменения в виде микроаденоматоза слизистой оболочки влагалища.

Имеются данные, свидетельствующие о трансплацентарном онкогенном действии наркотиков, в частности дифенилгидантоина. Назначение его во время беременности женщинам, страдающим эпилепсией, приводит к развитию лимфом и нефробластом у рожденных ими детей [Anthony J., 1970; Suler R. et al., 1979]. Вероятность трансплацентарного влияния вирусов, в частности вируса краснухи, на внутриутробный онкогенез пока не установлена. Таким образом, следует признать, что воздействие лучевой энергии, а также прием некоторых лекарств во время беременности повышают риск заболевания злокачественными опухолями у детей.

**Постнатальные экзогенные влияния.** В последние годы широкое распространение получило изучение онкогенных вирусов<sup>1</sup>. Эпидемиологические исследования последних лет показывают, что, вероятно, самое большое значение в онкогенезе человека играют вирусы. Особенно отчетливо роль вирусов выявляется при изучении эпидемиологии лимфомы Беркитта, рака носоглотки, саркомы Капоши, лимфогранулематоза и лейкоза у детей. При злокачественной лимфоме Беркитта скорость распространения болезни, необычайная частота в некоторых областях Экваториальной Африки, сезонность при определенных климатических

<sup>1</sup> Вопрос о значении онкогенных вирусов нами широко не обсуждается.

условиях указывают на избирательное размножение какого-то вируса. Считается, что вирус Эпштейна — Барр играет роль возбудителя злокачественной лимфомы, что подтверждается серологическим исследованием детского населения и способностью этого вируса при культивировании вызывать опухолевую трансформацию тканей [Henle W., 1972; Meziene F. et al., 1985]. Однако окончательно вирусная этиология злокачественной лимфомы Беркитта пока не установлена. Аналогичные данные получены при изучении саркомы Капоши, в этиологии которой придается значение вирусам группы герпеса, особенно вирусу цитомегалии, вирусу СПИД [Казанцева Е. А., 1983; Puritilo D., 1982].

Эпидемиологические исследования (преобладающее поражение детей препубертатного и пубертатного периода, большая частота заболеваемости у девочек, преимущественное распространение в странах Европы и Америки) заставляют исследователей рассматривать лимфогранулематоз как вирусное заболевание. По данным некоторых авторов [Vianna N. et al., 1972], лимфогранулематоз имеет характер медленно протекающей, но постоянной эпидемии. Распространение болезни осуществляется главным образом здоровыми лицами, являющимися носителями инфекционного агента. Реализуется онкогенез при наличии определенной дефектности иммунной системы, особенно ее клеточного звена. Некоторые исследования указывают на значение возрастного фактора, определяющего состояние лимфоидного аппарата глотки (так называемого кольца Вальдейера), и на связь лимфогранулематоза с часто проводимыми в Европе и Америке операциями тонзилл- и аппендэктомии. Данные, полученные к настоящему времени, указывают на значение в этиологии лимфогранулематоза вируса Эпштейна — Барра [Степанова В. Н. и др., 1980].

Очень интересные результаты эпидемиологических исследований получены при изучении характера лейкозов у детей. Так, оказалось, что в Анкаре (Турция) почти 40% лейкозов у детей имеют моноцитарный или миеломоноцитарный характер, часто с опухолевыми узловатыми разрастаниями (хлором), тогда как в большинстве стран мира и в СССР такая форма лейкоза у детей встречается не чаще чем в 5% случаев. Полученные данные позволяют предположить инфекционную (вирусную) природу этой формы лейкоза с избирательным поражением детей в Турции по аналогии со злокачественной лимфомой в Экваториальной Африке. Интерес представляют наблюдения о повышении уровня IgM у матерей, дети которых страдают лейкозом, что косвенно свидетельствует о его вирусной природе.

Наряду с эпидемиологическими данными многочисленные исследования в области вирусной природы онкогенеза пока не позволяют окончательно решить этот вопрос. Важным достижением настоящего времени является открытие ретровируса хронического Т-клеточного лимфолейкоза человека (HTVL). Вирус удалось выделить из культивированных и некультивированных

Т-клеток больных кожной формой Т-клеточного хронического лимфолейкоза человека. Таким образом вирусная природа многих опухолей животных, вирусная этиология хронического лимфолейкоза, хорошие результаты иммунотерапии, в частности лейкозов и лимфогранулематоза, позволяют предполагать, что проблема вирусной этиологии опухолей человека близка к решению.

**Взаимосвязь опухолей и пороков развития.** Наблюдения последних лет свидетельствуют, что дети с определенными врожденными пороками развития имеют высокую степень риска развития злокачественных опухолей. Так, лейкемии часто сочетаются с хромосомными синдромами. При синдроме Дауна в 10—20 раз чаще встречаются лейкозы, синдром Блума и синдром Фанкони в 10% случаев сочетаются с острым моноцитарным или миеломоноцитарным лейкозом. Дети с аниридией (отсутствием радужной оболочки) имеют в 1000 раз больший риск развития опухоли Вильмса. При этом также могут наблюдаться врожденная катаракта, аномалии ушных раковин, микроцефалия, проявляющаяся уменьшением окружности головы и умственной отсталостью. Известно также, что опухоль Вильмса и гепатобластома сочетаются с гемигипертрофией (гипертрофией половины тела или его части), экзофтальмом, макроглоссией и с доброкачественными гамартомами (туберозным склерозом, рабдомиомой сердца). Указывается, что дисгенезии гонад часто сочетаются с дисгерминамами, а также полиповидными гамартомами слизистых оболочек желудочно-кишечного, дыхательного, мочевыделительного трактов [Stegner M., 1982]. Злокачественные лимфомы сопровождаются пороками развития иммунной системы, аномалиями роста длинных трубчатых костей, придатков кожи (волос, ногтей). Однако нейробластомы, как правило, не сочетаются с пороками развития.

Таким образом, некоторые опухоли у детей связаны с определенными аномалиями развития. Другие виды опухолей детского возраста, наоборот, не сочетаются с пороками развития. Это свидетельствует о наличии избирательной связи последних с опухолями определенного гистогенеза.

Все приведенные факты сочетаний опухолей с пороками развития свидетельствуют о возможной общности их этиологии. При этом полагают, что при экзогенном онкогенном воздействии кратковременное влияние на плод приводит к пороку развития, длительное — к развитию злокачественных опухолей.

**Роль наследственности.** Кроме экзогенных внутриутробных влияний, необходимо учитывать значение наследственности [Петерсон Б. Е., Капацинский Е. В., 1979; Кундсон А., 1978]. Опухолей, передающихся наследственным путем, относительно мало. В настоящее время большой интерес представляют описания наследственных опухолей [Miller R. et al., 1964; Miller R., 1968, 1971; Anderson D., 1970, 1979], при которых мутантный ген проявляется у пробанда либо в виде злокачественной опухоли, либо в виде опухолевого синдрома с высоким риском развития злока-

чественных опухолей. Наследуются эти опухоли и опухолевые синдромы по аутосомно-доминантному типу. R. Miller (1976) выделяет 7 таких опухолей и опухолевых синдромов: 1) ретинобластома; 2) феохромоцитомы в сочетании с медуллярной карциномой щитовидной железы; 3) хемодектомы; 4) плоскоклеточный рак пищевода с кератозом ладоней и подошв; 5) полипоз толстой кишки с риском развития аденокарциномы; 6) невоидный базально-клеточный карциноматозный синдром (множественные базально-клеточные карциномы кожи); 7) множественный аденоматоз эндокринных желез (аденомы передней доли гипофиза, околощитовидных желез, островков поджелудочной железы). Кроме того, по данным Н. Luyeh и соавт. (1981), встречается семейный атипичный множественный невус — меланомный синдром с наследованием по аутосомно-доминантному типу, при котором, кроме множественных меланом кожи, наблюдаются меланомы глаз, в семейном анамнезе — опухоли другого генеза.

Перечисленные наследственные опухоли и опухолевые синдромы могут сочетаться с определенными дефектами развития, например, ретинобластома в небольшом числе случаев сопровождается синдромом Д-делеции; феохромоцитомы — с множественными неврофибромами и гиперплазией околощитовидных желез; полипоз — с синдромом Гарднера (семейными эпидермоидными кистами); аденоматоз эндокринных желез — с синдромом Золлингера — Эллисона; полипоз желудочно-кишечного тракта, кисты и опухоли гонад — с синдромом Пейтца — Джигерса.

Кроме того, R. Miller (1976) выделяет 4 основных типа наследственных предопухолевых синдромов:

1. **Гамартоматозный синдром**, передающийся по аутосомно-доминантному типу, например, в виде нейрофиброматоза с различными гамартиями, дефектами развития скелета и головного мозга (умственной отсталостью). Нейрофиброматоз переходит в 10% случаев в злокачественные нейрофибромы, в других случаях сочетается с глиомами мозга, зрительного и слухового нерва, менингиомами, феохромоцитомами.

2. **Генодерматозы** — наследственные кожные поражения, передающиеся по аутосомно-рецессивному типу, например, пигментная ксеродерма, сочетающаяся с дерматозами от солнечного света и вызывающая образование базально-клеточных и плоскоклеточных карцином, меланомы или саркомы кожи на открытых частях тела, подвергающихся действию солнечных лучей.

3. **Повреждения хромосомного аппарата**, например, синдромы Блума и Фанкони, которые в 10% случаев сочетаются: первый — с острым лейкозом, второй — с миеломоноцитарной или моноцитарной лейкемией. Наследуются они по аутосомно-рецессивному типу.

4. **Иммунодефицитные синдромы**, к которым относятся атаксия-телеангиэктазия и дефект иммунитета с геморрагическим диатезом (синдром Вискотта — Олдрича). Оба синдрома в 10% случаев сочетаются с лимфомами или другими злока-

чественными опухолями. Первый синдром наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу, второй — по рецессивному и скрещен с полом (заболевают мальчики).

Кроме установленной роли наследственности в развитии этих опухолей и синдромов, имеются косвенные предположения о значении наследственности в онкогенезе. Можно наблюдать связь родственных браков с развитием опухолей, например, в Японии, где очень распространены браки между двоюродными братьями и сестрами, отмечается значительная частота лейкозов у сибсов. Близнецовым методом, который может быть использован только у монозиготных близнецов, удалось показать, что при лейкозах конкордантность фактически равна 100%, если у одного из монозиготных близнецов лейкоemia развивается в первые дни после рождения. У дизиготных близнецов отсутствует конкордантность по лейкомии. Из этого следует, что патогенез трансплацентарной передачи лейкомии сложнее, чем простое гематогенное проникновение канцерогенов от матери к плоду, и, вероятно, имеют значение факторы генетического характера. Некоторые данные, связанные с этнической принадлежностью, также косвенно свидетельствуют о значении наследственности. Так, например, установлено, что саркома Юинга значительно реже наблюдается у черных, чем у белых в Соединенных Штатах Америки, то же отмечается в отношении острых лимфобластных лейкозов и опухолей мозга. Это свидетельствует о какой-то генетической резистентности к указанным опухолям у черных, живущих в одной и той же стране с белыми.

Сообщается также, что в Японии наблюдается очень высокая частота опухолей шишковидной железы, не отмечающаяся в таком количестве у других национальностей. Однако при этом не следует забывать, что частота опухолей в различных странах является также показателем значения влияния факторов внешней среды на организм.

Итак, описанные наблюдения о значении наследственности в онкогенезе свидетельствуют об очевидной роли ее в происхождении отдельных видов опухолей, которые чаще наблюдаются в детском возрасте.

**Значение семейной предрасположенности.** О семейной предрасположенности к некоторым видам опухолей имеется довольно много сообщений. Указывается, например, что опухоли мягких тканей и рак молочной железы чаще встречаются у сибсов [Fraumeni F. J., 1969]. Опухоли коры надпочечников вдвое чаще развиваются у детей, сибсы которых страдали рабдомиосаркомами, и в 4 раза чаще у детей, у сибсов которых были опухоли мозга. Отмечается семейная предрасположенность к нефробластомам, нейробластомам и остеосаркомам [Miller R. et al., 1968; Epstein L. et al., 1970; Schoder S. et al., 1983; Littesfield J., 1984], а также к опухолям головного мозга.

Представляет интерес развитие в семьях двойных первичных опухолей (опухолей коры надпочечников и головного мозга у

детей в одной семье). Мы наблюдали случаи опухоли головного мозга и острой лейкемии у сибсов.

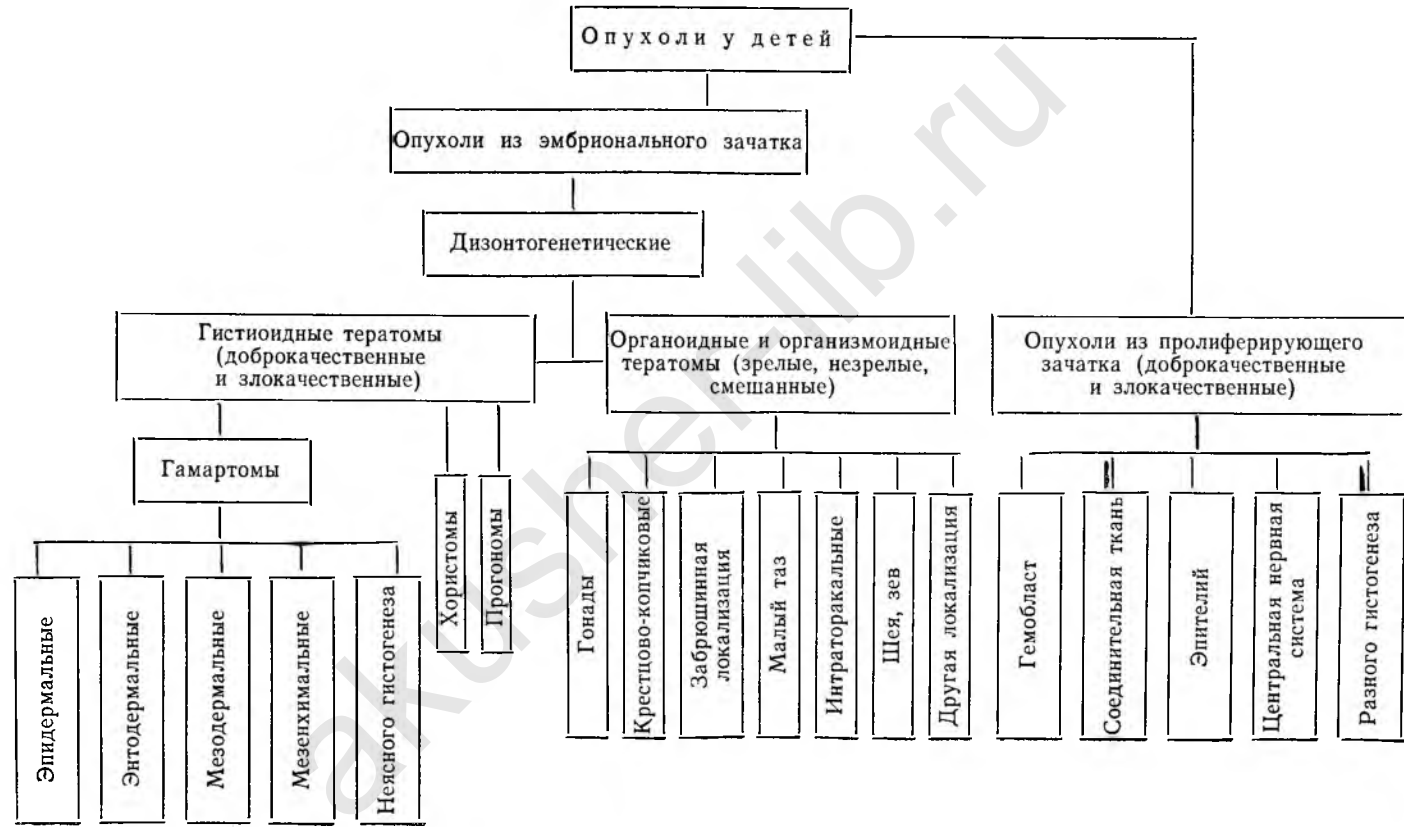
Семейная предрасположенность подтверждается исследованиями острой миелобластной лейкемии. Так, A. Shyder сообщил в 1970 г. об одной семье, 7 членов которой страдали миелобластной лейкемией и у 2 был злокачественный гистиоцитоз. В культуре фибробластов кожи этих больных и их матерей онкогенный вирус вызывал опухолевую трансформацию клеток культуры, тогда как в культуре фибробластов здоровых сибсов и их отцов трансформация не происходила. Это свидетельствует о том, что передача способности к опухолевой трансформации клеток культуры тканей и, вероятно, предрасположенности к заболеванию лейкемией осуществляется по материнской линии. Является ли семейная предрасположенность свидетельством генетических или средовых влияний или комбинаций тех и других — пока остается неясным.

### **ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ОПУХОЛЕВОГО РОСТА У ДЕТЕЙ**

Основными критериями злокачественного опухолевого роста по сравнению с доброкачественным, которыми пользуются в медицинской практике, являются: клеточный полиморфизм и атипизм, наличие митозов и гиперцеллюлярности, инфильтрирующий, деструктивный и быстрый темп роста, нарастание автономности (опухолевой прогрессии) и способность к метастазированию. Эти критерии не всегда являются абсолютными для злокачественных опухолей у детей, и поэтому они отличаются определенными особенностями. Так, клеточный атипизм и полиморфизм с образованием иногда очень крупных гиперхромных ядер наблюдается у детей, например, в аденомах коры надпочечников и доброкачественных феохромоцитомах; гиперцеллюлярность типична для очень многих доброкачественных опухолей (гипертрофическая ангиома, невусы и др.) у детей до 1-го года жизни; у них же наблюдается наличие большого количества митозов в опухолевой ткани при доброкачественных опухолях. Многие доброкачественные опухоли у маленьких детей могут расти очень быстро, а злокачественные, наоборот, — относительно медленно; например, быстро растут в первые годы жизни невусы и гемангиомы и относительно медленно — невробластомы, нефробластомы и гепатомы. Инфильтрирующий и даже деструктивный рост типичен для ювенильной фибромы, капиллярной ангиомы, лимфангиомы, в то время как нефробластома и нейробластома могут иметь тонкую капсулу и некоторое время развиваться в ее пределах.

Особое место занимает совершенно необыкновенное явление при злокачественных опухолях у детей, противоречащее представлению об опухолевой прогрессии. Оно заключается в том, что злокачественные опухоли у детей способны к так называемому

## С х е м а. Классификация опухолей у детей



дозреанию с превращением нейробластомы в ганглионеврому и даже в ганглионейрофибром, злокачественной гепатомы в доброкачественную аденому, тератобластомы в тератому. Это явление пока не находит объяснения, однако примечательно, что оно наблюдается в опухолях, развивающихся из эмбриональных тканей, задержавшихся в развитии по сравнению с другими тканями организма — носителя опухоли, или из стволовых недифференцированных эмбриональных клеток, сохраняющихся в период детства в качестве камбия.

Метастазирование также имеет свои особенности. Так, большинство злокачественных опухолей ЦНС не метастазируют за пределы черепа, а лишь имеют тенденцию к распространению по прилежащим тканям и естественным каналам — по ходу мозговых оболочек, по ликворным путям. В редких случаях можно наблюдать экстракраниальные метастазы, и то только в случаях, когда этому предшествовало внутрочерепное оперативное вмешательство. Несмотря на то что большинство злокачественных опухолей у детей представляют собой саркомы, они в первую очередь дают метастазы в регионарные лимфатические узлы, например, рабдомиобластомы урогенитального тракта метастазируют в лимфатические узлы малого таза, как и опухоль Вильмса, нейробластома и злокачественная лимфома. Итак,  $\frac{1}{3}$  или  $\frac{1}{2}$  сарком мягких тканей детского типа распространяется лимфогенно, что противоречит классическому представлению об их гематогенном метастазировании. Наряду с этим эмбриональные гепатобластомы дают чаще первые метастазы не в регионарные лимфатические узлы, а в легкие. Гематогенные метастазы в легких также наблюдаются при медуллобластомах, ретинобластомах, эмбриональных нефробластомах, тератобластомах и смешанных тератомах. Метастазы в кости встречаются у детей относительно редко, их можно встретить при нейробластомах, которые, как правило, не метастазируют в легкие. Для эмбриональной нефробластомы довольно типично прорастание крупных венозных стволов с образованием тромбозов и тромбоземболий в малом круге кровообращения. Таким образом, злокачественные опухоли у детей отличаются значительным своеобразием метастазирования, особенности которого необходимо знать детскому онкологу и патологоанатому.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ

Классифицировать опухоли у детей значительно сложнее, чем у взрослых, так как трудно, а иногда и невозможно применить при этом единый гистогенетический принцип. Так, органоидные и организмоидные тератомы и тератобластомы состоят из тканевых элементов всех трех зародышевых листков, что делает невозможным использование гистогенетического принципа. Некоторые гистиоидные тератомы (гамартомы, гамартобластомы), прогономы, хористомы и так называемые смешанные опухоли



можно классифицировать либо по принадлежности их к тому или иному зародышевому листку, тем самым определяя их происхождение из тканевых элементов раннего пренатального периода, либо при невозможности определить их принадлежность к тому или иному зародышевому листку, по топографии опухоли. Целесообразно деление всех опухолей у детей на два основных вида: 1) опухоли, развивающиеся из эмбриональных тканей, производных определенных или всех зародышевых листков; 2) опухоли, развивающиеся из дифференцированных зрелых тканей. Тератомы и некоторые гамартомы и гамартобластомы следует классифицировать по их локализации, так как она определяет в основном характер течения онкологических заболеваний.

Таким образом, классификация типичных опухолей у детей требует использования трех принципов: происхождение из того или иного зародышевого листка, гистогенез (из зрелых тканей), локализация (схема). В свою очередь все опухоли, развивающиеся как из эмбриональных, так и из зрелых тканей, следует разделять на доброкачественные и злокачественные, используя для определения злокачественности термин «бластома».

Предлагаемые схемы [Ивановская Т. Е. и др., 1974; Jones P. et al., 1976], однако, не исключают ряд трудностей и противоречий, возникающих при классификации частных форм опухолей у детей. Поэтому в дальнейшем изложении мы пользовались общепринятой классификацией ВОЗ.

При изложении частных форм опухолей у детей мы описываем только те из них, которые типичны для детского возраста. Опухоли, которые наблюдаются как у детей, так и у взрослых, мы не рассматриваем, отмечаем кратко лишь их частоту и особенность у детей.

## **ЧАСТНЫЕ ФОРМЫ ОПУХОЛЕЙ**

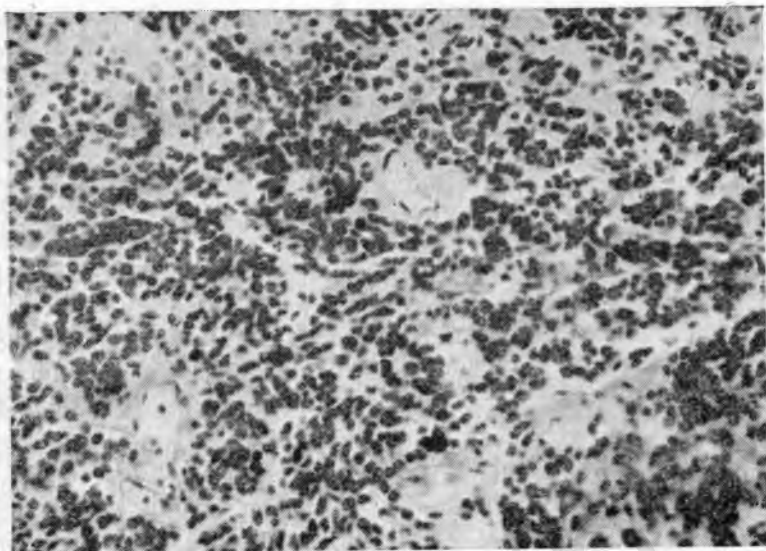
### **Опухоли центральной нервной системы**

По частоте опухоли ЦНС у детей занимают второе место после лейкозов. В настоящее время в литературе ставится вопрос о таком групповом понятии для опухолей нервной системы, как примитивные нейроэктодермальные опухоли, встречающиеся преимущественно у детей и в юношеском возрасте. Под этим термином объединяется группа морфологически сходных опухолей, развивающихся как интракраниально, так и в периферической нервной системе и характеризующихся различной степенью и направленностью дифференциации. Они имеют биологическое и морфологическое сходство и тенденцию распространяться по ликворным путям. Частота этих опухолей у детей объясняется тем, что гистогенетически их источником являются фетальные нейроэктодермальные клетки. Последние могут служить мишенью для воздействия канцерогенов, приводящего к опухолевой трансформации. Нейроэктодермальные клетки-пред-

шественники могут дифференцироваться в разных направлениях — в сторону нейронов, нейроглиальных, субэпендимальных и эпендимальных клеток. Соответственно опухоли, развивающиеся из них, могут быть малодифференцированными медуллобластомами или иметь более отчетливую дифференциацию в виде нейробластом, спонгиобластом, эпендимом, ретинобластом и др. Опухоли с очень низкой степенью дифференциации предложено называть примитивными нейроэктодермальными опухолями [Becker L. et al., 1983].

Преобладающей по частоте опухолью ЦНС у детей является астроцитомы, на втором месте стоит медуллобластома, на третьем — эпендимомы [Marsden H. et al., 1976; Ambrosio A., 1984]. Относительно часто встречается краниофарингиома. В наших наблюдениях чаще всего встречаются медуллобластомы, типичная для детского возраста опухоль ЦНС.

**Медуллобластома** — опухоль из недифференцированных нейроэктодермальных эмбриональных стволовых клеток, которые обладают двойной потенцией дифференциации в сторону невральных и глиальных элементов и представляют собой опухоль, развивающуюся из камбиальных эмбриональных клеток — медуллобластов. Она чаще встречается у мальчиков. Опухоль мягкой консистенции, может быть и более плотной в случаях преобладания относительно дифференцированных глиальных элементов. Часто встречаются очаги некроза, могут быть участки обызвествления. Локализуется субтенториально, преимущественно по средней линии мозжечка — по линии смыкания медуллярной трубки, может прорасти червячок ликворные пути, субарахноидальные пространства, вызывая гидроцефалию. Проращение мозговых оболочек приводит к реактивной пролиферации в них, что можно ошибочно расценить как опухоль из элементов оболочек. Гематогенные метастазы редки, наблюдаются преимущественно в легких, реже — в костях скелета. Опухоль растет быстро, митозов в ней мало, что не коррелирует с темпом роста. Состоит из овальных полигональных или вытянутых веретенообразных клеток, образующих палисадообразные ритмичные структуры, что является типичным для медуллобластом (рис. 51). По мнению Н. Marsden (1976), характерно также мозаичное распределение в опухоли бледных полей из клеток с хорошо очерченной цитоплазмой и выраженной фибриллярностью, напоминающих олигодендроглию, и темных — из компактно расположенных клеток. Изредка могут встречаться гигантские клетки с эозинофильной цитоплазмой, напоминающие миобласты. Однако поперечная исчерченность в них не обнаруживается [Russell D. et al., 1971]. Возможны вариации гистологической структуры с дифференциацией в сторону олигодендроглиомы или астроцитомы [Vodian M. et al., 1953]. Дифференциация в сторону невральных элементов обычно не наблюдается, за исключением истинных розеток, которые, однако, встречаются редко, гораздо реже, чем в эмбриональных нейробластомах. В культуре тка-

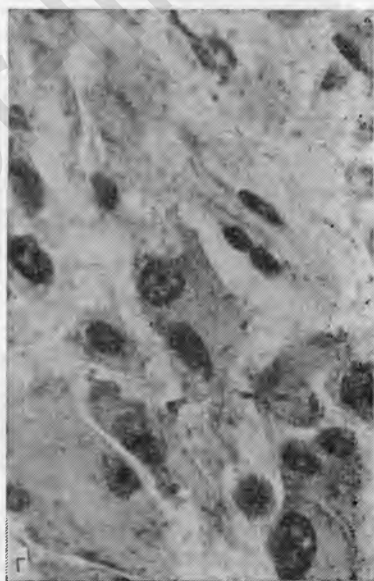
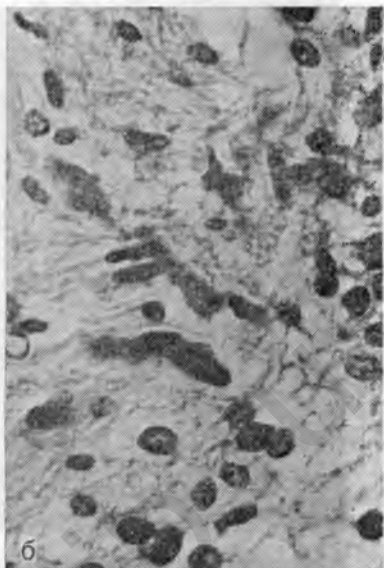
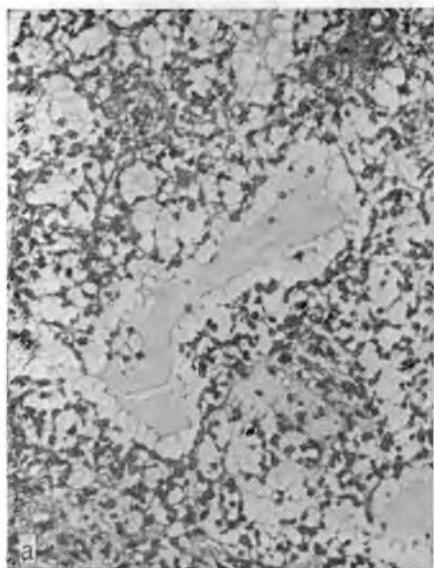


51. Медуллобластома. Ритмические структуры и образование истинных розеток. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ .

ней имеет место образование невралжных и глиальных клеточных элементов.

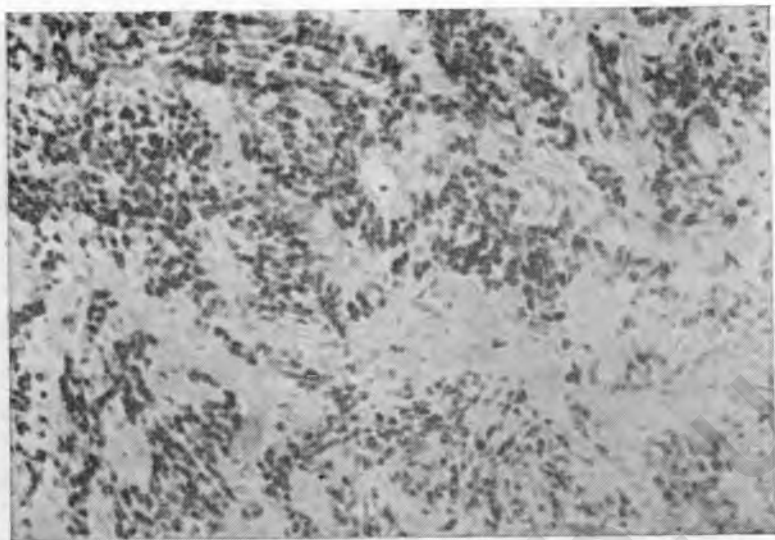
**Астроцитомы** — доброкачественная опухоль, развивающаяся из астроцитарной глии. Наиболее часто встречающаяся опухоль ЦНС детского возраста. Наиболее частым вариантом у детей является пилоидная астроцитомы (спонгиобластома), которую поэтому относят к ювенильной форме астроцитомы. Локализуется она в мозжечке, III желудочке и в области зрительного тракта, реже в полушариях, стволе головного мозга и в спинном мозге. Макроскопически пилоидная астроцитомы серо-розового цвета, мягкой консистенцией с желатинозной поверхностью разреза. Микроскопически наблюдается наличие пилоидных астроцитов, образующих пучки из длинных отростков, напоминающие пряди волос (отсюда название «пилоидный»). В опухоли, кроме того, встречаются звездчатые астроциты, образующие волокнистую сеть, между петлями которой скапливается цереброспинальная жидкость и формируются типичные для опухоли кисты. Могут встречаться фибриллы Розенталя — широкие эозинофильные глыбчатые структуры, образующиеся в результате конгломерации и распада глиальных волокон. Митозы отсутствуют (рис. 52, а, б). Другие формы астроцитомы у детей встречаются редко. Злокачественный вариант астроцитомы (астроцитомы — взрослая форма) у детей наблюдается редко (рис. 52, в, г).

У детей встречается гигантоклеточная субэпендимальная астроцитомы, сочетающаяся иногда с туберозным склерозом. Состо-



## 52. Астроцитомы.

а — ювенильная астроцитомы мозжечка с формированием микрокист (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ ); б — образование телец (фибрилл) Розенталя (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$ ); в — взрослая форма с локализацией в области больших полушарий и с кровонаполнениями в боковые желудочки (препарат А. З. Чебышевой); г — клеточный полиморфизм с образованием гигантских форм (тот же случай, окраска гематоксилином и эозином.  $\times 650$ ).



53. Злокачественная эпендимомма. Образование псевдо- и истинных розеток в виде полостей, окруженных эпителием. Структура опухоли напоминает медуллобластому. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ .

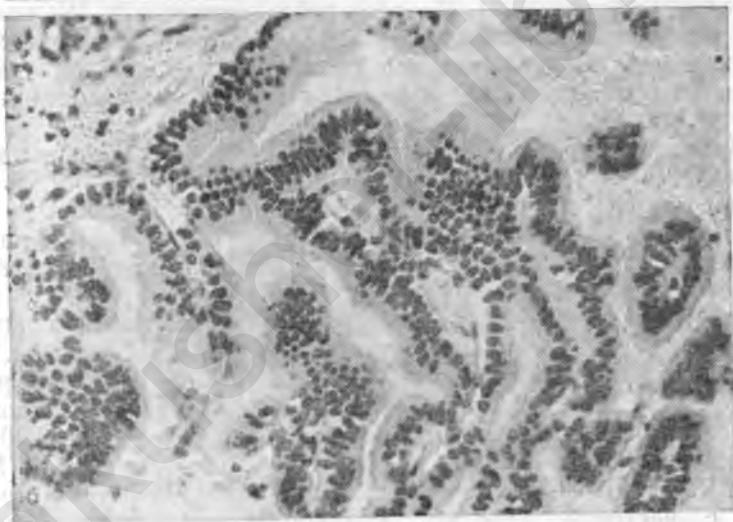
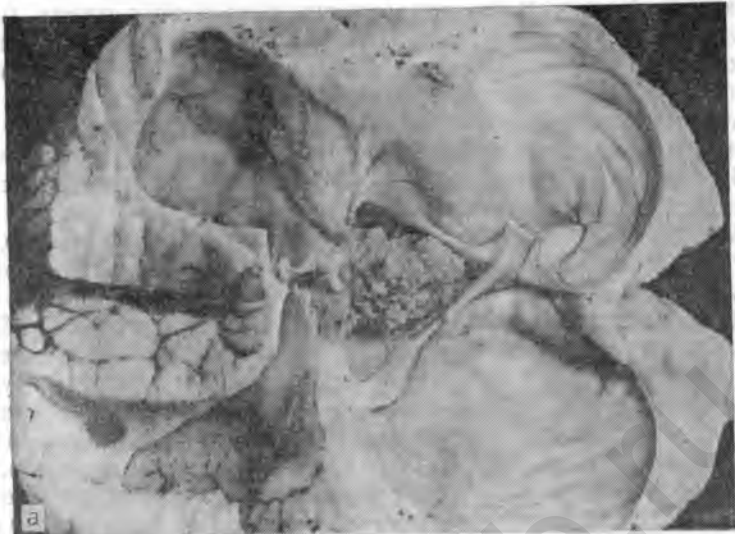
ит из крупных веретенообразных, иногда гигантских клеток, имеет тенденцию к образованию периваскулярных псевдорозеток. Растет медленно. В детском возрасте описываются астроцитомы с локализацией в полости носа как результат нейроэктодермальной гетеротопии [Mirga S. et al., 1981; Wintaker S. et al., 1981].

**Олигодендроглиома** у детей встречается редко.

**Эпендимомма** — доброкачественная опухоль из эпендимально-го эпителия. Локализуется в любых отделах мозга у детей. Встречается часто, занимает у детей 3-е место по частоте среди опухолей ЦНС. Микроскопически характеризуется образованием псевдорозеток, располагающихся периваскулярно, и истинных розеток в виде небольшой полости, окруженной цилиндрическим или кубическим эпителием. Злокачественная эпендимомма (эпендимобластома), по данным А. Piègre-Kahn и соавт. (1983), составляет 69% от всех видов эпендимом. Гистологически в некоторых полях зрения может напоминать медуллобластому (рис. 53). Растет быстро инфильтрирующим ростом. Метастазирует по путям цереброспинальной жидкости.

**Хориальная папиллома** — доброкачественная опухоль из хориального эпителия. Располагается чаще у детей в области боковых и IV желудочков мозга (рис. 54, а, б). Макроскопически имеет типичное папиллярное строение, сходное с гистологической структурой сосудистых сплетений. Злокачественная форма встречается редко, но наблюдается в детском возрасте.

**Краниофарингиома** — опухоль из остатков эпителия гипофи-



**54.** Опухоль сосудистого сплетения в области III желудочка с развитием гидроцефалии и атрофии больших полушарий.  
 а — макропрепарат; б — опухоль напоминает структуру нормального сосудистого сплетения (препарат М. Г. Носкова) (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ).

зарного хода (карман Ратке). Располагается в области турецкого седла, дна III желудочка и гипоталамуса. Встречается преимущественно у детей и в молодом возрасте. Макроскопически на разрезе серовато-розовая с наличием кист. Состоит из эпителиальных островков и тяжей. Эпителий с вакуолизированной цитоплазмой напоминает по структуре многослойный плоский, орого-

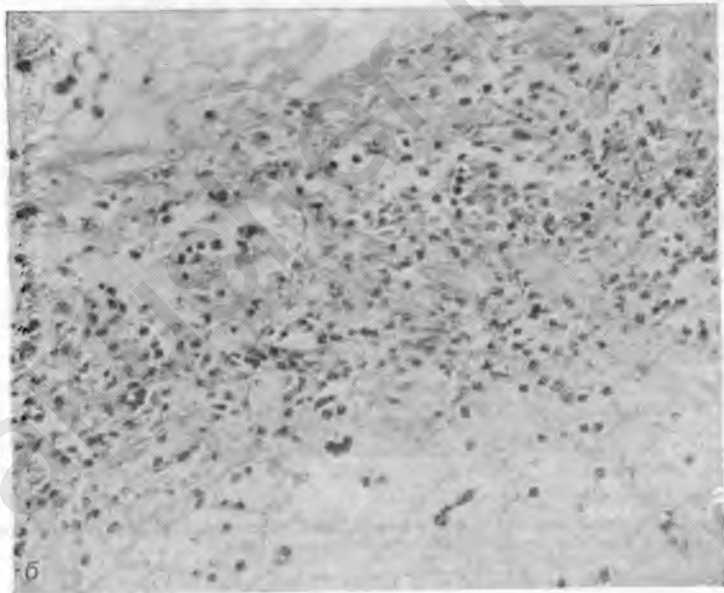
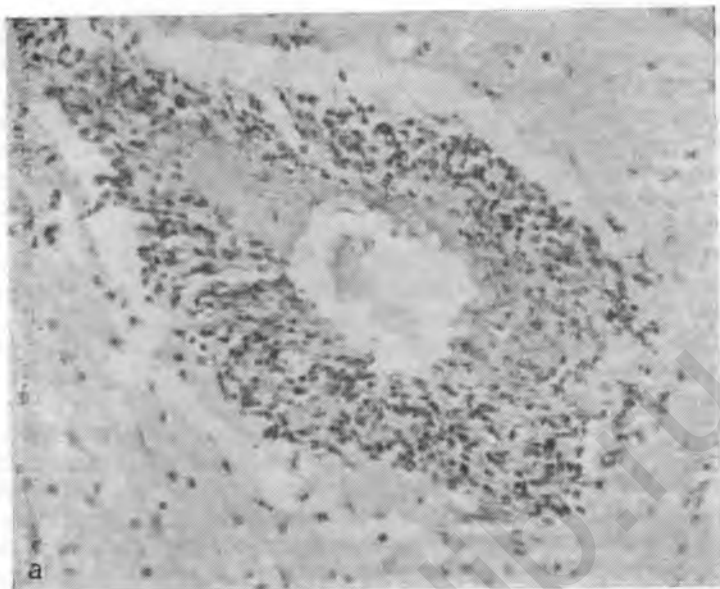
вевающий. Встречаются микрокисты, выстланные одним слоем клеток эпителия, и крупные кисты, покрытые зрелым ороговевающим эпителием. В кистах — скопление роговых масс, кальцификаты, очаги гемосидероза, кристаллы холестерина, инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов, гигантских клеток инородных тел. В строме опухоли могут встречаться костные балочки. В окружающей ткани мозга — реактивные разрастания преимущественно астроцитарной глии.

**Менингеальные опухоли** встречаются у детей очень редко, бывают либо фибробластического, либо менингоэндотелиального типа.

**Микроглиома** — опухоль неясного генеза. Происходит либо из элементов микроглии, либо из макрофагальных (гистиоцитарных) клеток. Встречается очень редко, растет по ходу сосудов, как в веществе мозга, так и по субарахноидальным пространствам, диффузно поражая оболочки и вещество мозга, вызывая их утолщение и помутнение. Клетки имеют гиперхромные ядра, напоминают макрофаги, встречаются лимфоцитоподобные клетки, фигуры митозов. Изменения имеют сходство с хроническим воспалением (рис. 55, а, б). Прогноз неблагоприятный. Мы наблюдали микроглиому у мальчика 4 лет, умершего при явлениях общей кахексии. Мягкие мозговые оболочки утолщены, беловатые, мутные, микроскопические изменения соответствовали приведенному описанию.

**Меланома** мягких мозговых оболочек, чаще злокачественная, развивается из меланобластов, располагающихся в норме в оболочках головного и спинного мозга. Обладает инвазивным ростом, растет по периваскулярным пространствам. Меланобластоз мозговых оболочек наблюдается при врожденном нейрокутанном меланобластозе.

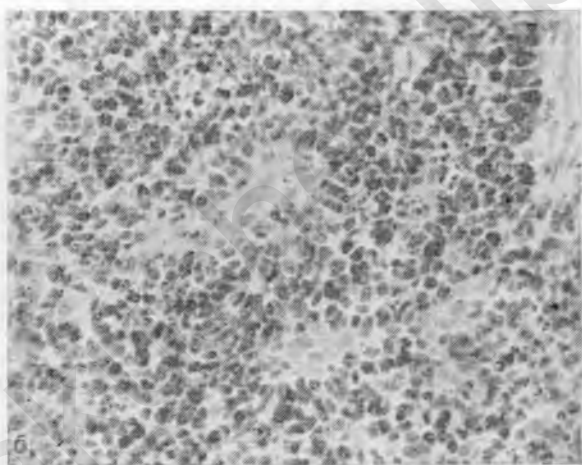
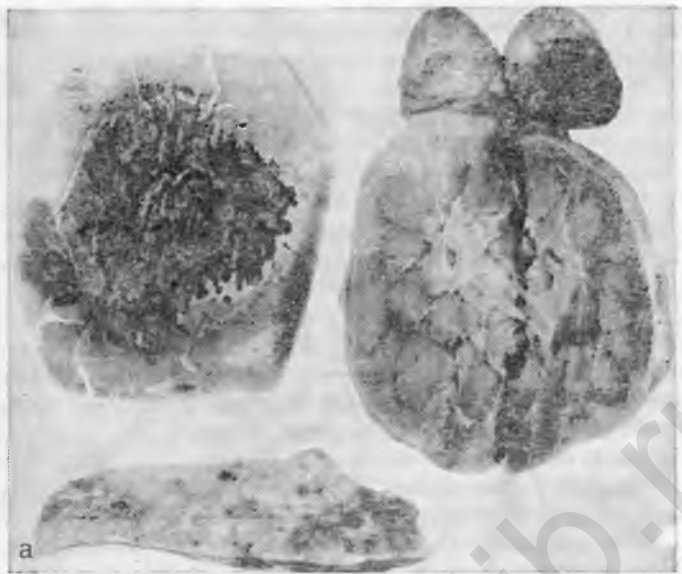
**Ретинобластома** — злокачественная опухоль, развивающаяся из недифференцированных клеток сетчатой оболочки глаза. Чаще встречаются односторонние опухоли (в 70% случаев), реже двусторонние (30% случаев) [Smith J. et al., 1976]. В европейских странах ретинобластомы наблюдаются чаще (1:25 000 новорожденных), но вообще являются редкой опухолью [Ellsworth R., 1971]. По данным J. Littlefield (1984), у детей встречается с частотой 1:18 000. Ретинобластома — опухоль почти исключительно детского возраста, наблюдающаяся преимущественно в возрасте до 10 лет с пиком частоты в первые три года жизни (66% от всех случаев этих опухолей). Имеет мозговидную консистенцию, серовато-желтого цвета, располагается в задних отделах сетчатки в виде солитарного или множественных узлов (рис. 56,а). Состоит из мелких клеток с круглыми или овальными гиперхромными ядрами, которые группируются в виде муфт вокруг сосудов. В участках, отдаленных от периваскулярной ткани, возникают обширные некрозы, имеющие тенденцию к обызвествлению. По мнению Р. Campbell (1976), опухоль проявляет нейрогенную дифференциацию в 50% случаев, образуются истин-



55. Микроглиома.

а — расположение опухолевых элементов вокруг сосудов головного мозга; б — прорастание опухолевых клеток в мягкие мозговые оболочки (тот же случай). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 250$ .





56. Ретинобластома.

а — метастазы в кости черепа, надпочечник, кожу (препарат В. С. Калинина); б — образование розеток (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ).

ные розетки (рис. 56, б) — циркулярно расположенные клетки вокруг небольшой полости с отростками, направленными к центру этой полости. Наличие отростков свидетельствует о невральной природе клеток опухоли и придает им большое сходство с фоторецепторами сетчатки. Сходство дополняется точечной структурой хроматина ядра. Электронно-микроскопическое исследование подтвердило происхождение опухоли из фоторецеп-

торов [Tso M. et al., 1969], о чем свидетельствует связь клеток опухоли с пограничной мембраной, наличие в их отростках митохондрий и ламеллярных структур, сходных с таковыми в нормальных фоторецепторах, и образование реснитчатых структур с филаментами. Методом электронной микроскопии обнаружили в клетках секреторные гранулы, сходные с гранулами симпатических нейронов [Albert D. et al., 1974].

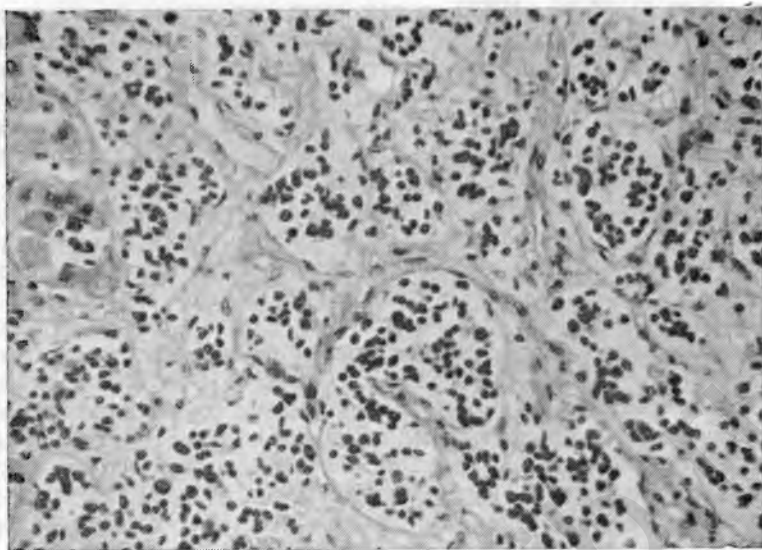
А. Naves и соавт. (1981) предлагают по степени дифференцировки клеток и по характеру их расположения (в виде розеток, трабекуловидных структур) разделять ретинобластомы на три типа — А, В и С. Причем для интраокулярных ретинобластом характерны типы А и В, для экстраокулярных — тип С. Опухоль наследуется по аутосомно-доминантному типу, с пенетрантностью гена в 80% [Sorsby A., 1972; Gordon H., 1974], по данным J. Littlefield (1984), — в 40% случаев. Допускается возможность самостоятельной мутации герминативных клеток. В 4,8% случаев наблюдается сочетание ретинобластомы с умственной отсталостью и хромосомными аномалиями. Для самостоятельного возникновения, по данным Кундзона, нужны 2 мутации 13-й хромосомы.

Опухоль растет быстро, несмотря на то что митозы встречаются относительно редко. В поздних стадиях прорастает зрительный нерв, субарахноидальное пространство. Может прорастать костные стенки орбиты, склеру, располагаясь на передней поверхности глаза в виде фунгозных распадающихся масс. Метастазирует в регионарные и отдаленные лимфатические узлы, кости черепа, конечностей, в печень. В редких случаях наблюдается самопроизвольная обратная регрессия — клетки опухоли распадаются, образуются участки волокнистой ткани и обызвествления.

### Нейробластома

Нейробластома — злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток эмбрионального неврального гребешка. Эти клетки могут дифференцироваться в двух направлениях — на ганглиозные и феохромоцитарные.

Различают три основных типа опухолей, развивающихся из клеток неврального гребешка, — нейробластомы (наименее дифференцированные), ганглионевробластомы и феохромоцитомы (последние два типа более дифференцированные). С возникновением учения об АПУД-системе появилось представление, что вследствие способности всех этих опухолей синтезировать активные амины их следует рассматривать как опухоли, принадлежащие к апудомам [Головин Д. И., Хмельницкий О. К., Никонов А. А., 1983; Katenkamp L. et al., 1983]. Критерием принадлежности к АПУД-системе является способность клеток синтезировать из аминокислот активные амины, полипептиды и белки с накоплением их в цитоплазме в виде гранул с оп-



57. Нейробластома *in situ*.

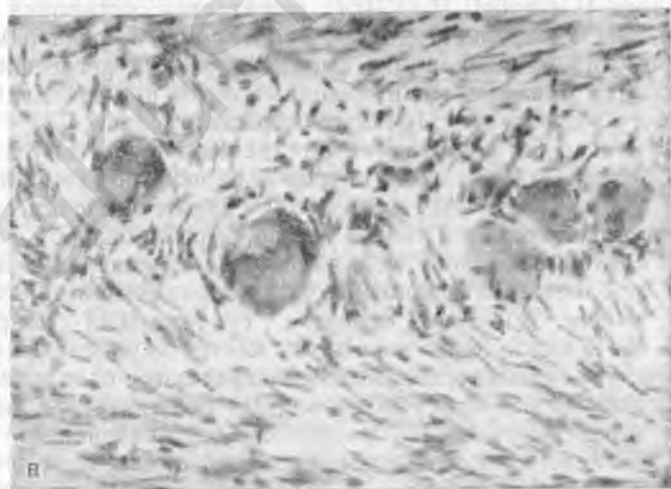
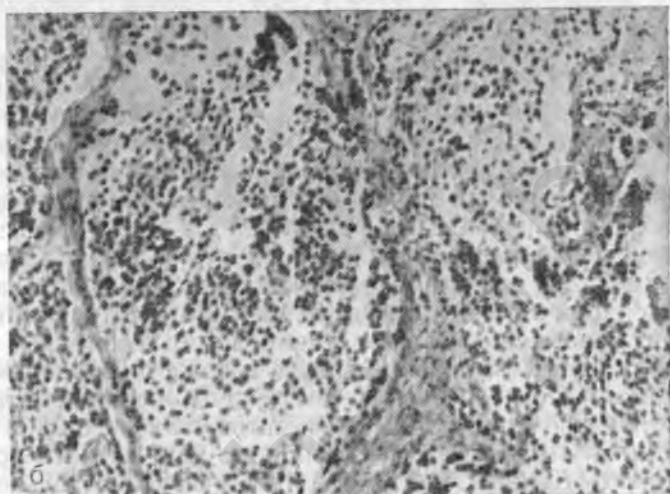
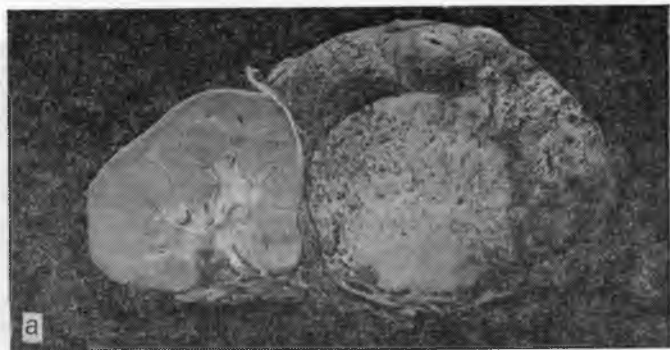
Мелкие группы опухолевых нейробластов в мозговом веществе надпочечника новорожденного. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ .

ределенными ультраструктурными и цитохимическими свойствами. Так как все эти свойства присущи клеткам указанных трех типов опухолей, в настоящее время появилась тенденция относить особенно нейробластома к апудомам. А. К. Хмельницкий, А. А. Никонов (1986) предлагают рассматривать нейробластома наряду с меланообразующими опухолями как опухоли, сходные с апудомами. Нейробластома встречается, за редким исключением, только у детей в возрасте до 10—11 лет, с наибольшей частотой в первые 5 лет жизни. Бывают врожденные нейробластомы. Описаны случаи нарушений метаболизма у матерей, вызванных опухолью плода. Мелкие группы опухолевых нейробластов обнаруживаются при систематическом исследовании мозгового вещества надпочечников у умерших новорожденных и грудных детей. Это так называемая нейробластома *in situ*, которая либо превращается в злокачественную нейробластома, либо подвергается регрессии (рис. 57). Первичный узел локализуется чаще в брюшной полости (надпочечники, околопочечная область), по данным Р. Campbell (1976) — в 73% случаев, по данным А. Mancini (1984) — в 66% случаев. Реже в средостении по ходу грудного отдела пограничного симпатического ствола, в области шеи, в малом тазу. Встречаются случаи мультицентрического роста, например, в области обоих надпочечников или в надпочечнике и в грудной полости и др. Нейробластома имеет вид узла различной величины, с тонкой капсулой, которую опухоль рано или поздно прорастает. Узел мягкой консистенции, на разрезе бело-

ватый, с желтоватыми очагами некрозов и красновато-черноватыми кровоизлияниями, встречаются участки обызвествлений. Опухоль разрушает надпочечник, последний часто не удается обнаружить (рис. 58, а). Метастазирует либо в лимфатические узлы, чаще в парааортальные, и в печень, либо в кости черепа (орбита), ребра, длинные трубчатые кости конечностей, реже в кожу (при врожденных опухолях). Метастазы опухоли растут или в виде мелких узлов, или диффузно, инфильтрируя костный мозг или ткань печени по ходу синусоидов. В последнем случае нейробластому приходится дифференцировать с лейкозом. Составляет из мелких лимфоцитоподобных клеток со скудной цитоплазмой (голые ядра). Клетки имеют тенденцию образовывать дольки, окруженные нежной стромой, имеются митозы. В  $\frac{1}{3}$  случаев [Marsdsen H. V. et al., 1976] встречаются истинные розетки (рис. 58, б). Иногда видны немногочисленные крупные клетки, напоминающие нейроны, с ядрышками в крупном ядре и более широкой цитоплазмой, а также гигантские клетки с полиморфными гиперхромными ядрами. Много обширных очагов некроза и кровоизлияний. При электронно-микроскопическом исследовании обнаружено, что цитоплазма мелких клеток бедна органеллами, небольшое число митохондрий неравномерно распределяется в цитоплазме, ядро округлое. Крупные клетки имеют большое число митохондрий и везикул цитоплазматической сети. В цитоплазме обнаруживаются связанные с мембранами гомогенные осмиофильные гранулы (катехоламины). В хорошо дифференцированных клетках ганглионевробластом видны нервные отростки, варьирующие по количеству филаментов. Экскреция с мочой катехоламинов наблюдается в клинике в 90% случаев при нейробластомах [Дурнов Л. А. и др., 1977]. Приблизительно в 4—5% случаев [Campbell P., 1976] выявляется остановка роста опухоли, она «дозревает» до ганглионевромы, иногда самостоятельно, иногда при лечении. Самопроизвольной регрессии чаще подвергаются опухоли, расположенные выше диафрагмы и у детей первого года жизни. Причины регрессии неясны.

**Ганглионеврома и ганглионевробластома.** Ганглионеврома — доброкачественная опухоль из нейронов, образующих нейрофибриллы из клеточных элементов нервных оболочек (леммоцитов) и соединительной ткани. Нейроны разбросаны в виде отдельных клеток или в виде их скоплений, напоминающих дольчатость нейробластом. Ганглиозные клетки различной величины и формы имеют большое сходство со зрелыми нейронами (рис. 58, в). В цитоплазме некоторых клеток определяются эозинофильные гранулы катехоламинов. Встречаются скопления лимфоцитоподобных недифференцированных нейробластов, наличие которых может определять способность к инвазивному росту. Количество леммоцитов и соединительной ткани может значительно варьировать. Может наблюдаться ганглионеврома с выраженной капсулой и вполне доброкачественным течением.

В ганглионевробластомах, кроме недифференциро-



58. Опухоли из симпатической нервной ткани.

а — нейробластома; б — нейробластома, состоящая из лимфоцитоподобных клеток, об-  
разующих дольки, окруженные стромой (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ );  
в — ганглионеврома, состоящая из крупных клеток, напоминающих нейроны, и боль-  
шого числа волокон соединительной ткани (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ).

ванных нейробластов, имеются ганглиозные клетки, обладающие большим атипизмом, часто многоядерные. Количество нейрофибрилл и соединительной ткани резко уменьшено. Встречаются фигуры митозов, некротические поля. Ганглионейробластомы выявляются у детей много реже, чем нейробластомы. Локализуются в тех же органах и областях, что и нейробластомы, метастазируют в лимфатические узлы, печень, кости.

**Феохромоцитома** — развивается из феохромобластов, мозгового вещества надпочечников, встречается у детей редко, чаще доброкачественная, может быть множественной [Fargelly C. et al., 1984]. Гормональная активность опухоли проявляется гипертензией, гипергликемией и усилением процессов метаболизма.

### **Тератомы, тератобластомы**

**Тератома** — опухоль, развивающаяся из полипотентных герминогенных клеток и состоящая из различных тканей, чужеродных органу или анатомической области, в которых она развивается [Shafie M. et al., 1984]. M. Askanazy (1907), R. Willis (1962) считают, что возникновение тератом является следствием нарушения морфогенеза зародыша.

Согласно мнению G. Teilum, высказанному еще в 1959 г., тератомы развиваются из эмбриональных недифференцированных половых клеток при нарушении направления их миграции в период морфогенеза половых желез зародыша. Разделяя точку зрения G. Teilum (1959), в настоящее время считают, что источником развития тератом действительно является плюрипотентная герминогенная (зародышевая) клетка, подвергшаяся опухолевой трансформации на пути миграции между зоной желточного мешка и эмбриональным урогенитальным гребнем или зоной желточного мешка и эктопированным неопустившимся яичком. Урогенитальный гребень имеет цефалокаудальное расположение, поэтому герминогенные опухоли могут встречаться в различных участках тела, при этом иметь как гонадную, так и экстрагонадную локализацию. Гонадные и экстрагонадные тератомы возникают из различных типов клеток. Гонадные развиваются из одной гонадной клетки, прошедшей мейоз. Экстрагонадные — являются производными, сместившимися в процесс миграции герминогенными клетками, не прошедшими мейоза, о чем свидетельствует диплоидный состав хромосом клеток экстрагонадных тератом, идентичных с кариотипом носителя опухоли [Шабанов М. А., 1986]. Возможности в отклонении миграции клеток из желточного мешка в гонады очень широки, поэтому у детей чаще встречаются тератомы экстрагонадной локализации.

Вследствие того что головная часть урогенитального гребня в эмбриогенезе атрофируется, а каудальная длительно персистирует, тератомы чаще встречаются в малом тазу, крестцово-копчиковой области и забрюшинном пространстве. Однако они могут локализоваться в грудной клетке, в области шеи, внутри черепа, в позвоночном канале.

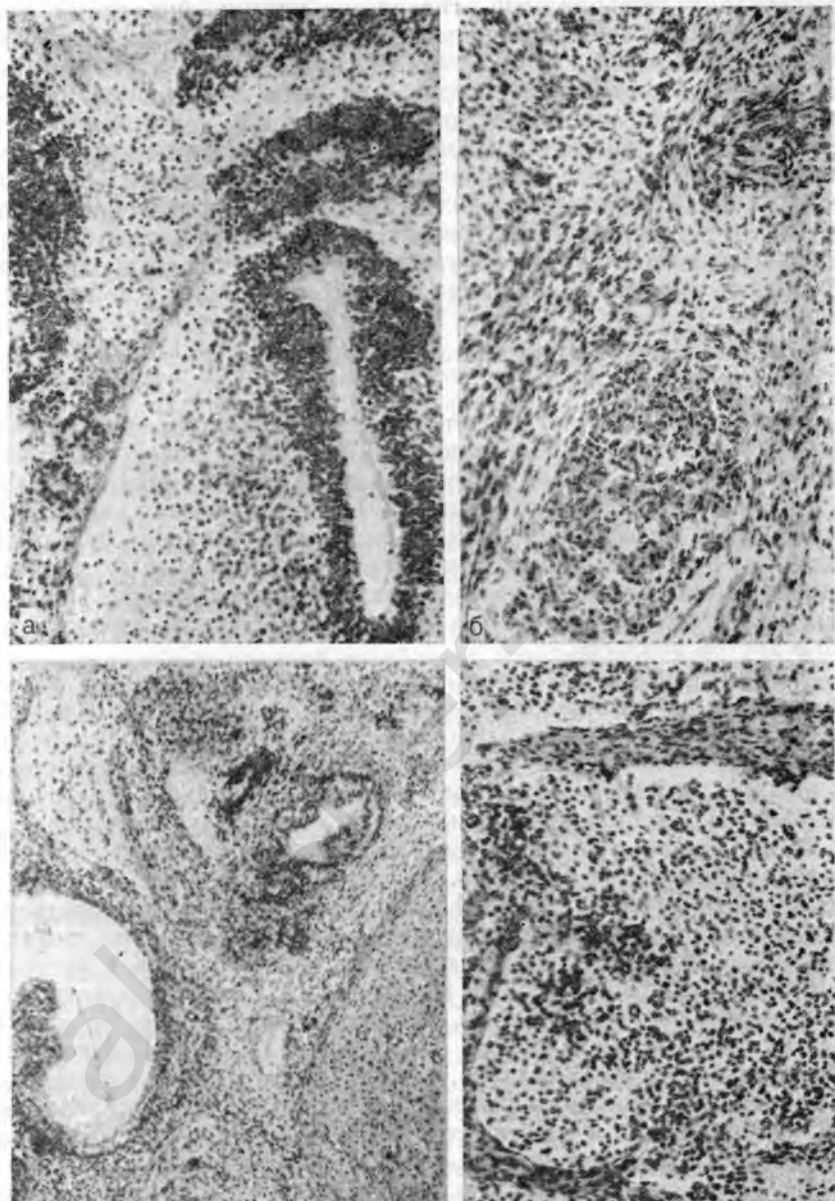
Изучение эмбриогенеза половых желез позволило объяснить большую частоту крестцово-копчиковых тератом у девочек. Это обусловлено более длительным у них процессом дифференциации эмбриональных репродуктивных желез из каудального конца гребня, чем у мальчиков, вследствие чего половые клетки девочек имеют более длительный период, в течение которого возможны их эктопия.

**Крестцово-копчиковые и абдоминальные тератомы** встречаются чаще у девочек, по данным N. Brown и соавт. (1976), располагаются позади прямой кишки, часто бывают врожденными, иногда достигают чрезвычайно больших размеров и тогда могут затруднять родовой акт. Могут выполнять полость малого таза, но растут экспансивно, не прорастая кости таза. Состоят из структур, напоминающих различные органы (петли кишок, железы, рудименты конечностей и др.) и ткани (нервная ткань, ткань печени, многослойный плоский эпителий, гладкие мышцы, клетчатка и др.) (рис. 59, а, б, в). Тератобластомы встречаются реже и характеризуются наличием среди зрелых тканей пролиферирующих элементов экстраэмбриональных тканей (рис. 59, г). Злокачественные тератомы растут быстро, метастазируют в регионарные лимфатические узлы, печень, легкие. Они составляют 21% от всех крестцово-копчиковых тератом [Augéguizar E. et al., 1983]. В основном узле опухоли легко возникают очаги некроза и вторичное инфицирование с нагноением.

**Интраорбитальные тератомы** чаще локализируются в переднем средостении, могут располагаться и интраперикардially; они преимущественно доброкачественные, часто имеют кистозное строение. Изредка могут встречаться экстраэмбриональные опухоли из элементов желточного мешка (собственное наблюдение). Крупные тератомы вызывают одышку и нарушение сердечной деятельности. Эти нарушения при интраперикардiallyных тератомах бывают выражены даже при малых размерах опухоли.

**Тератомы шеи** встречаются редко, располагаются на передней поверхности, могут быть связаны с трахеей и щитовидной железой, чаще обнаруживаются с рождения, гистологически содержат ткань мозга, щитовидной железы, островки эпителия, хряща. Прогноз неблагоприятный из-за трудности удаления.

**Интракраниальные тератомы** чаще встречаются у мальчиков, клинически могут проявляться симптомами несахарного диабета, преждевременным половым созреванием, умственной отсталостью, нарушениями зрения. Локализируются в области шишковидной железы, гипофиза, III желудочка, задней черепной ямки. Различают два вида таких тератом — типичный и атипичный. Типичные тератомы состоят из зрелых тканей, производных всех трех зародышевых листков, иногда элементы всех листков не присутствуют и тогда принято говорить о тератоиде. Атипичные тератомы состоят из крупных полигональных или сферических клеток, образующих дольки, разделенные соединительной тканью, в которой имеются реактивные изменения — ин-



### 59. Тератобластома.

а — железистоподобные структуры (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 160$ ); б — элементы нервной ткани (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 160$ ); в — хрящевая ткань; из мелкие железы (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 160$ ); г — незрелые пролиферирующие элементы экстраэмбриональной ткани (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 90$ ).



фильтрация лимфоцитами, гигантские клетки инородных тел. Клеточный состав опухоли имеет сходство с семиномой яичек или дисгерминомой яичников (см. рис. 61). Наряду с этим в атипичных тератомах могут встречаться эпидермоидные и другие кисты тератоидного типа. Однако в типичных тератомах могут выявляться семиномоподобные поля клеток. Атипичные тератомы прорастают кости черепа, дают местные и отдаленные метастазы в кости скелета. Растут быстро, прогноз неблагоприятный. Очень редко встречаются тератомы позвоночного канала, имеющие характер энтерокист или эпидермальных кист. Они часто сочетаются со *spina bifida*.

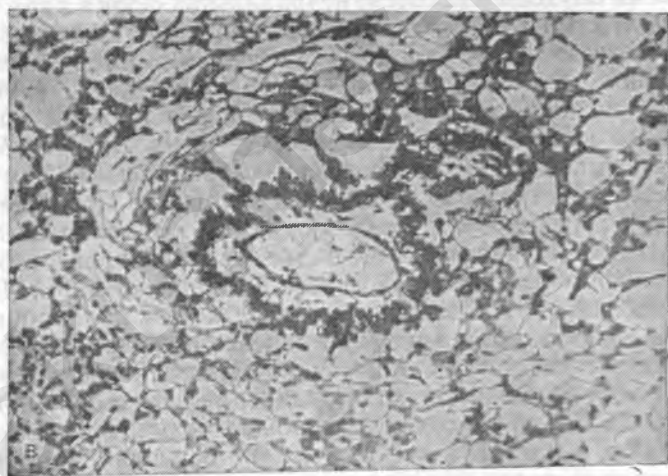
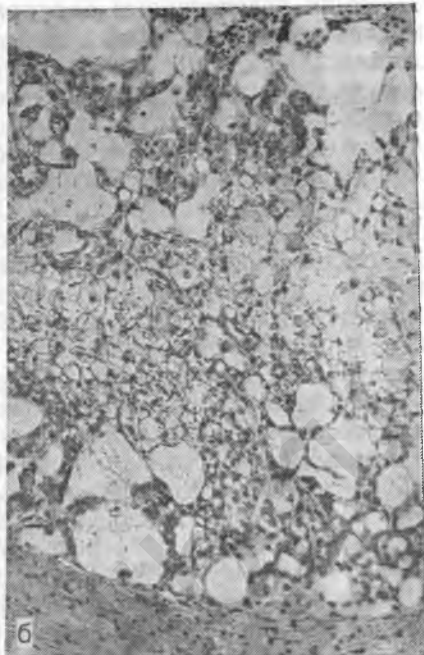
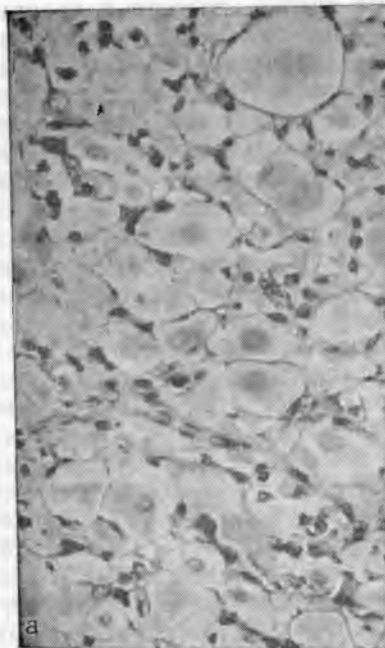
### **Тератомы и другие герминогенные опухоли яичек и яичников**

Опухоли яичек составляют 4% от всех опухолей у детей. N. Brown и соавт. (1976) изучили 127 опухолей яичек у мальчиков в возрасте до 15 лет. Из них было: 53 опухоли эндодермального синуса (желточного мешка); 27 эмбриональных рабдомиосарком; 21 дифференцированная тератома; 7 злокачественных тератом; 6 опухолей из клеток Сертоли; 4 семиномы; 4 злокачественные лимфомы и 5 опухолей различного характера. Первые три вида опухоли встречаются в первые 5 лет жизни и очень редко в другом возрасте.

**Опухоли эндодермального синуса (желточного мешка)** раньше называли аденокарциномами или эмбриональным раком яичек у детей. Чаше наблюдается у мальчиков в возрасте до 5 лет, у девочек в возрасте 7—14 лет, описывается у мертворожденных. N. Satoshi и соавт. (1983) наблюдали опухоль желточного мешка у 2 сестер, расположенную в области турецкого седла, и предположили, что генетические нарушения имеют значение в возникновении этих опухолей. Установлено [Teilmum G., 1971, 1976], что по гистологической структуре такая опухоль соответствует опухолям из элементов эндодермального синуса, развиваясь из зародышевых клеток, дифференцирующихся в экстраэмбриональном направлении. Наблюдается у детей в крестцово-копчиковой области, в яичке, яичниках, влагалище, грудной клетке, шишковидной железе [Шабанов М. А., 1984], в печени. По данным М. А. Шабанова, Л. И. Гусева (1986), изучавших 30 опухолей желточного мешка, экстрагонадная локализация была обнаружена в 6 случаях. При этих опухолях в сыворотке обнаруживается  $\alpha$ -фетопротеин. G. Teilmum (1974) идентифицировал  $\alpha$ -фетопротеин в клетках и гиалиновых каплях опухолей эндодермального синуса яичек и обнаружил, что они синтезируются клетками опухоли. Иногда при этих опухолях бывает положительной реакция Ашгейма—Цондека. Опухоль односторонняя, обычно большая, неинкапсулированная, плотноватой или мягкой консистенции, желтовато-белесоватого цвета на разрезе, с кистами и очагами кровоизлияний. Состоит из круглых клеток, об-

разующих нерегулярные ацинарные ячейки, полости и каналы, выстланные кубическими или уплощенными эпителиальными клетками, некоторые полости имеют двойную выстилку. Клетки продуцируют муцин, поэтому цитоплазма их часто бывает вакуолизована. Скопление секрета в полостях вызывает проникновение его в нежную слабо развитую строму. Наблюдаются папиллярные разрастания с типичным периваскулярным расположением эпителия, тельца Шиллера — Дюваля, представляющие собой сосочковые образования, в центре которых располагается капилляр, окруженный одним или несколькими слоями кубического эпителия, поля сетевидного характера с недифференцированными клетками (рис. 60, а, б, в). Крупных очагов некроза не бывает. Митозы встречаются часто. Итак, для описанных опухолей характерно: 1) периваскулярные эпителиальные структуры; 2) миксоидная ретикулярная ткань экзоцеломы; 3) множество кистозных полостей с ШИК-позитивным содержанием, похожих на везикулы желточного мешка; 4) поля недифференцированных эмбриональных клеток. В зависимости от преобладания тех или иных структур соответственно различают 4 типа опухолей эндодермального синуса: 1) псевдопапиллярный или фестончатый; 2) ретикулярный; 3) поливезикулярный; 4) солидный. В большинстве случаев в опухоли сочетаются перечисленные структуры. Ультраструктурное изучение показало, что характерными признаками опухоли являются: неправильная форма ядра клеток с инвагинациями ядерной мембраны, ядрышком в виде клубка; наличие межклеточных канальцев и полостей с микроворсинками, ограниченных десмосомами; наличие внутри- и внеклеточных скоплений мелкозернистого субстрата умеренной или высокой электронной плотности [Шабанов М. А., Гусев Л. И., 1986]. По последним данным, гистогенетически эмбриональный рак яичка развивается из стволовых клеток, из которых в процессе дальнейшей дифференцировки возникают тератомы, опухоли желточного мешка, хорионэпителиомы, повторяя таким образом отдельные этапы нормального эмбриогенеза [Романенко А. М., Персидский Ю. В., 1985]. Приведенные данные имеют принципиальное значение, так как объясняют многочисленные варианты сочетаний герминогенных опухолей яичек, яичников и опухолей экстрагонадной локализации. Опухоли эндодермального синуса прорастают яичко, его придаток, окружающие ткани, растут быстро, метастазируют в лимфатические узлы, по брюшине, в легкие, печень. Средняя продолжительность жизни детей после операции — 3—4 мес [Brown N. et al., 1976].

Тестикулярные тератомы классифицируют на: 1) дифференцированные, состоящие одновременно из дифференцированных и недифференцированных, но неанapлазированных тканей; 2) промежуточные — злокачественные, в которых среди органоидных дифференцированных тканей видны очаги анаплазированной ткани, так называемые тератокарциномы; 3) злокачественные недифференцированные,



**60.** Опухоль эндодермального синуса (рис. б и в по Н. Marsden, J. Stewart).

**а** — клетки опухоли продуцируют муцин, увеличены в объеме, вакуолизированы (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 260$ ); **б** — скопление секрета с образованием полостей и каналов, выстланных уплощенным эпителием (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ); **в** — тельца Шиллера — Дюваля с центрально расположенным капилляром, окруженным слоем кубического эпителия (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 120$ ).

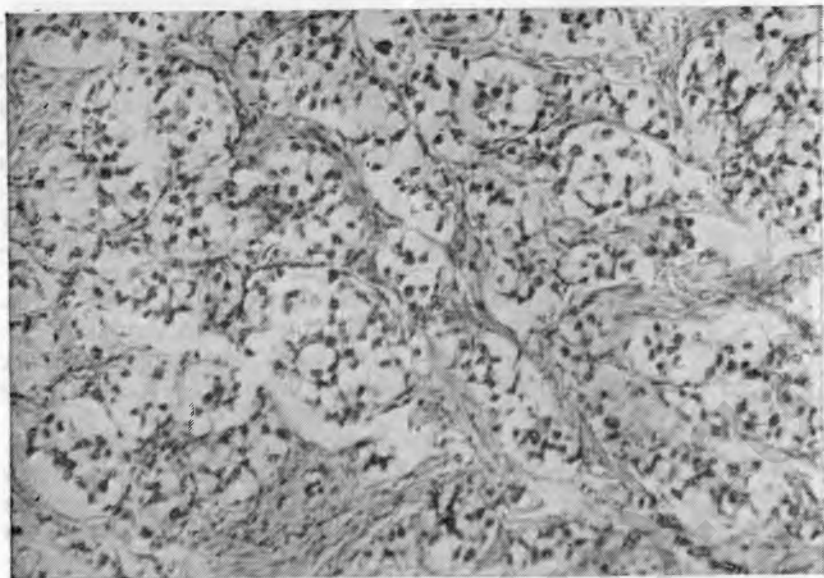
состоящие из анаплазированных тканей (эмбриональные карциномы); 4) злокачественные трофобластические, содержащие истинные элементы трофобласта. У мальчиков чаще встречаются дифференцированные тератомы, содержащие кисты с многослойным плоским эпителием, железистые структуры, хрящ, без признаков атипизма. Однако иногда трудно провести границу между незрелостью и злокачественностью. Дифференцированные тератомы яичек встречаются только у мальчиков, у мужчин тератомы преимущественно злокачественные, типа эмбриональной карциномы.

У лиц женского пола соотношения обратные, зрелые тератомы наблюдаются у женщин. Прогноз при промежуточных злокачественных тератомах несколько лучше, чем при опухолях желточного мешка. Злокачественные тератомы встречаются у мальчиков в возрасте 12—14 лет.

**Опухоли яичников.** По данным N. Brown и соавт. (1976), чаще у девочек встречаются кистозные или солидные тератомы и дисгерминомы. Опухоли эндодермального синуса встречаются реже, чем у мальчиков. Кистозные тератомы яичников встречаются в возрасте 2—16 лет. Опухоли могут быть двусторонними. Являясь доброкачественными, они могут давать разрывы кист, особенно при больших размерах, чаще у девочек старшего возраста, и перекуты ножки. Сольидные тератомы бывают двух гистологических типов: 1) взрослый доброкачественный, при котором опухоль состоит из дифференцированных тканевых структур, и 2) эмбриональный злокачественный, при котором опухоль содержит и недифференцированные анаплазированные ткани. Гистологически обнаружить эти незрелые анаплазированные ткани бывает очень трудно. Следует иметь в виду, что может быть комбинированный тип злокачественных опухолей яичников, при котором опухоль состоит из элементов эндодермального синуса, хориокарциномы или дисгерминомы. Присутствие элементов нервной ткани свидетельствует о принадлежности их к тератомам. Прогноз неблагоприятный.

Дисгерминомы встречаются у девочек в возрасте 10—17 лет. Сочетаются с аномалиями генитального тракта. Иногда бывают гормонально-активными. Инкапсулированная бугристая опухоль достигает больших размеров. Микроскопически состоит из крупных клеток с везикулярной цитоплазмой, образующих тяжи и островки, отделенные друг от друга соединительной тканью, инфильтрированной лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами, могут встречаться многоядерные гигантские клетки (рис. 61). Электронная микроскопия подтверждает герминогенный характер клеток опухоли [Overbeck L. et al., 1969].

В дисгерминомах яичников могут встречаться пузырьчатые яичниковые (графовы) фолликулы в различных стадиях созревания и эозинофильные клетки типа клеток Лейдига. Структура опухоли очень сходна с семиномой и атипичной тератомой шиш-



61. Дисгерминома яичника, состоящая из клеток с везикулярной цитоплазмой, образующих островки, разделенные соединительной тканью. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ .

ковидной железы. Опухоль метастазирует в лимфатические узлы, брюшину, печень. Степень злокачественности не очень высокая. При односторонних инкапсулированных опухолях рецидивы встречаются в 10—22% всех опухолей.

Гонадобластома отличается от дисгерминомы наличием клеток гранулезы, окружающих герминативные клетки в виде короны. Растет в капсуле, достигает больших размеров, на разрезе дольчатая, сероватая, резиновой консистенции с очагами обызвествлений. Метастазирует в легкие, печень, поджелудочную железу. Иногда обнаруживают комбинации гонадобластом с опухолями желточного мешка, хориокарциномами, тератомами. Встречается у девочек в возрасте 13—14 лет, сопровождается вирилизмом, может быть и гормонально-неактивной.

Гранулезоклеточная опухоль яичников встречается у девочек даже грудного возраста и в первые 4—9 лет жизни. В опухолях у детей текостромальный компонент бывает выражен значительно, чем у женщин. Другие опухоли яичников выявляются у девочек чрезвычайно редко.

### Опухоли почек

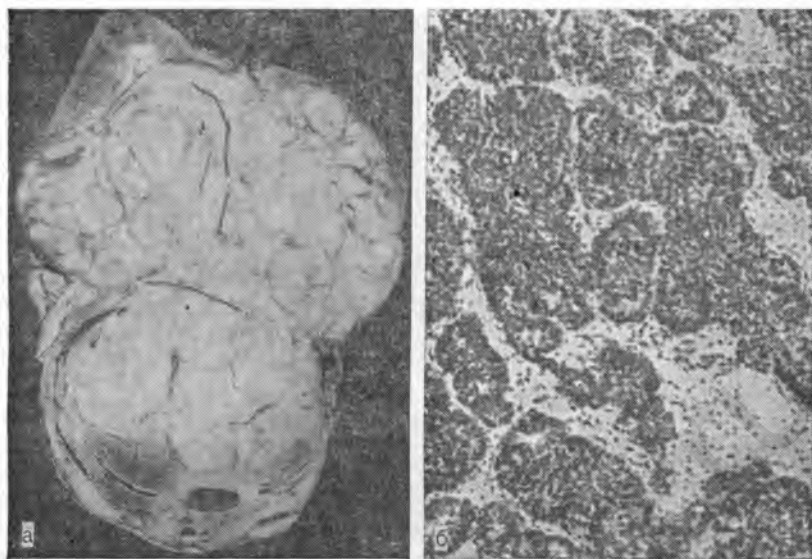
Самой распространенной опухолью почек у детей является нефробластома, или опухоль Вильмса. По данным Л. А. Дурнова (1970), М. Vodian и соавт. (1964), Н. Marsden и соавт. (1976),

она составляет 5—11% от всех опухолей детского возраста. Опухоль Вильмса называют злокачественную опухоль у детей, которая состоит из производных нефрогенной ткани на разных стадиях дифференциации. В настоящее время большинство исследователей считают, что опухоль возникает из метанефрогенной бластемы. Отсюда современное название опухоли — нефробластома, отражающее ее происхождение из эмбриональной ткани почек [Willis R., 1960]. Н. Ribbert (1914) высказал мнение, что опухоль Вильмса следует расценивать как тератому. Однако Р. Masson (1965) обнаружил в опухоли Вильмса элементы нейроэктодермального характера, давшего ему повод считать, что опухоль возникает из двойного зачатка — мезодермы и неврального гребешка эктодермы. В. Н. Сухова (1977), исследовавшая 148 случаев опухоли Вильмса на материалах прозекуры ДКБ № 1, пришла к заключению, что опухоль Вильмса возникает в результате местных нарушений развития зародыша на стадии бластодермического пузырька, когда энтодерма уже выделилась, а экто- и мезодерма некоторое время существуют в виде неразделившегося экзомезодермального гребешка. Если в каудальную часть начинающей выделяться мезодермы, которая представляет собой источник эмбриональной почечной ткани (метанефрогенной бластемы), оказываются включенными клетки эктомезодермального гребешка, то они могут проявлять потенцию к дифференцировке в будущем зачатке опухоли, с образованием нейроэктодермальных структур и различных производных мезодермы (например, поперечнополосатую мускулатуру), включая также производные мезенхимы — сосуды, фиброзную соединительную ткань, клетчатку, хрящ, кость. Этим объясняется присутствие перечисленных тканей в опухоли и производных эмбриональных нейрогенных структур. Однако основным источником опухоли Вильмса остается метанефрогенная бластема, являющаяся для нее самым характерным структурным компонентом. По нашим данным, в опухоли Вильмса нейроэктодермальные образования (нервная ткань, придатки кожи) встречаются в единичных случаях. Поскольку опухоль развивается преимущественно из метанефрогенной ткани, мы полагаем, что имеются все основания считать ее гамартобластомой, т. е. злокачественной опухолью из эмбриональной нефрогенной ткани, задержавшейся в развитии по сравнению с другими тканями.

Последнее время появились сообщения о сочетании опухоли Вильмса с определенными дефектами развития семейного характера. В синдром входит двусторонняя опухоль Вильмса с висцеромегалией, соматомегалией (гемигипертрофией), пороками развития мочевых путей. Однако семейная предрасположенность к опухоли Вильмса недостаточно установлена вследствие высокой смертности от этой опухоли в детском возрасте. Тем не менее W. Brown и соавт. (1972), R. Kaufman и соавт. (1973), M. Perlmann и соавт. (1973) не только указали на наличие определенного синдрома в семьях с предрасположенностью к опухоли

Вильмса, но и установили, что она встречается у сибсов и может передаваться в трех последующих поколениях. А. Knudson (1975) выдвинул гипотезу о наличии либо первичной мутации в период презиготы (герминативная или соматическая), либо последующей вторичной, исключительно соматической мутации. При первичной мутации в 21% случаев возникают двусторонние опухоли, при вторичной — только в 5—10% случаев и семейная предрасположенность при этом не прослеживается. По данным U. Willnow и соавт., изучивших 82 случая опухоли Вильмса, отмечалось их сочетание с врожденными пороками развития и в некоторых случаях — с опухолями другого гистогенеза. Авторы считают, что у детей с пороками развития имеется высокая степень риска развития опухоли Вильмса.

Опухоль Вильмса встречается исключительно в детском возрасте, преимущественно в первые годы жизни, с пиком в 5 лет, половая разница небольшая (1,25:1) с преимуществом у мальчиков. Согласно данным Н. Marsden и соавт. (1976), из 82 случаев в 41 опухоль возникла в левой почке, в 38 — в правой, всего в 3 случаях она была двусторонней. По данным Р. Campbell (1976), двусторонние опухоли встречаются в 4% случаев. Описывается в редких случаях эктопическое расположение опухоли в средостении, около нормальной почки, рядом с перешейком подковообразной почки, в паховом канале с метастазами в семенной канатик, в неспустившемся яичке [Ho Y. et al., 1981]. Опухоль имеет беловатую тонкую соединительнотканную капсулу и долго растет экспансивно, сдавливая почку. Последняя распластана на ее поверхности и атрофична (рис. 62, а). Капсула легко повреждается, и тогда опухоль дает инвазивный рост. Поверхность опухоли бугристая, на разрезе беловатая с очагами некроза и кровоизлияний, с вторичными кистами. Размеры опухоли бывают чрезвычайно большими, достигающими 20 см в диаметре, масса 1500 г. Опухоль состоит из солидных полей и тяжей клеток с овальным и круглым ядром, в центре которых формируются трубочки, напоминающие почечные канальцы, реже встречаются образования, сходные с почечными клубочками (рис. 62, б). Между полями эпителиальных клеток располагается рыхлая незрелая соединительная ткань с большим или меньшим количеством вытянутых клеток. В этой межклеточной ткани могут встречаться группы поперечнополосатых мышечных волокон, сосуды разного калибра, гладкие мышцы, жировая ткань, реже хрящ и костные балки, еще реже производные нейроэктодермы. Зависимость клинического течения опухоли от степени дифференцировки ее почечных структур послужила поводом для создания классификации гистологических типов опухоли. Так, В. Jegor и соавт. (1973) выделили три типа опухоли: 1) с высокой дифференциацией тубулярных и гломерулярных структур; 2) с наличием дифференциации только тубулярных структур; 3) малодифференцированный. Соответственно этому при первом типе выживаемость составляла 75%, при втором — 25%, при



**82. Опухоль Вильмса (эмбриональная нефрома).**

а — в верхнем полюсе опухоли видна распластанная атрофичная ткань почки (препарат В. Н. Сухой); б — солидные тяжи опухолевых клеток с образованием железистых структур в центре; между полями эпителиальных клеток располагается незрелая соединительная ткань (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ ).

третьем — 19%. В. Н. Сухова выделяет также три основных гистологических типа: 1) недифференцированный (42 наблюдения автора); 2) с начальной многопрофильной дифференциацией (46 наблюдений); 3) дифференцированный (60 наблюдений), в котором в свою очередь выделяются варианты: а) нефрогенный; б) мезенхимальный; в) миогенный, типа рабдомиобластомы; г) нейрогенный. Н. Marsden и соавт. (1976) выделяют особую кистозную форму опухоли, в которой имеется сочетание дифференцированной нефробластомы тубулярного типа с образованием истинных кист различных размеров, выстланных уплощенными клетками. Эта поликистозная нефробластома отличается более благоприятным прогнозом по сравнению с типичной опухолью Вильмса. По данным И. Н. Соколовой (1984), имеются три основные формы — типичная с выделением подварианта с недифференцированной бластемой, атипичная с тубулярным, фетальным рабдомиоматозным, кистозным подвариантами. Классификация ВОЗ (1981) предлагает разделять опухоль Вильмса на 4 типа: бластемный, эпителиальный, мезенхимальный и смешанный. Следовательно, вопросы классификации опухоли требуют дальнейшей разработки. Однако окончательное решение их очень важно, так как имеет значение для прогноза в клинике.

Опухоль Вильмса часто прорастает почечную вену, иногда и нижнюю полую вену. Дает метастазы в лимфатические узлы,



легкие, печень, другую почку, редко в кости. Прогноз, как уже сказано, зависит от гистологического типа опухоли. После операции возрастает частота метастазирования.

**Мезобластическая нефрома** представляет собой доброкачественную гамартому, развивающуюся преимущественно из однородных мезодермальных элементов типа лейомиофибромы почки, встречается редко. Опухоль может иметь среди зрелой соединительной ткани зрелые тубулярные элементы без признаков злокачественной пролиферации и без наличия недифференцированной мезенхимы. Однако после операции описываются рецидивы и иногда наблюдается инфильтративный рост. В последнее время тенденция к рецидивам и инфильтрирующему росту поставила под сомнение истинную доброкачественность мезонефромы [Willnow V., 1981].

С. Кумаг и соавт. (1984) считают, что в детском возрасте имеются три основных вида опухолей почек дифференцировать которые легче всего по их росту в культуре тканей. Предложено различать — нефробластому, мезодермальную нефрому и третий тип, названный авторами опухолью почти детского возраста, метастазирующую в кости. По биологическим свойствам опухоли различны. Вопрос о выделении 3-го типа требует дальнейшей разработки.

В редких случаях у детей в возрасте 3—14 лет встречается светлоклеточный или папиллярный рак почки. Худший прогноз при папиллярной форме. Встречается крайне редко ангиосаркома почки — опухоль с многочисленными сосудистыми полостями, пролиферирующим анаплазированным эндотелием и многочисленными фигурами митозов. Прогноз плохой.

### Эпителиальные опухоли

Злокачественные эпителиальные опухоли у детей встречаются редко. Относительно чаще других наблюдаются опухоли пищеварительного тракта и опухоли эндокринных желез.

**Гепатобластома** среди опухолей пищеварительного тракта занимает особое место и по аналогии с нефробластомой может быть отнесена к гамартобластомам. Встречается преимущественно у детей первых 3—5 лет жизни, наблюдается и в грудном возрасте (4—6 мес) [Aparicio M. et al., 1978; Weinberg V. et al., 1983], у мальчиков — в 2—4 раза чаще, чем у девочек, составляя около 2% от всех злокачественных опухолей у детей [Köster B. et al., 1984]. Некоторые авторы указывают на значение экзогенных факторов (алкоголя, эстроген-прогестероновых препаратов, применяемых во время беременности) в патогенезе гепатобластом [Pilotti G. et al., 1984; Schmidt D. et al., 1985]. Иногда гепатобластомы сочетаются с гемигипертрофией, гемангиомами и агенезией надпочечников. Опухоль состоит из многочисленных беловато-желтоватых узлов, не отграниченных капсулой, прорастающих ткань печени, может продуцировать желчь и тогда при-

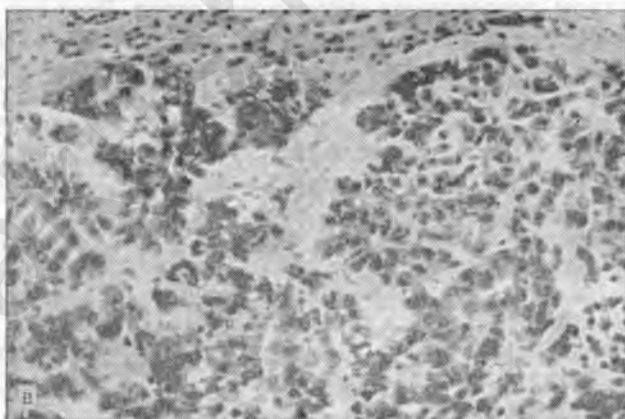
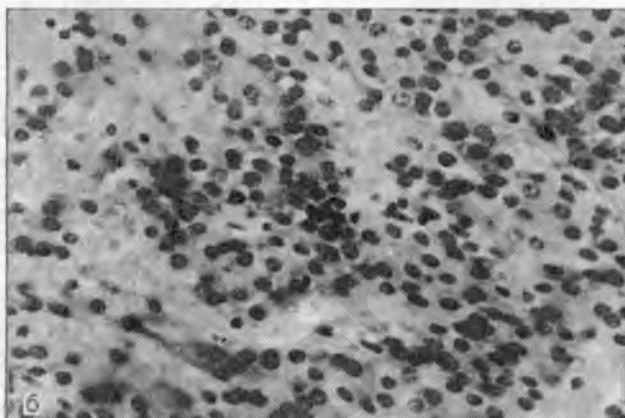
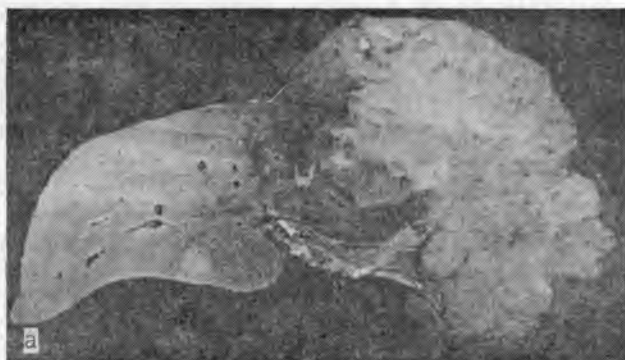
обретает зеленоватый цвет, на разрезе с очагами некрозов и кровоизлияний (рис. 63, а). Растет быстро. Состоит из солидных полей эмбриональных печеночных клеток, среди которых видны трубочки и мелкие кисты, выстланные эпителием, напоминающие желчные ходы. Между солидными полями имеется рыхлая мезенхима, часто содержащая множество синусоидных сосудов вплоть до образования кавернозных полостей. В рыхлой соединительной ткани некоторых опухолей могут встречаться жировая ткань, хрящ, остеонидная ткань, кость и даже эмбриональная поперечнополосатая мышечная ткань. М. А. Шабанов (1983) связывает происхождение остеоида в гепатобластомах с наличием избыточной продукции глюкозаминогликанов клетками желчных протоков.

Степень дифференциации печеночной ткани в опухоли может варьировать как в пределах одной опухоли, так и от случая к случаю. Это дало повод классифицировать гепатобластому на эмбриональный, фетальный, рабдомиобластический [Willis R., 1962] и анаплазированный [Kasai M. et al., 1970] типы. При фетальном типе структура опухоли сходна с нормальным строением печени плода, состоит из светлых или зернистых клеток с круглым ядром, образующих колонки. Может продуцировать желчь (рис. 63, б). Эмбриональный тип менее дифференцированный. Клетки образуют ячейки и розетки, не секретируют желчь, но могут содержать гликоген. Сочетаются с полями вытянутых веретенообразных стромальных клеток (так называемые смешанные гепатобластомы). Этот вид встречается чаще других (рис. 63, в). При анаплазированном типе опухоль состоит из мелких клеток со скудной цитоплазмой и плотным темным ядром, встречаются гигантские клетки. Этот тип опухоли трудно дифференцировать от метастазов нейробластомы. В опухоли при рабдомиобластическом типе преобладают вытянутые крупные клетки с эозинофильной цитоплазмой, содержащей гликоген и продольные миофибриллы, поперечнополосатая исчерченность может не определяться. Ядра полиморфны.

Метастазирует гепатобластома гематогенно в легкие, головной мозг, кости.

В отличие от гепатобластомы гепатоцеллюлярный рак встречается у детей старшего возраста, иногда, как и у взрослых, на фоне цирроза, атрезии желчных ходов, нарушений обмена. Гистологически от гепатобластомы отличается отсутствие производных мезодермы и мезенхимы, более отчетливо выраженный эпителиальным типом клеток, расположенных в виде балок вдоль синусоидов.

Крайне редко в возрасте 12—14 лет у детей встречается рак желудка, несколько чаще рака толстой кишки. В литературе имеются единичные описания этих раков у детей в возрасте до 5 лет. По данным Н. Marsden и соавт. (1976), в 5% случаев рак толстой кишки встречается у детей до 5 лет, в 15% — у детей 5—10 лет и в 80% — у детей старше 10 лет. Метастазы



63. Гепатобластома (препарат В. С. Калинина).

а — макропрепарат; б — фетальный тип гепатобластомы; опухоль состоит из клеток с круглыми ядрами, образующими колонки (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 250$ ); в — эмбриональный тип гепатобластомы у мальчика 1,5 лет; клетки менее дифференцированные, образуют ячейки и розетки (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ ).

бывают в лимфатические узлы, по брюшине, в мозг, легкие. По гистологической картине — это либо высокодифференцированные аденокарциномы, либо слизистый рак, который у детей обнаруживают чаще, чем у взрослых. Прогноз всегда плохой.

У детей встречается также карциноид червеобразного отростка или терминального отдела подвздошной кишки. Чаще он протекает без карциноидного синдрома и является случайной находкой при аппендэктомии.

### **Опухоли эндокринных желез**

**Опухоли щитовидной железы** встречаются редко, преимущественно у девочек старшего возраста. J. Winshipa и соавт. (1961) сообщили о развитии карцином щитовидной железы у детей после облучения рентгеновскими лучами по поводу гиперплазии вилочковой железы и миндалин. Авторы наблюдали 562 случая карцином щитовидной железы, причем в 80% этих случаев было проведено облучение. Данные о значении рентгеновского облучения были подтверждены T. Silverman (1966), R. Pincus и соавт. (1967). A. Schneider и соавт. (1985) изучили катамнез 2958 человек, которых облучили в детстве по поводу заболеваний головы, шеи, верхней половины грудной клетки. Опухоли щитовидной железы были обнаружены у 1108 обследованных (37,5%), у 297 из них — карциномы (35%). Авторы считают их отдаленными последствиями облучения в детстве. У детей встречается преимущественно папиллярный и недифференцированный тип карцином, реже фолликулярный (в 10—20% всех карцином щитовидной железы) и еще реже солидный. Встречается медулярная парафолликулярная карцинома из клеток, продуцирующих кальцитонин [Dunn E. et al., 1973; Ayala F. et al., 1981]. Эта опухоль может сочетаться с другими аденомами эндокринных желез по типу семейного синдрома Сиппла (медулярная карцинома щитовидной железы, феохромоцитомы, аденома паращитовидной железы, множественные невромы слизистых оболочек). Чаще всего наблюдаются метастазы в лимфатические узлы, реже — в легкие и кости. Тиреоидные карциномы у детей метастазируют редко, и даже при наличии метастазов в лимфатические узлы шеи прогноз при соответствующем лечении относительно благоприятный [Brugere A. et al., 1984].

**Опухоли островковой ткани поджелудочной железы.** У грудных детей и новорожденных встречаются множественные аденомы островковой ткани поджелудочной железы — так называемый незидиобластоз (аденоматоз). Незидиобластоз клинически дает выраженный синдром гипогликемии, так как клетки аденом гормонально-активны (продуцируют инсулин, глюкагон, соматотропин и др.). Встречается при синдроме Беквита — Видемана, при диабете матери [Lloyd R. et al., 1981].

**Опухоли коркового вещества надпочечников.** Множественные

мелкие аденомы коркового вещества могут обнаруживаться на вскрытии без каких-либо четких клинических проявлений при жизни. Крупные аденомы диаметром 2—10 см, представляющие собой истинные опухоли, встречаются у детей редко, преимущественно в раннем возрасте, чаще у мальчиков. Аденомы и карциномы коркового вещества надпочечников чаще гормонально-активны, могут вызывать симптомы вирилизма (андрогенная активность), синдром Кушинга с повышением продукции гидрокортизона, смешанного типа или с феминизацией при эстрагенной активности с гиперальдостеронизмом.

Аденомы плотные, с хорошо выраженной капсулой, коричневатого цвета, могут иметь некрозы и кисты. Состоят из полигональных клеток с эозинофильной цитоплазмой, содержащей нейтральный жир, круглым ядром меньшей величины, чем в нормальных клетках, с отчетливым ядрышком, клетки имеют тенденцию образовывать колонки по ходу капилляров, разделены нежными соединительнотканными волокнами. В перегородках у маленьких детей могут встречаться нейробласты. Крупные доброкачественные аденомы трудно дифференцировать с карциномами, так как они могут инфильтрировать капсулу и иметь клеточный полиморфизм. Однако карциномы бывают значительно больших размеров, на разрезе бледно-розовые или желтоватого цвета с очагами кровоизлияний и некрозов. Клетки карциномы с овальными или полиморфными причудливыми гиперхромными ядрами. Цитоплазма различных размеров, может быть очень скудной и в некоторых клетках широкой, эозинофильной, количество митозов не очень значительно. Карцинома метастазирует в регионарные лимфатические узлы и в легкие. Опухоли других эндокринных желез у детей встречаются еще реже.

### Опухоли мягких тканей

Опухоли из мышечной ткани — эмбриональные рабдомиосаркомы. Считают, что рабдомиосаркомы уrogenитального тракта (уретры, мочевого пузыря, предстательной железы, придатка яичка или влагалища) возникают из остатков мезонефрального протока, опухоли головы и шеи — из бранхиогенных карманов, орбиты — из орбитальных мышц. Встречаются преимущественно у маленьких детей в возрасте от 3 мес до 5 лет. На этот возраст приходится 60% всех эмбриональных рабдомиосарком. Локализуются в уrogenитальном тракте, в области головы и шеи, конечностей и туловища и в других областях. Описываются редкие локализации в легких, головном мозге [Krous H. et al., 1979; Masuzawa T. et al., 1982]. Имеют вид либо ботриоидного (гроздевидного), желатинозного полипа, либо (рис. 64, а, б) растут, инфильтрируя стенку органа. Консистенция опухоли варьирует от желатиноподобной или мясистой до плотной, на разрезе серовато-розового цвета с очагами кровоизлияний. В некоторых случаях отмечается дольчатость.

Различают три основные формы рабдомиосаркомы: эмбриональную, альвеолярную и плеоморфную. Некоторые исследователи предлагают эмбриональную опухоль разделять на два подтипа: плотную и рыхлую эмбриональную; из плеоморфной — выделять миобластическую. Первые два типа у детей обнаруживают в 90% всех рабдомиосарком. Часто встречается смешанный тип, сочетание эмбрионального типа с другими. Эмбриональный тип наиболее труден для диагностики, отличается гиперцеллюлярностью, чаще имеет характер ботриоидного полипа уrogenитального тракта. Клетки с гиперхромными ядрами расположены очень неравномерно, местами с вытянутой цитоплазмой с хаотично расположенными волокнами, группирующимися под покровным эпителием в рыхлой миксоматозной ткани, фигуры митозов единичны, гигантские клетки встречаются редко. В цитоплазме очень немногих клеток выявляются миофибриллы и поперечная исчерченность. Методом электронной микроскопии точно устанавливают наличие миофибрилл.

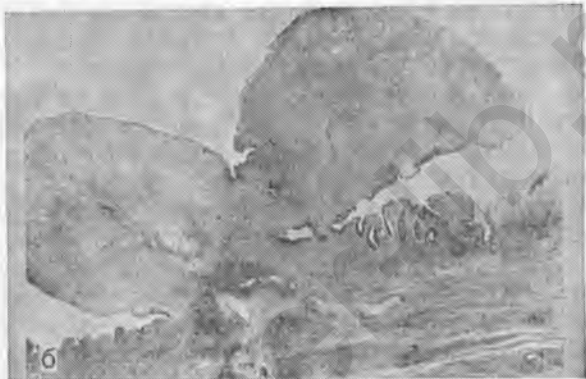
Альвеолярный тип возникает чаще в области конечностей и туловища, характеризуется тенденцией клеток образовывать группы, отделенные друг от друга тонкими соединительнотканными перегородками. Клетки образуют структуры, напоминающие альвеолы fetalного легкого, они часто однообразные (овальные или округлые), однако постоянно встречаются клетки, имеющие отростки, в которых бывает выражена поперечная исчерченность. Может быть более значительно выраженный клеточный полиморфизм и не столь отчетливо — альвеолярность.

Полиморфный (плеоморфный) тип встречается у детей редко, всегда в поперечнополосатых мышцах. Особенно выраженный полиморфизм ядер и цитоплазмы характеризует этот тип опухоли. В широкой цитоплазме часто бывает отчетливая поперечная исчерченность (рис. 64, в). Признаками клеток всех типов эмбриональных рабдомиобластом, на основании которых может быть поставлен диагноз, являются: а) эозинофилия цитоплазмы; б) цитоплазма, имеющая вытянутую форму в виде волокна, но с короткими концами; в) клетки, имеющие форму «головастика» или «теннисной ракетки»; г) наличие поперечной исчерченности.

Эмбриональные рабдомиосаркомы растут быстро и широко метастазируют. Наблюдаются метастазы в лимфатические узлы и в костный мозг. Метастазы могут быть первым проявлением болезни. Несколько меньшей тенденцией к метастазированию обладает эмбриональный тип, который более способен к местному инфильтрирующему росту с рецидивами (ботриоидные полипы уrogenитального тракта и носоглотки).

**Лейомиосаркома** у детей встречается редко.

**Фибросаркома, фиброматоз** занимают особое место в педиатрической онкологии из-за больших трудностей при решении вопроса о доброкачественности или злокачественности этих опухолей. А. Stout (1958, 1962) характеризует эти опухоли следующими признаками: 1) редко дают метастазы; 2) имеют местный

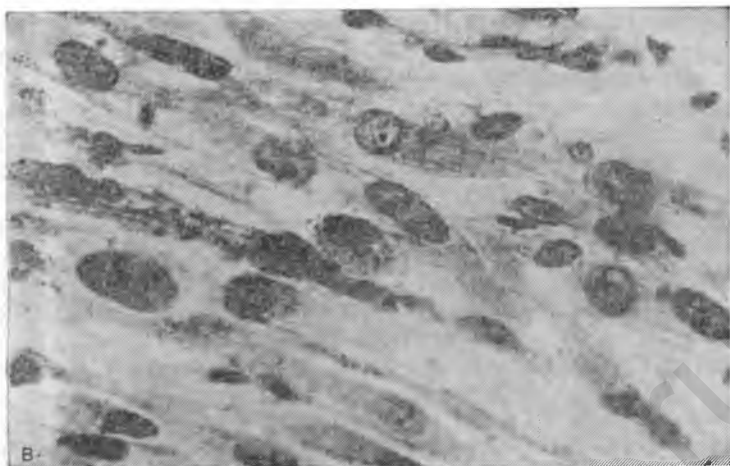


#### 84. Эмбриональная рабдомиосаркома.

а — ботрионидный полип влагалища (препарат И. О. Харит и В. Н. Суховой); б — ботрионидный полип мочевого пузыря; гроздевидные разрастания на широкой ножке в виде полипов вдаются в полость мочевого пузыря (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 15$ ); в — эмбриональная рабдомиосаркома, видны продольные мюфибриллы и поперечная исчерченность (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 550$ ).

инвазивный рост; 3) по гистологической картине трудно определить прогноз; 4) другие мезенхимальные опухоли могут иметь очаги этой фибробластической опухолевой ткани.

Фибросаркома локализуется преимущественно в подкожной клетчатке конечностей. Чаще наблюдается в возрасте от 1 года до 5 лет, второй возрастной пик между 10 и 15 годами. Встречаются врожденные формы с локализацией тоже в области конечностей. Растут относительно медленно, местами агрессивно, но рецидивируют и метастазируют относительно редко. Часто имеют псевдокапсулу, образованную клетками самой же опухоли. Хорошо дифференцированные — плотные, эластичные, волокнистые, беловатые; недифференцированные — мягкие с кровоизлияниями; врожденные — синюшного цвета от наличия сосудистого компонента, отмечаются дольчатость, очаги некрозов. Клетки образуют фигуры «елочки», с переплетением и пересече-



нием волокон, ядра клеток округлые крупные или вытянутые мелкие. Клетки продуцируют ретикулиновые и коллагеновые волокна. В диагностике помогают данные активности щелочной фосфатазы и электронной микроскопии [Галил-Оглы Г. А. и др., 1977]. При врожденной форме фибросаркомы гистологическая картина та же, удаление дает рецидив.

**Фиброматоз** (даны формы, встречающиеся у детей). По данным В. М. Блинова (1984), наиболее удачной считается классификация фиброматозов у детей, предложенная Р. Allen (1970—1977), однако до сих пор единой классификации фиброматозов у детей нет.

**Врожденный фибросаркоматозный фиброматоз** характеризуется саркомоподобными разрастаниями фибробластов. Наблюдается с рождения или в первые 3 мес жизни, по данным Р. Campbell (1976) — в первые 1—2 года жизни. Различий в зависимости от пола нет. Локализуется в виде плотных неограниченных возвышений в области головы, спины, конечностей, подмышечных впадин. Может изъязвляться. Микроскопически обширные поля фибробластов с полиморфными гиперхромными ядрами, наблюдаются митозы, типичные фигуры «елочки». Наряду с этим встречаются поля зрелых фибробластов с образованием коллагеновых волокон. Инфильтрирует кожу, клетчатку, мышцы, разрастаясь в виде пальцевидных отростков. Метастазов не бывает. Рецидивирует после удаления в 50% случаев.

**Врожденный генерализованный фиброматоз** характеризуется множественными очагами фиброзной ткани, расположенными в глубине мягких тканей, во многих внутренних органах, в костях. Встречается у детей первых месяцев жизни, чаще у мальчиков. Узлы растут быстро, численно прогрессируют. Микроскопически клеток относительно мало, они имеют сходство с гладкомышечными элементами, много кровеносных со-



судов разного калибра. Прогноз плохой, дети умирают вскоре после рождения. Наблюдается вариант врожденного генерализованного фиброматоза с поражением только мягких тканей и костей; возможен другой вариант с развитием солитарных узлов различной локализации. Мы наблюдали летальный случай с солитарным фиброматозом тонкой кишки у девочки в возрасте 3 мес. Описан фиброматоз слизистой оболочки гортани [Rosenberg H. et al., 1981]. Прогноз при этих вариантах более благоприятный.

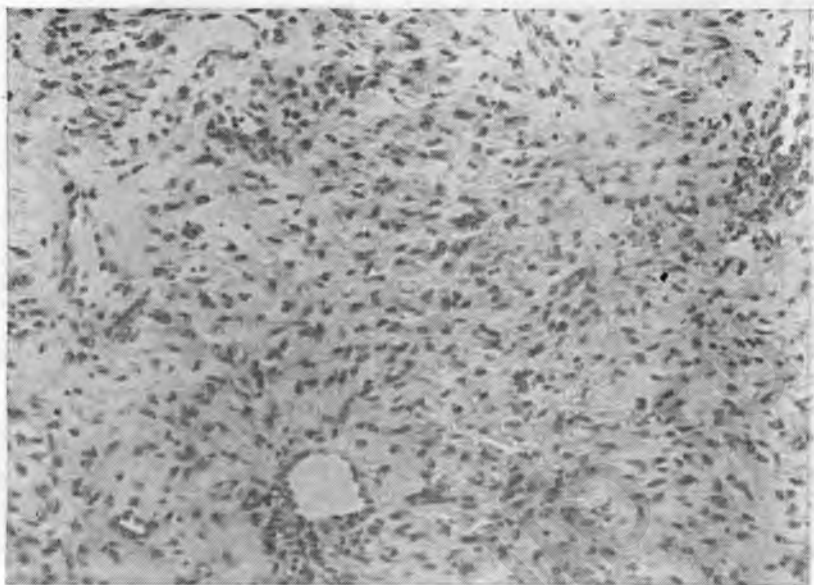
Диффузный инфантильный фиброматоз характеризуется разрастанием фибробластов между мышечными волокнами одной из мышц верхних конечностей, головы или шеи. Встречается у детей в возрасте 3—3,5 мес, чаще у мальчиков. После удаления дает рецидивы.

Множественный ювенильный гиалиновый фиброматоз характеризуется образованием множественных плотных узлов в коже по всему телу, особенно на волосистой части головы. Узлы могут быть в области костей и суставов, нарушая их функцию. Встречается у детей грудного возраста. Типичным является отложение в узлах гомогенного ацидофильного ШИК-позитивного вещества, располагающегося между небольшими скоплениями фибробластов. Дает рецидивы. Фиброматоз шеи — доброкачественное разрастание фиброзной ткани в области грудинноключично-сосцевидной мышцы или на поверхности шеи у грудных и маленьких детей. В первой фазе процесса — очень значительная пролиферация фибробластов среди мышечных волокон с дистрофическими изменениями и образованием гигантских миобластов, затем возникает фиброз. Этиология неясна. Либо это следствие родовой травмы или эмбриопатия, либо доброкачественный фиброматоз опухолевой природы. Озлокачествления не бывает.

Ювенильная апоневротическая фиброма (кальцифицирующая фиброма) поражает мышцы или подкожную клетчатку на руках, может быть на спине и шее. Микроскопически отличается хондроидной метаплазией стромы, может обызвествляться. Дает рецидивы в 61% случаев.

Назофарингеальная (ювенильная) ангиофиброма встречается почти исключительно у мальчиков в возрасте от 8 лет и старше. Дает местный инвазивный рост. Возникает в носоглотке и часто подвергается самопроизвольной регрессии. Микроскопически состоит из широких полей фиброзной ткани с умеренным количеством фибробластов и наличием тонкостенных кровеносных сосудов (рис. 65), из которых может возникать кровотечение. Иногда прорастает кости черепа; радикальное удаление затруднительно.

Доброкачественная фиброзная опухоль пальцев описана в 1965 г. Возникает на пальцах кистей рук или стоп в виде множественных фиброзных узелков. Встречается в 90% случаев у детей до 1 года [Nogues C. et al., 1983]. В цито-



65. Назофарингеальная ювенильная ангиофиброма. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

плазме или в ядре фибробластов определяются сферические эозинфильные включения, указывающие на вирусную природу заболевания. Однако вирус выделить не удалось. J. Zardawi и соавт. (1982) расценивают эти включения как следствие нарушенной деятельности фибробластов, они представляют собой скопления микрофибрилл, гистохимически белковой природы. Узелки отличаются очень значительной клеточностью, инфильтрируют сухожилия и кости и часто рецидивируют, метастазов не дают, имеют тенденцию к самостоятельной регрессии.

Злокачественная синовиома, липосаркома, мезенхимомы встречаются у детей относительно редко и не имеют больших особенностей по сравнению с опухолями взрослых [Shmookler B. et al., 1983].

### Опухоли сосудистой ткани

Самыми частыми опухолями у детей являются доброкачественные сосудистые опухоли, часто рассматриваемые как пороки развития или гамартомы. Локализуются в коже туловища, конечностей, головы, шеи, реже во внутренних органах, из которых чаще встречаются в печени и в головном мозге [Genssler W. et al., 1979; Pozzati E. et al., 1982; Vorse H. et al., 1983], описаны единичные случаи в селезенке [Anderl W. et al., 1980]. Возникают из кровеносных и лимфатических сосудов.



66. Гигантская капиллярная ангиома спины и шеи (синдром Казабаха—Мерритта) (препарат А. Г. Талалаева).

67. Гигантская капиллярная гемангиома, инфильтрирующая верхнюю конечность (препарат М. А. Скворцова).

**Гемангиомы** обладают способностью к инфильтрирующему росту и поэтому рецидивируют. Могут быть трех типов: гипертрофические (доброкачественные гемангиоэндотелиомы), капиллярные, кавернозные. Чаще встречается комбинация всех трех типов. В 80—90% случаев гемангиомы подвергаются фиброзированию и самостоятельной регрессии после 5—7 лет. Считают, что гипертрофическая и капиллярная формы представляют собой стадии процесса, закономерно заканчивающиеся фиброзированием [Левкова Н. П., Кодрян А. А., 1977; Schlickodanz H. et al., 1984].

**Гигантская гемангиома** у детей — синдром Казабаха—Мерритта — встречается только на первом году жизни в виде интенсивно растущей капиллярной гемангиомы (рис. 66). Растет чрезвычайно бурно со скоростью 1 см в день [Campbell P., 1976; Stringe G. et al., 1984]. Сочетается с тромбоцитопенией в результате задержки пластинок в синусоидных каналах опухоли. Дети погибают от кровотечения из опухоли. Встречаются гемангиомы гигантских размеров скелетных мышц, состоящие из тонкостенных капилляров, инфильтрирующих целую конечность (рис. 67).

**Доброкачественная гемангиоперицитомы** характеризуется разрастанием периваскулярных клеток вокруг новообразованных сосудов с формированием муфт. Часто встречается у детей. Микроскопически капилляры и синусоиды окружены широкой зоной

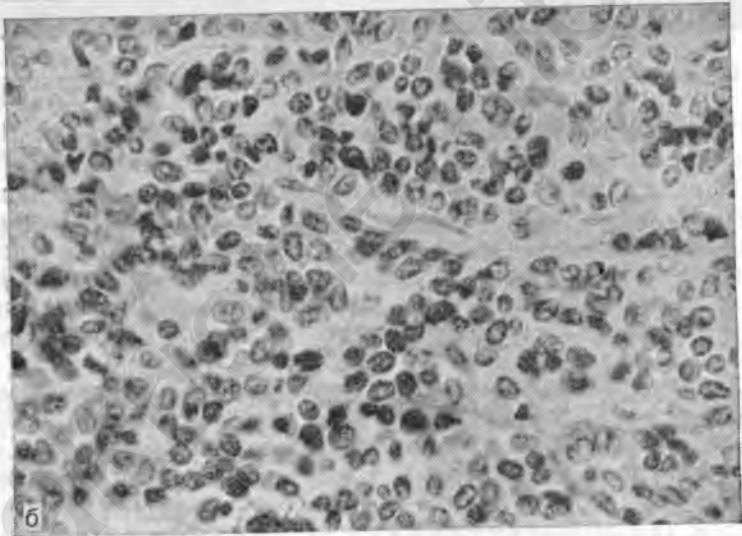
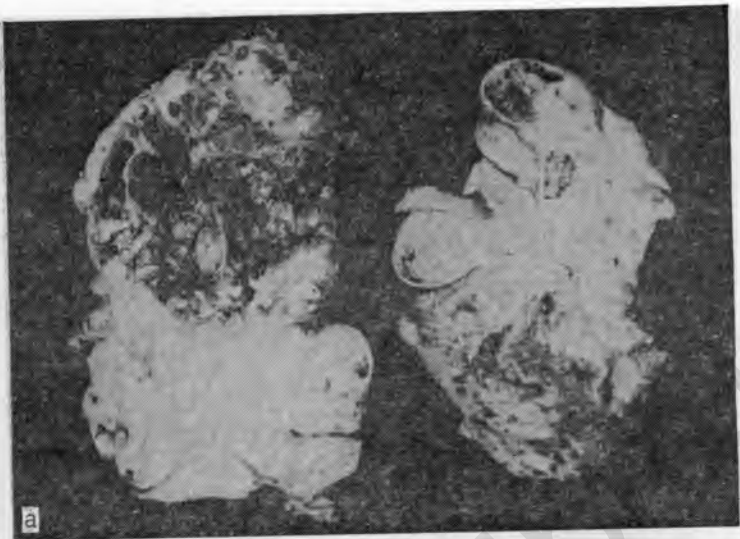


68. Врожденная гемангиосаркома (препарат А. З. Чебышевой).

овальных или веретенообразных клеток с темным ядром и ободком светлой цитоплазмы [Смольянников А. В., 1982].

Описан синдром Штурге—Вебера в виде множественных капиллярных или кавернозных ангиом с локализацией на лице по ходу тройничного нерва, в мягких мозговых оболочках, а также во внутренних органах. V. Billson и соавт. (1984) описали новорожденного с этим синдромом с локализацией гемангиом в области лица, шеи, мягких мозговых оболочек, ножки гипофиза, печени.

**Злокачественные опухоли из сосудистой ткани (гемангиосаркомы)** встречаются у детей очень редко, по данным А. З. Чебышевой (1977, 1979) в 3,4% от всех ангиогенных опухолей, преимущественно у детей первых 5 лет жизни, бывают врожденные случаи (рис. 68). Различаются следующие типы гемангиосарком у детей: 1) злокачественная гемангиоэндотелиома (эндотелиосаркома) состоит из типичных удлинённых клеток с овальным светлым ядром и широкой цитоплазмой, образующих сосудистые щели, капилляры и венулы. Много митозов (рис. 69, а, б); 2) анаплазированный тип ангиосаркомы, состоящей из сплошных полей атипичных полиморфных клеток эндотелия, местами образующих сосудистые щели и капилляры; 3) злокачественная гемангиоперицитомы, образующая типичные периваскулярные муфты вокруг центрально расположенных капилляров, выстланных эндотелием. Ядра клеток овальные или вытянутые, серебристые выявляет ретикулиновые волокна; 4) злокачественная лейомиосаркома,



69. Злокачественная гемангиоэндотелиома забрюшинной клетчатки (препарат А. З. Чебышевой).

а — макропрепарат; б — типичные клетки с овальным светлым ядром и широкой цитоплазмой, образующие капилляры; видны фигуры митоза (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 500$ ).

развивающаяся из гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Рост всех злокачественных ангиосарком инвазивный, опухоли мягкие или более плотные, бугристые, беловатые, с обширными некрозами и кровоизлияниями, метастазируют в лимфатические узлы и легкие. Прогноз неблагоприятный.

**Доброкачественные и злокачественные опухоли из лимфатических сосудов.** Лимфангиомы встречаются в области шеи, средостения, туловища, конечностей, в стенке кишки, в брыжейке. Характеризуются наличием полостей, выстланных эндотелием, крупные полости в своих стенках имеют гладкие мышцы и скопления лимфоцитов в виде фолликулов. Наблюдаются гигантские врожденные лимфангиомы шеи — *hydroma cysticum coli congenitum* (рис. 70). В лимфангиомах между полостями имеется рыхлая мезенхимальная ткань с пролиферацией солидных тяжей из эндотелия и капилляров, за счет которых осуществляется инфильтрирующий рост опухоли.

Вопрос о наличии лимфангиосарком у детей является спорным. Случай лимфангиосаркомы печени, описанный А. З. Чебышевой (1979), при дальнейшем изучении М. А. Шабановым (1984) верифицирован как опухоль эндодермального синуса.

При диагностике злокачественных сосудистых опухолей у детей, которая бывает очень трудной, большую помощь оказывают данные цитологического исследования мазков, взятых с поверхности разреза опухоли, в сопоставлении с гистологическим исследованием биоптата.

### Опухоли костной ткани

Опухоли костной ткани являются частыми опухолями мезенхимального гистогенеза у детей. Из **доброкачественных опухолей** костей у детей встречаются остеоидостеома, остеохондрома, доброкачественная остеобластома, хондромиксоидная фиброма.

Очень редко у детей встречается гигантоклеточная опухоль костей (остеобластокластома), имеющая большую тенденцию к злокачественному течению, чем у взрослых.

Из **злокачественных опухолей** чаще других у детей встречается остеосаркома, поражающая преимущественно детей старше 10 лет. Локализуется остеосаркома чаще всего в бедренной кости, костях голени, плеча и др. Достигает больших разме-



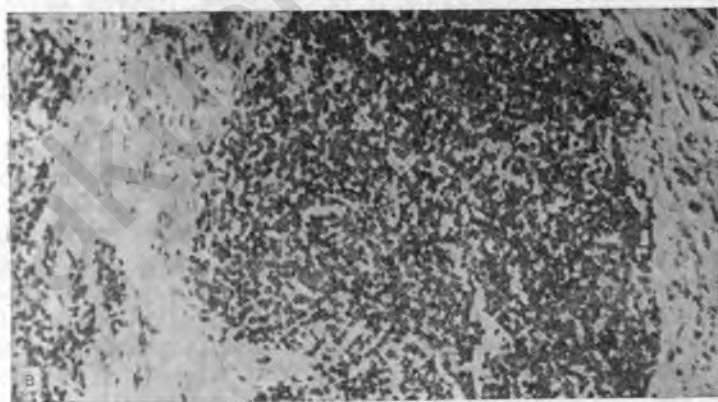
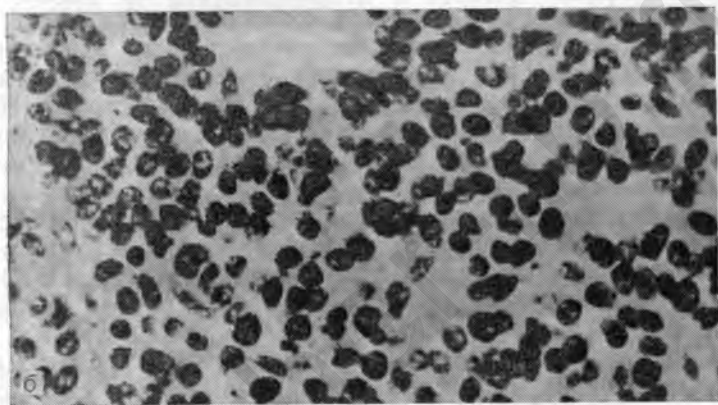
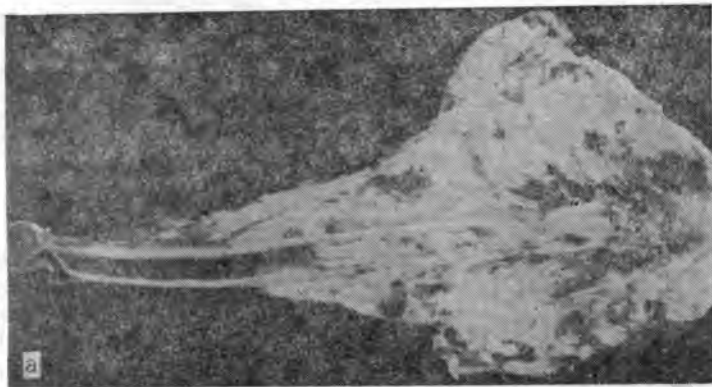
70. Врожденная гигантская лимфангиома шеи (препарат Л. В. Леоновой).

ров, растет быстро, вызывает деструкцию кортикального слоя кости, на разрезе серовато-желтоватая, плотная, с очагами некрозов и кровоизлияний. У детей преобладает остеолитический тип. Клетки опухоли полигональные и вытянутые, ядра полиморфные, много атипичных митозов, могут встречаться гигантские клетки. Типичным является наличие остеоида, который, однако, присутствует не всегда, могут встречаться островки хряща (хондробластическая остеосаркома) с атипичным матриксом. Прогноз хуже, чем при простой остеосаркоме [Price C., 1966, 1974].

В диагностике остеосаркомы помогает наличие в клетках опухоли щелочной фосфатазы [Райхлин Н. Т., 1968]. Остеосаркома метастазирует в легкие. Прогноз неблагоприятный.

Хондросаркома у детей встречается редко. Менее злокачественная по сравнению с остеосаркомой.

**Саркома Юинга** — самая частая первичная опухоль костей у детей неостеогенного гистогенеза [Freeman A. et al., 1972]. Встречается чаще в возрасте старше 10 лет, локализуется преимущественно в диафизах длинных трубчатых костей, реже в костях таза, лопатки, ребрах, позвонках, нижней челюсти. Описывается внекостномозговая локализация. Макроскопически наблюдается обширная инфильтрация с очагами некроза и кровоизлияний окружающих мягких тканей, с одновременным поражением костномозговой полости (рис. 71, а). Микроскопически состоит из компактно расположенных скоплений клеток с узким ободком ШИК-позитивной цитоплазмы, содержащей гликоген; ядра клеток овальные, круглые, хроматин нежный, пылевидный, ядрышко часто неразлично, могут образовывать ложные розетки и располагаться в виде фестончатых структур вокруг сосудов (рис. 71, б), в метастазах и в мягких тканях, может быть видна отчетливая эозинофильная цитоплазма. Группы и тяжи клеток разделены широкими прослойками соединительной ткани (рис. 71, в). Остеоидную ткань опухоль не образует, ее можно обнаружить под перистом как следствие реактивного костеобразования со стороны нормальной костной ткани. Электронно-микроскопическое исследование показало наличие двух типов клеток в опухоли Юинга — светлых с овальным ядром и нежной сетью хроматина, цитоплазма которых бедна органеллами, и темных клеток с электронно-плотным темным ядром с грубым хроматином и с большим количеством неравномерно расположенных митохондрий, вакуолей цитоплазматической сети и лизосом, содержащих гликоген. Встречаются клетки переходного типа, что говорит об этапах их дифференциации. В. Fridman и соавт. (1968) высказали мнение, что темные клетки сходны с нормальными и анаплазированными стромальными клетками. Ю. Н. Соловьев (1976) предполагает, что клетки саркомы Юинга имеют сосудистый генез. Дальнейшее электронно-микроскопическое исследование, выполненное Л. В. Литвиновой и Ю. Н. Соловьевым (1982), позволило авторам подтвердить предположе-



### 71. Саркома Юинга.

а — интенсивный периостальный рост с ограниченным вовлечением костного мозга (по Н. Marsden, J. Stewart, 1976); б — однообразные эпителиоподобные светлые и темные клетки, образующие ложные розетки (по Н. Marsden, J. Stewart, 1976) (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 500$ ); в — группы и тяжи клеток разделены широкими прослойками соединительной ткани (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 125$ ).



ние об ангиогенной природе опухоли. Такой же точки зрения придерживаются и другие авторы [Raessner A. et al., 1982].

Дифференцировать опухоль Юинга следует с нейробластомой, дающей типичные метастазы в кости. Метастазирует опухоль поздно. Чаще наблюдаются метастазы в кости, гематогенные — в легкие.

## ГЛАВА 2

### ГЕМОБЛАСТОЗЫ

#### Лейкозы

Как известно, у детей во всех странах мира преобладают острые лейкозы. Хронические формы встречаются редко (хроническая миелоидная лейкемия). Хроническая лимфоидная лейкемия у детей не наблюдается. Преобладающей формой острого лейкоза у детей является острая лимфобластная, тогда как у взрослых преобладает острая миелобластная форма. Однако имеются данные, согласно которым в некоторых странах мира преобладают и у детей острые миелобластные и миеломонобластные формы лейкозов. Встречается острый лейкоз преимущественно у детей первых 5 лет жизни (с пиком в возрасте 3—5 лет), что свидетельствует о значении влияний пренатального периода в возникновении этого системного заболевания опухолевой природы. Высокая частота острого лейкоза при синдромах Дауна, Блума и Фанкони, связанных с аномалиями хромосом, до сих пор не получила обоснованного объяснения. Внутри отдельных форм лейкозов у детей имеются некоторые различия, как возрастные, так и зависящие от пола, что свидетельствует о неоднородности их этиологии и патогенеза. Лейкозами чаще болеют мальчики.

**Классификация лейкозов детского возраста.** Современная классификация форм лейкозов, предложенная гематологами Франции, Америки и Великобритании (FAB), основана на морфологии ядра и цитоплазмы и цитохимических особенностях лейкозных клеток. По этой классификации выделено 3 подформы острого лимфобластного лейкоза и 6 подформ нелимфобластных острых лейкозов. А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант (1985) в диагностике форм острого лейкоза основываются чаще на цитохимической характеристике лейкозных клеток. Одни морфологические признаки, по их мнению, не могут быть безусловным критерием вследствие изменчивости лейкозных клеток в разные периоды заболевания лейкозом (в период обострения, ремиссии, под влиянием лечения). Кроме того, современное представление о различных клонах лимфоцитов побудило выделять формы лимфобластных лейкозов в зависимости от их иммунологической направленности [Кисляк Н. С., Ленская Р. В., 1978; Алексе-

ев Н. А., Воронцов И. М., 1979; Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1985; Gaedicke G. et al., 1983]. Так, А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант (1985), в зависимости от принадлежности лейкозных лимфобластов к той или иной популяции лимфоцитов, выделили острый лимфобластный лейкоз у детей в виде ни Т-, ни В-формы, Т-формы, пре-Т-формы, В-формы, пре-В-формы и др. По данным этих же авторов, из острых миелоидных лейкозов следует выделять острый миелобластный, миеломонобластный, монобластный, острый эритромиелоз, острый мегакариобластный лейкоз. Кроме того, авторы различают острый плазмобластный, макрофагальный, недифференцированный и неклассифицируемый лейкоз.

По данным А. М. Протасовой и соавт. (1987), среди нелимфобластных лейкозов у детей можно выделить 6 вариантов в зависимости от направленности и степени дифференцировки: М1 — миелобластная; М2 — миелобластно-промиелоцитарная; М3 — промиелоцитарная; М4 — миеломонобластная; М5 — монобластная с двумя подвидами: М5-А — монобластная и М5-Б — промонобластная. К М6 относится эритролейкоз.

В повседневной патологоанатомической практике ориентироваться в отношении основной формы острого лейкоза у детей можно с помощью цитохимического анализа лейкозных клеток (табл. 3), позволяющего выделять 7 основных форм острого лейкоза у детей без детализации их подформ. Последнее возможно преимущественно в клинике при изучении лейкозных клеток с помощью цитологических и иммунологических методов. Выделение форм острого лейкоза, их подформ очень важно, так как от этого зависит прогноз и успех современной терапии лейкозов [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1985; Balcarkova-Sebanikova H. et al., 1984]. Самой частой формой лейкоза у детей является острый лимфобластный лейкоз, который составляет, по разным литературным данным, 43,9—79% от всех острых лейкозов. Острый миелобластный лейкоз встречается у детей не более чем в 13—16% случаев. Из остальных форм, наблюдающихся у детей, встречаются недифференцированная, монобластная, эритробластная, промиелоцитарная, эозинофильная, мегакариоцитарная и др. Эти формы, кроме недифференцированной, наблюдаются редко. Недифференцированная форма встречается, по разным данным, то более часто (24%), то много реже, что, вероятно, отражает некоторую субъективность исследователей при выделении этой формы лейкоза. Она не имеет также единого названия: одни исследователи называют ее недифференцированной, другие лейкемией из стволовых клеток, наконец, третьи обозначают ее как неклассифицируемую форму лейкоза. Хронические миелолейкозы детского возраста наблюдаются в виде хронической миелоидной лейкемии взрослого и детского типа. Принято выделять также врожденную форму острого лейкоза, так как она имеет ряд особенностей.

**Острый лимфобластный лейкоз** чаще встречается у мальчи-

Таблица 3. Цитохимическая характеристика острого лейкоза

Форма острого лейкоза	Гликоген ШИК-реакция	Кислые мукополисахариды	Липиды (черный судан)
Лимфобластная	+	—	—
Миелобластная	В виде глыбок	—	+
Монобластная	+ Диффузная	—	Слабоположительная
Миеломонобластная	Слабодиффузная	—	Иногда положительная
Промиелоцитарная	+ Диффузная	+	+
Эритромиелобластная	+ Диффузная	—	—
Недифференцированная	В виде глыбок и диффузная	—	—
	—	—	—

ков первых 3—5 лет жизни. В большинстве случаев число бластных клеток в костном мозге и периферической крови бывает высоким (70% и более). Количество лейкоцитов периферической крови может быть нормальным, повышенным и пониженным. Отмечается тромбоцитопения и анемия, иногда (у маленьких детей) мегалобластического типа. Геморрагический диатез выражен умеренно. Наблюдается широкая генерализация лейкемического процесса, начинающаяся в лимфоидных органах. Выявляется лейкемическая инфильтрация лимфатических узлов, селезенки, печени, костного мозга, почек, эндокринных и экзокринных желез, с особенно значительным увеличением массы органов. Костный мозг на распиле малиново-красный, сочный. Лимфатические узлы беловатые опухолевые (рис. 72, а), преимущественно поражены шейные узлы и узлы средостения. Лейкемические инфильтраты в печени располагаются по ходу портального тракта, в легких — по перибронхиальной ткани, в почках — в виде диффузных или узловатых инфильтратов, последние могут сливаться между собой с почти полным вытеснением почечной ткани. В слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта могут наблюдаться либо сплошная лейкемическая инфильтрация (рис. 72, б), либо очаговая — в виде опухолевого увеличения единичных и групповых лимфатических фолликулов. Отмечается лейкемическая инфильтрация слюнных и слезных желез с синдромом Микулича. Отмечается очень частая локализация лейкемического инфильтрата в яичках в 15—30% случаев, по данным литературы [Маякова С. А. и др., 1985; Wagner R. et al., 1985]. Особое место занимает лейкемическая инфильтрация вилочковой железы, которая может приводить к значительному увеличению массы органа с полной потерей его структуры. Может быть диффузная лейкемическая инфильтрация мозговых оболочек, напоминающая макроскопически

Пероксидаза	Кислая фосфатаза	$\alpha$ -нафтилэстераза	Хлор-ацетат эстераза
—	Не всегда	—	—
+	+	—	—
Слабоположительная	Резко положительная	Слабоположительная	—
Слабоположительная	+	Слабоположительная	+
+	Слабоположительная	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—

картину хронического лептоменингита со склерозом оболочек.

Среди лимфобластных лейкозов встречаются формы, которые наблюдаются преимущественно у мальчиков школьного возраста (7—10 лет), характеризуются началом развития новообразования в вилочковой железе с последующей генерализацией. В вилочковой железе имеет место опухолевый рост (рис. 73), приводящий иногда к клиническому синдрому сдавления органов грудной клетки, с высоким лейкоцитозом и более неблагоприятным прогнозом по сравнению с основной лимфобластной формой острого лейкоза. Н. Marsden (1976) высказывал мнение, что эти случаи представляют собой Т-зависимые формы острого лимфобластного лейкоза у детей. Данные Н. С. Кисляк, Р. В. Ленской, А. И. Воробьева, М. Д. Бриллианта (1985) подтверждают эту точку зрения. Прогноз зависит от подформы острого лимфобластного лейкоза. Частота ремиссий при остром лимфобластном лейкозе составляет 94%. Выздоровление у детей, по данным А. И. Воробьева и М. Д. Бриллианта (1985), достигает 50%.

**Острый миелобластный лейкоз** характеризуется преимущественным поражением костного мозга, который имеет обычно сероватый, иногда даже зеленоватый цвет, такого же цвета могут быть увеличенные лимфатические узлы, миндалины. Особенно резко выражена лейкоэмическая инфильтрация печени, различимая часто макроскопически, в виде разрастаний по ходу портального тракта и синусоидов (рис. 74, а). В легких лейкоэмическая инфильтрация разрастается преимущественно по ходу альвеолярных перегородок (рис. 74, б). Опухолевые инфильтраты встречаются реже, чем при лимфобластном лейкозе, и локализуются преимущественно в костном мозге, иногда в желудке, в почках и в печени в виде отдельных узелков — миелом. В костном мозге они прорастают надкостницу и окружающие мягкие



72. Острый лимфобластный лейкоз,

а — опухолевые лимфатические узлы корня легкого; б — гирусоподобная лейкемическая инфильтрация желудка.



ткани. Иногда такие опухолевые узлы расположены в костях черепа (рис. 74, в), в ребрах, позвонках. Узловые инфильтраты в редких случаях имеют отчетливый зеленоватый цвет. Это соответствует старому термину «хлорлейкоз». Геморрагический диатез бывает выражен значительно, что придает органам на разрезе пестрый вид от наличия черноватых очаговых кровоизлияний. Часто наблюдаются обширные и более мелкие очаги кровоизлияний в головной мозг, в которых имеет место пролиферация лейкозных клеток с образованием значительных лейкемических инфильтратов. Подобные изменения могут наблюдаться в почечных лоханках при кровоизлиянии в их полость и в других органах. Чаше, чем при лимфобластном лейкозе, отмечаются некрозы в полости рта, зеве, миндалинах, в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта. Самый благоприятный прогноз наблюдается при подформе острого миелолейкоза  $M_2$

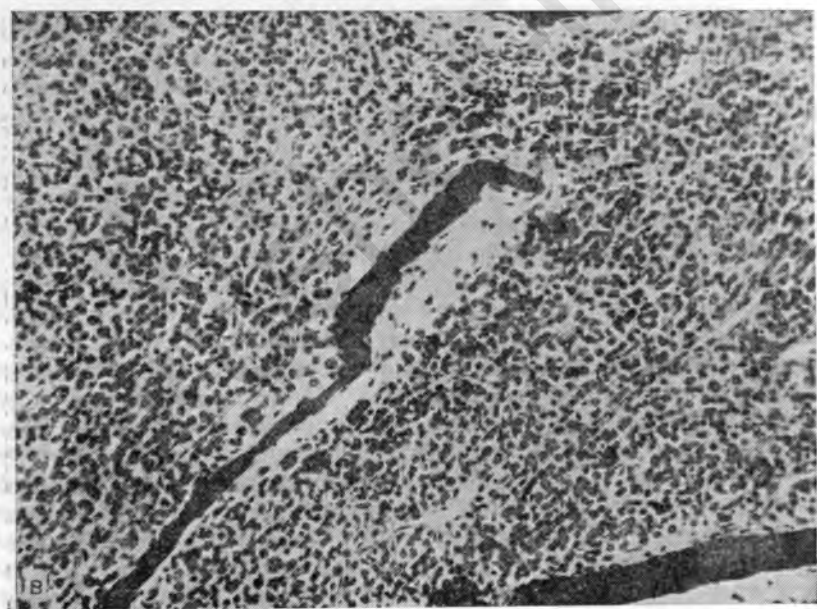
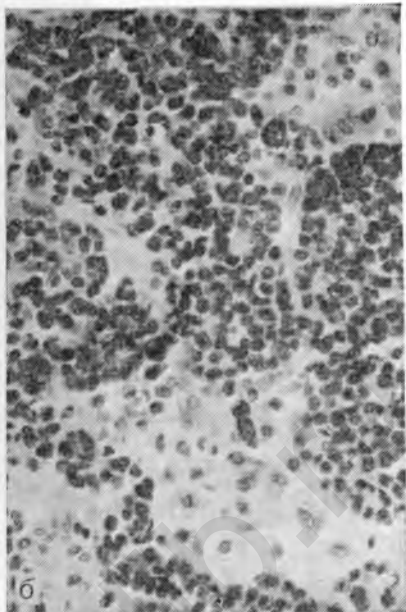
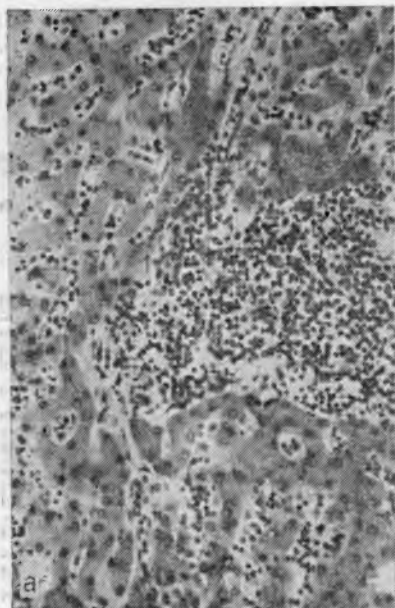


73. Опухолевый рост в области вилочковой железы при остром лимфобластном лейкозе.

(по FAB-классификации), для которой типичны хромосомные аномалии (транслокация 8; 21). Морфологически для этой формы типичны поднадкостничные инфильтраты в области орбиты, верхнего века, теменной области [Осис И. В., Ленская Р. В. и др., 1985].

**Миеломонобластная форма лейкоза** имеет большое сходство с острой миелобластной, отличаясь от нее еще более выраженным геморрагическим диатезом и тенденцией к некрозам. Особенностью этой формы лейкоза является также некоторая пестрота клеточного состава инфильтратов по органам, что может быть причиной диагностических ошибок (процесс могут расценивать как хроническое воспаление). Вариантом острого миелобластного лейкоза является также промиелоцитарный, эозинофильный и эритробластный лейкоз. При промиелоцитарном лейкозе особенно резко выражен геморрагический диатез. При эозинофильном лейкозе лейкоэмические инфильтраты состоят из миелобластов и миелоцитов с выраженной эозинофильной зернистостью цитоплазмы. При эритробластном лейкозе имеет место пролиферация бластных клеток красного ростка. Проллиферация красного ростка даже с наличием клеток эритропоэза эмбрионального типа наблюдается также при лейкозах у детей первых 2 лет жизни.

**Острый монобластный лейкоз** (медуллярный гистиоцитарный ретикулез, злокачественный гистиоцитоз) [Павловская А. И., 1983, 1985; Ferris J. et al., 1983] встречается у детей редко в возрасте 6—14 лет, особенностей, зависящих от пола, не имеет. Характеризуется системным поражением лимфатических узлов,



**74. Острый миелобластный лейкоз.**

а — лейкоцитарная инфильтрация по ходу портального тракта и синусоидам печени (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 140$ ); б — лейкоцитарная инфильтрация легкого по ходу альвеолярных перегородок (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ ); в — опухолевая лейкоцитарная инфильтрация верхней челюсти с резким остеопорозом при хлорлейкозе (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ ).

костного мозга, селезенки, печени, кожи, легких. В крови лейкопения, вымывание лейкозных клеток гистиоцитарного типа встречается в финале болезни. Макроскопически лимфатические узлы в виде опухолевых конгломератов, на коже папулезные высыпания с изъязвлениями, на серозных листках просовидные серовато-белые узелки [Павловская А. И., 1983], увеличение массы печени и селезенки. Микроскопически типично расположение инфильтратов в лимфатических узлах между лимфоидной тканью в синусах, в печени по синусоидам, в селезенке в красной пульпе, в легких в перибронхиальной и периваскулярной ткани с переходом на альвеолярные перегородки, в коже в глубоких слоях дермы и в подкожной клетчатке. Клетки инфильтратов полиморфные, часто с эозинофильной широкой цитоплазмой, неправильной формы, бобовидным ядром, могут встречаться гигантские клетки с причудливыми ядрами, много фигур митозов. Непостоянно наблюдается эритрофагия, которая имеет диагностическое значение. Выражен геморрагический диатез. Прогноз даже при современной терапии неблагоприятный.

**Хронический миелолейкоз детского типа** встречается у детей в возрасте от 6 мес до 7,5 лет, составляя 2—3% от всех лейкозов [Matzke E. et al., 1980]. Характеризуется отсутствием Филадельфийской хромосомы в лейкозных клетках, очень часто имеется смешанный миелоцитарный тип лейкоэмических инфильтратов, сопровождается относительно невысоким лейкоцитозом, выраженным геморрагическим диатезом, спленомегалией. Заболевание длится в среднем 6 мес; мальчики и девочки болеют одинаково часто.

**Хронический миелолейкоз взрослого типа** характеризуется присутствием Филадельфийской хромосомы в лейкозных клетках, очень высоким лейкоцитозом, преимущественно наблюдается у девочек в возрасте 11—13 лет, с более длительным течением (2—3 года), выраженной гепто- и спленомегалией, геморрагическим диатезом и генерализацией процесса в терминальном периоде болезни.

**Врожденный лейкоз** наблюдается редко, у детей первых дней или первых 3 мес жизни встречается в форме миелобластного, миелоцитарного, плазмобластного и лимфобластного лейкоза. Мы наблюдали миелолейкоз по типу хронического детского у девочки, умершей через три дня после рождения. Для врожденного миелолейкоза характерны высокий лейкоцитоз, гепато- и спленомегалия, увеличение лимфатических узлов, очень широкая генерализация процесса с поражением половых желез, матки, поджелудочной железы, кожи (рис. 75) (последнее считается наиболее типичным для всех форм врожденного лейкоза), желудочно-кишечного тракта. В нашем наблюдении отмечалась лейкоэмическая инфильтрация вокруг пупочной вены и по ходу портального тракта печени в виде беловато-желватых муфт и полос, видимых невооруженным глазом. Опухоле-





75. Врожденный лейкоз; типичные геморрагии и лейкоэмические инфильтраты кожи новорожденного (препарат Ю. П. Смирнова).

вые инфильтраты встречаются, кроме того, в желудке, в почках. До настоящего времени не удалось установить точной этиологической связи между врожденным лейкозом ребенка и патологией матери.

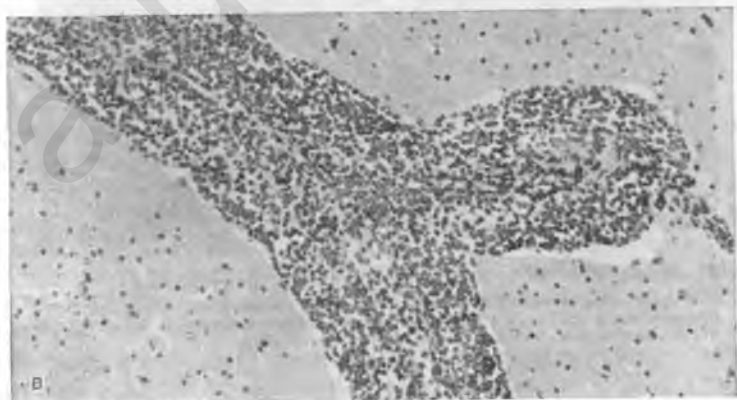
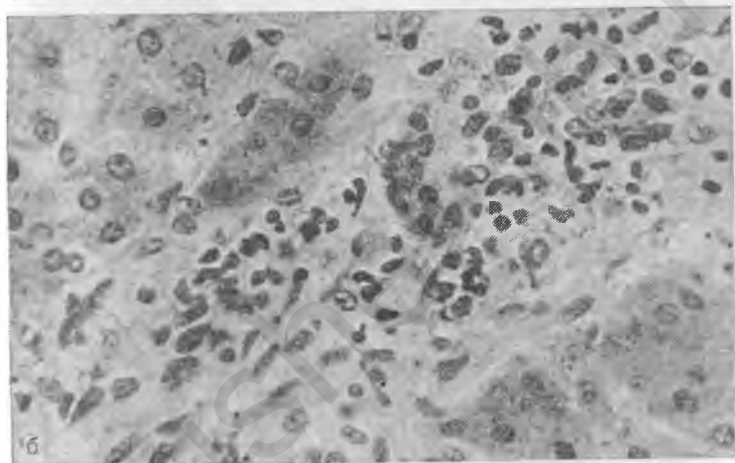
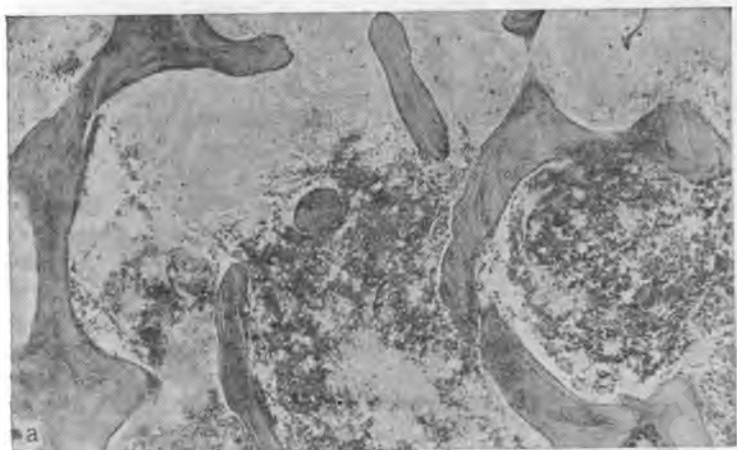
**Современная комбинированная терапия лейкозов** внесла существенные изменения в патологоанатомическую и клиническую картину острого лейкоза. Лейкемические инфильтраты под влиянием терапии подвергаются дистрофическим и некробиотическим изменениям, что проявляется кариопикнозом, кариорексисом бластных клеток и появлением причудливых дистрофических клеточных форм или крупных очагов некроза в лейкоэмических инфильтратах (рис. 76, а). Лейкемические инфильтраты исчезают в первую очередь в костном мозге, печени (рис. 76, б), селезенке, лимфатических узлах, почках. Одновременно может

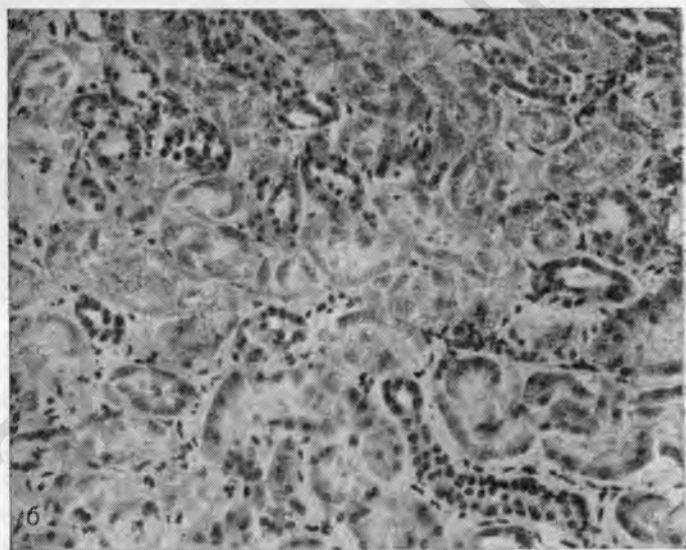
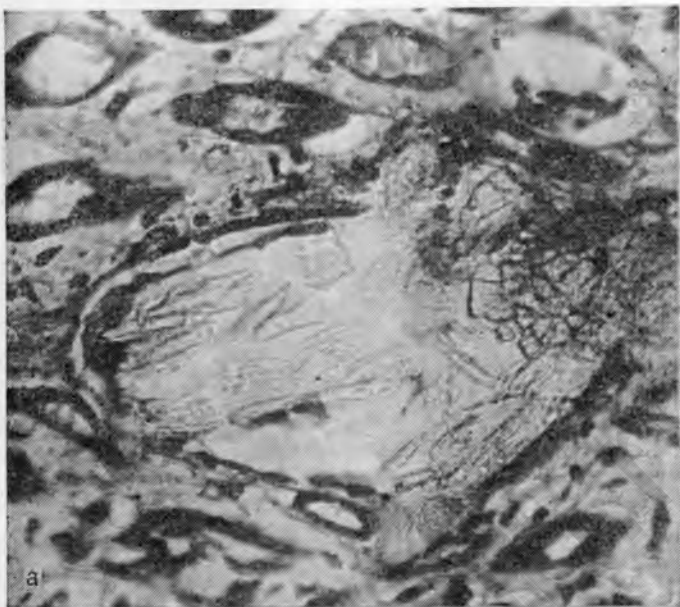
наблюдаться появление их в мозговых оболочках (рис. 76, в) [Когой Т. Ф. и др., 1978], в половых железах, в легких. Нейролейкоз представляет в настоящее время весьма опасное проявление болезни, которое требует специальных мер и методов своевременной терапии. Кроме того, возникают изменения, связанные с побочным действием применяемых средств; к ним относятся синдром Кушинга с остеопорозом, гипертонией, ожирением и атрофией вилочковой железы, токсическое поражение паренхимы печени [Галалаев А. Г., 1974; Weinmann G. et al., 1984], жировая и белковая дистрофия, микронекрозы, холестазы, фиброз, мочекистля нефропатия вплоть до развития острой почечной недостаточности [Леонова Л. В., 1974; Leverger G. et al., 1985] с тубулонекрозом (рис. 77, а, б), тяжелые дистрофические и некробиотические изменения нейронов головного мозга с отеком и



76. Посттерапевтическая патология у больных острым лейкозом (препараты Т. Ф. Когой).

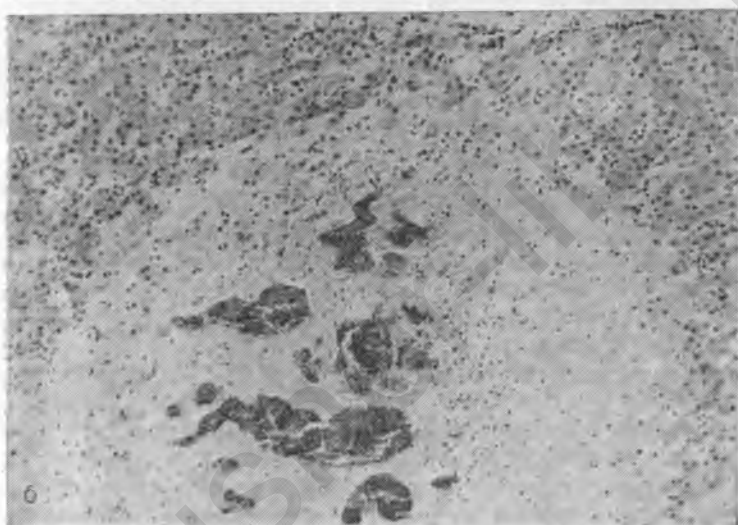
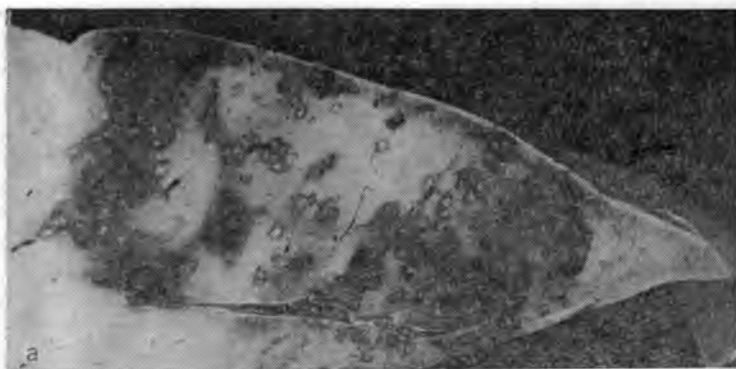
а — некрозы лейкоэмических инфильтратов костного мозга под влиянием терапии; выраженный остеопороз (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ ); б — исчезновение лейкоэмических инфильтратов в портальном тракте (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 300$ ); в — появление лейкоэмических инфильтратов в мягких мозговых оболочках (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ ).





**77. Мочекислая нефропатия (препарат Л. В. Леоновой).**

а — кристаллы мочевой кислоты в просвете дистального канальца с тубулорексисом (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 450$ ); б — тубуло-некротоз (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ ).



78. Особый вид сепсиса с метастатическими очагами некрозов при остром лейкозе (препарат А. М. Чумакова).

а — эмболические очаги некроза с гемorragиями в печени; б — ареактивный очаг некроза в печени с микробными эмболами в центре (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 250$ ).

набуханием [Когой Т. Ф., 1978], развитие пульмонита с исходом в острую дыхательную недостаточность [Чумаков А. М., 1979] и, наконец, учащение различных инфекционных процессов, развивающихся на фоне иммунодепрессии, связанной не только с основным заболеванием, но и с подавлением иммунных реакций применяемой терапией [Кисляк Н. С., Махонова Л. А., Ивановская Т. Е., 1972; Гриневич Ю. А., Бабенко В. Г., и др., 1985; Sog-skaag D. et al., 1985].

Из инфекционных процессов преобладает сепсис (73,1%), в том числе особая форма его — сепсис с метастатическими очагами некроза вокруг микробных эмболов, но без развития гнойного расплавления (рис. 78, а, б) [Чумаков А. М., 1979; Saari-

пеп V., 1984]. Встречаются также острые респираторные вирусные инфекции, легко осложняющиеся пневмонией смешанной этиологии, генерализованная ветряная оспа, цитомегалия, сывороточный гепатит, а также пневмоцистная пневмония.

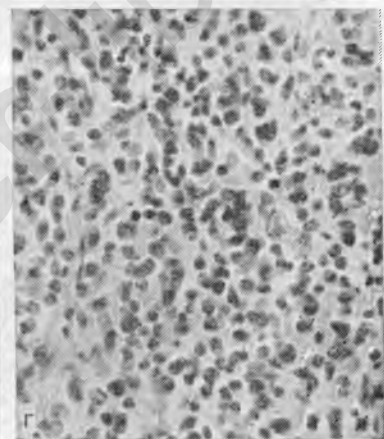
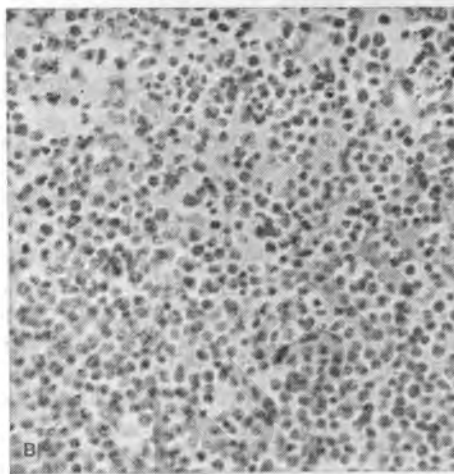
По данным прозекутуры ДКБ № 1, 33,3% детей умирают от основного заболевания, 60,4% — от инфекционных болезней, 6,3% — от осложнений, связанных с терапией. Наблюдения последних лет еще раз подтвердили, что длительность ремиссии зависит от формы острого лейкоза. Так, установлено, что острый лимфобластный лейкоз может протекать без рецидивов в течение 7—10 лет. Из 43 детей с этой формой острого лейкоза, по данным С. А. Маяковой и соавт. (1987), отсутствие рецидивов в течение 7 лет наблюдалось у 29 детей, в течение более 10 лет — у 12, более 15 лет — у 2. Интересно одно наблюдение, в котором у больного в возрасте 20 лет через 42 мес после окончания поддерживающей терапии и через 9 лет от начала заболевания развился рак поперечно-ободочной кишки.

Итак, прогноз острого лейкоза у детей при современной терапии всецело зависит от его формы.

### ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

У детей наблюдаются преимущественно злокачественные лимфомы (ЗЛ) с высокой степенью злокачественности. По данным Н. С. Петерсона, Л. А. Махоновой и др. (1985) ЗЛ у детей встречаются в возрасте 4—6 лет (соотношение мальчиков и девочек 3,5:1 соответственно). Локализация первичного роста распределяется, по данным этих авторов, следующим образом: в 39% случаев в лимфоидной ткани брюшной полости, в 17,5% в средостении и вилочковой железе, в 18,5% в лимфатических узлах шеи, подмышечных и др., в 15% в носоглотке. Чаще всего встречается **диффузная недифференцированная лимфобластная ЗЛ** с нулевой дифференцировкой; 60% этих лимфом выявляется в первые 10—15 лет жизни ребенка.

Процесс начинается в лимфатических узлах (шейных, подмышечных, средостения, брюшной полости) и вне узлов — в желудке, кишечнике, носоглотке, миндалинах. Рост может быть инфильтрирующим, стелющимся, а также деструктивным с прорастанием за пределы органов. Характерно однообразие общего вида опухоли — с потерей рисунка лимфатического узла, прорастанием его капсулы. Фолликулоподобных структур никогда не бывает, так как рост опухоли диффузный (рис. 79, а, б, в). Клетки опухоли мелкие и средние, ядро округлое, иногда деформированное, ядрышки (2—4) плохо различимы, цитоплазма в виде узкого базофильного ободка, в ней выявляются ШИК-позитивные гранулы. Митозов много. Макрофаги единичные. Содержание кислой фосфатазы низкое в отличие от реактивных лимфопролиферативных заболеваний (лимфаденопатий) неясной этиологии у детей. Иммунологически



### 79. Лимфосаркома.

а — желудка; б — толстой кишки; в — недифференцированный лимфобластный вариант (препарат В. С. Калинина) (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 120$ ); г — гистиоцитарная саркома (препарат В. С. Калинина) (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ).

клетки ЗЛ моноклональные с нулевой дифференцировкой. При лимфаденопатиях — поликлональные. Эти данные можно получить при цитологическом исследовании [Петерсон И. С., Махонина Л. А. и др., 1985]. Процесс в большинстве случаев заканчивается генерализацией (до 40%) и лейкоемизацией. Продолжительность жизни не более 2—4 лет. При современной химиотерапии удается в 80% случаев добиться полной ремиссии [Philp T. et al., 1985].

К **ЗЛ с В-дифференциацией** относится **ЗЛ Беркитта**, эндемичная для Экваториальной Африки с высоким уровнем годовой температуры и влажности (Уганда, Гвинея-Бисау, Нигерия), что согласуется с представлением о вирусной природе этой ЗЛ и наличием предполагаемого переносчика вируса. Спорадические случаи наблюдаются во всех континентах мира. В «поясе лимфомы» ЗЛ Беркитта встречается в 70% от общего числа злокачественных опухолей у детей (рис. 80, а, б). Болеют чаще мальчики (соотношение 3:1) в возрасте 2—10 лет. Кроме типичной локализации в верхней челюсти, первичный узел может располагаться в брюшной полости, ретробрюшинно. Характерна локализация первичного узла вне лимфоидных органов и картина так называемого «звездного неба». Последнее обусловлено наличием светлых макрофагов с широким ободком цитоплазмы. В цитоплазме лимфобластов при электронной микроскопическом исследовании обнаруживаются вирусоподобные частицы [Авцын А. П. и др., 1970; Burkitt D. et al., 1970]. Удалось установить, что клетки опухоли на своей поверхности несут IgM и рецепторы к комплементу [Lennert K., 1978].

Опухоль растет быстро, метастазирует в лимфатические узлы, процесс заканчивается гематогенной генерализацией с поражением многих органов — костного мозга, печени, почек, половых желез.

**Нодулярная ЗЛ** встречается у детей в любом возрасте, чаще в 7—10 лет. Первичный узел локализуется в лимфатических узлах, в слепой или тонкой кишке (типично). Опухолевые клетки (пролимфоциты или лимфобласты) образуют гигантские фолликулы с отсутствием четких границ, что особенно характерно. Клетки опухоли средних и крупных размеров, ядро крупное, круглое или овальное, ядрышки базофильные, располагаются у ядерной оболочки, цитоплазма базофильная в виде узкого ободка. Много митозов, фагоциты немногочисленны. Процесс заканчивается гематогенной генерализацией. Продолжительность жизни длительнее, чем при диффузных формах ЗЛ.

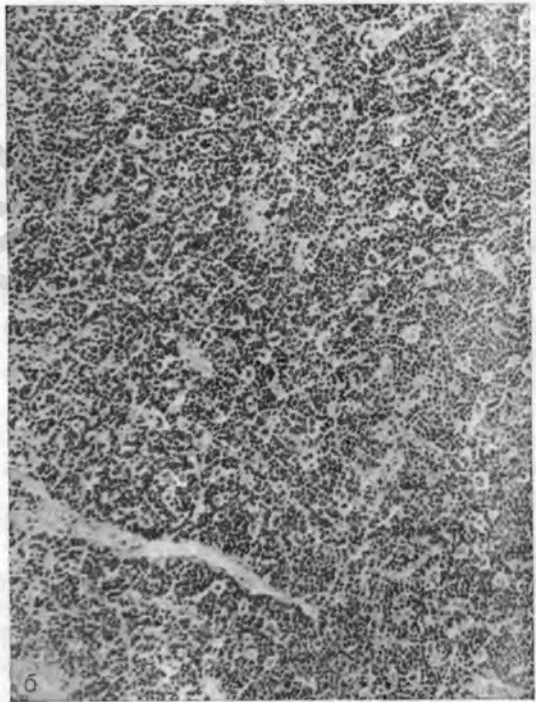
К **лимфобластной ЗЛ с Т-дифференциацией** относится лимфома со скрученным ядром (саркома Штернберга). Встречается у детей преимущественно в возрасте 10—15 лет, чаще у мальчиков (отношение 2,2:1). В 81,5% первичный узел локализуется в вилочковой железе, костный мозг вовлекается только на поздней стадии болезни. Часто наблюдается лейкокемия. Опухоль состоит из мелких и средних лимфоидных клеток с тонким ободком базофильной цитоплазмы. Ядро некоторых клеток скрученное, гирусоподобное. Много клеток с пикнотичными ядрами (митозы). Иммуноглобулины на поверхности клеток не определяются. Как и лимфоциты тимуса, клетки дают очаговую положительную реакцию на кислую фосфатазу.

Встречается также Т-лимфобластная ЗЛ без скрученных ядер, в строении которых имеются черты, присущие Т-зоне, а именно: пролиферация эндотелия венул в виде пластов эпите-



**80. Лимфома Беркитта.**

а — опухоль верхней и нижней челюсти (по J. Davies, 1976); б — типичная картина «звездного неба» (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 90$ ).





лиоидных клеток и наличие интердигитирующих ретикулярных клеточных форм.

**ЗЛ иммунобластного типа** (с Т- и В-дифференциацией) у детей встречается крайне редко. Т. Larson и соавт. (1984) впервые описали иммунобластную ЗЛ у мальчика 2 лет без иммунных нарушений в клинике. Первичный узел имел вид крупного конгломерата 8×7 см в области шеи. Химиотерапия не дала результатов.

**Гистиоцитарная саркома** встречается редко, очевидно, по мнению К. Leppert и соавт. (1978), почти исключительно у детей. Первично поражаются лимфатические узлы средостения, или забрюшинные, или брыжеечные. Экстранодальная локализация бывает преимущественно в желудочно-кишечном тракте, в тонкой кишке. В финале болезни наступает общая генерализация процесса. Макроскопически структура опухолевых клеток почти неотличима от моноцитарного лейкоза (рис. 79, г). Для гистиоцитарной саркомы в отличие от моноцитарного лейкоза характерно локальное начало процесса и инвазивный рост с прорастанием капсулы лимфатических узлов и распространением на окружающие ткани [Павловская А. И., 1985].

### ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

По современным данным, не вызывает более сомнений опухолевая природа лимфогранулематоза. В патогенезе страдания большое значение, вероятно, имеет врожденный (первичный) иммунодефицит Т-системы лимфоцитов. Полагают, что Т-лимфоциты имеют при лимфогранулематозе умеренно выраженный дефект, заключающийся в повышенной чувствительности к супрессорной регуляции либо со стороны моноцитарно-фагоцитарной системы, либо со стороны радиорезистентных Т-лимфоцитов [Mayers J., Coltman Ch., 1984].

Лимфогранулематоз у детей встречается реже, чем у взрослых, но из ЗЛ является самым частым заболеванием. Частота заболевания зависит от пола и возраста ребенка. Число больных, однако, отчетливо увеличивается с возрастом. Так, в исключительно редких случаях лимфогранулематоз бывает у детей грудного возраста и первых 2—3 лет жизни [Краевский М. А., Покровская Н. Н., 1969; Campbell P. et al., 1976]. Пик частоты заболевания отмечается у мальчиков в возрасте 6—10 лет, у девочек — в возрасте 11—15 лет [Покровская Н. Н., Полякова В. Е., 1985]. По классификации, предложенной R. Lukes и соавт. (1966), по которой в настоящее время принято различать 4 гистологических варианта лимфогранулематоза, у мальчиков, по данным Н. Н. Покровской (1985), отчетливо преобладает смешаноклеточный вариант, на втором месте стоит лимфогистиоцитарный, реже встречается нодулярный склероз, еще реже — вариант с подавлением лимфоидной ткани. У девочек соотношения не-

сколько иные. Хотя у них тоже преобладает смешанно-клеточный вариант, однако на втором месте у них стоит нодулярный склероз, на третьем — лимфогистиоцитарный и совсем редко встречается вариант с подавлением лимфоидной ткани. Таким образом, отчетливо выявляется связь гистологических вариантов лимфогранулематоза у детей с полом и возрастом. Сказанное имеет большое значение, так как от варианта лимфогранулематоза зависит прогноз заболевания — самый благоприятный при нодулярном склерозе и самый неблагоприятный при варианте с подавлением лимфоидной ткани.

Имеются также указания на преобладание того или иного варианта лимфогранулематоза у детей в зависимости от географических и социально-экономических условий [Попов В. М., 1977]. Так, например, у детей Восточной Африки [Stewart J. et al., 1976] чаще встречается вариант с плохим прогнозом. Связь гистологического варианта заболевания с полом, возрастом и средовым окружением зависит, вероятно, от возрастных особенностей иммунной системы ребенка, определяющих тот или иной тип реакции лимфоидной ткани, если, кроме того, учитывать вирусную этиологию лимфогранулематоза. Клинически у детей различают четыре стадии процесса, от которых с учетом гистологического варианта зависит прогноз заболевания. У детей преобладают формы с поражением периферических лимфатических узлов (чаще шейных) без типичных общих симптомов болезни. Лимфатические узлы шеи увеличены в 80% случаев, при этом очень часто вовлекаются и медиастинальные лимфатические узлы (25%). При поражении нижних шейных лимфатических узлов слева в 95% случаев вовлекаются лимфатические узлы брюшной полости. Микроскопическая картина поражения зависит от варианта и не отличается от таковой у взрослых. Прогноз более благоприятный, чем у взрослых. Продолжительность жизни после соответствующей терапии значительная — 5—33 лет [Покровская Н. Н., Полякова В. Е., 1985; Ekert H. et al., 1983]. Смерть наступает от генерализации процесса, интеркуррентных инфекционных заболеваний, в редких случаях от общего амилоидоза.

### АНГИОИММУНОБЛАСТНАЯ ЛИМФАДЕНОПАТИЯ (АИБЛ)

Встречается у детей чрезвычайно редко, преимущественно в возрасте 10—15 лет [Геленко А. М., 1979]. Этиология и патогенез неясны. G. Kueger и соавт. (1979) обнаружили в 9 из 12 случаев АИБЛ антиген вируса краснухи в лимфоцитах. Однако значение этих данных остается неясным. М. А. Волкова, М. А. Резингер и соавт. (1979), а также F. Zustman и соавт. (1981) указывают, что болезнь развивается вслед за перенесенной аллергической реакцией на различные антигены (вакцину, психотропные лекарства и др.). А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант (1985) считают, что АИБЛ представляет собой началь-

ную стадию ЗЛ, и не выделяют ее в отдельную нозологическую форму. Клинически наблюдается лихорадка, потливость, анемия, гипергаммаглобулинемия, генерализованная лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки. Патологоанатомически — поражение всех групп лимфатических узлов, печени, селезенки, кожи в виде узелковых инфильтратов.

Мы наблюдали мальчика 14 лет с преимущественным поражением лимфатических узлов ворот печени и генерализацией процесса с охватом других лимфатических узлов, печени, селезенки, кожи в виде инфильтратов, расположенных в дерме и подкожной клетчатке. В лимфатических узлах микроскопически почти полная потеря структуры с замещением ткани узла плазмобластами, плазматическими клетками с примесью лимфоцитов, эозинофилов, немногочисленных гистиоцитов. В интерстиции местами отложение эозинофильного аморфного вещества, пролиферация мелких сосудов. В костном мозге пролиферация сосудов и фибробластов (наблюдается в 70% случаев) [Lustman F. et al., 1981]. Прогноз благоприятный.

## ГИСТИОЦИТОЗЫ

**Гистиоцитоз Х** — заболевание, характеризующееся пролиферацией гистиоцитов, относящихся к макрофагам эпидермиса кожи, к так называемым клеткам Лангерганса. Клетки Лангерганса — моноклеарные фагоциты кожных покровов, образующие самостоятельную линию макрофагов, так как они имеют специальные маркеры — наличие цитоплазматических включений (гранул Лангерганса) и нейротропного S-100 протеина и обладают сниженной способностью к фагоцитозу по сравнению с другими макрофагами. Этиология и патогенез гистиоцитоза Х неясны. Неясен вопрос об истинной принадлежности страдания к опухолевым процессам [Павловская А. И., 1985]. Все чаще высказывается мнение, что эта пролиферация гистиоцитов является реакцией на нарушение иммунного статуса в ответ на воздействие какого-то агента (возможно, инфекционного вирусной природы). По данным G. Siegal и соавт. (1985), поражение вилочковой железы и хорошие результаты лечения его гормонами непосредственно указывают на значение повреждения Т-системы иммунитета в патогенезе страдания.

Различают следующие формы гистиоцитоза Х: 1) локальная, к которой относится эозинофильная гранулема преимущественно костей; 2) диссеминированная острая — болезнь Леттерера — Зиве; 3) диссеминированная подострая, или хроническая — болезнь Хенда — Шюллера — Крисчена. В литературе имеются многочисленные описания перехода одной формы в другую, что свидетельствует о единстве заболевания, объединенного под названием гистиоцитоза Х [Lichtenstein H., 1953; Schajowicz F. et al., 1973].

Локальная форма (эозинофильная гранулема) чаще

встречается у мальчиков школьного возраста, локализуется преимущественно в костях черепа или проксимальных отделах длинных трубчатых костей, где формируется дефект, выполненный опухолевой тканью, представляющей собой разрастание мноморфных гистиоцитарных клеток, в цитоплазме их иногда имеется холестерин, встречаются значительные скопления эозинофилов (отсюда и название процесса). После оперативного выскабливания опухолевой ткани наступает регенерация кости с полным излечением.

Диссеминированная острая форма (болезнь Леттерера — Зиве) наблюдается преимущественно в грудном возрасте, описывается, однако, и у более старших детей. Протекает с лихорадкой, высоким лейкоцитозом, с нейтрофильным сдвигом, анемией, геморрагическим диатезом, напоминает сепсис. Типичным является вовлечение кожи в виде мелких шелушащихся узелков, возникающих в результате пролиферации гистиоцитов в дерме, изредка распространяющейся на жировую ткань (рис. 81, а, б). Поражаются лимфатические узлы, селезенка, костный мозг, вилочковая железа, легкие, слизистые оболочки, печень (в случаях врожденных форм с наличием опухолевых узлов). Макроскопически лимфатические узлы имеют типичный вид. Они крупные, сочные, бледно-розовые, на разрезе с черноватыми очагами кровоизлияний и желтоватыми фокусами некрозов. Такого же вида очаги в значительно увеличенной селезенке. Вилочковая железа резко увеличена, масса ее иногда превышает норму в 5—10 раз, на разрезе красноватая, с черноватыми и желтоватыми участками. В легких наряду с уплотнением ткани обнаруживаются явления буллезной эмфиземы. Микроскопически — разрастания атипичных гистиоцитов с крупными светлыми полиморфными ядрами (рис. 81, в), относительно широкой цитоплазмой, которая может содержать липиды. Встречаются иногда в большем, иногда в меньшем количестве гигантские многоядерные клетки, очаги кровоизлияний и некрозов. Могут наблюдаться явления эритрофагии, что свидетельствует о макрофагальной природе основных пролиферирующих элементов. При современной терапии наблюдается замещение опухолевой ткани грубой коллагеновой. Ткань вилочковой железы, лимфатических узлов, селезенки полностью вытесняется пролиферирующими гистиоцитами. В легких процесс распространяется по альвеолярным перегородкам (рис. 81, г), по перибронхиальной ткани. В соседних участках — эмфизема с разрывом альвеол и иногда развитием пневмоторакса. В печени процесс локализуется преимущественно по ходу портального тракта и синусоидов (рис. 81, д). Прогноз плохой. Смерть наступает от основного заболевания.

Диссеминированная подострая форма (болезнь Хенда — Шюллера — Крисчена). Болеют преимущественно дети до 7 лет. Заболевание характеризуется множественными дефектами плоских костей, экзофтальмом и симптомами несахар-



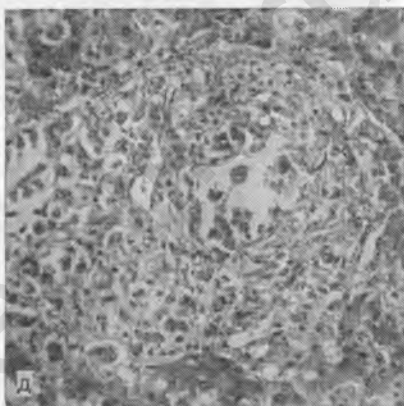
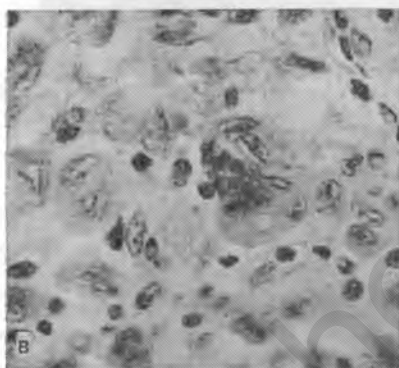
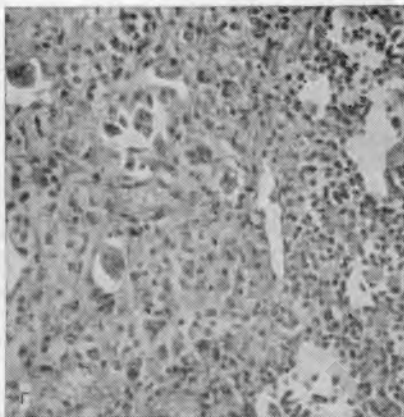
### 81. Болезнь Леттерера—Зиве.

а — характерная интенсивная геморрагическая сыпь (по Н. Ekert, 1976); б — пролиферация гистиоцитов в дерме; эпидермис с явлениями паракератоза (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 120$ ); в — атипичные гистиоциты с крупными светлыми полиморфными ядрами (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 650$ ) (препарат Л. Я. Покровской); г — разрастание атипичных гистиоцитов по альвеолярным перегородкам легкого (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ) (препарат Л. Я. Покровской); д — врожденная форма; разрастание атипичных гистиоцитов по портальному тракту печени (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ).

ного диабета (жажда, полиурия и др.). Течение длительное, наблюдаются спонтанные ремиссии. Поражаются плоские кости, в частности кости черепа с вовлечением турецкого седла и гипофиза, лимфатические узлы, селезенка, печень, легкие, тимус, кожа, мягкие ткани. Гистологически — пролиферация широкопротоплазменных гистиоцитов, содержащих большое количество липидов (холестерина). Эозинофилы могут быть и могут отсутствовать. Неопластический характер гистиоцитов не выражен, так же как при эозинофильной гранулеме. Прогноз более благоприятный, чем при острой форме. При современной комплексной терапии продолжительность жизни значительно возрастает.

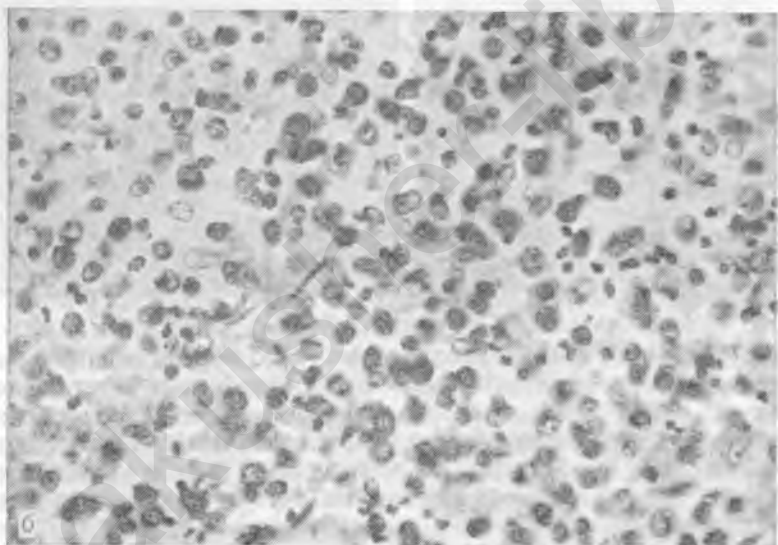
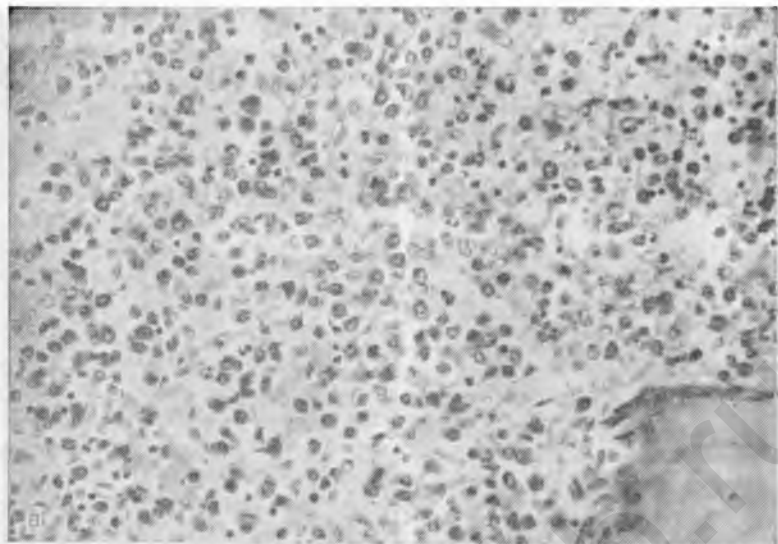
**Семейный гемофагоцитарный гистиоцитоз** описан в 1952 г. Характеризуется генерализованной пролиферацией гистиоцитов с явлениями эритро- и лимфоцитофагоцитоза. Встречается у sibсов и в семьях с родственными браками у новорожденных и грудных детей. Последнее время указывается на вероятность аутосомно-рецессивного типа наследования [Akima M. et al., 1984; Barisic N. et al., 1984; Stark B. et al., 1984]. Клинически — лихорадка, анемия, гепатоспленомегалия, могут быть явления прогрессирующего энцефалита и кожные сыпи.

Патологоанатомически — увеличение лимфатических узлов,



печени, селезенки. Микроскопически — пролиферация дифференцированных гистиоцитов скорее реактивного, чем опухолевого характера в костном мозге, лимфатических узлах, в селезенке, по портальному тракту печени, в альвеолярных перегородках. Последнее время описываются изменения в ЦНС в виде гистиоцитарной инфильтрации оболочек мозга, субэпендимальной зоны и периваскулярной ткани с размягчением белого вещества мозга [Miller C. et al., 1981]. Везде выражены эритрофагия и лимфоцитофагоцитоз (рис. 82, а, б). Исход неблагоприятный.

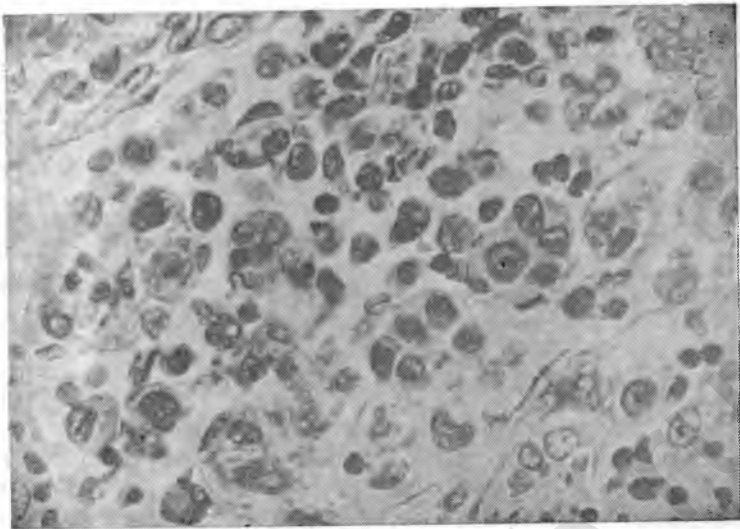
**Синусовый гистиоцитоз** описан в 1969 г. под названием болезни Россаи — Дорфмана, длительно текущее заболевание, характеризующееся увеличением лимфатических узлов с пролиферацией в их синусах гистиоцитов. Наблюдается редко, преимущественно у детей и лиц молодого возраста. Этиология и патогенез неясны. Мы наблюдали синусовый гистиоцитоз у детей с наследственными дефицитами гуморального типа и наследственными дефектами фагоцитарной системы. В клинике лихорадка, анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ, ги-



**82. Семейный гемофагоцитарный гистиоцитоз.**

**а** — пролиферация гистиоцитов в костном мозге ( $\times 260$ ); **б** — пролиферация гистиоцитов в лимфатическом узле, явления эритро- и лимфоцитопении ( $\times 400$ ). Окраска гематоксилином и эозином.

пергаммаглобулинемия, могут быть боли в костях и суставах. Поражаются преимущественно шейные лимфатические узлы. Могут поражаться лимфатические узлы средостения. Микроскопическая картина типична. Синусы лимфатических узлов сплошь выполнены крупными гистиоцитами с компактным ядром и свет-



### 83. Синусовый гистиоцитоз.

В просвете синуса лимфатического узла крупные гистиомоноцитарные клетки, выраженные явления эритрофагии. Окраска гематоксилином и возином.  $\times 750$  (по Н. Marsden, J. Stewart, 1976).

лой широкой цитоплазмой (рис. 83). Ядра могут быть полиморфными, митозов нет. Инфильтрация капсулы отсутствует. Наблюдается отчетливая эритрофагия. Прогноз благоприятный. Однако может наступить генерализация процесса с вовлечением других лимфатических узлов, костного мозга, селезенки, кожи, глаз. Тогда прогноз ухудшается [Puczyński M. et al., 1985].

В заключение следует отметить, что преимущественно поражение при всех формах гистиоцитозов органов иммуногенеза, комбинация их с врожденными дефицитами иммунной системы заставляет думать о ведущем значении при гистиоцитозах нарушений иммунного статуса больного ребенка.

### ЛИМФАДЕНОПАТИИ

Необходимо добавить, что большие трудности в патологоанатомической практике для постановки диагноза представляют так называемые лимфаденопатии неясного генеза [Карр Я. и др., 1980]. Оказалось, что здесь большую помощь может оказать иммунофлюоресцентный метод моноклональных антител, выявляющий антигенные маркеры различных популяций лимфоцитов. Так, по данным А. Н. Ридуана Ал-Зубаиди (1987), при реактивных неспецифических лимфаденопатиях в лимфатических узлах 70—90% дифференцированных Т-лимфоцитов имеют зрелые мембранные маркеры. Соотношение хелперов и супрессоров равно 1,5. Преобладают лимфоциты-помощники. Такова



нормальная реакция лимфатического узла (популяций его лимфоцитов) на антигенный раздражитель.

При патологическом ответе лимфатических узлов неясного генеза уменьшается количество дифференцированных лимфоцитов. Изменяются соотношения хелперов и супрессоров. Появляются клетки с ранними (незрелыми) маркерами, увеличивается количество иммуноактивных клеток.

При опухолевом процессе всегда отмечается отчетливое угнетение Т-лимфоцитов. Так, при лимфогранулематозе, в частности, бывает выраженное нарушение дифференцировки Т-клеток вплоть до резкого истощения их пула.

Так как гистологическое исследование часто не позволяет решить вопрос о характере процесса в лимфатических узлах, необходимость предложенного метода становится чрезвычайно актуальной.

### ГЛАВА 3

## БОЛЕЗНИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

### ЭНДОКАРДИТ

Заболевание внутреннего слоя сердца воспалительного характера. Эндокардит преимущественно возникает как следствие инфекционных процессов (например, сепсиса) или как одно из проявлений системных поражений соединительной ткани при ревматических заболеваниях. Различают пристеночный, хордальный и клапанный эндокардит. В зависимости от условий возникновения эндокардиты делят на врожденные и приобретенные. По длительности течения эндокардиты разделяют на острые, подострые и возвратные (рецидивирующие), что в основном зависит от характера основного заболевания. Различные формы эндокардитов часто сопровождаются тромбообразованием и обозначаются как тромбэндокардиты [Чекарева Г. А., 1982].

Патологоанатому-педиатру часто приходится сталкиваться со следствием уже прошедшего воздействия на эндокард (например, биологических или химических факторов), которое привело к нарушению внутриутробного формирования внутреннего слоя сердца и оставило следы в виде пороков развития.

### ФИБРОЭЛАСТОЗ ЭНДОКАРДА

Фиброэластоз эндокарда — диффузное утолщение эндокарда одной или нескольких камер сердца в результате разрастания коллагеновых или эластических волокон.

Различают изолированный фиброэластоз как самостоятельную нозологическую форму и сочетанный, сопро-

вождающий врожденные пороки сердца и связанные с ними гемодинамические нарушения [Сумароков А. В., 1982]. Врожденный фиброэластоз как нозологическая форма у детей встречается с частотой 4—17% [Hastreiter A. R., 1968].

Этиология и патогенез фиброэластоза до настоящего времени остаются неясными. Придается значение различным факторам: вирусной инфекции, системным (иммунным, обменным) заболеваниям и др. [Moss A. J., Adams F. H., 1968].

В патогенезе фиброэластоза ведущей является гипоксия эндомиокарда, способствующая разрастанию фиброзной и эластической ткани. Некоторые авторы показали, что фиброэластоз возникает вторично как ответная реакция на внутриутробный миокардит [Афанасьева В. М. и др., 1961; Кисляк Н. С. и др., 1975]. Т. Е. Ивановская и И. О. Харит (1967) объясняют возникновение фиброэластоза особенностями становления воспаления во внутриутробном периоде. Ткани плода при воздействии повреждающего фактора реагируют развитием воспаления в виде альтерации с последующей пролиферацией эластических и коллагеновых волокон. В литературе имеются описания семейных случаев фиброэластоза и миокардитов [Костылев Е. Г., 1970; McKay et al., 1978].

**Изолированный фиброэластоз** макроскопически характеризуется кардиомегалией, масса сердца увеличена по сравнению с нормой в 2—4 раза. Фиброэластоз эндокарда чаще поражает левые желудочек и предсердие, значительно реже правые камеры сердца. Пристеночный эндокард диффузно утолщен, достигает нескольких миллиметров, серовато-беловатого цвета. Довольно часто (53—64%) отмечается поражение клапанного эндокарда [Попова Г. П., 1972], чаще митрального, реже аортального клапанов (рис. 84).

Полость левого желудочка увеличена в поперечном размере, верхушка закруглена, стенка желудочка в среднем утолщена до 1,5 см. В 15% случаев наблюдается тромбоз и обызвествление пристеночного эндокарда. Миокард дряблый, «вареного вида», на разрезе с белесоватыми тяжами. Особенно плотны субэндокардиальные слои миокарда. Сосочковые мышцы уменьшены и располагаются выше, чем в норме. Сухожильные хорды утолщены и укорочены.

При микроскопическом исследовании эндокард утолщен в 10—15 раз за счет разрастания эластических волокон и в меньшей степени — коллагеновых, располагающихся в виде многих плотных параллельных слоев. Мышечные волокна неравномерно гипертрофированы — в большей степени в субэндокардиальных отделах и папиллярных мышцах. Отмечается их фрагментация и вакуолизация. Наблюдается диффузный, реже очаговый кардиосклероз, иногда встречаются мелкие очажки петрификации. Воспалительная инфильтрация, как правило, отсутствует. Почти во всех случаях выявляются дистрофические изменения нейронов и нервных волокон атриовентрикулярного узла. Внутренняя



84. Изолированный фиброэластоз эндокарда левого желудочка сердца.

селения Африканского континента. Основным признаком заболевания является массивное фиброзное утолщение эндокарда верхушек желудочков с тромбозом стенки над ним приблизительно в 50% случаев. Этиология и патогенез заболевания до настоящего времени остаются неизвестными. В литературе высказывается предположение о роли гиперчувствительности замедленного типа в развитии кардиальных нарушений. Истинная частота заболевания не установлена, в литературе имеются описания отдельных случаев [Olsen E. G., 1983].

При макроскопическом исследовании отмечается распространение фиброза на субэндокардиальные слои миокарда. Фиброз простирается с верхушек желудочков к митральному и трикуспидальному клапану, связывая сосочковые мышцы и сухожильные хорды таким образом, что эти клапаны начинают открываться в обратную сторону, что приводит к регургитации и выраженной гипертрофии миокарда.

При гистологическом исследовании поверхностный и средний слои эндокарда занимает фиброзная ткань; самый глубокий слой состоит из грануляционной ткани с хроническим продуктивным воспалением, при котором отмечается значительная эозинофильно-клеточная инфильтрация. При выраженном фиброзе миокарда в кардиомиоцитах отмечаются дистрофические процессы [Puiglo J., et al., 1983].

оболочка коронарных сосудов утолщена за счет разрастания эластических волокон, просвет их значительно сужен. Отмечается периваскулярный склероз.

**Сочетанный коронарогенный фиброэластоз** эндокарда встречается при аномальном отхождении левой коронарной артерии от легочной артерии (синдром Бланда — Уайта — Гарланда) и при идиопатической артериальной кальцификации. Большинство детей не доживают до 2 лет, умирая от прогрессирующей сердечной недостаточности, первые признаки которой могут регистрироваться уже с момента рождения.

**Эндомиокардиальный фиброз (болезнь Дэвиса)**

впервые описан J. N. P. Davies в 1948 г. у детского на-

## МИОКАРДИТ

Заболевание мышечного слоя сердца воспалительного характера. Этим термином обозначают группу поражений миокарда, общепатологической основой которых является воспаление с его триадой структурных проявлений: альтерацией, экссудацией и пролиферацией [Рапопорт Я. Л., 1982]. Воспалительные изменения в сердечной мышце возникают в результате прямого действия инфекционного агента или косвенного (опосредованного по механизму предварительной аллергизации или аутоиммунизации организма) воздействия инфекционного или неинфекционного агента [Кедров А. А., 1982]. К инфекционным агентам, вызывающим миокардиты, следует отнести большинство вирусов, бактерий, грибов и паразитов, к неинфекционным — физические воздействия, лекарственные препараты, вакцины, сыворотки и др. химические вещества. Развитие миокардита отмечают при системных заболеваниях соединительной ткани, ожогах, различных аллергических состояниях, определенное значение придается наследственным факторам [Белоконь Н. А., 1984].

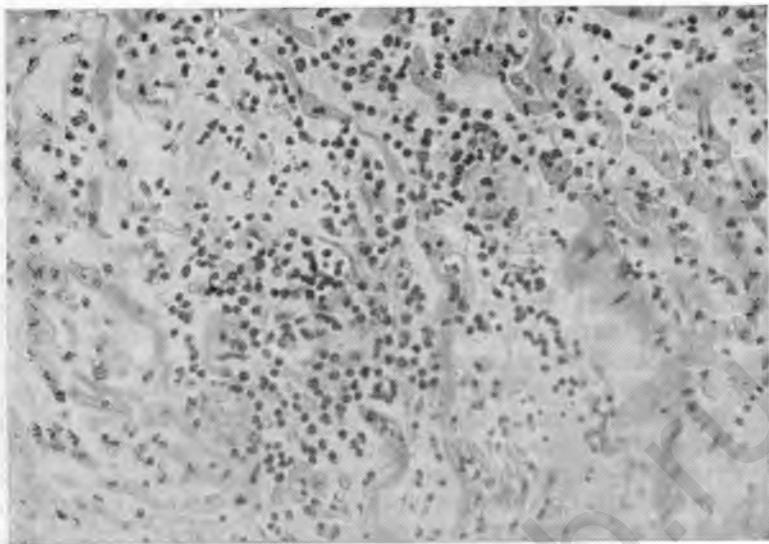
По характеру течения различают — острый, подострый и хронический (рецидивирующий) миокардит; в зависимости от распространенности — очаговый и диффузный. По патоморфологическому признаку принято различать паренхиматозный и интерстициальный (межуточный), а также альтеративный, экссудативный и продуктивный миокардит.

По данным различных авторов, частота миокардита у детей колеблется в пределах 3—8%. Однако в последние годы отмечается тенденция к его увеличению [Белоконь Н. А., 1979].

Сердце при миокардите дряблое, с миогенной дилатацией, сердечная мышца на разрезе пестрая вследствие чередования темно-красных и серовато-желтых участков.

При гистологическом исследовании: полнокровие сосудов, стазы, образование тромбов; в кардиомиоцитах белковая дистрофия, мелкокапельное ожирение, гидрическая дистрофия, в более тяжелых случаях развивается миолиз или коагуляционный некроз. Экссудативно-пролиферативные процессы преимущественно встречаются в интерстиции органа. В большинстве случаев преобладает серозный экссудат, при этом интерстициальная ткань с явлениями мукоидного набухания. При преобладании пролиферативных процессов в межуточной ткани обнаруживаются лимфоидные клетки, гистиоциты, плазматические клетки, эозинофилы (рис. 85). Кроме того, как правило, воспалительные изменения обнаруживаются в проводящей системе сердца, реже в коронарных сосудах.

В большинстве случаев при инфекционных миокардитах тяжесть поражения и распространенность процесса в миокарде не зависит от характера возбудителя [Максимов В. А. и др., 1983], а больше связана с особенностями реакции макроорганизма.



85. Инфекционно-аллергический миокардит. Массивная клеточная инфильтрация и отек интерстиция с некробиозом отдельных кардиомиоцитов (препарат Л. П. Катасоновой, окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ).

Исход миокардита зависит от ряда факторов: сроков возникновения (антенатальный, постнатальный), длительности течения, тяжести изменений и объема поражений кардиомиоцитов. В ряде случаев исходом миокардита является миокардитический кардиосклероз.

**Идиопатический изолированный злокачественный миокардит** Абрамова — Фидлера является тяжелым вариантом инфекционно-аллергического миокардита. Первое описание принадлежит Stiffeni (1888). Более широкое и полное описание сделано Абрамовым (1897) и Фидлером (1899). Авторы предложили обозначить это заболевание как острый инфекционный миокардит и выделили его в самостоятельную нозологическую форму [Соловьев В. В., Барт Б. Я., 1983]. Истинная частота заболевания неизвестна, так как тщательный клинико-морфологический анализ случаев показывает, что не все они повторяют классическую характеристику, данную Абрамовым и Фидлером, и не могут быть отнесены к идиопатическому изолированному злокачественному миокардиту [Рапопорт Я. Л., 1982].

Этиология, как это следует из названия, до сих пор остается невыясненной. Высказано предположение о вирусной этиологии заболевания [Ивановская Т. Е., Харит И. О., 1967; Кравченко А. Т. и др., 1984; Levine H. D., 1979]. В ряде случаев развитие миокардита связывают с неспецифическим аллергическим воспалением тяжелой степени после введения лечебных сывороток, приема сульфаниламидов, на фоне ревмокардита и др. [Кед-

ров А. А., 1982]. Д. Ю. Каунайте (1980) указывает на значение сенсбилизации в поражении миокарда. А. В. Сумароков и В. С. Моисеев (1978) допускают возможное неспецифическое влияние патогенных факторов на иммунный статус организма, причем поражение сердца при этом носит аутоиммунный характер.

Макроскопически сердце при миокардите Абрамова — Фидлера увеличено в размере, дряблое. На разрезе миокард пестрый за счет дистрофических и некротических очагов, неравномерного полнокровия, воспалительной инфильтрации, развития соединительной ткани (при хроническом течении). Клапаны сердца тонкие, прозрачные, блестящие. Дилатация полостей сердца, застойные явления способствуют развитию пристеночных тромбов во всех отделах сердца, что является характерным для данного заболевания. При длительном течении отмечается гипертрофия миокарда, которая может носить мозаичный характер.

Гистологически при миокардите (идиопатическом) в миокарде определяется широкий диапазон изменений (в соответствии с клиническими вариантами) — от слабо выраженного очагового или диффузного неспецифического интерстициального миокардита до тяжелых деструктивных процессов и клеточной инфильтрации. В некоторых случаях в воспалительном инфильтрате определяются гигантские клетки.

Я. Л. Рапопорт (1960) предлагает различать следующие варианты (типы) идиопатического миокардита:

1. Дистрофический или деструктивный, при котором доминируют процессы гибели мышечных волокон. Этому процессу предшествует главным образом гидропическая дистрофия мышечных волокон с последующим тотальным миолизом в пораженном участке.

2. Воспалительно-инфильтративный, при котором преобладает инфильтрация межклеточной ткани разнообразными клеточными элементами наряду с отеком. В острых случаях преобладают полиморфно-ядерные нейтрофильные лейкоциты с примесью небольшого числа лимфоидных клеток, иногда в экссудате преобладают эозинофильные лейкоциты. При большой длительности процессов в составе инфильтрата обнаруживаются многочисленные плазматические клетки, иногда многоядерные гигантские клетки.

3. Смешанный, представляющий сочетание двух первых.

4. Васкулярный, для которого характерно поражение мелких разветвлений артериальной системы миокарда наряду с дистрофическими и воспалительно-инфильтративными процессами.

Идиопатический миокардит независимо от формы и варианта течения заканчивается летально, обычно от прогрессирующей сердечной недостаточности или в связи с тромбоэмболией. Внезапная смерть — частое явление при идиопатическом миокардите.

## КАРДИОМИОПАТИИ

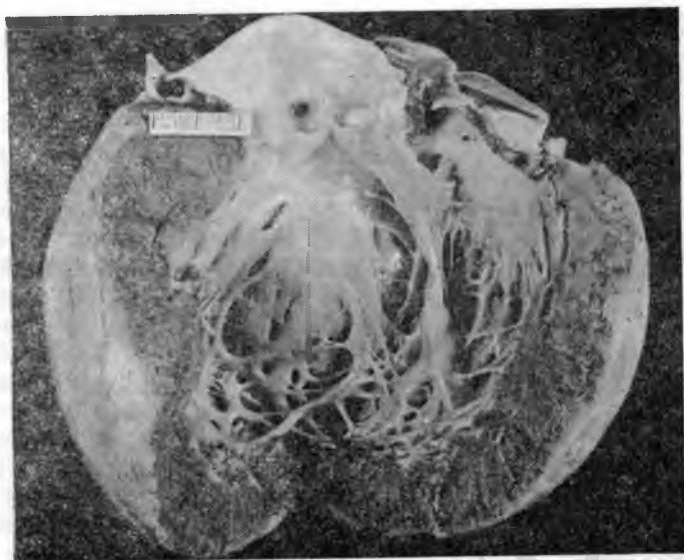
Кардиомиопатии — группа заболеваний, характеризующаяся «первичным» изолированным поражением сердечной мышцы неизвестной или неясной этиологии с развитием кардиомегалии, а в финальной фазе заболевания тяжелой недостаточности кровообращения и сложных нарушений сердечного ритма и проводимости [Николаева Л. Ф., 1982]. А. И. Струков и В. В. Серов (1985) определяют кардиомиопатию как первичное дистрофическое поражение миокарда некоронарогенного и неревматического характера. Из этой группы исключаются болезни сердца, являющиеся следствием повреждения клапанного аппарата, нарушения кровообращения в системе венечных и легочных сосудов [Вихерт А. М., 1982].

К этой группе заболеваний относится большинство поражений сердца, что создает угрозу поглощения этим термином всей сердечной патологии у взрослых и у детей.

Н. А. Белоконь (1983) относит к кардиомиопатиям лишь те заболевания миокарда, этиология которых неизвестна, а в клиническом течении имеется положительный, малосимптомный период. В зависимости от времени диагностики констатируют различные варианты заболевания (наличие или отсутствие кардиомегалии, наличие или отсутствие сердечной недостаточности). У взрослых наблюдается, как правило, далеко зашедший процесс, что и отражено в определении этого заболевания, предложенном ВОЗ. Н. А. Белоконь (1979) предлагает считать кардиомиопатиями у детей невоспалительные заболевания собственно миокарда невыясненной этиологии с выраженной гипертрофией. В. McKinney (1974) все кардиомиопатии разделяет на первичные и вторичные. В первую группу включены фиброэластоз, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, семейные кардиопатии и болезни накопления (гликогенозы, гликолипидозы и др.), а также врожденные миопатии. В группу вторичных кардиомиопатий автор объединил воспалительные и невоспалительные заболевания мышцы сердца: миокардиты, поражение сердца при ревматических заболеваниях.

До настоящего времени классификация, предложенная J. Goodwin (1972), является наиболее удачной. Автор предлагает к кардиомиопатиям относить только три следующие формы: 1) застойную (конгестивную), характеризующуюся увеличением размеров сердца в основном за счет дилатации полости левого желудочка. В большинстве случаев этиология неизвестна. Иногда конгестивная кардиомиопатия может встречаться как осложнение диффузного миокардита, в некоторых случаях может иметь наследственный характер; 2) гипертрофическую обтурацию с субаортальным стенозом или без него. Полость левого желудочка в норме или несколько уменьшена.

Толщина межжелудочковой перегородки всегда увеличена, а



86. Гипертрофическая кардиомиопатия.

стенка левого желудочка гипертрофирована. В большинстве случаев болеют несколько членов семьи. Наиболее вероятно наследственное происхождение этой формы кардиомиопатии; 3) облитерирующая (рестриктивно-констриктивная), при которой наблюдается облитерация полостей желудочков резко склерозированным эндомиокардом и пристеночными тромбами. Эта форма гетерогенная и встречается как при первичных, так и при вторичных заболеваниях миокарда.

По этиологии и по патогенезу кардиомиопатии классифицируют следующим образом [Kaltenbach M., 1978]: 1) идиопатическая; 2) генетическая (семейная застойная и семейная гипертрофическая); 3) вторичная. Так или иначе этиология кардиомиопатий остается неясной. По этому признаку и объединяют поражения сердца данной группы.

Происхождение гипертрофии при кардиомиопатиях одни авторы считают компенсаторным («гипертрофия повреждения») [Kawai S. et al., 1978; Spodic D. et al., 1978], другие [Рапопорт Я. Л., 1978] придерживаются мнения, что гипертрофия миокарда является первичной и может быть фоном, предрасполагающим к возникновению миокардита. Происхождение кардиосклероза при кардиомиопатиях трактуется как исход перенесенного миокардита [Мухарлямов Н. М. и др., 1975; Nadas A. S., Tyler D. C., 1975].

Для кардиомиопатий характерна кардиомегалия, сопровождающаяся при некоторых клинико-анатомических формах гипертрофией и фиброзом миокарда (рис. 86). При застойной



кардиомиопатии ведущим признаком является дилатация полости левого желудочка, которая сопровождается в 40—100% случаев развитием относительной недостаточности митрального клапана; при гистологическом исследовании преобладают склеротические изменения [McKinney B., 1974]. Макроскопически при гипертрофической (обструктивной и необструктивной) кардиомиопатии обнаруживают наряду с выраженным утолщением папиллярных мышц иногда деформацию митрального клапана. При микроскопическом исследовании видны резко гипертрофированные кардиомиоциты, распространенный кардиосклероз, нередко небольшие лимфоидные инфильтраты, фиброз стенок мелких коронарных артерий [Abc H. et al., 1978; Kaltенbach M. et al., 1978]. Определяется хаотический ход мышечных волокон и миофибрилл, чаще это наблюдается при идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе как в межжелудочковой перегородке, так и в стенке левого желудочка [Maron B. et al., 1976]. Этот признак, ранее считавшийся патогномоничным только для идиопатического субаортального стеноза, в настоящее время находят и при других кардиомиопатиях [Kaltенbach M. et al., 1978].

Так как облитерирующая форма возникает при различных заболеваниях, как например, амилоидоз, лимфогранулематоз, фиброэластоз эндокарда и др., то патологоанатомические изменения при этой форме будут отражать характерную для них морфологию. Однако общим остается всегда увеличение размеров сердца с выраженным констриктивным эндомиокардиальным фиброзом.

Прогноз при кардиомиопатиях неблагоприятный. Смерть больных наступает в различные сроки от начала заболевания независимо от возраста больного, от сердечной недостаточности или от тромбоэмболии.

## ПЕРИКАРДИТ

Перикардит — воспаление серозной оболочки сердца. Частота перикардита у детей, по материалам вскрытий, колеблется в пределах 2,7—3,3% [Волынский З. М., Гогин Е. Е., 1964].

Ввиду редкой нозологической самостоятельности классификация перикардитов, как правило, ограничивается разделением по этиологии и клинико-морфологическим проявлениям [Гогин Е. Е., 1982]. Кроме этого, перикардиты делят на острые, подострые и хронические. В последние годы произошли значительные изменения в этиологии перикардитов. Это обусловлено уменьшением и более легким течением ряда инфекционных заболеваний, увеличением значения вирусных и ревматических заболеваний, появлением новых этиологических факторов (радиационные поражения, посткардиотомный синдром и др.) [Жданов В. С., 1982]. У детей в настоящее время чаще, чем у взрос-

лых, отмечается развитие острых перикардитов бактериального происхождения [Либов С. Л., 1979].

Воспаление перикарда развивается вследствие распространения инфекта гематогенным или лимфогенным путем, реже путем контакта или прямого проникновения инфекта при травме. В полости сердечной сорочки определяется экссудат различного характера. Вначале воспалительный выпот скапливается в местах физиологических карманов и углублений перикарда [Валигура Я. С., 1978]. В дальнейшем при увеличении количества выпота происходит растяжение наружного листка перикарда, сдавление кровеносных и лимфатических сосудов, что приводит к резкому снижению или прекращению всасывания экссудата. Серозные листки тусклые, шероховатые, в случаях фибринозного воспаления с характерными наложениями в виде нитей. Микроскопически — эпикард отечен, отмечаются дистрофия и десквамация мезотелия, полнокровие сосудов, наличие воспалительных клеточных элементов. Признаки воспаления могут определяться и в миокарде.

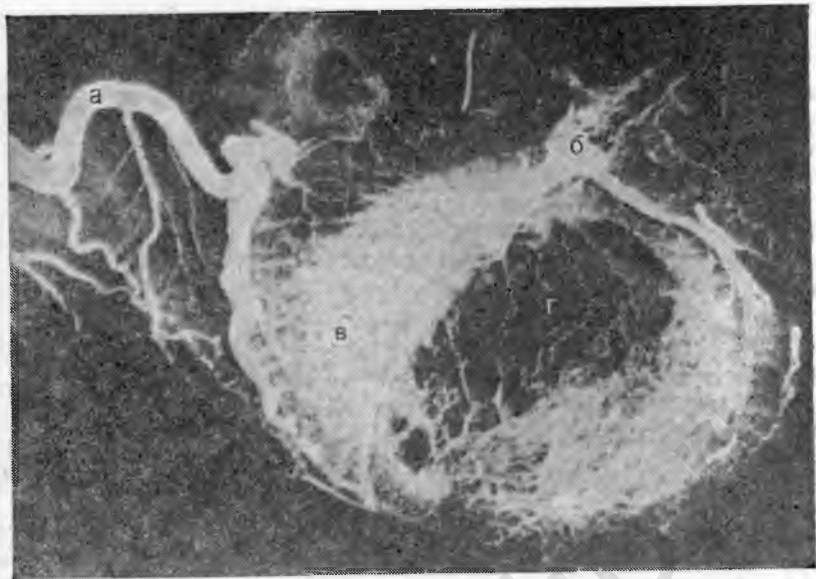
В исходе процесса, как правило, — рассасывание экссудата, редко его организация с образованием спаек и даже облитерацией полости сердечной сорочки. Смерть может наступать как от основного заболевания, так и от сердечной недостаточности.

#### **ОТХОЖДЕНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ОТ ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА**

Отхождение коронарных артерий от легочной артерии — врожденный порок сосудов сердца, составляющий 1,5—2,3% от всех врожденных пороков. От легочной артерии могут брать начало левая, правая, обе коронарные и добавочная коронарная артерия. Чаще наблюдается anomальное отхождение левой коронарной артерии, значительно реже правой, обеих и добавочных коронарных артерий. Anomальное отхождение правой и добавочных коронарных артерий обычно не ведет к тяжелым нарушениям гемодинамики. Напротив, anomальное отхождение левой или обеих коронарных артерий сопровождается высокой смертностью в раннем грудном возрасте. Порок чаще бывает изолированным, но может сочетаться с другими anomaliesми сердечно-сосудистой системы.

Мы наблюдали сочетание anomального отхождения левой коронарной артерии и идиопатической артериальной кальцификации. Причем, если при действии одного и того же тератогенного фактора anomальное отхождение левой коронарной артерии возникает в эмбриональном периоде, то идиопатическая артериальная кальцификация образуется в фетальном периоде.

Отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии синдром Бланда — Уайта — Гарланда — составляет 0,25—0,4% всех врожденных пороков сердца. Выделяют два основных типа порока: первый тип — «инфан-



87. Ангиорентгенограмма развернутого сердца (препарат Т. А. Наддачиной). Расположение стволов обеих венечных артерий обычное, правый тип кровоснабжения; диаметр артерий значительно увеличен.

а — правая венечная артерия; б — левая венечная артерия; в — анастомозы в межжелудочковой перегородке; г — область аневризмы, где сосуды редуцированы.

тильный», или «детский», при котором межкоронарные анастомозы плохо развиты, что ведет к тяжелой ишемии миокарда, выраженности клинических симптомов уже в первые месяцы жизни и сопровождается высокой смертностью; второй тип — «взрослый», характеризующийся хорошо развитыми межкоронарными анастомозами. Заболевание, как правило, выявляется в дошкольном или зрелом возрасте.

Левая коронарная артерия чаще отходит от левого синуса Вальсальвы легочной артерии. Дальнейший ее ход нормальный. При этом правая коронарная артерия отходит от аорты обычным путем. Масса сердца превышает возрастную норму в 1,5—2 раза.

«Детский» тип порока характеризуется увеличением полости левого желудочка при относительно небольшой толщине его стенки, нередко с образованием аневризмы [Харит И. О., 1969]. Правый желудочек по сравнению с левым мал, стенки его утолщены. Правая коронарная артерия расширена, межкоронарные анастомозы обычно выявляются лишь при наливке коронарных артерий (рис. 87). У всех больных обнаруживают фиброэластоз эндокарда разной степени, в межжелудочковой перегородке расширенные синусоиды, а также прямое сообщение полости левого желудочка с ветвями левой коронарной артерии.

Микроскопически обнаруживают рубцы, свежие и старые инфаркты в переднебоковой стенке левого желудочка и диффузный фиброз миокарда. Часто наблюдаются очаги петрификации миокарда.

При пороке «взрослого» типа правая коронарная артерия резко расширена и извита, левая коронарная артерия тонкостенная, широкая. Преобладает правый тип распределения коронарных артерий. При микроскопическом исследовании выявляют прогрессирующие дистрофические изменения кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз. Фиброэластоз эндокарда и свежие очаги некроза встречаются редко. Выражена перестройка тебезиевых сосудов, их стенки утолщены. В 50% случаев имеются очаги обызвествления миокарда.

Часто обнаруживают митральную недостаточность, обусловленную: 1) очаговым фиброзом, рубцеванием или кальцификацией одной или обеих папиллярных мышц; 2) фиброэластозом эндокарда, при котором в процесс вовлекается митральный клапан и происходит укорочение сухожильных нитей и деформация створок; 3) дилатацией левого желудочка, сопровождающейся расширением фиброзного кольца, а также смещением папиллярных мышц.

Морфологические изменения при аномальном отхождении левой коронарной артерии от легочной артерии вызваны прежде всего ишемией. Во внутриутробном периоде вследствие высокого давления и насыщения крови кислородом в легочной артерии обе коронарные артерии снабжают миокард равноценной кровью, что не влечет за собой развития ишемии. После рождения ребенка, когда снижается насыщение крови кислородом в легочной артерии, в миокарде левого желудочка снабжаемом кровью из системы аномальной коронарной артерии, развивается ишемия. Постепенное снижение давления в легочной артерии, обычно достигающее нормальных величин в течение первых 2 нед жизни, способствует усугублению кислородного голодания.

Степень поражения миокарда зависит и от типа коронарного кровообращения. По-видимому, выживание больных с плохо развитыми межкоронарными анастомозами возможно лишь при правом типе коронарного кровообращения, при котором не возникает тяжелой ишемии миокарда, так как зона снабжения левой коронарной артерии невелика. Компенсация кровотока в системе левой коронарной артерии происходит и за счет кровотока непосредственно из полости левого желудочка в левую коронарную артерию по эмбриональным синусоидам и сосудам Вьессена — Тебезия, число которых у детей велико. В редких случаях при полном отсутствии межкоронарных анастомозов кровь в левую коронарную артерию поступает из легочной артерии. Такие больные, как правило, умирают в первые месяцы жизни.

## ИДИОПАТИЧЕСКАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ

Это заболевание представляет собой первичную кальцификацию артериальных сосудов преимущественно среднего калибра. Идиопатическая артериальная кальцификация является редко встречающимся заболеванием, наблюдающееся у детей в течение первых месяцев жизни, а также у плодов [Попова Н. И., 1967]. Истинная частота встречаемости этого заболевания неизвестна.

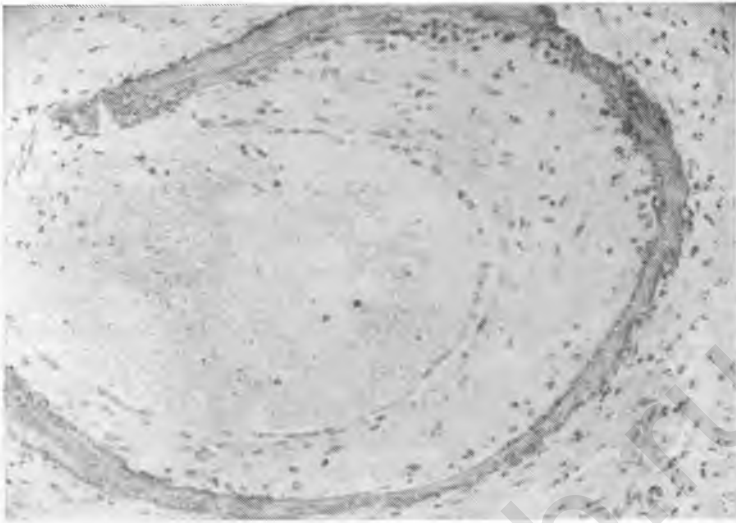
Существуют предположения, что причиной возникновения заболевания является врожденный дефект эластической ткани в стенке сосудов [Афанасьева В. М. и др., 1961], внутриутробный васкулит [Коновалов О. В., 1971]. Кальциноз сосудов возникает без общих нарушений минерального обмена, кальций крови остается всегда в пределах нормы.

Заболевание протекает в виде двух вариантов [Хадасевич Л. С. и др., 1983]. Первый вариант встречается наиболее часто и клинически характеризуется внезапной смертью детей вследствие острой сердечной недостаточности. Масса сердца при этом увеличена незначительно. Кроме коронарных артерий, кальциноз наблюдается в других органах. Второй вариант сопровождается развитием кардиомегалии с кардиосклерозом и фиброэластозом эндокарда. Кальциноз отмечается практически во всех органах. При жизни заболевание распознается при втором варианте.

Патогномоничным для данного заболевания является отложение фосфата и карбоната кальция (иногда с примесью железа) в стенке артериальных сосудов, главным образом сердца, почек, легких, селезенки, надпочечников, поджелудочной и слюнных желез, кишечника и его брыжейки, щитовидной, вилочковой желез, конечностей.

При макроскопическом изучении масса сердца может превышать норму в 2—4 раза. Полости его резко расширены, толщина свободной стенки левого желудочка доходит до 1,5 см, а правого — до 0,6 см. В миокарде наблюдаются инфаркты. Сердечная мышца плотная, буровато-серого цвета с участками кардиосклероза и нередко с каменисто-плотными очагами. Может отмечаться фиброэластоз преимущественно левого желудочка. Папиллярные мышцы с очагами обызвествления.

При гистологическом исследовании во всех сосудах выражено обызвествление внутренней эластической мембраны и мышечного слоя (рис. 88), мышечный слой коронарных сосудов гипертрофирован и гиперплазирован, эндотелий некротизирован и обызвествлен, отмечается пролиферация клеток интимы. Просвет сосудов резко сужен. В периваскулярной ткани имеется лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов. Отмечается пролиферация и набухание эндотелия с исходом в склероз артериол клубочков почек и капилляров околопочечной клетчатки, легких, надпочечников.



88. Обызвествление внутренней эластической мембраны коронарной артерии; просвет сосуда сужен. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 90$ .

С момента рождения ребенка наблюдаются периодически нарастающие приступы цианоза и одышки. Смерть наступает внезапно.

#### **НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ (БОЛЕЗНЬ ТАКАЯСУ, ПЕРВИЧНЫЙ АРТЕРИИТ ДУГИ АОРТЫ)**

Неспецифический облитерирующий аортоартериит представляет собой заболевание, сопровождающееся уменьшением кровотока в стенозированных артериях верхней половины туловища.

Первое наблюдение опубликовано японским офтальмологом Takayasu в 1908 г. Более подробное клиническое и морфологическое описание неспецифического аортоартериита (НАА) сделано Harbitz в 1922 г. Ранее заболевание рассматривалось как территориальная патология Юго-Восточной Азии. Однако впоследствии появились сообщения о клинических наблюдениях на Американском континенте и в Европе. В Советском Союзе впервые описал болезнь Н. В. Антелева в 1955 г.

НАА в детском возрасте встречается достаточно редко. Болезнь наблюдается преимущественно у молодых женщин. По данным А. В. Покровского (1979), располагающего наибольшим количеством клинических наблюдений в мире, больные моложе 30 лет составляют 70%, из них дети в возрасте до 10 лет — 6%, больные моложе 20 лет — 22%.



39. Стенозирование сосуда при неспецифическом аортоартериите (рис. А. В. Покровского).

Этиология заболевания до настоящего времени остается неизвестной. Существует предположение об аутоиммунном генезе заболевания. Полагают, что ткани артериальной стенки приобретают антигенные свойства в связи с повреждением их инфекционным процессом [Арабидзе Г. Г., Абугова С. П., 1985].

А. В. Покровский предложил выделять 10 клинических синдромов, характерных для этого заболевания, в зависимости от преимущественной локализации патологического процесса. Однако в последние годы с учетом клинических проявлений заболевания выделяют 4 синдрома: ишемический; связанный с развитием коллатералей; каротидный и гипертензивный [Горбачев В. В. и др., 1985]. Указанные синдромы обусловлены различием локализации и распространенности процесса на артериальные стволы, отходящие как от дуги аорты, так и от ее брюшного отдела, а также со степенью их стенозирования и развития коллатерального кровообращения.

НАА характеризуется хроническим продуктивным воспалением аорты, магистральных сосудов, реже сосудов мышечного типа. Поражение внутриорганных артерий и вен не характерно.

М. А. Голосовская и А. В. Покровский в 1983 г. опубликовали данные о 77 наблюдениях (операционный и аутопсийный материал), из которых следует, что для болезни Такаясу характерно наличие хронической продуктивной воспалительной реакции трех типов: в виде гранулематозной, диффузной реакции, фиброзного процесса. Воспалительный процесс носит характер перимезаортита. Адвентиция сосудов утолщена за счет фиброза.

Часто встречаются инфильтраты из лимфоидных клеток с локализацией на границе с медией по ходу *vasa-vasorum*. Последние с гипертрофией или склерозом меди и пролиферативными процессами в интимае. Макроскопически — резкое утолщение стенки сосудов за счет воспалительного процесса. Интима сосудов жемчужно-белого цвета, бугристая. Встречаются очаги кальцификации, атеросклеротические бляшки. Наиболее типичным является стенозирование или окклюзия просвета сосудов, без формирования аневризм (рис. 89). В 1,9% случаев встречаются гигантские клетки рассасывания инородных тел, или типа Лангханса.

По данным японских исследователей, около трети больных при болезни Такаюсу умирают, не дожив до 35 лет. Основными причинами смерти являются кровоизлияние в вещество головного мозга, сердечная недостаточность, обусловленная декомпенсацией, инфаркт миокарда в связи с поражением коронарных сосудов или почечная недостаточность в связи с поражением сосудов почек.

### **СИНДРОМ (БОЛЕЗНЬ) КАВАСАКИ (КОЖНО-СЛИЗИСТЫЙ, ЛИМФАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ)**

Заболевание характеризуется эритемой кожи с десквамацией эпителия, конъюнктивитом, увеличением лимфатических узлов, артралгией, а также коронарным тромбартериитом с локальным аневризматическим расширением сосудов. Впервые описан в 1967 г. Kawasaki, наблюдавшим 50 детей раннего возраста. Встречается у детей до 10 лет, чаще у мальчиков (с соотношением 4 : 1), с пиком заболевания в возрасте от 9—12 мес до 3 лет. Истинная частота заболевания неизвестна. В основном случаи болезни Kawasaki отмечены в Японии, однако заболевание зарегистрировано в США, Канаде, Европе [Nyerges G. et al., 1978]. В Японии зарегистрировано более 10 000 случаев [Лыскина Г. А., 1981].

Этиология до настоящего времени остается неясной. В Японии описаны отдельные вспышки, во время которых возбудителя выделить не удалось. Заболевание неконтагиозно. Высказывается предположение о роли генетических факторов [Mezger J. et al., 1983]. В некоторых наблюдениях установлено, что болезнь развивалась после перенесенной вирусной инфекции [Zöginz G. et al., 1980].

Патогенез синдрома Kawasaki также неясный. J. Mezger высказал предположение, что данное заболевание может быть детской формой коллагеноза (нодозного периартериита). Н. А. Белоконь (1984) относит синдром к васкулярной форме кардита.

Клинически заболевание характеризуют 6 диагностических критериев [Зернов Н. Г. и др., 1983]: 1) лихорадка более 5 дней; 2) двусторонний конъюнктивит; 3) изменения слизистой обо-



лочки ротовой поверхности с развитием трещин в углах рта, эритемой слизистой оболочки и гипертрофией сосочков языка; 4) изменения на кистях и стопах — типа плотного отека и пластинчатое шелушение кожи; 5) полиморфная пятнисто-папулезная сыпь; 6) острый асептический лимфаденит. Непостоянно встречаются артралгии, асептический полисерозит.

У больных отмечаются резистентность к антибиотикам и эффективность преднизолоновой терапии. Наблюдается повышение в сыворотке крови IgE, что свидетельствует о значении аллергии в патогенезе заболевания.

Патологоанатомически синдром Кавасаки напоминает узелковый периартериит, однако отличается от него вовлечением преимущественно крупных артерий (в том числе коронарных) при отсутствии фибриноидных некрозов и редкостью поражения сосудов почек.

Н. Fujiwara, Y. Hamashima (1978) на основании изучения материалов 20 вскрытий детей, умерших в возрасте от 3 мес до 5 лет, страдающих болезнью Кавасаки, выделили 4 стадии поражения сердца:

I — до 9-го дня заболевания — развитие пери- и панваскулита мелких сосудов с образованием небольших аневризм коронарных артерий. В крупных артериях пери- и эндартериит. Имеют место острый перикардит, интерстициальный миокардит и эндокардит.

II — 12—25-й день — панартериит, панваскулит коронарных артерий с образованием аневризм и тромбов, миокардит с наличием некроза миокарда, эндо- и перикардит.

III — 28—31-й день — организация тромбов с частичной или полной облитерацией просвета коронарных артерий, микроангиит отсутствует, эндо- и миокардит слабо выражены.

IV — 40-й день — 4 года — тяжелый стеноз коронарных артерий, фиброэластоз эндокарда, фиброз миокарда с очагами коагуляционного некроза, поражение проводящей системы сердца.

Авторы также сообщают о вовлечении в процесс тазовых сосудов, сосудов селезенки, почек, в которых отмечается истончение интимы с наличием лимфоидных инфильтратов. В вилочковой железе акцидентная трансформация. Причиной смерти у 19 детей явилось поражение сердца, один ребенок умер в результате разрыва аневризмы бедренной артерии.

Летальность при болезни Кавасаки составляет 30% и связана с аневризмами и тромбозами коронарных артерий. В 1—3% отмечаются инфаркты миокарда и тампонада сердца в связи с разрывом аневризмы сердца.

## АТЕРОСКЛЕРОЗ

Изменения аорты и ее ветвей у детей привлекают все более пристальное внимание в связи с существующим мнением, что начало атеросклероза следует искать в детском возрасте. В ге-

незе атеросклеротических изменений у человека важную роль играют местные (локальные) поражения сосудистой стенки, не связанные с нарушением общего липидного обмена [Вихерт А. М., 1974]. Было показано, что еще до накопления липидов в интима артериальных сосудов очень часто встречаются долипидные изменения в виде очагового отека интимы, пристеночные микро-тромбы, образование ритмических структур [Вихерт А. М., Ро-зинова В. Н., 1983]. Исследованиями А. М. Вихерта (1987) на большом материале вскрытий установлено, что уже у плодов и новорожденных, умерших в первые 7 сут жизни, обнаружива-ются ограниченный отек интимы и ритмические структуры (об-разования лентовидной формы, состоящие из параллельных равномерно повторяющихся валиков и напоминающие следы прибора на песке). Отмечается четкое распределение этих изме-нений в сосудистой стенке с преобладающим поражением груд-ного отдела аорты. Очаговый ограниченный отек интимы лока-лизуется на передней стенке нисходящей аорты. Макроскопиче-ски отмечаются участки с очаговым отеком от едва различимых, очень нежных светловатых возвышений до грубых сероватых воз-вышений студенистой консистенции. С года частота изолирован-ного отека снижается и локализуется в основном на ритмических структурах, а в более старшем возрасте локализуется на липид-ных полосках и на дистальном конце формирующихся фиброз-ных бляшек. В возрасте старше 10 лет отек встречается только в брюшном отделе, преимущественно на задней стенке, начиная от места отхождения почечных артерий до бифуркации аорты.

Микроскопически в нежных незначительно возвышающихся участках отека изменения в виде фокальной интимальной инсу-дации ограничивались лишь поверхностными слоями интимы. В участках плотной консистенции инсудация распространялась на всю толщину интимы, вызывая расслоение и фрагментацию внутренней эластической мембраны.

Изучение закономерности расположения ритмических струк-тур показало, что они до 8-месячного возраста в 100% случаев локализируются в нисходящем отделе аорты на передней, передне-боковой стенках, начинаясь ниже аортального протока, а у лиц старших возрастов — ниже его рубца, т. е. в области типичных мест локализации атеросклеротических бляшек у взрослых.

После 8 мес ритмические структуры появляются в брюшном отделе аорты, обычно локализуясь на задней стенке участка ограниченного отхождения чревного ствола до бифуркации аор-ты. А. М. Вихерт не отмечал в старших возрастных группах от-ложения липидов в ритмических структурах, несмотря на то что липидные поражения интимы встречались очень часто.

Липидные пятна начинают появляться начиная с 9-месячно-го возраста [Федорина Т. А., 1985]. Вначале они мелкие, диа-метром до 0,1 см, слегка возвышающиеся над поверхностью интимы, нежно-желтого цвета с преимущественной локализацией в области аортальных клапанов. В дальнейшем, в возрасте 1—



90. Фиброзные бляшки в грудной и брюшной аорте и гипертрофия миокарда левого желудочка сердца у мальчика в возрасте 6 лет с симптоматической артериальной гипертонией при болезни Феера.

3 лет, липидные пятна появляются в местах отхождения от аорты межреберных артерий. После 3 лет поражения смещаются в брюшной отдел аорты. В старшем возрасте усиливается рост и увеличивается площадь липидных пятен в брюшном отделе, в грудном же отделе размер и число пятен остаются почти неизменными. При длительной кортикостероидной терапии у детей имеется тенденция к росту и слиянию липидных пятен в различных отделах аорты. С возрастом частота липидных поражений неизменно возрастает и в 10—14 лет достигает 97,4%. Атеросклеротические изменения аорты у девочек составляют 45,7%, у мальчиков — 66,7%.

Важное значение имеют данные о сроках и характере изменений коронарных артерий. Указывается, что уже в пубертатном возрасте в проксимальных сегментах возникают липидные пятна и полоски [Белоконь Н. А. и др., 1984].

Необходимо отметить, что описанные изменения в сосудистой стенке не следует рассматривать как абсолютные признаки начала атеросклеротического процесса, так как в некоторых случаях отмечается их регрессия [Вихерт А. М., Жданов В. С., 1976; Климов А. Н., 1977].

Истинные атеросклеротические изменения сосудов наблюдаются у детей при симптоматической артериальной гипертонии,

особенно значительно выраженные при акродинии (болезни Феера). Болезнь Феера характеризуется диффузным воспалительным процессом в ЦНС с преимущественным поражением гипоталамической области и боковых рогов спинного мозга (рис. 90), с чем связано развитие гипертонии.

## ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Гипертонические состояния у детей встречаются редко — в 3—6% случаев [Чазов Е. И., Елисеев О. М., 1976; Бережков Л. Ф. и др., 1977]. Артериальная гипертония возникает у детей чаще вторично при патологии почек (воспалительные поражения, гломерулонефрит, пиелонефрит, нефроптоз, дисплазия и др.), ревматических заболеваний, поражениях ЦНС, патологии эндокринных желез, пороках сердечно-сосудистой системы [Студеникин М. Я., 1977].

В последние годы зарегистрировано увеличение числа случаев с первичным повышением артериального давления у детей вне связи с другими заболеваниями. С одной стороны, это объясняется биологической акселерацией, с другой — ростом нервно-психической травматизации. По данным В. С. Приходько (1980), при быстром росте организма возникает отставание роста сердца и еще в большей степени сосудов, что проявляется относительной узостью аорты и ее ветвей. Чем больше расхождение между ростом тела и сердечно-сосудистой системы, тем больше вероятность развития артериальной гипертонии [Усенов А. Н., 1977; Тамм Л. Я., 1977]. По данным Р. А. Калюжной (1980), среди учащихся 9—10-х классов общеобразовательных школ повышение артериального давления зарегистрировано в 2—5% случаев, в профильных классах — до 10%, а в физико-математических школах — до 20—30%. Кроме этого, большую роль в развитии артериальной гипертонии играют хронические инфекционные и другие токсико-инфекционные процессы, широко распространенные в детском возрасте, при которых в 40% случаев отмечается повышение артериального давления.

Наиболее часто первичная артериальная гипертония наблюдается в препубертатном и пубертатном периодах [Приходько В. С., 1980]. Однако ее появление возможно уже с 6—8 лет у девочек и с 8—10 — у мальчиков [Студеникин М. Я. и др., 1977].

Клинические и патологоанатомические проявления гипертонической болезни у детей не отличаются от таковых у взрослых. Однако явления сердечной недостаточности у детей, больных гипертонической болезнью, не наблюдаются, так как у них преобладает доброкачественное течение заболевания. Случаи злокачественной гипертонии, как правило, обусловлены симптоматической гипертензией [Приходько В. С., 1980]. Смерть больных наступает в более старшем возрасте.

**БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ****ХРОНИЧЕСКАЯ ПНЕВМОНИЯ**

Хроническая пневмония представляет собой хронический периодически обостряющийся воспалительный процесс в легких с многообразными клиническими и морфологическими проявлениями, в прогрессировании которого ведущее значение имеет поражение бронхов с нарушением их дренажной функции. Заболевание рассматривается как процесс, являющийся в большинстве случаев следствием не полностью разрешившейся острой пневмонии [Путов Н. В., Федосеев Г. Б., 1978; Путов Н. В., 1984]. Именно в этом заключается важное отличие хронической пневмонии от диффузных поражений легких у детей (синдром Хаммена—Рича, идиопатический легочный гемосидероз и др.).

Особую тенденцию к переходу в хронический процесс имеют стафилококковые и другие деструктивные пневмонии. Помимо этого, хронические пневмонии развиваются в связи с хроническим бронхитом и перибронхитом, возникающим при ряде инфекционных болезней (грипп, аденовирусная и другие острые респираторные вирусные инфекции, корь, коклюш), на почве инородных тел в дыхательных путях. Существует мнение [Бобков А. Г. и др., 1984; Богданова А. В., 1985; Dietzsch H. J., 1979; Szekely E., 1985], что хроническому бронхиту может предшествовать рецидивирующий бронхит, который в настоящее время считается одной из самых частых форм неспецифических заболеваний легких у детей.

Хронические воспалительные поражения легких у детей нередко формируются на основе наследственных заболеваний (муковисцидоз, иммунодефицитные синдромы). В генезе их немаловажную роль играют врожденные пороки развития бронхов и легких: кистозное легкое, гипоплазия легкого или доли, секвестрация, трахеобронхомегалия (синдром Мунье—Куна), аплазия или гипоплазия хрящевой и эластической ткани III—V бронхов (синдром Вильямса—Кемпбелла) и др. В этих случаях хроническая пневмония расценивается не как основное заболевание, а как осложнение.

У большинства больных хронической пневмонией обнаруживается смешанная микрофлора. Из мокроты и промывных вод бронхов в последнее время чаще всего высеваются культуры гемофильной палочки и пневмококка [Рачинский С. В. и др., 1984]. У 60—70% больных отмечается участие вирусной инфекции в обострении хронической пневмонии [Ширяева К. Ф., 1984].

Патогенез хронической пневмонии сложный и недостаточно изучен. У детей преобладающим путем развития хронического воспалительного процесса в легких является бронхитогенный путь как следствие хронического бронхита, который

возникает главным образом после перенесенных острых респираторных инфекций и пневмоний разного происхождения [Струков А. И., Кодолова И. М., 1970]. В результате воспалительных, обструктивных изменений и нарушения дренажной функции бронхов хронический бронхит приводит к появлению бронхоэктазов, эмфиземы, ателектаза и дистелектаза, рецидивов пневмонии, пневмофиброза. Второй путь развития хронической пневмонии — пневмониогенный; он связан с переходом пневмонии в нагноение или карнификацию и сопровождается вовлечением в процесс бронхов, окружающей легочной ткани, сосудов, развитием грубого пневмофиброза. Одним из механизмов патогенеза являются нарушения подвижности ресничек эпителия респираторного тракта, которым соответствуют определенные изменения их ультраструктуры [Розинова Н. Н. и др., 1984; Березовский М. Е., Розинова Н. Н., 1985; Mossberg B., 1978, 1985; Cornillie F. J. et al., 1984; Palmblad B. et al., 1984]. Эти изменения могут быть наследственно обусловленными («синдром дисфункции ресничек») или возникают вторично при воспалительных процессах в бронхиальном дереве [Becker V. et al., 1984]. Вследствие дисфункции ресничек происходит нарушение мукоцилиарного клиренса, которое способствует развитию бронхита и бронхоэктазов, ведет к обструкции мелких бронхов и бронхиол.

Большинство авторов отводят основную роль в формировании хронического воспалительного процесса, развитии его обострений и ремиссий состоянию иммунной реактивности организма, местного иммунитета и неспецифической защиты легких ребенка. При этом полагают, что сенсибилизация организма вызывается как бактериальными, так и тканевыми антигенами.

При хронической пневмонии в легких возможны различные типы иммунопатологических реакций с участием гуморальных и клеточных механизмов (образование противолечочных антител, реакция гиперчувствительности замедленного типа и др.), однако роль их в повреждении легочной ткани исследована недостаточно. О напряженности иммуногенеза можно судить по степени лимфоидной гиперплазии и макрофагально-плазмоцитарной трансформации иммунокомпетентной ткани легких и регионарных лимфатических узлов, при преимущественно клеточных иммунных реакциях — по расширению Т-зависимых зон в лимфатических узлах [Серов В. В., 1975, 1982]. Повышенная чувствительность организма вызывает секреторно-моторные дискинезии бронхов, что усиливает нарушение бронхиальной проходимости и способствует развитию хронического процесса в легких.

При хронической пневмонии в процесс вовлекаются все компоненты легкого — бронхи, альвеолярная паренхима, интерстициальная ткань, лимфоидные образования, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные элементы. К патологоанатомическим проявлениям хронической пневмонии относятся ограниченный или распространенный хронический бронхит,

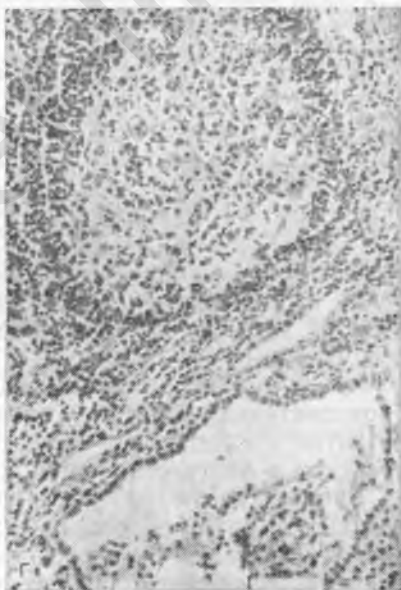
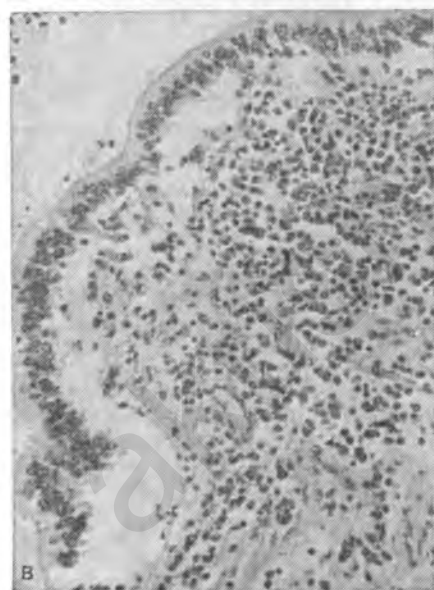
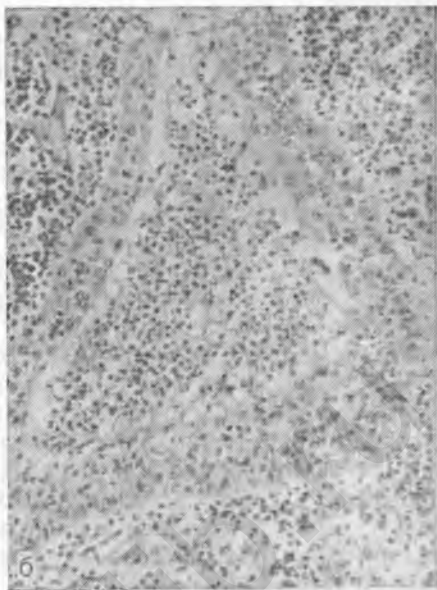
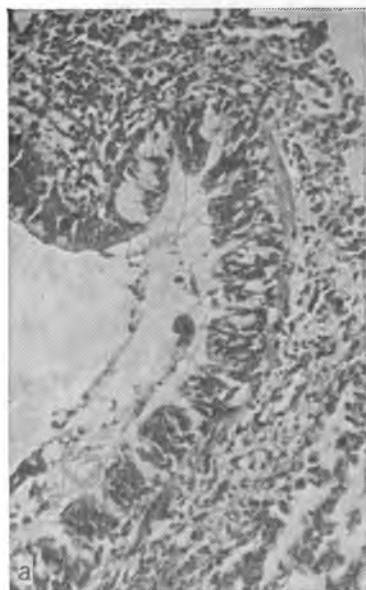
**бронхостенозы, бронхоэктазы, ателектаз, эмфизема, рецидивирующая очаговая альвеолярная и интерстициальная пневмония, пневмофиброз, в части случаев нагноение легочной ткани и образование абсцессов. Непораженные участки легкого обычно находятся в состоянии компенсаторной гипертрофии.**

Морфологические изменения бронхов при хроническом бронхите отличаются большим разнообразием и зависят от многих факторов: характера воспаления, уровня, глубины и протяженности поражения бронхов, длительности заболевания. Полиморфизм изменений отчетливо выступает не только при сопоставлении разных наблюдений, но иногда и при изучении бронхиального дерева одного легкого и даже разных участков одного бронха. Форма бронхита обычно определяется на основании преобладающих изменений.

В зависимости от характера воспалительных изменений выделяют несколько форм хронического бронхита: катаральную, гнойную, язвенную, гранулирующую, полипозную и фиброзную. У детей чаще других форм наблюдается катаральный, или простой, катарально-гнойный и гранулирующий бронхиты. Поражаются как проксимальные, так и дистальные отделы бронхиального дерева. Для катарального бронхита характерны гиперсекреция слизи, отек и инфильтрация слизистой оболочки лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов; в мелких бронхах инфильтрация обычно захватывает все слои стенки (рис. 91, а). Наряду с этим отмечаются склеротические изменения подслизистого слоя, иногда гипертрофия мышечных пучков, неравномерное распределение эластических волокон, участки метаплазии эпителия (рис. 91, б).

При гнойном, катарально-гнойном бронхите присоединяется выраженная инфильтрация нейтрофильными полиморфно-ядерными лейкоцитами, которые не только проникают слизистый и подслизистый слои стенки, но и образуют значительные скопления в бронхиальном содержимом. Иногда, преимущественно в бронхах, дренирующих полость абсцесса или образующих деструктивные бронхоэктазы, видны дефекты слизистой оболочки, окаймленные густым лейкоцитарным валом или зоной грануляционной ткани (язвенный бронхит).

При гранулирующем бронхите в слизистой оболочке разрастается грануляционная ткань, которая распространяется и на другие слои стенки, а в мелких бронхах замещает всю стенку. Грануляционная ткань, представленная большим числом клеток (лимфоциты, гистиоциты, плазматические, фибробласты) и капиллярами, нередко образует полипозные выросты, которые выступают в просвет бронха и суживают его (полипозный бронхит). Базальная мембрана при этом разрушается или, напротив, утолщается и гиалинизируется, что бывает чаще. При сохранении мембраны полипы являются следствием воспалительного увеличения складок слизистой оболочки бронхов, в



**91. Хронический бронхит.**

а — значительная воспалительная инфильтрация стенки малого бронха; б — метаплазия эпителия; в — образование полипа слизистой оболочки бронха; г — образование в перибронхиальной ткани лимфоидного фолликула. Окраска гематоксилином и эозином. X 160.



основе которого также лежат развитие грануляционной ткани, ее отек и воспалительная инфильтрация (рис. 91, в). При полипозной, как и при гранулирующей форме бронхита без полипоза, могут наблюдаться явления регенерации и плоскоклеточной метаплазии покровного эпителия бронха, склеротические изменения стенки, гипертрофия или атрофия мышечных пучков.

Конечной стадией описанных форм бронхита может быть фиброзный, или склерозирующий, бронхит. К нему относятся случаи поражения бронхов, протекающие с преобладанием фибропластических процессов при наличии выраженной в той или иной степени преимущественно лимфогистиоцитарной инфильтрации стенки. Возможно полное зарастание просвета мелких бронхов и бронхиол грануляционной или фиброзной тканью; развивается облитерирующий бронхиолит. При его формировании происходит повреждение эпителия бронхиол, развитие грануляционной ткани и организация экссудата.

Частое преобладание в стенках бронхов при хронических бронхитах лимфогистиоцитарных, лимфомacroфагальных инфильтратов, увеличение числа плазматических клеток, гиперплазия бронхоассоциированной лимфоидной ткани с формированием лимфоидных фолликулов (рис. 91, г) указывают на значение местных иммунных процессов в развитии хронического воспаления.

Хронический воспалительный процесс в бронхах ведет к деструкции покровного эпителия, мышечных и эластических волокон, слизистых желез, хрящевых пластинок, нервных образований. Нередко в результате возникает деформация стенок и просвета бронхов. Это послужило основанием для объединения указанных форм поражения бронхов под названием «деструктивный» [Кодолова И. М., 1965; Hartung W., 1977] или «деформирующий» [Есипова И. К., 1976, и др.] бронхит, который особенно выражен в субсегментарных и более мелких бронхах. У детей деструктивные изменения постоянно наблюдаются и в сегментарных бронхах.

Хронический бронхит нередко приводит к бронхостенозам и бронхоэктазам, является причиной нарушений аэродинамики, развития ателектазов и эмфиземы легочной ткани и играет важную роль в прогрессировании хронической пневмонии.

**Бронхостенозы** — сужения просвета бронхов, возникающие в результате различных изменений их стенок и окружающих тканей. Сужения наблюдаются как в крупных, так и в мелких бронхах. В основе бронхостенозов при хронической пневмонии лежат обструктивные (закупорка просвета), компрессионные (сдавление бронха извне) и функциональные (бронхоспазм) факторы.

Причинами обструкции бронхов могут быть набухание и воспалительная инфильтрация слизистой оболочки при катаральном бронхите, гранулирующие, полипозные, рубцовые процессы в стенке и зарастание просвета при других формах брон-

хита, бронхиолита и их исходах (воспалительный и рубцовый стеноз). Важную роль играет закрытие просвета сгустившимся бронхиальным секретом, экссудатом. Компрессионный стеноз связан со сдавлением бронхов рубцовыми полями.

Последствия бронхостеноза определяются его локализацией, степенью выраженности и длительностью существования. При продолжительном стенозе бронха развивается ателектаз или эмфизема соответствующей части легкого, ниже места закрытия может возникнуть бронхоэктаз, часто присоединяются воспалительные изменения легочной ткани.

**Бронхоэктазы** — расширения просвета бронхов с изменением структуры их стенок. Этот термин обычно используют и для обозначения самих расширенных бронхов. Термином «бронхоэктатическая болезнь» нередко обозначают вариант хронической пневмонии с гнойным воспалением множественных бронхоэктазов. Некоторые авторы [Цигельник А. Я., 1968; Путов Н. В. и др., 1984; Палеев Н. Р. и др., 1985; Rudnik J., 1976, и др.] признают нозологическую самостоятельность бронхоэктатической болезни, что нашло отражение и в Международной классификации болезней ВОЗ.

Часто возникающие у детей первых лет жизни воспалительные изменения в органах дыхания оказывают вредное воздействие на продолжающиеся в этот период рост и дифференцировку легких, приводя во многих случаях к нарушению процессов формообразования с гипоплазией бронхиальной мускулатуры, что способствует патологическому расширению бронхов. Бронхоэктазы развиваются главным образом в результате хронического бронхита и других процессов в бронхах и легочной ткани, сопровождающихся повреждением мышечно-эластической основы бронхиальных стенок, обструкцией бронхов и повышением трансмурального давления в них (бронхостеноз, перибронхиальный фиброз, ателектаз и др.). Наиболее часто они локализуются в сегментах нижних долей (преимущественно слева), IV и V сегментах верхней (средней справа) доли. Расширению подвергаются преимущественно субсегментарные и более мелкие бронхи, реже сегментарные.

Бронхоэктазы макроскопически и бронхографически подразделяются на цилиндрические (равномерное расширение диаметра бронха по всей длине), мешотчатые (расширение увеличивается к периферии, образуя мешок), веретенообразные (расширение в форме веретена), четкообразные (чередование расширений с сужениями или нормальным диаметром) и кистовидные (образование округлых полостей, расположенных группами).

И. К. Есипова (1976) по механизму развития выделяет три вида бронхоэктазов: ретенционные, деструктивные и ателектатические. Деструктивные бронхоэктазы встречаются преимущественно у детей дошкольного и школьного возраста, ретенционные и ателектатические нередко наблюдаются и в раннем возрасте.

Ретенционные бронхоэктазы, обычно имеющие цилиндрическую или веретенообразную форму, бывают следствием задержки и сгущения в просвете бронха секрета слизистых желез и бокаловидных клеток, а также ослабления мышечного тонуса бронхов на фоне хронического бронхита, реже гипоплазии мускулатуры, возникающей в раннем детстве. Стенки ретенционных бронхоэктазов при наличии хронического воспаления вначале представлены хорошо различимыми структурными элементами (слизистой оболочкой, железами, мышечными волокнами, хрящевыми пластинками), которые постепенно подвергаются дистрофии, атрофии и склерозу (рис. 92, а).

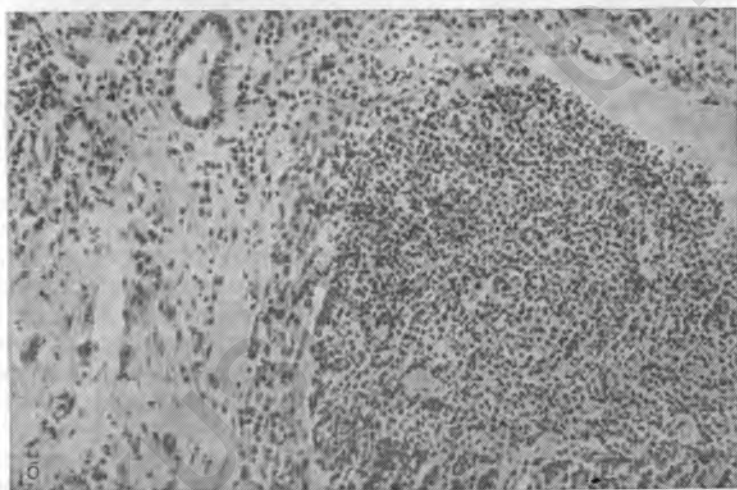
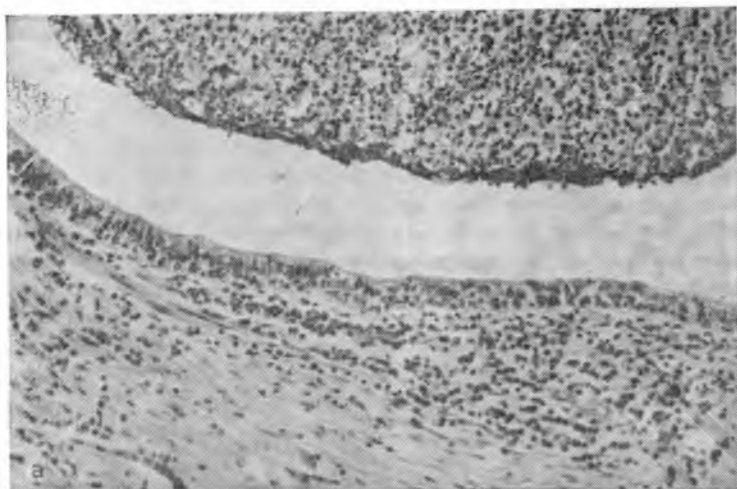
В основе деструктивных бронхоэктазов, чаще имеющих мешотчатую форму, лежит гнойное расплавление бронхиальной стенки с последующим развитием грануляционной рубцующейся ткани, полностью изменяющей нормальную структуру стенки (рис. 92, б). Изредка причиной их развития бывает фибринозно-некротическое воспаление. Для деструктивных бронхоэктазов характерны обширные перифокальные воспалительные и фиброзные изменения.

Ателектатические бронхоэктазы, помимо ретенционного механизма, обусловлены нарастанием градиента между внутриплевральным и внутрибронхиальным давлением при уменьшении объема части легкого, подвергшейся ателектазу. Стенки таких расширенных бронхов обычно сохраняют структуру и обнаруживают изменения, сходные с наблюдаемыми при ретенционных бронхоэктазах. Макроскопически ателектатические бронхоэктазы в результате равномерного распределения в зоне ателектаза кистовидных расширений бронхов очень похожи на врожденные бронхоэктазы, с которыми их трудно дифференцировать.

Бронхиальные пути и паренхима легких представляют в структурном и функциональном отношении единое целое. Поэтому поражение бронхов так часто влечет за собой нарушения вентиляции, выражающиеся в ателектазе, дистелектазе и эмфиземе легочной ткани.

Причинами ателектаза при хронической пневмонии обычно являются различные факторы, вызывающие стеноз и полную закупорку просвета бронха или сдавление бронха. Частичное закрытие просвета ведет к дистелектазу, который при бронхолегочных процессах у детей наблюдается чаще, чем полное сдавление легочной ткани (рис. 93). В последние годы получены данные о нарушении сурфактантной системы легких при хронических бронхолегочных заболеваниях и определенной роли недостатка сурфактанта в развитии при них ателектаза [Биркун А. А., Нестеров Е. Н., Кобозев Г. В., 1981; Нестеров Е. Н. и др., 1983].

В большинстве случаев встречаются очаговые ателектазы, соответствующие части сегмента, группе долек или дольке; обычно они бывают множественными. У детей нередко наблю-

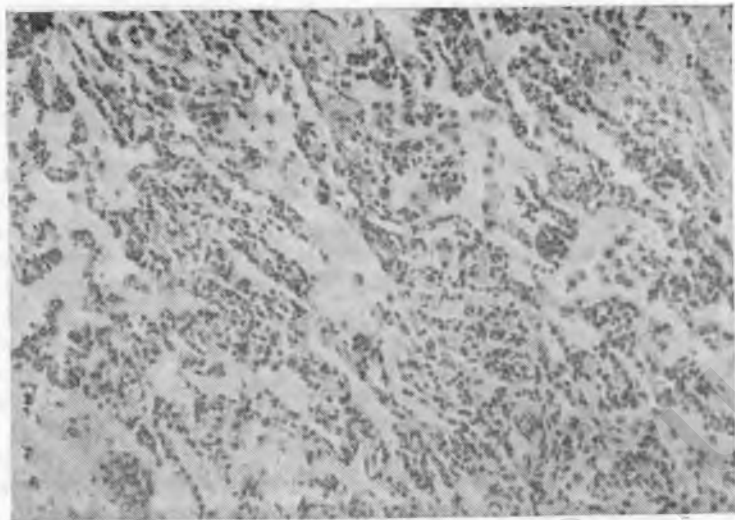


## 92. Бронхоэктазы.

**а** — уплощение эпителия, атрофия мышечных элементов, воспалительная инфильтрация, в просвете бронха слизисто-гнойный экссудат при ретенционном бронхоэктазе; **б** — замещение грануляционной тканью, в просвете бронха гнойный экссудат при деструктивном бронхоэктазе. Окраска гематоксилином и эозином. X 160.

даются сегментарные и долевыа ателектазы, что связано с узостью сегментарного и долевого бронхов и частой обструкцией их при воспалении.

Очаговая эмфизема является одним из компонентов поражения легких при хронической пневмонии и патогенетически связана с хроническим бронхитом и бронхиолитом или возникает в исходе компенсаторной гипертрофии легочной ткани [Биркун А. А., 1971; Brody J. S. et al., 1978, и др.]. Очаги эм-



### 93. Дистелектаз.

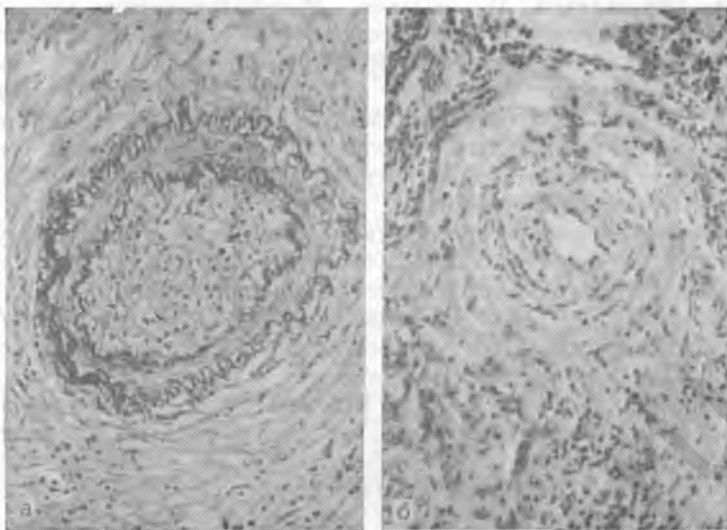
Межалвеолярные перегородки сближены, утолщены; альвеолы неравномерной ширины, большей частью спавшиеся, в просвете — макрофаги (окраска гематоксилином и эозином. X 160).

физемы могут образовываться вследствие фиброзно-рубцовых изменений легочной ткани.

Воспаление респираторной ткани наблюдается в фазе обострения процесса в легких и носит преимущественно характер очаговой экссудативной пневмонии. Интерстициальная пневмония в виде продуктивного альвеолита встречается, как правило, в окружности мелких бронхов и бронхиол, а также вокруг более крупных бронхов с изъязвленными стенками и деструктивных бронхоэктазов.

**Пневмофиброз** возникает в исходе различных процессов и рассматривается как один из обязательных признаков хронической пневмонии. Гистогенетически удается выделить несколько форм пневмофиброза, в основе развития которых лежат следующие механизмы: 1) фиброзное превращение грануляционной ткани (в участках нагноения легкого, изъязвления стенки бронхов, во внутреннем слое деструктивных бронхоэктазов); 2) перибронхит и интерстициальная пневмония; 3) карнификация; 4) гиалиноз фиброзных прослоек в условиях лимфостаза; 5) фиброз участков ателектаза и дистелектаза; 6) огрубение стенок бронхиол и межалвеолярных перегородок при эмфиземе; 7) склероатрофические изменения мышечно-эластических элементов респираторных отделов в исходе компенсаторной гипертрофии.

Пневмофиброз бывает очаговым и системным. Под последним подразумевается интерстициальный фиброз разной



94. Изменения мелких легочных артерий при хронической пневмонии.

а — облитерация просвета (окраска пикрофуксином и фукселином); б — гипертрофия стенок с образованием продольного мышечного слоя (окраска гематоксилином и эозином).  
× 160.

протяженности (сегмент, доля, легкое), захватывающий межальвеолярные и более крупные интерстициальные прослойки — перибронхиальные, периваскулярные, межлобулярные и межсегментарные. Данные электронной микроскопии и гистохимических исследований свидетельствуют о том, что развитие фиброза в легком осуществляется в основном при участии фибробластических элементов, продуцирующих коллаген.

В стенках кровеносных сосудов нередко наблюдаются воспалительные и склеротические изменения вплоть до облитерации просвета (рис. 94, а), в участках эмфиземы — редукция капиллярной сети. Обнаруживаемая наряду с этим мышечно-эластическая гипертрофия стенок мелких артерий, артериол и вен (рис. 94, б) отражает гемодинамические сдвиги в легком.

Морфологические проявления хронической пневмонии у детей могут достигать разной степени выраженности, распространенности и находиться в разных сочетаниях друг с другом, что придает картине болезни большое разнообразие. По распространенности процесса целесообразно различать две основные клинико-анатомические формы хронической пневмонии у детей.

**К ограниченной хронической пневмонии** относятся случаи поражения одного, двух и более сегментов одной доли легкого (моно-, би-, полисегментарная и лобарная пневмония). Изменения, как и при острых пневмониях, локализуются преимущественно в сегментах (VI, IX и X) нижних долей, язычковых сегментах (IV и V) левого легкого, реже в средней доле. В верхних

долях поражается II сегмент. Морфологически характеризуется сочетанием разных патологических процессов в легких. В зависимости от состояния бронхов и легочной ткани можно выделить 5 групп изменений, а именно: хронический бронхит и деформации бронхов с эмфиземой, с ателектазом и дистелектазом, с множественными бронхоэктазами и склеротической деформацией легкого, с нагноением и образованием абсцессов, со смешанными изменениями.

**Распространенная хроническая пневмония** характеризуется теми же изменениями, что и предыдущая форма, но повторяются они в сегментах двух и более долей с одной или обеих сторон. Встречается реже ограниченной формы. В редких случаях у детей обнаруживают двустороннюю распространенную хроническую пневмонию, сопровождающуюся диффузным бронхитом и эмфиземой легочной ткани. Помимо бронхита и эмфиземы, характерны перибронхиальный, периваскулярный и перилобулярный фиброз, рецидивирующие пневмонии, отсутствие грубых деструктивных изменений бронхов и легочной ткани, развитие легочного сердца. Своеобразие клинико-морфологических проявлений этой формы заболевания ставит вопрос о выделении ее из общей группы хронических пневмоний [Каганов С. Ю., Розина Н. Н., 1979].

К осложнениям хронической пневмонии относятся эмпиема плевры, спонтанный пневмоторакс, легочное кровотечение, амилоидоз внутренних органов, сепсис, легочное сердце, которые у детей возникают редко.

## **РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

### **Бронхиальная астма**

Бронхиальная астма — хроническое заболевание, которое характеризуется приступами экспираторной одышки, обусловленными главным образом аллергическими реакциями в бронхах с нарушением их проходимости. По данным разных авторов, распространенность бронхиальной астмы колеблется в пределах 1—20 случаев на 1000 человек детского населения [Балаболкин М. И., 1985]. Заболевание обычно начинается в раннем детском или дошкольном возрасте. По этиологическому признаку различают три формы бронхиальной астмы: неинфекционно-аллергическую (атопическую), инфекционно-аллергическую и смешанную. Атопическая форма развивается у детей с повышенной чувствительностью к аллергенам неинфекционного происхождения (пылевым, пищевым, пыльцевым и др.); инфекционно-аллергическая форма возникает при наличии повышенной чувствительности к различным инфекционным аллергенам (бактерии, вирусы, грибы) на фоне воспали-

тельных заболеваний органов дыхания. Возникновению заболевания способствует наследственная предрасположенность.

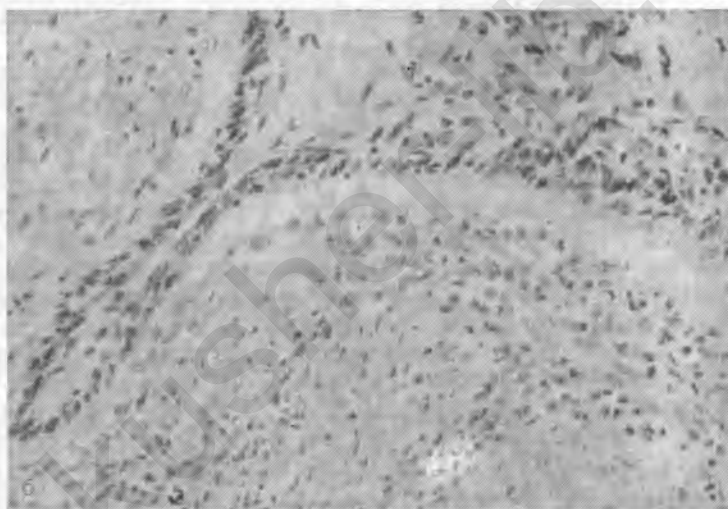
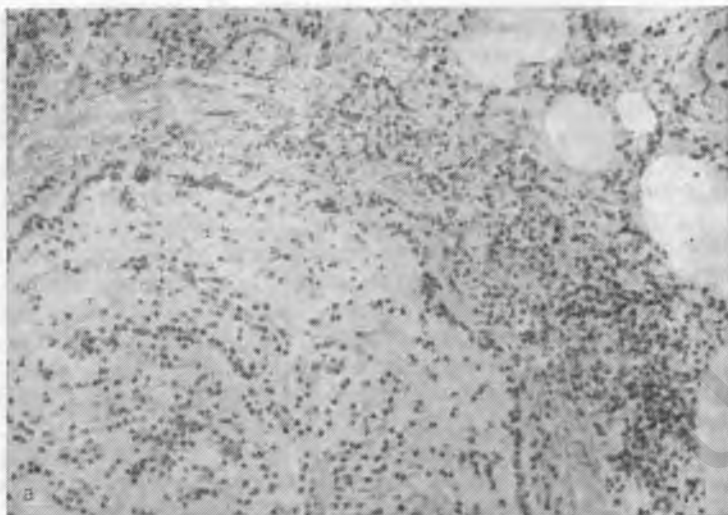
В патогенезе наиболее часто встречающейся у детей атопической формы главную роль играет реакция гиперчувствительности немедленного типа, которая обусловлена взаимодействием аллергена (антигена) с фиксированными на клетках (лейкоциты, базофилы) подслизистого слоя стенок бронхов аллергическими антителами — реакинами (IgE). Следствием этого является активация мембранных ферментов, ускорение процесса метилирования фосфолипидов мембран, поступление ионов кальция в клетки и высвобождение из клеток биологически активных веществ (гистамин, серотонин, калликреин, арахидоновая кислота, медленно реагирующая субстанция и др.), вызывающих характерные изменения бронхов с их обструкцией [Вельтищев Ю. Е., Святкина О. Б., 1983; Ishizaka K., 1982; Sly R. M., 1982]. Представляется вероятным участие в развитии некоторых форм бронхиальной астмы реакции токсических иммунных комплексов, при инфекционно-аллергической бронхиальной астме имеет значение реакция гиперчувствительности замедленного типа.

Кроме того, в последнее время сложилось представление [Hardt H., Hofmann D., 1985, и др.] о том, что приступы бронхиальной астмы у части детей связаны не с иммунными механизмами, а с повышенной неспецифической реакцией бронхов в ответ на инфекцию дыхательных путей, воздействие различных раздражителей (холод, сухой воздух, пыль, сигаретный дым), физическую нагрузку, эмоциональное напряжение. При этом генерализованное нарушение бронхиальной проходимости может быть опосредовано биологически активными веществами или является результатом непосредственного раздражения рецепторов слизистой оболочки бронхов и вагусного рефлекса.

В патологоанатомической картине бронхиальной астмы различают изменения, развивающиеся во время приступа, и нарушения, связанные с длительным течением болезни. У умерших во время приступа бронхиальной астмы легкие увеличены в объеме, на ощупь пушисты, на разрезе серо-розового цвета. Бронхи заполнены густой слизью. Микроскопически при приступе изменения обнаруживаются на всем протяжении бронхиального дерева. Видно, как в просвете бронхов и бронхиол слизь располагается концентрическими слоями, содержит большую примесь эозинофилов, пласты слущенного эпителия, иногда кристаллы Шарко—Лейдена (продукты распада эозинофилов) (рис. 95, а). В стенках бронхов наблюдается резкое расширение сосудов микроциркуляторного русла.

Этиология и патогенез синдрома остаются неясными. Высказывается предположение о полиэтиологичности заболевания и ведущем значении в его патогенезе нарушений иммунологического гомеостаза [Ярыгин Н. Е., 1978; Путов Н. В., Илькович М. М., 1986; Тернер-Уорвик М., 1982; Gelb A. F. et al., 1984,





95. Изменения бронхов при бронхиальной астме (препараты И. М. Юсим).  
 а — просвет бронха заполнен слизью с эозинофилами (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ ); б — утолщение базальной мембраны, десквамация эпителия с сохранением базального слоя (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ).

и др.]. В последнее время главная роль в развитии фиброза межальвеолярных перегородок отводится макрофагам, которые выделяют медиаторы типа фибронектина и «фактора роста», стимулирующего пролиферацию фибробластов [Cantin A., Cristal R. G., 1985]. Активация макрофагов происходит под влиянием иммунных комплексов, преципитирующих на базальных мембранах альвеол. Макрофаги, выделяя хемотаксические факторы

для нейтрофильных полиморфно-ядерных лейкоцитов, способствуют также возникновению «нейтрофильного альвеолита», который, как полагают, является начальной стадией изменений альвеолярных септ и расценивается как проявление иммунного воспаления [Струков А. И., 1981; Струков А. И. и др., 1984]. Протеолитические ферменты, освобождающиеся при гибели нейтрофилов (в частности коллагеназа), оказывают повреждающее действие на коллаген. Качественные изменения коллагена некоторыми авторами рассматриваются как основное звено патогенеза.

При патологоанатомическом исследовании легкие представляются маловоздушными, упругими (каучуковыми) на ощупь, на разрезе темно-красного, местами серо-розового цвета; на фоне сетчатого и более грубого фиброза иногда видны мелкие бронхоэктазы. Микроскопически начальные изменения проявляются полнокровием капилляров, отеком и инфильтрацией межальвеолярных перегородок лимфоцитами, плазматическими клетками, моноцитами, макрофагами, фибробластами и в небольшом количестве полиморфно-ядерными лейкоцитами (альвеолит, интерстициальный пневмонит, интерстициальная пневмония).

И. В. Двораковская и М. М. Илькович (1986) отмечали варикозное вздутие и фрагментацию эластических волокон. В просвете альвеол отек, инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, лаброцитами, базофилами, эозинофилами; последние в мелких бронхах образуют густые скопления. Выражена гиперсекреция слизи бокаловидными клетками и слизистыми железами. Мускулатура бронхов спастически сокращена. Базальная мембрана слизистой оболочки утолщена, гомогенизирована (рис. 95, б). При иммуногистохимическом исследовании на базальной мембране, в слизистых железах, цитоплазме эпителиальных, лимфоидных, плазматических клеток и лаброцитов определяется IgE [Кодолова И. М., 1976; Callermann M. L. et al., 1971; Dunnill M. S., 1982]. Структурные изменения бронхов сопровождаются нарушением их дренажной функции и обструктивными изменениями, наиболее выраженными в мелких бронхах и бронхиолах. Как следствие этого в легочной ткани возникают явления острой эмфиземы, участки ателектаза и дистелектаза.

При длительном течении бронхиальной астмы мускулатура бронхов подвергается гипертрофии, нередко происходит метаплазия эпителия бронхов в многослойный плоский. Вздутие легких может приобретать стойкий характер, чему способствуют сопутствующие хронические воспалительные изменения бронхов и легочной ткани.

Осложнения бронхиальной астмы: хроническая обструктивная эмфизема, ателектаз легких, пневмония, деформация грудной клетки, в редких случаях медиастинальная и подкожная эмфизема, самопроизвольный пневмоторакс. У детей с длительным течением бронхиальной астмы в сочетании с хроническим

бронхолегочным процессом возможно развитие легочного сердца. Смерть может наступить от асфиксии на высоте приступа бронхиальной астмы, реже вследствие анафилактического шока, недостаточности надпочечников (в результате бессистемного лечения стероидными гормонами), передозировки симпатомиметических средств.

### **Эозинофильный инфильтрат легких (синдром Леффлера)**

Заболевание характеризуется появлением в легких рентгенологически определяемых теней разной протяженности, сопровождающихся эозинофилией крови и костного мозга. В большинстве случаев протекает бессимптомно и исчезает без применения медикаментозных средств. Наиболее частыми причинами являются аскаридоз и другие гельминтозы, реже аллергены растительного происхождения, пищевые продукты, лекарственные препараты (ПАСК, антибиотики, сульфаниламиды).

Патогенез изучен недостаточно. Имеются данные об основной роли аллергии, возникающей при глистной инвазии. Одним из доказательств этого является увеличение содержания IgE в сыворотке крови больных.

Поражение легких проявляется заполнением просвета альвеол экссудатом с большим количеством эозинофилов, которые вместе с гистиоцитами инфильтрируют также межальвеолярные перегородки и стенки бронхов. В инфильтратах встречаются гигантские многоядерные клетки. В мелких сосудах — утолщение интимы, фибриноидный некроз стенки, периваскулярная инфильтрация преимущественно эозинофилами.

### **РЕДКО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ**

#### **Идиопатический фиброзирующий альвеолит (синдром Хаммена—Рича)**

В основе болезни лежит диффузный альвеолит, сопровождающийся неуклонно прогрессирующим фиброзом межальвеолярных перегородок. Клинически доминируют одышка и цианоз вследствие альвеолярно-капиллярного блока. Синдром описан I. Hamman, A. R. Rich в 1935 г. В литературе сообщения об этом синдроме у детей малочисленны. В большинстве случаев заболевание начинается на первом году жизни [Chabrolle J. P. et al., 1978], возможно его возникновение и в другие возрастные периоды [Парийская Т. В. и др., 1984; Васин В. А. и др., 1985, и др.]. Процесс, как правило, быстро прогрессирует и через короткий срок приводит к смерти при явлениях нарастающей легочно-сердечной недостаточности, иногда он протекает медленнее — до 3—5 лет и более — обнаруживаются макрофаги и слущенные альвеолоциты, иногда фибринозный экссудат и формирование гиалиновых мембран.

В дальнейшем происходит образование коллагеновых волокон, приводящее к межальвеолярному фиброзу. J. Dobias (1977) при электронно-микроскопическом исследовании отмечал среди клеточных элементов преобладание фибробластов с увеличенной продукцией коллагеновых фибрилл. Многие исследователи [Cristal R. G. et al., 1976; Fulmer J. D. et al., 1980; Mogg H., 1982] склонны считать, что процесс характеризуется не столько увеличением продукции коллагена, сколько изменением качества синтезируемого коллагена и нарушением структуры коллагеновых волокон. Пневмофиброз усугубляется организацией фибринозного экссудата. Среди фиброзной ткани нередко образуются переплетающиеся гладкомышечные пучки, множественные бронхиолоэктазы и аденоматозные структуры, которые кистозно расширяются и заполняются воздухом или слизью (микрокистозное, или сотовое, легкое). Появляются участки ателектаза и эмфиземы. В мелких ветвях легочной артерии явления миоэластоза, миоэластофиброза, перестройка в сосуды замыкающего типа.

Диффузный интерстициальный фиброз ведет к легочной гипертензии и гипертрофии правого желудочка сердца.

### **Синдром Вильсона—Микити**

Синдром Вильсона—Микити представляет собой распространенную интерстициальную мононуклеарную фиброзирующую пневмонию (альвеолит), имеющую определенное клиническое и морфологическое сходство с синдромом Хаммена—Рича. Первое описание принадлежит М. G. Wilson, V. G. Mikity (1960). Заболевание развивается главным образом у недоношенных новорожденных детей, течение бывает длительным (6—14 мес). Проявляется одышкой, цианозом, апноэ и постоянным сухим кашлем. Этиология и патогенез не установлены. Развитие заболевания связывают с незрелостью и дисплазией легочной ткани, его возникновению способствует гипоксия плода. В легких наблюдается ателектаз одних и выраженная эмфизема (вплоть до образования пузырей) других, преимущественно базальных, отделов. Межальвеолярные перегородки утолщены или истончены. Утолщение перегородок обусловлено инфильтрацией моноцитами, гистиоцитами, лимфоцитами, фибробластами, наличием аргирофильных и коллагеновых волокон [Иванова М. В. и др., 1983]. Заболевание может осложниться острой пневмонией, при длительном течении ведет к формированию легочного сердца. Летальность высокая (60—70%).

### **Бронхолегочная дисплазия**

Бронхолегочная дисплазия — хроническое заболевание легких, которое обычно развивается у новорожденных детей, родившихся с массой тела меньше 2000 г и перенесших болезнь

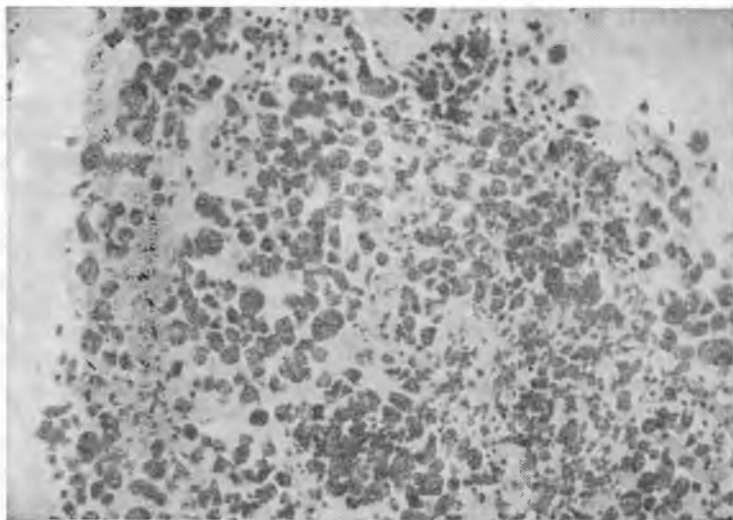
гиалиновых мембран. Термин «бронхолегочная дисплазия» предложили W. H. Northway и соавт. в 1967 г. Клинически преобладают симптомы дыхательной недостаточности. Основными причинами заболевания считают механическое повреждение незрелой легочной ткани (баротравму) и токсическое воздействие на нее высоких концентраций кислорода при ИВЛ под повышенным давлением. Иногда развивается у детей с болезнью гиалиновых мембран, у которых не применяли ИВЛ [Northway W. H., 1979].

По данным разных авторов, частота бронхолегочной дисплазии у детей, перенесших болезнь гиалиновых мембран, составляет 2—5%. Патоморфологические изменения легких заключаются в распространенном интерстициальном и очаговом фиброзе, чередовании участков эмфиземы и ателектаза, наличии признаков незрелости легочной ткани [Read L., 1979; Coalson J. J. et al., 1982; Tomaszefski J. F. et al., 1984]. Отмечают метаплазию эпителия трахеи и бронхов, иногда гипертрофию мышечной оболочки стенок бронхов, утолщение стенок сосудов, кровоизлияния и явления гемосидероза в легочной ткани [Vodovar M. et al., 1983]. Фиброз межальвеолярных перегородок и облитерация альвеол, которые, возможно, связаны с организацией материала гиалиновых мембран, тормозят дифференциацию легочной ткани. Вследствие редукции кровотока в легких развиваются гипертензия малого круга кровообращения и легочное сердце. Дети умирают от прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности или от пневмонии. Бронхолегочную дисплазию следует дифференцировать с синдромом Вильсона—Микити.

### **Идиопатический легочный гемосидероз (синдром Целена—Геллерстедта)**

Редкое заболевание, которое характеризуется повторными кровоизлияниями в легкие, сопровождающимися накоплением в них железа. Впервые заболевание описал R. Virchow (1864), в СССР—А. И. Абрикосов (1947). Болеют преимущественно дети в возрасте 3—8 лет, чаще девочки; имеются данные о возникновении заболевания на первом году жизни, а также в старшем детском возрасте [Евдокимова А. И. и др., 1979; Слабожанкин И. В., и др., 1983]. Клинически наблюдаются приступы дыхательной недостаточности, иногда кровохарканье на фоне железодефицитной гипохромной анемии. Этиология и патогенез изучены недостаточно. В настоящее время наибольшее распространение получила гипотеза аутоиммунного генеза с образованием аутоантител к базальным мембранам капилляров легких. В ряде случаев развитие болезни связывают с повышением чувствительности к коровьему молоку [Boop W. H., 1976].

Патологоанатомические изменения касаются в основном лег-



**96. Идиопатический гемосидероз легких.**

Скопление в альвеолах макрофагов, нагруженных гемосидерином; утолщение межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ .

ких. Макроскопически в острых случаях видны разной величины кровоизлияния, главным образом в средних и нижних отделах легких, в хронических случаях — признаки бурой индурации. Микроскопически отмечается резко выраженный гемосидероз в сочетании с множественными геморрагиями.

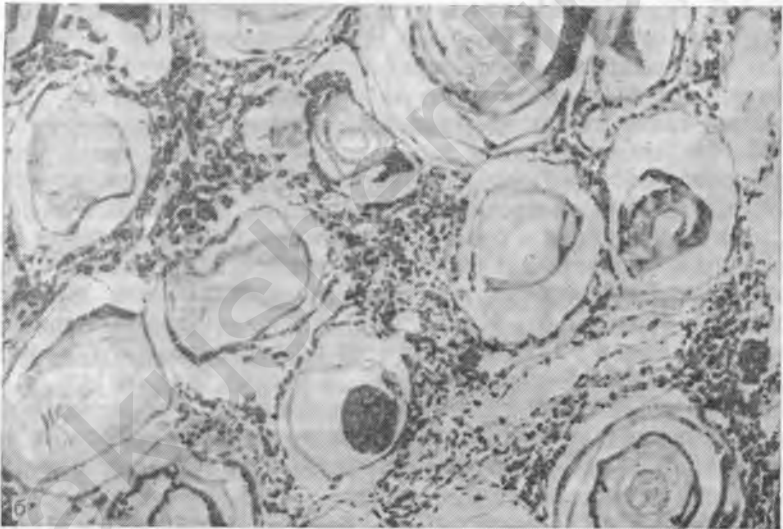
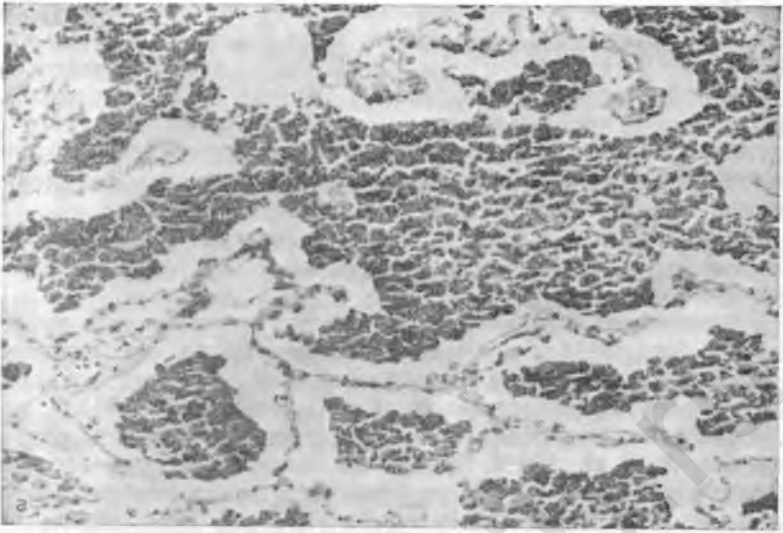
В просвете альвеол, межальвеолярных перегородках, лимфатических сосудах и лимфатических узлах в большом количестве скапливаются макрофаги, содержащие гемосидерин и ферритин (рис. 96). Эластические волокна легочной ткани и стенок сосудов подвергаются деструктивным изменениям вплоть до разрыва, пропитываются солями железа и известью. В этих участках появляется гигантоклеточная реакция. Определяются различная степень интерстициального фиброза, скопления лимфоцитов. Нередко отмечается бронхит с нарушением проходимости бронхов. Просвет легочных капилляров неравномерен. Мелкие артерии и артериолы расширены; вены, напротив, сужены, с гипертрофическими изменениями мышечной оболочки, что свидетельствует о развитии посткапиллярной гипертензии. При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживаются дистрофия альвеолоцитов I типа и пролиферация альвеолоцитов II типа, утолщение и разрывы базальных мембран капилляров [Grimfeld A. et al., 1979; Heilmann E., Uhlenbusch R., 1982]. Нередким исходом бывает формирование легочного сердца. Больные обычно погибают при очередном кризе от легочного кровотечения или от декомпенсации легочного сердца.

## **Геморрагический пневморенальный синдром (синдром Гудпасчера)**

Синдром Гудпасчера представляет собой одновременное поражение легких и почек аутоиммунной природы, в патогенезе которого основное значение имеет образование антител к базальным мембранам легочных и гломерулярных капилляров; клинически характерны кровохарканье, гематурия и анемия. Не ясно, является ли он самостоятельным синдромом или вариантом идиопатического легочного гемосидероза. Клиническая картина описана впервые Е. Goodpasture в 1919 г. Болеют преимущественно лица старше 16 лет, но возможно развитие заболевания у подростков и детей [Геллер Л. И., 1969; Бочварова В., Антова А., 1983]. Изменения в легких сходны с изменениями, наблюдающимися при идиопатическом гемосидерозе, хотя массивные геморрагии встречаются реже. Чаще всего обнаруживают распространенный капиллярит и артериолит, альвеолит, некробиотические изменения легочной ткани, фиброз межальвеолярных перегородок, кровоизлияния разной протяженности. В почках картина пролиферативно-мембранозного или пролиферативного гломерулонефрита. При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов легких и почек отмечают утолщение и гомогенизацию базальных мембран капилляров. С помощью метода иммунофлюоресценции обнаруживаются на базальных мембранах отложения IgG и C3-компонента комплемента [Ярыгин Н. Е. и др., 1980; Эккерт Х., 1984]. Причиной смерти в большинстве случаев является почечная недостаточность, иногда легочное кровотечение или дыхательная недостаточность.

### **Легочный альвеолярный протеиноз**

Редкое заболевание неизвестного происхождения, встречающееся у взрослых и детей разного возраста, включая новорожденных [Caleman M. et al., 1981; Sanchez M. J. et al., 1984]. Заболевание впервые описано S. N. Rosen, B. Castleman, A. A. Liebow (1958). Макроскопически в легких определяются мелкие, местами сливающиеся плотные очаги серовато-белого цвета. Микроскопически легочные альвеолы заполнены эозинофильной, ШИК-положительной массой, имеющей вид мелких зерен и более грубых глыбок (рис. 97, а). Могут обнаруживаться кристаллы холестерина. В содержимом альвеол гистохимически выявлены белки, нуклеиновые кислоты, аминокислоты, фосфолипиды и другие липиды, мукополисахариды. Клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок обычно выражена слабо, изредка определяется умеренный межальвеолярный фиброз. При электронно-микроскопическом исследовании в альвеолах выявляются гипертрофированные альвеоциты II типа, с которыми связаны синтез и секреция сурфактанта легких, а также осмиофильные пластинчатые и сетчатые структуры сурфактан-



**97. Микроскопические изменения в легких при альвеолярном протеинозе и альвеолярном микролитиазе.**

**а** — просветы альвеол заполнены ШИК-положительным веществом (ШИК-реакция.  $\times 160$ );  
**б** — в просветах альвеол располагаются микролиты, межальвеолярные перегородки инфильтрированы клетками, склерозированы (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 130$ ) (по Н. Spencer, 1973).

та [Hook G. R. et al., 1984]. Важным звеном в развитии альвеолярного протеиноза, по современным представлениям, является избыточное накопление в альвеолах сурфактанта, не исключается также выход белков крови вследствие нарушения проницаемости стенок сосудов [Штерн Р. Д., Киреева С. Г., 1974, и



др.]. При этом решающее значение имеет недостаточность очистительной функции альвеолярных макрофагов [Singh G. et al., 1983; Eckert H., Dehnert I., 1984]. Обсуждается возможность ятрогенной этиологии заболевания [Knight D. P., Knight J. A., 1985]. Смерть при альвеолярном протеинозе наступает от дыхательной недостаточности, иногда от декомпенсации легочного сердца. Нередко возникает вторичная инфекция. Заболевание следует дифференцировать с пневмоцистозом легких.

### **Легочный альвеолярный микролитиаз**

Сущность заболевания заключается в накоплении в просвете альвеол богатых белком масс с последующим пропитыванием их минеральными солями и образованием слоистых конкрементов. Заболевание впервые описал F. Harbitz (1918). У детей наблюдается очень редко, преимущественно в старшем возрасте [Beyreder J. et al., 1980]. Этиология неясна, наиболее вероятной причиной являются наследственные нарушения обмена [Соловьева И. П. и др., 1976; Семенов Ю. Л. и др., 1984; Bhatia J. L., Thind G. S., 1976]. Имеются указания на значение в патогенезе иммунопатологических реакций. А. Aliperta и соавт. (1976) считают альвеолярный протеиноз и альвеолярный микролитиаз различными формами одного заболевания. Р. Emerson (1981) отрицает связь между этими заболеваниями.

Масса легких при этом заболевании увеличена, ткань уплотнена, режется с трудом вследствие наличия множественных мелких, похожих на песчинки образований, рассеянных диффузно, но в особенности в базальных сегментах. При световой микроскопии в просвете альвеол определяются сферические микролиты разной величины, имеющие гомогенную или слоистую структуру (рис. 97, б). Микролиты окрашиваются гематоксилином и эозином в разные оттенки от розового до голубого, пикринофильны, ШИК-положительны. В их состав входят белки, нейтральные мукополисахариды, карбонат и фосфат кальция, соединения железа, магния и др. Часть альвеол содержит белковую жидкость. Возможны клеточная инфильтрация и фиброз межальвеолярных перегородок. При электронно-микроскопическом исследовании после декальцинации определяется аморфный субстрат минерализации низкой электронной плотности, в центральной части некоторых микролитов отмечаются мембранные структуры [Le Charpentier G. et al., 1980].

Течение болезни медленное, прогрессирующее, приводящее к дыхательной недостаточности и легочному сердцу.

### **Первичная гипертензия малого круга кровообращения**

Первичная гипертензия малого круга кровообращения (первичная легочная гипертензия, первичная легочная гипертония, синдром Айерсы, идиопатическая гипертрофия правого желу-

дочка сердца и др.) — редкое заболевание неясного происхождения, которое характеризуется резким повышением давления в сосудах малого круга кровообращения и выраженной гипертрофией правого желудочка сердца. Имеются сообщения о семейных случаях заболевания. Основные клинические проявления заболевания — выраженный цианоз и одышка.

Врожденная форма, встречающаяся у детей, может быть обусловлена сохранением фетального типа строения артерий легких (у плода мышечный слой артерий значительно толще, чем в постнатальном периоде) или наличием врожденных артериовенозных анастомозов с последующим склерозом их устьев [Крючкова Г. С., 1977]. Высокое легочное сосудистое сопротивление приводит к гипертрофии правого желудочка сердца. В крупных ветвях легочной артерии обнаруживаются явления атеросклероза, гипертрофия и склероз мышечного слоя; характерны межсосудистые анастомозы замыкающего и гломусного типа.

Дети с сохраненной фетальной структурой легочных сосудов умирают в первые месяцы жизни.

## ГЛАВА 5

### БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

#### БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

##### Мальабсорбция

Мальабсорбция (от лат. *malus* — плохой, *absorptio* — поглощение) — заболевание, обусловленное нарушением пищеварения и всасывания в тонкой кишке.

Различают первичную мальабсорбцию при целиакии, нарушении всасывания сахарозы, глюкозы, галактозы, лактозы, метионина, витаминов, абеталипопротеидемии, врожденном гипохлоремическом алкалозе; вторичную мальабсорбцию, наблюдаемую при пороках развития кишки, энтеритах различной этиологии, заболеваниях поджелудочной железы и эндокринных органов, при хирургических вмешательствах на желудке и кишке. Однако подобное деление на первичную и вторичную мальабсорбцию относительно, так как чаще нарушения пищеварения и всасывания при отдельных нозологических формах могут сочетаться друг с другом.

В клинике синдрома независимо от его этиологии преобладают общие симптомы в виде отеков, похудания, возникновения судорожного синдрома, развития выраженных рахитических изменений скелета. Отмечаются кожные проявления, глоссит, хейлоз, стоматит, анемия. Отмечаются расстройства функции эндокринных желез и ослабление естественного иммунитета.

Местные симптомы выражаются в появлении обильного учащенного жидкого стула, стеатореи, метеоризма, рвоты.

При первичной мальабсорбции изменения со стороны слизистой оболочки тонкой кишки могут быть выражены в разной степени: от дистрофических изменений энтероцитов и частичной атрофии ворсинок до субтотальной и тотальной атрофии с укорочением крипт, склерозом собственной пластинки, псевдомногослойностью эпителия. Определение гидролитических ферментов щеточной каймы энтероцитов позволяет выявить нарушения в содержании одного или нескольких ферментов, характерные для определенного вида мальабсорбции.

Морфологические изменения в случаях вторичной мальабсорбции в значительной мере определяются характером и степенью выраженности основного заболевания.

### Целиакия

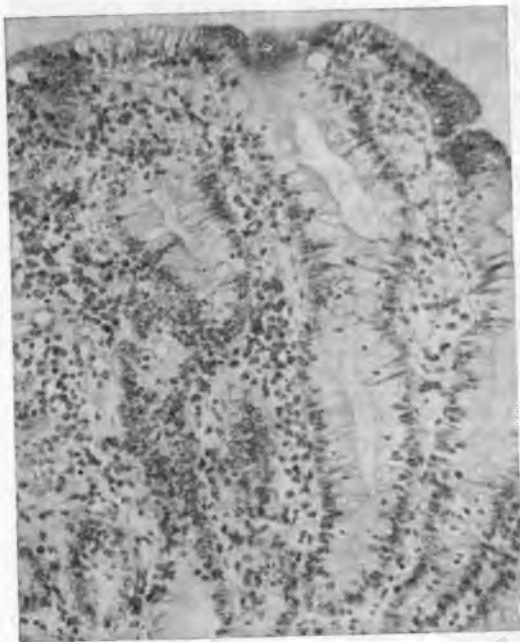
Целиакия (глютенэнтеропатия, кишечный инфантилизм, болезнь Ги—Гертера—Гейбнера) — редко встречающееся заболевание, развивающееся в результате непереносимости глютена — белка клейковины злаковых растений (рис, пшеница, овес). Наиболее токсична его глиадиновая фракция. Считают, что целиакия возникает у членов семьи, предрасположенных к развитию болезни при сочетании двух условий: гомозиготность по антигенам В-лимфоцитов, определяющим гиперчувствительность к глютену, и наличие локусов  $DN_3$  главного комплекса гистосовместимости или других генов, ассоциированных с этим локусом [Рена А., Манн D. et al., 1978]. Отмечают также определенную связь целиакии с локусами главного комплекса гистосовместимости  $B_1$  и  $B_8$  [Wriht K., 1977].

В настоящее время существуют две основные теории патогенеза целиакии: 1) врожденного дефицита дипептидаз-глиадин-аминопептидазы, N-глутаминилпептидазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, обеспечивающих дезаминирование пептидов глютена. Доказано, что полностью дезаминированный глиадин не вызывает патологических изменений, токсическим действием обладают только продукты его неполного гидролиза при непосредственном контакте с эпителием ворсинок; 2) иммунная, которая объясняет возникновение целиакии как проявление гиперчувствительности к глютену. Предполагают, что в начале заболевания глютен связан со специфическим рецептором энтероцитов, детерминированным генами главного комплекса гистосовместимости и генами, определяющими гиперчувствительность к глютену. Глютен транспортируется к внутриэпителиальным лимфоцитам и лимфоцитам собственной пластинки слизистой оболочки (афферентное звено процесса). При взаимодействии глютена с лимфоцитами происходит образование активированных лимфоцитов, лимфокинов, антител. Воздействуя на слизистую оболочку, они вызывают атрофию ворсинок тонкой кишки

и компенсаторную регенерацию в криптах (эфферентное звено процесса). На возможность антигенной стимуляции лимфоидной ткани кишки при целиакии указывают данные о транспорте  $\alpha$ -глиадина в кровь с образованием в острой фазе заболевания антиглиадиновых иммуноглобулинов [Гайдар Ю. А. и др., 1984; Unswort K., 1981].

Синдром целиакии может быть как первичным, наследственно обусловленным, так и вторичным, развившимся на фоне других заболеваний — туберкулезного мезаденита, лямблиоза, долихомегаколон, острых и хронических энтероколитов, нарушений питания, эндокринных заболеваний. Не исключено, что «вторичная» форма может быть результатом первичного генетического дефекта, проявившегося под влиянием неблагоприятных факторов. Болезнь начинается в возрасте от 3 мес до 2,5 лет, основной пик заболевания наблюдается в 1—1,5 года [Лившиц Е. Г., Медне Т. А., 1979]. Между введением ребенку с пищей глютенсодержащих продуктов и симптомами целиакии проходит 4—8 нед. Основными клиническими симптомами являются анорексия, учащенный обильный пенистый белесоватый зловонный стул, гипотрофия II—III степени, увеличение объема живота, гипотония, снижение тургора тканей, увеличение печени, анемия.

Микроскопические изменения в тонкой кишке проявляются уплощением и укорочением ворсинок, которые местами полностью исчезают (субтотальная атрофия). Изменения в основном выражены в двенадцатиперстной кишке и в верхней трети тощей кишки. В ряде случаев участок поражения может занимать до 70% слизистой оболочки тонкой кишки. Наблюдается удлинение кишечных крипт, в двенадцатиперстной кишке отмечается уменьшение секретинпродуцирующих клеток и увеличение I-клеток, вырабатывающих холецистокинин, и D-клеток, вырабатывающих соматостатин. Все это приводит к нарушению условий полостного и мембранного пищеварения и всасывания питательных веществ в кишке. Эпителий ворсин кубовидный, встречаются немногочисленные бокаловидные клетки, отмечаются значительное количество внутриэпителиальных лимфоцитов. Собственная пластинка инфильтрирована плазматическими клетками, лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами (рис. 98). Изменяется ультраструктура клеточной поверхности каемчатого эпителия, резко уменьшена площадь апикальной плазмолеммы, покрытой редкими укороченными неупорядоченными и местами агломерированными микроворсинками. Снижена активность ферментов щеточной каймы. В надъядерной цитоплазме клеток определяются вакуоли, содержащие гранулярный и аморфный материал. Наблюдается слияние вакуолей в более крупные образования ячеистого строения, что, по-видимому, отражает активное состояние лизосом. Повреждается базальная мембрана кишечной ворсинки, наблюдаются зональные просветления, разрыхления и дезорга-



98. Целиакия (биоптат тонкой кишки).

Атрофия ворсинок и удлинение крипт слизистой оболочки тонкой кишки; выраженная лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ ).

низация фибриллярного компонента мембраны. Иногда под базальной мембраной выявляются массивные отложения фибрилл коллагена, что может привести к развитию редкой и тяжелой, часто резистентной к аглютенновой терапии разновидности болезни — коллагеновой спру [Aliman J., Hofman K., 1978]. В расширенной собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки увеличено содержание Т-лимфоцитов, среди которых преобладают Т-хелперы, а также плазматические клетки, синтезирующие IgA, IgM, IgG.

В настоящее время смерть детей от целиакии при своевременно поставленном диагнозе практически не наблюдается. Нормализация морфологических изменений при целиакии происходит при исключении из пищи глютена.

### Непереносимость лактозы (недостаточность лактазы)

Непереносимость лактозы встречается часто и наблюдается у 6—12% населения Европы и Америки [Bayless T., Rosenzweig N., 1966]. Этиология заболевания зависит от репрессии гена, контролирующего синтез лактазы, расщепляющей лактозу и молочный сахар, и наследуется по рецессивному типу [Semenza G., 1981]. Патогенез этого заболевания связан с недостаточностью или отсутствием гидролитического фермента лактазы, что приводит к непереносимости лактозы [Уголев А. М., 1985]. Зона мембранного пищеварения стерильна, недоступна бактериям; бактерии в норме используют преимущественно остаточные

питательные вещества, внося существенный вклад в общий пищевой баланс. При отсутствии какого-либо фермента соответствующий субстрат быстро поступает в полость тонкой кишки и активно расщепляется микробами. Возникающие бактериальные метаболиты вызывают в одних случаях диарею, в других — тяжелое отравление, шок и иногда даже смерть. Тяжелые заболевания, в том числе со смертельными исходами, описаны у людей даже после нескольких глотков молока. В то же время следует заметить, что у людей с одинаковым уровнем лактазной недостаточности непереносимость лактозы молока может быть или выраженная, или совершенно отсутствовать. Это определяется двум причинами: 1) различиями бактериальной флоры в тонкой кишке; 2) состоянием барьерных функций печени [Уголев А. М., 1985].

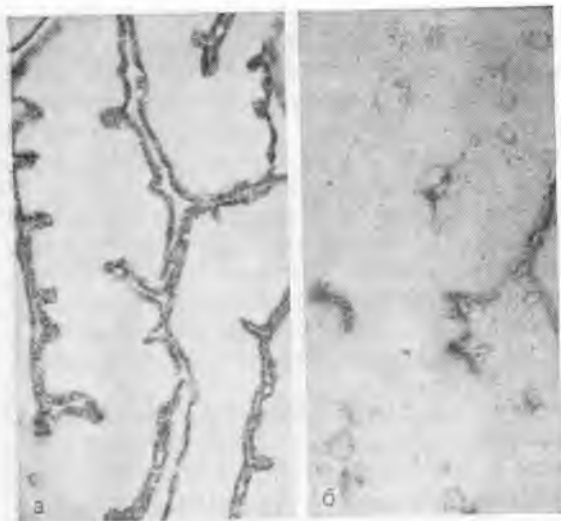
Симптомы заболевания развиваются обычно у детей первых месяцев жизни при употреблении молока и характеризуются появлением поноса, рвоты и развитием гипотрофии. Понос может отсутствовать, но иногда имеют место тяжелая гипотрофия и запоры со светлым известково-мыльным стулом и выраженным метеоризмом [Лившиц Е. Г., Медне Т. А., 1979]. Различают две формы лактазной недостаточности у детей раннего возраста: 1) врожденную алактазию, протекающую без лактозурии; 2) дефицит лактазы на фоне лактозурии, последний имеет тяжелое течение и нередко сочетается с поражением почек и сопровождается аминоацидурией, протеинурией, ацидозом, азотемией.

В норме лактаза достигает максимума активности уже после рождения ребенка, т. е. позже других дисахаридаз. Этим объясняется возможность временной лактазной недостаточности в периоде новорожденности, особенно у недоношенных детей.

Морфологические изменения, наблюдающиеся при этом заболевании, характеризуются листовидными ворсинками с фестончатыми краями, некоторым удлинением крипт, ядра энтероцитов расположены в средней части клетки, местами отмечается агломерация ворсин. Собственная пластинка ворсин несколько отечная, без выраженной лимфогистиоцитарной и плазмоцитарной инфильтрации. Наибольшее диагностическое значение имеет определение лактазы в щеточной кайме (рис. 99, а, б).

Вторичная (приобретенная) непереносимость лактозы встречается значительно чаще врожденной. Причины, вызывающие это заболевание, различны: воспалительные процессы в тонкой кишке, нарушение обмена кальция, панкреатиты, циррозы печени, квашиоркор, применение антибиотиков у детей с дефицитом клеточного иммунитета [Панчев Г., Радивенска Н., 1986]. Вторичная лактазная недостаточность также может развиваться у детей после вакцинации [Madzarova-Nohejlova J., 1973].

Клиническая картина зависит от основного заболевания и возраста ребенка. Диагноз ставится на основании резкого снижения уровня лактазы в биоптате тонкой кишки.



### 99. Непереносимость лактозы.

а — лактаза щеточной каймы в норме; б — при лактазной недостаточности (препарат В. П. Нажимова). (реакция азосочетания по З. Лойда.  $\times 160$ ).

### Непереносимость сахарозы

Может быть врожденной и приобретенной. Врожденная непереносимость сахарозы встречается значительно чаще врожденной непереносимости лактозы [Laws J., Neale G., 1966]. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу [Antonoviez J. et al., 1977]. Существует врожденный дефект мальтазы Iб (инвертазы, сахаразы), в результате сахараза не расщепляется на глюкозу и фруктозу.

Симптомы заболевания появляются сразу после рождения или в первые 3 мес, по времени совпадают с переводом ребенка на искусственное питание. Основным симптомом заболевания является хроническая диарея, не поддающаяся терапии. Диагноз ставится на основании отсутствия сахаразы щеточной каймы энтероцитов. Как правило, изменений строения слизистой оболочки тощей кишки не отмечается.

Вторичная (приобретенная) непереносимость сахарозы встречается при острых кишечных инфекциях, хронических энтеритах, белковом голодании. Недостаточность сахаразы при этом обычно сочетается с недостаточностью лактазы.

### Синдром Брандта (acrodermatitis enteropatica)

Заболевание, связанное с дефицитом цинка, участвующего в обмене углеводов и белков [Beyer P. et al., 1977]. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, болеют дети раннего грудного возраста, что совпадает с началом прикорма. У больных на коже появляются везикулезные высыпания, часто наблюдаются алопеция, дистрофические изменения ногтей. В 90% случаев у грудных детей появляется понос. При энтеробиопсии обнаруживает-

ся атрофия ворсинок и массивная инфильтрация собственной пластинки и подслизистого слоя лимфоцитами, плазматическими клетками и единичными эозинофилами, снижается активность дисахаридаз.

### Синдром экссудативной энтеропатии

Возникает при заболеваниях желудочно-кишечного тракта с повышенной потерей белка плазмы через кишечную стенку [Citrin et al, 1957; Gordon, 1959]. Сравнительно редко бывает первичным, возникающим в результате интестинальной лимфангиэктазии (болезнь Вальдмана). Вторичные формы экссудативной энтеропатии встречаются при остром гастроэнтерите, регионарном илеите (болезнь Крона), язвенном колите, болезни Гиршпрунга и болезни Уиппла, полипозе и дивертикулах тонкой кишки, непереносимости коровьего молока, целиакии, муковисцидозе.

При макроскопическом исследовании видны расширенные субсерозные и брыжеечные лимфатические сосуды, в отдельных местах образующие мелкие кистозные расширения и сеть белесовато-серого цвета. При микроскопическом исследовании в собственной пластинке ворсин и в подслизистом слое определяются расширенные лимфатические сосуды. Для болезни Вальдмана патогномоничны варикозно расширенные лимфатические сосуды (рис. 100), в отличие от приобретенной формы, при котором варикоз отсутствует [Панчев Г., Радивенска А., 1986].



100. Варикозное расширение лимфатического сосуда при болезни Вальдмана. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ .



## Непереносимость белка коровьего молока

Аллергия к молоку встречается у 1—3% грудных детей, находящихся на искусственном вскармливании [Воронцов И. М. и др., 1977; Bahna S., Heineg D., 1978]. В патогенезе заболевания придается значение недостаточности секреторного IgA и повышению количества секреторного IgE, который обуславливает реакцию гиперчувствительности немедленного типа. При микроскопическом исследовании тонкой кишки определяется субтотальная или тотальная атрофия ворсинок, углубление крипт, увеличение количества бокаловидных клеток, лимфоидная и плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки с наличием в инфильтрате дегранулированных тучных клеток и макрофагов, слизистая толстой кишки полнокровна с множественными кровоизлияниями, могут выявляться эрозии и небольшие язвы. Собственная пластинка слизистой оболочки инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами и иногда нейтрофилами [Панчев Г., Радивенска А., 1986]. При распаде инфильтратов в криптах образуются абсцессы.

## Гастрит

Заболевание, сопровождающееся воспалительными изменениями оболочки желудка.

Различают острый и хронический гастрит. Острый гастрит у детей редко бывает изолированным и протекает чаще как гастроэнтерит. Развитие гастроэнтерита связывают с несбалансированностью и неадекватностью питания (избыток углеводов, рафинированных продуктов), аллергией, с токсическим, в том числе медикаментозным воздействием на слизистую желудка, инфекцией. Наиболее частой формой гастрита у детей является простой (катаральный) гастрит, фибринозный, флегмонозный, некротический или коррозивный гастрит встречаются редко. При простом гастрите слизистая желудка отечная, тусклая, мелкозернистая, с умеренной или яркой диффузной гиперемией, как правило, очаговая. При микроскопическом исследовании собственный слой и межэпителиальные пространства слизистой оболочки инфильтрированы лейкоцитами, определяются гиперсекреция слизи, дистрофия, некробиоз и слущивание эпителия, в результате чего возникают мелкие эрозии.

У новорожденных описан идиопатический язвенный гастрит, который быстро прогрессирует и может закончиться перфорацией стенки желудка.

Особой формой острого гастрита и энтерита как проявления аллергической гастроэнтеропатии является эозинофильный гастроэнтерит. При этом в слизистой оболочке пищевода, желудка и тонкой кишки, а также в мышечном слое их наблюдается выраженная инфильтрация эозинофилами [Crott, Nana, Cotton, 1973].

Хронический гастрит может возникать при нарушении режима питания, инфекционных заболеваниях, вирусном гепатите. В последнее время придается значение аутоиммунному происхождению этого заболевания. Обнаружены антитела к главным и обкладочным клеткам. По-видимому, эти антитела поддерживают возникший воспалительный процесс. Вероятно, играет роль отсутствие IgA. При биопсии установлено, что у детей преобладает поверхностный гастрит и гастрит с поражением желез без атрофии, реже наблюдается атрофический гастрит [Коссюра М. Б., 1977; Балашова Т. Ф., 1978]. Изменения могут быть очаговыми с преимущественным поражением дна или антрального отдела желудка (фундальный, антральный гастрит) или распространенными, захватывающими разные отделы желудка (распространенный гастрит).

При хроническом поверхностном гастрите обычно выявляется повышенная секреция слизи, зернистая и вакуольная дистрофия покровного и париетального эпителия, который вначале выглядит высоким, а затем уплощается. Дистрофические изменения эпителия могут сопровождаться уменьшением секреции ШИК-положительных веществ. Структура желез не изменена. В собственном слое слизистой оболочки — отек, инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Гастрит с поражением желез без атрофии характеризуется вакуолизацией и некробиозом главных и обкладочных клеток. В цитоплазме главных клеток выявляются элементы как главных (зимоген, РНК, цитоплазматическая сеть), так и обкладочных клеток (ШИК-положительные мукопротеиды, хорошо развитый пластинчатый комплекс), что объясняют замедлением созревания и нарушением дифференцировки секреторной функции главных клеток («мукоидизация» желез).

Для атрофического гастрита характерно истончение слизистой оболочки, уменьшение числа желез, уменьшение в сохранившихся железах количества главных и обкладочных клеток, углубление желудочных ямок, разрастание соединительной ткани в слизистой оболочке и инфильтрация ее преимущественно лимфоцитами и плазматическими клетками. Покровный и париетальный эпителий уплощен, содержит много РНК и мало мукопротеидов.

При всех формах хронического гастрита наблюдаются дисрегенераторные изменения эпителия, которые наиболее выражены при гастрите с поражением желез и атрофическом гастрите. Недифференцированные клетки, в норме расположенные в глубине желудочных ямок и перешеечном отделе желудка, при хроническом гастрите обнаруживаются на желудочных валиках, в области тела и дна желудка, что указывает на нарушение координации между фазами регенерации.

## Дуоденит

Острый дуоденит в большинстве случаев комбинируется с воспалительным процессом в слизистой оболочке желудка и тонкой кишки, являясь признаком острой пищевой токсикоинфекции. У детей различают хронический дуоденит без атрофии и хронический атрофический дуоденит. Некоторые авторы [Рябова Л. П., Масевич Ц. Г., 1975] начальные изменения выделяют в отдельную форму (поверхностный дуоденит). В основе хронического дуоденита лежат процессы нарушения регенерации эпителия. Хронический дуоденит без атрофии характеризуется неравномерной толщиной ворсинок, вакуольной дистрофией энтероцитов, снижением в их цитоплазме активности щелочной фосфатазы, увеличением числа бокаловидных клеток, инфильтрацией стромы ворсинок и более глубоких слоев слизистой оболочки лимфоцитами и плазматическими клетками. При атрофическом дуодените наблюдаются укорочение ворсинок, их деформация, углубление и расширение крипт, уменьшение количества бокаловидных клеток и дуоденальных желез, клеточная инфильтрация и склероз собственного слоя слизистой. При всех формах заболевания, особенно при атрофическом дуодените, ШИК-реакция нечетко выявляет щеточную каемку. При электронно-микроскопическом исследовании обнаружена мозаичность поражения энтероцитов: наряду с неизменными участками отмечаются энтероциты с изменением положения и формы ядра, вакуолизацией и образованием гранул секрета в цитоплазме, уменьшением количества микроворсинок, расширением межклеточных пространств [Лившиц Е. Г. и др., 1977].

Хронический дуоденит, как и хронический гастрит, может предрасполагать к развитию язвенной болезни.

## Язвенная болезнь

Хроническое рецидивирующее заболевание, основным анатомическим и клиническим выражением которого является образование язвенного дефекта в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки. Многие исследователи рассматривают язвенную болезнь желудка и язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки как два различных заболевания. Кроме того, у детей в желудке и двенадцатиперстной кишке иногда наблюдаются язвенные дефекты, возникающие как проявление или осложнение различных других заболеваний и патологических состояний (инфекции, интоксикации, эндокринные и аллергические заболевания, действие кортикостероидов и других лекарственных препаратов). При таких язвах не наблюдается характерной для язвенной болезни клинической и морфологической картины и протекают они преимущественно остро.

Язвенная болезнь встречается в 4—5% случаев у детей с различными заболеваниями пищеварительной системы. Вместе

с тем, по материалам вскрытий, язвенная болезнь у детей и подростков встречается примерно в 10 раз реже, чем у взрослых, и составляет всего 0,1—1,8% от общего числа вскрытий. Язвенная болезнь наблюдается у детей всех возрастов, наиболее часто в возрасте 11—13 лет, а при эндоскопии в 14,8% у детей с рецидивирующими болями в области живота [Мазурин А. В., 1976].

Соотношение язвы желудка и язвы двенадцатиперстной кишки, по данным разных авторов, составляет 1:2—1:9.

В большинстве случаев язва двенадцатиперстной кишки локализуется на задней стенке верхней части луковицы, а язва желудка — на малой кривизне. Язва обычно бывает одиночной, имеет чаще всего круглую или овальную форму, разные размеры (0,5—2 см и более) и глубину, иногда достигая серозного покрова. Край язвы, обращенный к пищеводу, бывает подрывтым, нависшим, край, обращенный к привратнику, полого спускается, дно язвы гладкое или шероховатое.

Микроскопически в период обострения обнаруживается слой некроза ткани, на поверхности которого имеется экссудат, содержащий фибрин, слизь, слущенные эпителиальные клетки, обрывки некротизированной слизистой оболочки. Глубже располагается слой грануляционной ткани. Еще дальше следует слой грубоволокнистой соединительной ткани с большим или меньшим количеством клеточных элементов. В сосудах нередко отмечаются фибриноид и тромбоз. В период ремиссии болезни воспалительные и некротические изменения отсутствуют, дно и края язвы представлены в основном грубоволокнистой рубцовой тканью, иногда покрытой регенерированным эпителием. В рубцовой ткани видны сосуды со склерозированными стенками и суженным просветом.

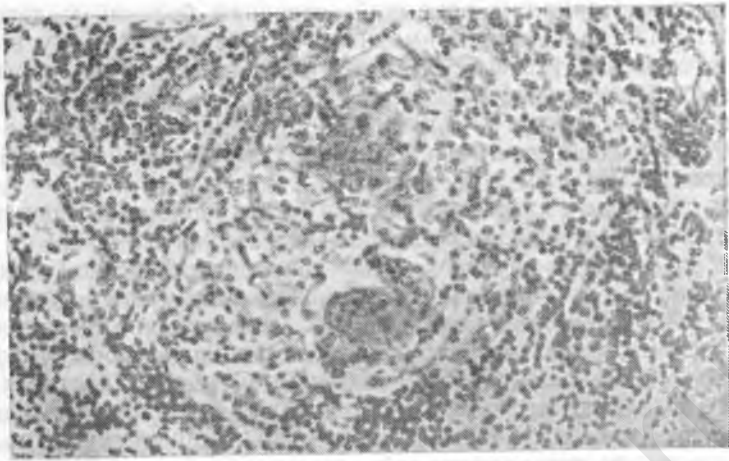
Наиболее частым осложнением является кровотечение, а также рубцово-язвенная деформация.

Течение у детей благоприятное.

## Болезнь Крона

Терминальный илеит, регионарный илеит, регионарный энтерит, гранулематозный энтерит, — редкое заболевание с образованием неспецифических гранулем, язв и рубцовыми изменениями стенки кишки. Болезнь в 5—20% случаев начинается в детском возрасте [Панчев Г., 1986], описана она и в другие возрастные периоды, в том числе у детей первого года жизни [Юпатов С. И., Поздняк В. Н., 1970]. Клинически наблюдаются похудание, боли в животе, диарея, реже снижение аппетита, рвота, лихорадка, боли в суставах, задержка физического развития.

Этиология и патогенез окончательно не установлены. Имеются высказывания о значении генетических факторов, развитии



101. Болезнь Крона; эпителиоидноклеточная гранулема с многоядерными гигантскими клетками (по E. R. Stiehm, V. A. Fulginiti, 1973).

болезни как тканевой реакции на продукты неполного расщепления и всасывания и роли нарушения клеточного иммунитета.

Процесс локализуется преимущественно в терминальном отделе подвздошной кишки, в ободочной кишке, реже в других отделах пищеварительного тракта. У детей нередко поражается тонкая кишка без вовлечения терминального отдела подвздошной кишки. Характерно сегментарное поражение кишки, имеющее резкую границу с соседними неизмененными отрезками. Стенка кишки утолщена, ригидна, просвет сужен, что придает кишке вид «каучуковой трубки». Слизистая оболочка вследствие чередования глубоких продольных язв и поперечных трещин (фиссур) с неизмененными участками выглядит бугристой, напоминая «булыжную мостовую». Лимфатические узлы увеличены, бело-розового цвета на разрезе.

Микроскопически в острой стадии наблюдаются отечность стенки кишки, пропитанность экссудатом, содержащим лимфоциты, плазматические клетки, эозинофильные лейкоциты; нейтрофильных лейкоцитов мало. Воспалительный инфильтрат пронизывает всю толщу кишечной стенки, что считается типичным для болезни Крона. При длительном течении появляются более значительные скопления лимфоцитов (лимфомы) и гранулемы из эпителиоидных клеток с примесью многоядерных гигантских клеток типа Пирогова—Лангханса (рис. 101). В гранулемах не наблюдается творожистого некроза, это сближает их с саркоидозными гранулемами. Одновременно с гранулематозом в стенке кишки обнаруживаются язвенные дефекты характерной шелевидной формы и фиссуры, нередко проникающие в мышечный слой и дающие начало интрамуральным абсцессам и свищевым ходам. В результате хронического воспаления развивается руб-

цовая ткань, что приводит к деформации стенки и стенозу просвета кишки. Вследствие вовлечения серозного покрова образуются спайки между петлями кишечника и соседними органами. В лимфатических узлах — явления лимфомacroфагальной гиперплазии, в половине случаев обнаружены эпителиоидно-клеточные гранулемы.

Наиболее частыми осложнениями у детей являются непроходимость кишечника, образование абсцессов и свищей (интрамуральных, межкишечных, параректальных, параанальных). Реже наблюдаются перфорация стенки кишки с развитием перитонита и кишечное кровотечение.

### **Неспецифический язвенный колит**

Неспецифический язвенный колит (идиопатический язвенный колит, геморрагический колит, язвенный проктоколит) — заболевание толстой кишки, иногда с вовлечением дистальной части тонкой, в основе которого лежит воспаление кишки с нагноением, изъязвлением и последующей склеротической деформацией стенки. Дети составляют около 10% от общего количества больных и 5% больных моложе 10 лет.

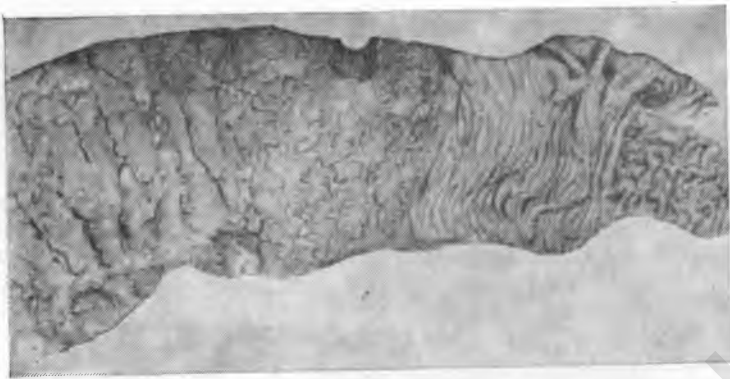
Наиболее вероятно, заболевание носит аутоиммунный характер. Обнаружены гуморальные антитела против слизистой оболочки толстой кишки, LE-клеток, анти-ДНК-антитела. У 10% больных выявляются органоспецифические лимфоциты-киллеры к слизистой оболочке толстой кишки.

Клиническое течение язвенного колита может быть молниеносным, острым и хроническим (непрерывным и рецидивирующим). Заболевание начинается в одних случаях остро, в других — постепенно. Клинически наблюдается учащение стула (4—20 раз в сутки), кал приобретает кровянисто-слизистый характер, появляются схваткообразные боли в животе, периодически повышается температура тела, снижается аппетит. У ребенка развиваются общая слабость, анемия, истощение, происходит задержка физического развития.

Изменения, как правило, сначала возникают в прямой кишке и постепенно распространяются до слепой.

Макроскопически слизистая оболочка полнокровна, отечна, с множественными поверхностными и более глубокими язвами, сливающимися между собой и образующими обширные язвенные поля. Между язвами располагаются так называемые псевдополипы — участки сохранившейся набухшей слизистой оболочки и нолиповидные выросты — аденоматозные псевдополипы. В некоторых случаях псевдополипоз настолько выражен, что слизистая оболочка приобретает вид «булыжной мостовой» или «шагреновой кожи» (рис. 102).

Микроскопически слизистый и подслизистый слой стенки кишки обильно инфильтрированы лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, эозинофилами. В глубине крипт



102. Неспецифический язвенный колит. Проксимальный отрезок слепой кишки не поражен, на остальном протяжении кишки — множественные язвы и псевдополипы (слизистая оболочка имеет вид «булыжной мостовой») (препарат Т. Ф. Когой).

видны микроабсцессы (абсцессы крипт), при прорыве которых в просвет крипт образуются эрозии, а затем язвы. Язвы, как правило, захватывают слизистый и частично подслизистый слой и не распространяются на более глубокие слои стенки. В их окружности наблюдаются фибриноидные изменения коллагеновых волокон и стенок сосудов, очаги миомаляции и кариорексиса, кровоизлияния. В лимфоидных фолликулах и мезентериальных лимфатических узлах отмечается гиперплазия В-зон.

В глубоких слоях слизистой оболочки появляются в большом количестве плазматические клетки, продуцирующие IgG. В сосудах явления облитерирующего эндоваскулита и периваскулита. Процесс заканчивается развитием в стенке кишки рубцовой ткани.

### Аппендицит

Различают две клинико-анатомические формы аппендицита: острый и хронический. Острый аппендицит относится к числу самых частых острых заболеваний органов брюшной полости. На детский возраст приходится около 15% всех случаев острого аппендицита. У детей в возрасте до 1 года аппендицит встречается редко, хотя мы встречали острый аппендицит с перфорацией отростка и развитием разлитого гнойного перитонита у новорожденных; затем частота постепенно нарастает, достигая максимума в возрасте 9—12 лет. Хронический аппендицит у детей — сравнительно редкое заболевание. Острый аппендицит у детей раннего возраста характеризуется быстрым развитием деструктивных изменений в червеобразном отростке и ранним наступлением осложнений [Исаков Ю. Ф., Долецкий С. Я., 1981; Puri P. et al., 1978].

Различают недеструктивный (простой, поверхностный) и деструктивный (флегмонозный, флегмонозно-язвенный, апостематозный, гангренозный) острый аппендицит. Эти формы острого аппендицита отражают последовательные стадии развития воспалительного процесса в отростке. У детей первых лет жизни при исследовании оперативно удаленных отростков заметно преобладают деструктивные формы аппендицита.

Перфорация стенки отростка наблюдается в раннем возрасте в 6 раз чаще, чем у детей старшего возраста [Степанов Э. А., Дронов А. Ф., 1974].

### **Полипоз кишки — синдром Пейтца—Джигерса**

Полипоз кишки — синдром Пейтца—Джигерса — представляет врожденное, наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание, которое характеризуется множественными полипами в тонкой (иногда в толстой) кишке и мелкопятнистой коричневой пигментацией слизистой оболочки полости рта, кожи губ, век, реже других участков. Иногда встречается тотальное полипозное поражение желудочно-кишечного тракта [Мордовин С. М., 1976]. Форма и размеры полипов варьируют. В некоторых случаях вследствие наличия бесчисленного количества мелких полипов стенка кишки напоминает меховую шкурку. Микроскопически железы в полипах неодинаковой формы, отчасти кистозно расширены; эпителий призматический, с большим числом бокаловидных клеток, местами образуют сосочки. В строме располагаются пучки гладкомышечных волокон.

Полипы могут изъязвляться и вести к кровотечению с развитием гипохромной анемии. Тяжелыми осложнениями являются перекручивание ножки полипа с кровоизлиянием и некрозом, обтурационная кишечная непроходимость, инвагинация.

## **БОЛЕЗНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

### **Панкреатит**

Острый панкреатит у детей, по данным хирургических клиник, составляет 0,4—1% от всех случаев хирургических заболеваний, хронический панкреатит наблюдается еще реже. Однако морфологическое исследование поджелудочной железы выявляет воспалительные изменения значительно чаще [Пикулина К. Г., Василенко И. В., 1972; Гудзенко Ж. П., 1978].

Этиология острого панкреатита разнообразна: закрытая травма живота, обструкция дистального отдела общего желчного протока и панкреатического протока врожденного или приобретенного характера (стеноз, киста, закупорка аскаридами), общие инфекционные заболевания, влияние медикаментозных препаратов, обменных и алиментарных нарушений; во многих случаях причины остаются неясными (идиопатический панкре-



атит). Описаны наблюдения врожденного панкреатита с наследованием преимущественно по аутосомно-доминантному типу [Crane J. et al., 1973].

Различают следующие формы острого панкреатита: серозный, гнойный, некротический.

У детей наиболее часто наблюдается серозный панкреатит, который характеризуется отеком внутри- и междольковой соединительной ткани поджелудочной железы, появлением в ней небольшого числа лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток, полиморфно-ядерных лейкоцитов, дистрофическими изменениями ацинарных клеток.

Панкреонекроз (некротический панкреатит) встречается редко, протекает тяжело. Ведущим патогенетическим механизмом развития заболевания считается самопереваривание ткани поджелудочной железы вследствие активации трипсина, фосфолипазы А, эластазы и других панкреатических ферментов. Самоперевариванию способствуют задержка оттока панкреатического сока, повышение секреторной активности, нарушение кровообращения в железе.

Макроскопически поджелудочная железа увеличена, отечна, имеет пестрый вид за счет чередования темно-красных (геморрагии), желтовато-белых (жировой некроз), грязно-серых (некроз паренхимы) участков. Особенно характерны жировые некрозы в виде множественных плотных, мелких, местами сливающихся, желтовато-белых бляшек, напоминающих стеариновые пятна. Их обнаруживают в ткани железы, окружающей жировой клетчатке, сальнике, брыжейке, на брюшине. Нередко значительная часть и вся железа и окружающая клетчатка пропитаны кровью, в брюшной полости определяется геморрагический выпот. В некоторых случаях наблюдается гнойное расплавление и секвестрация некротизированных участков, образование псевдокист.

Микроскопические изменения в поджелудочной железе при панкреонекрозе проявляются отеком, кровоизлияниями, некрозом и выраженной в разной степени воспалительной инфильтрацией.

Летальность при панкреатите у детей выше, чем у взрослых, так, при серозной форме панкреатита летальность у взрослых составляет 0,3%, у детей она достигает 17,5%, при некротической форме летальность очень высокая.

Хронический панкреатит характеризуется преобладанием склеротических и атрофических изменений в железе, которые сочетаются с очаговой регенерацией ацинарной паренхимы.

## Муковисцидоз

Муковисцидоз (от лат. mucus — слизь, viscidus — липкий), или кистозный фиброз поджелудочной железы, относят к забо-

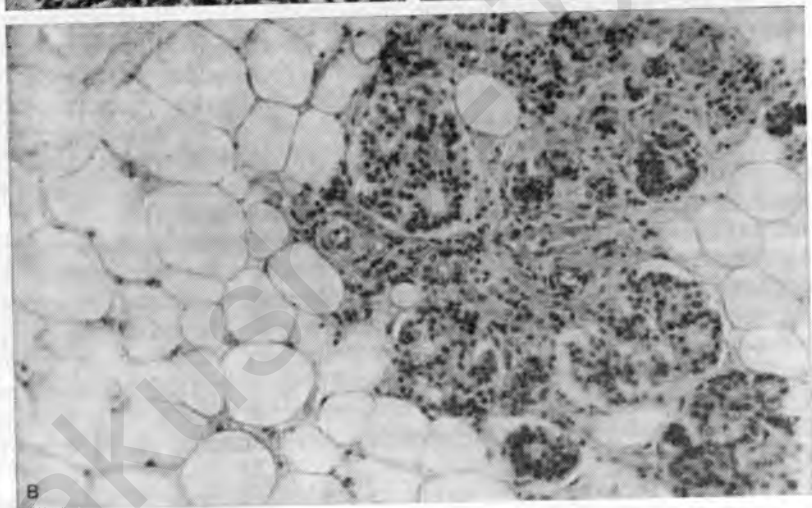
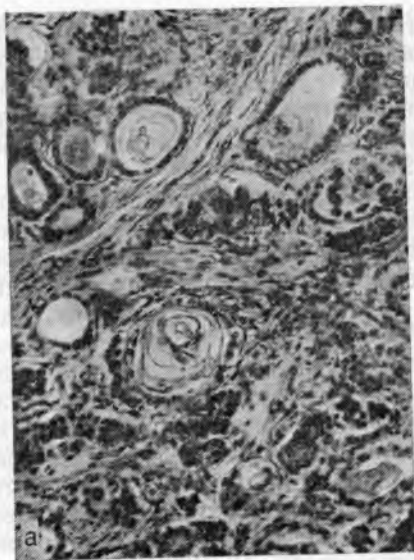
леваниям, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу. Гетерозиготные носители его составляют 3—4% населения. Вероятность рождения второго больного ребенка в семье —  $27,5 \pm 4,8\%$ . По данным литературы, частота случаев этого заболевания у новорожденных в разных странах колеблется от 1:500 до 1:8000 [Рейдерман М. И., 1974].

В патогенезе муковисцидоза ведущими являются секреторные нарушения, связанные с патологией обмена мукополисахаридов и глюकोпротеидов, изменения ионного транспорта через мембрану. У больных муковисцидозом снижено количество выделяемой водно-электролитной фракции поджелудочного сока, секреция которой стимулируется секретинном, что приводит к высокой концентрации ферментов и повышению вязкости панкреатического сока. Гипотеза, основанная на наличии нарушений секреторной функции клеток экзокринных желез, является, по мнению ряда исследователей [Шичевич С. и др.; 1977], более вероятной, чем гипотеза, основанная на представлении об изменении молекулярных процессов синтеза секрета. Высказывается мнение о значении увеличения концентрации кальция в секрете желез, что обуславливает полимеризацию глюкопротеидов. У больных в сыворотке крови и тканях, содержащих лимфоциты и фибробласты, выявлено вещество, возможно, иммуноглобулиновой природы (вилликинин), вызывающее нарушение ритма движения ресничек мерцательного эпителия, относимых к мукоцилиарному механизму очищения дыхательных путей. Это позволяет предположить, что патогенез муковисцидоза не ограничивается изменениями только экзокринных желез.

Развивающийся при муковисцидозе синдром мальабсорбции обусловлен главным образом отсутствием или снижением активности ферментов поджелудочной железы (липаза, липокаин, трипсин), что обуславливает недостаточное расщепление пищевых веществ и последующее нарушение их всасывания. Нарушению кишечного всасывания способствует также обилие слизи, покрывающей внутреннюю поверхность кишки, а в некоторых случаях — дефицит ферментов энтероцитов, в частности лактазы.

Различают следующие клинико-анатомические формы муковисцидоза: 1) смешанную кишечечно-легочную (самая частая форма, составляет 70—80% всех случаев), наблюдается главным образом у детей в первые месяцы жизни; 2) легочную (15—20%), встречается у детей любого возраста; 3) кишечечную (5%); 4) с выпадением прямой кишки (4%); 5) с развитием цирроза печени (1%); 6) мекониевый илеус (5—10%). Помимо этого, в клинике выделяют abortивную и стертую формы.

Поджелудочная железа макроскопически может быть не изменена. В далеко зашедшей стадии железа уплотнена, дольки ее мелкие, разобщены белесоватыми прослойками, иногда отмечается наличие мелких кист. Микроскопически изменения весь-



**103. Врожденные болезни поджелудочной железы.**

**а** — муковисцидоз; множественные кисты, содержащие густую слоистую массу; вокруг кист разрастание соединительной ткани (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ ) (препарат Т. Е. Ивановской); **б** — муковисцидоз; абсцедирующая пневмония с хроническими бронхоцитазами; **в** — врожденная гипоплазия с липоматозом поджелудочной железы; отсутствие экзокринной части поджелудочной железы, которая замещена жировой клетчаткой (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 160$ ) (препарат Т. С. Парсеговой).

ма характерны. Чаще всего они распространяются на всю железу, но иногда поражаются преимущественно головка, тело и хвост.

Обращают внимание множественные кисты различных размеров, образующиеся вследствие расширения междольковых

и внутريدольковых протоков, вставочных отделов и ацинусов. Кисты выстланы уплощенным, кубическим или высоким призматическим эпителием, в их просветах содержится густая однородная или слоистая эозинофильная масса, иногда инкрустированная солями кальция. Вокруг кист, внутри долек и между ними разрастается рыхлая или грубоволокнистая соединительная ткань с очаговым скоплением лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток (рис. 103, а). Ацинарная паренхима подвергается атрофии и постепенно замещается соединительной тканью. Панкреатические островки обычно длительное время сохраняют свою структуру, в более поздней стадии заболевания количество островков и  $\beta$ -клеток иногда уменьшается. Железы двенадцатиперстной кишки и их протоки, а также крипты расширены, содержат сгущенную слизь; накопление такого же секрета происходит в бокаловидных клетках. Каловые массы вследствие наличия большого количества нерасщепленного жира приобретают сальный вид, уплотняются, становятся очень вязкими, что может приводить к копростазу с развитием илеуса, изъязвлением кишки, перфорацией и перитонитом.

В типичных случаях мекониевого илеуса закупорка дистальной части тонкой кишки густым меконием зеленовато-оливкового цвета сопровождается растяжением проксимальных петель тонкой кишки и сужением просвета ободочной кишки («микрoколoн»). Нередко присоединяется заворот кишки.

К постоянным изменениям при муковисцидозе относится стеатоз печени, иногда заканчивающийся формированием цирроза. Развитию последнего способствует недостаток в организме аминокислот, холина и других липотропных факторов.

При муковисцидозе часто доминируют и определяют исход заболевания поражения легких. Вязкая слизь закупоривает протоки желез и просветы бронхов. В результате возникают участки ателектаза и эмфиземы легких. Легко присоединяется бактериальная инфекция, что обуславливает развитие хронического бронхита, бронхоэктазов, пневмосклероза. Часто наблюдается абсцедирующая пневмония (рис. 103, б). Как следствие хронического бронхолегочного процесса развивается легочное сердце.

Ацинусы и протоки надчелюстных и подъязычных желез переполняются секретом, расширяются, вокруг них появляются лимфогистиоцитарные инфильтраты и определяется умеренный фиброз.

Дети нередко умирают в периоде новорожденности от мекониевого илеуса и перитонита. В более старшем возрасте причинами смерти могут быть пневмония, сепсис, печеночная кома, сосудистый коллапс (как результат недостатка электролитов при большой потере хлоридов с потом).

## **Врожденная гипоплазия поджелудочной железы с липоматозом (синдром Швахмана)**

Считают, что заболевание занимает второе место после муковисцидоза. Установлена семейная предрасположенность к заболеванию. Высказывается мнение о аутосомно-рецессивном типе наследования [Попеску О., 1977]. В клинической картине заболевания преобладают хроническая диарея, гипотрофия и повышенная чувствительность к инфекциям. Диарея появляется с началом введения прикорма. Испражнения объемны, серого цвета, жирные. Почти всегда у детей отмечается гипотрофия, иногда — отеки лица и конечностей. Нередко наблюдается остеопатия. В 95% случаев выявляется нейтропения. В костном мозге определяется задержка созревания гранулоцитов вплоть до полного их отсутствия. Количество иммуноглобулинов в норме. Повышенная чувствительность детей к инфекциям связана с нейтропенией. Наблюдаются пневмонии, гнойные инфекции (абсцессы, остеомиелиты и др.). Мы наблюдали гнойный пиелонефрит.

При патологоанатомическом исследовании обнаруживается увеличенная, мягкоэластичной, иногда плотной консистенции, бледно-желтого цвета поджелудочная железа. Масса ее вдвое превышает норму. При гистологическом исследовании определяется уменьшение или отсутствие экзокринной части поджелудочной железы. Ацинусы диспластичны, образуют тубулярные и тубулярно-ацинозные аденомы. Эндокринная часть поджелудочной железы, как правило, не поражается. Основная часть железы представлена жировой клетчаткой (рис. 103, в). Весьма редко поджелудочная железа может совсем отсутствовать [Dougov N., Strouvens M., 1969]. Отмечается фиброз печени, миокарда левого желудочка, утолщение эндокарда — как при фиброэластозе. Фиброз органов связывают с отсутствием эластазы.

Прогноз более благоприятный, чем при муковисцидозе, но летальность в первые годы жизни значительна. Отдельные больные доживают до 20 лет.

### **БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

Большая группа из всех заболеваний печени у детей имеет неинфекционное происхождение. Патологию печени, в основе которой лежит приобретенное или врожденное нарушение обмена веществ, называют гепатозами, токсические повреждения печени иногда — гепатопатиями.

#### **Жировой гепатоз (стеатоз печени)**

Процесс называют стеатозом («жирной» печенью) в случаях, когда 50% гепатоцитов содержат жировые вакуоли размером с ядро клетки и больше [Roschlau G., 1978].

У детей стеатоз печени встречается часто при приобретенных заболеваниях, а также обусловлен дефицитом ферментов при наследственных ферментопатиях. Д. Алажилль, М. Одьевр (1982) выделяют следующие причины стеатоза печени у детей, перечень которых авторы не считают исчерпывающим.

1. Общие заболевания: острая дегидратация, тяжелая инфекция, ацидоз, голодание, интоксикации (тетрациклин, оротовая кислота, витамин А), нарушения питания, недостаточность поджелудочной железы, муковисцидоз, геофагия<sup>1</sup>.

2. Обменные заболевания: сахарный диабет, ожирение, гиперкортицизм, невротический синдром, липоатрофический диабет.

3. Ферментопатии: гликогенозы, дефицит неогликогенеза, абетапопротеинемия, гиперлипидемия, болезнь Вольмана (Уольмана), холестеринемия, болезнь накопления триглицеридов, галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, наследственная тирозинемия, болезнь Вильсона, дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина, дефицит цикла мочевины, синдром Рейе, непереносимость двухосновных аминокислот, врожденный молочный ацидоз, метилмалоновая ацидемия, гомоцистинурия.

4. Особые причины: продолжительное парентеральное питание, регенерация печени.

Липиды могут накапливаться в гепатоцитах в результате инфильтрации, декомпозиции, трансформации и извращенного синтеза. Эти морфогенетические механизмы имеют место при: 1) избыточном поступлении в гепатоциты жирных кислот или повышенном их синтезе, в том и другом случае возможен относительный дефицит ферментов; 2) блокаде токсическими агентами процессов окисления жирных кислот, синтеза липопротеидов и деструкции ультраструктур; 3) недостаточном поступлении в печеночные клетки аминокислот, необходимых для синтеза фосфолипидов и липопротеидов.

По распространенности стеатоза различают очаговую диссеминированную, выраженную диссеминированную, зональную и диффузную формы [Thaler H., 1982]; по топографии процесса — центролобулярную, межзональную, перипортальную и диффузную формы.

Выделяют три степени стеатоза: при первой степени в процесс вовлечена  $\frac{1}{3}$  гепатоцитов, при второй — более  $\frac{1}{3}$ , при третьей —  $\frac{2}{3}$  гепатоцитов [Hornboll P., Olsen T. S., 1982].

Различают три стадии развития стеатоза: 1) простое ожирение без некроза гепатоцитов и клеточной мезенхимальной реакции; 2) ожирение с некробиозом гепатоцитов и клеточной мезенхимальной реакцией; 3) ожирение с начинающейся перестройкой дольковой структуры, необратимая стадия.

При диффузной жировой дистрофии печень увеличена, дряблая, с гладкой поверхностью и закругленным краем, желтого

<sup>1</sup> Геофагия — земледельство (у психически больных).

цвета. При стеатозе жиры в печени могут составлять 40—60% от ее массы вместо 4% в норме. В гепатоцитах накапливаются в основном триглицериды, реже фосфолипиды. Жировая дистрофия гепатоцитов может развиваться очень быстро, например, при некоторых интоксикациях в течение суток. При устранении причины возможно обратное развитие стеатоза, прогрессирование процесса ведет к циррозу.

### **Галактоземия**

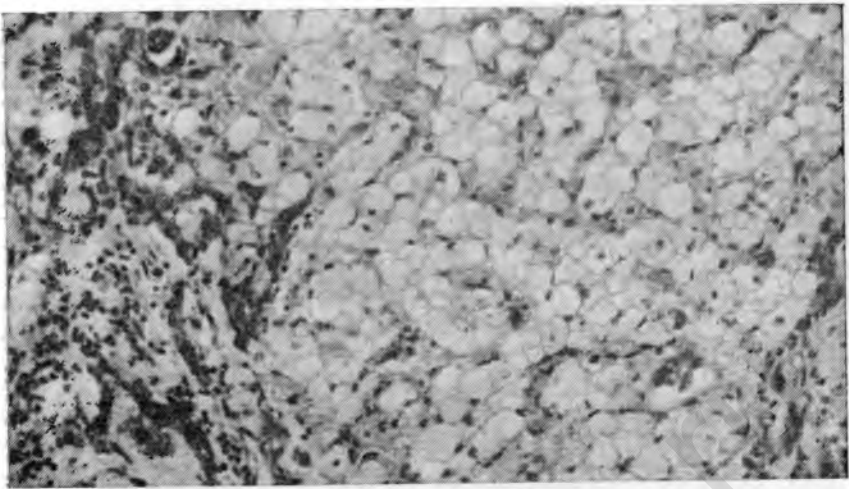
Наследственная непереносимость галактозы. В гепатоцитах происходит накопление галактозы, галактозо-1-фосфата и галактитола. Вопрос о механизме действия этих веществ остается спорным, допускается, что они подавляют гликолиз и окислительное фосфорилирование, что ведет к развитию жировой дистрофии с характерным расположением жировых капель в периферических отделах гепатоцитов. Клинически типична гепатомегалия, желтуха со смешанным билирубином, чуть позже — холестаза, сначала внутридольковые, затем распространяющиеся на портальные поля, псевдогландулярная трансформация паренхимы; на фоне стеатоза возможны некрозы гепатоцитов. При прогрессировании процесса появляется перилобулярный и интраLOBулярный фиброз, пролиферация желчных протоков и формирование через 5—6 нед цирроза с развитием печеночной недостаточности [Блюгер А. Ф., 1975; Алажилль Д., Одъевр М., 1982; Кон Р. М., Рот К. С., 1986]. (См. гл. «Болезни обмена»).

### **Наследственная непереносимость фруктозы**

Заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловлено отсутствием фруктозо-1-фосфатаальдозазы. Накопление в гепатоцитах неметаболизируемых фруктозы и фруктозо-1-фосфата, так же как при галактоземии, сопровождается стеатозом и некрозом гепатоцитов, портальным и внутридольковым фиброзом с развитием цирроза и печеночной недостаточности (рис. 104). Клинические и морфологические признаки болезни напоминают таковые при галактоземии, но появляются позже с введением в рацион ребенка фруктозы (в первые 2—3 мес жизни). При лечении прогноз благоприятный, возможна регрессия либо стабилизация фиброза, стеатоз исчезает не полностью [Алажилль Д., Одъевр М., 1982; Кон Р. М., Рот К. С., 1986].

### **Наследственная тирозинемия**

Характерное для этого заболевания поражение печени и почек связывают с накоплением в них сукцинилацетона и сукцинилацетоацетата. Типичны гепатомегалия, стеатоз и некроз гепатоцитов, развитие цирроза и смерть 90% больных в резуль-



104. Жировой гепатоз с развитием цирроза при наследственной непереносимости фруктозы. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ .

тате печеночной недостаточности в возрасте нескольких недель или месяцев. С первых дней жизни ребенка отмечается клеточный атипизм гепатоцитов, особенно их ядер. Почти всегда в крови имеется увеличение  $\alpha$ -фетопротеина. Иногда болезнь проявляется позже. Медленно прогрессирующий цирроз не сопровождается тяжелой печеночной недостаточностью, но имеются проявления синдрома Фанкони. При этой форме возможно развитие гепатомы [Блюгер А. Ф., 1975; Алажилль Д., Одъевр М., 1982; Кон Р. М., Рот К. С., 1986].

### Синдром Рейе

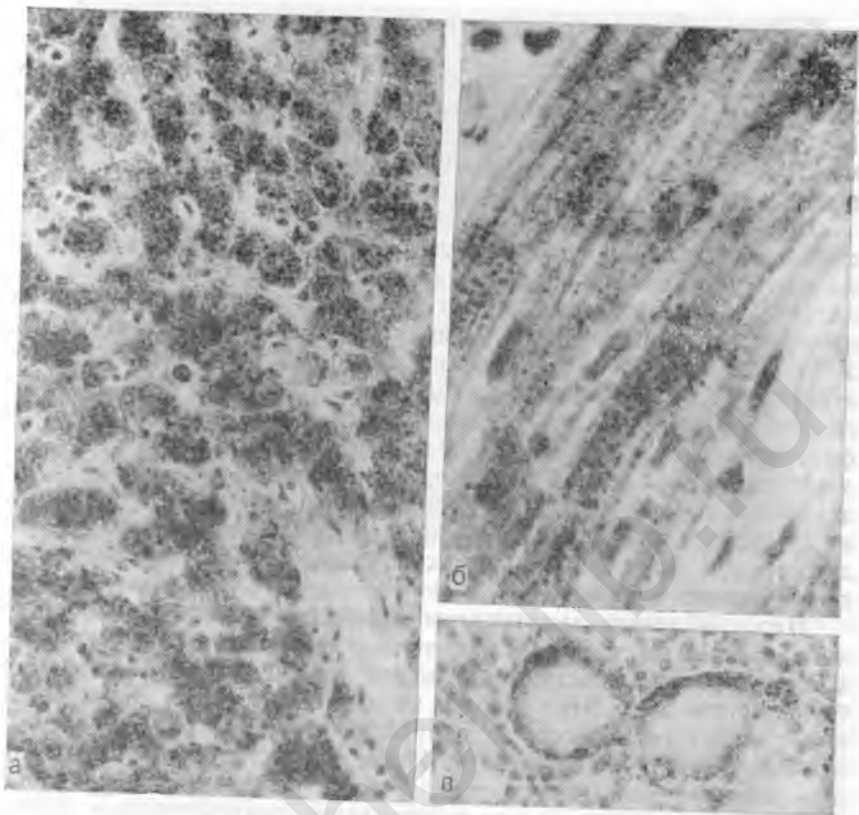
Острое заболевание преимущественно детского возраста, характеризующееся метаболической энцефалопатией и жировой дистрофией внутренних органов, обычно развивающееся у реконвалесцентов после вирусных инфекций. Синдром описан R.D.K. Reye и соавт. в 1963 г. Заболевание распространено повсеместно, но чаще встречается в США и Таиланде, реже в Канаде и Великобритании; в Европе — чаще в Чехословакии. Распространенность 3,5—10 случаев на 100 000 населения [Plauth M., 1984]. Синдром с одинаковой частотой наблюдается у мальчиков и девочек. Из описанных случаев 33% составляли дети в возрасте первого года жизни, 14% — в возрасте 12—27 мес, 53% — в возрасте 3—14 лет. Заболевание более тяжело протекает у новорожденных, дети до 2-летнего возраста выживают редко [Алажилль Д., Одъевр М., 1982]. Летальность в настоящее время снижена до 10—40% [Тгаппег D. A., 1984]. У взрослых синдром встречается редко.



Выделяют эпидемическую и эндемическую форму синдрома. Связь его с предшествующими хроническими заболеваниями не улавливается. Как правило, продромальная фаза синдрома Рейе имеет характер вирусной инфекции. Установлена связь синдрома с ветряной оспой, группой вирусов герпеса, вирусами гриппа типа В, предполагается участие вируса гриппа типа А2, Коксаки вируса, вирусов парагриппа, краснухи, ЕСНО-вируса, аденовируса типа 3, цитомегаловируса. Ряд лекарственных и токсических веществ также считаются возможной причиной синдрома Рейе — препараты салициловой кислоты, тетрациклин, варфарин, афлатоксин, гипоглицин (токсин неочищенного плода дерева аки), токсин гриба поганки. Предполагают [Конн Г. О., Либертал М. М., 1983], что патогенез синдрома включает острое нарушение функции митохондрий в результате угнетения вирусами или токсинами активности митохондриальных ферментов цикла мочевины — орнитинкарбамилтрансферазы и (или) карбамилфосфатсинтетазы. Полагают, что с повреждением ферментов нарушается транспорт орнитина из цитоплазмы в митохондрии с последующей орнитинемией и гипераммониемией, что приводит к развитию острой энцефалопатии и нарушению дыхания. Повреждение митохондрий сопровождается и нарушением цикла Кребса. Жировую дистрофию органов связывают с нарушением метаболизма мочевины и с повреждением мембран митохондрий. У детей с синдромом Рейе обнаружен дефицит орнитинкарбамилтрансферазы и карбамилфосфатсинтетазы [Brown T. et al., 1974; Thaler M. et al., 1976]. Предполагают существование субпопуляций людей с генетически обусловленной незначительно выраженной врожденной недостаточностью названных ферментов цикла мочевины, которые оказываются чрезвычайно чувствительными к воздействию вирусов и токсинов.

Характерными и постоянными клиническими признаками синдрома являются неукротимая обильная рвота, судороги, спутанность сознания, большое глубокое дыхание, кома, гепатомегалия, гипертермия, гипераммониемия — в 2—10 раз и больше превышающая норму, непропорционально высокая по сравнению с другими функциональными тестами печени. Заболевание протекает без желтухи. Причиной смерти больных является отек мозга и повышение внутричерепного давления.

Морфологические проявления синдрома характерны и постоянны. Печень всегда увеличена, желтого цвета с диффузной тотальной жировой дистрофией гепатоцитов, возникающей с первых часов заболевания в сочетании с обеднением печени гликогеном; возможны клеточные инфильтраты в строме и некрозы гепатоцитов [Plauth M., 1984]. Типична жировая дистрофия эпителия извитых канальцев почек, кардиомиоцитов, скелетных мышц, поджелудочной железы (рис. 105). В мозге выявляют отек, эозинофильную дистрофию нейронов. Характерным, но неспецифическим признаком является изменение митохондрий в гепатоцитах [Partin I. C., 1971], в клетках головного



105. Синдром Рейе.

а — диффузный стеатоз печени с некрозом отдельных гепатоцитов (окраска суданом III.  $\times 260$ ); б — диффузная жировая дистрофия кардиомиоцитов (окраска суданом III.  $\times 650$ ); в — жировая дистрофия эпителия извитых канальцев почки (окраска суданом III.  $\times 260$ ).

мозга [Haller I. S., 1975], кардиомиоцитах [Brown R. E. et al., 1971]. Митохондрии выглядят увеличенными, деформированными, амебообразными, плотные тела внутри митохондрий отсутствуют.

При прогрессировании процесса идет дальнейшее набухание митохондрий и разрывается наружная мембрана. У выживших больных амебообразных митохондрий не обнаруживают, появляются новые маленькие сферические митохондрии с нормальным матриксом и плотными телами внутри. Обнаружена также пролиферация эндоплазматической сети и потеря липопротеидов мембранами пластинчатого комплекса. В настоящее время своевременно начатая адекватная интенсивная терапия дает хорошие результаты, однако возможны неврологические осложнения и рецидивы.

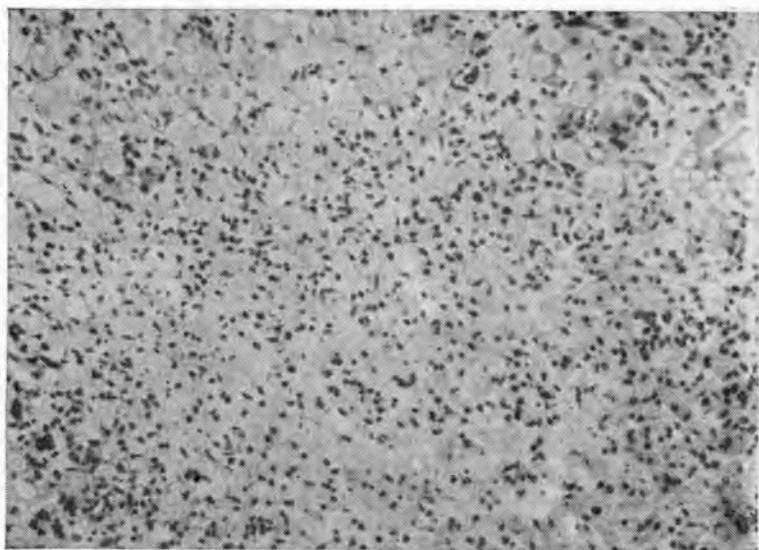
## Токсические и лекарственные гепатопатии

Токсические и лекарственные повреждения печени могут быть разделены на две группы: 1) предвидимые гепатопатии (предсказуемые); 2) непредвидимые гепатопатии (непредсказуемые) (по предложению Международной группы морфологов-гепатологов, 1974).

**Предвидимые гепатопатии** вызываются токсическими веществами промышленного и растительного происхождения, так называемыми гепатотропными ядами. Эти вещества вызывают однотипные повреждения печени у всех больных, получивших препарат в определенной дозе и в условиях эксперимента. У детей встречаются отравления химическими гепатотропными агентами, применяемыми в быту, и отравления природными гепатотропными ядами, к которым относятся: а) фаллоидин и фаллоин, содержащиеся в грибах строчках; б)  $\beta$ -аманитин, содержащийся в бледной поганке; в) алкалоиды гелиотрин и лизокарпин, содержащиеся в семенах сорняка гелиотропа опушенноплодного. Отравления грибами возможны повсеместно, отравления ядом гелиотропа чаще встречаются в Средней Азии, где произрастает это растение.

**Непредвидимые гепатопатии** вызываются преимущественно лекарственными препаратами только у некоторых индивидуумов, не вызывая никаких изменений в печени у подавляющего большинства лиц. Этот эффект не зависит от дозы, выявляется после скрытого периода различной продолжительности, не воспроизводится в эксперименте. Известен ряд препаратов, которые в определенных условиях в терапевтических дозах либо при превышении дозы могут оказывать повреждающее действие на печень. К ним относятся некоторые противотуберкулезные (ПАСК, тубазид, стрептомицин), психотропные (аминазин, мепробамат, мелипрамин, амитриптилин и др.), противовоспалительные (ацетилсалициловая кислота, бутадиион, парацетамол), гормональные, наркотические (фторотан, гексенал), противоопухолевые (6-меркаптопурин, метотрексат) средства, сульфаниламиды, некоторые антибиотики (пенициллин, эритромицин, тетрациклин и др.).

Механизм действия токсических и лекарственных веществ полностью не установлен. Возможно прямое воздействие токсических веществ и их метаболитов на гепатоциты с деструкцией мембран ультраструктур. Такое действие оказывают четыреххлористый углерод, фуросемид. Непрямое действие агентов осуществляется путем избирательного повреждения тех или иных ферментов внутриклеточного метаболизма. Так, тетрациклин в больших дозах ингибирует обмен липидов, некоторые стероидные препараты и антибиотики блокируют механизмы захвата, конъюгации и экскреции билирубина, эметин нарушает синтез белков. Вместе с тем некоторые лекарства могут избирательно индуцировать образование тех или иных ферментов, нарушая



106. Центролобулярный некроз гепатоцитов на фоне стеатоза при токсической гепатопатии (отравление грибами). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ .

тем самым метаболическое равновесие в клетке. Таким свойством, например, обладает фенобарбитал в отношении ферментов, связанных с цитохромом P450 [Алажилль Д., Одъевр М., 1982]. В механизме непредвидимых повреждений лекарственными веществами определенная роль отводится реакциям гиперчувствительности, допускается аутоиммунный характер лекарственных повреждений печени [Klatskin G., 1975]. Такие механизмы имеют место при повреждении печени аминазином, мерказолилом и другими препаратами. Характер повреждения в каждом конкретном случае, очевидно, многофакторный.

Морфологические изменения в печени при токсических и лекарственных гепатопатиях представлены стеатозом, некрозами, холестазами; иногда эти изменения идентичны изменениям при известных нозологических формах болезней печени, что затрудняет дифференциальный диагноз, особенно при изучении пункционных биопсий.

По преобладанию морфологических изменений в печени выделяют гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные гепатопатии.

Гепатоцеллюлярные формы по клинической и морфологической картине напоминают вирусный гепатит и называются иногда токсическим гепатитом. Такой характер имеет поражение печени при воздействии токсина бледной поганки, фторотана (рис. 106); процесс сопровождается массивным не-

крозом, выраженной клеточной инфильтрацией и в 50% случаев приводит к печеночной недостаточности с летальным исходом. Тяжелые повреждения печени с центролобулярными либо массивными некрозами дают тубазид, депрессан, возможен цитолиз при воздействии ацетилсалициловой кислоты. Центролобулярные некрозы могут принимать геморрагический характер в результате повреждения сосудов. Токсическим некрозам, как правило, предшествует жировая дистрофия гепатоцитов. При некоторых воздействиях превалирующим процессом является стеатоз; так, мелкокапельная жировая дистрофия, начинающаяся с центральных отделов долек, чрезвычайно характерна для тетрациклиновой гепатопатии. В случаях, когда гепатопатия сопровождается реакциями гиперчувствительности, в печени обнаруживают эозинофильные инфильтраты и гранулемы (при повреждении сульфаниламидами, фторотаном, милуридом, пенициллином). Медикаментозно-аллергические гранулемы считаются одним из проявлений генерализованной иммунной реакции. Гранулемы имеют характер эпителиоидно-клеточных, располагаются внутри долек на месте некротизированных гепатоцитов и в портальных трактах. Наличие в инфильтратах и гранулемах эозинофилов в сочетании с матово-стекловидными гепатоцитами в центре долек, не содержащими антигена вируса гепатита В, рассматривается как морфологический синдром лекарственного поражения печени [Логинов А. С., Аруин Л. И., 1985; Алажилль Д., Одъевр М., 1982; Thaler H., 1982].

Ряд морфологических признаков помогает провести дифференциальный диагноз между лекарственным и вирусным гепатитом. О лекарственном поражении свидетельствуют: 1) выраженные признаки воспаления и некрозы гепатоцитов при относительно хорошем общем состоянии больных и незначительных биохимических отклонениях; 2) жировая дистрофия на фоне гепатита; 3) гранулемы при отсутствии другой причины; 4) большое количество эозинофилов в инфильтратах без паразитарной инвазии; 5) перипортальный холестаз в ранней стадии болезни; 6) матово-стекловидные гепатоциты, в которых не выявляется антиген вируса гепатита В; 7) центролобулярные некрозы [Алажилль Д., Одъевр М., 1982; Bianchi L., 1983].

Лекарственные гепатиты чаще всего заканчиваются благоприятно, однако иногда наблюдается переход в хронические формы и цирроз печени. Летальные исходы возможны при лекарственных гепатитах, вызванных фторотаном, ипразидом, тетрациклином, атофаном. Токсические гепатиты при отравлении грибами у детей в 40—50% кончаются летально, у остальных формируется цирроз. Довольно часто формируется цирроз и в исходе токсического гепатита при отравлении семенами гелиотропа.

Холестатические формы гепатопатий — наиболее часто встречающиеся лекарственные поражения печени. Происхождение лекарственного холестаза связывают с нарушением транспорта билирубина в гепатоцитах и поражением канальцев,

в которых формируются желчные тромбы. А. Ф. Блюгер и соавт. (1975) считают, что лекарственные холестазаы возникают у лиц с генетически обусловленной неполноценностью системы метаболизма холестерина и стероидов; не случайно иногда эта патология имеет семейный характер. Холестаз носит характер необструктивного, интралобулярного. По данным О. Я. Карташовой и Л. А. Максимовой (1979), для медикаментозных поражений более характерна внутриклеточная форма холестаза, чем внутриканальцевая. Микроскопически определяются гранулы билирубина в гепатоцитах и звездчатых эндотелиоцитах, а также желчные тромбы. Холестазаы начинаются в центре долек, позже могут распространяться и на перипортальные зоны. Встречаются простые («чистые») холестазаы (например, при воздействии стероидных гормонов) и осложненные с воспалительной инфильтрацией портальных трактов (например, при воздействии психотропных препаратов); инфильтраты обычно содержат много эозинофилов. При тяжелых формах возможны так называемые желчные инфаркты.

Холестатическую форму гепатопатий, кроме упомянутых выше препаратов, могут вызывать применяемые в педиатрии нитрофураны, финлепсин, диазепам, имуран, эритромицин [Алажилль Д., Одъевр М., 1982].

Хронический лекарственный холестаз иногда клинически и морфологически напоминает первичный билиарный цирроз. Однако при лекарственном поражении деструктивный холангит и воспалительные инфильтраты менее выражены [Shener P., 1973]. Отсутствие гиперплазии и гипертрофии звездчатых эндотелиоцитов и значительное количество эозинофилов в инфильтратах помогает отличить лекарственные поражения от холестатического вирусного гепатита [Isha K.K.G. et al., 1972].

Течение холестатических гепатопатий обычно благоприятное, при отмене препарата наступает полное выздоровление. Описывают отдельные случаи билиарного цирроза печени у взрослых при длительном применении метилтестостерона.

### **Острый массивный некроз печени**

Поражение печени, характеризующееся тотальным и субтотальным некрозом гепатоцитов.

Причиной острого массивного некроза печени у детей могут быть экзогенные (см. «Токсические и лекарственные гепатопатии») и эндогенные (тиреотоксикоз, различные виды шока и др.) влияния. Острый массивный некроз печени может быть формой вирусного гепатита.

В патогенезе имеет значение прямое и опосредованное действие агента на гепатоциты, иммунные реакции гиперчувствительности, индивидуальные особенности организма.

Клиническая картина болезни складывается из симптомов печеночной недостаточности с выраженной желтухой и геморра-

гическим синдромом. В начале болезни печень может быть несколько увеличена, желтого (охряно-желтого) цвета. Далее (через 3—4 дня) следует прогрессирующее уменьшение печени в 2 раза и более, орган становится чрезвычайно дряблым, капсула морщинистой, цвет глинистым. В первые дни болезни наблюдается жировая дистрофия гепатоцитов, которой не бывает только при вирусном гепатите; дистрофия начинается в центре долек и распространяется на периферию. Далее следует тотальный или субтотальный некроз паренхимы и аутолиз с образованием детрита. Следующие за этим резорбция и фагоцитоз детрита протекают на фоне расширенных синусоидов и оголенного набухшего ретикулярного остова. В опустошенные дольки происходят кровоизлияния, печень имеет пестрый желто-красный или просто красный цвет. Смерть больных наступает обычно от печеночной недостаточности в первые две недели болезни. При острых формах с субтотальным некрозом сохраняются гепатоциты на периферии долек, где бывает видна начинающаяся регенерация. Формы с хроническим течением встречаются редко. Для них характерно сочетание ярко выраженной регенерации с признаками острых проявлений болезни (рецидивов); в исходе формируется постнекротический цирроз.

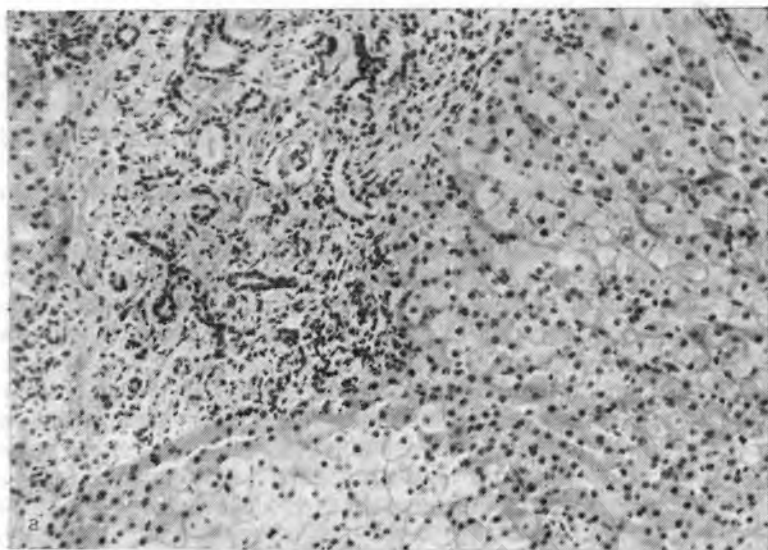
Острый массивный некроз печени сопровождается острой гиперплазией селезенки и лимфатических узлов ворот печени, тяжелыми дистрофическими процессами и некрозами в миокарде, нейронах головного мозга, в поджелудочной железе и особенно в почках. Некроз эпителия извитых канальцев почек может быть причиной почечной недостаточности.

### **Врожденный фиброз печени**

(Синонимы: фиброкистозная болезнь печени, билиарный фиброангиоматоз, билиарный фиброаденоматоз, фиброангиоаденоматоз печени, фиброхолангиоматоз, кистозный фиброаденоматоз печени, врожденная гиперплазия внутрипеченочных желчных протоков).

Врожденный фиброз печени — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит внутриутробное нарушение морфогенеза (дисплазия) внутрипеченочных желчных ходов, внутрипеченочных ветвей воротной вены в сочетании с портальным фиброзом. В 50—70% наблюдений одновременно имеет место микрокистоз почек [Ghishan F. et al., 1981].

Печень, как правило, увеличена, плотная, с гладкой поверхностью. На поверхности и разрезе печени виден характерный беловато-серый рисунок, придающий поверхности мраморный вид или вид «географической карты». Микроскопически — соединяющиеся друг с другом расширенные фиброзные портальные поля с типичной для этой патологии четкой границей долек и сохранением пограничного слоя гепатоцитов. В пор-



**107.** Врожденный фиброз печени.

а — расширенные фиброзные портальные поля с многочисленными желчными протоками, четкая граница долек. (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 260$ ); б — выраженное причудливое разрастание желчных протоков (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 75$ ).

тальных полях расположены расширенные, деформированные многочисленные желчные протоки, выстланные кубическим либо цилиндрическим эпителием в один или несколько рядов (рис. 107, а). Просвет протоков либо пуст, либо содержит желчь без признаков холестаза. Архитектура долек сохранена, нет признаков повреждения гепатоцитов, отсутствуют узлы регене-



рации. Портальные поля свободны от клеточных инфильтратов. В части случаев доказаны аномалия расположения в печени больших и малых ветвей воротной вены, их удвоение, изменение калибра, иногда уменьшение количества разветвлений [Odievge M. et al., 1977]. Эти признаки характерны для данной патологии и имеют диагностическое значение.

В некоторых случаях наблюдается особенно обильное и причудливое разрастание желчных протоков, образующих сеть из переплетающихся анастомозирующих желчных ходов, часть из которых приобретает солидное строение (рис. 107, б).

Выделяют три клинические формы заболевания: а) с портальной гипертензией; б) с холангитом (синдром Кароли); в) смешанную.

**Форма с портальной гипертензией** встречается наиболее часто. Гипертензия в одной трети случаев появляется в возрасте до 7 лет, описана портальная гипертензия у грудного ребенка [Ghishan F. K. et al., 1981]. Гипертензию связывают с фиброзом, который создает пресинусоидальный блок, и дисплазией ветвей воротной вены. Характерны кровотечения вследствие разрыва расширенных вен пищевода, что бывает обычно в возрасте старше 5 лет; возможна спленомегалия. Кровотечения менее тяжелые, чем при циррозе печени, однако являются наиболее часто причиной смерти детей. Пункционная биопсия иногда оказывается малоинформативной из-за небольшого размера полученного фрагмента печени. Прогноз чаще благоприятный, при летальных исходах причиной смерти, кроме кровотечений, может быть почечная недостаточность; возможен рак из эпителия желчных протоков.

**Форма с холангитом** характеризуется тяжелыми рецидивирующими инфекциями желчных путей, в расширенных желчных ходах скапливается гной, возможно образование абсцессов. Это осложнение и является причиной смерти. Эта форма заболевания иногда сопровождается холелитиазом.

В редких случаях латентно протекающий врожденный фиброз печени клинически проявляется только в зрелом и пожилом возрасте.

## **Цирроз печени**

Хроническое прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит диффузная структурная перестройка органа в связи с гибелью гепатоцитов, избыточным образованием волокнистой соединительной ткани и формированием узлов регенерирующей паренхимы.

Принятые в настоящее время классификации цирроза основаны на морфологии, морфогенезе, клинике, этиологии; предпочтение отдается этиологической классификации.

Морфологические виды цирроза следующие: 1) мелкоузловой, при котором печень равномерно сморщена, узлы регенера-

ции почти одинакового размера (1—3 мм в диаметре), соответствуют одной дольке, соединительнотканые септы узкие, почти одинаковой длины; 2) крупноузловой, при котором печень сморщена неравномерно, иногда значительно деформирована, узлы регенерации имеют различные размеры (до 5 см в диаметре), часто являются мультилобулярными, соединительнотканые септы широкие; 3) смешанный.

Морфогенетические типы цирроза следующие: 1) постнекротический, в основе формирования которого лежит массивный некроз паренхимы с коллапсом стромы, обычно этот цирроз имеет характер крупноузлового; б) портальный (септальный), развивающийся вследствие вклинивания инфильтратов и фиброзных септ в дольку, обычно имеет характер мелкоузлового; в) билиарный, в основе которого лежит патологический процесс в желчных путях, морфогенетически сходен с портальным, обычно имеет характер мелкоузлового.

Эта классификация условна и типы цирроза нестабильны, поскольку понятия постнекротический, портальный, билиарный характеризуют лишь общие пути развития цирроза [Логинов А. С., Аруин Л. И., 1985].

Различают следующие основные этиологические виды циррозов печени у детей.

**Инфекционный цирроз.** Основной причиной заболевания является вирусный гепатит В, на долю которого приходится 75—90% всех циррозов у детей. У детей связь цирроза с вирусным гепатитом особенно демонстративна, так как у них отсутствуют другие циррозогенные факторы, характерные для взрослых (алкоголь, промышленные интоксикации). Циррозу обычно предшествует хронический активный гепатит (ХАГ) или гепатит с острым или подострым массивным некрозом. При ХАГ обычно формируется цирроз типа портального (25% от всех вирусных циррозов) спустя 7 мес—4 года от начала заболевания [Potter E. et al., 1976]. При ХАГ с выраженной активностью и центрлобулярными некрозами в морфогенез включается развитие склероза после коллапса и сроки формирования цирроза уменьшаются. В исходе острого массивного некроза формируется постнекротический цирроз (75% от всех вирусных циррозов), сроки развития 3—4 мес. Цирроз, развивающийся у детей после плазмоклеточного гепатита, называется активным ювенильным циррозом. Наблюдается чаще у девочек в период полового созревания, может быть семейным, в этом случае встречается и у детей младшего возраста [Roschlau G., 1974]. У детей раннего возраста в исходе фетального вирусного гепатита цирроз чаще носит характер постнекротического и развивается в сроки 7—28 мес от начала заболевания [Ogcel L. et al., 1972], иногда через 3—4 мес [Алажилль Д., Одъевр М., 1982]. Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный, в редких случаях удается добиться стабилизации процесса.

Формирование цирроза возможно и в исходе гепатитов при

цитомегаловирусной, герпетической, Коксаки-инфекции, врожденном сифилисе (см. 2-й том).

**Первичный билиарный цирроз** развивается вследствие хронического деструктивного негнойного холангита; у детей встречается исключительно редко.

**Вторичный билиарный цирроз** развивается при вне- и внутрипеченочной обструкции желчных ходов. Внепеченочную обструкцию чаще всего дают атрезия и гипоплазия внепеченочных желчных ходов. Печень сначала равномерно увеличена, зеленого или желтого цвета, поверхность органа долго (до 5 мес) остается гладкой, затем становится бугристой. Дольковая архитектура сохраняется 3—4 мес, после чего ход большинства трабекул нарушается в результате внутريدолькового фиброза. Характерны для этого вида обструкции резко выраженный холестаз и пролиферация холангиол, желчные тромбы особенно многочисленны в центрах долек. Иногда наблюдается накопление желчного пигмента в гепатоцитах и звездчатых эндотелиоцитах. На периферии долек возможны апоплексии желчи и некрозы паренхимы. В грудном возрасте не исключается гигантоклеточная трансформация гепатоцитов. В стадии сформировавшегося цирроза холестазы распространяются на всю дольку, выражен концентрический перидуктальный фиброз. При устранении причины на ранних стадиях развития цирроза процесс обратим.

Внутрипеченочная обструкция наблюдается при атрезии внутрипеченочных путей, при тяжелом внутрипеченочном семейном холестазе (болезни Байлера), при дефиците  $\alpha$ -1-антитрипсина и муковисцидозе. Атрезия внутрипеченочных желчных путей (синонимы — гипоплазия внутрипеченочных желчных каналов, дуктулярная гипоплазия и др.) может быть синдромной и изолированной. При синдромной гипоплазии уменьшено число портальных трактов и количество желчных протоков в них, вплоть до полного отсутствия, имеется умеренный фиброз. Цирроз развивается не во всех случаях. При изолированной дуктулярной гипоплазии, кроме уменьшения или отсутствия междольковых желчных протоков и портального фиброза, очень часто встречаются клеточная инфильтрация портальных трактов и гигантские клетки в паренхиме (преимущественно у детей грудного возраста), что заставляет предполагать инфекционную природу изолированной дуктулярной гипоплазии (краснуха, вирусный гепатит) [Алажилль Д. и Одъевр М., 1982]. Эта форма протекает тяжело, часто с развитием цирроза и печеночной недостаточности.

Болезнь Байлера (синонимы: фатальный семейный внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий семейный холестатический некроз) — редкое заболевание, наследуемое по ауто-сомно-рецессивному типу. Характеризуется нарушением секреции билирубина и желчных кислот. Изменения нетипичны, включают распространенный портальный фиброз с клеточной

инфильтрацией, выраженный внутридольковый фиброз, пролиферацию протоков. В процессе прогрессирования возможно формирование билиарного цирроза. Смерть наступает в возрасте 2—15 лет от печеночной недостаточности либо от кровотечения из расширенных венозных коллатералей.

При вторичном билиарном циррозе печень обычно зеленого цвета, сморщена равномерно, цирроз имеет характер мелкоузлового, но в некоторых случаях деформация настолько выражена, что можно говорить о крупноузловом циррозе. Цирроз формируется в течение 1—10 мес [Блюгер А. Ф., 1975; Roschlau G., 1978]. Нарушение оттока желчи при билиарных циррозах располагает к инфицированию желчных путей и развитию воспалительного процесса, что ускоряет формирование цирроза.

Особой формой билиарного цирроза является цирроз при муковисцидозе (см. выше). Причиной холестаза являются аморфные эозинофильные образования (конкременты), находящиеся в расширенных внутривнутрипеченочных желчных протоках. Процесс в печени развивается медленнее, чем в поджелудочной железе, поэтому цирроз такого типа наблюдается чаще у детей старшего возраста [Рачинский С. В. и др., 1974; Roschlau G., 1978].

**Метаболические циррозы.** В эту группу входят циррозы при наследственных нарушениях обмена веществ у детей, которые G. Roschlau (1978) делит на три группы: а) цирроз грудных детей — при галактоземии, фруктоземии, тирозинемии (см. выше и гл. «Болезни обмена»), развивающийся очень быстро — в первые недели и месяцы жизни; б) цирроз раннего детского возраста — при гликогенозе IV типа; в) цирроз подростков — при болезни Вильсона—Коновалова и при гемохроматозе. Дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина сопровождается циррозом только у части больных и определенной связи с возрастом не имеет. Кроме того, возможно развитие метаболического цирроза при муковисцидозе, абеталипопротеинемии, талассемии, мукополисахаридозе.

Метаболические циррозы обычно развиваются на фоне стеатоза печени и портального фиброза, что является характерными морфологическими признаками обменных заболеваний. Прогрессирование процесса сопровождается некрозами гепатоцитов, холестазами, дальнейшим разрастанием соединительной ткани с формированием цирроза.

Цирроз при болезни Вильсона—Коновалова является ферментопатией, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу. В печени, головном мозге, почках, роговице и в других органах наблюдается повышенное отложение меди вследствие аномалии белка, связывающего медь. У детей наблюдаются чисто печеночные формы болезни с развитием цирроза. Симптомы заболевания появляются в детском или юношеском возрасте (6—15 лет). Показано, что у этих больных в гепатоцитах белок металлотионеин, связывающий медь, имеет к ней

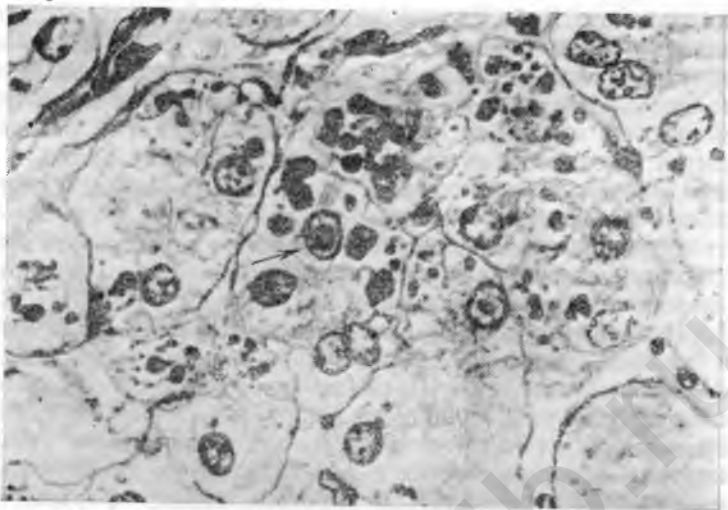
повышенное содержание, концентрация меди в гепатоцитах возрастает в 20—25 раз [Goldfischer S. et al., 1980], при этом подавляется экскреция меди с желчью и связь с церулоплазмином, который транспортирует медь в кровь [Коп Р. М., Рот К. С., 1986]. Гистологически в гепатоцитах наблюдается жировая дистрофия, накопление в цитоплазме липофусциноподобного пигмента, в ядрах — гликогена. Гистохимически в гепатоцитах определяется медь. Наблюдаемая иногда отрицательная реакция на медь в ранних стадиях болезни обусловлена диффузным распределением меди в гепатоцитах. Позже наступает некроз гепатоцитов на периферии долек с образованием причудливых пустот в ядрах. Разрастание соединительной ткани в органе идет перилобулярно. Воспалительные инфильтраты в строме иногда напоминают картину хронического активного гепатита. Цирроз обычно носит характер мелкоузлового. Длительность заболеваний без специального лечения составляет 1—12 лет.

Цирроз при дефиците  $\alpha$ -1-антитрипсина (ААТ). Дефицит ААТ обусловлен генетическим дефектом и встречается у одного из 1500—4000 новорожденных [Burke Y. et al., 1976]. Существует около 20 фенотипов ААТ, с поражением печени и легких сочетается аллель Piz.

Патология обмена сводится к нарушению связи ААТ с сиаловыми кислотами, что препятствует нормальному транспорту ААТ из гепатоцитов в кровь и приводит к накоплению его в цитоплазме. Генез печеночных нарушений неясен. Предполагается, что при дефиците ААТ разрушение гепатоцитов возникает в результате снижения ингибиции протеаз, которая в норме осуществляется ААТ [Merkel K.H.H. et al., 1982].

Н. Sharp и соавт. в 1969 г. констатировали связь цирроза с дефицитом ААТ, однако цирроз развивается только у некоторых больных детей. Иногда дефицит ААТ сочетается с гипоплазией желчных ходов.

Клинические признаки могут появляться у детей в неонатальном периоде в виде длительной холестатической желтухи, гепато- и спленомегалии, высокого уровня сывороточных трансаминаз. Диагностическим морфологическим признаком этого состояния является присутствие в цитоплазме гепатоцитов ШИК-позитивных диастазорезистентных отложений в виде крупных или узловатых глобул, обнаруживаемых с большим постоянством преимущественно в перипортальных полях уже в ранние сроки заболевания (рис. 108). Глобулы имеют размеры 1—40 мкм, число их в отдельных гепатоцитах колеблется от одной глобулы до 20 маленьких. При окраске гематоксилином и эозином глобулы имеют вид ацидофильных гиалиноподобных образований; иногда отложения имеют характер крупнозернистых серо-коричневых включений с отрицательной реакцией на железо. При электронно-микроскопическом исследовании субстрат накопления определяется в эндоплазматической сети. Иммуноморфологические исследования подтверждают его при-



108. Накопление ШИК-позитивного вещества (показано стрелкой) в гепатоцитах при дефиците  $\alpha_1$ -антитрипсина (по М. Nadchouel, 1976). ШИК-реакция.  $\times 875$ .

надлежность к ААТ. Иногда ААТ накапливается в портальных гистиоцитах и в звездчатых эндотелиоцитах. Для ранней стадии характерен интрацеллюлярный и интралобулярный холестаз, иногда некроз глобулосодержащих гепатоцитов, небольшие клеточные инфильтраты в портальных трактах. Позже появляется незначительный портальный фиброз, иногда гигантоклеточная трансформация гепатоцитов и образование ацинозных структур. В одних случаях возможно полное выздоровление, в других — процесс прогрессирует, морфологически определяются стеатоз, вакуолизация ядер, значительный портальный фиброз с пролиферацией протоков, желчные тромбы, внутридольковый фиброз и, наконец, цирроз микро- либо макронодулярного типа [Nadchouel M. et al., 1976]. Цирроз формируется в различные возрастные периоды, включая первый год жизни (семейный младенческий цирроз). Смерть детей может наступить в любом возрасте при явлениях печеночной недостаточности либо вследствие кровотечения из вен пищевода. Цирроз может быть выявлен неожиданно у детей более старшего возраста.

Цирроз при первичном (наследственном) гемохроматозе развивается в течение нескольких десятков лет, у детей встречается в виде исключения на втором десятилетии жизни [Roschlaу G., 1978].

При этом редком заболевании, наследуемом по рецессивному типу, вследствие дефекта ферментных систем, обеспечивающих всасывание железа в тонкой кишке, резко повышена абсорбция пищевого железа, которое накапливается в печени и

других органах. Заболевание чаще встречается у мальчиков. Накопление железа начинается с рождения, содержание его в печени увеличивается в 25—100 раз; увеличивается также количество депонирующего его ферритина. Печень макроскопически имеет ржавый цвет. Гемосидерин в виде зернистых включений находится в гепатоцитах периферических отделов долек, в макрофагах портальных трактов, в эндотелии сосудов портальных трактов: в звездчатых эндотелиоцитах пигмента мало (в отличие от вторичного гемохроматоза). В гепатоцитах центра долек определяется липофусцин. Депонированное железо в нормальном метаболизме не участвует [Логинов А. С., Аруин Л. И., 1985]. Дистрофия и некроз гепатоцитов незначительны. Цирроз имеет характер мелкоузлового с довольно широкими соединительнотканными септами. В отдельных случаях возможно обратное развитие уже начавшегося цирроза [Jeong M. L., 1982].

При вторичном гемохроматозе (при анемиях) гемосидерин обнаруживается в гепатоцитах, но особенно много его содержится в звездчатых эндотелиоцитах; формирования цирроза не установлено [Блюгер А. Ф., 1975; Potter E. et al., 1976].

**Токсический цирроз** развивается в исходе токсических и лекарственных гепатопатий (гепатитов). У детей заболевание чаще является следствием отравлений природными гепатотропными ядами, содержащимися в некоторых грибах и растениях (см. «Токсические и лекарственные гепатопатии»). В этих случаях цирроз формируется на фоне острых массивных и субмассивных некрозов печени с предшествующей жировой дистрофией гепатоцитов или на фоне хронического агрессивного токсического (или лекарственного) гепатита. Цирроз чаще принимает характер постнекротического с узлами регенерации разных размеров. Характерных морфологических признаков цирроза не имеет. Микроскопически в печени наряду с цирротическими изменениями выявляют белковую, жировую дистрофию, некрозы гепатоцитов, иногда холестазы, в строуме лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью эозинофилов, иногда плазматических клеток и сегментоядерных лейкоцитов. Выраженность инфильтратов зависит от длительности процесса.

**Застойный цирроз.** Облитерирующий флебит главных печеночных вен (болезнь Бадда—Киари) как причина цирроза печени у детей встречается чрезвычайно редко. Другой формой застойного цирроза у детей может быть цирроз при так называемой веноокклюзионной болезни, сопровождающейся облитерацией центральных и сублобулярных вен. Болезнь, описанная как эндемическая на Ямайке, связана с употреблением в виде чая растительного гепатотропного алкалоида пирролизидина. Подобные изменения в печени были обнаружены у лиц, употреблявших другие растительные алкалоиды (в частности гелиотроп), при рентгеновском облучении, влиянии цитостатиков, иммунодепрессантов и др. Как отравление заболевание чаще кон-

статируется у детей 1—6 лет в странах Ближнего Востока, Африки, в Австралии; в нашей стране — в местах произрастания гелиотропа опушенноплодного (Средняя Азия, Закавказье). Патогенез заболевания неясен. Полагают, что токсические вещества разрушают паренхиму центра долек с последующим повреждением вен и блокадой синусоидов.

Заболевание начинается остро — появляются боли в животе, гепатомегалия, асцит, иногда желтуха. Печень увеличена, на разрезе имеет грубый мускатный рисунок. Микроскопически — резкое полнокровие синусоидов центра долек («болота»), некроз гепатоцитов, иногда массивный, отек субэндотелиальных слоев вен, иногда тромбоз, пролапс гепатоцитов через поврежденную стенку центральных вен в субинтимальный слой и просвет вен. Возможно выздоровление, что наблюдается у  $\frac{1}{3}$  больных; другая  $\frac{1}{3}$  больных погибает в острой стадии от печеночной недостаточности [Блюгер А. Ф., 1975]; у остальных наступают повторные окклюзии, фиброз стенки вен с потерей ее структуры и централобулярный фиброз. Архитектоника долек долго не нарушается. В дальнейшем возможны образование септ, соединяющих порталные тракты с центральными венами, узловая регенерация паренхимы и формирование цирроза, протекающего с порталной гипертензией [Шабалов Н. П., 1979; Подымова С. Д., 1984; Алажилль Д., Одъевр М., 1982; Weitz H. et al., 1982].

**Индийский детский цирроз.** Полагают, что это наследственное заболевание, более чем в 39% семейное; чаще поражаются сиблинги, мальчики. Встречается только в Индии, Бирме, Бангладеш, Шри Ланке. Манифестирует обычно в раннем детском возрасте — появляются боли в животе, диарея, желтуха, гепатоспленомегалия. Гистологически на фоне альтеративных изменений гепатоцитов выявляются стелющийся перичеселлюлярный фиброз с недостаточной регенерацией гепатоцитов, тельца Маллори, накопление в гепатоцитах меди [Klass H. J. et al., 1980; Mehrotra R., 1981].



# ОГЛАВЛЕНИЕ

От авторов	3
Предисловие ко второму изданию	4
Особенности общих патологических процессов. <i>Т. Е. Ивановская</i>	6
<b>Часть I</b>	
<b>ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРЕ- И ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА</b>	
Глава 1. Патологические процессы пренатального периода. <i>Г. И. Лазюк</i>	22
Общие данные о патологических процессах пренатального периода	22
Номенклатура патологических состояний в тератологии и классификация врожденных пороков развития	24
Неразделившиеся (сращенные) двойни	82
Синдромы, обусловленные тератогенными факторами	82
Глава 2. Пренатальные инфекции. <i>Т. Е. Ивановская</i>	86
Глава 3. Патология последа. <i>А. П. Милованов</i>	102
Глава 4. Перинатальная патология. <i>П. С. Гуревич</i>	124
Нарушения роста и развития новорожденного (плода)	124
Асфиксические (гипоксические) состояния. Классификация	126
Асфиксия плода	127
Асфиксия новорожденного. <i>А. Ф. Сорокин</i>	133
Расстройства кровообращения центральной нервной системы в перинатальном периоде. <i>В. В. Власюк, В. П. Туманов</i>	139
Родовая травма	159
Гемолитические заболевания	166
Желтухи новорожденных. Классификация	187
Геморрагические заболевания новорожденных	192
Инфекционные заболевания новорожденных. <i>А. С. Еремеева</i>	200
Пневмонии новорожденных. <i>А. Ф. Сорокин</i>	207
Осложнения при терапии и реанимации новорожденных. <i>А. С. Еремеева, Н. А. Чернявская</i>	211
<b>Часть II</b>	
<b>ПАТОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА</b>	
Глава 1. Опухоли детского возраста. <i>Т. Е. Ивановская</i>	228
Частота различных видов опухолей у детей	229
Особенности злокачественного опухолевого роста у детей	237
Классификация опухолей	238
Частные формы опухолей	240
Глава 2. Гемобластозы. <i>Т. Е. Ивановская</i>	280
Глава 3. Болезни сердечно-сосудистой системы. <i>А. Г. Талалаев, В. С. Калинин</i>	304
Глава 4. Болезни органов дыхания. <i>А. А. Биркун</i>	324
Хроническая пневмония	324
Респираторные заболевания аллергического генеза	334
Редко встречающиеся заболевания легких	338
Глава 5. Болезни органов пищеварения	345
Болезни желудочно-кишечного тракта. <i>А. Г. Талалаев, А. А. Биркун</i>	345
Болезни поджелудочной железы	359
Болезни печени. <i>Л. Я. Покровская</i>	354