
РУКОВОДСТВО



ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПЛОДА И РЕБЕНКА

«МЕДИЦИНА»

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПЛОДА И РЕБЕНКА

РУКОВОДСТВО
ДЛЯ ВРАЧЕЙ

в 2 томах

Том 2

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

Издание второе,
переработанное и дополненное



МОСКВА МЕДИЦИНА
1989

ББК 52.5

ББК 57.33

П 20

УДК 618.33+616-053.31/-091 (035)

А. А. БИРКУН, проф., В. В. ВЛАСЮК, д-р мед. наук, П. С. ГУРЕВИЧ, проф.,
А. С. 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. 2/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, 416 с.: ил. — ISBN 5—225—01621—9

Во втором томе обобщены данные о патологической анатомии болезней мочевой системы, обмена эндокринной, костно-мышечной, иммунной систем, а также ревматических заболеваний у детей. Описаны наиболее распространенные вирусные инфекции, включая гепатит. Представлена патологическая анатомия важнейших бактериальных инфекционных заболеваний. Введены новые разделы (туберкулез, скарлатина и дифтерия), в том числе описана патологическая анатомия синдрома внезапной смерти детей.

Для патологоанатомов, педиатров и инфекционистов.

П 4108170000—300 163—89
039(01)—89

ББК 52.5
ББК 57.33

ISBN 5—225—01621—9

© Издательство «Медицина», Москва, 1981
© Издательство «Медицина», Москва, 1989
с изменениями

БОЛЕЗНИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

Болезни мочевой системы в детском возрасте составляют в среднем 31,3 случая на 1000 детей и встречаются в пределах 9,5—52,4‰ в различных регионах Советского Союза [Ефимова А. А. и др., 1986]. Средний показатель частоты гломерулонефрита среди городских детей, по данным В. И. Наумовой и соавт. (1985), составляет 6,2‰, пиелонефрита — 15,2‰. Вследствие такой распространенности заболеваний почек детская нефрология является наиболее актуальным разделом нефрологии и педиатрии.

В последние 30 лет отмечается определенный прогресс в изучении болезней мочевой системы. Это связано с достижениями как в области иммунологии, биохимии, возрастной физиологии, тератологии и генетики, так и морфологии с ее современными методами исследования — электронной и люминесцентной микроскопией. Огромную роль сыграло внедрение в практику нефрологических отделений нефробиопсии, позволяющей изучить морфологию и морфогенез почечного заболевания, а в некоторых случаях уточнить его этиологию и патогенез, определить прогноз [Клембовский А. И., Игнатова М. С., 1982].

Клинико-анатомический подход к изучению болезней почек позволил выделить две основные группы диффузных двусторонних нефропатий, в основе которых лежит первичное поражение нефрона — гломерулопатии и тубулопатии. Ведущим в патогенезе гломерулопатий является поражение клубочкового аппарата почек с нарушением клубочковой фильтрации. В патогенезе тубулопатий ведущим является поражение канальцев почек с нарушением реабсорбционной, концентрационной и секреторной функций. По происхождению гломерулопатии и тубулопатии могут быть наследственными и приобретенными, первичными, связанными с первичным поражением почек, и вторичными, обусловленными другими, чаще системными, заболеваниями.

Приобретенные гломерулопатии у детей представлены гломерулонефритом и нефротическим синдромом. Из группы наследственных гломерулопатий чаще встречается наследственный нефрит и наследственный (врожденный) и семейный нефротический синдром. Приобретенной тубулопатией у детей является острая почечная недостаточность (некротический нефроз). В основе наследственных тубулопатий чаще всего лежит наследственно обусловленный дефект мембранного транспорта тех

или иных веществ в почечных канальцах [Вельтищев Ю. Е., 1982]. Из других приобретенных заболеваний большую роль у детей играют инфекционные заболевания почек и мочевых путей (пиелонефрит, цистит, уретерит).

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

Основной формой приобретенных гломерулопатий у детей является гломерулонефрит (ГН). Термин «гломерулонефрит» объединяет группу заболеваний почек инфекционно-аллергической или неустановленной этиологии, сходных по морфологическим признакам и клиническим проявлениям. Морфологическим критерием гломерулонефрита является воспаление (негнойного характера) клубочков почек. Клинически гломерулонефрит характеризуется определенными ренальными и экстраренальными симптомами. Типичными для гломерулонефрита ренальными симптомами являются гематурия, протеинурия, цилиндрурия, олигурия. К экстраренальным симптомам относятся артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка сердца, диспротеинемия, отеки, азотемия. У детей гломерулонефрит является наиболее частой причиной хронической почечной недостаточности (ХПН).

Гломерулонефрит является полиэтиологическим заболеванием, в возникновении которого у детей наибольшее значение имеет β -гемолитический стрептококк группы А (нефритогенные типы). Гломерулонефрит, как правило, развивается через 1—3 нед после перенесенных инфекционных заболеваний, таких как стрептококковая ангина, скарлатина, фарингит, пиодермия, стафилококковая, пневмококковая, менигококковая инфекции, вирусный гепатит В, корь, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция, микоплазмоз, малярия, острые респираторные вирусные инфекции и др. [Валькович Э. И., 1978; Иванов В. Г., и др., 1986; Bodalski J. et al., 1980; Whitley K. et al., 1984]. Однако очень часто выявить антиген не удается [Шулутко Б. И., 1983].

В патогенезе гломерулонефрита большую роль играет сенсибилизация организма антигеном с развитием реакции гиперчувствительности немедленного или замедленного типа в сосудистых клубочках почек. Повреждающими факторами при гломерулонефрите в большинстве случаев являются образующиеся антипочечные аутоантитела или гетерологичные и аутологичные иммунные комплексы [Серов В. В., 1983]. Таким образом, речь идет об антительном или иммунокомплексном патогенезе гломерулонефрита, последний в детском возрасте преобладает.

По клиническому течению различают острый, подострый (быстро прогрессирующий) и хронический гломерулонефрит. Характер ведущих ренальных и экстраренальных симптомов определяет клиническую форму заболевания: гематурическую, нефротическую и смешанную. Смешанная форма гломерулонеф-

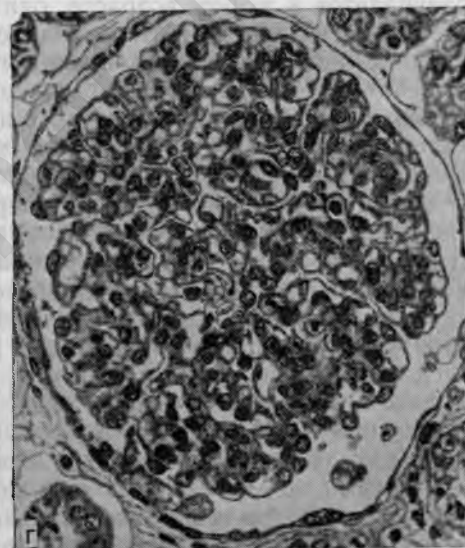
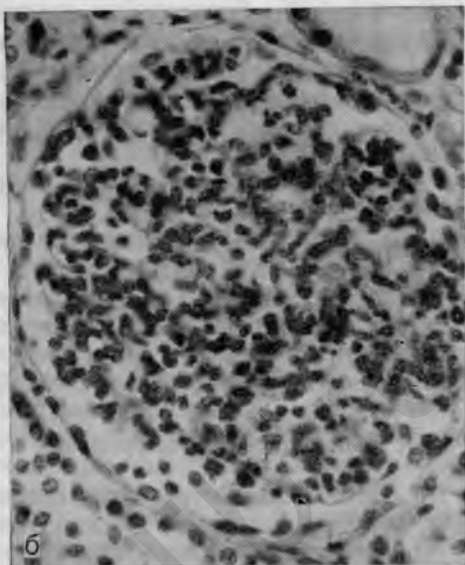
рита характеризуется сочетанием нефротического, гематурического и гипертензионного синдрома. Наряду с указанной триадой синдромов смешанная форма может в течение ряда лет до наступления хронической почечной недостаточности проявляться сочетанием нефротического синдрома только с гематурией или только с артериальной гипертензией [Наумова В. И. и др., 1985].

Трудности объединения накопившихся в последнее время данных по этиологии, патогенезу, морфологии и клиническим проявлениям гломерулонефрита не позволили пока создать «совершенную», удовлетворяющую как морфологов, так и клиницистов-нефрологов клинко-анатомическую классификацию гломерулонефритов. Наиболее полной классификацией гломерулонефритов является, по нашему мнению, морфогенетическая классификация, предложенная В. В. Серовым в 1977 г.

Острый гломерулонефрит

У детей чаще встречается острый постстрептококковый гломерулонефрит, который является типичным представителем иммунокомплексного гломерулонефрита. Острый гломерулонефрит развивается в любом возрасте, однако у детей до 2 лет является редкостью. Острый гломерулонефрит характеризуется, как правило, острым началом после перенесенной стрептококковой инфекции и непрогрессирующим циклическим течением. Длительность заболевания до полного исчезновения всех остаточных явлений в моче составляет 6—12 мес [Игнатова М. С., 1973]. Смерть от почечной недостаточности наступает редко. Однако в отдельных случаях возможен переход в подострый (быстро прогрессирующий) и хронический гломерулонефрит [Modai D. et al., 1985; Sorger K., 1985]. Основными клиническими симптомами являются гематурия (макрогематурия), олигурия, протеинурия, гипертония, отеки. У многих больных выявляется лейкоцитурия [Степанова Т. В., 1986]. В последнее время возросло число так называемых моносимптомных форм с постепенным малозаметным началом [Игнатова М. С., 1982]. Прогноз таких форм чаще неблагоприятный.

В случае смерти от почечной недостаточности масса почек увеличена вдвое, паренхима набухшая, кора бледная с красным крапом, мозговое вещество застойное (большая пестрая почка) (рис. 109, а). Микроскопические изменения в биоптате почки соответствуют картине интракапиллярного продуктивного гломерулонефрита и зависят от фазы его развития [Потапова И. Н., Ситникова В. П., 1976; Серов В. В. и др., 1983; Habib R., 1975]. В первой экссудативной фазе преобладает миграция лейкоцитов из просвета капилляров в мезангий и экссудация фибрина (рис. 109, б). На субэпителиальной поверхности клубочка идет накопление депозитов иммунных комплексов в виде горбов, достигающее максимального развития ко 2—4-й неделе



109. Острый постстрептококковый гломерулонефрит

а — большая пестрая почка; б — экссудативная фаза: миграция лейкоцитов в мезангий (окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$); в — гранулярное свечение иммуноглобулинов G, M и C_3 -комплемента ($\times 440$); г — продуктивная фаза: пролиферация эндотелия и мезангиоцитов (окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$).

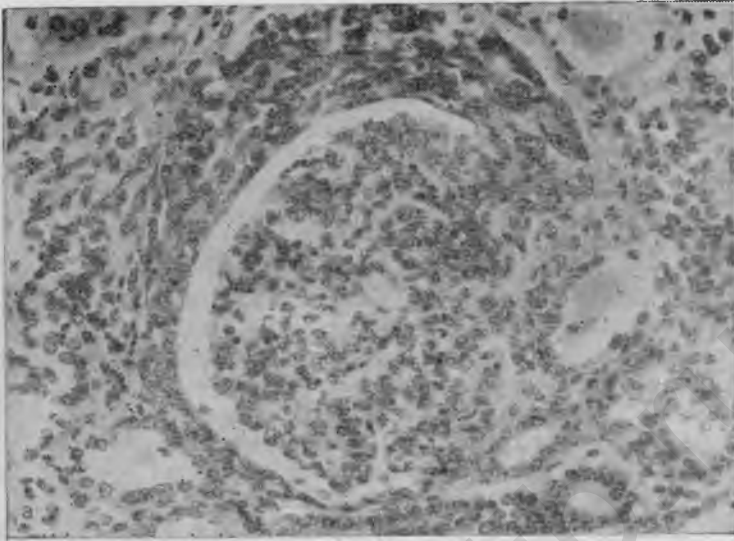
болезни. Депозиты хорошо видны на полутонких срезах. Во второй фазе наряду с инфильтрацией клубочка полиморфноядерными лейкоцитами увеличивается объем мезангиального матрикса, начинается пролиферация клеток эндотелия и мезангия, просветы капиллярных петель спавшиеся, базальная мембрана не изменена, изменения в капсуле отсутствуют. В подоцитах в районе депозитов обнаруживается усиление электронной плотности цитоплазмы и исчезновение педикул. Иммунофлюоресценция позволяет констатировать гранулярное свечение IgG, M и C₃-компонента комплемента, соответствующее субэпителиальным депозитам иммунных комплексов (рис. 109, в) [Stiehm E., Fulginiti V., 1973]. В третьей продуктивной фазе преобладает пролиферация эндотелия и мезангиоцитов, уменьшается лейкоцитарная инфильтрация (рис. 109, г). Постепенно идет элиминация иммунных комплексов подоцитами [Куприянова Л. А., 1978], депозиты почти полностью исчезают к 40-м суткам болезни, уменьшается гиперцеллюлярность, восстанавливаются структуры подоцитов, просветы капиллярных петель. Может наблюдаться некоторая нерегулярность в структуре базальной мембраны. Спустя длительное время после клинического выздоровления может сохраняться некоторое увеличение количества эндотелиальных и мезангиальных клеток и матрикса мезангия [Churg J., Duffy Y., 1973].

Вторичные изменения эпителия канальцев на высоте процесса могут отсутствовать или наблюдается дистрофия эпителия — белковая, липидная; в просветах канальцев цилиндры (зернистые, белковые). В интерстиции отек, очаговая лимфо-лейкоцитарная инфильтрация.

Подострый (быстро прогрессирующий) гломерулонефрит

Этот тип гломерулонефрита характеризуется быстрым прогрессирующим злокачественным течением и смертью больных от почечной недостаточности через 1—12 мес от начала заболевания. У детей встречается относительно редко. В настоящее время подтверждена возможность развития быстро прогрессирующего гломерулонефрита из острого постстрептококкового гломерулонефрита [Old Ch. W. et al., 1984; Modai D. et al., 1985]. Возможен как иммунокомплексный, так и антительный патогенез [Серов В. В. и др., 1983]. Клинически проявляется смешанной формой с выраженными ренальными и экстраренальными симптомами.

Морфологическим субстратом подострого гломерулонефрита является **экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит**, для которого характерно поражение 70—80% клубочков и выраженная пролиферация нефротелия капсулы с формированием полулуний. Интракапиллярные изменения характеризуются наличием фибриновых тромбов, фибриноидным некрозом капилляров с их разрывом, что приводит к по-



110. Экстракапиллярный подострый гломерулонефрит.

а — пролиферация клеток клубочков и капсулы с формированием полулуний (окраска гематоксилином и эозином. $\times 180$); б — линейно-гранулярное свечение иммуноглобулинов G, A и фибриногена в гломерулах ($\times 220$).

паданию фибрина в полость капсулы [Серов В. В. и др., 1983]. По мере развития заболевания происходит сдавление капилляров полулуниями, коллапс капилляров с последующим склерозированием (рис. 110, а). Полулуния становятся фиброзными, происходит склероз и гиалиноз клубочков, развивается нефросклероз. При иммунофлюоресценции для антительного повреждения клубочков более характерны линейные отложения депозитов в базальной мембране капилляров, для иммунокомплексного — гранулярные или комковатые депозиты IgG, A и C₃-компонента комплемента в мезангиуме (рис. 110, б) [Клембовский А. И., 1982]. Тубулоинтерстициальный компонент значительно выражен.

Почки при экстракапиллярном гломерулонефрите увеличены, с гладкой поверхностью, на разрезе полнокровные с красным крапом (петехиальные кровоизлияния) — «большие пестрые почки». По мере прогрессирования заболевания поверхность становится мелкозернистой, граница между корковым и мозговым слоем стирается, развивается сморщивание почек.

Хронический гломерулонефрит (ХГН)

Хронический гломерулонефрит характеризуется волнообразным прогрессирующим течением воспалительного процесса в клубочках почек с последующей убылью функционирующих нефронов и развитием хронической почечной недостаточности [Ратнер М. Я. и др., 1977]. Это гетерогенная группа гломерулонефритов с различной этиологией, патогенезом, гистологической и иммунологической характеристикой. Клинически различают три основные формы течения ХГН у детей: нефротическую, гематурическую и смешанную. Выделяют следующие морфологические варианты ХГН у детей: мембранозный, мембранозно-пролиферативный (мезангио-капиллярный), мезангио-пролиферативный и фибропластический.

В настоящее время установлено, что в основе развития хронического гломерулонефрита у детей, так же как и других хронических заболеваний почек, лежат селективные или минорные аномалии иммунной системы, способствующие хронической гиперпродукции и персистенции иммунных комплексов, среди которых наибольшее значение имеет недостаточность мононуклеарных макрофагов и Т-супрессоров, гипо- и дисгаммаглобулинемия [Вельтищев Ю. Е., 1986]. В результате изучения ассоциаций гломерулонефрита с определенным HLA-фенотипом установлено, что у больных с нефротической и гематурической формами гломерулонефрита чаще встречается HLA B12, со смешанной формой — HLA A28 и B18. Для больных с гипокомплементемией наиболее характерны антигены HLA A1, A28, B17, B18 [Верескова С. А. и др., 1986]. Показано, что ген чувствительности к нефритогенному стрептококку также сцеплен с HLA [Игнатова М. С., 1982].

Мембранозный гломерулонефрит (эпимембранозная гломерулопатия) характеризуется преимущественно дистрофическими изменениями в базальной мембране. По данным R. Nabib (1973), встречается в 4,3% от всех гломерулопатий у детей. По данным А. И. Клембовского (1978), Е. Stiehm, V. Fulginiti (1973), у детей встречается редко. Течение хроническое с выраженной протеинурией и нефротическим синдромом.

Патогенез иммунокомплексный. Антиген в $\frac{2}{3}$ случаев обнаружить не удается.

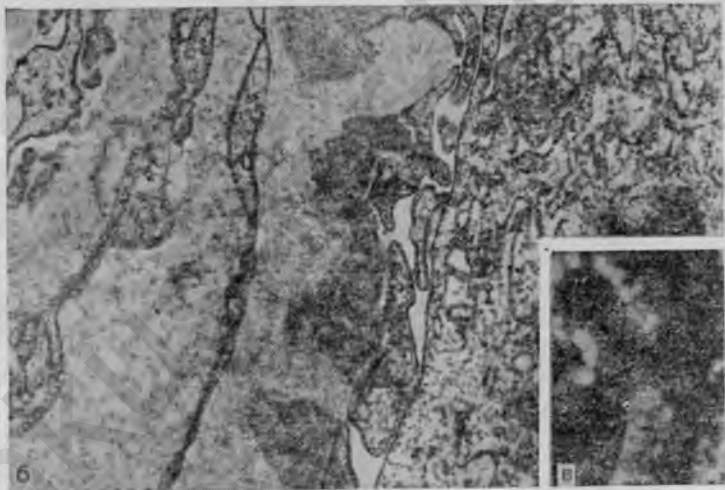
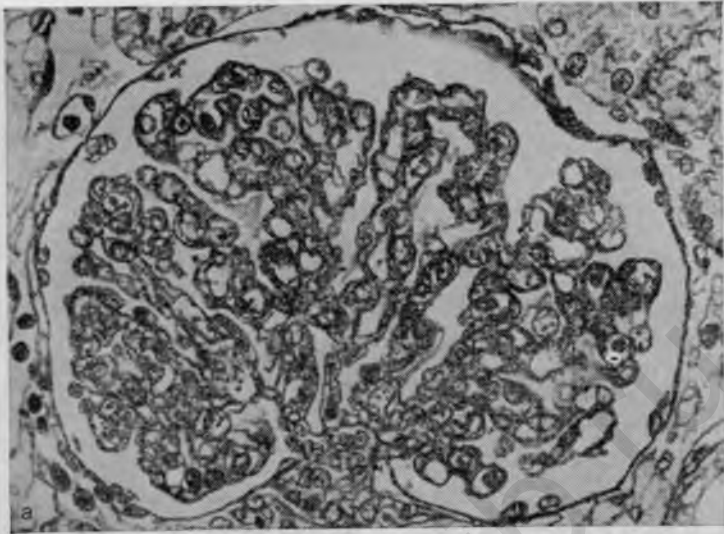
Различают четыре стадии мембранозной трансформации, отражающие динамику процесса, определение которых имеет большое значение для прогноза заболевания [Серов В. В.

и др., 1978; Churg J., Ehrenreich, 1973]. В I стадии светооптически базальная мембрана не изменена. При электронной микроскопии очаговые сегментарные изменения в виде отложения электронно-плотных гранул на эпителиальной стороне базальной мембраны. II стадия представлена диффузным неравномерным утолщением базальной мембраны капилляров клубочков (рис. 111, а) с образованием «пунктирности» и субэпителиальных «шипииков», выявляющихся при импрегнации серебром по Джонсу — Моури тонких срезов. Образование «шипииков» является следствием избыточной продукции подоцитами вещества базальной мембраны [Клембовский А. И., Стефани Д. В., 1978]. При электронной микроскопии выявляется так называемая мембранозная трансформация базальной мембраны с отложением электронно-плотных субэпителиальных депозитов в виде гранул, отделенных друг от друга выступами lamina densa, направленными в сторону подоцитов, что придает мембране вид гребня (рис. 111, б). В III стадии утолщение базальных мембран светооптически носит выраженный характер, электронно-плотный материал имеет зернистый вид, меньшую электронную плотность, окружен веществом базальной мембраны. В заключительной IV стадии в резко утолщенной неравномерной базальной мембране выявляются пустоты с остатками бывших ранее депозитов иммунных комплексов — мембрана, «изъеденная молью». У больных в IV стадии развивается почечная недостаточность.

При иммунофлюоресцентном исследовании характерным является диффузное гранулярное свечение преимущественно антисывороток против IgG и C₃-фракции комплемента, реже IgM, IgA и фибрина (рис. 111, в).

Мембранозно-пролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит имеет несколько вариантов, отличающихся друг от друга морфологическими и иммунологическими изменениями. Клинически протекает преимущественно в виде гематурической или смешанной формы, встречается в основном у детей 7—10 лет, чаще болеют девочки. В сыворотке крови больных отмечается гипокомплементемия. Считают, что гипокомплементемия не является следствием мембранозно-пролиферативного ГН, а предшествует ему: дефицит в системе комплемента приводит к персистенции антигена и образованию иммунных комплексов [Ченчикова Э. П., 1985]. Течение чаще прогрессирующее, заканчивается через 4—5 лет развитием почечной недостаточности. В других случаях в течение нескольких лет заболевание может иметь хронический латентный характер. Чаще у детей отмечается связь с перенесенной инфекцией или причина заболевания остается невыясненной. Патогенез иммунокомплексный.

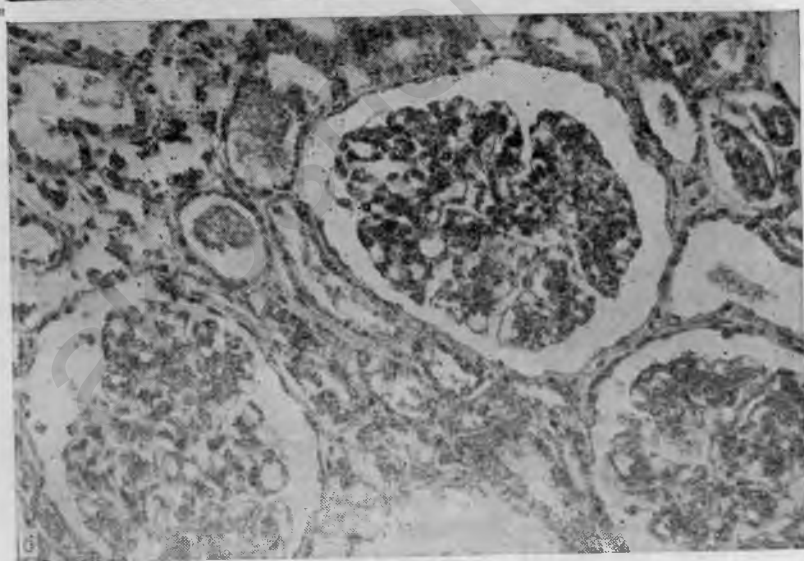
Основной морфологической особенностью этой формы гломерулонефрита является сочетание очаговой пролиферации мезангиальных клеток с так называемым расщеплением или двух-



111. Мембранный гломерулонефрит.

а — диффузное утолщение базальной мембраны капилляров клубочков (по R. Nabib, 1973) (окраска гематоксилином и эозином. $\times 350$); **б** — мембранная трансформация с отложением электронно-плотных субэпителиальных депозитов (препарат Л. А. Куприяновой) ($\times 34\,000$); **в** — нодулярное эпимембранозное свечение иммуноглобулинов G. ($\times 1300$).

контурностью базальной мембраны капилляров, возникающим в результате интерпозиции мезангия. Под интерпозицией мезангия понимают активное проникновение отростков пролиферирующих мезангиоцитов и глыбок мезангиального матрикса между базальной мембраной и эндотелием (рис. 112, а, б).



112. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит.

а — интерпозиция мезангиоцитов (Мц), продвигающихся на периферию капиллярной петли гломерулы (показано стрелкой); деформация базальной мембраны (БМ) (препарат А. И. Клембовского) (X6000); б — пролиферация мезангиоцитов (окраска гематоксилином и эозином. X260).

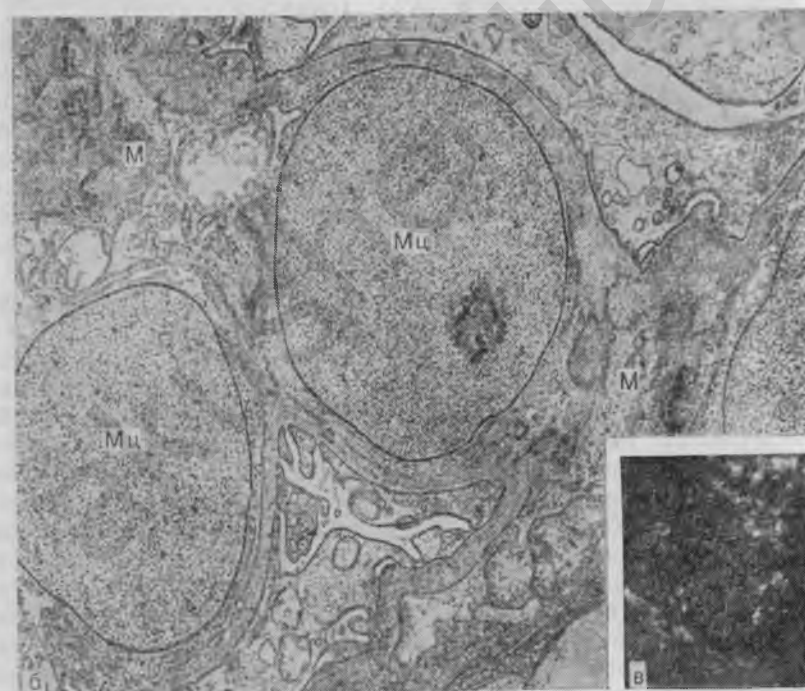
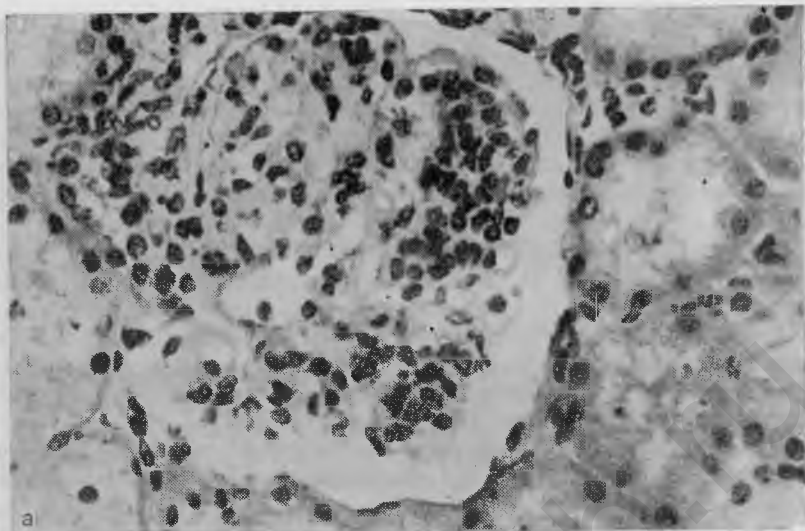
С помощью электронной микроскопии выделено 3 типа мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита: для I типа характерны интерпозиция мезангия и субэндотелиальные и мезангиальные депозиты ИК; для II — очень плотные депозиты в базальной мембране клубочков (болезнь плотных депозитов); для III — признаки I типа в сочетании с субэпителиальными депозитами иммунных комплексов в виде горбов [Carvalho E. et al., 1984].

Разновидностью мембранозно-пролиферативного ГН является лобулярный ГН, характеризующийся расширением мезангия в центральной части сосудистых долек с дольчатостью клубочков. При электронной микроскопии определяется накопление мезангиального вещества, пролиферация мезангиоцитов с сужением просвета капилляров. Болеют дети более старшего возраста. Прогноз крайне неблагоприятный.

Иммунофлюоресценция при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите определяет отложения в базальной мембране капилляров клубочков C_3 -фракции комплемента в сочетании с IgG, C_1 и C_4 -фракции (при I типе) и C_3 в сочетании с IgM (при II типе) [Cameron J. S. et al., 1983].

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит характеризуется преимущественной пролиферацией мезангиальных клеток с расширением мезангия (рис. 113, а, б, в). В дальнейшем при присоединении фибропластического компонента клубочки приобретают лапчатый вид. Тубулоинтерстициальный компонент умеренно выражен. При иммунофлюоресценции в мезангии и в базальной мембране капилляров клубочков наблюдаются отложения IgG и IgA. Клинически заболевание протекает в виде гематурической или смешанной формы.

Вариантом мезангиопролиферативного гломерулонефрита является IgA-нефропатия (IgA-гломерулонефрит), или болезнь Берже. IgA-нефропатия один из самых распространенных типов гломерулонефрита у детей, встречается по материалам нефробиопсий в 12% случаев [Линней Т. и др., 1985; Levy M. et al., 1973]. Чаще болеют дети дошкольного и раннего школьного возраста, особенно мальчики. Для болезни Берже характерны отложения IgA в мезангии без признаков системного заболевания. Отличается длительным течением, у подростков прогноз более серьезный. Типичным клиническим симптомом является рецидивирующая гематурия, особенно макрогематурия, возможно сочетание гематурии с протеинурией, а в некоторых случаях протеинурия может быть первым симптомом заболевания. Наличие протеинурии у больных с IgA-нефропатией прогностически неблагоприятно. Степень выраженности морфологических изменений клубочков почек может варьировать от минимальных в виде сегментарной или диффузной мезангиальной пролиферации до мезангиокапиллярных изменений и гиалиноза клубочков. Изменения базальной мембраны зависят от степени протеинурии. Характерным является наличие интерстици-



113. Мезангиопролиферативный гломерулонефрит.

а — неравномерная пролиферация мезангиальных клеток с расширением мезангия (окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$); б — пролиферация мезангиоцитов (Мц) и гиперплазия мезангия (М) (препарат А. И. Клембовского. $\times 7500$); в — мелкогранулярное свечение иммуноглобулинов М и А ($\times 80$).

ального продуктивного компонента, нарастающего по мере прогрессирования заболевания. Патогенез иммунокомплексный.

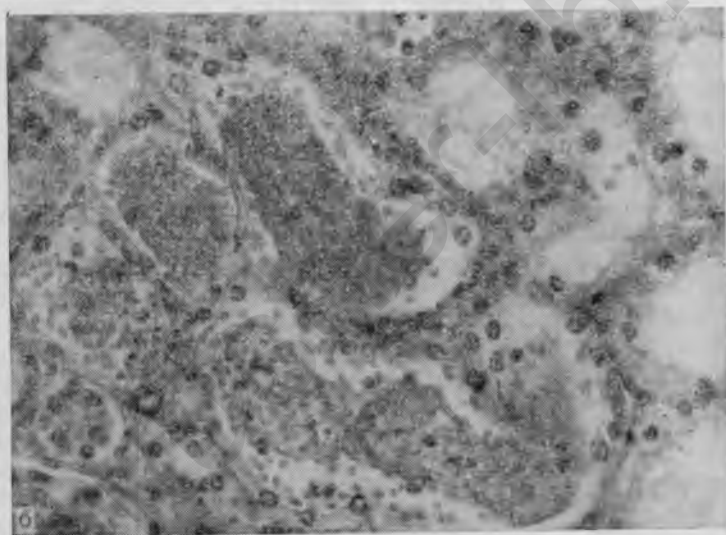
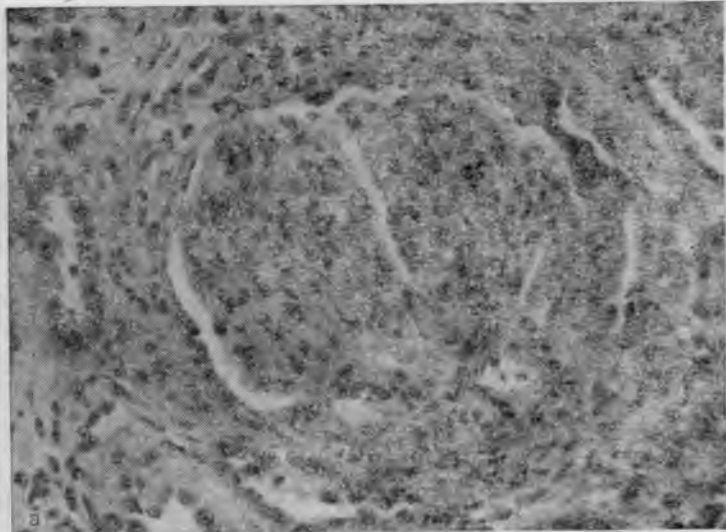
При иммунофлюоресценции в мезангии или по базальным мембранам капилляров клубочков выявляются отложения IgA, иногда в сочетании с IgG, C₃-компонентом комплемента или IgM [Линней Т. и др., 1985]. Однако количество IgA всегда доминирует. При электронной микроскопии выявляются чаще мезангиальные, реже интрамембранозные, субэндотелиальные и субэпителиальные депозиты электронно-плотного материала [Iidaka Kazunari et al., 1984].

Фибропластический (склерозирующий) гломерулонефрит представляет собой исход перечисленных форм хронического гломерулонефрита (рис. 114, а) с фибропластической трансформацией структуры клубочков. Встречается у детей старшего возраста (12—14 лет). Характеризуется прогрессирующей почечной недостаточностью. При этом имеется склероз и гиалиноз отдельных петель (фокально-сегментарный гиалиноз) или всех клубочков. Наблюдаются спайки между капиллярными петлями и утолщенным наружным листком капсулы, перигломерулярный склероз. Вопрос о начальном процессе, приводящем к фибропластическому превращению, помогает решить изучение динамики изменений клубочков, которую удается иногда проследить даже на одном срезе, а также электронно-микроскопические и иммунофлюоресцентные исследования.

Все формы хронического ГН сопровождаются изменениями в канальцах и интерстициальной ткани, выраженными в большей или меньшей степени. В канальцах наблюдается зернистая, гиалиново-капельная, вакуольная дистрофия, доходящая в некоторых случаях до некроза отдельных клеток. Постепенно развивается атрофия нефротелия, утолщение базальных мембран и расширение просвета канальцев с наличием в них цилиндров, что приводит к так называемой тиреоидизации (рис. 114, б). В интерстиции коркового слоя — лимфоцитарная инфильтрация, отек, склероз, отмечаются эктазии лимфатических сосудов, сегментарный склероз внутрипочечных артерий. Мозговое вещество поражается в меньшей степени. Выраженность тубулоинтерстициального компонента зависит от морфологического варианта гломерулонефрита и возрастает в следующей последовательности: мембранозный, мезангиопродуктивный, мезангио-капиллярный ГН, достигая максимума при диффузном фибропластическом ГН [Тов Н. В. и др., 1985].

Нефротический синдром

Этот синдром характеризуется протеинурией, сопровождающейся массивными отеками, гипопротейнемией с нарушением соотношений альбуминов и глобулинов, гиповолемией, гиперхолестеринемией и гиперхолестеринурией. Функционально веду-



114. Фибропластический гломерулонефрит.

а — фибропластическая трансформация клубочка (окраска гематоксилином и эозином. $\times 250$); б — гиалинизация канальцев (окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$).

щим является нарушение фильтрации альбуминов, с которым связаны все остальные симптомы нефротического синдрома.

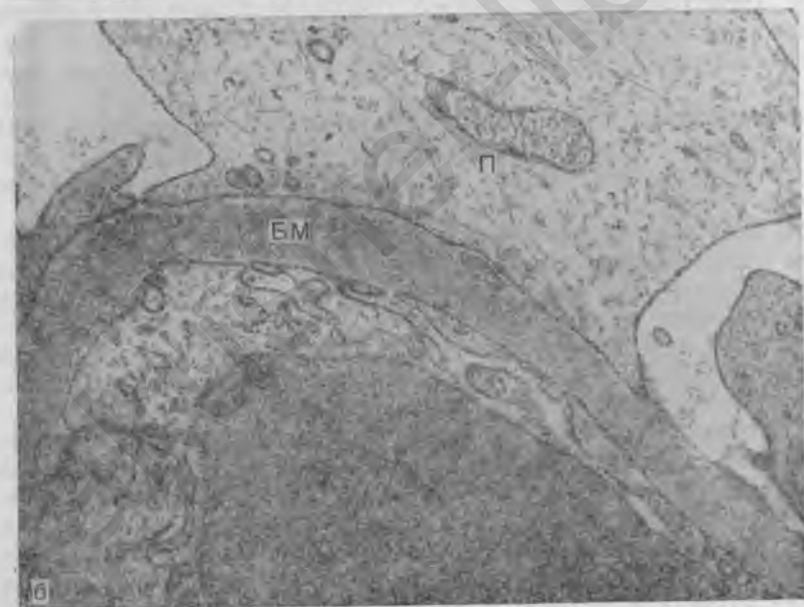
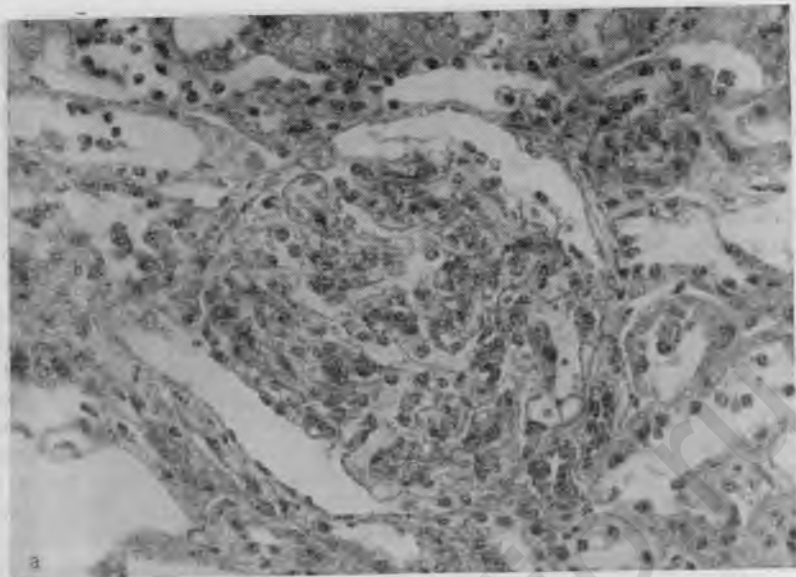
Нефротический синдром может наблюдаться при болезнях почек разной этиологии: при остром и хроническом, преимущественно мембранозном ГН, диабетической нефропатии, амилоидозе почек, тромбозе почечных вен, при отравлении, облуче-

нии, при застойных явлениях и др. В этих случаях он носит характер вторичного нефротического синдрома. У детей нефротический синдром встречается вне связи с известными заболеваниями и патологическими процессами под названием первичного эссенциального или идиопатического липоидного нефроза преимущественно в возрасте от 1 года до 6 лет (более 80% больных). Первичный нефротический синдром у детей имеет наибольшую значимость, частота его, по данным различных авторов, составляет 50—85% от всех форм нефротического синдрома.

Характерно острое начало и хроническое течение с ремиссиями. Лечение стероидными гормонами почти в 90% случаев заболевания липоидным нефрозом приводит к положительному результату. До применения гормонотерапии наблюдались самостоятельные ремиссии. Больные чрезвычайно предрасположены к инфекциям, особенно пневмококковой, и до применения антибиотиков умирали от инфекционных заболеваний. Этиология и патогенез остаются невыясненными. Все исследователи обнаруживают при этом минимальные изменения гломерул без развития иммунных депозитов [Клембовский А. И., 1973; Папаян А. В. и др., 1986; Grishman E., Churg Y., 1973]. E. Stiehm, V. Fulginiti указывают на вероятность метаболических нарушений гломерулярного фильтра. Однако они не отрицают иммунного механизма, так как наблюдали подобные изменения у детей в трансплантированной почке. М. С. Игнатова (1973) считает, что эта форма хронической гломерулопатии, свойственная раннему детскому возрасту, возникает благодаря своеобразию иммунного ответа.

А. И. Клембовский показал, что при первичном нефротическом синдроме имеются самые низкие показатели функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, и предположил, что у этих детей имеется врожденная иммунная недостаточность Т-системы. С этой недостаточностью связаны отсутствие формирования иммунных комплексов, слабость пролиферативного ответа и извращение синтеза вещества базальной мембраны.

Светооптически изменения клубочков минимальные с незначительной пролиферацией мезангиоцитов и подоцитов (рис. 115, а, б). При электронной микроскопии характерны изменения подоцитов: обнаруживается характерное слияние малых отростков подоцитов (педикул) в одну общую цитоплазматическую массу, распластанную на базальной мембране. Слияние малых отростков подоцитов не всегда равномерно во всех петлях капилляров. Имеются различия как между отдельными капиллярами в одном и том же клубочке, так и между отдельными клубочками. Базальная мембрана без изменений, иногда с незначительной деформацией среднего плотного слоя. Депозиты отсутствуют. Иммунофлюоресценция с антисыворотками дает отрицательный результат [Серов В. В. и др., 1977; Клембовский А. И., Брыдун А. В., 1978; Grishman E., Churg G., 1973]. В ка-



115. Нейротический синдром (препараты А. И. Клембовского).

а — минимальный подоцитарный гломерулонефрит с незначительной пролиферацией мезангиоцитов и подоцитов (окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$); б — характерное исчезновение отростков подоцитов (П), расплатянных на базальной мембране (Бм) ($\times 15\ 000$).

нальцевом эпителии наблюдаются явления белковой и липидной дистрофии. Макроскопически почки увеличены, дряблые, с бледной желтовато-белой широкой корой, резко отграниченной от мозгового слоя. В редких случаях возможно развитие фокального гломерулосклероза с частичным фиброзом и гиалинозом капиллярных петель, что может приводить к прогрессирующему гломерулосклерозу.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

Наследственные нефропатии составляют 14—16% от всех заболеваний почек у детей [Игнатова М. С., Вельтищев Ю. Е., 1973]. К наследственным гломерулопатиям относятся две основные формы: наследственный нефрит и наследственный (врожденный) нефротический синдром.

Наследственный нефрит, синдром Альпорта — наследственная гломерулопатия, характеризующаяся хроническим персистирующим течением с симптомами нефрита в сочетании с глухотой и иногда поражением глаз. Глухота может наблюдаться не всегда, в этих случаях речь идет о неполном синдроме Альпорта.

Клинически заболевание проявляется у детей в возрасте 3—5 лет, описывается и в 6—12 мес. Тугоухость чаще отмечается у мальчиков, проявляясь в возрасте 8—10 лет. Начинается по типу гематурической формы хронического нефрита, при прогрессировании процесса появляется стойкая протеинурия. У мальчиков заболевание протекает тяжелее, быстрее прогрессирует, больные могут умереть от почечной недостаточности в возрасте 15—30 лет. Наследуется синдром по доминантному типу, сцепленному с X-хромосомой, что определяет более тяжелое ее течение у мужчин [Сергеева Т. В., 1976; Iversen H., 1974; Svoge Y., Stejkal Y., 1977]. Отмечается фенотипический полиморфизм заболевания у членов одной семьи.

Патогенез наследственного нефрита в настоящее время рассматривается с позиций генетически детерминированных нарушений метаболизма соединительной ткани, приводящих к дефекту формирования базальных мембран клубочков [Фокева В. В., 1982]. Эта гипотеза подтверждается установленным при наследственном нефрите снижением почечной экскреции оксипролина, нарушением экскреции с мочой оксилизингликозидов, входящих в состав коллагеноподобных гликопротеинов базальных мембран капилляров клубочков. На основании морфобиохимических сопоставлений при наследственном нефрите вне зависимости от наличия тугоухости выявлена прямая зависимость почечной экскреции оксилизингликозидов от состояния базальных мембран клубочков: в случаях утолщения базальных мембран экскреция оксилизингликозидов повышена, при истончении базальных мембран снижена. Эти данные в сочетании с выявленными при наследственном нефрите изменениями

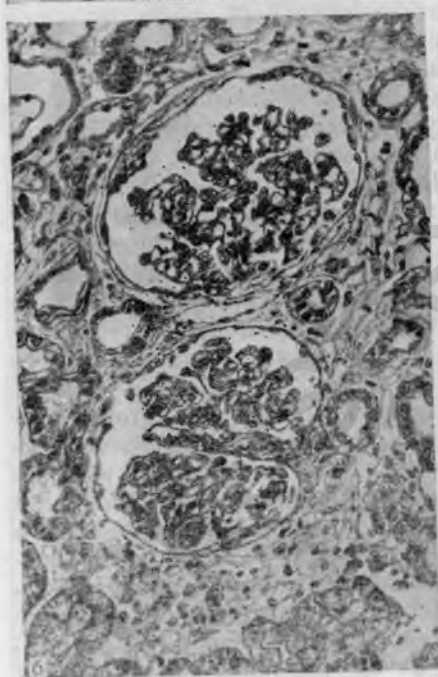
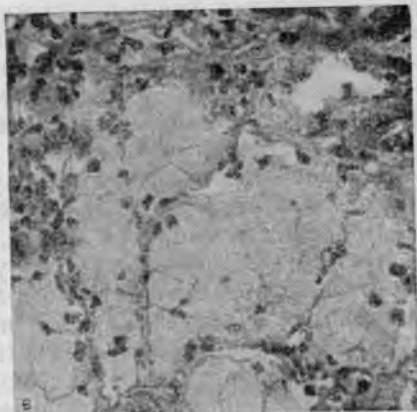
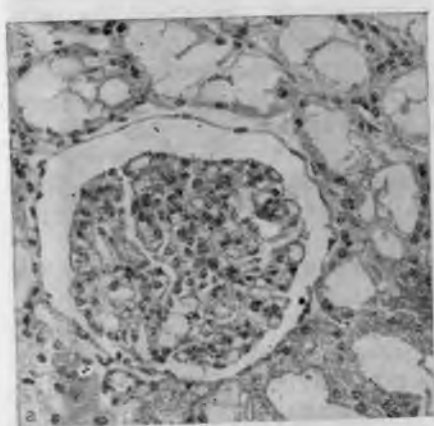
Базальных мембран капсулы хрусталика глаза и спирального (кортиева) органа свидетельствуют о системном нарушении обмена коллагена [Дайхин Е. И., 1978; Брыдун А. В., 1981].

В биоптатах почек при неполном синдроме или в раннем возрасте обнаруживаются минимальные фокально-сегментарные изменения (рис. 116, а) и персистирование морфологически незрелых небольших по диаметру клубочков, характеризующихся наличием по периферии почечного тельца однорядной каемки из подоцитов, как в почках у новорожденных [Клембовский А. И., 1973, 1979]. Встречаются склерозированные клубочки.

При полном синдроме Альпорта и у детей более старшего возраста (чаще у мальчиков) обнаруживаются более развернутые изменения типа хронического мезангиопролиферативного и мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита (рис. 116, б). В интерстиции выявляется скопление пенистых клеток (фагоцитов) [Клембовский А. И., 1973], содержащих липиды, иногда они встречаются в канальцах, располагаясь на базальной мембране (рис. 116, в) [Потапова И. Н., 1976]. Показано, что проникновение липидов в интерстиций с интра-, а иногда и экстрацеллюлярным их отложением связано с очаговым повреждением тубулярной базальной мембраны, которая также может быть инфильтрирована липидами [Брыдун А. В., 1981]. Пенистые клетки могут встречаться и при других наследственных нефропатиях. При наследственном нефрите отмечаются мелкоочаговый фиброз стромы и атрофия эпителия преимущественно дистальных отделов канальцев. При электронной микроскопии, кроме продуктивных и дистрофических процессов в клетках клубочков, выявляются изменения базальной мембраны, особенно выраженные в плотной пластинке, — расширение, слоистость, просветление, наличие очень тонких участков. Изменения гломерулярной базальной мембраны сочетаются с дисплазией подоцитов, характеризующейся уменьшением числа органелл в их цитоплазме и изменением педикул (рис. 116, г). Эти диспластические изменения базальной мембраны и клеток выявляются на ранних этапах заболевания и свидетельствуют о первичности поражения гломерулярного фильтра [Balzar E. et al., 1976]. При иммунофлюоресценции не обнаруживают иммунных депозитов в отличие от хронического гломерулонефрита. В течение заболевания часто присоединяется инфицирование почки и пиелонефрит с развитием перигломерулярного склероза, усилением склероза и клеточной пролиферации стромы, а также — атрофия канальцевого эпителия.

Со стороны органов слуха наблюдаются дистрофические изменения слухового нерва, кохлеарного аппарата и ядер VII и VIII пары черепных нервов [Ferguson A., Rance C., 1972]. Со стороны органа зрения — пигментный ретинит и различного вида патология хрусталика.

Наследственный нефротический синдром (врожденный нефротический синдром «финского типа») характеризуется



116. Наследственный хронический нефрит — синдром Альпорта (а, б, г — препараты А. И. Клембовского; в — препарат А. В. Брыдуна).

а — фокально-сегментарные изменения клубочков (окраска гематоксилином и эозином. $\times 250$); б — изменения типа мембранозно-продуктивного гломерулонефрита (окраска гематоксилином и эозином. $\times 220$); в — скопление пенистых клеток, содержащих липиды (окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$); г — расширение, слоистость, образование просветлений базальной мембраны; диспластические изменения подоцитов. ($\times 21\ 000$).

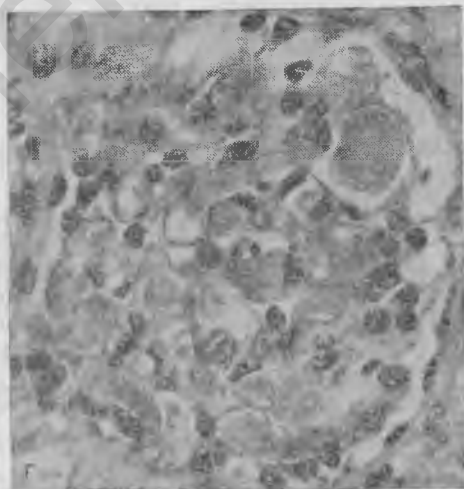
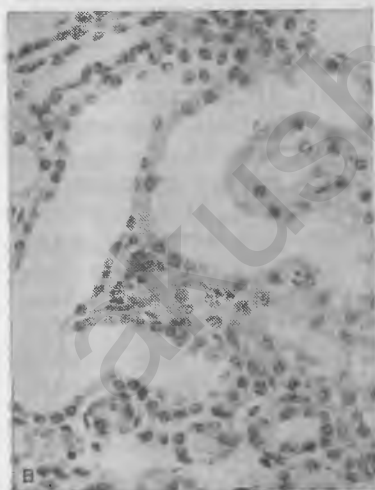
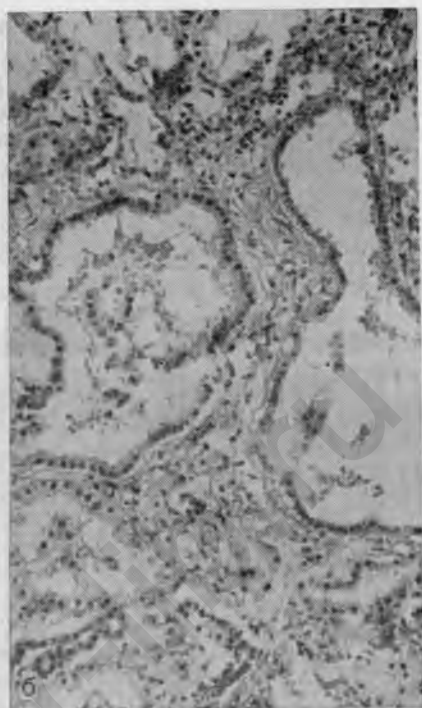
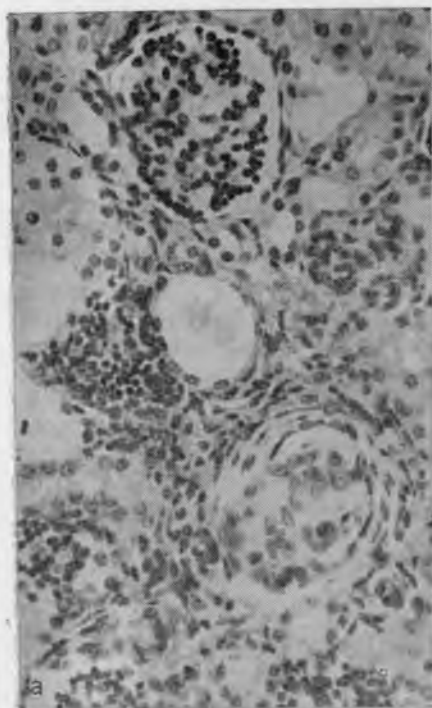
протеинурией, гипопроотеинемией, отеками и другими типичными симптомами нефротического синдрома, проявляющимися в первые дни или недели (8—10-я неделя) жизни ребенка. Наследование по аутосомно-рецессивному типу. Встречаются и спорадические случаи [Muller-Wifel D. et al., 1976]. Заболевание наблюдается преимущественно в Финляндии с частотой 12,2 случая на 10^5 новорожденных.

В нашей стране отдельные случаи этой патологии чаще встречаются в Эстонской ССР и Ленинградской области [Игнатова М. С., Дегтярева Э. М., 1982].

Патогенез окончательно не установлен. У матери во время беременности наблюдается выраженный токсикоз. Роды, как правило, преждевременные. Считается, что имеет значение иммунологическая несовместимость матери и плода. По данным Р. Ройер и соавт. (1973), в сыворотке матерей и их детей обнаруживаются антиплацентарные и антипочечные антитела. Ю. Е. Вельтишев (1982) относит врожденный нефротический синдром «финского типа» к дисплазиям почечной ткани. При изучении почек плодов в просвете проксимальных канальцев и в нефротелии обнаружены скопления α -фетопротеина, что указывает на тяжелую протеинурию плода. Полагают, что дилатация канальцев обусловлена их обструкцией и чрезмерной нагрузкой нефротелия белком [Rapola J. et al., 1984].

Аntenатальная диагностика проводится на основании выявления увеличения количества α -фетопротеина в амниотической жидкости [Autio-Nagmainen H., Rapola J., 1981]. Характерна большая, отечная плацента. Дети погибают в первые месяцы или первый год жизни, редко доживают до 2 лет. Смерть наступает от интеркуррентных инфекционных заболеваний, реже — от почечной недостаточности.

Патологоанатомические изменения в почках характеризуются полиморфизмом (рис. 117, а, б, в). Встречаются незрелые клубочки с фокально-пролиферативными и склеротическими изменениями. Обнаруживаются микрокисты канальцев, в начальной стадии, преимущественно в юстамедуллярной зоне, фиброз и лимфоцитарная инфильтрация интерстиция. Методом микродиссекции нефронов обнаруживают значительное сужение и удлинение начальных отделов проксимальных канальцев наряду с их четкообразной псевдокистозной дилатацией. Эти диспластические изменения указывают на начало процесса в фетальном периоде. Проявлением гиперкоагуляции при врожденном нефротическом синдроме является образование тромбов, преимущественно в мелких сосудах микроциркуляторного русла (рис. 117, г). Спустя несколько месяцев от начала заболевания в клубочках выявляются депозиты, дающие свечение с антисыворотками против IgG, М и C_3 -компонента комплемента [Royer P. et al., 1973]. При электронной микроскопии зрелых клубочков обнаруживается исчезновение малых отростков подоцитов [Rapola J. et al., 1984].



117. Наследственный (врожденный) нефротический синдром.

а — незрелые и склерозированные клубочки (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$);
 б — микрокистоз, фиброз и лимфоцитарная инфильтрация интерстиция (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$); в — псевдокистозная дилатация проксимальных канальцев (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); г — гиалиновые тромбы в капиллярах клубочков (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$).

Семейный нефротический синдром встречается у членов одной семьи, протекает мягче наследственного «финского типа», проявляется в более старшем возрасте (2—5 лет и старше). Дети живут дольше. Предполагается полигенное наследование. Морфологически различают 3 вида гломерулярных изменений: мезангиальный диффузный склероз, фокальный и сегментарный гломерулонефрит с экстрамембранозными отложениями. В некоторых случаях возможны минимальные гломерулярные изменения. Прогноз зависит от тяжести поражения почек [Royer P. et al., 1973].

ПРИБРЕТЕННЫЕ ОСТРЫЕ ТУБУЛОПАТИИ

Острая почечная недостаточность (острый некротический нефроз) представляет собой клинико-анатомический синдром, обусловленный внезапным снижением или полным выпадением функции почек и проявляющийся стандартным набором клинических симптомов: олигоанурией, задержкой в организме азотистых шлаков, нарушением водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния [Пермяков Н. К., Зимина Л. Н., 1982].

Под термином «острая почечная недостаточность» (ОПН) объединяется целый ряд болезненных состояний, различных по этиологии, но сходных по патогенезу, морфологии и клинической картине. У детей к ОПН приводят: 1) шоковые состояния, сопровождающиеся резким падением артериального давления; 2) гемолиз и миолиз при переливании несовместимой крови, обширном размозжении тканей (crush syndrom), обширных ожогах, гемолитических анемиях; 3) дегидратация с потерей электролитов, например при кишечных инфекциях у детей раннего возраста; 4) аллергические состояния, обусловленные непереносимостью таких лекарственных препаратов, как сульфаниламиды, антибиотики, салицилаты; 5) экзогенные интоксикации при отравлении солями тяжелых металлов, ядами гемолитического действия (уксусная кислота, ядовитые грибы и др.); 6) эндогенные интоксикации при перитоните, болезнях печени, кишечной непроходимости; 7) инфекционные заболевания (сепсис, дифтерия зева, токсическая дизентерия и др.); 8) непроходимость мочевых путей при двустороннем нефролитиазе; 9) диффузные и очаговые нефропатии, такие как гломерулонефрит, нефрит при геморрагическом васкулите, пиелонефрит.

Патогенез ОПН сложен и до настоящего времени не выяснен. При шоке любой этиологии острое нарушение кровообращения, гиповолемия и снижение артериального давления приводят к рефлекторному спазму приводящих артериол клубочков коры и редуцированному кровообращению на уровне юкстамедуллярного артериовенозного шунта (минуя капиллярную систему). Считается, что этот процесс носит компенсаторный ха-

рактир и позволяет улучшить кровоснабжение ЦНС и сердечной мышцы и увеличить выброс ренина. С другой стороны, такое редуцированное кровообращение сопровождается развитием ишемии коры. Если расстройство почечного кровообращения непродолжительно, то это состояние почки является обратимым, если же оно затягивается, развивается ОПН. Однако, как отмечают Н. К. Пермяков и Л. Н. Зими́на (1982), шоковые расстройства гемодинамики сами практически не приводят к развитию развернутой картины ОПН с тубулярным некрозом, тубулоэксисом и интерстициальным мочевым затеком. Необходим фактор, который «закрепляет» первичную вазомоторную дисфункцию клубочков. Таким патогенетическим фактором может быть как обструкция канальцев пигментными шлаками, так и непосредственное повреждающее воздействие нефротоксинов экзо- и эндогенного происхождения на нефротелий преимущественно проксимальных канальцев почек.

В связи с многообразием причин ОПН создать универсальную классификацию, учитывающую этиологию, патогенез, клинику и морфологию этого заболевания чрезвычайно трудно. В настоящее время распространенной является этиологическая классификация, согласно которой все причины ОПН делятся на 3 группы: преренальные, ренальные и постренальные [Маждраков Г., Патев Эм., 1980]. Классификация, предложенная А. С. Allen (1962), выделяет три группы ОПН по топографии процесса: 1) нефроз проксимального нефрона; 2) нефроз проксимального и дистального нефрона; 3) нефроз дистального нефрона. Наиболее приемлемой для патологоанатомов является клинико-анатомическая классификация с учетом этиологии процесса, предложенная Н. К. Пермяковым и Л. Н. Зиминой (1982). Авторы выделяют 6 видов ОПН: 1) ишемическая нефропатия при шоке («шоковая почка»); 2) симметричный (билатеральный) кортикальный некроз почек; 3) постреанимационная нефропатия; 4) осмотический нефроз (гидропический нефроз); 5) острый нефроз при экзотоксикозах («экзотоксическая почка»); 6) острый нефроз при эндотоксикозах («эндотоксическая почка»). Однако отсутствие рубрики, выделяющей ОПН при острой обструкции мочевых путей, а также при гломерулонефрите и пиелонефрите ограничивают возможности применения этой классификации в практике патологоанатомов-педиатров.

Патологическая анатомия ОПН соответствует 4 клиническим стадиям: начальная (шоковая), олигоанурическая, восстановления диуреза, выздоровления.

В начальной (шоковой) стадии наблюдается резкое венозное полнокровие мозгового вещества и юкстраремедулярной зоны, ишемия коры, отек интерстиция, лимфостазы, гидропическая, гиалиново-капельная и жировая дистрофия нефротелия главных отделов канальцев. В клинике на первом плане симптомы основного заболевания. Длительность этой стадии

(от момента воздействия этиологического фактора до возникновения такой анурии, когда диурез уменьшен до 30% от нормы) различная. Например, при шоковых состояниях она может длиться всего несколько часов, при инфекциях — 1—2 дня, при некоторых отравлениях — 6—7 дней.

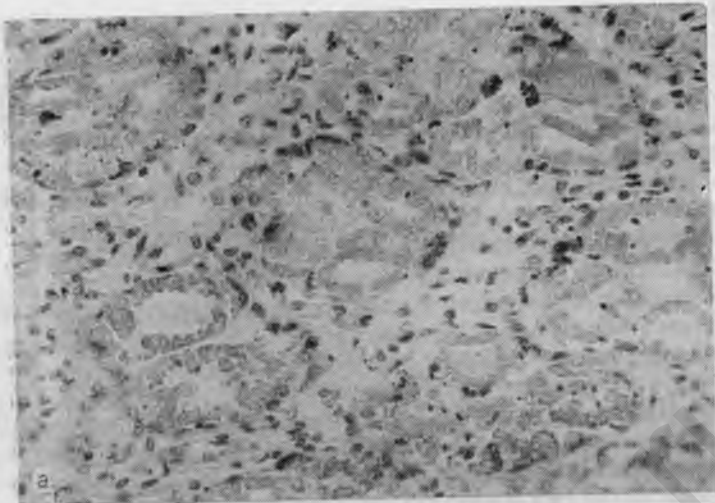
В олигоанурической стадии нефротелей главных отделов канальцев подвергается некрозу, который, как правило, имеет гнездный характер (см. рис. 77, а, б). Погибшие нефроны сливаются и заполняют просвет канальцев. Возможно разрушение базальной мембраны — тубулорексис. Тубулорексис способствует поступлению клубочкового ультрафильтрата в интерстиций, что наряду с нарастающим отеком интерстиция и тубулоvenозным рефлюксом приводит к значительному повышению внутрипочечного давления и гипоксии тканей. Кроме того, в интерстиции обнаруживаются инфильтраты, состоящие из лейкоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток. Цилиндры в просвете канальцев (гемоглобиновые, миоглобиновые, кристаллы сульфаниламидов, мочевой кислоты) приводят к обструкции канальцев, повышению гидростатического давления выше места обструкции, что также вызывает блок клубочковой фильтрации (рис. 118, а).

Характерен макроскопический вид почек. Они увеличены в объеме, набухшие, отечные, с бледно-серой корой, резко полнокровным мозговым веществом и подчеркнутой юкстамедулярной зоной. При гемоглинурийном нефрозе в пирамидах мозгового вещества наблюдается черно-бурая радиальная исчерченность, соответствующая загрузке дистальных канальцев гемоглобиновыми шлаками (рис. 118, б), при миоглинурийном нефрозе в пирамидах — буроватая исчерченность, при мочекислой нефропатии — золотисто-желтая окраска.

Ведущим клиническим симптомом является олигурия вплоть до анурии, сопровождающаяся рвотой, сонливостью, судорогами, азотемией, отеком легких, сердечно-сосудистыми расстройствами. Обычно длительность олигоанурической стадии совпадает со сроком регенерации нефротелия. У детей начало регенерации отмечается на 3—4-й день, конец — на 9—10-й.

При длительной ишемии, и особенно если поражение почек сопровождается развитием ДВС-синдрома или носит аллергический характер, что приводит к тромбозу или фибриноидным изменениям сосудов микроциркуляторного русла, может возникать сегментарный или тотальный некроз коры, так называемый кортикальный некроз. У детей последний может быть связан с дифтерией зева, дизентерией, сепсисом, непереносимостью сульфаниламидов. У детей первых лет жизни симметричный некроз коры почек наблюдается при гемолитико-уремическом синдроме (синдроме Гассера).

В стадии восстановления диуреза имеется регенерация нефротелия, полная регенерация возможна при сохранении базальной мембраны канальцев. На месте погибших неф-



118. Гемоглинурийный нефроз.

а — гемоглиновые цилиндры в просвете канальцев (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); **б** — бледный корковый слой и черно-бурая исчерченность пирамид мозгового слоя почек.

ронов разрастается соединительная ткань — очаговый нефросклероз. Восстанавливается кровообращение и лимфообращение в коре, отечная жидкость всасывается в лимфатические сосуды. В клинической картине этой стадии типична полиурия, изостенурия, гипостенурия.

Стадия выздоровления характеризуется постепенным восстановлением концентрационной функции нефротелия канальцев. Длительность этой стадии зависит от тяжести течения ОПН и ее осложнений, обычно несколько месяцев.

Исход ОПН при своевременном гемодиализе благоприятный. Однако в 40—50% смерть наступает в шоковой или олигоанурической стадии. При этом классических признаков уремии, как правило, не наблюдается. При симметричном кортикальном некрозе смертность составляет 100%. У детей ОПН может осложниться пиелонефритом.

К острым тубулопатиям следует относить так называемый **осмотический нефроз**, наблюдающийся у больных детей, которым применяли методы интенсивной терапии с введением чрезмерно большого количества жидкостей. У детей, особенно новорожденных, осмотический нефроз может быть причиной ОПН. При этом в олигоанурической стадии развивается характерная вакуольная дистрофия нефротелия канальцев (гидропический нефроз) с набуханием и увеличением объема нефроцитов. При прогрессировании процесса просвет канальцев уменьшается вплоть до полной обструкции, углубляется деструкция нефротелия с отрывом щеточной каемки вместе с апикальными отделами цитоплазмы. При электронной микроскопии обнаруживают расширение цистерн эндоплазматического ретикулума с отодвиганием митохондрий к клеточной мембране, набухание микроворсин щеточной каемки [Пермяков Н. К., Зимина Л. Н., 1982].

ХРОНИЧЕСКИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТУБУЛОПАТИИ

Хронические тубулопатии характеризуются нарушением процессов канальцевого транспорта органических веществ и электролитов. При первичных тубулопатиях транспорт тех или иных веществ нарушен преимущественно в мембранах почечных канальцев, вторичные тубулопатии возникают при дефекте мембранного транспорта генерализованного характера [Stanbury J. et al., 1978].

Первичные тубулопатии являются наследственно обусловленными заболеваниями. Ю. Е. Вельтищев (1982) считает, что их патогенез связан со следующими факторами: 1) изменением структуры мембранных белков-носителей; 2) ферментопатиями — наследственно обусловленной недостаточностью ферментов, обеспечивающих активный мембранный транспорт; 3) изменением чувствительности рецепторов клеток канальцевого эпителия к действию гормонов; 4) изменениями общей структуры цитомембран (дисплазия).

Вторичные тубулопатии могут возникать в результате нарушения транспорта в почечных канальцах при наследственных и приобретенных болезнях обмена веществ в связи с нарушением метаболизма за пределами нефрона, а также при дисплазиях и воспалительных заболеваниях почек [Вельтищев Ю. Е., 1982].

Классифицировать хронические тубулопатии очень трудно, так как пока не ясны точные механизмы развития отдельных их

форм. По локализации дефекта принято выделять три группы тубулопатий: 1) с нарушением транспорта в проксимальных извитых канальцах; 2) с нарушением транспорта в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках; 3) с общим повреждением канальцевого аппарата. Кроме того, хронические тубулопатии можно классифицировать по ведущему клиническому симптому болезни: 1) тубулопатии с ведущим симптомом полиурии; 2) тубулопатии с рахитоподобными изменениями скелета (почечные остеопатии); 3) тубулопатии с нефролитиазом.

Первичные тубулопатии

Тубулопатии с ведущим симптомом полиурии

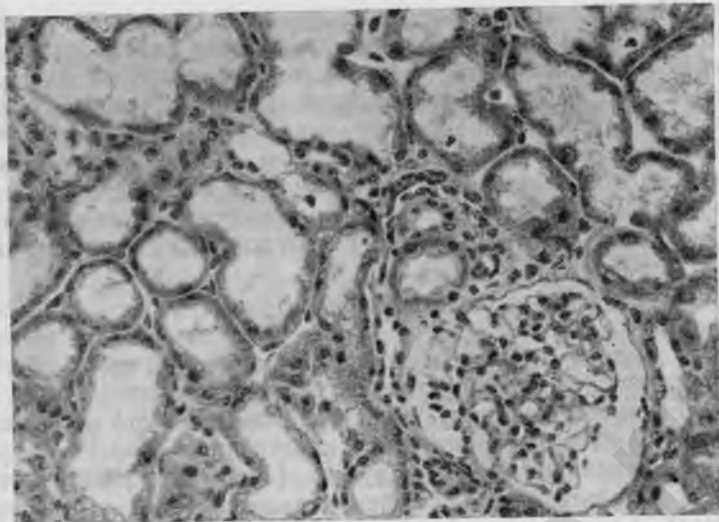
Почечная глюкозурия (почечный глюкодиабет) представляет собой одну из самых частых наследственных аномалий проксимального канальца — 0,6% случаев [Гизов Г., 1980]. Развивается в результате наследственного дефекта в транспортных системах почечных канальцев, обеспечивающих реабсорбцию глюкозы. Тип наследования аутосомно-доминантный, в отдельных случаях возможно рецессивное наследование.

Выделяют тип А почечной глюкозурии, при котором реабсорбция глюкозы снижена в подавляющем числе нефронов, и тип В, при котором в части нефронов реабсорбция глюкозы снижена, в других повышена, в связи с чем содержание глюкозы в крови не изменяется [Reubi L., Linnemeh F., 1962].

Характерными клиническими признаками болезни являются глюкозурия при нормальном или незначительном снижении содержания глюкозы в крови, нормальная сахарная кривая при нагрузке глюкозой, наличие глюкозурии у других членов семьи. В тяжелых случаях заболевания появляются симптомы, связанные с потерей сахара: полиурия, жажда, чувство голода, дегидратация, общая слабость, тенденция к ацетонурии, задержка физического развития. Прогноз, как правило, благоприятный.

Морфологические изменения при световой микроскопии в большинстве случаев не выявляются. Иногда отмечается уплощение клеток эпителия и эктазия проксимальных канальцев — глюкозурическая тубулярная дисплазия (рис. 119) [Mopasterio G. et al., 1964]. В нефроцитах проксимальных канальцев можно обнаружить вакуолизацию, ШИК-позитивный кольцевидный материал. При электронной микроскопии выявляются аномалии щеточной каемки и митохондрий [Royer P. et al., 1973].

Почечный несахарный диабет — наследственная тубулопатия, при которой отсутствует чувствительность нефротелия к антидиуретическому гормону, в связи с чем нефротелий не способен продуцировать мочу с более высокой осмолярной концентрацией по сравнению с осмолярностью клубочкового фильтрата плазмы. Ведущим клиническим симптомом является полиурия. За-



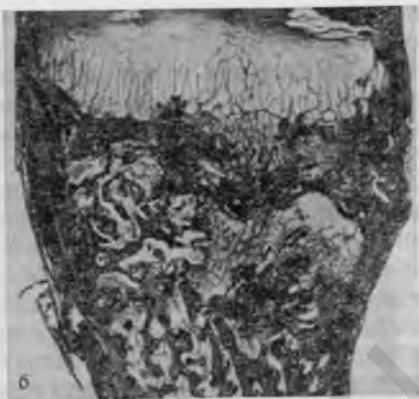
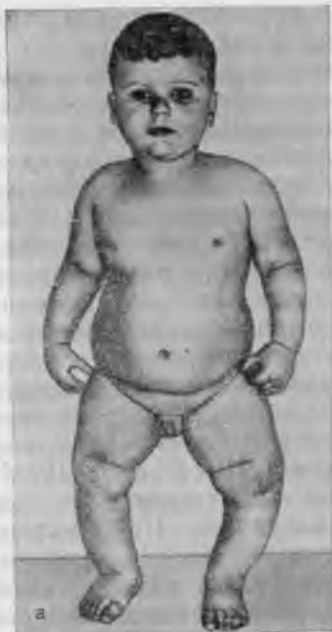
119. Глюкозурическая тубулярная дисплазия (препарат О. А. Кожуховой).
Окраска гематоксилином и эозином. $\times 300$.

Болезнь проявляется в грудном возрасте. Если потеря жидкости не компенсируется в достаточной мере, наступает тяжелая дегидратация с похуданием, рвотой, упорными запорами, судорогами, нарушением водно-солевого равновесия. Наследование чаще по рецессивному типу, сцепленному с полом, возможно по аутосомно-доминантному типу. Болеют преимущественно мальчики. Патологический ген передается сыновьям от матери-носительницы. Патогенез снижения чувствительности к гормону не выяснен. Поражен дистальный отдел нефрона, так как в нем происходит реабсорбция воды и электролитов. Морфологические изменения в почках при световой микроскопии не обнаруживаются.

Почечный солевой диабет (псевдогипоальдостеронизм) — наследственная тубулопатия, при которой нарушается чувствительность почечного эпителия к альдостерону и дезоксикортикостерону, в связи с чем нефротелий не способен реабсорбировать натрий. Проявляется у новорожденных и грудных детей полиурией, гипо- и изостенурией, гипернатриурией, повышением выделения с мочой альдостерона. Тип наследования точно не установлен. Морфологические изменения в почках не наблюдаются.

*Тубулопатии с рахитоподобными изменениями скелета
(почечные остеопатии)*

Фосфат-диабет (гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит). Заболевание характеризуется наряду со снижением реабсорбции фосфора в почечных канальцах и гипофосфатемии-



120. Фосфат-диабет.

а — характерная деформация нижних конечностей (*genu vara*); б — образование грубых костных балок. Фиброз костного мозга в области энхондральной ростковой зоны большеберцовой кости (окраска гематоксилином и эозином. $\times 10$).

ей снижением реабсорбции кальция в кишечнике. Клинические симптомы появляются чаще в возрасте 1—2 лет. Ведущими из них являются рахитоподобные изменения скелета, резистентные к лечению обычными дозами витамина D. Тип наследования доминантный, сцепленный с X-хромосомой. Допускается наследование по аутосомно-доминантному типу. Патогенез окончательно не выяснен, его пытаются связать со следующими факторами: 1) с повышением чувствительности почечных канальцев к действию паратормона; 2) с первичным дефектом транспорта неорганических фосфатов в почках; 3) с синтезом в организме фосфатурических соединений (метаболитов витамина D) [Вельтищев Ю. Е., 1982].

Морфологические изменения в костях характеризуются деформацией нижних конечностей преимущественно в области коленных и голеностопных суставов (O- и X-образные ноги) (рис. 120, а), наличием рахитических браслетов кистей рук, переломами костей конечностей (эпифизеолиз). При длительном течении отмечается непропорциональный нанизм с микромелией [Братанов Бр., 1980]. Микроскопически основные изменения локализуются в зоне энхондрального окостенения. Нарушается обызвествление остеоидной ткани и своевременная резорбция хряща. Отмечается расширение и искривление зоны энхондрального окостенения, остеомиелофиброз. Растворение зоны хрящевых колонок сопровождается персистированием в середине метафизов участков хряща зубчатого вида. В фиброзном костном

мозге — резкая гиперемия сосудов с кровоизлияниями, образование единичных грубых костных балок (рис. 120, б).

Болезнь де Тони — Дебре — Фанкони характеризуется наиболее тяжелым комплексным нарушением функции проксимальных канальцев. Нарушается транспорт аминокислот, глюкозы, неорганических фосфатов и бикарбонатов. Кроме того, снижена реабсорбция воды, натрия и калия. Болезнь передается аутосомно-рецессивным геном с изменчивой экспрессивностью. Проявляется обычно в возрасте 1—2 лет. Появляются отставание в физическом и умственном развитии, слабость, рахитоподобные изменения скелета, сниженная сопротивляемость к инфекциям. У больных отмечается глюкозурия, аминоацидурия (повышена экскреция более 10 аминокислот), фосфатурия и полиурия. Развивается гипокалиемия, метаболический ацидоз, обусловленный нарушением реабсорбции бикарбонатов. Патогенез связывают с значительным дефектом структуры цитомембран эпителия проксимальных канальцев [Вельтищев Ю. Е. и др., 1978].

Патологоанатомические изменения характеризуются выраженной дисплазией проксимальных канальцев. При микродиссекции обнаруживается отчетливое сужение и укорочение проксимальных канальцев, включая петлю Генле, так называемая лебединая шея. Прогноз для жизни при отсутствии цистиноза благоприятный. В случаях отложения цистина в тканях смерть наступает в возрасте 10—20 лет от уремии или интеркуррентных инфекций [Schneider J. A. et al., 1978].

Вторичный синдром де Тони — Дебре — Фанкони может развиваться при цистинозе, поражении почек солями тяжелых металлов, синдроме Лоу, гликогенозах, галактоземии и других наследственных и приобретенных заболеваниях [Вельтищев Ю. Е., 1982].

Тубулопатии с нефролитиазом

Цистинурия характеризуется селективным нарушением транспорта в почечных канальцах и слизистой оболочке тонкой кишки ряда аминокислот (цистина, лизина, аргинина и орнитина) с развитием цистинового нефролитиаза. Гиперэкскреция лизина, аргинина и орнитина в развитии нефролитиаза и нарушении функции почек роли не играет. По результатам скрининга новорожденных частота гомозигот по гену цистинурии составляет 1 случай на 7000 родившихся [Кон Р. М., Рот К. С., 1986]. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Различают 3 фенотипа цистинурии, отличающихся друг от друга различной степенью нарушений всасывания аминокислот в кишечнике [Scriver Ch. R., 1978]: I — отсутствие транспорта цистина и диаминомонокарбоновых кислот в кишечнике и почках; II — сниженный на 50% транспорт цистина и полное отсутствие транспорта лизина в кишечнике; III — нормальный транспорт всех аминокислот в кишечнике и нарушенный в почках.

В патогенезе цистинурии играет роль нарушение транспортных взаимоотношений между цистином и цистеином. После фильтрации в клубочках и реабсорбции в проксимальных канальцах цистин внутриклеточно превращается в цистеин и глутатион. Накопление цистеина в клетках эпителия канальцев может блокировать реабсорбцию цистина [Вельтишев Ю. Е., 1982]. Образование камней происходит у 1—3% больных с цистинурией, в основном у гомозиготных носителей врожденного метаболического дефекта. Первые признаки заболевания появляются у этих больных в грудном возрасте. Постановке диагноза способствует обнаружение в моче гексагональных кристаллов. При изучении почек в просвете канальцев обнаруживаются кристаллы цистина, отмечается повреждение нефроцитов и базальной мембраны канальцев с проникновением кристаллов в интерстиций и развитием интерстициального нефрита и нефросклероза [Суркова Н. А., 1966].

Глицинурия характеризуется нарушением реабсорбции глицина в проксимальных канальцах почек с развитием нефролитиаза. Камни почек состоят из оксалата кальция и небольшого количества глицина. Кристаллы оксалата кальция имеют сферическую форму и характерную радиальность, плотные с шероховатой поверхностью. Наследуется по доминантному типу, сцепленному с полом, болеют только женщины.

Почечный тубулярный ацидоз (ПТА) характеризуется нарушением функции почек, направленной на поддержание постоянного кислотно-щелочного равновесия. Сопровождается полиурией, гипоизостенурией, метаболическим ацидозом при дефиците бикарбонатов крови, гипокалиемией, гипокальциемией, гиперхлоремией, отставанием физического развития, нефролитиазом, нефрокальцинозом. Различают два типа ПТА. При I типе ацидоз развивается из-за нарушений транспорта положительно заряженных ионов водорода в дистальных канальцах (взрослая форма, Баттлера — Олбрайта). Возникает в возрасте не ранее 2—3 лет, чаще у девочек, сопровождается гиперкальциурией, X-образным искривлением ног, задержкой физического развития, нефрокальцинозом, нефролитиазом и присоединением пиелонефрита и абактериального интерстициального нефрита. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

При II типе заболевание развивается вследствие снижения реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах (младенческая форма). В первые месяцы жизни — периодическая рвота, подъем температуры, задержка физического развития. В дальнейшем — рахитоподобные изменения скелета в виде искривления большеберцовых и бедренных костей. Тип наследования не установлен, болеют преимущественно мальчики. Патогенез сложный и до конца не изучен. Ю. Е. Вельтишев (1982) выдвинул три возможные гипотезы патогенеза почечного тубулярного ацидоза II типа: 1) нарушение гломерулотубулярного

баланса в процессе фильтрации и реабсорбции бикарбонатов; 2) недостаточная активность карбангидразы в проксимальных канальцах; 3) задержка развития нефронов и их структурная гетерогенность (тканевая почечная дисплазия).

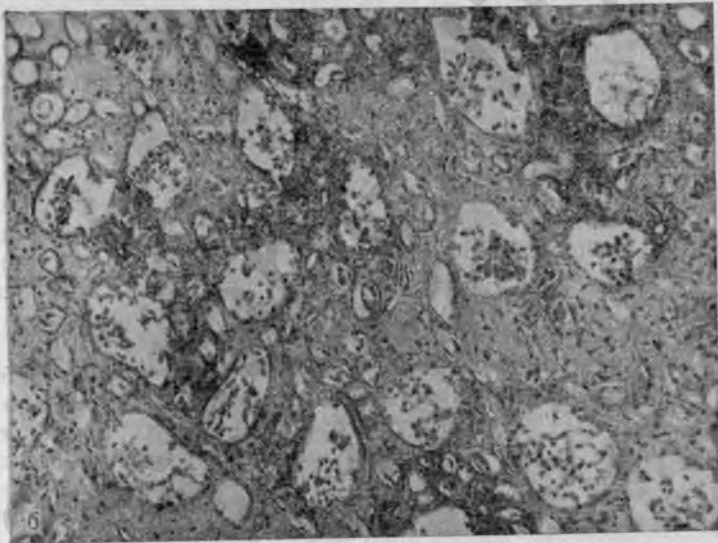
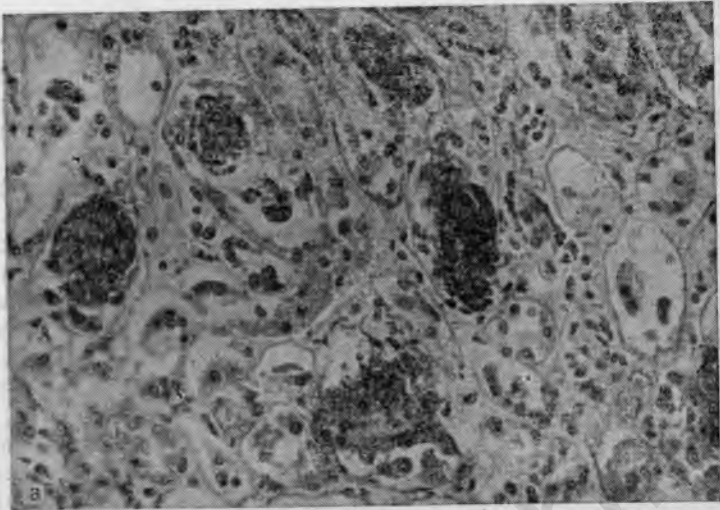
Оба типа ПТА характеризуются образованием камней из солей кальция. Соли кальция откладываются также в нефроцитах, в просветах канальцев, проникают в интерстиций, вызывая развитие интерстициального нефрита (рис. 121, а, б) и пиелонефрита с постепенным исходом в нефрокальциноз и нефросклероз. Смерть наступает от почечной недостаточности.

Другие первичные тубулопатии

Болезнь Гартнапа — наследственное заболевание с нарушением реабсорбции триптофана в почечных канальцах и слизистой оболочке кишечника. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Нарушение реабсорбции триптофана сочетается с гипераминоацидурией, в основном за счет моноаминомонокарбонновых аминокислот. В связи с нарушением кишечного транспорта триптофана происходит чрезмерное выделение с мочой индоловых и индоксилловых производных. В результате аминоацидурии, нарушения реабсорбции триптофана и выделения с мочой индоловых соединений у большей части детей развивается фоточувствительность. Незащищенные участки кожи после умеренного облучения солнечным светом краснеют и приобретают загрубевший вид — пеллагроидный фотодерматоз [Братанов Бр., 1980]. Кожные изменения сочетаются с неврологической симптоматикой в виде церебральной атаксии с двусторонним поражением пирамидных путей. Заболевание носит волнообразный характер, периоды обострения чередуются с довольно длительными ремиссиями (до нескольких лет). Прогноз для жизни благоприятный.

Вторичные тубулопатии

Синдром Лоу (окулоцеребро-ренальный) описан в 1952 г. Лоу и соавт. у 3 мальчиков с умственной отсталостью, гиперамино-ацидурией, гидрофтальмом и уменьшением почечного аммиогенеза. Тип наследования рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Болеют преимущественно мальчики. Заболевание проявляется в грудном возрасте, характеризуется мышечной гипотонией, двусторонней катарактой с глаукомой, нарушением аммиогенеза, гипофосфатемией, гипераминоацидурией, гиперхлоремическим ацидозом, отставанием умственного, а в дальнейшем и физического развития. Типичен внешний вид больных: большая голова, выпуклый лоб, седловидный нос, большие уши, бледность кожи. Масса тела больных ниже нормы, характерно отставание в росте, приводящее к нанизму. Часто возникает остеопороз.



121. Почечно-канальцевый ацидоз.

а — отложение солей кальция в эпителии канальцев почек (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$); б — отложение солей кальция в интерстиция мозгового вещества (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$).

Изменения почек связаны с дисфункцией канальцев и характеризуются умеренной протеинурией, иногда глюкозурией, кроме того, для окулоцеребро-ренального синдрома характерен канальцевый ацидоз [Братанов Бр., 1980]. Морфологические изменения почек заключаются в дилатации канальцев, включая петли Генле и собирательные трубочки с атрофией эпителия и на-

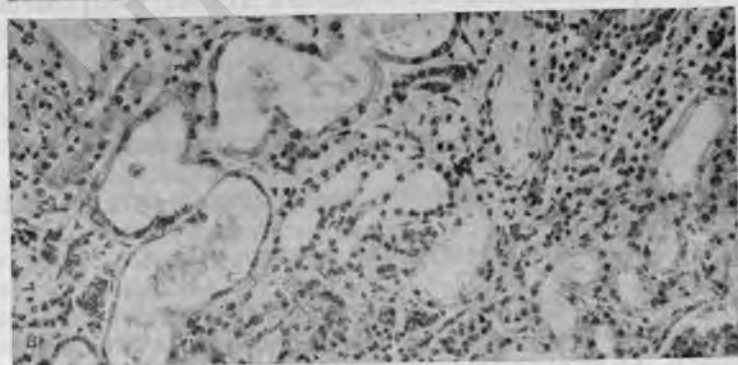
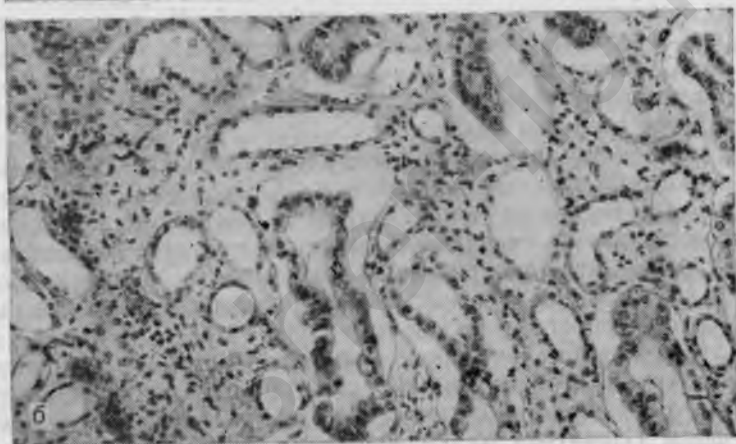
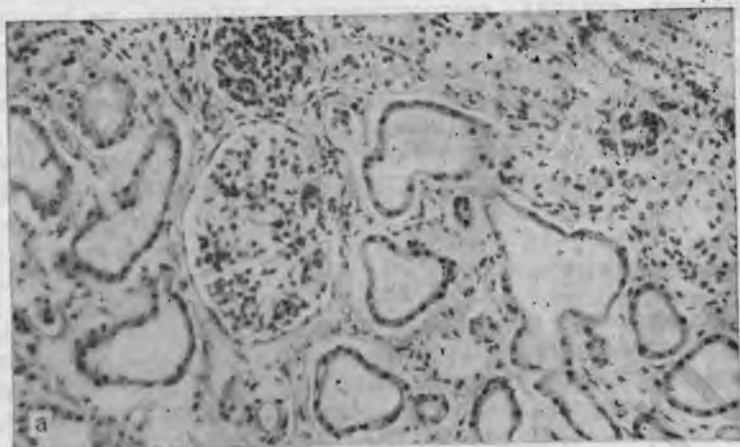
личием в просвете гиалиновых цилиндров при интактных клубочках. Канальцевые изменения сопровождаются диффузным фиброзом и клеточной инфильтрацией интерстиция. В ЦНС могут быть диффузные изменения с демиелинизацией и периваскулярным накоплением липидов, что напоминает картину при семейных лейкодистрофиях [Royer P. et al., 1973].

Нефронофтиз Фанкони (семейный ювенильный нефронофтиз). Заболевание описано в 1951 г. Fanconi и соавт. у 7 детей в двух неродственных семьях. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу, носит семейный характер, но описаны и спорадические случаи. Основными клиническими проявлениями являются полиурия, полидипсия, пониженная концентрационная способность почек (резистентная к действию питуитрина), умеренная протеинурия, микрогематурия, гиперазотемия чаще всего при отсутствии гипертонии. Больные отстают в росте, имеют рахитоподобные изменения скелета. Патология почек может сочетаться с пигментной дегенерацией сетчатки, умственной отсталостью, врожденной кардиопатией [Гизов Г., 1980]. Первые клинические симптомы появляются, как правило, в возрасте 2—4 лет.

Патогенез окончательно не раскрыт. Считается, что первичным является врожденный дефект в ферментных системах нефротелия дистальных канальцев, ведущий к их повреждению с последующим разрастанием соединительной ткани [Mondeak I. G., Morten H. I., 1967].

Макроскопически обе почки увеличены в размерах, уплотнены, по мере прогрессирования заболевания уменьшены с неровной мелкозернистой или крупнобугристой поверхностью. На разрезе почки белесоватые, со стертым рисунком, истонченной корой. В корковом и мозговом веществе могут выявляться единичные мелкие кисты. Мочевыводящие пути не изменены.

При световой микроскопии выявляются диффузные тубулоинтерстициальные изменения. Отмечается полиморфизм канальцев, группы кистозно расширенных канальцев чередуются с атрофированными канальцами, нефроциты в состоянии белковой дистрофии. Эти изменения канальцев определяются как в проксимальных, так и в дистальных отделах. Базальная мембрана канальцев утолщена. Кроме того, могут иметь место изменения петли Генле в виде гипертрофии нисходящего колена, кистозного расширения изгиба петли, расширения просвета собирательных трубок вплоть до образования кист [Royer P. et al., 1973] (рис. 122, а, б, в). При микродиссекции показано, что кисты развиваются в дистальных канальцах, петле Генле и собирательных трубках, т.е. захватывают преимущественно мозговое вещество, что позволяет называть нефронофтиз «медуллярной кистозной болезнью». Выражен интерстициальный фиброз с наличием воспалительных инфильтратов из гистиоцитов, лимфоцитов, плазматических клеток. Состояние клубочков находится в прямой зависимости от тубулоинтерстициальных изменений.



122. Нефроптоз Фанкони.

а, б — полиморфизм канальцев, интерстициальный фиброз (окраска гематоксилином и эозином, $\times 160$); в — кисты в мозговом слое почки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 160$).

На ранних стадиях светооптически клубочки не изменены, в дальнейшем возникает перигломерулярный склероз вплоть до полного склероза и гиалиноза клубочков, развивается атрофия почечной ткани. Таким образом, изменения клубочков являются вторичными и имеют неиммунный характер [Потапова И. Н., 1976]. Прогноз неблагоприятный, заболевание имеет прогрессирующее течение с развитием хронической почечной недостаточности.

ПИЕЛОНЕФРИТ

Пиелонефритом называется воспалительный процесс, вызываемый микробами, при котором имеется сочетанное поражение почечных лоханок и вещества почек, преимущественно межпочечной ткани. У детей пиелонефрит является одним из самых частых заболеваний, по данным ВОЗ, занимает второе место после острых респираторных вирусных инфекций. У девочек встречается в 3 раза (по данным А. Я. Пытеля) и в 6 раз (по данным М. С. Игнатовой) чаще, чем у мальчиков. У детей в первые 5 лет жизни заболевание наблюдается в 3—4 раза чаще, чем в более старшем возрасте.

Клиническая картина пиелонефрита складывается из ренальных и экстраренальных симптомов. Основными ренальными симптомами являются лейкоцитурия и бактериурия. Экстраренальные симптомы неспецифичны, проявляются сочетанием болевого синдрома, дизурических расстройств и интоксикации [Игнатова М. С., 1973]. Синдром интоксикации наиболее выражен у детей первого года жизни.

В этиологии пиелонефрита чаще всего играет роль кишечная палочка, протей, стафилококк, энтерококк, синегнойная палочка. В 17% случаев бактериальные формы встречаются в виде L-форм [Игнатова М. С., Коровина Н. А., 1982]. Нередко в моче больных пиелонефритом обнаруживается смешанная флора. Возможна вирусно-бактериальная и микоплазменная этиология пиелонефрита.

В патогенезе пиелонефрита у детей большое значение имеют пути проникновения инфекции в почки: восходящий, гематогенный и лимфогенный.

В детском возрасте особенно часто происходит восходящее инфицирование почек.

Предрасполагающими факторами, способствующими фиксации инфекции в почечной ткани, М. С. Игнатова (1973) считает следующие: 1) уродатии врожденного и приобретенного характера с нарушением оттока, а также почечные дисплазии; 2) ферментопатии, связанные с дефицитом ферментов канальцевого эпителия или обусловленные наследственной патологией обмена веществ; 3) наследственные иммунодефицитные состояния. Особую группу составляет пиелонефрит у детей раннего возраста, возникающий на фоне возрастной незре-

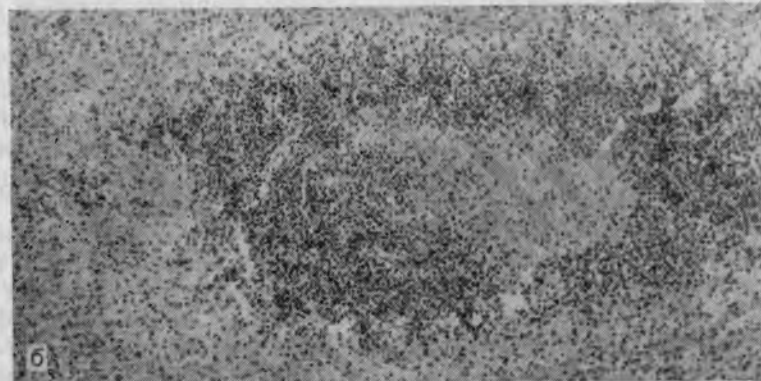
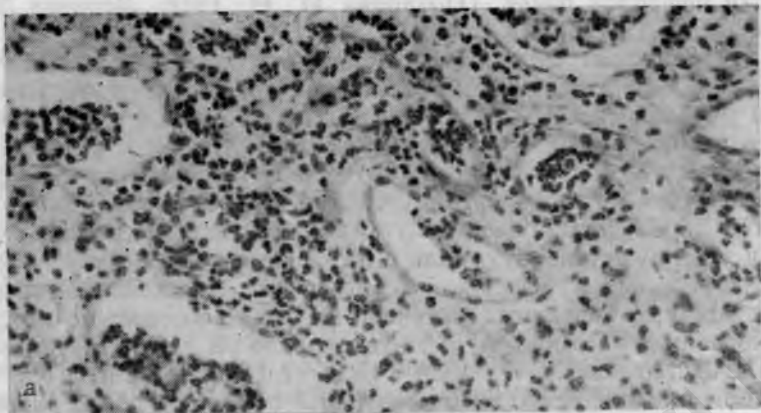
лости нефронов почек [Потапова И. Н., 1978; Леонова Л. В., Ческис А. Л., 1980].

Пиелонефрит может быть первичным или вторичным. Для первичного характерно отсутствие предшествующих изменений мочевой системы. Вторичный пиелонефрит встречается намного чаще первичного и может быть как обструктивным, так и необструктивным. Обструктивный пиелонефрит развивается на фоне органических или функциональных изменений почек или мочевых путей с нарушением уродинамики. При этом существенную роль в патогенезе пиелонефрита играет везикоренальный рефлюкс, возникающий вследствие врожденных или приобретенных изменений в стенке дистального отдела мочеточника [Ческис А. Л., Виноградов В. И., 1975; Леонова Л. В., Ческис А. Л., 1988]. При необструктивном вторичном пиелонефрите воспалительный процесс в почке развивается на фоне дисплазии почечной ткани, ферментопатий и других состояний.

По характеру течения пиелонефрит делится на острый, хронический и хронический с обострением. В патогенезе хронического течения пиелонефрита ведущую роль играет наличие в организме персистирующей мочевой инфекции, особенно хронического цистита, в сочетании с местными предрасполагающими факторами, среди которых особую роль играет дисплазия почечной ткани. Наряду с этим изучение иммунных реакций у больных хроническим пиелонефритом позволило выявить коррелятивную связь между средним титром противпочечных аутоантител и тяжестью и активностью хронического пиелонефрита у детей [Гринбаум Н. Б., 1970]. Установлено, что в патогенезе хронического пиелонефрита у детей играет роль реакция гиперчувствительности замедленного типа [Теблоева Л. П. и др., 1973], морфологическим проявлением которой являются инфильтраты из иммунокомпетентных клеток и формирование лимфоидных фолликулов в почечной ткани.

Патологическая анатомия острого и хронического пиелонефрита различна. При остром пиелонефрите выделяют несколько морфологических форм, которые являются фазами воспалительного процесса [Ганзен Т. Н., 1974; Кириллов Ю. А., 1979]: серозный пиелонефрит, гнойный и острый пиелонефрит с мезенхимальной реакцией.

Острый серозный пиелонефрит характеризуется полнокровием и серозным отеком стромы почек с наличием единичных нейтрофильных лейкоцитов, дистрофией и некробиозом эпителия канальцев. При прогрессировании процесса развивается гнойный пиелонефрит, для которого характерно появление в строме коркового и мозгового вещества почек выраженной лейкоцитарной реакции очагового, преимущественно перитубулярного, или диффузного характера. В последнем варианте возможен прорыв гнойного экссудата в просвет канальцев (рис. 123, а). Острый гнойный пиелонефрит может сопро-



123. Острый гнойный пиелонефрит (препарат Т. С. Парсеговой).
а — гнойный экссудат в просвете канальцев (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); б — абсцесс в корковом веществе почки (окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$); в — множественные абсцессы почки.

вождаться формированием абсцессов и участков гистолиза почки (рис. 123, б, в). Острый пиелонефрит с минимальной реакцией характеризуется стиханием лейкоцитарной инфильтрации и появлением в интерстиции лимфоидных элементов и фибробластов. Пространство между перитубулярными капиллярами и канальцами замещается соединительной тканью, на уровне канальцев возникает сосудисто-паренхиматозный блок, что ведет к прогрессирующей гипоксии ткани и активации фибробластической реакции. На месте погибших нефронов происходит разрастание соединительной ткани [Кириллов Ю. А., 1979]. Острый пиелонефрит обычно заканчивается выздоровлением, но может перейти в хроническую форму.

При хроническом пиелонефрите различают несколько морфологических вариантов, наблюдающихся в биоптатах почек [Серов В. В., Ганзен Т. Н., 1977]; хронический пиелонефрит с минимальными изменениями, со стромально-клеточным компонентом, с тубуло-стромальным компонентом, со стромально-сосудистым компонентом, смешанная форма, хронический пиелонефрит со сморщиванием почки.

При хроническом пиелонефрите с минимальными изменениями в интерстиции выявляются мелкие очаги лимфогистиоплазмоцитарной инфильтрации в сочетании с дистрофией эпителия канальцев.

При хроническом пиелонефрите со стромально-клеточным компонентом воспалительная инфильтрация интерстиция носит очаговый или диффузный характер с развитием очагового, периваскулярного и перигломерулярного склероза (рис. 124, а).

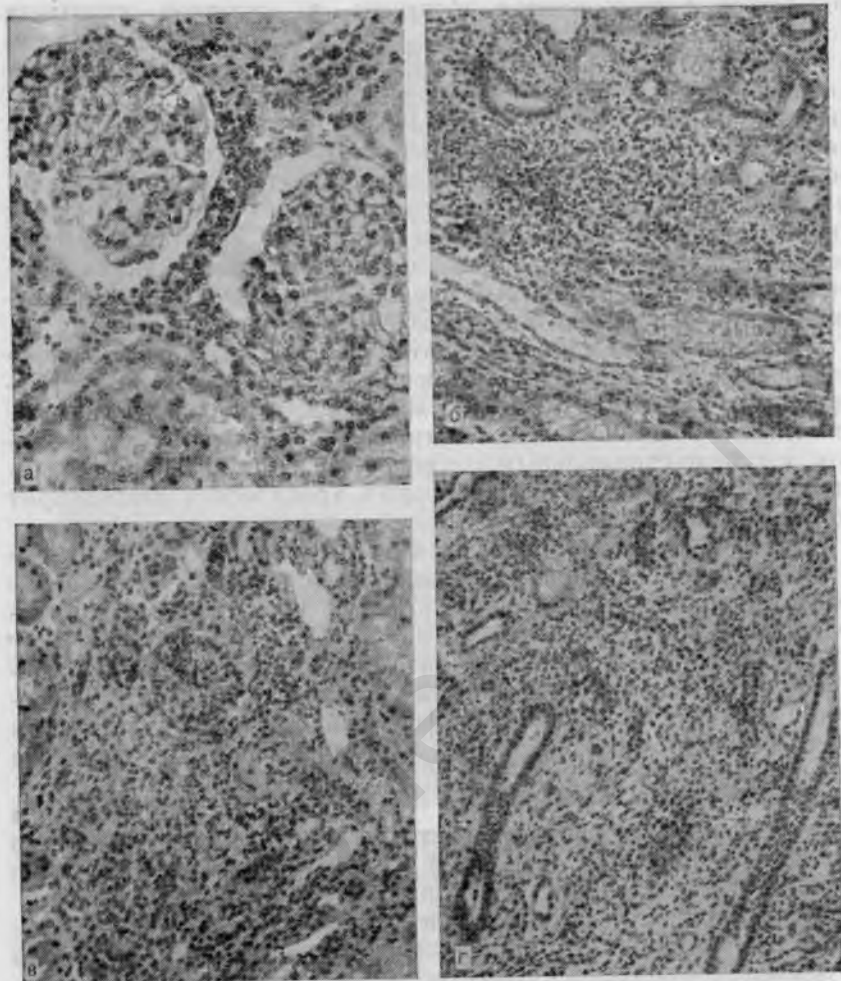
Хронический пиелонефрит с тубуло-стромальным компонентом характеризуется наличием перитубулярного склероза интерстиция, атрофией канальцев на фоне умеренно выраженной клеточной инфильтрации стромы (рис. 124, б).

При хроническом пиелонефрите со стромально-сосудистым компонентом на первый план выступает склероз стромы и сосудов, преимущественно артерий при незначительной воспалительной инфильтрации стромы.

Смешанная форма хронического пиелонефрита преобладает в детском возрасте и представляет собой сочетание стромально-тубуло-сосудистых изменений (рис. 124, в, г).

Однако следует отметить условность деления хронического пиелонефрита, в основном оправданного для биопсийного материала. При изучении большего объема почечной ткани могут выявляться изменения, относящиеся к различным морфологическим вариантам хронического пиелонефрита и свидетельствующие не только о поражении интерстиция, но и всех элементов нефрона.

Исходом хронического пиелонефрита является сморщивание почки с развитием диффузного склероза стромы, сосудов и клубочков, «тиреоидизации» и атрофии канальцев (рис. 125, а, б).

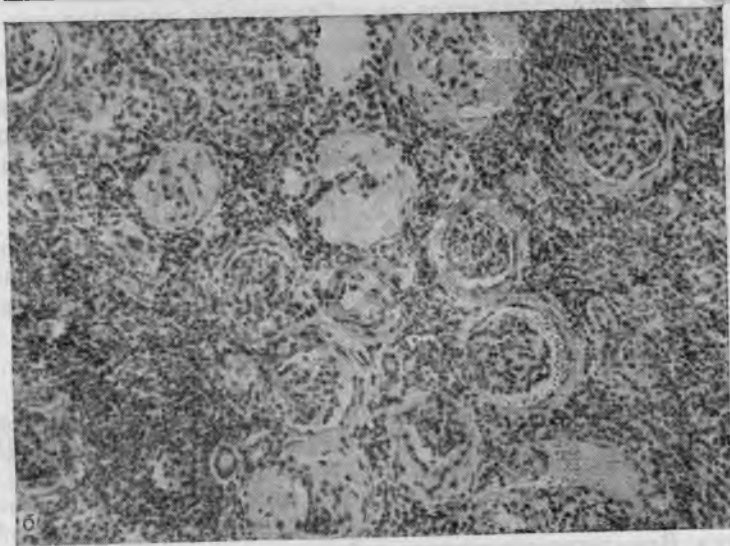
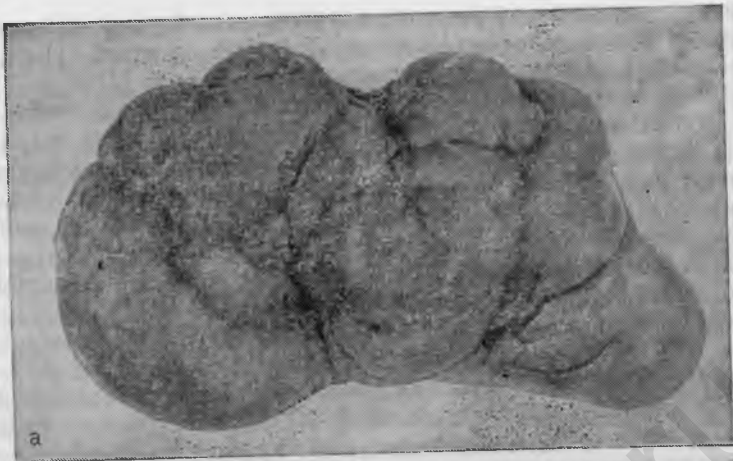


124. Хронический пиелонефрит.

а — форма со стромально-клеточным компонентом (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); б — форма с тубуло-стромальным компонентом (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$); в — крупноочаговая клеточная инфильтрация с распространенным склерозом стромы и атрофией канальцев при смешанной форме (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$); г — диффузная клеточная инфильтрация с распространенным склерозом стромы и атрофией канальцев при смешанной форме (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$).

Хронический пиелонефрит со сморщиванием почек нередко заканчивается азотемической уремией в возрасте 30—40 лет.

Особое место в группе хронического пиелонефрита занимает **ксантогранулематозный пиелонефрит**, который чаще встречается у детей до 5-летнего возраста [Voegiu E. et al., 1978]. По R. S. Malek, J. S. Elder (1978), частота ксантогранулематозного пиелонефрита на операционном материале составляет 6 случаев на 1000 наблюдений хронического пиелонефрита. Из мочи боль-



125. Хронический пиелонефрит со сморщиванием почки.

а — неравномерное рубцовое сморщивание почки; б — диффузная клеточная инфильтрация со склерозом клубочков, сосудов, стромы и атрофией канальцев (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$).

ных в большинстве случаев высевается грамотрицательная флора, чаще всего кишечная палочка. Патогенез ксантогранулематозного пиелонефрита окончательно не установлен. Ведущая роль придается папиллярному некрозу ишемической природы, очаги которого, обызвестляясь, способствуют литиазу с последующим развитием ксантогранулематозной реакции и хронического пиелонефрита [Mathieu H., 1973]. К предрасполагающим факторам относят также сочетание обструкции и инфекции мочевыводящих путей [Yazaki Tsunetade et al., 1982].

Имеются данные, что ксантогранулематозный пиелонефрит возникает у детей с дефектом клеточного иммунитета [Braun G. et al., 1985], с нарушением липидного обмена [Danielli L. et al., 1982].

Процесс может носить очаговый или диффузный характер. Чаще поражается одна почка. Очаговая форма характерна для девочек, диффузная — для мальчиков. Макроскопически полости чашечек и лоханок резко расширены и заполнены гнойным экссудатом и камнями. В паренхиме почки определяются узелки желтого цвета различных размеров с четкими контурами, имеющие сходство с опухолью [Bagley F. H. et al., 1977]. При очаговой форме эти изменения обнаруживаются в одном полюсе почки, образование камней выявляется не во всех случаях. Выделяют три стадии ксантогранулематозного пиелонефрита: 1) процесс ограничивается почкой; 2) процесс распространяется на околопочечную клетчатку; 3) процесс с околопочечной клетчатки распространяется на забрюшинное пространство [Danielli L. et al., 1982].

Гистологически в пораженных участках определяются скопления ксантомных клеток, содержащих холестерин, холестеринэфиры, нейтральные жиры. В далеко зашедших случаях очаги ксантоматоза окружены фиброзной тканью, инфильтрованной лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, гигантскими клетками [Ганзен Т. Н. и др., 1983]. Кроме того, возможен папиллярный некроз с обызвествлением и перифокальной воспалительной инфильтрацией. В атрофированной коре явления хронического пиелонефрита. Процесс необратим.

ЦИСТИТЫ

Ведущим источником инфицирования почек у детей является цистит — воспалительное заболевание мочевого пузыря [Ческис А. Л. и др., 1973].

Наиболее частыми возбудителями циститов являются кишечная палочка, протей, стафилококк, стрептококк, синегнойная палочка. Возможно сочетанное действие этих возбудителей.

Патогенез циститов связан с проникновением микробов в мочевой пузырь гематогенным, лимфогенным, нисходящим (из почки) или восходящим путями [Голигорский С. Д., 1958]. У детей преобладает восходящее инфицирование. Циститы у девочек развиваются намного чаще, чем у мальчиков, что объясняется легкостью инфицирования мочевого пузыря через короткую уретру [Mathieu H., 1973]. Однако для возникновения воспалительного процесса в мочевом пузыре недостаточно попадания вирулентных бактерий, так как слизистая оболочка мочевого пузыря при нормальном оттоке мочи резистентна к инфицированию. Реализация инфекции осуществляется при наличии благоприятных условий, которые возникают, как правило, при нарушении уродинамики [Голигорский С. Д., 1977].

Воспалительный процесс у детей чаще всего ограничивается областью треугольника или шейки мочевого пузыря, с чем связана скудность клинической симптоматики циститов.

По характеру течения циститы могут быть острыми и хроническими. Патологическая анатомия **острых циститов** зависит от вида воспаления. Различают катаральные, геморрагические, язвенные, фибринозно-язвенные, гангренозные циститы. На первый план при острых циститах выступают выраженные циркуляторные нарушения в стенке мочевого пузыря. Течение острого цистита обычно благоприятное.

Хронический цистит у детей в большинстве случаев является вторичным, осложняющим имеющиеся заболевания мочевыводящих путей с нарушением уродинамики. По наблюдениям В. И. Виноградова, морфологические изменения при хронических циститах у детей заключаются в очаговой или диффузной инфильтрации лимфоидными, эпителиоидными и плазматическими клетками с небольшой примесью сегментоядерных и эозинофильных лейкоцитов на фоне умеренных циркуляторных нарушений в стенке мочевого пузыря. В случаях длительного течения хронического цистита в подслизистой оболочке довольно часто формируются лимфоидные фолликулы — фолликулярный цистит (рис. 126, а). Изредка в подслизистой оболочке обнаруживаются мелкие кисты, так называемый кистозный цистит (рис. 126, б). Происхождение кист пока не выяснено.

Воспалительный процесс может распространяться на слизистый, подслизистый и мышечный слой мочевого пузыря с последующим развитием склероза. Склероз наиболее интенсивно выражен в субэпителиальных отделах, подслизистом слое и в интерстиции поверхностных отделов мышечного слоя, что сопровождается атрофией групп мышечных клеток с компенсаторной гипертрофией сохранившихся. Возникает утолщение аргирофильных волокон, исчезновение и резкое огрубение эластических волокон. Отмечается дистрофия нервных клеток интрамуральных ганглиев и пролиферация глиальных элементов (рис. 126, в).

Со стенки мочевого пузыря воспалительный процесс может переходить на интрамуральный и предпузырный отделы мочеточника с развитием хронического воспаления, идентичного воспалительному процессу в стенке мочевого пузыря — уретерит [Ческис А. Л. и др., 1974]. Макроскопически при хроническом уретерите стенки мочеточников утолщены, белесоватые.

Наряду с приобретенным воспалительным процессом в стенке мочеточников у детей могут быть врожденные изменения в виде тканевой дисплазии. Они характеризуются в одних случаях относительной (реже абсолютной) гипоплазией мышечного аппарата мочеточников на фоне гиперплазии стромы, в других — дезориентацией мышечных пучков интрамурального отдела мочеточников [Виноградов В. И., 1980] (рис. 127, а, б в).

Изменения стенки мочевого пузыря и интрамуральных отделов мочеточников приводят к нарушению функции уретеровези-

жального соединения, что способствует ретроградному забросу инфицированной мочи в мочеточник и распространению воспалительного процесса на вышележащие отделы с последующим развитием пиелонефрита.

ГЛАВА 7

БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИПОФИЗА И ГИПОТАЛАМУСА

Заболевания аденогипофиза

Акромегалия, болезнь Мари — заболевание, связанное с избыточной продукцией гипофизом гормона роста. Характеризуется диспропорциональным ростом скелета, мягких тканей и внутренних органов, обменными нарушениями. У детей встречается исключительно редко.

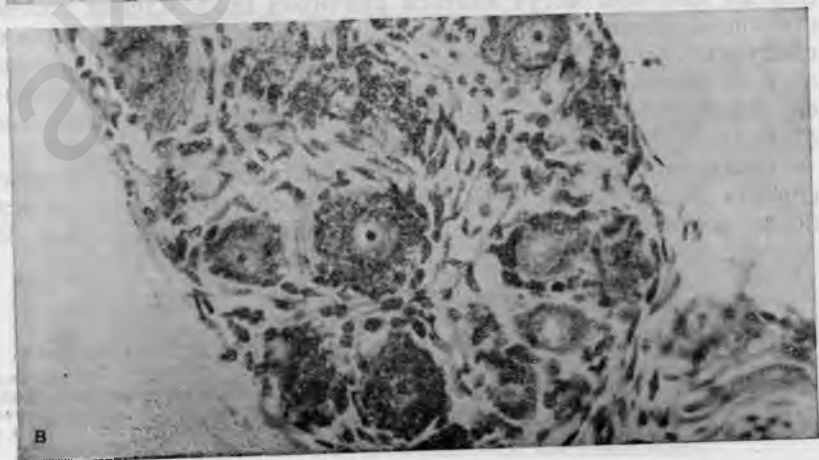
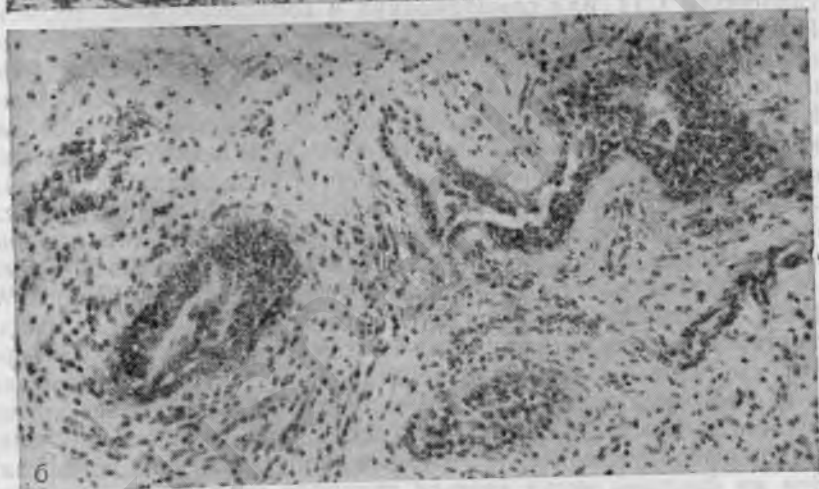
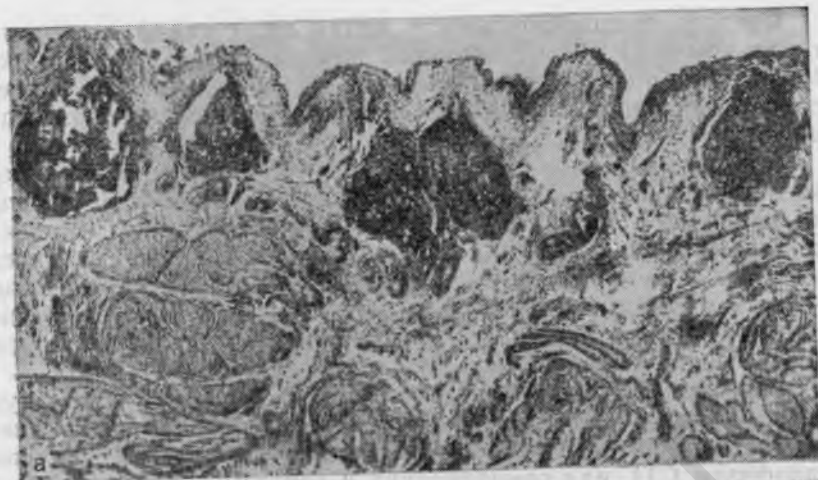
Гигантизм — заболевание, выражающееся в резком усилении роста, не соответствующего возрасту и выходящего за пределы средних возрастных норм. Характеризуется чрезмерным ростом скелета и мягких тканей (патологическим считается рост выше 190 см для женщин и 200 см для мужчин). Для гигантизма характерно пропорциональное развитие скелета (в отличие от акромегалии) с относительно большей длиной конечностей. Болеют чаще мальчики.

В основе этиологии гигантизма (как и акромегалии) — эозинофильная аденома, либо диффузная гиперплазия передней доли гипофиза, инфекционные заболевания, в том числе энцефалиты. Патогенез связан с гиперпродукцией гормона роста в молодом возрасте до закрытия зон роста (в детском возрасте, чаще в пре- или пубертатном периоде). Допускают, что патологический рост обусловлен особой реактивностью эпифизарных хрящей к СТГ.

Наиболее ранними являются жалобы на ускоренный рост, головную боль, в дальнейшем присоединяются слабость, быстрая утомляемость, гипогенитализм и связанная с ним задержка окостенения скелета. При осмотре ребенка обращают на себя внимание высокий рост, удлинненные относительно туловища конечности, небольшой череп. При прогрессирующем росте аденомы гипофиза появляются нарушения зрения. Со стороны внутренних органов патологические изменения обычно не выявляются.

126. Хронический цистит (препараты В. И. Виноградова).

а — фолликулярный (окраска гематоксилином и эозином. $\times 60$); б — кистозный (окраска гематоксилином и эозином. $\times 120$); в — дистрофия нервных клеток интрамурально го гваглия стевки мочевого пузыря (окраска по Ниссляу. $\times 260$).



Средняя продолжительность жизни лиц с гипофизарным гигантизмом — 21 год. Со временем аденома, вызвавшая синдром гигантизма, подвергается кистозному перерождению, развивается картина гипопитуитаризма; больные умирают от присоединившейся инфекции.

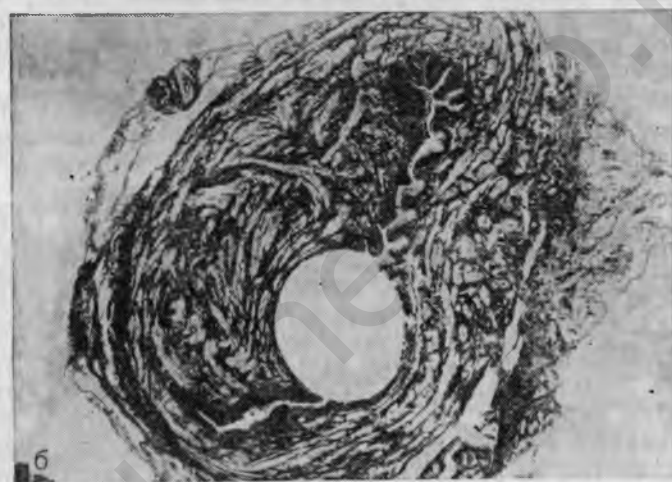
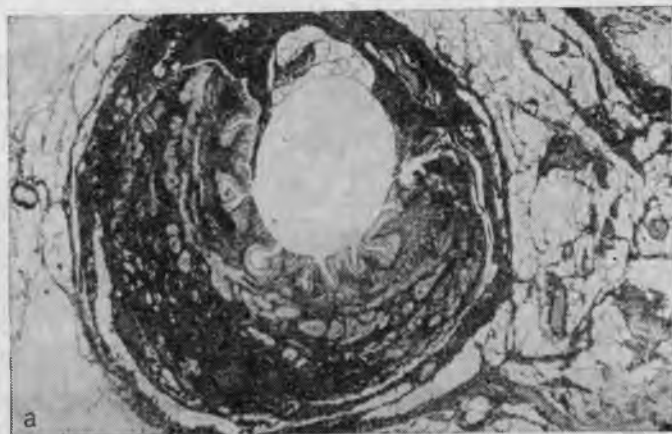
Частичный или парциальный гигантизм — редко встречающееся заболевание, характеризующееся увеличением какой-либо части тела за счет костных и мягких тканей. В мировой литературе описано около 150 наблюдений, относящихся к данному симптомокомплексу. Чаще всего частичный гигантизм описывают как врожденную аномалию, однако известны случаи приобретенного заболевания, возникающего после перенесенных нейроинфекций.

Гипофизарная карликовость — гипофизарный нанизм — группа заболеваний, проявляющихся малым ростом и нарушением полового развития вследствие недостаточной продукции аденогипофизом СТГ или соматомедина и гонадотропного гормона. Имеется этиологическая связь идиопатического гипофизарного нанизма с врожденной недостаточностью соматотропной функции передней доли гипофиза вплоть до ее полного выпадения. Нарушение продукции гормона роста гипофизом обусловлено, как правило, первичным поражением гипоталамуса, гипофиза или гипоталамо-гипофизарных связей: в родах кратковременная сильная компрессия и внезапная декомпрессия черепа (особенно при ягодичном предлежании) обуславливают значительное натяжение и возможное повреждение ножки гипофиза и особенно нежного венозного сплетения портальной системы [Blupsk W., 1981]. Изолированное выпадение гормона роста связывают с дефектом гена, ответственного за синтез СТГ (или соматолиберина), синтезом биологически неактивного СТГ, нарушением синтеза соматомедина, обменными нарушениями, инфекцией, интоксикацией, ксантоматозом, неполноценным питанием опухолью (краниофарингиомой или хромофобной аденомой гипофиза). Эти же факторы могут явиться причиной повреждения соответствующих образований гипоталамуса. Описаны рецессивно-наследуемые формы гипофизарного нанизма, связанные с гипоплазией гипофиза. Изолированная недостаточность СТГ встречается редко, значительно чаще она комбинируется с недостаточностью АКТГ, ТТГ и гонадотропинов.

Выпадение секреции СТГ обуславливает недостаточность синтеза белка и является причиной задержки, а затем и остановки роста и развития костей, внутренних органов, мышц. Яд-

127. Варианты врожденной дисплазии дистального отдела мочеточника.

а — сегментарный порок развития стенки (окраска по Ван-Гизону. X3); б — гиперплазия и дезориентация мышечных пучков (окраска по Ван-Гизону. X3); в — фиброэпителиальная дизэмбриоплазия, расщепление интрамурального отдела мочеточника на два рукава, гиперплазия стромы, дезориентация мышечных пучков (окраска гематоксилином и эозином. X3).



ра окостенения появляются с большим опозданием, зоны роста остаются открытыми неопределенное время.

При рождении гипофизарные карлики имеют нормальные размеры и массу тела; рост резко замедляется со 2—3-го года жизни. В единичных наблюдениях длина тела ребенка отчетливо снижена уже при рождении и в первые месяцы жизни, однако соотношение длины верхней и нижней половины тела нормальное. Гипофизарные карлики сохраняют детские пропорции тела даже у взрослого. У них морщинистая желтоватая дряблая кожа из-за недостатка специфических белков соединительной ткани, предрасположенность к гипогликемии и гипогликемическим кризам (преобладание инсулинового эффекта в условиях отсутствия ингибирующего действия СТГ), признаки гипогонадизма (дефицит гонадотропинов), гипотиреоидизма (при подавлении секреции ТТГ): сухость кожи, одутловатость лица, избыточная упитанность; гипокортицизма (выпадение АКТГ): адинамия, быстрая утомляемость, гипотония, несовершенная реакция на стресс, недостаточная выносливость к холоду, гиперхолестеринемия.

Патологоанатомически наблюдается гипоплазия или атрофия гипофиза, а в ряде случаев — полное разрушение гипофиза или только передней доли опухолью. В этих случаях размеры турецкого седла увеличены с деструктивными изменениями в его стенках. Описаны случаи изолированного поражения гипоталамуса. Анатомические изменения в гипофизе и гипоталамусе могут отсутствовать; турецкое седло нормальных размеров либо уменьшено. Щитовидная железа и половые железы гипоплазированы, в надпочечниках гипоплазия пучковой и сетчатой зон (зоны стимуляции АКТГ) при относительной сохранности клубочковой зоны. У мальчиков отмечается крипторхизм, отстают в развитии наружные половые органы, в пубертатном периоде не развивается половое оволосение. У девочек матка имеет вид тяжа, придатки не развиты, молочные железы не развиваются. Скелет и внутренние органы небольшого размера.

К довольно редкой форме нанизма относится примордиальный нанизм. Он отмечается у так называемых здоровых карликов. По мнению большинства авторов, в основе заболевания лежит функциональная полигландулярная недостаточность с вероятным преобладанием недостаточности гипофиза. Примордиальные карлики отличаются лишь малым ростом, изменения в эндокринной системе и внутренних органах у них отсутствуют. Их организм нормально дифференцируется, своевременно появляются точки окостенения и вторичные половые признаки. У девушек менструации появляются с опозданием, но сохраняются регулярный цикл и способность к зачатию.

Промежуточное положение между примордиальным и гипофизарным нанизмом занимает псевдопримордиальный нанизм, при котором ребенок рождается с нормальной массой и длиной тела, но сразу после рождения начинает отставать

в росте. У таких детей половое созревание происходит своевременно, но дети остаются карликами, неспособными к зачатию.

Церебрально-гипофизарная недостаточность — группа заболеваний, связанных с полным или частичным выпадением функций ряда тропных гормонов гипоталамо-гипофизарной системы в зависимости от глубины деструктивного процесса в диэнцефальной области или аденогипофизе. Полная недостаточность функций гипофиза характерна для болезни Симондса — Глинского, она развивается при 95% разрушении гипофиза.

При подавлении активности гипоталамуса психогенными факторами церебральная форма болезни Симондса — Глинского носит название апогехиа невгоса по Юлес. Нервная анорексия — своеобразное нейроэндокринное заболевание пубертатного периода. Болеют преимущественно девочки 13—14 лет. По мнению большинства авторов, в основе нервной анорексии лежит вторичный гипопитуитаризм, а первичные изменения наступают в гипоталамусе. Kylin расценивает апогехиа невгоса как позднепубертатное истощение и на основании материалов вскрытий связывает патогенез этого страдания с изолированной гипоплазией базофильных клеток аденогипофиза.

Заболевания нейрогипофиза и гипоталамуса

Несахарный диабет как самостоятельная нозологическая форма характеризуется полидипсией, полиурией с низкой относительной плотностью мочи и постоянной сухостью во рту. Несахарный диабет как синдром имеет место при ряде заболеваний, связанных с поражением диэнцефально-гипофизарной системы. Это единственная форма диэнцефального синдрома, характеризующаяся моносимптомностью.

Этиологическими факторами являются первичные опухоли гипофиза (краниофарингиома, хромофобная аденома), метастазы опухолей, травма черепа, инфекции (сыпной, брюшной, возвратный тифы, скарлатина, коклюш, сепсис, туберкулез, сифилис, нейротропные вирусные инфекции), кровоизлияния и системные заболевания (гистиоцитоз X); немного менее чем у половины всех больных отмечается идиопатический несахарный диабет.

Имеется патогенетическая связь с повреждением супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса или гипоталамо-гипофизарного тракта, по нервным волокнам которого нейросекрет перемещается в заднюю долю гипофиза, что приводит к недостатку антидиуретического гормона (АДГ). Это так называемая первая форма несахарного диабета, вызванная абсолютной недостаточностью секреции АДГ. Развивается полиурия. Выведение из организма большого количества воды и снижение осмотического давления плазмы крови (АДГ тормозит реабсорбцию натрия и хлоридов) вызывает раздражение «центра жажды» в гипоталамусе и развитие полидипсии.

Заболевание встречается в любом возрасте, внезапно: у детей появляется нестерпимая жажда, никтурия, слабость, упорные головные боли, снижается аппетит. Потоотделение отсутствует, несмотря на полную компенсацию потери воды обильным питьем. Слюноотделение снижено, сухость во рту. Половое созревание задерживается. Мальчики и девочки болеют одинаково часто.

Дети грудного и раннего детского возраста раздражительны, периоды значительной обезвоженности у них могут сопровождаться гипертермией и коллапсом.

При патологоанатомическом исследовании обнаруживают опухоли, воспалительные изменения, последствия травматических повреждений гипоталамуса, гипоталамо-гипофизарного тракта и задней доли гипофиза. В ряде наблюдений грубые морфологические изменения отсутствуют. При микроскопическом исследовании выявляются дистрофические изменения в супраоптических ядрах гипоталамуса и супраоптико-гипофизарном тракте. Со стороны внутренних органов, кроме обезвоживания, каких-либо характерных изменений не наблюдается.

В основе патогенеза второй формы несахарного диабета лежит недостаточность физиологического эффекта АДГ, секретруемого в обычном количестве (относительная недостаточность АДГ). Следствием резистентности к АДГ органа-мишени (мембраны дистальных канальцев и собирательных трубочек почек) является развитие первичного почечного несахарного диабета (см. гл. «Болезни мочевой системы»).

«Периферическое несахарное мочеизнурение» имеет место при усилении инактивации АДГ в печени и почках (питрессинрезистентная форма).

Наследственный нейрогормональный несахарный диабет встречается редко, развивается рано и отличается от идиопатического только тем, что наблюдается в отдельных семьях. Комбинируется с другими генетическими заболеваниями: синдромом Лоренса — Муна — Бидля, серповидно-клеточной анемией, атрофией зрительного нерва, сахарным диабетом.

Скрытый гипернатриемический несахарный диабет (Фанкони) развивается у грудных детей и детей младшего возраста, характеризуется эксикозом и гипернатриемией с лихорадкой и помрачением сознания (см. гл. «Болезни мочевой системы»).

Синдром неадекватной секреции АДГ характеризуется избыточной продукцией АДГ, что ведет к задержке воды и падению осмолярности плазмы. Встречается при тяжелой органической церебральной патологии (энцефалит, бактериальный менингит, внутричерепная гипертензия). Проявляется задержкой воды и повышением объема плазмы. Впоследствии усиливается натрийурез, при этом теряется связанная вода.

Адипозогенитальная дистрофия — болезнь Пехкранца — Бабинского — Фрелиха — симптомокомплекс, характеризующийся ожирением и гипогенитализмом. Встречается преимущественно у мальчиков.

Основная роль в этиологии принадлежит опухолям; имеют значение дистрофические изменения в гипоталамусе, внутриутробные энцефалиты, сифилис, родовая травма, инфекционные и травматические повреждения мозга в постэмбриональном периоде.

Имеется патогенетическая связь с поражением гипоталамо-гипофизарной области, причем изменения в гипофизе, по мнению большинства исследователей, чаще всего вторичные. Недостаточная секреция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов вызывает гипогонадизм. На фоне снижения выделения этих гормонов имеется относительно избыточная секреция лютеотропного гормона, которая в условиях повреждения трофических центров гипоталамуса (ответственный за мобилизацию жира из жировой ткани) и гиперинсулинизма (снижение секреции СТГ и АКТГ) способствует развитию ожирения.

Недостаточная секреция СТГ влечет за собой задержку роста детей с адипозогенитальной дистрофией.

Клинические признаки: гипогенитализм, ожирение с преимущественным отложением жира в области молочных желез, спины, нижней части живота, таза и бедер по типу «галифе», задержка роста, повышенная толерантность к углеводам, склонность к гипогликемии, снижение интеллекта.

Основные патологоанатомические изменения отмечаются в межучточном мозге: специфические и неспецифические воспалительные процессы, тромбоз, эмболия, кровоизлияния, опухоли гипоталамуса (краниофарингиома), водянка III желудочка. Описаны клинические наблюдения адипозогенитальной дистрофии без видимых патологоанатомических изменений гипоталамуса и гипофиза.

Диэнцефальное (гипоталамическое) ожирение — заболевание, связанное с поражением гипоталамических центров обмена веществ с последующим вовлечением в патологический процесс различных звеньев нейрогормональной системы регуляции. В детском и подростковом возрасте встречается исключительно редко.

Синдром преждевременного развития — наступление полового созревания до пубертатного периода: у девочек до 8 лет, у мальчиков — до 10 лет. Заболевание может быть вызвано рядом причин. Различают истинное преждевременное половое развитие (pubertas praecox) церебрального генеза, обусловленное поражением гипоталамуса, конституциональное (идиопатическая форма) и ложное преждевременное половое развитие (pseudopubertas praecox) надпочечникового, гонадного и медуллярного генеза.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гипертиреоз (болезнь Гревса, базедов зуб, диффузный токсический зоб) — длительно текущее заболевание, при котором в кровотоке возрастает количество трийодтиронина (Т-3) и тетрайодтиронина (Т-4).

Под диффузным токсическим зобом понимают заболевание всего организма, обязательным компонентом которого является диффузная гиперплазия щитовидной железы (в отличие от узлового зоба с гиперфункцией — токсическая аденома — болезни Plummera) и ее гиперфункция, вызывающая патологические изменения в органах и тканях (тиреотоксикоз). Болеют дети в пре- и пубертатном периоде, чаще девочки; отношение числа больных девочек к числу больных мальчиков колеблется в пределах 2,6:1 — 16:1.

До сих пор единого мнения о причинах развития диффузного токсического зоба у детей нет. Как и у взрослых, развитие диффузного токсического зоба у детей связывают с различными причинами: повторные инфекции, грипп, ангина, хронический тонзиллит, туберкулез, детские инфекции (скарлатина, коклюш), тифы, энцефалиты и менингоэнцефалиты, ревматизм, черепно-мозговая травма; имеется много указаний на влияние психической и физической травмы, гиперинсоляции, алкоголизма родителей; известна тесная ассоциация между болезнью Гревса у детей и антигенами HLA: DW3 и B8. Развитие подавляющего большинства случаев заболевания в пре- и пубертатном периоде свидетельствует об основной этиологической роли нарушений коррелятивных взаимоотношений желез внутренней секреции, становления функции гипофиза, половых желез и состояния самой щитовидной железы. Роль наследственной предрасположенности не исключается, на это указывает выявление заболевания у родственников детей, страдающих диффузным токсическим зобом.

Патогенетические механизмы развития диффузного токсического зоба недостаточно ясны. По современным представлениям он связан с нарушением иммунного гомеостаза: воздействие на рецепторы клеток щитовидной железы патологического иммуноглобулина класса G—LATS (Long acting stimulator), одного из анти тиреоидных антител к гипотетическому антигену депрессору функции щитовидной железы, в условиях перестройки иммунной системы (инфекции, интоксикации и др.) ведет к резкому усилению интратиреоидного гормоногенеза, повышению продукции тиреоидных гормонов, интенсивному выведению их в кровь [Васюкова Е. А. и др., 1984]. Классическая базедова триада: увеличение щитовидной железы, тахикардия и пучеглазие наблюдается у детей так же часто, как и у взрослых. Редким осложнением тяжелого экзофтальма является повреждение зрительного нерва и нарушение зрения. Неврологические нарушения составляют клиническую симптоматику тиреотоксичес-

кой энцефаломиелопатии. При средних и тяжелых формах тиреотоксикоза развиваются изменения в желудочно-кишечном тракте и коже. В некоторых случаях — ускорение роста и костного возраста ребенка, более выраженное у детей младшего возраста. У части детей — остеопороз, способствующий переломам. Постоянный симптом — похудание. О расстройстве функций других эндокринных желез свидетельствуют функциональная недостаточность коры надпочечников и тимомегалия. Помимо преходящей гипергликемии и глюкозурии, при диффузном токсическом зобе возможно развитие истинного сахарного диабета.

Характерные патологоанатомические признаки тиреотоксикоза выявляют только в щитовидной железе. Она увеличена в 3—4 раза по сравнению с нормой. Увеличение распространяется на всю железу — диффузный зоб, однако некоторые части железистой ткани увеличены неодинаково и на разрезе могут быть видны небольшие узелки. В ряде случаев образование узлов не сопровождается увеличением самой железы. Это подтверждает мнение о том, что величина зоба не всегда коррелирует с тяжестью заболевания. Железа плотной консистенции, богата сосудами, цвет на разрезе зависит от содержания коллоида — желтоватый при малом количестве коллоида, серый полупрозрачный при большом количестве коллоида. Микроскопически: фолликулы приобретают неправильные очертания, различной величины и формы, коллоид перестает окрашиваться кислыми красителями вследствие разжижения; количество коллоида уменьшается, в нем появляются многочисленные краевые и центральные резорбционные вакуоли. Имеются группы фолликулов, не содержащих коллоида. Эпителий фолликулов становится высоким, цилиндрическим, ядро отодвигается к базальной части клетки, число клеток возрастает и они образуют выступы в виде складок — подушки Сандерсона. Присоединяется усиленная десквамация эпителия, который может заполнить весь просвет фолликула. Большинство клеток при этом погибает, о чем свидетельствует пикноз ядер и распад цитоплазмы. Строма щитовидной железы хорошо развита и отличается обилием сосудов капиллярного типа, тесно оплетающих фолликулы и проникающих в сосочковые выросты. Имеются лимфоидные скопления, образующие фолликулы со светлыми центрами, содержащими плазматические клетки. Наличие лимфоидных инфильтратов является типичной особенностью диффузного токсического зоба у детей и морфологическим выражением аутоиммунизации организма антигенами тиреоидного происхождения, что свидетельствует, по мнению многих авторов, о тесной патогенетической связи болезни Гревса у детей с аутоиммунным тиреоидитом.

Со стороны внутренних органов в первую очередь наблюдается гипертрофия, преимущественно левого желудочка сердца, микроскопически обнаруживаются внутриклеточный отек

кардиомиоцитов, жировая дистрофия миокарда диффузного либо очагового характера, очаги некроза в отдельных фрагментах или группах мышечных волокон (тиреоидные гормоны повышают потребность тканей в кислороде, но разобщение процессов окислительного фосфорилирования создает условия энергетического голодания тканей: так называемая аноксия без аноксемии), в межуточной ткани и под эпикардом — лимфоидные инфильтраты, к которым примешиваются фибробласты и лейкоциты (так называемое тиреотоксическое сердце с исходом процесса в кардиосклероз). Изменения нервного аппарата сердца наблюдаются не только в клетках сердечных узлов, но и в нервных волокнах: варикозное расширение, вздутие с вакуолизацией по ходу осевого цилиндра, фрагментация мякотных и безмякотных нервных волокон и синапсов. В печени в начале заболевания — картина серозного гепатита, снижение уровня гликогена и дистрофические изменения с некробиозом гепатоцитов в центре печеночной дольки с последующим развитием соединительной ткани. В исходе возможен тиреотоксический цирроз. В почках — серозный экссудат в полости капсулы Шумлянско-го — Боумана, вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки, и дистрофические изменения эпителия извитых канальцев. В веществе головного мозга — периваскулярные инфильтраты, дистрофические изменения нервных клеток межуточного и продолговатого мозга — тиреотоксический энцефалит. Вилочковая железа, селезенка, лимфатические узлы гиперплазированы в той или иной степени. Атрофическим изменениям подвергаются надпочечники, яичники, семенники, инсулярный аппарат поджелудочной железы.

Гипотиреоз — клинический синдром, развивающийся вследствие патологического снижения функциональной активности щитовидной железы и характеризующийся уменьшением в кровотоке количества Т-3 и Т-4, независимо от основного патологического процесса, обусловившего понижение этой функции.

Гипотиреоз — наиболее частое и тяжелое заболевание детского возраста, болеют чаще девочки. Различают первичный гипотиреоз, при котором патологический процесс поражает непосредственно щитовидную железу, вторичный — гипофизарный и третичный, вызванный нарушением гипоталамической регуляции тиреотропной функции гипофиза. Отдельную группу составляет периферический гипотиреоз, развитие которого связывают с наличием антител к тиреоидным гормонам или резистентностью тканей к действию тиреоидных гормонов. Гипотиреоз может быть врожденным и приобретенным.

Первичный гипотиреоз вызывают различные патологические процессы. Нарушение внутриутробного развития — аплазия, гипоплазия, эктопия щитовидной железы дают клиническую картину врожденного гипотиреоза (так называемый незобный кретинизм). Генетически обусловленные ферментативные дефекты синтеза тиреоидных гормонов приводят к разви-

тию первичного гипотиреоза, протекающего с увеличением щитовидной железы. К развитию гипотиреоза может привести также резко выраженный дефицит йода в окружающей среде, при этом частота врожденного и приобретенного гипотиреоза является одним из показателей зубной эндемии.

Приобретенные формы первичного гипотиреоза у детей обычно являются следствием перенесенных инфекций (туберкулез, сифилис, гнойно-некротическое поражение щитовидной железы, актиномикоз, эхинококкоз), рака щитовидной железы, хронических тиреоидитов типа аутоиммунного и фиброзного, тиреоидэктомии эктопически расположенной щитовидной железы, приема неадекватно большой дозы радиоактивного йода.

Преходящие формы первичного гипотиреоза чаще всего связаны с передозировкой антитиреоидных препаратов в процессе лечения диффузного токсического зоба и длительным приемом йода в терапевтических целях, неполноценным (белковым) питанием либо голоданием.

Вторичный гипотиреоз развивается при различных формах гипопитуитаризма (сосудистое поражение аденогипофиза, родовая травма и травма головного мозга, опухоли мозга), изолированной недостаточности или секреции биологически неактивного ТТГ.

Третичный гипотиреоз обусловлен нарушением выработки гипоталамусом тиролиберина, стимулирующего функцию гипофиза.

В развитии незобного кретинизма, который представляет собой гетерогенную группу заболеваний, могут играть роль проходящие через плаценту материнские антитела; в $1/3$ случаев незобный кретинизм связан с дефектом синтеза тироксина, обусловленным аутосомно-рецессивным геном или генами. Патогенетически врожденный гипотиреоз, вызванный генетическими дефектами в синтезе тиреоидных гормонов, может быть связан с нарушением различных этапов гормоногенеза. Так, при недостаточности фермента йодидпероксидазы щитовидная железа не в состоянии концентрировать йод. При недостаточности ферментов пероксидазы и цитохромоксидазы щитовидная железа не в состоянии окислить йодид в йод. Эта форма нарушения синтеза гормона часто комбинируется с патологией внутреннего уха и нарушением слуха (синдром Pendred). Дефект связывания тирозина с йодом и превращения моно- и диiodтирозина в Т-3 и Т-4 диагностируется на основании данных биопсии: электронно-микроскопически установлено нарушение структуры митохондрий, изменение активности митохондриальных ферментов, качественные и количественные изменения секреторного цикла — отсутствие микроворсинок, уменьшение числа лизосом, исчезновение гранулярности матрицы эпителия щитовидной железы. При недостатке обшетканевой йодтирозиндейодазы не происходит дейодирование не использованных в процессе гормоногенеза йодированных тирозинов и в организме

создаются условия эндогенно обусловленной йодной недостаточности, что приводит к развитию йоднедостаточной струмы (спорадический зоб). Этот ферментный дефект характеризуется не менее тяжелыми проявлениями, чем экзогенная недостаточность йода. Полагают, что семейный «ферментный кретинизм», считавшийся ранее следствием недостаточности поступления йода в организм, на самом деле обусловлен дефицитом йодтирозиндейодазы. По современным представлениям, недостаточность йодтирозиндейодазы наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Патогенез позднего (юношеского) гипотиреоза сложен. Вероятно, диспластичная или эктопированная щитовидная железа, обеспечивавшая организм гормонами в раннем детском возрасте, оказывается в состоянии гипофункции по мере возрастания потребности периферии в гормонах в пре- и пубертатном периоде.

Врожденный и приобретенный гипотиреоз — тяжелая форма гипотиреоза, носит название микседемы, у детей имеет сходную клиническую картину. Задержка в физическом, половом и умственном развитии ребенка тем резче, чем раньше возникает заболевание. Врожденный гипотиреоз, по мнению большинства авторов, можно диагностировать у ребенка в течение 1—2 мес после рождения. К ранним симптомам относят большую массу тела детей при рождении (за счет отека тканей), позднее отпадение пупочного канатика, затянувшуюся физиологическую желтуху, косоглазие, трудности при вскармливании (сниженный аппетит, затруднения глотания), недостаточную прибавку массы тела, предрасположенность к запорам, большой живот, пупочную грыжу, сонливость и вялость, низкий тембр голоса, шумное затрудненное носовое дыхание. Если заболевание остается нераспознанным, к 5—6-му месяцу жизни выявляется классическая картина гипотиреоза с тремя основными группами симптомов: задержка психофизического развития, трофические изменения кожи и ее придатков, функциональные изменения внутренних органов. Рост у детей с гипотиреозом замедлен, пропорции тела близки к хондродистрофическим. Отставание лицевого скелета формирует характерный внешний облик детей: широкая плоская переносица, курносый нос, толстые губы; лицо одутловатое, язык высунут изо рта. Наблюдаются изменения сердечно-сосудистой системы. Тонус скелетной мускулатуры повышен, ребенок имеет вид «атлета». Половое созревание запаздывает.

Морфологические изменения в щитовидной железе выявляют основной патологический процесс, который привел к развитию гипотиреоза: отсутствие, недоразвитие ткани щитовидной железы, либо, напротив, наличие зоба под влиянием повышенного выделения гипофизом ТТГ в случаях гипотиреоза, обусловленного нарушением гормоногенеза, воспалительные изменения, атрофию ткани щитовидной железы, обусловленную склерозом

и лимфоидной инфильтрацией паренхимы при тиреоидитах. В отдельных случаях деструкция щитовидной железы связана с действием аутоантител в младенческом и детском возрасте. Хотя этот механизм чаще приводит к ювенильной болезни Хашимото с зобом, не исключено, что при стремительном течении процесса зобная фаза остается незамеченной [Fraser G., 1969].

Тиреоидные гормоны влияют на процессы окостенения, стимулируя пролиферацию и сближение эпифизов и появление в них центров окостенения, поэтому недостаток тиреоидных гормонов вызывает наиболее тяжелые изменения скелета. Первые признаки появляются со стороны костей черепа: отмечается недоразвитие клиновидной, теменной, затылочной костей, деформация костей носа; турецкое седло расширено, шаровидной формы, швы и роднички открыты даже у взрослых. Нижняя челюсть развита сильнее, чем верхняя. Постоянно наблюдается значительное отставание костного возраста и задержка роста костей в длину с инфантильными пропорциями тела.

Дифференциальный диагноз врожденного и приобретенного гипотиреоза основан на сравнении ядер окостенения, которые соответствуют костному возрасту и являются показателем наличия или отсутствия клинических признаков гипотиреоза. Наряду с этим отмечается характерная дистрофия эпифизарных хрящей в виде нарушения нормальной клеточной пролиферации, набухания и атрофии хрящевых клеток. Одним из признаков гипотиреоза, не встречающимся при других формах нанизма, является эпифизарный дисгенез: оссификация развивается из многих неправильных фокусов, рассеянных по всей зоне измененного хряща. Изменения головки бедренной кости — острая кретиноидная остеохондропатия — сходны с таковыми при болезни Пертеса.

Изменения со стороны позвоночника выражаются в недоразвитии тел I—III поясничных позвонков и уменьшении сопротивления в отделах позвоночника, ответственных за развитие кифосколиоза. Межсуставные щели позвоночника расширены, ребра широкие, плоские. Скелетные повреждения восстанавливаются через год после начатого лечения.

В коже — гиперкератоз, дистрофические изменения эпидермиса, отек дермы, связанный с отложением гиалуроновой кислоты и скоплением муцина. Кожа имеет вид «рыбьей чешуи», шелушится пластами, иногда отмечаются изменения типа мокнувшей экземы. Из-за рыхлого соединения кожи с подлежащей тканью, особенно в области надключичных ямок, в них образуются так называемые липомы.

Микроскопические изменения поперечнополосатых мышц проявляются в набухании и увеличении поперечного сечения мышечных волокон, исчезновении продольной и поперечной исчерченности, утолщении и очаговой пролиферации ядер, накоплении гликогена (снижение активности ферментов катаболизма гликогена), гибели отдельных мышечных волокон,

замещении их мукоидной субстанцией или жировой тканью. Снижение в мышцах активности фосфокиназы и уменьшение запасов креатина ответственны за снижение тонуса прямых мышц живота и пищевода. Повышение тонуса скелетной мускулатуры связывают с повышенным содержанием серотонина в крови у детей с гипотиреозом. Изменения со стороны нервной системы выражаются в уменьшении массы головного мозга и задержке процессов миелинизации нейронов [Hesse V. et al., 1977]; изменения ЦНС у детей часто сочетаются с врожденными пороками развития головного мозга. Морфологические изменения миокарда характеризуются миксоматозом, резким отеком интерстиция, вакуольной дистрофией кардиомиоцитов, утолщением стенок сосудов. В желудочно-кишечном тракте при гипотиреозе — выраженная атрофия слизистой оболочки желудка и кишечника, скопление миксоидного вещества в субсерозном слое, лимфоидная и плазмоклеточная инфильтрация кишечной стенки. Данные изменения составляют морфологическую основу нарушений желудочно-кишечного тракта при гипотиреозе и проявляются атрофическим гастритом, megacolon, megacoesum, megaduodenum, атонией желчного пузыря [Баранов В. Г. и др., 1966].

Тиреоидиты

Острый тиреоидит — воспаление нормальной щитовидной железы (в отличие от струмита — воспаления зобоизмененной щитовидной железы).

Этиологическим фактором может быть любое инфекционное заболевание: грипп, ангина, корь, скарлатина, туберкулез, пневмония, а также бактериальные инфекции (стафилококк).

Механизм возникновения процесса может быть гематогенным, лимфогенным и контактным при переходе с соседних органов.

Клинические проявления варьируют в зависимости от преобладания местных или общих симптомов. Начало острое, с подъемом температуры, лихорадкой, ознобом, головной болью, слабостью. Ведущие симптомы — боль в области шеи и увеличение щитовидной железы. При абсцедировании выявляется участок размягчения в ткани железы и покраснение кожи.

Патологоанатомически железа увеличена в размерах, отечна. Микроскопически в пораженных участках — гиперемия, инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами, встречаются фокусы гнойного расплавления. В исходе — фиброз и гиалиноз, ведущие к уменьшению функционирующей паренхимы железы.

Подострый тиреоидит (тиреоидит де Кервена, гранулематозный, гигантоклеточный, псевдотуберкулезный) — самостоятельное заболевание вирусной этиологии. Предполагают, что в данном случае имеется патогенетическая связь с аутоиммунными процессами. Клинические проявления те же, что при остром

тиреоидите, но выраженность симптомов меньше. Течение длительное. У детей встречается крайне редко.

Аутоиммунный тиреоидит (лимфоматозная струма, струма Хашимото). У детей описаны единичные случаи заболевания, чаще у девочек школьного возраста, что связывают с эффектом X-хромосомы и возможным влиянием эстрогенов на лимфоидную систему.

Причиной аутоиммунного тиреоидита являются факторы, облегчающие доступ антигенактивных веществ к лимфоидным клеткам, продуцирующим антитела. Этими факторами могут быть вирусные инфекции, операции на щитовидной железе, травма, применение I_{131} , а также генетическая неполноценность базальных мембран клеток, тиреотоксикоз и опухоли щитовидной железы.

Многочисленные наблюдения подтверждают роль наследственной предрасположенности в этиологии аутоиммунного тиреоидита, на это указывают случаи развития аутоиммунного тиреоидита у однояйцевых близнецов и нескольких членов одной семьи, а также частое обнаружение у родственников больных аутоиммунным тиреоидитом циркулирующих антител к ткани щитовидной железы [Hall R. et al., 1967; Doniach D., 1967].

В патогенезе играют роль аутоантитела, образующиеся к аутоантигенам, которые действуют цитотоксически на паренхиму щитовидной железы. Экспериментально доказано повреждающее щитовидную железу действие сенсibilизированных лимфоцитов. По-видимому, повреждение тиреоидных клеток лимфоцитами способствует цитотоксическому действию анти-тиреоидных антител. Следствием этого является, с одной стороны, прогрессирующее разрушение паренхимы железы, обеспечивающее высвобождение новых антигенов, что приводит к усилению аутоиммунизации организма и создает порочный круг, лежащий в основе аутоиммунного тиреоидита, с другой — недостаточность синтеза тироксина у детей с лимфоматозным зобом.

Патологоанатомические изменения при струме Хашимото проявляются ассиметричным увеличением щитовидной железы, масса которой достигает 100 г, консистенция плотная, ткань на разрезе желтовато-розового цвета, выражено дольчатое строение. Микроскопическая картина характеризуется 4 основными признаками: диффузной гиперплазией щитовидной железы, диффузной лимфоидно-плазмоцитарной инфильтрацией с образованием лимфоидных фолликулов с большими светлыми центрами и многочисленными митозами, изменением фолликулярной структуры щитовидной железы (дискомплексация, атрофия фолликулов, формирование участков паренхиматозного строения с образованием в них примитивных фолликулов) и эпителия фолликулов (метаплазия эпителия в многослойный плоский, пролиферация его с образованием сосочков, появление крупных оксифильных клеток или онкоцитарного эпителия). Увеличение и фиброз стромы, уменьшение количества лимфоидных инфиль-

тратов в терминальной стадии заболевания сближает морфологическую картину струмы Хашимото и струмы Риделя.

Струма Хашимото у детей часто сочетается с аутоаллергическими повреждениями слизистой оболочки желудка, недостаточностью коры надпочечников (синдром Шмидта), повышенной заболеваемостью экземой, системной красной волчанкой, дисгенезией гонад, синдромом Дауна и другими хромосомными аномалиями.

Зоб (струма) — заболевание щитовидной железы, при котором наблюдается диффузное или узловатое разрастание железистой ткани, ведущее к увеличению железы и образованию зоба. Наряду с экзогенным дефицитом йода в воде, почве, растительных пищевых продуктах, воздухе в этиологии зоба играют роль и эндогенные факторы, влияющие на проникновение йода в щитовидную железу, его усвоение и образование активных йодированных тиреоидных гормонов. В основе расстройств интратиреоидного гормоногенеза лежит, зачастую, генетически обусловленное отсутствие ряда ферментов. Развитие зоба в очагах тяжелой зобной эндемии не у всех жителей данной местности свидетельствует о существовании генетической предрасположенности организма. Высказывается предположение о связи регуляции функции щитовидной железы с X-хромосомой. Согласно другой гипотезе, эстрогения играет роль в развитии зоба у девочек в период полового созревания.

Патогенез всех видов зоба за исключением тиреотоксического сходен: снижение концентрации свободных гормонов щитовидной железы в крови приводит к повышению выработки ТТГ гипофизом и гиперплазии тиреоидной паренхимы. О компенсаторно-приспособительном характере гиперплазии свидетельствует тот факт, что зоб протекает в эутиреоидной форме в большинстве случаев. Особенностью болезни является прогрессирующая гиперплазия тиреоидной паренхимы после компенсирования повреждающего действия этиологического фактора.

Зоб у детей формируется длительно, узловые формы зоба у детей редки [Gornichieo B. et al., 1974], особенно в возрасте до 10-го года жизни. Однако описаны узловые зобы у новорожденных в эндемичных районах. Клинические симптомы зоба: удушье, хрипота, потеря голоса.

По микроскопическому строению различают коллоидный, паренхиматозный и смешанный коллоидно-паренхиматозный зоб. Коллоидный зоб построен из фолликулов, выполненных коллоидом. В зависимости от величины фолликулов зоб имеет макро-, микро- и макро-микрофолликулярное строение. Со временем в таком зобе возникает нарушение кровообращения, образуются очаги некроза и обызвествления, иногда кисты (кистозно-коллоидный зоб). Щитовидная железа при коллоидном зобе на разрезе буроватого цвета. Паренхиматозный зоб характеризуется пролиферацией эпителия фолликулов с образованием солидных структур, а также мелких фолликулоподобных

структур без коллоида или с очень небольшим его количеством. Щитовидная железа при паренхиматозном зобе серо-красного цвета. Нередки сочетания коллоидного и паренхиматозного зоба.

Эндемический зоб — заболевание, сопровождающееся увеличением щитовидной железы и встречающееся у населения, живущего в областях с низким содержанием йода в окружающей среде. В этих областях зоб с гипотиреозом в той или иной степени отмечается у 100% населения. Йодная недостаточность, наличие слабовыраженных ферментных дефектов и повышенные требования к интенсивности синтеза в пубертатном периоде приводят к латентному или клинически манифестированному гипотиреозу. Представление о том, что ювенильный зоб сопровождается гипотиреозом чаще, чем полагали ранее, сформировалось в результате совершенствования методов диагностики [Blunck W., 1981].

В случаях развития эндемического зоба в нескольких поколениях одной семьи заболевание возникает внутриутробно или в раннем детском возрасте и сопровождается кретинизмом. Эндемический кретинизм обычно сочетается с глухотой.

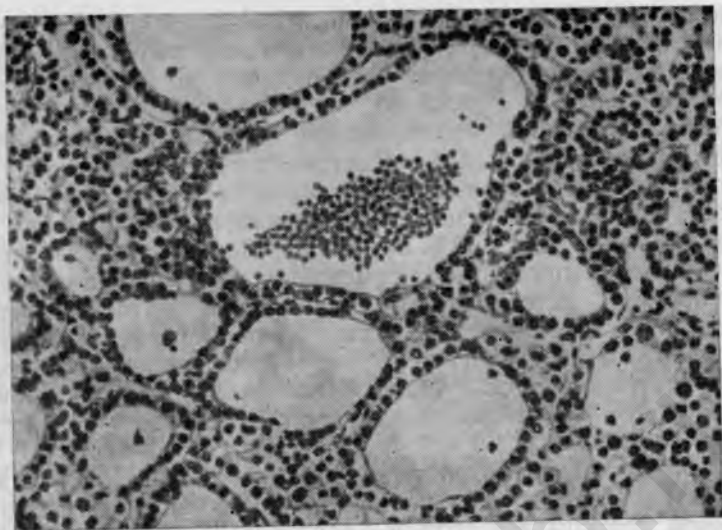
Клинические симптомы: умственное недоразвитие, мозжечковые расстройства, различные типы глухоты, связанные с недоразвитием и пороками внутреннего и среднего уха. Недостаток йода в организме матери в период эмбриогенеза является причиной пороков развития органов слуха и равновесия у плода.

Зоб при эндемическом кретинизме имеет строение коллоидного макро- или микрофолликулярного (рис. 128), но может быть паренхиматозным, трабекулярным и тубулярным. Изменения среднего уха проявляются утолщением слизистой оболочки барабанной полости вследствие отека и отложения гиалиновых масс, вызывающих сужение слуховых окон, а также отложением гиалиновых масс в межсуставных щелях слуховых косточек, нарушающим связь между ними. Патологические изменения внутреннего уха выражаются в повреждении рецепторных элементов спирального (кортиева) органа, дисгенезии мешочков и повреждении чувствительных пятен и гребешков.

Фетопатии щитовидной железы

Гипертиреозная эмбрио- и фетопатия. Диффузный токсический зоб является медицинским показанием для искусственного прерывания беременности в обычные сроки [Баранов В. Г., 1977]. Если гипертиреоз развивается у беременной женщины, LATS, проникая через плаценту, оказывает влияние на ребенка. Изменения в хромосомном аппарате детей от матерей с диффузным токсическим зобом, в том числе развитие у детей болезни Дауна, описаны М. Ф. Янковой (1960) в 11% случаев.

У плодов и новорожденных матерей с диффузным токсическим зобом в большинстве случаев обнаруживают зоб и такие



128. Коллоидный макро-микрофолликулярный зоб при эндемическом кретинизме (по D. Stowens, 1966).

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 270$.

типичные признаки гипертиреоза, как экзофтальм, двигательное беспокойство и плохое развитие [Blunck W., 1981]. Чем тяжелее тиреотоксикоз у матери, тем больше отклонений в развитии мозга у ребенка.

D. Hollingsworth (1976), J. Singer (1977) наблюдали клинику гипертиреоза у новорожденных от матерей с тиреотоксикозом. В большинстве случаев заболевают мальчики. Начало заболевания бурное: подъем температуры, повышенный аппетит, но плохая прибавка массы тела, диарея, рвота, гиперкинезы, периорбитальный отек, двусторонний экзофтальм. К числу редких симптомов тиреотоксикоза новорожденных относят отек мягких тканей, микроцефалию, гепато- и спленомегалию, желтуху, тромбоцитопению и симптом гиперкоагуляции.

По мере элиминации LATS в течение первых 2 мес жизни ребенка наступает улучшение и только в редких случаях клиническая картина гипертиреоза новорожденного прогрессирует, сопровождаясь асфиксией, вследствие сдавления трахеи зобом.

Прием матерью антигипотиреидных препаратов во время беременности обуславливает врожденный гипотиреоз, несмотря на развитие зоба у младенцев [Fornaga P., 1976].

Гипотиреоидная эмбриофетопатия. В настоящее время еще не определены точные механизмы, позволяющие объяснить необходимость нормального функционирования щитовидной железы матери для воспроизведения нормального доношенного потомства. Роль тиреоидных гормонов в процессах морфогенеза, дифференцировки органов и тканей, развития головного мозга

плода и ЦНС исключительно важна. Вот почему мертворожденность, пороки развития глаз, головного мозга, незрелость ЦНС у плода связывают с гипотиреозом матери в период беременности [Бархатова Т. П., 1982].

БОЛЕЗНИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Первичный гиперпаратиреоз (болезнь Реклингаузена, паратиреоидный стеоз, фиброзный остеит, кистозная остеодистрофия) — заболевание, обусловленное избыточной продукцией паратгормона, которая возникает независимо от потребности организма. У детей встречается редко, болеют дети старше 10 лет.

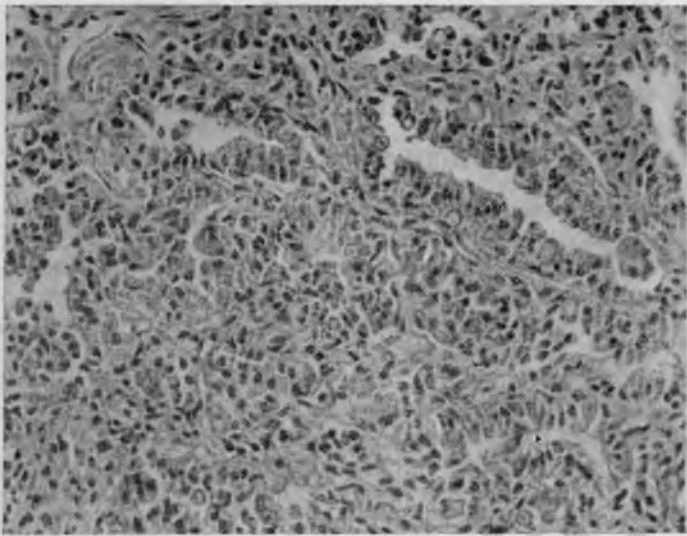
В 80—90% случаев причиной первичного гиперпаратиреоза являются аденомы околощитовидных желез, в 14% случаев — диффузная гиперплазия.

Важную роль играют наследственные факторы, в литературе описано 23 случая семейного гиперпаратиреоза. В таких семьях встречается как изолированный аденоматоз околощитовидных желез, так и множественный эндокринный аденоматоз. Существуют доминантные и аутосомно-рецессивные типы наследования.

Патогенез связан с повышением продукции паратиреоидного гормона, приводящей к нарушению обмена кальция и фосфора.

Клинически заболевание проявляется болями в костях, генерализованным остеопорозом, узурами компактной части костей фаланг; крыша черепа, как будто «изъеденная молью», а исчезновение кортикальной части зубных альвеол указывает на остеолитический процесс. Нейромышечная возбудимость снижается из-за гиперкальциемии и гипофосфатемии. Мышечная гипотония, слабость, желудочно-кишечные симптомы (анорексия, рвота, запоры) свидетельствуют об изменении химического состава крови. Почечная симптоматика включает нефрокальциноз, нефролитиаз, почечную колику, полиурию и полидипсию. Особенностью первичного гиперпаратиреоза в детском возрасте являются тяжелые неврологические симптомы [Баранов В. Г., 1977]; характерны быстрое облысение и особенно тяжелая, прогрессирующая гипертония [Weber A., Grossman H., 1970].

Аденомы околощитовидных желез имеют округлую, овальную или треугольную форму, с хорошо выраженной капсулой, желто-серого или красновато-коричневого цвета, с участками кровоизлияний, мелкими кистозными полостями, очагами обызвествления. Чаще поражаются нижние околощитовидные железы. При первичном гиперпаратиреозе аденомы обнаруживаются, как правило, в одной железе. Гистологическое строение аденомы напоминает строение железы в норме (рис. 129). Клетки располагаются небольшими гнездами, тяжами или в виде железистых структур с небольшим просветом, в котором содержится



129. Аденома парашитовидной железы (по D. Stowens, 1966).

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 120$.

ся вещество, похожее на коллоид. По периферии железистых структур клетки образуют палисады. Большинство клеток аденомы соответствует главным (светлым), кроме того, встречаются клетки, напоминающие переходные (темные, оксифильные) и гигантские многоядерные клетки. Электронно-микроскопически при гиперплазии околощитовидных желез в цитоплазме главных клеток наблюдается уменьшение количества гранул гликогена, исчезновение компактных липидных тел, увеличиваются количество и размеры пластинчатого комплекса и секреторных гранул, а также число и размеры мембран зернистой цитоплазматической сети, трансформируется ее форма [Акиһиго У., 1977]. Под влиянием паратгормона происходит мобилизация минеральных солей из кости в виде лакунарной резорбции, которая преобладает над костеобразованием. Последнее выражено в виде формирования остеоида, лишенного извести. Кости деформируются, становятся мягкими, ломкими, легкогибаются. Поражаются позвоночник, крестец, тазовые кости, кости черепа, плоские кости грудной клетки и короткие кости конечностей. Уменьшается рост больного, шея «проваливается» в грудную клетку. В участках усиленной пролиферации эндоста образуются кисты, кровоизлияния, скопления гемосидерина, разрастаются гигантские остеокласты, что приводит к образованию гигантоклеточных бурых опухолей (так называемых остеобластокластом). Электронно-микроскопически в остеобластах обнаруживаются многочисленные клеточные органеллы; в остеоиде выявляется много пузырьков, связанных с мембрана-

ми и представляющих собой первые стадии отложения минеральных депозитов. Размеры и форма остеокластов варьируют, в цитоплазме этих клеток много лизосом, расширена цитоплазматическая сеть [Delling G. et al., 1976]. Повышенная экскреция кальция и фосфора с мочой при гиперпаратиреозе приводит к нефрокальцинозу и нефролитиазу.

В связи с резорбцией кости развивается гиперкальциемия, приводящая к известковым метастазам в легкие, слизистую оболочку желудка и кишечника. Редким осложнением гиперпаратиреоза является отложение камней в слюнных железах, крупных сухожилиях, мышцах, коже (панцирная кожа), роговице и конъюнктиве глаза.

Из других причин гиперкальциемии у ребенка отмечаются остеокластическая опухоль или метастазы в кости, передозировка или повышенная чувствительность к витамину D, длительная иммобилизация. Новообразования легких и почек могут продуцировать пептид с паратгормоноподобным действием (так называемый псевдогиперпаратиреоз или эктопированный гиперпаратиреоидный синдром).

Вторичный гиперпаратиреоз является компенсаторной реакцией околощитовидных желез на длительную гипокальциемию неэндокринного происхождения. Встречается у детей при болезнях почек в стадии хронической почечной недостаточности, у больных с хронической почечной недостаточностью, леченных гемодиализом, различных формах рахита (см. гл. «Болезни обмена»), при нарушении абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте. При этом увеличение околощитовидных желез происходит за счет гиперплазии главных светлых клеток. Случай длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза, не исчезающего после устранения причины, его вызвавшей, классифицируются как третичный гиперпаратиреоз.

Гипопаратиреоз — понижение функции околощитовидной железы — патологическое состояние, характеризующееся недостаточным выделением паратгормона, не обеспечивающим поддержания нормальной концентрации кальция в крови.

Существует этиологическая связь с травмой, случайным удалением околощитовидных желез при хирургическом вмешательстве на щитовидной железе, воспалением, инфекциями, амилоидозом, врожденной гипо- или аплазией, а также функциональной незрелостью околощитовидных желез у новорожденных в первые недели жизни.

Недостаточность паратгормона объясняет патогенетические механизмы гипопаратиреоза: увеличение содержания фосфора в сыворотке крови (уменьшение выделения фосфора почками), гипокальциемию (задержка фосфата кальция в костях, нарушение всасывания кальция из кишечника), нарушение равновесия натрия и калия, с одной стороны, и кальция и магния, с другой. Результатом нарушения этого равновесия является тетания — главный симптом гипопаратиреоза, сопровождающаяся рядом

неврологических нарушений, кишечными явлениями (частый жидкий стул), глазными симптомами (светобоязнь, блефароспазм, конъюнктивит, катаракта), патологией развития тканей эктодермального происхождения (зубов: короткий корень, широкая пульпа, трещины и деформация эмали; ногтей: плохой рост; волос: нарушение пигментации; кожи: утолщенная, грубая).

В выявлении латентного гипопаратиреоза имеют значения гиповитаминоз D, стеаторея, стрессовые ситуации, алкалоз в результате гипервентиляции или обильной рвоты.

При различных формах гипопаратиреоза раннего детского возраста время появления первых симптомов имеет диагностическое значение.

Фетопатии околощитовидных желез

О гиперпаратиреозе новорожденных от матерей, больных гипопаратиреозом, сообщали K. Farkas (1953), F. Gerloczy (1967). Они отмечали у новорожденных мышечную гипотонию и рахитоподобные деформации. При патологоанатомическом исследовании выявлена гиперплазия всех 4 околощитовидных желез. Изменения околощитовидных желез и костей предположительно связывают с извлечением кальция организмом матери.

Гипопаратиреоз может развиваться у новорожденного, мать которого страдает гиперпаратиреозом: при аденоме околощитовидных желез у матери имеет место постоянная гиперкальциемия как у матери, так и у плода, приводящая к исчезновению основного стимула секреции паратгормона околощитовидными железами плода. В этом случае неактивные околощитовидные железы новорожденного не в состоянии обеспечить противорегуляторный ответ [Harnack G., 1968]. Гипокальциемия новорожденного — основа для возникновения судорог.

Врожденные болезни околощитовидных желез

Описаны гипокальциемия с тетанией у новорожденных, связанные с нарушением адаптационных возможностей околощитовидных желез в первые недели жизни, а также транзиторный врожденный идиопатический гипопаратиреоз, причиной которого является слабость адаптационной функции почек в отношении выделения фосфатов, получаемых в избытке с коровьим молоком.

Персистирующий врожденный гипопаратиреоз имеет место при X-хромосомном рецессивном наследственном изолированном гипопаратиреозе, спорадическом раннем идиопатическом гипопаратиреозе (болеют преимущественно девочки), спорадическом гипопаратиреозе с тяжелым иммунодефицитом (см. гл. «Болезни иммунной системы»). Он может комбинироваться с монилиазом и болезнью Аддисона. Монилиаз обычно пред-

шествует появлению симптомов гипопаратиреозидизма, вслед за которым развивается недостаточность надпочечников. Этот синдром рассматривают в настоящее время как аутоиммунную эндокринопатию, направленную против эндокринной «стволовой клетки» [Давиденкова Е. С. и др., 1975; Blunck W., 1981], что подтверждается обнаружением циркулирующих паратиреоидных антител у высокого процента больных. Симптомами персистирующего врожденного гипопаратиреоза являются повышенная мышечная возбудимость (у детей старшего возраста и взрослых — тетания, грудного и раннего детского возраста — генерализованные судорожные припадки, симулирующие эпилепсию), эктодермальные изменения, низкорослость с брахидактилией¹. К нехарактерным симптомам относят гипотонию мускулатуры, депрессию, прогрессирующую интеллектуальную деградацию.

Псевдогипопаратиреоз связывают с существованием резистентности органов к паратгормону. Наследуется по доминантному типу. Симптомокомплекс легко распознается: карликовый рост, пропорции тела изменены в пользу верхнего сегмента, лицо круглое; полное, кости пястья и плюсны укорочены, указательный палец длиннее среднего, пахидермия², дебильность. При отсутствии гипокальциемии и гиперфосфатемии и ряда других симптомов псевдогипопаратиреоза следует исключать псевдопсевдогипопаратиреоз Albright.

БОЛЕЗНИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Синдром Конна — первичный альдостеронизм — симптомокомплекс, обусловленный гиперсекрецией альдостерона.

Этиология первичного альдостеронизма в 85% случаев связана с избыточной секрецией альдостерона гормонально-активной аденомой из клеток клубочковой зоны коры надпочечников и в 9% — гиперплазией пучковой или клубочковой зоны. У детей чаще встречается гиперплазия [Жуковский М. А., 1971].

Патогенез связан с повышением продукции альдостерона, вызывающего усиленное выведение калия и задержку натрия в организме. Задержка натрия в тканях ведет, с одной стороны, к развитию гипертонии вследствие потенцирования альдостероном действия норадреналина и повышения мышечного тонуса артериол, с другой — к повышению возбудимости мышц вплоть до развития судорог. Потеря калия снижает сократительную способность мышечных волокон и проявляется миастенией и парезами. С антагонистическим действием альдостерона на секрецию АДГ и с потерей калия связывают полиурию. Избыточная секреция минералокортикоидов играет роль в патогенезе электролитно-стероидной кардиопатии с некрозами миокарда [Selye H., 1960].

¹ Брахидактилия — короткопалость.

² Пахидермия — гипертрофия кожи.

Клиническая картина синдрома характеризуется артериальной гипертонией, головной болью, прогрессирующей потерей зрения, периодическими приступами судорог в различных мышечных группах (симптомы Труссо, Хвостека), полиурией, никтурией, алкалозом, устойчивостью к антидиуретическому гормону. В большинстве случаев в надпочечниках находят аденомы. Изменения в почках — калиопеническая нефропатия (протеинурия, гипоизостенурия, полиурия) морфологически проявляются гиперплазией и гидропической дистрофией эпителия дистальных канальцев почек [Кшеска и др., 1968; Жуковский М. А., 1971; Лапченко Л. Н., 1976; Васюкова Е. А. и др., 1978].

Гиперплазия эпителия может быть настолько выраженной, что клетки закрывают просвет канальца и этим вызывают вторичное расширение его проксимальной части. Гипокалиемия способствует развитию вторичного хронического пиелонефрита.

Вторичный альдостеронизм (у больных с гипертензивной болезнью, отеками в результате сердечной недостаточности, циррозом печени, заболеваниями почек) в отличие от первичного альдостеронизма не сопровождается гипокалиемией, рениновая активность, напротив, повышена.

Синдром Кушинга и болезнь Иценко — Кушинга — гиперкортицизм — группа заболеваний, связанных с развитием гормонально активной опухоли коры надпочечников, избыточно продуцирующей все стероидные гормоны, но преимущественно глюкокортикоиды, либо с аналогичными изменениями гипоталамуса и аденогипофиза, вплоть до развития в нем базофильной аденомы.

Клинические проявления гиперкортицизма в одном случае возникают первично, в другом — вторично под влиянием гиперсекреции АКТГ. Заболевание развивается в любом возрасте, но чаще у детей младшего возраста.

Наиболее частой причиной синдрома Кушинга у детей являются аденомы (доброкачественные кортикостеромы) — в 15% случаев и аденокарциномы (злокачественные кортикостеромы) — в 50—60%, по данным различных авторов. В 75% случаев опухоли встречаются у девочек. Заболевание может быть вызвано изменением чувствительности гипоталамических центров к гиперсекреции глюкокортикоидов, нарушением суточного ритма секреции АКТГ, нарушением связывания кортикостероидов белками сыворотки крови, повышением чувствительности надпочечников к вырабатываемому АКТГ, а тканей — к глюкокортикоидам. Из других причин — гиперплазия коры надпочечников под влиянием АКТГ-подобных веществ, секретлируемых злокачественными опухолями вилочковой железы, поджелудочной железы, бронхолегочной системы. В небольшом проценте случаев синдром Кушинга носит ятрогенный характер.

Патогенез связан с избыточной гиперсекрецией глюкокортикоидов (кортизола), реже — андрогенов и эстрогенов надпочеч-

никового происхождения. Клинически при избытке глюкокортикоидов преобладают обменные симптомы: ожирение, артериальная гипертония, остеопороз, нарушение углеводного обмена и трофики кожи; может быть задержка роста (рис. 130, а). При преобладании андрогенов на первый план выступают ускорение роста и костного возраста и симптомы ложного преждевременного полового развития (изосексуального у мальчиков, гетеросексуального у девочек): появление вторичных половых признаков, в то время как половые железы и матка обычно соответствуют возрасту ребенка; у девочек молочные железы не развиты.

Патологоанатомические исследования выявили в надпочечниках двустороннюю гиперплазию коры за счет пучковой и сетчатой зон, либо опухоль одного из надпочечников (см. т. 1, гл. «Опухоли детского возраста»).

Микроскопически обнаруживают дегенеративные изменения ядер гипоталамуса, аденому передней доли гипофиза в серийных срезах, состоящую из базофильных клеток, либо гиперплазию базофильных клеток, реже — аденому, состоящую из хромобластных клеток. Функционально-морфологические исследования обнаруживают нарушение нейросекреторной функции и полное отсутствие нейросекрета в задней доле гипофиза. Во внутренних органах — те же изменения, что и при болезни Иценко — Кушинга: со стороны сердечно-сосудистой системы артериосклероз, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца, миогенная дилатация полостей сердца при сердечной декомпенсации; в печени — жировая инфильтрация преимущественно центральных участков печеночных долек и мускатный цирроз. Причинами смерти детей с болезнью Иценко — Кушинга являются инфекции, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, геморрагические инсульты.

Кроме типичной формы болезни, встречаются так называемые стертые формы, при которых на фоне кушингоидного изменения внешности отсутствуют такие симптомы как остеопороз, гипертония, нарушение углеводного обмена.

Значительно чаще в подростковом возрасте, по литературным данным, наблюдается юношеский гиперкортицизм, связанный с поражением гипоталамуса, проявляющийся излишней массой тела, гиперпигментацией кожных складок, стриями, гипертонией либо неустойчивым артериальным давлением, высоким ростом (избыточная секреция СТГ наряду с АКТГ), отличающим юношеский гиперкортицизм от болезни Иценко — Кушинга детского и подросткового возраста, для которой характерна задержка роста.

Помимо приобретенной постнатальной формы, у детей описана так называемая врожденная гиперплазия коры надпочечников [Жуковский М. А., 1982; Балаболкин М. И. и др., 1984] — симптом Уилкинза, при котором у детей при рождении имеются различные отклонения в развитии наружных



130. Болезни надпочечников.

а — синдром Кушинга (по W. Keller, A. Wiskott, 1969); б — адреногенитальный синдром; сольтеряющая форма у новорожденного (по W. Keller, A. Wiskott, 1969); в — гиперплазия надпочечника при адреногенитальном синдроме (по D. Stowens, 1966); г — ИБА: атрофия, субтотальная инфильтрация коры и мозгового слоя надпочечника; склероз капсулы мозгового слоя надпочечника ($\times 90$); д — ИБА: массивная диффузная инфильтрация лимфоцитами мозгового слоя надпочечника ($\times 160$); е — ИБА: очаговая лимфоидная инфильтрация мозгового слоя надпочечника, тенденция к формированию фолликулоподобных структур ($\times 160$); г—е — окраска гематоксилином и эозином (препараты В. И. Виноградова).

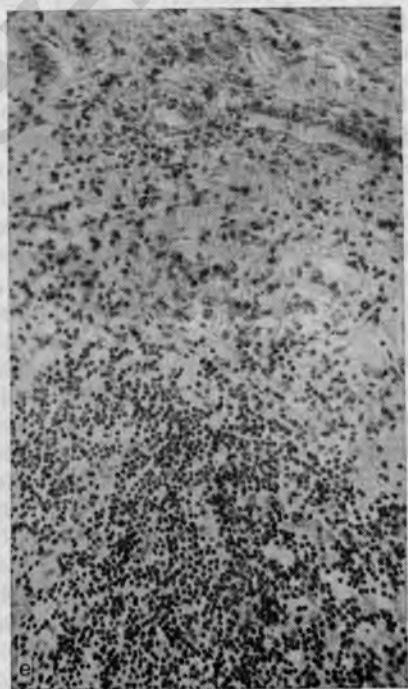
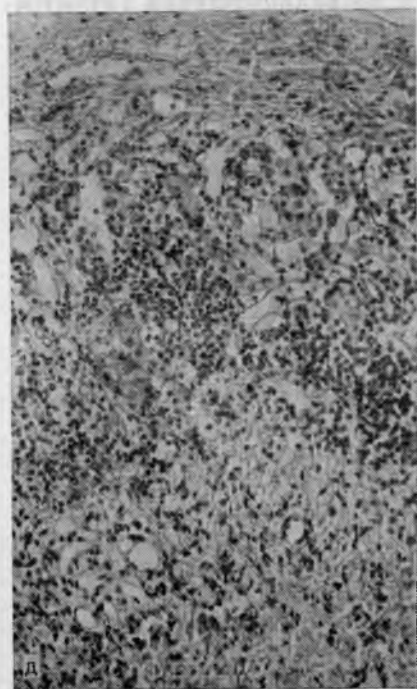
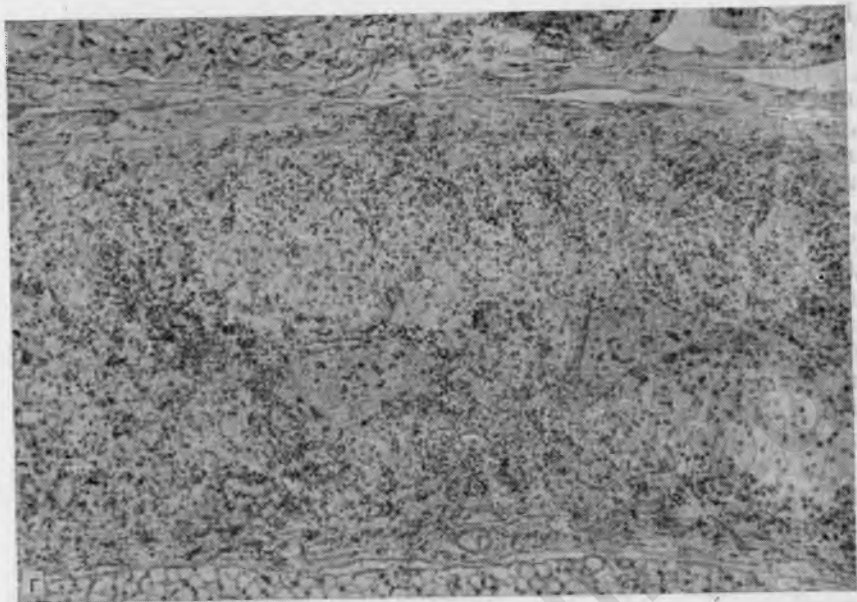
и внутренних половых органов, вплоть до полного отсутствия дифференциации пола.

Недостаточность коры надпочечников — гипокортицизм — острое или хроническое снижение гормональной активности коры надпочечников.

Острая недостаточность коры надпочечников известна в литературе под названием синдрома Уотерхауса — Фридериксена (*purpura ferminalis*). У детей острая недостаточность надпочечников встречается значительно чаще хронической.

Имеется этиологическая связь с острым кровоизлиянием в кору надпочечников, асфиксией, родовой травмой, острыми инфекционными заболеваниями (стрептококковый и менингококковый сепсис, грипп, скарлатина, дифтерия).

Патогенез связан с остро развивающимся угнетением (выпадением) функции коры надпочечников. Характерные клинические симптомы следующие: нитевидный пульс, холодные конечности, одышка, цианоз, повышение температуры. В крови гиперкалиемия, высокий остаточный азот, гипогликемия, нарастающая анемия, развивается потеря сознания и полная адинамия. Прогноз зависит от степени поражения надпочечников.



В большинстве случаев острая недостаточность надпочечников заканчивается смертью.

При патологоанатомическом исследовании надпочечники имеют вид кровавой кисты: корковый слой разрушен, кровоизлияние может распространяться на околопочечную клетчатку и даже в брюшную полость. Кроме того, обнаруживаются общие признаки выраженной дегидратации.

Хроническая недостаточность коры надпочечников — болезнь Аддисона — заболевание, обусловленное двусторонним поражением коры надпочечников с последующим выключением или уменьшением продукции гормонов коры надпочечников. У детей встречается редко, чаще болеют мальчики. Связь болезни Аддисона с другими эндокринопатиями наводит на мысль о генетических предпосылках данного заболевания. По X-хромосоме наследуется семейная болезнь Аддисона, протекающая с прогрессирующим церебральным склерозом.

Деструкция коры надпочечников может явиться результатом туберкулеза, грибкового поражения, бруцеллеза, токсоплазмоза, сифилиса, амилоидоза, лимфогранулематоза, некроза в связи с тромбозом сосудов, лечения цитостатиками, длительного применения кортикостероидов (подавление секреции АКТГ); недостаточность коры надпочечников может наступить после оперативного удаления опухоли одного из надпочечников (избыточная секреция гормонально активной опухоли подавляет выделение АКТГ и вызывает атрофию второго надпочечника).

Патогенез болезни Аддисона любой этиологии обусловлен недостаточной продукцией корой надпочечников минерало- и глюкокортикоидов; при этом увеличивается выделение гипофизом АКТГ и меланоцитостимулирующего гормона.

Механизм развития вторичной недостаточности коры надпочечников связан со снижением продукции АКТГ вследствие патологических процессов в гипоталамо-гипофизарной области (воспаление, травма, опухоль). Обычно симптомам гипокортицизма сопутствуют признаки гипогонадизма и гипотиреонизма (снижение выработки соответствующих тропных гормонов) и «алебастровая» бледность кожи.

Клинически в течении болезни различают две фазы: промежуточную и кризы. Типичны жалобы на общую слабость, похудание (усиление распада белка и уменьшение запасов жира в условиях недостатка глюкокортикоидов), астению, адинамию, снижение мышечной силы; с годами присоединяются отставание в росте и задержка полового развития, обусловленные недостатком андрогенов надпочечникового происхождения. У большинства детей — меланодермия различных оттенков, «грязные локти», гиперпигментация околососковой, перианальной, генитальной областей, пигментные пятна на слизистых оболочках.

Основными симптомами аддисонического криза являются коллапс, обезвоживание, гемоконцентрация, азотемия, гипогликемия.

Патологоанатомические изменения в надпочечниках зависят от этиологии поражения органа. При туберкулезе деструктивные изменения в коре и мозговом слое надпочечников связаны с распространением казеозного некроза и продуктивного воспаления с формированием туберкулезных бугорков. При тромбозе или эмболии сосудов надпочечников — геморрагическое пропитывание и некроз. Встречаются также амилоидное, жировое, кистозное перерождение коры надпочечников, разрушение ее лейкоэмическим или гнойным инфильтратом. В коже, слизистых оболочках — гиперпигментация, в миокарде — бурая атрофия. Наблюдаются также адаптивная гиперплазия клеток инсулярного аппарата поджелудочной железы, атрофия слизистой желудка, особенно обкладочных клеток, гиперплазия лимфоидной ткани и вилочковой железы, наряду с уменьшением периметра артерий и магистральных сосудов; последнее приводит к гемодинамическим нарушениям. Больные умирают от кахексии или недостаточности сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время в результате снижения заболеваемости туберкулезом все чаще встречается болезнь Аддисона, связанная с идиопатической атрофией коры надпочечников в результате органоспецифического аутоиммунного деструктивного процесса, так называемая идиопатическая болезнь Аддисона (ИБА). Имеются данные о тесной связи ИБА с антигеном HLA-B8; установлено, что с локусом HLA-8 связан феномен Т-клеточного узнавания в генерации цитотоксических лимфоцитов, а антиген HLA-B8 сцеплен с геном слабого функционирования Т-супрессоров.

Аутоиммунная природа ИБА подтверждается выявлением в сыворотке крови больных различных адреналовых антител и увеличением содержания в периферической крови активированных Т-лимфоцитов. У тех же больных определяются антитела к тканям других желез внутренней секреции: щитовидной, гонадам, околощитовидным железам, инсулярной ткани поджелудочной железы. Факт вовлечения в процесс ряда желез внутренней секреции предполагает существование иммунной агрессии против «стволовой эндокринной клетки» [Давиденкова Е. Ф., 1975; Blupck W., 1981]. В клинике гиподисфункция коры надпочечников чаще всего сочетается с гиподисфункцией околощитовидных желез с поражением кожи (монилиаз) и аутоиммунным тиреоидитом. ИБА в детском возрасте встречается редко, известны случаи болезни членов одной семьи, братьев и сестер, близнецов.

Клиника формируется постепенно и обусловлена гипокортицизмом. Заболевание осложняется аддисоновым кризом, который может закончиться летально.

Патологоанатомически отмечают атрофия коры надпочечников, отсутствие деления надпочечников на зоны, утолщение и фиброз капсулы, массивная лимфоидная инфильтрация диффузно-очагового характера; очаговые скопления лимфоцитов

имеют вид лимфоидных фолликулов (рис. 130, г—е). В дальнейшем развивается фиброз коры надпочечников. Мозговое вещество страдает мало. В вилочковой железе — развитие жировой ткани между дольками и внутри них, формирование в центре долек лимфоидных фолликулов со светлыми центрами. В лимфатических узлах, миндалинах, селезенке — гипертрофия лимфоидных фолликулов за счет реактивных центров и паракортикальной зоны.

Идиопатическую недостаточность коры надпочечников следует отличать от семейной предрасположенности к нечувствительности надпочечников к АКТГ.

Врожденная вирилизующая гиперплазия коры надпочечников — адреногенитальный синдром (АГС) — заболевание, обусловленное врожденным дефектом биосинтеза глюкокортикоидов, приводящим к врожденной дисфункции гормонов коры надпочечников. Это наиболее часто встречающаяся патология надпочечников у детей. Заболевание наблюдается в 1 случае на 5000 родившихся, чаще диагностируется у девочек, чем у мальчиков (4 : 1) [Лапченко Л. Н., 1976]. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу; часто болеют братья и сестры.

Этиология АГС зависит от генотипического дефекта, обуславливающего различные нарушения стероидогенеза. По данным Р. Hasper (1981), имеется по меньшей мере 8 типов заболевания, в основе которых лежат различные нарушения биосинтеза стероидных гормонов. При наиболее частом типе — дефиците 21-гидроксилазы — обнаружено тесное сцепление с системой HLA, что позволяет предсказывать развитие повторных случаев заболевания в некоторых семьях, а в перспективе проводить и пренатальную диагностику адреногенитального синдрома [Dupont V. et al., 1977].

Патогенез связан с блокированием образования гидрокортизона: дефицит гидрокортизона приводит к растормаживанию гипофиза (предшественники гидрокортизона не оказывают тормозящего влияния на гипофиз), выделению избыточного количества АКТГ, гиперплазии коры надпочечников и повышенному образованию в ней гормонов, предшествующих блокированной реакции.

Так, при недостатке 21-гидроксилазы часть предшественников блокированной реакции преобразуется в андрогены, обуславливающие вирилизацию организма плода. Корковые андрогены тормозят развитие наружных женских половых органов. Внутренние женские половые органы к этому времени уже заложены, избыток андрогенов не может изменить их в сторону мужского начала и вызывает только их гипоплазию. Продолжающаяся после рождения андрогенизация приводит к вирилизации женского организма и преждевременному половому созреванию мужского организма. Это так называемая вирильная (простая), наиболее часто встречающаяся (в 60%) компенсированная форма дисфункции коры надпочечников.

В 1969 г. Brizzard обнаружил, что в ряде случаев АГС, особенно у новорожденных, имеется тенденция к повышению выделения натрия в ответ на стимуляцию АКТГ. Такую форму врожденной дисфункции коры надпочечников называют «солтеряющей»; установлено, что она встречается приблизительно у $\frac{1}{3}$ страдающих АГС при глубоком дефиците или полном отсутствии фермента 21-гидроксилазы и сопровождается очень низким уровнем образования кортизола и альдостерона.

При дефиците 11-гидроксилазы из дезоксикортикостерона образуется альдостерон, а из дезоксикортизола — кортизол. Дезоксикортикостерон, оказывающий минералокортикоидный эффект, повышает артериальное давление, а растормаживание выделения АКТГ в условиях дефицита кортизола приводит к активизации сетчатой зоны коры надпочечников и вирилизации организма. Однако вирилизация у таких больных выражена меньше, чем при простой форме АГС. Гипертоническая форма врожденной дисфункции коры надпочечников встречается в 7% случаев.

Так как дисфункция коры надпочечников начинается еще в пренатальном периоде, клинические симптомы зависят не только от степени и вида ферментного дефекта, но и от этапа развития человеческого зародыша к моменту начала действия андрогенов.

Клиническая картина объясняется вирилизующим и анаболическим действием избыточного количества андрогенов и выражается в неправильном формировании половых органов и ложном гермафродитизме у девочек: гипертрофия клитора, увеличение больших и недоразвитие малых половых губ, гипоплазия матки. В возрасте 3—6 лет у девочек появляется избыточное оволосение лобка, нижних конечностей, спины, ускоряется физическое развитие, повышается мышечная сила. В дальнейшем у девочек не происходит полового созревания, не развиваются молочные железы, отсутствует менструация.

У мальчиков простую вирильную форму врожденного АГС чаще всего не диагностируют, так как дети рождаются с правильно сформированными наружными половыми органами. Впоследствии гиперпродукция андрогенов ведет к преждевременному половому созреванию по изосексуальному типу.

Дети растут быстро до пубертатного периода, но остаются малорослыми (в связи с ранним закрытием эпифизарных зон роста) с хондродистрофическими пропорциями тела (голова и позвоночник продолжают расти, а зоны роста конечностей закрываются раньше). Масса тела у больных с АГС обычно превышает норму, возрастая за счет увеличения массы мышц без признаков ожирения.

Своеобразные изменения обнаруживаются в нервно-психической сфере: изучение особенностей психики у больных с АГС позволяет говорить об определенном варианте патологического развития личности.

Сольтеряющая форма врожденного АГС, кроме указанных выше признаков, характеризуется желудочно-кишечными расстройствами: тошнота, упорная рвота, обезвоживание. Отмечаются гипогликемия, гипонатриемия, гипохлоремия и гиперкалиемия с типичным высоким зубцом *T* на ЭКГ. Такая форма заболевания встречается у детей грудного возраста (рис. 130, б). Гипертоническая форма характеризуется вирилизацией у девочек, преждевременным половым созреванием у мальчиков в сочетании со стойкой гипертонией.

Обычно невозможно установить полное соответствие того или иного клинического варианта врожденной дисфункции коры надпочечников типу ферментного блока. Можно лишь предположить дефект того или иного фермента [Жуковский М. А., 1982].

Патологоанатомически обнаруживают гиперплазию надпочечников с увеличением их массы до 60—80 г. Гиперплазия диффузная и узловатая наблюдается преимущественно в сетчатой зоне, где имеются крупные клетки со светлой вакуолизированной цитоплазмой, в то время как пучковая и клубочковая зона интактны или гипоплазированы (рис. 130, в).

У девочек — несоответствие наружных половых органов, имитирующих мужские; со стороны внутренних половых органов — гипоплазия матки и яичников (женский псевдогермофродитизм).

При гипертонической форме АГС наблюдаются все характерные для больных гипертонической болезнью изменения внутренних органов, гипертрофия левого желудочка сердца, изменения артериол сетчатки глаза, почек, головного мозга. Длительная гипертония может осложниться инсультом, декомпенсацией сердечно-сосудистой системы, артериолонефросклерозом. Характерные изменения при сольтеряющей форме врожденной гиперплазии коры надпочечников обнаруживают в почках: гипертрофию, гиперплазию, гипергранулированность клеток юкстагломерулярного аппарата и связанное с его гиперфункцией расширение мезангиума вследствие увеличения количества мезангиальных клеток. В их цитоплазме появляются гранулы в ответ на нарушение натрийуретической функции почек и повышение натрийуреза вследствие напряжения системы ренин-ангиотензин в условиях недостаточного синтеза минералокортикоидов и утечки натрия, реабсорбция которого осуществляется при участии альдостерона. Увеличение гранулированности интерстициальных клеток, которые, по современным представлениям, являются местом образования простагландинов, оказывающих гипотензивное и натрийуретическое действие, Б. Н. Цыбель и Л. С. Ходасевич (1978) объясняют компенсаторным накоплением в этих клетках запасов предшественников простагландинов в условиях резко повышенного натрийуреза у больных с сольтеряющей формой врожденной гиперплазии коры надпочечников.

Множественный эндокринный аденоматоз существует в виде двух типов. Для первого типа наиболее характерно сочетание опухолей гипофиза, околощитовидных и поджелудочной желез, второй тип может проявляться как изолированная медуллярная карцинома щитовидной железы, либо в сочетании с феохромоцитомой и невриномами слизистых оболочек; некоторые больные имеют «марфаноидный» внешний вид. Оба типа наследуются по аутосомно-доминантному типу [Harper P., 1984].

БОЛЕЗНИ ИНСУЛЯРНОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) — хроническое заболевание, обусловленное панкреатической или (и) внепанкреатической инсулиновой недостаточностью.

По данным большинства исследователей, удельный вес детей среди больных сахарным диабетом составляет 3—8%. СД может выявиться в любом возрасте (известны случаи врожденного диабета и транзиторного диабета новорожденных), но наиболее часто — в периоды интенсивного роста ребенка — в возрасте 4—6, 8—12 лет, и в период полового созревания.

СД у детей и подростков имеет ряд особенностей, которые определяют тяжесть течения и трудность компенсации этого заболевания в детском и юношеском возрасте. Эти особенности обусловлены прежде всего напряженностью обменных процессов, обеспечивающих интенсивный рост ребенка, и повышенной потребностью в анаболических гормонах, в том числе и в инсулине. Следовательно, при более высокой, чем у взрослых, потребности в инсулине, в детском возрасте имеется более значительный дефицит этого гормона, что является одной из причин тяжелого течения СД у детей. Вместе с тем в детском и юношеском возрасте имеется более высокое выделение основных контринсулярных гормонов — СТГ, ТТГ, АКТГ, глюкокортикоидов, ответственных за анаболические процессы, а в пубертатном периоде повышается лабильность ЦНС и симпатической нервной системы, приводящая к выбросу адреналина в избыточных количествах. Установлено, что высокий уровень контринсулярных гормонов в детском возрасте не только способствует проявлению СД, но значительно утяжеляет течение уже развившегося заболевания у детей и подростков.

По определению ВОЗ (1981 г.), СД — состояние хронической гипергликемии, которое может развиваться в результате действия многих экзогенных и генетических факторов, часто дополняющих друг друга.

Комитетом экспертов ВОЗ предложена классификация СД и других категорий нарушения толерантности к глюкозе, выделяющая два основных клинических типа СД: I тип — и н с у л и н -

зависимый сахарный диабет (ИЗСД), встречающийся у абсолютного большинства детей (ювенильный, юношеский); II тип — инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) также может наблюдаться у детей, но встречается значительно реже.

Этиология СД до сих пор полностью не выяснена. Большинство авторов указывают на наследственный характер заболевания. В последние годы выдвинута теория о полигенном наследовании СД с участием таких факторов, как синтез патологического проинсулина и биологически неактивного инсулина, нарушение кровоснабжения и патология глюкорцепторов β -клеток инсулярного аппарата, наличие в организме аномальных форм инсулина. Однако факторы, обуславливающие наследование СД, неоднородны. R. Tattersall, S. Fajans (1975) связывают генетические различия I и II типа СД с HLA-системой антигенов.

В результате многочисленных исследований установлено, что ИЗСД сочетается с антигенами HLA: B8, B15, DW3 и DW4. У носителей этих антигенов заболеваемость СД I типа в 10—20 раз выше, чем у остальной популяции, причем у носителей HLA B15 и HLA DW4 гаплотипов ИЗСД развивается в молодом возрасте после перенесенной вирусной инфекции. Носители HLA B8 и HLA DW3 гаплотипов заболевают ИЗСД в более старшем возрасте в результате повреждения поджелудочной железы аутоиммунного характера.

Помимо этих двух основных подгрупп ИЗСД имеется третья подгруппа, характеризующаяся сочетанием HLA CW3 и HLA DW4 гаплотипов с наличием повышенного количества антител к экзогенному инсулину. Клиническими наблюдениями установлена повышенная частота сочетания ИЗСД с другими эндокринными заболеваниями, имеющими в своей основе аутоиммунные механизмы (заболевания щитовидной железы и надпочечников); лабораторные исследования выявляют (в подобных ситуациях) аутоантитела к отдельным субклеточным компонентам щитовидной железы, ткани надпочечника, островкам Лангерганса.

Среди многочисленного семейства вирусов определенной тропностью к инсулярному аппарату обладают вирусы Коксаки В4, эндемического паротита, краснухи, инфекционного гепатита, гриппа, инфекционного мононуклеоза. Эти вирусы, являясь «внешними» факторами, при наличии генетически обусловленного «внутреннего» фактора, как бы инициируют механизмы, приводящие к гибели β -клеток островков Лангерганса и нарушению углеводного обмена вплоть до развития СД.

При аутоиммунной форме ИЗСД выявляются антитела к клеткам островков Лангерганса, антипанкреатический клеточно-опосредованный иммунитет; антитела к инсулину, как правило, отсутствуют [Rotter Y. et al., 1978].

При ИНСД связь с антигенами HLA-системы мала либо отсутствует, имеется наследственная предрасположенность: «внеш-

ним фактором» является переедание, сопровождающееся увеличением массы тела, ожирением. ИНСД чаще выявляется в возрасте старше 40 лет, однако у определенной части больных он развивается в детстве, сохраняя все характерные признаки.

Представления о патогенезе СД постоянно усложняются по мере открытия и изучения свойств гормонов. По современным представлениям, при СД нарушается функция как β -, так и α -клеток. В основе этой «бигормональной» теории развития СД лежит утверждение о том, что нарушение гомеостаза глюкозы — следствие абсолютного или относительного недостатка инсулина и относительного или абсолютного избытка глюкагона [Жуковский М. А., 1982]. Следует упомянуть и о соматостатине, играющем, по-видимому, существенную роль в патогенезе СД (ингибирует секрецию ТТГ, гормона роста, инсулина, глюкагона; содержится в δ -клетках островков Лангерганса). Основная роль в развитии СД по-прежнему отводится недостаточности инсулина, которая может быть абсолютной или относительной.

Если в патогенезе ИЗСД основную роль играют механизмы, приводящие к гормональной недостаточности β -клеток (первично-генные дефекты): врожденные нарушения рибосомного аппарата β -клеток, ответственного за накопление гранул инсулина в цитоплазматической сети; дефицит аминокислот, необходимых для синтеза инсулина; нарушение образования инсулина из предшественников и выделения его в кровь; нарушение электролитного обмена в β -клетках; угнетение системы циклической 3,5-АМФ в β -клетках, активирующей окислительный гликолиз; повреждение глюкорцепторной системы β -клеток, то при ИНСД количество β -клеток в поджелудочной железе и инсулина, экстрагируемого из поджелудочной железы, остается неизменным; уровень инсулина в сыворотке крови в пределах нормы или даже повышен и лишь в редких случаях при длительном течении заболевания, особенно в сочетании с атеросклерозом, снижен.

Для ИНСД характерны первичные внепанкреатические нарушения: снижение или отсутствие первой фазы секреции инсулина, ферментные дефекты на уровне периферического действия инсулина (уменьшение количества рецепторов к инсулину, снижение чувствительности к нему периферических тканей), дефекты в инсулиновом биогенезе, дефицит ионов цинка, необходимых для полимеризации молекул инсулина и накопления его в гранулах β -клеток, образование антител к инсулину, присутствие в крови антагонистов инсулина, нарушение способности жировой ткани расщеплять связанный инсулин, извращенная реакция тканей к той форме инсулина, в которой он циркулирует, периферическая инактивация инсулина. Повышенная секреция контринсулярных гормонов, равно как психическая и физическая травмы, лишь способствует манифестации скрытого СД, т. е. выявляет неполноценность инсулярного аппарата ребенка в период повышенных требований.

Клинически ИЗСД характеризуется бурной манифестацией типичных симптомов диабета с развитием кетоацидоза, иногда уже через 2—4 нед после первых проявлений заболевания.

ИНСД, как правило, развивается постепенно, исподволь, протекает торпидно, оставаясь незамеченным долгие годы; иногда выявляется случайно или активно как углеводная интолерантность и в этой стадии существует длительно до определенных критических периодов жизни ребенка; когда же наступает манифестация болезни, компенсация метаболических нарушений с помощью патогенетической терапии трудна, а подчас и невозможна, так как уже имеются глубокие нарушения липидного спектра, двусторонняя диабетическая катаракта и полисистемная диабетическая ангиопатия с характерным артериосклерозом.

Характерно, что после появления первых манифестных признаков процесс неуклонно прогрессирует и может быстро наступить летальный исход [Мартынова М. И., 1984].

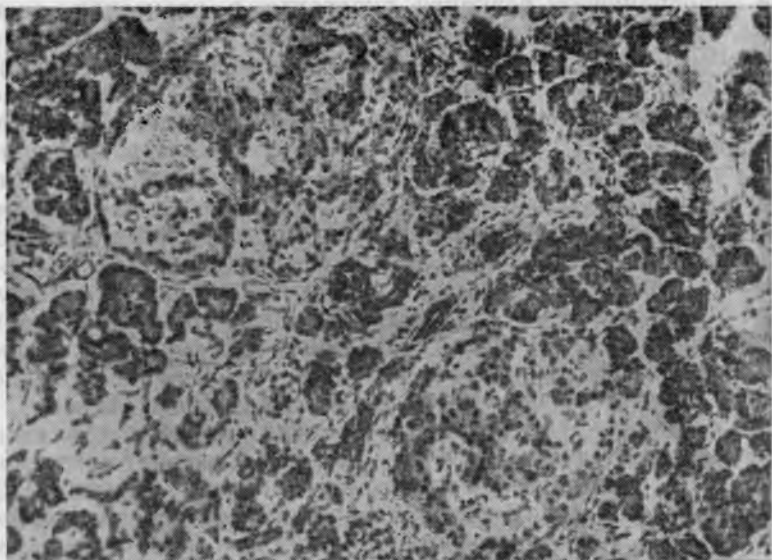
Наиболее ранними признаками манифестного СД являются полидипсия, полиурия, поллакиурия (частое выделение мочи), полифагия, либо снижение аппетита. У некоторых детей в начале болезни выявляется гипогликемический синдром вследствие уменьшения запасов гликогена и жировой инфильтрации печени.

Жировая инфильтрация печени сопровождает все случаи детского некомпенсированного СД, ответственна за его лабильное течение и наряду с синдромом Кушинга представляет собой тяжелое осложнение плохо леченного детского диабета — синдром Мориака.

К специфическим осложнениям СД у детей относят также синдром Нобеккура, гепатомегалию, диабетические ангиопатии, нейропатию, артропатию, катаракту, постинсулиновую липодистрофию и поражение кожи в виде ксантоматоза и липоидного некробиоза. К неспецифическим осложнениям СД у детей относят фурункулез, пиодермию, вульвовагинит, кандидоз, пиелонефрит.

Особенностью детского диабета является быстрый переход кетоацидотических состояний в диабетическую кому, а также развитие безацидотической комы, обусловленной лишь высокой гипергликемией (гиперосмолярная кома).

Патологоанатомически поджелудочная железа при СД уменьшена в размерах, возникает ее липоматоз и склероз. Островки Лангерганса подвергаются склерозу, кистозному перерождению, атрофии; отдельные островки компенсаторно гипертрофируются (рис. 131). В ряде случаев инсулярный аппарат выглядит неизменным; лишь с помощью специальных гистохимических методик удается выявить дистрофические изменения β -клеток: дегрануляцию и вакуолизацию цитоплазмы, пикноз ядер. Печень обычно увеличена, с гладкой поверхностью и острым краем. Микроскопически в ткани печени обнаруживают диффузную жировую инфильтрацию и исчезновение гликогена из гепатоцитов, анизокарицитоз и вакуолизацию ядер гепато-



131. Очаги дистрофии и склероза в поджелудочных островках.
Окраска гематоксилином и эозином. $\times 110$.

цитов за счет отложения в них гликогена — «дырявые ядра». Сочетание ожирения печени с отложением гликогена в ядрах гепатоцитов в перипортальных участках, по мнению W. Wepler и соавт. (1968), патогномонично для латентного и манифестного диабета. Большое количество не только жира, но и стабильного гликогена, Л. Барта (1967) выявлял в печени у детей с синдромом Мориака. Уменьшение количества или полное отсутствие гликогена, как и наличие стабильного гликогена в печени у детей, страдающих синдромом Мориака, ответственны за тяжелое лабильное течение диабета у этих детей, предрасположенных к гипогликемическим состояниям. Вместе с тем наличие больших запасов гликогена у больных с выраженным дефицитом инсулина и тенденцией к гипогликемии наводит на мысль о нарушении гликогенолитической функции печени у детей с синдромом Мориака [Васюкова В. А., Касаткина Э. П., 1972]. У таких детей частые гипогликемия и кетоацидоз, вызывая состояние стресса, приводят к частому повышению количества адреналина и глюкокортикоидов и развитию клинической и морфологической картины гиперкортицизма.

Диабетическая макроангиопатия в виде атеросклероза артерий эластического и мышечно-эластического типа у детей выражена слабее, чем у взрослых.

Морфологические изменения при диабетической микроангиопатии проявляются первичной плазморрагией с повреждением базальной мембраны сосудов микроциркуляторного рус-

ла и одновременной реакцией эндотелия и перителлия, завершающихся склерозом и гиалинозом стенки сосуда [Серов В. В. и др., 1972], они являются по существу «расплатой» микроциркуляторного русла за попытку вывести недоокисленные балластные продукты обмена за пределы сосудистой стенки. Вот почему диабетическую микроангиопатию следует рассматривать как составной компонент диабета и одно из характерных его клиничко-анатомических проявлений. В пользу такой точки зрения свидетельствуют повреждения сосудов микроциркуляторного русла в различных органах до появления признаков СД — латентного, асимптоматического и тем более клинического; наличие микроангиопатий у некоторых больных диабетом, хорошо компенсированным с самого начала его обнаружения, редкое выявление микроангиопатий при вторичном (стероидном) диабете и отсутствие ее при экспериментальном диабете [Генес С. Г., 1973]. Возможно, генез микроангиопатий связан с лабильным течением самого диабета, которое хорошо объясняет связь между частыми гипогликемическими состояниями у больных с СД и мобилизацией у них гипофизарно-надпочечниковой системы, направленной на стабилизацию уровня глюкозы за счет глюконеогенеза. В свою очередь гиперпродукция глюкокортикоидов стимулирует катаболизм белка и образование повышенного количества мукополисахаридов у больного с СД. Последние, откладываясь вблизи эндотелиальных клеток, вызывают пролиферацию эндотелия и перителлия, сопровождающуюся продукцией мембраноподобного вещества с последующим склерозом и гиалинозом стенки сосуда. Согласно другой теории, патогенез диабетической микроангиопатии связан с генетическими нарушениями [Мартынова М. И., 1976].

Микроангиопатии при диабете имеют генерализованный характер, их обнаруживают в почках, сетчатке, скелетных мышцах, коже, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железе, головном мозге, периферической нервной системе.

Наиболее ярко эти изменения выражены в клубочках почек (в этом случае речь идет о диабетическом интеркапиллярном гломерулосклерозе), сетчатке, коже.

Клинически диабетический гломерулосклероз (синдром Киммельстила — Уилсона) характеризуется высокой протеинурией, отеками, артериальной гипертонией, высокой гипергликемией и прекращением глюкозурии. Патологоанатомически в клубочках отмечается пролиферация мезангиальных клеток и повышенное образование ими мембраноподобного вещества в ответ на отложение в мезангиуме мукополисахаридов. В финале — гиалиноз мезангия и гибель клубочков. Диабетический гломерулосклероз проявляется в 3 формах: диффузной, узловой и смешанной. Экссудативные проявления диабетического гломерулосклероза сводятся к образованию «фибриновых шапочек» на капиллярных петлях клубочков и «капсульной

петли». Изменения клубочков дополняют изменения эпителия терминальной части прямого отдела проксимального канальца, где происходит полимеризация глюкозы в гликоген и развивается инфильтрация гликогеном эпителия, который становится высоким, светлым; гликоген в нем выявляется с помощью специальных окрасок.

Основой для возникновения диабетической ретинопатии является повреждение муральных клеток, регулирующих в норме тонус сосудов и скорость кровотока. Изменения капиллярной гемодинамики приводят к гемостазу в венозном конце капилляра, ишемии участков сетчатки вокруг него и развитию микроаневризм веноулярного отдела капилляра, кровоизлияний и очагов дегенерации сетчатки с образованием экссудата и отложением липидов [Petrides P. et al., 1980].

В биоптатах кожи у больных с различными формами СД находят: истончение эпидермиса до нескольких клеточных слоев, уменьшение эластических волокон и огрубение коллагеновых волокон дермы, утолщение базальной мембраны капилляров, артериол, венул за счет отложения в них ШИК-положительных веществ, сужение просвета сосудов, гипертрофию ядер эндотелия и периваскулярную инфильтрацию лимфоидными элементами и дегранулированными лаброцитами [Lisi P., 1976].

В результате электронно-микроскопических исследований при диабетической нейропатии установлены неспецифические изменения нервных волокон: сегментарная демиелинизация с частичной регенерацией [Thomas P. et al., 1966], отек леммоцитов и возрастание в цитоплазме липидных включений типа возрастных продуктов обмена, утолщение базальной мембраны леммоцитов; патологические изменения выявляются и в эндоневральных капиллярах.

Диабетическая эмбриопатия

Диабетическая эмбриопатия (ДЭ) — пороки развития, возникающие в эмбриональном периоде у младенца, рожденного матерью, страдающей сахарным диабетом. Этиологией ДЭ является материнский диабет. Патогенетическая роль в возникновении пороков развития у детей, матери которых страдают сахарным диабетом, отводится генетическим факторам, тератогенному влиянию на плод инсулина и его антагонистов, витаминным и гормональным нарушениям в организме беременных с СД, сосудистым изменениям плаценты при диабете. По данным М. М. Сегельман (1976), ведущим механизмом ДЭ является недостаточность инсулина и лабильность суточного ритма глюкозы у беременной с СД. Частые изменения концентрации глюкозы (гипогликемии) приводят к повышению у беременной уровня контринсулярных гормонов и негормональных антагонистов инсулина, которые, оказывая различный по механизму диабетогенный эффект, усугубляют недостаток инсулина. В свою очередь это



132. Диабетическая эмбриопатия. Недоношенный новорожденный мальчик, проживший 5 ч, масса тела 2600 г.

всегда вызывает в зачатке органа зародыша, находящегося в состоянии наивысшей митотической активности, резкое угнетение тканевого дыхания вследствие уменьшения энергетических ресурсов и обуславливает формирование врожденного порока в этом органе. По мнению большинства исследователей, именно время наивысшей митотической активности закладки органа является ведущим фактором в возникновении порока развития того или иного органа.

Клиническая картина зависит от характера порока. У детей, матери которых страдают диабетом, чаще других наблюдаются пороки развития скелета, за которыми следуют пороки развития сердечно-сосудистой системы, ЦНС, мочеполового тракта. Какой-либо специфики, касающейся характера врожденных пороков при диабете, не отмечено.

Как показывают патологоанатомические исследования у детей от больных диабетом матерей в 2 раза чаще, чем у детей от здоровых женщин, встречаются анэнцефалия, часто сочетающаяся с акранией, порок Арнольда — Киари, пороки сердца (предсердно-желудочковая коммуникация, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, комбинированные пороки сердца в виде тетрады Фалло), атрезия заднепроходного отверстия и прямой кишки. Функциональные и косметические недостатки и множественные аномалии встречаются при диабете так же часто, как и в нормальной популяции. Среди них — локализованные пороки скелета (дисплазия тазобедренных суставов, врожденный вывих бедра, врожденная косолапость, полидактилия, синдактилия), врожденная кривошея, расщелина верхней губы и неба (рис. 132).

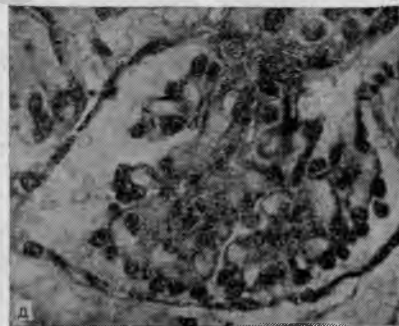
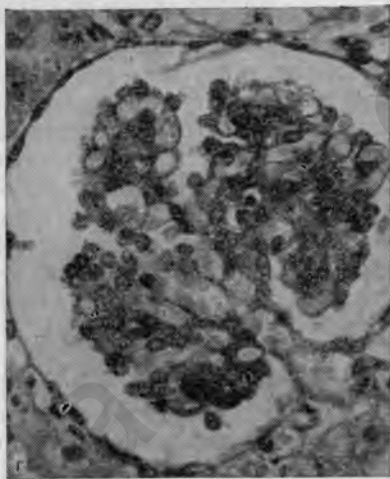
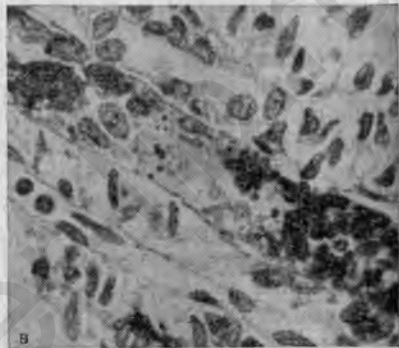
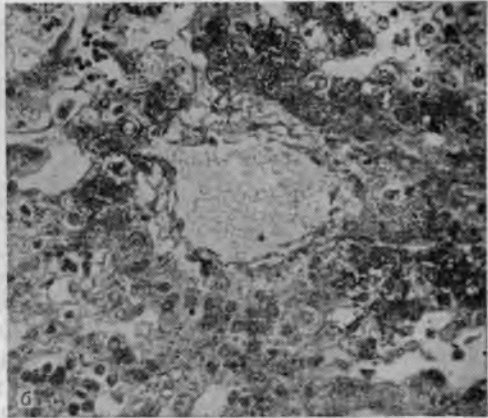
Отсутствие характерных врожденных пороков при СД матерей скорее всего связано с опосредованным действием повреждающего агента — недостаточности инсулина — проявляющейся снижением энергетического резерва в тканях эмбриона в момент их наивысшей митотической активности и чувствительности. Из этого следует, что различные патологические влияния

организма матери могут конкурировать с диабетом в возникновении того или иного порока развития. Однако, поскольку снижение энергетических ресурсов в тканях эмбриона наступает вследствие недостаточности инсулина, пороки развития у детей, матери которых больны диабетом, следует считать диабетическими эмбриопатиями.

Диабетическая фетопатия

Диабетическая фетопатия (ДФ) — заболевание плода в позднем фетальном периоде в ответ на повреждающее действие материнского диабета. Этиологией ДФ является гипергликемия матери, страдающей различными стадиями сахарного диабета: предиабетом, латентным и явным сахарным диабетом. Патогенез ДФ связан с недостатком инсулина и лабильностью суточного ритма глюкозы в крови беременной, страдающей сахарным диабетом, которые усугубляются неудовлетворительной компенсацией сахарного диабета матери. С лабильным течением материнского диабета в период беременности связаны мобилизация и гиперфункция гипофизарно-надпочечниковой системы плода, направленные на стабилизацию содержания глюкозы в крови как матери, так и плода и обуславливающие своеобразие механизмов развития ДФ. При этом у младенцев матерей с удовлетворительной компенсацией сахарного диабета развивается относительная внепанкреатическая недостаточность инсулина, обусловленная инактивацией и разрушением инсулина вне поджелудочной железы плода материнскими и собственными антагонистами инсулина. При декомпенсированном течении материнского диабета относительная внепанкреатическая недостаточность инсулина у плода усугубляется вынужденным участием его в компенсации материнского диабета, что вызывает вторичную реакцию со стороны β -клеток плода в виде перенапряжения и истощения секреции инсулина и приводит к развитию вторичной панкреатической недостаточности инсулина — диабету плода или фетальному диабету [Сегельман М. М., 1977].

Клиническая картина ДФ складывается из диабета плода и синдрома Кушинга, обусловленного гиперкортицизмом (вялость, сонливость, мышечная гипотония, гипорефлексия, повышенная нервно-мышечная возбудимость). В условиях фетального диабета в печени плода резко уменьшается содержание гликогена, вот почему у новорожденных больных диабетом матерей, перенесших родовой стресс, определяется более тяжелая гипогликемия в первые часы и дни жизни и замедленная ее нормализация по сравнению с детьми от здоровых (по диабету) женщин. Плоды и новорожденные с ДФ похожи друг на друга, внешнее сходство детям, матери которых больны диабетом, придает синдром Кушинга: одутловатое лунообразное лицо, короткая шея, широкий плечевой пояс, багрово-синюшные кож-



133. Диабетическая фетопатия.

а — внешний вид недоношенного новорожденного, масса тела 3000 г; б — уменьшение запасов гликогена в печени плода; гликоген выявляется лишь в немногих клетках центральных отделов печеночной долики; у мертворожденного недоношенного, масса тела 1800 г (ШИК-реакция. $\times 200$); в — инфильтрация гликогеном эпителия петли нефрона; у недоношенной новорожденной, масса тела 3050 г (ШИК-реакция. $\times 600$); г — почечный клубочек; по ходу утолщенной базальной мембраны капилляров и в расширенном мезангии отложение ШИК-позитивных веществ, у недоношенного новорожденного, масса тела 1800 г (ШИК-реакция. $\times 700$); д — почечный клубочек; расширение и утолщение базальной мембраны приносящей артериолы и капилляров, неравномерное утолщение парietального листка капсулы клубочка, у недоношенной новорожденной масса тела 4100 г (ШИК-реакция. $\times 600$).

ные покровы с петехиальной сыпью, ожирение туловища, отеки на ногах и пояснице (рис. 133, а).

Показатели массы тела неоднородны: макросомия встречается так же часто, как и микросомия. Ошибочное представление о том, что ДФ всегда сопровождается макросомией, послужило поводом для клинического обследования лишь крупных детей, матери которых страдали сахарным диабетом. Этому способствовало и то, что у детей с малой массой тела отмечалась, как правило, более высокая перинатальная смертность. Одностороннее обследование только крупных младенцев (с большой массой тела) привело в свою очередь к ошибочному представлению о том, что в основе ДФ лежит гиперинсулинизм плода.

Микроскопически в поджелудочной железе наряду с увеличением количества и размеров островков Лангерганса вследствие гиперплазии в них β -клеток отмечаются дистрофические изменения: вакуолизация, дегрануляция цитоплазмы, пикноз ядер, свидетельствующие об истощении секреции этих клеток. Несмотря на гиперинсулинизм, при ДФ фактически имеется недостаточность инсулина, приводящая к развитию клинических и морфологических признаков фетального диабета; к ним относятся: диффузная жировая инфильтрация печени, уменьшение запасов гликогена в миокарде, печени и скелетных мышцах плода, очаговая инфильтрация гликогеном канальцев почек, документирующие гипергликемию и глюкозурию плода (рис. 133, б, в). Изменения в гипофизе (гиперплазия аденогипофиза за счет эозинофилов), щитовидной железе (коллоидно-десквамативный тип изменений и надпочечниках (аденомы, высокое содержание липидов) отражают повышение их функции при ДФ. Особенностью фетального диабета является генерализованная микроангиопатия (рис. 133, г, д).

Следует различать две формы фетального диабета. Первая развивается при удовлетворительной компенсации СД у матери на фоне относительной внепанкреатической недостаточности инсулина у плода (несмотря на гиперинсулинизм), она аналогична ИНСД и характеризуется макросомией плода и новорожденного. Вторая форма фетального диабета развивается при декомпенсированном течении СД у матери на фоне панкреатической недостаточности инсулина у плода, она аналогична ИЗСД и характеризуется микросомией плода и новорожденного [Серельман М. М., 1980].

Генерализованная микроангиопатия при фетальном диабете, как и у детей с СД, развивается в довольно короткие сроки (в течение позднего фетального периода при ДФ и нескольких месяцев при СД у детей), не зависит от стадии материнского диабета и срока манифестации СД у ребенка, имеет общие патогенетические механизмы, обусловленные гиперкортицизмом. Последние проявляются развитием синдрома Кушинга и ожирением печени как у плода, мать которого во время беременности

страдала декомпенсированным СД, так и у ребенка с плохо леченным диабетом.

Определяющую роль играют возрастная установка эндокринной системы и лабильность обмена у плода и ребенка.

Свидетельством патологического влияния на плод материнского диабета в раннем фетальном периоде являются отсутствие ядер окостенения в эпифизах бедра, кардио-, гепато- и спленомегалия, крупные очаги миелоэритропоеза в печени, почках, миокарде, поджелудочной и слюнных железах, незавершенный нефрогенез (микрокисты в коре почек), отсутствие лимфоидных фолликулов в селезенке и корковом веществе лимфатических узлов, недоразвитие эластической ткани в легких. Эти признаки незрелости плода, представляющие собой нарушения тканевой дифференцировки органов, являются свидетельством повреждающего действия на плод как самого диабета, так и гипоксии, опосредованной через изменения плаценты у женщин, страдающих сахарным диабетом.

Хроническая гипоксия плода является главной причиной мертворождений у женщин с СД, в то время как асфиксия и родовая травма — лишь непосредственные механизмы мертворождения в условиях отрицательного влияния на плод материнского диабета, позднего токсикоза и других факторов.

Частым осложнением у новорожденного с ДФ является пневмопатия в виде гиалиновых мембран в альвеолах и мелких бронхах. Образование гиалиновых мембран при ДФ связано с дефицитом сурфактанта — антиателектатического фактора — и зависит от нарушения липидного обмена [Сегельман М. М., 1981].

Своеобразие прогноза фетального диабета в отличие от других форм СД заключается в обратимости его проявлений у новорожденных. После рождения прекращается влияние материнского диабета и у новорожденного постепенно восстанавливается функция поджелудочной железы и нормализуется обмен. Однако в последующей жизни ребенка и взрослого имеется риск развития обменных нарушений и сосудистых заболеваний в результате перенесенного внутриутробного поражения эндокринной системы, внутренних органов и микроциркуляторного русла. В ряде случаев в инсулярном аппарате плодов больных диабетом матерей развиваются необратимые изменения — фиброз островков Лангерганса и возникает тяжелый врожденный диабет.

Однако врожденный диабет новорожденных далеко не всегда связан с диабетом матери и может зависеть от повреждения инсулярного аппарата плода иного происхождения. В отличие от этого ДФ связана только с материнским диабетом.

БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

ТЕЗАУРИСМОЗЫ

Многочисленные нозологические формы болезней обмена детского возраста относятся преимущественно к нарушениям внутриклеточного метаболизма, причем большая часть из них представляет собой так называемые болезни накопления, или тезауризмозы (от греч. *thesauriso* — поглощение, накопление). Болезни накопления известны с 80-х годов прошлого столетия, когда Тау, Sachs описали заболевание, впоследствии названное их именами, но биохимическая сущность этих болезней была установлена лишь спустя 80 лет [Финкель Г., 1986]. Под тезауризмозом понимают в настоящее время наследственно обусловленный дефект ферментов, преимущественно лизосом, осуществляющих в норме катаболизм тех или иных веществ в организме, в результате чего в клетках и тканях накапливаются эндогенные продукты неполного расщепления. Заболевание чаще наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется, как правило, в детском возрасте. У гомозиготных (больных) носителей либо отсутствует ген, ответственный за синтез фермента (структурный ген), либо отсутствует ген-регулятор. Различные варианты одной и той же болезни накопления в свою очередь зависят от частичного или тотального дефекта фермента. Как показали исследования последних лет, отдельные формы тезауризмозов, описанные в классических руководствах, представляют собой по существу группу сходных, но не идентичных болезней обмена, отличающихся друг от друга по виду ферментной недостаточности [Барашнев Ю. И., Вельтищев Ю. Е., 1978; Бочков Н. П. и др., 1984]. Таким образом, достижения современной биохимии позволили установить гетерогенность многих нозологических форм болезней обмена [Калмыкова Л. Г., 1976].

Тезауризмозы чаще проявляются у детей уже в первый год жизни, сопровождаются, как правило, нарастающими симптомами поражения ЦНС, отсталостью общего физического развития, гепато- и спленомегалией. Прогноз неблагоприятный. Обнаружение ряда определенных ферментных дефектов, однако, позволяет при некоторых формах тезауризмозов проводить эффективную каузальную терапию, что изменяет прогноз этих болезней.

Продукты неполного расщепления при болезнях накопления откладываются в клетках (нервных, мышечных, эпителиальных), активно поглощаются микро- и макрофагами или накапливаются в межклеточном веществе (в белой субстанции головного и спинного мозга, в межклеточном веществе хрящей, в интерстициальной соединительной ткани). Обнаружение «пенистых» клеток накопления в биоптате имеет большое значение

для подтверждения диагноза тезауризмоза. Однако гистохимическое изучение «пенистых» клеток не всегда позволяет точно установить характер заболевания. Большое значение имеет ультраструктурное исследование, так как оно позволяет выявить внутриклеточные включения (ламеллярные структуры, так называемые зебровидные тельца, характерные для тезауризмозов), вакуолизацию лизосом и другие изменения, которые не выявляются при световой микроскопии. Однако только точный биохимический анализ ферментной недостаточности имеет решающее значение. В настоящее время его удается установить в культуре клеток больного (фибробластах кожи), в лейкоцитах крови, в культуре клеток амниона или в амниотической жидкости в антенатальном периоде. Это имеет большое значение для антенатального выявления тяжелых обменных дефектов у плода и рекомендации прервать беременность для предотвращения передачи потомству этого заболевания. Одной из особенностей течения тезауризмозов у детей является очень высокая восприимчивость к интеркуррентным инфекционным заболеваниям с поражением органов и систем, соприкасающихся с внешней средой (хронические пиодермии, пневмонии, энтероколиты, пиелонефриты и др.).

Приобретенные болезни обмена не являются в отличие от тезауризмозов преимущественно болезнями детей и встречаются у них реже, чем у взрослых. В генезе их чаще играют роль поражения вегетативных центров и эндокринных органов.

Липидозы

Нарушения внутриклеточного липидного обмена — липидозы — протекают с преимущественным поражением нервной системы, и поэтому их вполне оправданно называют нейролипидозами [Казакова П. Б. и др., 1978]. Большинство из известных нейролипидозов относится к нарушениям расщепления сфинголипидов — сфинголипидозам.

Ганглиозидозы

При ганглиозидозах имеет место накопление в тканях преимущественно кислых глюкозилцерамидов — кислых ганглиозидов.

Для понимания современной классификации ганглиозидов необходимо знать условные обозначения, которые отражают различия в их биохимической структуре. Буквой G обозначают ганглиозид, а буквами M, D и T — число молекул сиаловых кислот (моно-, ди- и трисиало), входящих в состав данного ганглиозида, арабские цифры указывают на число молекул гексозы, при этом цифра 1 обозначает тетрагексозу, 2 — три- и 3 — дигексозу. Например, GM₂ обозначает моносиалотригексозаганглиозид, а GM₁ — моносиалотетрагексозаганглиозид и т. д.

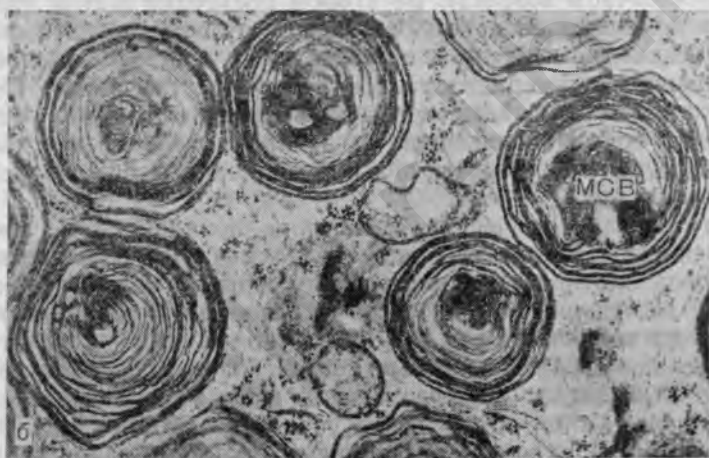
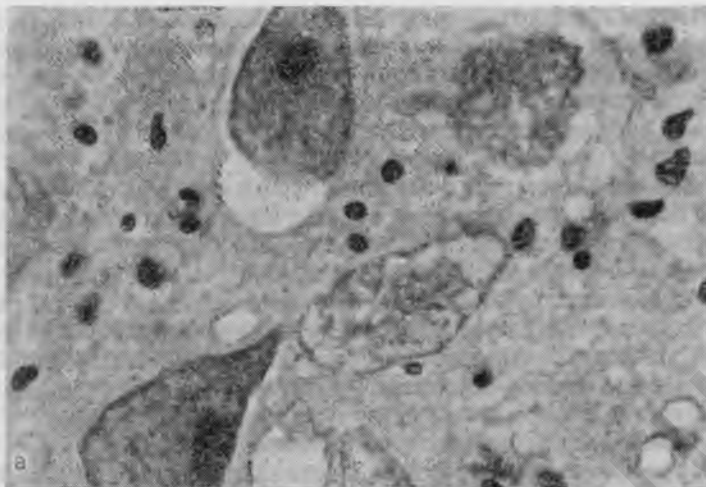
GM₂-ганглиозидоз (моносиалотригексозаганглиозидоз) включает минимум три типа нарушений обмена этого гликолипида. Эти три типа болезни являются следствием дефекта лизосомальных гидролаз, относящихся к гексозаминидазной ферментной системе. В норме эти ферменты отщепляют одну из терминальных ответвлений молекулы ганглиозида.

I тип GM₂-ганглиозидоза (болезнь Тея — Сакса, инфантильная амавротическая идиотия). Заболевание обусловлено полным отсутствием фракции А фермента гексозаминидазы, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется отложением в ганглиозных клетках ганглиозида GM₂. Встречается у новорожденных евреев в 60 раз чаще, чем у новорожденных других национальностей [Калмыкова Л. Г., 1976]. Гетерогенные носители в популяции евреев встречаются с частотой 1 : 30, в остальных популяциях 1 : 300.

Заболевание начинается в грудном возрасте (с 3—6 мес). Сенсорное и моторное развитие останавливается приблизительно в 6-месячном возрасте. Во втором полугодии жизни прогрессирует деменция, генерализованная гипотония, быстро развивается слепота, на глазном дне определяется вишнево-красное пятно. Возникают генерализованные судороги, отмечается увеличение размеров головы, прогрессирует кахексия. Смерть наступает к 2—5 годам жизни, чаще от аспирационной пневмонии при явлениях полной слепоты, обездвиженности и общего резкого истощения.

Патологоанатомические изменения локализуются преимущественно в ЦНС. Макроскопически отмечается белое вещество резиновой плотности, граница между серым и белым веществом стерта, желудочки мозга слегка расширены. В начальных стадиях мозг увеличен в объеме, в конечной стадии — атрофичный. Микроскопически ганглиозные клетки головного, спинного мозга, сетчатки глаза, периферических интрамуральных ганглиев (в частности, кишечника) резко увеличены в объеме, цитоплазма и отростки их вздуты, заполнены липидами, ядро сдвинуто на периферию (рис. 134, а). Накопление ганглиозидов приводит к постепенному разрушению нейронов. Уровень GM₂ в ткани мозга возрастает в 100—200 раз по сравнению с нормой [Wagner T. G., Brien J. S., 1982]. Отмечается пролиферация астроцитарной глии с постепенным развитием диффузного глиоза.

Ультраструктурные изменения проявляются наличием мембраноподобных цитоплазматических телец (membraneous cytoplasmic bodies) в ганглиозных клетках, не являющихся, однако, специфичными для GM₂ (рис. 134, б). Они также могут обнаруживаться в клетках печени, представляя собой агрегаты GM₂. Специальное ультраструктурное изучение нейронов коры (пирамидных клеток) при нейролипидозах показало наличие так называемых меганевритов — увеличенных в объеме отростков, расположенных между телом нейрона и его аксоном. Внутри меганевритов образуются шипы, которые частично контактируют



134. Ганглиозидоз GM_2 .

а — ганглиозные клетки головного мозга резко увеличены в объеме, цитоплазма их вздута, заполнена ганглиозидами, ядро сдвинуто на периферию (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$); б — мембраноподобные цитоплазматические тельца (МСВ) в ганглиозных клетках головного мозга (по В. Volk, 1971) ($\times 56\ 000$).

друг с другом, образуя синаптические пузырьки. Значительная распространенность этих aberrантных синапсов наблюдается преимущественно при классическом варианте болезни Тея — Сакса (GM_2 -ганглиозидозе) и является морфологическим субстратом поражения функции нейронов [Pignora D., Sazuki K., 1976]. Гистохимическое исследование не дает точных указаний на характер липидов. Включения при GM_2 -ганглиозидозе ШИК-позитивны, дают с крезильным фиолетовым красное окрашивание, слабопозитивны при окрашивании суданом черным.

Морфологически диагноз может быть поставлен на основании биопсии прямой кишки — баллонные изменения в нейронах подслизистого (мейсснерова) сплетения. Можно установить диагноз в пренатальном периоде на основании данных анализа клеток амниона и амниотической жидкости, в которых в норме во II триместре беременности должна содержаться гексозаминидаза А и В, а при болезни Тея — Сакса отсутствовать фракция А [O'Brien J. S. et al., 1971].

II тип GM₂-ганглиозидоза (болезнь Сандхоффа) [Sandhoff K., 1968]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, обусловлено полным блоком фракции А и В гексозамидазы во всех тканях и жидкостях, включая амниотическую жидкость и клетки амниона [Warner T. G. et al., 1982]. Кроме гликолипида GM₂, в небольшом количестве накапливаются GA₂, гликопротеины и олигосахариды. Содержание GM₂ в мозге и внутренних органах выше, чем при болезни Тея — Сакса. Клиническое течение и симптомы не отличаются от таковых при болезни Тея — Сакса. Морфологическим отличием является обнаружение клеток накопления не только в нервной системе, но и в немногочисленных макрофагах внутренних органов, а также в нефротелии почечных канальцев с выраженной висцеромегалией.

III тип GM₂-ганглиозидоза (ювенильный ганглиозидоз). Этот тип заболевания развивается вследствие неполного блока фракции А гексозамидазы. Начинается в возрасте 2—6 лет с нарушения речи, атаксии и деменции. К моменту смерти в возрасте 5—15 лет выражены генерализованный гипертонус, гиперрефлексия, атаксия, но зрение в норме. Остальные изменения те же, что и при инфантильной форме болезни Тея — Сакса.

Кроме описанных выше трех форм ганглиозидозов GM₂ с установленным ферментным дефектом, в литературе имеются описания многочисленных случаев заболеваний, сходных с амавротической идиотией, но отличающихся от нее как по ряду клинических проявлений и срокам возникновения болезни, так и по топографии и ультраструктуре липидных отложений, а также по биохимическому составу откладывающихся продуктов катаболизма.

Нейровисцеральный GM₃-ганглиозидоз. Ферментный дефект неизвестен. Характеризуется длительным течением, прогрессирующим снижением зрения, спленомегалией и лимфаденопатией. При гистологическом исследовании во внутренних органах обнаруживают «пенистые» клетки, похожие на клетки Ниманна — Пика. Однако в отличие от болезни Ниманна — Пика в клетках откладываются ганглиозиды GM₃ и GM₂, а сфингомиелин не откладывается, отсутствует макулярное вишнево-красное пятно.

CD₃-ганглиозидоз (дисилалидгексозидганглиозидоз) — конгенитальная амавротическая идиотия. Встречается исключительно редко. Ферментный дефект не выяснен. Биохимический харак-

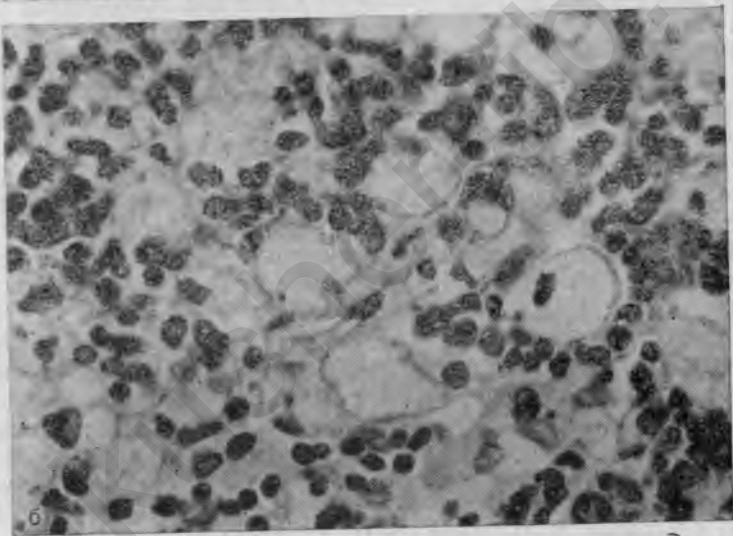
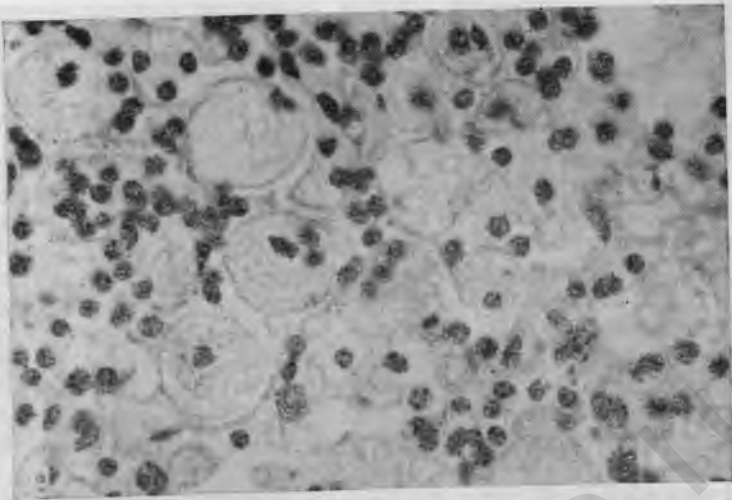
тер отложений в тканях недостаточно ясен. Симптомы болезни констатируются сразу после рождения (аритмичное дыхание, цианоз, отсутствие рефлекса сосания и дисфагия). Наблюдаются судороги. Вишнево-красное пятно на глазном дне отсутствует, отмечается атрофия зрительного нерва. Смерть наступает в первые месяцы жизни. Макроскопически выявляется атрофия больших полушарий мозга и мозжечка, гидроцефалия с образованием в области истонченной коры кистозных полостей. Гистологически — мозг незрелый (фетопатия), клетки коры набухшие, содержат продукты накопления. Имеются указания на наличие суданофильных «пенистых» клеток в селезенке, печени, легких, вилочковой железе, почках и надпочечниках, что свидетельствует о генерализованном процессе. В нейронах мозга выявляется ШИК-положительное, суданофильное вещество. При биохимическом анализе в мозге обнаруживаются аномальные ганглиозиды GD₃.

Цереброзидозы

Глюкоцереброзидоз (болезнь Гоше). При глюкоцереброзидозах имеет место накопление глюкоцереброзидов в макрофагально-гистиоцитарной системе и в нервных клетках головного мозга. Тезауризмоз проявляется снижением активности фермента β -глюкозидазы, которая катализирует отщепление глюкозы от глюкозилцерамидного комплекса. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, носит генерализованный характер с накоплением глюкоцереброзидов в макрофагах селезенки, костного мозга, лимфатических узлов, вилочковой железы, печени, легких, эндокринных желез, нейронах головного мозга и интрамуральных вегетативных узлов. Различают три типа глюкоцереброзидозов.

Острый церебральный (инфантильный) тип развивается у детей в грудном возрасте и быстро прогрессирует преимущественно как заболевание нервной системы. Имеют место тяжелые нарушения психомоторного развития, сплено- и гепатомегалия. Отмечается панцитопения и резкое увеличение активности кислой фосфатазы сыворотки крови. В костно-мозговом пунктате и при ректальной биопсии определяются клетки Гоше. Заболевание быстро (не более чем через 2 года) приводит к летальному исходу.

При патологоанатомическом исследовании определяется значительная спленомегалия и менее выраженная гепатомегалия. Селезенка может занимать $\frac{2}{3}$ брюшной полости, на разрезе темно-красного цвета с черноватыми участками, напоминающими по виду кавернозную ангиому. Отмечается увеличение лимфатических узлов, уплотнение и увеличение массы легких, миндалин, вилочковой железы, эндокринных желез. Гистологически определяется увеличение органов, зависящее от обилия клеток накопления (рис. 135, а, б), образующихся из гистиоцитов и макро-



135. Глюкоцереброзидоз: острый церебральный инфантильный тип болезни Гоше.

а — клетки накопления в селезенке (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$); б — клетки накопления в легком (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$).

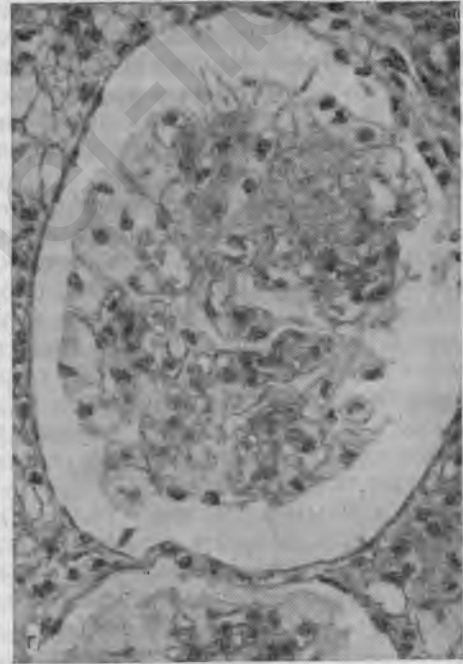
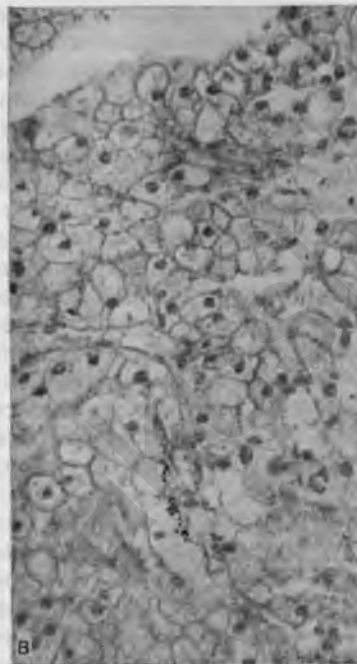
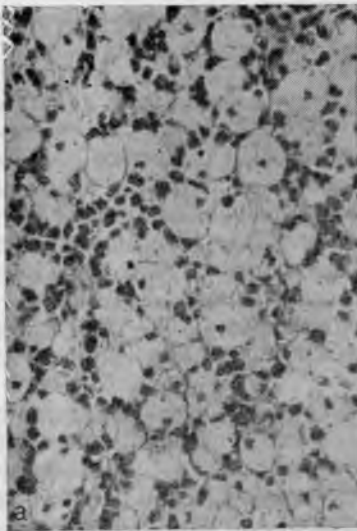
фагов; эпителиальные клетки в процесс не вовлекаются. Клетки накопления (клетки Гоше) в среднем имеют размеры 20—40 мкм (по данным других авторов — до 70—100 мкм), часто многоядерные с сетчатой сферической цитоплазмой. Цитоплазма содержит липиды, дающие слабopоложительную реакцию с суданом III и выраженную ШИК-реакцию. В селезенке, помимо

большого количества клеток Гоше, отмечаются резко выраженные явления кроворазрушения с отложением железа преимущественно в эндотелии синусов. Тяжелые поражения головного мозга локализуются преимущественно в черной субстанции, продолговатом мозге, зубчатом ядре, подкорковых ганглиях и коре больших полушарий в виде дистрофических изменений ганглиозных клеток, отека и гомогенизации цитоплазмы с последующим пикнозом, кариорексисом и полным исчезновением нейронов, может наблюдаться обызвествление нейронов, отмечается очаговая пролиферация глии. В периваскулярных зонах обнаруживаются клетки накопления, образующиеся из гистиоцитов адвентиции и элементов макро- и микроглии. При болезни Гоше отмечается диффузная коричневая или желто-коричневая гиперпигментация кожи без специфической локализации. Наряду с этим вследствие поражения печени и костного мозга выражен геморрагический синдром в виде множественных экхимозов, а также желтуха.

Ювенильный тип болезни Гоше. Симптомы заболевания возникают после первого года жизни. Кроме спленомегалии, самого раннего симптома болезни, отмечаются изменения костей скелета в виде типичного торакального кифосколиоза. Наряду с незначительными поражениями скелета встречаются случаи с выраженными деформациями. Постепенно развиваются прогрессирующие психические и моторные нарушения. В сыворотке крови повышается количество кислой фосфатазы, но не так значительно, как при инфантильном типе.

Патологоанатомические изменения в органах те же, что и при инфантильном типе. Деформации скелета встречаются преимущественно со стороны бедренных костей и позвоночника. Процесс накопления приводит к развитию остеопороза с одновременным истончением кортикальной пластинки и возникновением переломов. Постепенно развивается характерная колбовидная деформация бедренных костей и формируются клиновидные или плоские позвонки. В головном мозге, в отличие от инфантильного типа, типичные клетки Гоше отсутствуют, а имеются только скопления макрофагов в адвентиции сосудов (рис. 136, а, б, в, г) [Леонова Л. В., Яковлев В. А., 1984].

Хронический висцеральный (взрослый) тип развивается в детстве и очень медленно прогрессирует, сопровождаясь выраженными явлениями гиперспленизма: анемией, тромбоцитопенией, в финале болезни — панцитопения, геморрагический диатез. Отмечаются деформации голеней. Больные умирают в возрасте 20—50 лет от гиперспленизма (панмиелофтиз) и интеркуррентных заболеваний. Описываются случаи выздоровления. Иногда при хронической форме отмечается доминантный тип наследования, что указывает на возможную гетерогенность заболевания.



136. Ювенильный тип болезни Гоше — клетки накопления.

а — в костном мозге (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); б — в подслизистом слое тонкой кишки (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$); в — в сосудистом сплетении боковых желудочков головного мозга (препарат В. А. Яковлева) (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); г — в клубочках почки (окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$).

Болезнь Фабри характеризуется генерализованным накоплением ди- и тригексозидцерамида во многих органах и тканях, преимущественно под эндотелием и в средней оболочке сосудов (в миокарде, эпителии и клубочках почек), включая автономную и центральную нервную системы. Ферментный дефект проявляется дефицитом активности лизосомального фермента α -галактозидазы. Установлен дефицит активности термолабильного А-компонента при сохранности термостабильного В-компонента фермента. Заболевание наследуется по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой, болеют преимущественно лица мужского пола.

Заболевание начинается в 7—10 лет, течет длительно. На коже живота (преимущественно), бедер, мошонки и слизистых оболочках губ, конъюнктиве глаз появляются темно-красные узелки. Наблюдаются подъемы температуры, боли в суставах кистей и стоп. Позднее развиваются отеки, изменения в моче (альбуминурия, гипостенурия), постепенно развиваются почечная недостаточность и явления недостаточности сердечно-сосудистой системы. Могут присоединяться церебральные симптомы. Характерно помутнение роговицы. Описаны формы болезни Фабри в виде изолированного поражения почек. Смерть наступает в возрасте 40 лет при явлениях почечной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Диагноз при жизни может быть поставлен на основании отсутствия активности α -галактозидазы в лейкоцитах и биоптатах кожи, лимфатического узла, печени, кишки. Гликолипиды дают положительную ШИК-реакцию, окрашиваются суданом. Клетки накопления обнаруживаются в интима и медиа сосудов. Преимущественно поражаются миокард и почки, в которых накопление гликолипидов отмечается также в нефроцитах, строме, эндотелии капилляров клубочков. Гликолипиды откладываются также в селезенке, печени, поджелудочной железе, слизистой оболочке тонкой и толстой кишки, костном мозге, автономных нервных ганглиях.

По данным J. Desbois и соавт. (1977), дигексозидцерамид откладывается только в почках и поджелудочной железе, выделяясь с мочой, тригексозидцерамид — в остальных органах. У женщин — гетерозиготных носителей отмечается легкое помутнение роговицы вследствие отложения липидов и небольшие отложения липидов в почках, которые выявляются при электронномикроскопическом исследовании в сосудах и интерстиции этого органа.

В коже отмечаются телеангиэктазии, гиперкератоз и акантоз. В области сосудистой оболочки глаза — эктазии вен в виде «четок». При электронной микроскопии в клетках накопления — электронно-плотные, сложные «зевровидные» структуры, кото-

рые обнаруживаются также в осадке мочи и могут служить диагностическим критерием болезни Фабри [Oda Y. et al., 1976; Katz Sh. et al., 1977].

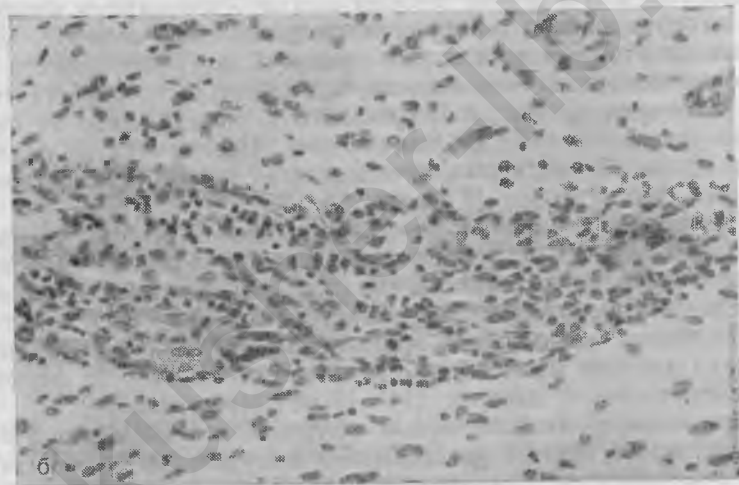
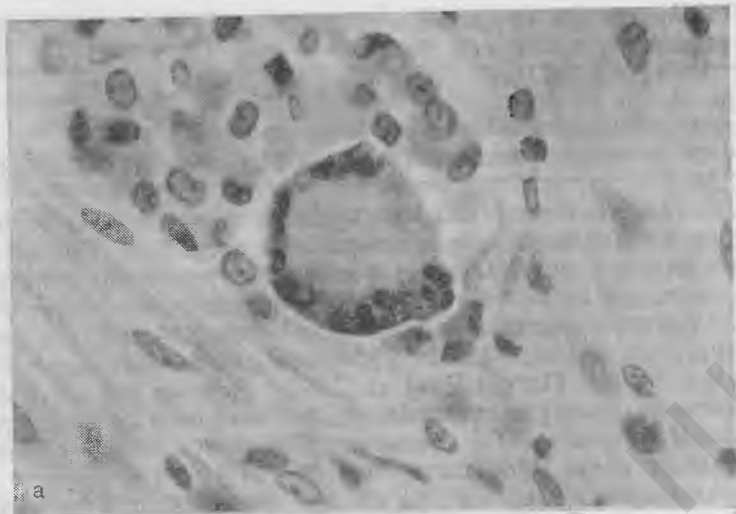
Галактозилцерамидоз

(глобоидно-клеточная лейкодистрофия, болезнь Краббе)

При галактозилцерамидозе имеет место накопление галактоцереброзидов в гистиоцитах адвентиции сосудов головного мозга и в клетках глии. Однако количество галактоцереброзидов в белом веществе мозга уменьшается, что свидетельствует о процессах распада миелина — демиелинизации. Заболевание характеризуется снижением (до 10%) активности галактозилцерамид- β -галактозидазы [Iarget P. et al., 1977]. Дефект фермента определяется в культуре кожных фибробластов и в лейкоцитах [Schochet S. et al., 1976]. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Встречается с частотой 19 случаев на 1 млн новорожденных [Ivemark B., 1974]. Заболевание начинается с рождения или в первые месяцы жизни. Развиваются опистотонус, гиперпирексия, приступы миоклонических судорог. Часто возникает атрофия зрительных нервов и наступает слепота. Постепенно прогрессирует вялость, адинамия; дети перестают сосать и умирают либо от бульбарного паралича, либо от интеркуррентных заболеваний (пневмония). Средняя продолжительность жизни 13 мес. Описаны отдельные случаи более продолжительных сроков жизни (5,5 лет).

Диагноз при жизни может быть поставлен на основании результатов биопсии периферических нервов, а также на основании определения активности галактозилцерамид- β -галактозидазы в культуре кожных фибробластов. В макрофагах биоптата определяются продукты накопления (галактозилцерамид). У плода диагноз может быть поставлен по активности фермента в культуре клеток амниона (14—18 нед беременности).

При патологоанатомическом исследовании выявляется атрофия головного мозга с расширением желудочков. В паравентрикулярных областях симметрично и диффузно располагаются очаги уплотнения белого вещества — «церебральный склероз» и желеобразные очаги размягчения серого вещества. Подобные очаги наблюдаются также в мозжечке, в области моста, в продолговатом и спинном мозге. Для микроскопической картины типично наличие глобоидных клеток (рис. 137, а). Такие гигантские многоядерные клетки размером 20—60 мкм круглой или овальной формы с гиперхромными ядрами, в количестве 2—5 (реже до 20) располагаются по периферии цитоплазмы. Цитоплазма клеток гомогенная, но может содержать мельчайшие вакуоли. Эти клетки образуются из элементов глии и гистиоцитов адвентиции мелких сосудов мозга. Располагаются глобоидные клетки в веществе мозга и периваскулярно в виде узелков и муфт. Кроме того, имеет место периваскулярная лимфоци-



137. Галактозилцерамидоз.

а — гигантская многоядерная глобоидная клетка в белом веществе головного мозга (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$); б — образование муфт из лимфоидных и глобоидных клеток вокруг вен головного мозга (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$).

тарная инфильтрация (рис. 137, б). В белом веществе мозга — пролиферация астроцитарной микроглии с образованием крупных одноядерных клеток накопления глиального происхождения. Продукты накопления ШИК-позитивны. Отмечаются явления демиелинизации, распада аксон-цилиндров. В периферических нервах — фагоцитоз цереброзидов в леммоцитах. При электронной микроскопии в глобоидных клетках обнаруживаются цитоплазматические вакуоли с большим количеством кристалло-

идных, призматических и извитых структур, представляющих собой, вероятно, накопление галактозилцерамида. Помимо головного мозга, такие включения обнаруживаются в клетках печени и почечных канальцах [Nogues C. et al., 1976]. В этих же клетках установлено снижение активности галактозилцерамид- β -галактозидазы [Farrell D., Sumi S., 1976].

Сульфатидозы

Метахроматическая лейкодистрофия Шольца. При этой форме сульфатидоза имеет место нарушение расщепления сульфатидов, что вызывает их накопление в белом веществе и явления дегенерации миелина. Сульфатиды при окраске крезильовым фиолетовым дают метахромазию (коричневая окраска вместо фиолетовой), что дало название болезни — метахроматическая лейкодистрофия. Расщепление сульфатидов нарушается, кроме мозга, в периферической нервной системе, в желчных путях и в канальцах почек, что приводит к увеличению содержания сульфатидов в желчи и моче. Для заболевания характерно снижение или полное отсутствие активности арилсульфатазы А, в норме расщепляющей сульфатид до цереброзида и сульфата. Соответственно степени активности фермента различают инфантильную форму (с полным отсутствием активности фермента), ювенильную, или поздней инфантильную, и взрослую форму (с частичным дефектом активности фермента).

Частота заболевания в Швеции, по данным В. Ivemark, составляет 32 случая на 1 млн новорожденных. Заболевание наследуется по различным типам, встречается сцепленный с полом, аутомно-доминантный и аутомно-рецессивный, последний преобладает. Эти данные свидетельствуют о генетической неоднородности заболевания.

Клинические варианты отличаются в зависимости от темпов прогрессирования болезни, начала заболевания и некоторых особенностей течения. При полном отсутствии активности фермента возникают варианты с ранним началом и быстрым прогрессированием болезни — инфантильная форма. Начало заболевания характеризуется гипотонией и мышечной слабостью, постепенно развиваются нарушения со стороны пирамидных путей с явлениями ди- и тетраплегии. Прогрессируют изменения психики вплоть до полной деменции. Нарушается зрение, развивается слепота. Длительность заболевания варьирует от нескольких лет (2—5 лет) до нескольких десятков лет (взрослая форма).

Диагноз при жизни может быть поставлен на основании определения метахроматической субстанции в моче (сульфатидов), прямого определения арилсульфатазы в моче и в гомогенатах лейкоцитов [Laszlo A. et al., 1977], а также в ректальном биоптате или биоптатах периферических нервов. Замороженные срезы окрашивают крезильовым фиолетовым (целлоидиновые и па-

рафиновые срезы использовать нельзя, так как сульфатиды легко растворимы); сульфатиды (по метахромазии) следует искать в цитоплазме периваскулярных и периневральных макрофагов и в лимфоцитах, а не в нервных волокнах. Если сульфатиды обнаруживаются только в лимфоцитах и отсутствуют в макрофагах, то для постановки диагноза этого недостаточно. В диагностировании помогают клинические данные: анализ мочи и лейкоцитов на арилсульфатазу А.

При патологоанатомическом исследовании на первый план выступает атрофия головного мозга с явлениями уплотнения его вещества. Микроскопически метахромазия определяется преимущественно в белом веществе, в клетках глии, главным образом в олигодендроглии, но накопление сульфатидов отмечается также и в ганглиозных клетках. Кроме того, нарушаются процессы миелинизации.

При электронной микроскопии в клетках олигодендроглии и лимфоцитах определяется увеличение количества лизосом с конденсацией в них ламеллярных структур. Начальные изменения с увеличением количества лизосом могут иметь место даже в плодном периоде в спинном мозге, в котором процессы миелинизации развиваются раньше, чем в других отделах ЦНС [Meier C., Bischoff A., 1976]. Кроме нервной системы, сульфатиды накапливаются в перипортальной зоне печени, в канальцах почек, в желчных путях, в частности в желчном пузыре, в котором пенные клетки накопления располагаются в строме и в слизистой оболочке субэпителиально. В желчном пузыре часто образуются аденомы, в которых (в строме и в эпителии) определяются сульфатиды.

Ювенильный сульфатидоз (тип Оустина). Ювенильный сульфатидоз (множественная сульфатазная недостаточность, мукосульфатидоз) представляет собой смешанный тезауризмоз с сочетанием изменений, характерных для метахроматической лейкодистрофии (сульфатидоза) и гарголизма (мукополисахаридоза). Характеризуется дефицитом активности арилсульфатазы А, В и С.

У детей, кроме нарушений, характерных для метахроматической лейкодистрофии, отмечаются изменения костей лицевого скелета, грудной клетки и длинных трубчатых костей, типичные для синдрома Гурлер. С мочой выделяются дерматансульфат, гепарансульфат и сульфатиды. Эти же вещества откладываются в тканях.

Сфингомиелиноз (болезнь Ниманна — Пика)

При болезни Ниманна — Пика имеет место накопление фосфолипида сфингомиелина, представляющего собой соединение церамида с фосфорилхолином, в ганглиозных клетках головного мозга и в клетках макрофагально-гистиоцитарной системы многих органов. Кроме того, в некоторых случаях в головном

мозге обнаруживается перераспределение содержания ганглиозидов GM₃ и GM₂ в сером и GD₃, GM₂ в белом веществе головного мозга при их нормальном общем количестве [Калмыкова Л. Г., 1976]. Заболевание характеризуется в большинстве наблюдений дефектом активности сфингомиелиназы, катализирующей в норме расщепление сфингомиелина. Однако в некоторых случаях болезни Ниманна—Пика дефекта активности сфингомиелиназы не наблюдается (тип С и D, по Crocker). Рассмотренные признаки, а также различия в сроках начала заболевания, клиническом течении и степени участия головного мозга показали, что речь идет о генетически различных вариантах не болезни, а синдрома Ниманна—Пика.

Выделенные А. С. Crocker в 1961 г. четыре типа (А, В, С и D) болезни Ниманна—Пика в дальнейшем уточнялись. Согласно классификации, предложенной В. Neville и соавт. (1973), различают уже 6 типов болезни Ниманна—Пика: I — классический инфантильный нейровисцеральный; II — висцеральный вариант с наличием «голубых гистиоцитов» в костном мозге; III — нейровисцеральный вариант с вертикальной надъядерной офтальмоплегией и поражением селезенки; IV — с макулярной дегенерацией и поражением селезенки; V — хронический взрослый тип; VI — взрослый висцеральный.

Классическим вариантом болезни Ниманна—Пика является острый инфантильный нейровисцеральный тип (тип А), встречающийся чаще всего (в 85% случаев болезни). Наблюдается преимущественно в еврейских семьях, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Болезнь начинается у новорожденных в возрасте 2—5 мес (описаны врожденные случаи) с увеличения живота, отставания общего развития, появления желтовато-коричневого цвета кожи, особенно открытых частей тела, вследствие нарушения катаболизма хромогенного аналога сфингомиелина [Финкель Г., 1986]. На глазном дне — вишнево-красное пятно. Развивается гипотония, прогрессирует деменция. В некоторых случаях доминируют симптомы гиперспленизма или поражения печени с нарастающей желтухой. Смерть наступает на втором году жизни в результате печеночной, легочной недостаточности или гиперспленизма.

Диагноз основывается на данных биопсии печени и анализе пунктата костного мозга. В печени — обилие суданофильных пенистых клеток, образующихся из гепатоцитов и звездчатых эндотелиоцитов синусов, перипортальный фиброз, холестаза; появляются гигантские клетки, что может привести к постановке ошибочного диагноза гигантоклеточного гепатита. В костном мозге определяются клетки Пика — крупные клетки с пенистой цитоплазмой, среди которых могут встречаться многоядерные. При окраске по методу Гимзы выявляются макрофаги, содержащие голубые гранулы, так называемые голубые гистиоциты [Wenger D. et al., 1977]. Однако их нельзя считать патогномичными только для сфингомиелиноза, так как они могут

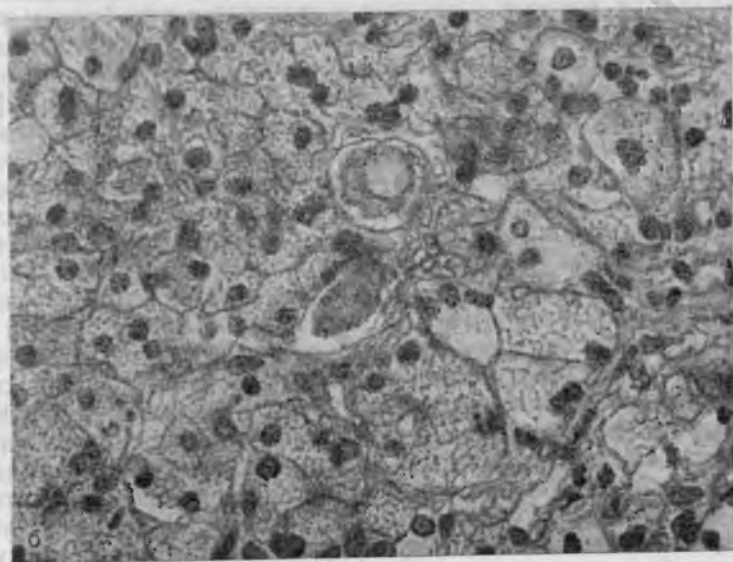
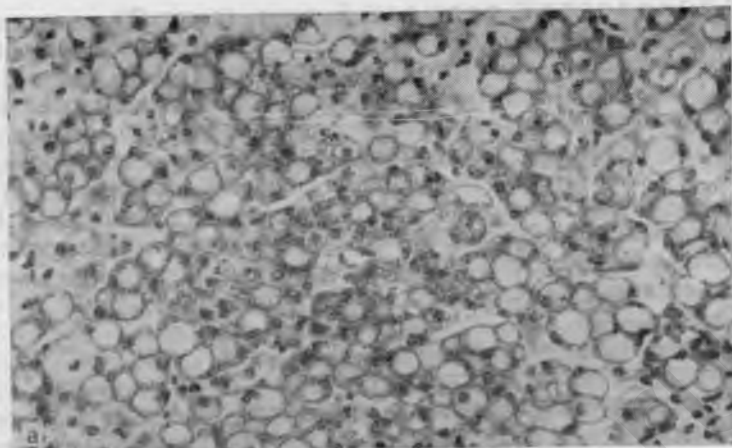
встречаться и при других липидозах [Wegemann W. et al., 1976].

В периферической крови отмечается увеличение количества триглицеридов, фосфолипидов, холестерина. Сфингомиелин можно наблюдать в лейкоцитах. В лимфоцитах определяются крупные вакуоли — патологически измененные лизосомы, содержащие большое количество кислой фосфатазы, что рекомендуется учитывать при постановке диагноза [Schaffer H. et al., 1976]. М. Radwan, J. Litwin (1976) рекомендуют также использовать реакцию на фосфолипиды (с четырехокисью осмия и α -нафтиламином) и на сфингомиелин (с α -нафтиламином и предварительным гидролизом мазков в растворе NaOH). Этот метод доступнее, чем определение степени активности фермента в культуре ткани. Возможна дородовая диагностика болезни плода по определению активности сфингомиелиназы в культуре клеток амниона.

При патологоанатомическом исследовании отмечается желтовато-коричневый оттенок кожи, общее истощение и обезвоживание. Селезенка значительно увеличена, плотная, кирпично-красного цвета, на разрезе пестрая, мраморного вида из-за чередования кирпично-красных и желтоватых участков. Преимущественно увеличены мезентериальные и ретроперитонеальные лимфатические узлы, имеющие на разрезе желтоватый цвет. Печень значительно увеличена, охряного или канареечно-желтого цвета, на разрезе глинистого вида, плотноватая. Надпочечники увеличены, более светлые, чем в норме. В легких — мелкие очажки, напоминающие миллиарные туберкулезные бугорки, или желтоватого цвета инфильтрация, имеющая сетчатый характер. Почки увеличены менее значительно, с очень бледной корой. Желтоватые очаги в органах лучше выявляются после фиксации формалином, при которой они приобретают серовато-белую окраску. Головной мозг макроскопически может быть не изменен, возможна атрофия мозга с уменьшением объема серого вещества [Финкель Г., 1986].

При световой микроскопии суданофильные клетки накопления (клетки Пика) определяются в большом количестве во многих органах как в клетках макрофагально-гистиоцитарной системы, так и в эпителии [Ямпольская С. А., 1977]. Особенно большое количество пенистых клеток обнаруживается в печени (рис. 138, а, б). В надпочечниках пенистые клетки располагаются в корковой зоне, в почках — в эпителии канальцев и в капиллярах клубочков, в селезенке и лимфатических узлах — преимущественно в синусах, в легких — в альвеолярных перегородках и в просвете альвеол.

Самые значительные изменения наблюдаются в головном мозге: резко изменяются ганглиозные клетки, превращаясь вследствие накопления фосфолипидов в сильно увеличенные клеточные элементы баллонного характера с пикнотичным ядром и исчезновением тигроида. Особенно изменяются пирамидные клетки коры больших полушарий, грушевидные клетки



138. Сфингомиелиноз. Острый инфантильный нейровисцеральный тип.
 а — клетки накопления в печени (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); б — то же (окраска гематоксилином и эозином. $\times 550$).

(Пуркинье) мозжечка, ядер продолговатого мозга. Вследствие гибели нейронов имеет место гибель белого вещества с исходом в склероз.

При электронной микроскопии в макрофагах обнаруживаются вакуоли с мембраноподобными структурами, слоистыми с миелиноподобными включениями, вытесняющими органеллы клетки. Ядро сдвинуто на периферию, митохондрии мелкие, пластинчатый комплекс, рибосомы, эндоплазматическая сеть плохо различимы [Lageron A. et al., 1977].

Хронический взрослый тип (тип В) характеризуется поражением только внутренних органов без вовлечения нервной системы. Обычно в возрасте 2—6 лет развивается спленомегалия, поражение печени и легких наступает позже. Активность сфингомиелиназы снижена до 15—18% от нормы в отличие от острого инфантильного типа (тип А), при котором активность этого фермента составляет лишь 7% от нормы [Финкель Г., 1986]. Подострая нейровисцеральная (тип С) и новошотландская (тип D) висцеральная форма характеризуются нормальной активностью сфингомиелиназы, несмотря на также имеющееся накопление сфингомиелина.

Другие редкие липидозы

Липогранулематоз, болезнь Фарбера, описан в 1952 г. под названием «диссеминированного липогранулематоза». Редкий липидоз, при котором нарушается, вероятно, катаболизм минимум двух веществ — церамидов (соединение сфингозина с жирной кислотой) и мукополисахаридов. Заболевание обусловлено дефектом активности лизосомной церамидазы [Wecker H. et al., 1976]. Существует мнение, что липогранулематоз занимает промежуточное положение между болезнью Ниманна — Пика и болезнью Хенда — Шюллера — Крисчена, так как в гранулемах обнаруживается, кроме церамидов и мукополисахаридов, холестерин [Rivei J. et al., 1977]. Болезнь носит семейный характер. Различают две клинические формы.

Инфантильная форма начинается с первых месяцев жизни, описываются врожденные случаи [Wecker H. et al., 1976]. Первый симптом — охриплость голоса, затем появляется припухлость и болезненность суставов, особенно пальцев, с развитием сгибательных контрактур. С 3—6-го месяца жизни появляются множественные подкожные узелки в периартикулярных зонах и в зонах механической нагрузки. Исчезают сухожильные рефлексы, развивается гипотония мышц, прогрессирует истощение, умственная и физическая отсталость. Смерть наступает в результате кахексии или интеркуррентных инфекционных заболеваний в возрасте 7—22 мес.

Ювенильная форма характеризуется отсутствием поражения нервной системы, болезнь проявляется развитием подкожных периартикулярных узелков.

Прижизненная диагностика основывается на определении активности лизосомной церамидазы в культуре кожных фибробластов или в лейкоцитах периферической крови [Кон Р. М., Рот К. С., 1986]. Диагноз подтверждается данными биопсии. Подкожные узелки — гранулемы — состоят из «пенистых» гистиоцитов, лимфоцитов, единичных лейкоцитов и коллагеновой волокнистой ткани. «Пенистые» гистиоциты бывают двух типов: 1) большие светлые, встречающиеся в незначительном количестве, с ШИК-негативной цитоплазмой, содержат двоякопрелом-

ляющие анизотропные липиды; 2) более мелкие, встречающиеся в большем количестве, с ШИК-позитивной цитоплазмой, содержащее их растворяется в хлороформе. Липиды крупных клеток, по результатам гистохимических реакций, могут быть отнесены к церамидам, липиды мелких клеток сходны по свойствам с ганглиозидами. Кроме того, в гранулемах встречаются церамиды в виде кристаллов.

При патологоанатомическом исследовании «пенистые» гистоциты обнаруживаются, кроме периартикулярных гранулем, в периваскулярных зонах и в интерстиции. В последнем описывают отложение гиалиновых масс. Клетки накопления встречаются в области голосовых связок, в альвеолярных перегородках легких, в митральном клапане, адвентиции аорты и легочного ствола, в селезенке, печени, лимфатических узлах, вилочковой железе, синовиальных оболочках, между волокнами сухожилий, в миокарде, почках, в слизистой оболочке толстой кишки. Гиалиновые массы обнаруживаются в интерстиции миокарда, гортани, почек, печени, в слизистой оболочке толстой кишки, в аорте и легочном стволе [Molz G. et al., 1969]. Поражаются нейроны сетчатки, передних рогов спинного мозга, моста, коры мозжечка, в меньшей степени коры больших полушарий и вегетативных ганглиев кишки. Поражения имеют характер баллонной дистрофии, приводят к полной гибели нейронов. При гистохимическом исследовании [Ivemark K., 1974] в нейронах обнаруживают нейтральные мукополисахариды.

При электронной микроскопии в цитоплазме эндотелия сосудов и синусов определяются «зевровидные» тельца, в фибробластах кожи — тубулярные тельца; в периферических нервах, кроме дегенерации аксонов, миелиноподобные включения, в лимфоцитах в виде «бананов» или «гроздей бананов».

Инфантильный церебральный холестериноз — семейное заболевание с невыясненным характером обменных нарушений. Описано всего несколько случаев. Клинические симптомы выражаются парезами, задержкой психического развития. Диагноз в описанных случаях устанавливается только на вскрытии. Обнаруживается отложение холестерина в головном мозге, преимущественно экстрацеллюлярно в области полосатого тела и бледного ядра. В ганглиозных клетках головного мозга и мозжечка возникают, кроме того, вторичные дистрофические изменения.

Болезнь Танжера (гипо- α -липопротеинемия) — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Описано впервые в 1961 г. D. S. Fredrikson, наблюдавшим заболевание в трех семьях северо-американского штата Вергиния на острове Танжера (отсюда и название болезни). В клетках макрофагально-гистиоцитарной системы при этом заболевании откладываются холестеринэстеры. Клинические проявления начинаются в возрасте 5—6 лет с увеличения миндалин, лимфатических узлов, гепатоспленомегалии, полиневропатии [Gheorghii Th. et al.,

1976]. Миндалины, слизистая оболочка глотки и прямой кишки имеют желтоватую окраску. Течение длительное, описаны больные в возрасте 43 лет. Типичны изменения липидов плазмы: полное отсутствие α -липопротеинов у гомозигот, у гетерозигот их содержание лишь незначительно снижено.

Диагноз ставится на основании данных биопсии (отложение в тканях холестерина) и изменений липидов плазмы крови [Dechelotte P. et al., 1985].

Пораженные органы имеют желтовато-красноватый или коричневатый цвет. Поверхность печени цвета лососины, селезенка с круглыми красно-коричневыми пятнами, слизистая оболочка кишки желто-оранжевого цвета. При световой микроскопии в миндалинах, селезенке, лимфатических узлах, костном мозге, в строме печени, в слизистой оболочке кишки — «пенистые» гистиоциты, нагруженные липидами, обладающими двоякопреломляющими свойствами (не всюду). Капли липидов обнаруживаются в перицитах и в клетках гладкой мускулатуры кишки. В периферических нервах — демиелинизация, местами с полным распадом миелина, дистрофия аксонов. При электронной микроскопии в цитоплазме наблюдаются округлые и полигональные включения диаметром 1—5 мкм.

Идиопатическая гиперхолестеринемия — редкое заболевание, в 35% сопровождается ксантоматозом (так называемый семейный гиперхолестеринемический ксантоматоз). Считают, что в основе заболевания лежит нарушение β -липопротеиновой системы. Предполагается наследование нарушений обмена по доминантному типу с варибельной пенетрантностью гена. У гомозигот заболевание проявляется в первые годы жизни, протекает тяжело, смерть наступает в результате самых разнообразных сосудистых осложнений.

Ксантомы образуются в коже, сухожилиях и сосудах, имеют желтоватый цвет, располагаются чаще на тыльной поверхности кистей рук, в области реберных дуг, коленных суставов, на пятках, в области век — в виде ксантелазм. Чаще поражаются сухожилия разгибателей кистей рук, и пяточное (ахиллово) сухожилие. Ксантомы могут достигать размеров лесного ореха, иметь плоскую или ветвистую форму; ксантомы сухожилий отличаются плотностью. Слизистые оболочки не поражаются. В результате ксантоматоза клапанов сердца, аорты, коронарных сосудов рано развиваются симптомы поражения сердечно-сосудистой системы. В дуге аорты, в коронарных сосудах, клапанах сердца — атероматоз. Может наблюдаться инфаркт миокарда или тяжелый клапанный порок сердца.

Ксантомы представляют собой скопления пенистых клеток с отдельными гигантскими клетками, содержащими холестерин и фосфолипиды, на долю которых в гранулемах приходится 25% сухого остатка. Плазма крови светлая и слегка мутноватая, в ней резко повышено содержание холестерина и фосфолипидов, характерно уменьшение содержания β -липопротеидов, осуществ-

ляющих транспорт холестерина. Смерть наступает в результате сердечной недостаточности в детском возрасте.

Болезнь Вольмана, генерализованный ксантоматоз — редкий семейный липидоз, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, обусловленный отсутствием лизосомной кислой липазы, катализирующей расщепление эфиров холестерина и глицеридов [Кон Р. М., Рот К. С., 1986].

Заболевание начинается после рождения с рвоты, диареи, стеатореи, уменьшения массы тела при хорошем аппетите, увеличения живота вследствие дилатации тонкой кишки, гепатоспленомегалии и пернициозной анемии. Симптомы поражения головного мозга отсутствуют. В крови — высокое содержание сывороточных липидов с повышением холестерина, в лимфоцитах — вакуолизация. Смерть наступает на 1 году жизни или в возрасте 7—9 лет.

При патологоанатомическом исследовании выявляется желтоватая окраска печени, селезенки, лимфатических узлов, слизистой оболочки тонкой кишки, гепатоспленомегалия. Надпочечники увеличены, желтого цвета, обызвествленные, что является типичным для болезни Вольмана. Макроскопически головной мозг без изменений. При гистологическом исследовании — резкая жировая инфильтрация печени, петрификация и очаговые некрозы в мозговом слое надпочечников. Все слои надпочечников инфильтрированы макрофагами, цитоплазма которых заполнена липидами. «Пенистые» макрофаги обнаруживаются, кроме того, в легких, селезенке, лимфатических узлах, тимусе, лимфатическом аппарате желудочно-кишечного тракта. В головном мозге, в ядрах полушарий, в грушевидных нейронах мозжечка и в межмышечном (ауэрбаховском) сплетении кишки — «пенистые» клетки с баллонной дистрофией нейронов.

Нарушения обмена жирных кислот

Болезнь Рефсума. В 1940 г. Refsum впервые опубликовал данные о 5 наблюдениях. Заболевание, вероятно, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, обусловлено недостаточностью α -гидроксилазы фитановой кислоты, фермента, катализирующего первый этап катаболизма кислоты [Кон Р. М., Рот К. С., 1986]. Фитановая кислота не синтезируется в организме, а поступает с пищей и при отсутствии ее расщепления накапливается в тканях. Очевидно, у больных имеется различная степень блокады α -окисления фитановой кислоты. Это обуславливает различные по тяжести и началу варианты болезни.

Тезауризмоз характеризуется сенсорными нарушениями — глухотой, гемералопией, развивается церебральная атаксия, пигментный ретинит с ночной слепотой, кардиомиопатия, ихтиозоформные изменения чаще в области ладоней и стоп. В сыворотке крови — увеличение количества фитановой кислоты до 30% от общего содержания жирных кислот, в то время как в норме оп-

ределяются лишь ее следы [Кон Р. М., Рот К. С., 1986]. Большинство наблюдений описывается в Скандинавии.

Патологоанатомические изменения обнаруживаются в печени, почках, в нервной системе, в сердце, глазах и коже. В головном мозге липиды откладываются в оболочках, эндиме и сосудистых сплетениях, в подкорковых узлах, в передних рогах спинного мозга. Оболочки, нервные корешки и периферические нервы утолщены, беловатые, желатинозного вида. Гистологически в печени и почках — жировая инфильтрация эпителия, в миокарде — фиброз интерстиция, утолщение волокон предсердно-желудочкового пучка (Гиса), жировая инфильтрация отсутствует. В нейронах подкорковых узлов и передних рогов спинного мозга — дистрофические изменения и отложения липидов. В периферических нервах — расширение пери- и эндоневрия, отложение аморфной ШИК-позитивной субстанции, метакроматически окрашивающейся толуидиновым синим и крезоловым фиолетовым. Количество аксонов уменьшено, они окружены соединительной тканью, образующей на поперечных срезах луковичные структуры. Однако подобные поражения нервов неспецифичны, они могут наблюдаться при сахарном диабете и других заболеваниях,

Цероидлипофусцинозы

Термин «нейрональные цероидлипофусцинозы» был предложен W. Zeman (1970) для обозначения наследственных заболеваний, сходных по клинической картине с амавротической идиотией, с накоплением в нейронах и экстраневральных тканях цероидлипофусциновых липопигментов, тонкая структура которых отличается, однако, от цероидных пигментов и липофусцина инволютивного характера. Эти заболевания являются самыми тяжелыми прогрессирующими энцефалопатиями у детей и подростков с неизвестным ферментным дефектом и невыясненной окончательно химической природой накапливаемого материала. В группу цероидлипофусцинозов включают 4 главных синдрома, различающихся в зависимости от возраста, в котором начинается заболевание: инфантильная форма (болезнь Хэгберга — Сантавуори), позднейнфантильная (болезнь Янского — Бильшовского), ювенильная (болезнь Шпильмейера — Фогта) и взрослая форма (синдром Куфса). Под названием болезнь Баттена объединяют позднейнфантильную и ювенильную формы. Цероидлипофусцинозы распространены в приморских странах; в отличие от болезни Тея — Сакса у евреев ашкенази эта болезнь не обнаружена [Wolfe L. S. et al., 1984].

Мукополисахаридозы

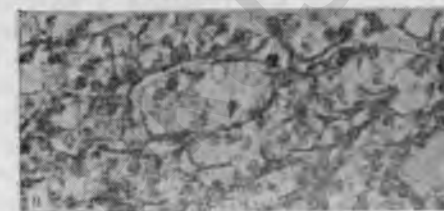
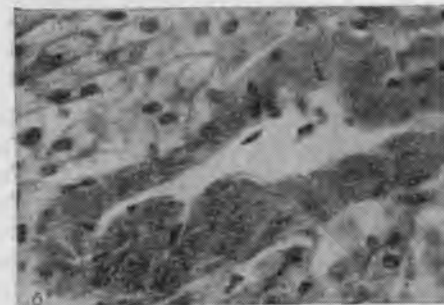
Мукополисахаридозы представляют собой группу наследственных болезней накопления, характеризующуюся преимущественно нарушением обмена гликозаминогликанов (ГАГ).

Впервые эта группа заболеваний описана в 1919 г. Гурлер в Германии, а затем Гюнтером в Шотландии. С тех пор как стало известно, что оба синдрома по клиническим и биохимическим проявлениям не идентичны, их стали обозначать, как дизостотическая идиотия, множественные дизостозы, липохондродистрофия, гаргоилизм (от франц. *gargouille* — рыльце водосточной трубы в виде гротескной человеческой фигуры). Дальнейшее биохимическое и гистохимическое исследование показало, что основным в этой группе заболеваний является нарушение обмена мукополисахаридов, которое у больных выражается поражением опорных тканей, преимущественно экстрацеллюлярным накоплением ГАГ, с массивным выделением их с мочой, гепато- и спленомегалией. В настоящее время описано 8 типов мукополисахаридозов (МПС), отличающихся клиническим течением, степенью тяжести болезни, типом наследования, характером накапливающихся ГАГ и ферментным дефектом. Все 8 типов МПС встречаются с частотой 4 случая на 100 000 жителей, наиболее распространен III тип (синдром Санфилиппо) [Adebohr G., Pitter Chr., 1985].

Типичными для МПС являются черты гаргоилизма, которые проявляются у детей уже к концу первого года жизни массивным черепом, западающим переносьем, гипертелоризмом¹, толстыми губами, высоким небом, большим языком, сросшимися бровями, короткой шеей (рис. 139, а). Постепенно развиваются дорсальный или дорсолюмбальный кифосколиоз, укорочение туловища, согнутого вперед, увеличенного в переднезаднем размере, деформация грудины, воронкообразная грудная клетка с широкими и плоскими ребрами, укорочение конечностей с утолщением и деформацией, крупными кистями рук, напоминающими лапы, общая задержка роста. Живот увеличен, свисает, часто наблюдается пупочная или паховая грыжа. Кожа отличается грубой складчатостью. Нарастает умственная отсталость, глухота, помутнение роговицы. В области верхушки сердца прослушивается систолический шум, границы сердца расширены. В моче резко возрастает количество глюкозаминогликанов.

При патологоанатомическом исследовании обнаруживаются резкие нарушения, особенно позвоночника и костей. Позвонки уменьшены, уплощены, с шиповидными разрастаниями, хрящевые пластинки имеют грибовидную форму, так как они больше поперечника позвонка. Эпифизы трубчатых костей искривлены, эпифизарные линии изогнуты, зазубрены. При гистологическом исследовании обнаруживаются нарушения процессов перистального и энхондрального окостенения вследствие отложения ГАГ в хрящевой ткани, периосте. Хрящевые клетки увеличены, вздуты, овальной формы, хрящевые колонки не образуются,

¹ Гипертелоризм — увеличенное расстояние между внутренними краями глазниц.



139. Мукополисахаридоз I типа (болезнь Гурлер).

а — типичное лицо больного с гарголизмом (по D. Stowens, 1966); б — утолщение и гомогенизация стенки сосуда в печени вследствие отложения глюкозаминогликанов (препарат Е. Н. Тер-Григоровой) (окраска гематоксилином и эозином. $\times 300$); в — вакуолизация гепатоцитов печени вследствие отложения липидов: плазматическая мембрана четко выражена (препарат Е. Н. Тер-Григоровой) (окраска гематоксилином и эозином. $\times 300$).

поэтому рост костей в длину задерживается. Метахроматическая субстанция откладывается в коллагеновой ткани сухожилий, фасций, в стенке сосудов (рис. 139, б), в клапанах сердца. Сердце увеличено, клапанный и пристеночный эндокард утолщен, хорды укорочены и утолщены, миокард гипертрофирован. Стенки коронарных артерий также резко утолщены, просвет их сужен. В митральном и аортальном клапанах — васкуляризация и кальциноз наряду с отложением ГАГ в межоточном веществе и наличием клеток накопления Гурлер [Renteria V. et al., 1976]. ГАГ и ганглиозиды обнаруживаются, кроме того, в печеночных клетках (рис. 139, в), в гистиоцитах селезенки и лимфатических узлах, в роговице глаз, в эпителии передней доли гипофиза, в гонадах, в мягких мозговых оболочках, в периферических нервах, в ганглиозных клетках головного мозга, мозжечка и вегетативных ганглиев.

При электронной микроскопии обнаруживаются включения либо в виде светлых прозрачных вакуолей, либо в виде «зевровидных», либо в виде плотных аморфных телец [Renteria V. et al., 1976; Dekaban A., Constantinopoulos C., 1977].

Мукополисахаридоз I типа (МПС-I, синдром Гурлер). Заболевание обусловлено дефицитом α -L-идуронидазы, в результате чего в клетках и межклеточном

веществе откладываются дерматансульфат и гепарансульфат, а также ганглиозиды. Наследование по аутосомно-рецессивному типу. В настоящее время к МПС I типа относят МПС II (синдром Гурлер), МПС IS (синдром Шейе) с более легким течением и МПС II/S (синдром Гурлер—Шейе), имеющие общий ферментный дефект.

При МПС I типа отмечаются тяжелые симптомы гарголизма с прогрессирующими нарушениями психики, ранним помутнением роговицы, глухотой, гепато- и спленомегалией. В крови — лимфоциты с гранулами, обладающими метахромазией, в моче — резкое увеличение содержания ГАГ. Дети умирают в возрасте 10—12 лет при явлениях поражения головного мозга (гидроцефалия), сердца или в результате интеркуррентных инфекционных заболеваний.

В сердце при световой микроскопии обнаруживают вакуолизацию кардиомиоцитов и разрастание соединительной ткани. При электронной микроскопии — в кардиомиоцитах зевровидные, мембранозные и грануломембранозные тельца, являющиеся ультраструктурными аналогами ганглиозидов. В соединительной ткани сердца — накопление ГАГ [Perkins D. G. et al., 1982].

Мукополисахаридоз II типа (МПС-II, синдром Гюнтера) — единственный из мукополисахаридозов, наследуемый по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой. В тканях откладывается дерматансульфат и гепарансульфат вследствие недостаточности идуронатсульфатазы [Кон Р. М., Рот К. С., 1986]. Течение более длительное, чем при синдроме Гурлер. Симптомы не так резко выражены, помутнение роговицы в большинстве случаев отсутствует, но обязательным является прогрессирующая глухота. Различают две разновидности синдрома Гюнтера — МПС-IIА и МПС-IIВ.

Мукополисахаридоз III типа (МПС-III, синдром Санфилиппо) наиболее часто встречаемый из МПС. Различают 4 подтипа фенотипически идентичных синдрома Санфилиппо: МПС-IIIA, связанный с дефицитом гепарансульфатсульфатазы; МПС-IIIB — с дефицитом α -N-ацетилглюкозаминидазы [Барашнев Ю. И., Вельтищев Ю. Е., 1978]; МПС-IIIC — с недостаточностью ацетилтрансферазы [Klein U. et al., 1978]; МПС-IIID — с недостаточностью ацетил-глюкозамин-6-сульфатсульфатазы [Сорра G. V. et al., 1983]. Наиболее тяжелым является тип А, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу. В тканях накапливается гепарансульфат. Над соматическими изменениями преобладает задержка психомоторного развития. В нейронах головного мозга, в печени, стенках артерий, селезенке содержание ГАГ увеличено в основном за счет гепарансульфата.

Мукополисахаридоз IV типа (МПС-IV, синдром Моркио) характеризуется отложением в тканях кератансульфата вследствие дефицита N-ацетилгексозаминсульфатазы. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Преобладают изменения скелета и помутнение роговицы. Гранулы в лимфоцитах отсутствуют.

Мукополисахаридоз V типа (МПС-V, синдром Шейе) в настоящее время рассматривается как вариант МПС-I, проявляющийся клинически у взрослых.

Мукополисахаридоз VI типа (МПС-VI, синдром Марото — Лами) обусловлен дефицитом фермента N-ацетилгексозамин-4-сульфатсульфатазы с отложением в тканях дерматансульфата. В остальном болезнь сходна с МПС-I, однако нарушения психомоторного развития очень незначительны или совсем отсутствуют.

Мукополисахаридоз VII типа (МПС-VII) характеризуется недостаточностью фермента β -глюкуронидазы. В тканях накапливается и выделяется с мочой дерматансульфат. Проявления болезни сходны с МПС-I, однако не так резко выражены [Peterson L. et al., 1982].

Мукополисахаридоз VIII типа (МПС-VIII) описан всего у одного больного с избыточной экскрецией с мочой кератансульфата и гепарансульфата вследствие недостаточности α -N-ацетилглюкозамин-6-сульфатсульфатазы [Figura K. V. et al., 1984].

Мукополисахаридозы диагностируются по типичным клиническим симптомам, а также на основании биохимического определения ГАГ в моче и наличия метакроматических гранул в лимфоцитах крови. Гистохимическое исследование затруднено, так как ГАГ чрезвычайно легко растворяются при фиксации тканей, а морфологические изменения малохарактерны. Если заболевание встречается в семьях, рекомендуется амниоцентез с определением активности фермента в культуре клеток амниона и уровня ГАГ в амниотической жидкости.

Муколипидозы

Муколипидоз как самостоятельный вид тезауридоза выделен в 1970 г. Spranger, Wiedemann, Maroteaux и соавт., которые объединили семь патологических состояний, занимающих промежуточное положение между мукополисахаридозами и липидозами. Муколипидозы характеризуются, кроме признаков, сходных с таковыми при липидозах, поражениями нервной системы, вовлечением в процесс внутренних органов и скелета, типичных для синдрома Гурлера, так как в тканях наряду с ГАГ происходит отложение липидов [Gathmann H. et al., 1976]. В отличие от мукополисахаридозов экскреция ГАГ с мочой остается нормальной.

Муколипидоз I типа (МЛ-I) описан Spranger и соавт. в 1968 г. под названием «липомукополисахаридоз». Фактически представляет собой сиалидоз II типа (дизморфический), обусловленный дефицитом нейраминидазы (сиалидазы), в некоторых случаях в комбинации с дефицитом β -галактозидазы. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Различают конгенитальную, инфантильную и ювенильную формы. У больных

выявляются признаки гарголизма с грубыми чертами лица, толстыми губами, широкой спинкой носа, гипертелоризмом. Изменения лица сочетаются с увеличением объема головы, короткой фигурой, низким ростом. Отмечаются миоклонус, атаксия, поражение костей, тугоподвижность суставов, паховая и пупочная грыжи. Прогрессирование миоклонуса препятствует ходьбе, больные не могут сидеть и самостоятельно питаться. Характерно наличие вишнево-красного пятна на сетчатке глаз с развитием слепоты, помутнение хрусталика. У большинства больных отмечается задержка умственного развития. Признаки дизморфизма могут проявляться с рождения, с раннего детства или юношеского возраста в зависимости от формы сиалидоза. Гепатоспленомегалия наблюдается только при конгенитальной форме. При конгенитальной форме могут отмечаться многоводие и преждевременные роды. Дети рождаются с асцитом, водянкой, кожными телеангиэктазиями, сосудистыми поражениями, тяжелой энцефалопатией с контрактурами, гепатоспленомегалией. У ребенка, умершего в возрасте 6 мес в результате септицемии, в макрофагах асцитической жидкости и печени выявлены цитоплазматические включения и вакуоли, связанные с мембранами [Beck M. et al., 1984]. Продолжительность жизни больных, даже при ювенильной форме, как правило, не более 30 лет.

Мукополипидоз II типа (МЛ-II, I-клеточная болезнь) описан как самостоятельное заболевание в 1967 г. J. G. Lehou, R. I. De Mars под названием «болезнь клеточных включений» или «i-клеточная болезнь». Авторы при фазово-контрастной микроскопии обнаружили множество необычных цитоплазматических включений в культуре кожных фибробластов у девочки с синдромом Гурлер, но без помутнения роговицы и без повышения экскреции с мочой мукополисахаридов. Для клеток накопления они предложили термин «Inclusion cell» или «I-cell». Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу, без этнической выраженности. Болеют как мальчики, так и девочки. Первичный генетический дефект заключается в недостаточности специфической фосфорилазы, что приводит к снижению активности многих лизосомных гидролаз в мезенхимальных клетках при одновременном повышении их активности во внеклеточных жидкостях (плазма крови, моча, цереброспинальная жидкость, слезы) [Dusand et al., 1982; Miller A. L. et al., 1984]. Заболевание проявляется сразу после рождения. Важнейшими клиническими симптомами являются отчетливый дефицит роста, грубые черты лица с мелкими орбитами, выступающим ртом с гипертрофией десен, тугоподвижность суставов, развивающаяся к первому полугодю жизни. У большинства больных отмечается прогрессирующая отсталость в умственном и физическом развитии. Выражены генерализованные множественные дизостозы с преимущественным поражением позвоночника, костей таза, конечностей, особенно характерно поражение метакарпальных костей и фаланг. У боль-

ных — толстая кожа, систолический шум в результате поражения клапанов сердца. Живот выступает, может быть пупочная или паховая грыжа. Гепатоспленомегалия отсутствует или незначительна. Отсутствует помутнение роговицы, некоторые большие страдают глаукомой. Часты отиты и респираторные заболевания. Смерть наступает в раннем школьном возрасте вследствие кардиопульмональной недостаточности [Durand P. et al., 1982].

Морфологические изменения при i-клеточной болезни обнаруживаются в коже, костях, шванновских оболочках, перичитах, периферических нервах, нефроцитах. Особенно показательна культура фибробластов — в них выявляется большое количество перинуклеарных цитоплазматических включений, видимых при фазово-контрастной микроскопии. При электронной микроскопии — это резко увеличенные лизосомы, содержащие фиброгранулярный ретикулум и ламеллярные структуры. В костях происходит повреждение зоны энхондрального окостенения с вовлечением пролиферации хряща. Цитоплазма хондроцитов содержит множество включений. Гепатоциты заполнены полиморфными включениями: наряду с осмиофильным материалом в виде спиралей и пластин могут иметь место капли нейтральных липидов, не связанные с мембраной, а также кристаллический материал. В фиброцитах клапанов сердца и в сарколемме кардиомиоцитов — фибриллярные плеоморфные включения; в нейроцитах — светлые цитоплазматические включения. Изменений в головном мозге и в периферических нервах при световой микроскопии не обнаружено. Однако при электронной микроскопии в нейронах и астроцитах выявляются связанные с мембраной вакуоли, содержащие фиброгранулярный ретикулум, нежные ламеллярные структуры и плотные осмиофильные включения. В оболочках клеток Шванна — сходные изменения.

Дефицит многих кислых гидролаз в фибробластах приводит к отложению ГАГ, содержащих сульфаты: дерматансульфата в 32%, гепарансульфата в 32%, хондроитинсульфата в 16%, гликолипидов и свободной, и связанной сиаловой кислоты. Фибробласты также аккумулируют лизосомальный цистин, сходный с таковым при цистинозе [Durand P. et al., 1982]. Пренатальная диагностика может проводиться по увеличению активности кислых гидролаз в амниотической жидкости и множественному дефициту лизосомных ферментов в культуре амниотических клеток.

Муколипидоз III типа (МЛ-III, псевдополидистрофия Гурлер) впервые описан в 1966 г. P. Mareteaux, M. Iamy у 4 больных с картиной синдрома Гурлер, но без повышения экскреции ГАГ с мочой. В дальнейшем было показано сходство морфологических и биохимических изменений при МЛ-III и i-клеточной болезнью [Themas et al., 1973]. Заболевание протекает в более легкой форме, чем МЛ-II, характеризуется более поздним началом, медленно прогрессирующим течением и большей продол-

жительностью жизни. Клинически проявляется тугоподвижностью суставов, развивающейся в возрасте 2—4 лет, с 5—8 лет рост задерживается, лицо незначительно огрубевает, шея короткая, может иметь место дорсолюмбальный кифоз. В дальнейшем прогрессируют костно-суставные изменения, развивается помутнение роговицы, поражение клапанов сердца. Задержка умственного развития слабо выражена. Отмечается отчетливое преобладание тяжести течения у мальчиков [Durand P. et al., 1982]. Ультраструктурные изменения тканей сходны с таковыми при i-клеточной болезни.

Муколипидоз IV типа (МЛ-IV) описан в 1974 г. как редкий тезаурисмоз, обусловленный дефицитом активности растворимой гликозидсиалидазы. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, встречается преимущественно среди евреев ашкенази [Zlotogora I. et al., 1983]. Клинически протекает значительно легче остальных муколипидозов, поэтому выявляется в более позднем возрасте. Характерными симптомами являются двустороннее помутнение роговицы, образование катаракт, умственная отсталость, умеренная гепатоспленомегалия. Возможно развитие миопатии. Экскреция ГАГ с мочой не увеличивается, лицевого дизморфизма и костных изменений не наблюдается. При электронной микроскопии конъюнктивы глаз выявляются характерные цитоплазматические включения и пузырьки, содержащие гранулы ГАГ и концентрические пластинчатые структуры [Riedel K. G. et al., 1985].

Муколипидоз с нарушением обмена ганглиозидов GM_1 в настоящее время разделяется на три типа.

I тип GM_1 -ганглиозидоза (генерализованный ганглиозидоз с псевдогурлеровским синдромом, инфантильный тип, болезнь Ландинга) в 1964 г. описан Landig под названием «семейного нейровисцерального липидоза». Ферментный дефект заключается в полном отсутствии всех фракций А, В и С β -галактозидазы, что приводит к накоплению GM_1 -ганглиозида и галактозосодержащих олигосахаридов. Болезнь начинается с рождения, быстро прогрессируют церебральные нарушения, которые приводят к смерти в первые 2 года жизни. Имеются изменения со стороны скелета, сходные с синдромом Гурлер (грубые черты лица, гипертрофия нижней челюсти, дорсолюмбальный кифосколиоз, гипертрофия хрящевой ткани с увеличением эпифизарных хрящей суставов). Кроме того, наблюдается гепато- и спленомегалия, которые выявляются в течение первых 5 мес жизни. У 50% больных имеется вишнево-красное пятно на сетчатке глаз. Гистологически в ганглиозных клетках определяется ШИК-положительный и суданофильный материал с последующей гибелью нейронов и развитием глиоза мозга. В печени, селезенке, вилочковой железе, лимфатических узлах, костном мозге обнаруживаются «пенистые» суданофильные гистиоциты. Характерна вакуолизация эпителия почечных канальцев и клубочков. При электронной микроскопии в нейронах и олигодендроцитах обнаруживают

осмиофильные тельца с ламеллярными и гранулярными компонентами, расширение цитоплазматической сети и околядерных пространств, выполненных оптически плотными тельцами. Биохимически удалось показать, что количество ганглиозида GM_1 в мозге увеличивается в 20—30 раз по сравнению с нормой, повышается также уровень GM_2 -ганглиозидов и кератансульфата.

Проявлением GM_1 -ганглиозидоза может быть асцит и анасарка новорожденных, масса таких детей при рождении достигает 6 кг. Дифференциальный диагноз проводят с асцитом новорожденных при сиалидозе [Abu-Dalu K. I. et al., 1982].

II тип GM_1 -ганглиозидоза (ювенильная форма) характеризуется ферментным дефектом фракций В и С β -галактозидазы. Болезнь начинается в конце первого года жизни с явлений атаксии, в дальнейшем отмечается прогрессирующая деменция, потеря зрения и потеря моторной деятельности. Характерны повторные инфекции, особенно бронхопневмонии. Смерть наступает в возрасте 3—8 лет. Изменения скелета определяются только при рентгенографии («клювы» внизу тел поясничных позвонков, проксимальные искривления метакарпальных костей и выраженные деформации костей таза) [Warner T. G., O'Brien I. S., 1982]. Огрубение лица не выражено. Потеря зрения может развиваться в поздние стадии заболевания. Гепато- и спленомегалия не бывает. Гистологически в отличие от других ганглиозидозов преобладает поражение нейронов мозжечка с последующим глиозом. Небольшое количество липидов накапливается, кроме нейронов, в печени, селезенке, почках, костном мозге, лимфатических узлах. Иногда их можно определить только с помощью электронной микроскопии. Содержание ганглиозида GM_1 в мозге увеличено в 10 раз по сравнению с нормой.

III тип GM_1 -ганглиозидоза (взрослая форма, хронический) характеризуется более поздним началом (в подростковом возрасте) и медленным прогрессированием спастических изменений, мозжечковой атаксии и снижения интеллекта. Неврологическая недостаточность может развиваться спустя 10 лет от начала заболевания. Висцеромегалия и выраженные поражения скелета отсутствуют [Masao O. et al., 1985].

Гликопротеинозы

Гликопротеины широко распространены в организме. Их обнаруживают в сыворотке крови и моче, почти во всех секретах, в интрацеллюлярных и плазмменных мембранах, включая мембраны лизосом, в экстрацеллюлярных пространствах соединительной ткани, в мембранах эритроцитов. Гликопротеинами являются многие ферменты и гормоны. Катаболизм гликопротеинов происходит преимущественно с помощью лизосомальных гликозидаз. Большая часть лизосомальных ферментов, осуществляющих катаболизм гликолипидов, гликозаминогликанов и гликопротеинов, сами являются гликопротеинами.

В настоящее время сложилось представление о гликопротеинозах как группе наследственных заболеваний с дефектом активности ферментов метаболизма олигосахаридной части гликопротеинов с накоплением олигосахаридов. К гликопротеинозам относят сиалидоз, фукозидоз, маннозидоз и аспартилглюкозаминурию. Кроме заболеваний, относящихся к группе гликопротеинозов, существуют тезауризмозы, при которых наряду с другими обменными нарушениями имеется также нарушение обмена гликопротеинов: муколипидоз II и III типов, Salla-болезнь¹, GM₁-ганглиозидоз, GM₂-ганглиозидоз II типа (болезнь Сандхоффа).

Общим для всех гликопротеинозов является гаргоизм лица, поражение скелета, множественные дизостозы, задержка умственного и физического развития и нарушение зрения. Однако при отдельных гликопротеинозах могут отмечаться некоторые вариации признаков. Так, например, при сиалидозе, маннозидозе могут отсутствовать гаргоизм лица, деформации скелета и задержка психического развития [Dugand P., O'Brien I. S., 1982]. Разница в метаболическом дефекте определяет возраст, в котором выявляются первые клинические проявления — инфантильный, ювенильный или взрослый. Однако у членов одной семьи манифестирующие симптомы наблюдаются примерно в одном возрасте. Большинство гликопротеинозов имеет фатальный прогноз.

Фукозидоз. Представляет собой заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся накоплением соединений фукогликозидов (фукогликопептидов, фукоолигосахаридов, фукофинголипидов и кератансульфата) вследствие дефицита лизосомальной α -L-фукозидазы. Фукозидоз впервые описан в 1966 г. P. Dugand и соавт. у 2 братьев с прогрессирующей церебральной дегенерацией, потерей мышечного тонуса, спастичностью, тремором и децеребральной ригидностью. Кроме того, у больных отмечались кардиомегалия, тонкая кожа и чрезмерное потоотделение, деформация позвоночника и повторяющиеся респираторные инфекции. Различают два клинических типа фукозидоза: I (тяжелый) и II (длительно текущий).

При I типе фукозидоза первые симптомы заболевания появляются у детей в возрасте 5—8 мес. Развивается мышечная гипотония с последующей гипертонией или спастичностью, задержка психомоторного развития, частые респираторные инфекции. Степень умственной отсталости прогрессирует вплоть до деменции, развивается децеребральная ригидность, общая слабость. Больные отличаются незначительным огрубением лица с выступающим лбом, широким лицом, широким уплощенным носом, толстыми губами и увеличенным языком, грубой кожей с чрезмерной потливостью и повышенной концентрацией

¹ По названию географической области в Северной Финляндии.

NaCl в поте. У больных отмечается небольшой рост, дорсолюмбальный кифосколиоз, множественные дизостозы, задержка созревания костей. Типична кардиомегалия. Смерть наступает в результате кахексии в возрасте 4—6 лет.

При II типе фукозидоза больные живут дольше. Заболевание характеризуется более поздним началом и медленным прогрессированием. В первые 1—2 года жизни больные развиваются нормально. В дальнейшем появляется неустойчивая походка, атаксия, психомоторная отсталость, дизартрия, нарушение глотания, огрубение черт лица, задержка роста, костные дизостозы, кифосколиоз. Для этого типа фукозидоза характерны диффузные ангиокератомы, локализующиеся на коже гениталий, бедер, ягодиц и нижней части живота. Одним из важных симптомов II типа является извитость капилляров и вен в конъюнктиве и сетчатке глаз [Libert I., 1984].

Патологоанатомические изменения обнаруживаются в головном мозге, сердце, печени, легких, почках. Мягкие мозговые оболочки утолщены, масса головного мозга увеличена, в некоторых случаях отмечается желтоватый цвет бледного ядра. Миокард тусклый, мутный. Печень увеличена, сероватого цвета, слизистая оболочка желчного пузыря зернистая. Легкие с диффузной эмфиземой, очаговыми ателектазами или отеком. Почки с явлениями мутного набухания [Durand P. et al., 1982].

При гистологическом исследовании обнаруживается укрупнение паренхиматозных клеток внутренних органов, включая экзо- и эндокринные железы, содержание в них продуктов накопления. При электронной микроскопии в них выявляются три типа включений: 1) светлые в виде слабоосmioфильных фибриллогранул; 2) в меньшем количестве темные, имеющие характер густого гранулярного материала; 3) многопластинчатые тельца в виде трубочек и пластинок.

Изменения кожи при световой микроскопии обнаруживаются у детей уже с первых месяцев жизни, раньше появления клинических симптомов. Капилляры кожи расширены, с пенистым эндотелием, содержащим мелкие ШИК-позитивные вакуоли. В секреторных клетках потовых желез и в эпидермисе обнаруживаются пенистые клетки накопления. Электронная микроскопия кожи позволяет по характеру включений дифференцировать I и II типы фукозидоза. При II типе чаще встречаются ламеллярные липидные структуры.

Включения в виде светлых и темных вакуолей обнаруживают в эндотелии кровеносных и лимфатических сосудов, в фибробластах, клетках конъюнктивы глаз, в нервных и глиальных клетках головного мозга, в гепатоцитах и звездчатых эндотелиоцитах печени, в эпителии слизистых оболочек и слизистых железах трахеи, в альвеолярных макрофагах, в макрофагах костного мозга, миндалин, селезенки и других органах. Включения содержат гликопротеины и липиды, они могут быть ШИК-позитивны и суданофильны.

Следует иметь в виду, что светлые и темные включения в эндотелии и фибробластах не встречаются при других болезнях накопления, их наличие патогномично для фукозидозов.

Кроме типичных, встречаются атипичные варианты фукозидоза с фокальными неврологическими симптомами, с явлениями ограниченных скелетных изменений или ангиокератомами [Durand P. et al., 1982]. Существование двух основных типов фукозидоза и атипичных вариантов предполагает наличие генетической гетерогенности этой лизосомальной болезни накопления [Alhadeff G. A., 1984].

Маннозидоз представляет собой наследственное заболевание с дефицитом активности лизосомальной α -D-маннозидазы и накоплением в тканях, богатых маннозой, олигосахаридов. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, дефект фермента локализуется в 19-й хромосоме [Chester A. et al., 1982]. Первое наблюдение маннозидоза описано Ockerman в 1967 г. под названием «генерализованного накопления, сходного с Гурлер-синдромом». Через 2 года биохимические исследования выявили дефицит α -D-маннозидазной активности и отложение в печени и в сером веществе головного мозга олигосахарида маннозы. С тех пор заболевание стали называть «маннозидозом» [Durand P., O'Brain I. S., 1982].

Первые клинические симптомы у детей появляются, как правило, в конце 1 года жизни. У больных развивается задержка умственного и физического развития, нарушение походки, атаксия, потеря слуха. У некоторых больных наблюдается спастичность и ригидность мышц. Характерным признаком маннозидоза является огрубение черт лица, проявляющееся в школьном возрасте, — так называемое гурлероподобное лицо. У больных отмечается выступающий лоб, широкая и плоская переносица, большие уши, резко выступающие надбровные дуги, прогнатизм. У большинства больных выявляют костные изменения в виде множественных дизостозов. В половине наблюдений отмечается поражение глаз с помутнением хрусталика, небольшой близорукостью, страбизмом. В тяжелых случаях развивается гепатоспленомегалия. У части больных органомегалия сочетается с мышечной гипотонией и слабостью сухожилий. Смерть наступает в результате присоединившихся инфекционных заболеваний.

По тяжести течения все клинические формы маннозидоза можно разделить на тяжелые, средние и легкие. В литературе преобладают описания маннозидоза средней тяжести течения.

Критерием прижизненной диагностики маннозидоза является вакуолизация лимфоцитов периферической крови. Клетки накопления с вакуолизированной цитоплазмой можно обнаружить в мазках костного мозга, биоптатах печени, конъюнктивы глаз. Пренатальная диагностика основана на обнаружении ферментной недостаточности в культуре клеток амниотической жидкости.

При патологоанатомическом исследовании выявляется вакуолизация нейронов коры мозжечка, ствола мозга и спинного мозга, лимфоцитов селезенки и лимфатических узлов, гепатоцитов и звездчатых эндотелиоцитов печени.

При электронной микроскопии в нейронах и лимфоцитах обнаруживаются шарообразные лизосомы — вакуоли накопления [Sung I. et al., 1977].

Сиалидоз. В группу гликопротеинозов входит сиалидоз I типа (нормосоматическая группа) с дефектом активности α -нейрамидазы. Активность этого фермента примерно в 10 раз выше таковой при сиалидозе II типа (дисморфическая группа), который является муколипидозом. В связи с этим при I типе сиалидоза симптомы болезни появляются в юношеском или взрослом возрасте; умственная отсталость отсутствует или минимальная. Заболевание характеризуется наличием вишнево-красного пятна на глазном дне, точечным помутнением хрусталика, постепенным снижением зрения. У больных развиваются миоклонические судороги, нарушается сон. Признаков дисморфизма и костных нарушений не наблюдается. У всех больных отмечается высокий уровень сиалоолигосахаридов в моче и снижение нейраминидазной активности в культуре фибробластов. Заболевание часто наблюдается у итальянцев [O'Brien I. S., 1982].

Аспартилглюкозаминурия (АГУ) впервые описана в 1968 г. в Англии R. I. Pollit и соавт., наблюдавших сестру и брата с выраженной умственной отсталостью. Аспартилглюкозаминурия представляет собой лизосомальную болезнь накопления гликопротеинов, обусловленную дефицитом активности аспартилглюкозаминидазы. Заболевание встречается преимущественно в Финляндии, наследуется по аутосомно-рецессивному типу [Aula P. et al., 1982].

Первые симптомы заболевания обнаруживаются на 1—4-м году жизни в виде неврологических и моторных расстройств, нарушения речи, мышечной гипотонии, частых респираторных инфекций. В связи с вовлечением в процесс соединительной ткани у половины больных наблюдаются паховые или пупочные грыжи. Типичное лицо с грубыми чертами обычно формируется в пубертатном периоде. Костные изменения проявляются истончением костей черепа, остеохондрозом позвоночника и общим остеопорозом. У больных уже в возрасте 7—10 лет формируется люмбальный или тораколумбальный сколиоз. В дальнейшем происходит истончение корковой зоны длинных трубчатых костей. Больные могут доживать до 50 лет. Смерть наступает чаще в результате гнойных инфекций, преимущественно легочных [Autio S., 1972].

При патологоанатомическом исследовании в головном мозге выявляется атрофия извилин и небольшое расширение желудочков. Нейроны коры головного мозга раздутые, округлые, при световой микроскопии удается выявить в них лишь небольшое количество нежных вакуолей. Наблюдаются все стадии дегене-

рации нейронов. В мозжечке отмечается резко выраженная убыль клеток Пуркинье, пролиферация глии. Сходные изменения наблюдаются в базальных ганглиях и таламусе. Белое вещество — в норме. В печени лизосомы накопления обнаруживаются как в гепатоцитах, так и в звездчатых эндотелиоцитах. Вакуолизация менее интенсивная, чем при ожирении печени, окраска на липиды отрицательная. В коже типичные лизосомы накопления обнаруживаются в фибробластах, в клетках Шванна, в эпителии потовых желез, эндотелии, в гладкомышечных клетках [Aula P. et al., 1982]. Вакуолизация выявляется в лимфоцитах, причем чаще в Т-клетках, чем в В-клетках [Aula P. et al., 1975]. Кроме того, в небольшом количестве вакуолизированные клетки обнаруживают в почках, тощей кишке, небных миндалинах.

При электронной микроскопии в цитоплазме клеток накопления видны вакуоли, окруженные однослойной мембраной, содержащие аморфное фибриллогранулярное вещество на светлом основном фоне. В зависимости от типа клеток лизосомы могут также содержать электронно-плотные гранулы, липидные капли и мембранозные структуры различной конфигурации. Размеры вакуолей варьируют от 4 до 10 мкм в диаметре. Крупные вакуоли выявляются и при световой микроскопии.

Гликогенозы

Гликогенозами называют группу наследственных заболеваний с нарушением обмена углеводов, сопровождающимися накоплением гликогена в клетках различных тканей и органов вследствие дефицита ферментов, участвующих преимущественно в расщеплении гликогена. Впервые гликогеноз был описан Е. Gierke в 1919 г. Ферментный дефект при гликогенозе был выявлен в 1952 г. G. Cori, которая в 1953 г. показала, что «болезнь накопления гликогена» представляет собой группу заболеваний, каждое из которых связано с дефицитом определенного фермента.

В настоящее время в зависимости от ферментного дефекта, приводящего к нарушению в обмене гликогена, установлено 11 типов гликогенозов. В зависимости от того, затрагивает ли ферментный дефект печень, мышцы или одновременно многие органы, различают печеночную, мышечную и генерализованную формы гликогенозов [Розенфельд Е. Л., Попова И. А., 1979].

Важнейшим признаком патологического накопления гликогена в тканях при гликогенозах является отсутствие постмортального гликолиза. При этом поглощенный гликоген можно легко экстрагировать водным раствором формалина, который становится мутным, серовато-белого (молочного) цвета. При воздействии алкоголя из него выпадают студневидные массы, дающие с йодом выраженную бурю окраску [Essbach H., 1961]. Однако не всякое наличие гликогена в тканях следует расценивать как гликогеноз. Необходимо иметь в виду, что трупный глико-

лиз у плодов, новорожденных и грудных детей, особенно недоношенных, по сравнению с гликолизом у взрослых и детей старшего возраста очень замедлен в связи со слабой активностью их ферментативных систем.

Гликогеноз I типа (болезнь Гирке) — печеночная форма, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, возникающее вследствие дефицита глюкозо-6-фосфатазы в печени, что позволило отнести его к печеночной форме, несмотря на сопутствующее в некоторых случаях поражение почек и слизистой оболочки кишечника [Розенфельд Е. Л., Попова И. А., 1979]. Заболевание проявляется в раннем грудном возрасте, характеризуется отставанием нарастания массы тела, рвотой, анорексией. Постепенно развивается гипогликемия, периодически отмечаются кетонемические кризы. Отмечается пропорционально малый рост по гипофизарному типу, лицо имеет характерный кукольный вид, нарастает гепатомегалия. С возрастом развивается бледно-желтая окраска кожи. В большинстве случаев функции печени и почек заметно не страдают. Прогноз неблагоприятный. Смерть наступает в результате ацидотической комы или инфекционных заболеваний. Описаны редкие случаи смерти вследствие почечной недостаточности.

Макроскопически печень увеличена в 3—4 раза, поверхность ее гладкая, капсула напряжена, консистенция плотно-эластическая, край печени закруглен. Поверхность разреза бледно-красная, слегка пестрая, с подчеркнутым рисунком долек. Содержимое гликогена в печени увеличено в 3—6 раз. Почки увеличены, набухшие, бледные, желтовато-красные с широкой корковой зоной. Селезенка не увеличена. При световой микроскопии выявляются резко увеличенные, вздутые печеночные клетки с водянистой цитоплазмой, имеющей отчетливо контурирующиеся границы, и хорошо различимым центральным расположением ядром. Реакция на гликоген резко положительная, даже после фиксации в формалине. Одновременно определяется нерезко выраженное мелкокапельное ожирение. В проксимальных каналах почек эпителий светлый, с подчеркнутыми границами, содержит большое количество гликогена (до 6,5%) (в норме по Эссбаху только 0,062% в свежей ткани). В надпочечниках — атрофия преимущественно мозгового слоя.

Описана форма заболевания, характеризующаяся повышением содержания гликогена в печени и нормальной активностью глюкозо-6-фосфатазы, которую обозначают как гликогеноз IV-типа [Чибилов И. В. и др., 1978]. Имеются указания на связь гликогеноза IV-типа с дефектом глюкозо-6-фосфаттранслоказы [Longhi R. et al., 1984].

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе) — генерализованная форма. В основе заболевания — дефицит лизосомного фермента кислой мальтазы (α -1,4-гликозидазы), который приводит к накоплению гликогена прежде всего внутри лизосом клеток поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, а также клеток пече-

ни, легких, селезенки, стенок сосудов, головного мозга, кожи. Встречается в 3 формах: 1) детская; 2) ювенильная; 3) взрослая [Pongratz D. et al., 1983].

Клиническое течение детской формы особенно неблагоприятное. Болезнь проявляется уже в первые дни в виде нарушений глотания и способности сосать. Развиваются симптомы сердечной и дыхательной недостаточности, приступы асфиксии в результате поражения дыхательной мускулатуры. Границы сердца резко расширены, на ЭКГ — тяжелые изменения миокарда. В редких случаях отмечаются явления пилоростеноза. Смерть наступает на 1-м году жизни в результате сердечной или дыхательной недостаточности, часто — вследствие аспирационной пневмонии. Разновидностью генерализованного гликогеноза является нейромышечная форма, в основе которой лежат симптомы поражения ЦНС и мышц. Смерть наступает также на 1-м году жизни.

При патологоанатомическом исследовании обнаруживается кардиомегалия (рис. 140, а), макроглоссия, поражение скелетных мышц и гладкой мускулатуры, особенно пищевода и пилорического отдела желудка. Гистологически — волокна миокарда вздутые, светлые, резко контурируются, похожи на растительные клетки (рис. 140, б, в). [Розенберг В. Д., 1978]. Высокая постмертная стабилизация гликогена дает возможность обнаружить его даже после формалиновой фиксации через несколько дней после смерти.

При нейромышечном варианте обнаруживается накопление гликогена в ганглиозных и глиальных клетках передних рогов спинного мозга, спинальных и вегетативных периферических узлах, поражение скелетной мускулатуры и особенно гладких мышц. Увеличивается содержание гликогена в печени и коже.

При электронной микроскопии различают лизосомальные и цитоплазматические включения размером 0,2—1,5 мкм, связанные с мембранами клеток, содержащие множественные частицы гликогена [Ichiro A. et al., 1976; Libert J. et al., 1977].

Диагноз при жизни подтверждается на основании ферментного дефекта в культуре кожных фибробластов. Исследование амниотической жидкости на наличие фермента не является надежным, так как фермент широко распространен в тканях, а амниотическая жидкость может содержать материнскую кровь. Более достоверным является электронно-микроскопическое исследование клеток амниотической жидкости, при котором обнаруживают скопления гликогена у клеточных мембран, патогномичные для гликогенозов [Hug G. et al., 1970].

Гликогеноз III типа, лимитдекстриноз (болезнь Кори) — заболевание, обусловленное накоплением аномального гликогена (лимитдекстрин) преимущественно в печени, а также в скелетной мускулатуре и в миокарде. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется отсутствием амило-1,6-глюкозидазы, в результате чего нарушается расщеп-



а



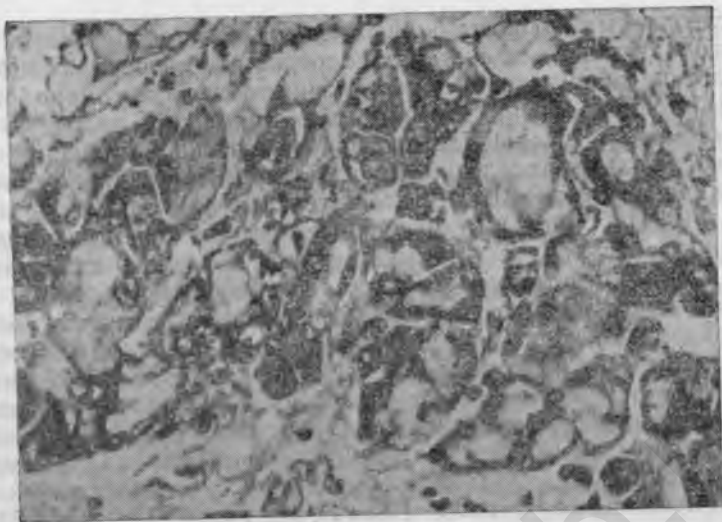
б



в

140. Гликогеноз II типа (болезнь Помпе).

а — кардиомегалия; б — увеличение кардиомиоцитов со светлой цитоплазмой, резко контурирующихся (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); в — отложение гликогена в миокарде (препарат И. О. Харит) (Шик-реакция. $\times 500$).



141. Гликогеноз IV типа. Резкая вакуолизация печеночных клеток вследствие отложения в них гликогена аномальной химической структуры (по В. Ivemark, 1974).

ление гликогена и образуются его молекулы с короткими внешними цепями. Клинические и патологоанатомические изменения сходны с таковыми при гликогенозе I типа, но не так резко выражены. Дефект фермента обнаруживается в лейкоцитах крови, аномальный гликоген — в эритроцитах.

Гликогеноз IV типа, амилопектиноз (болезнь Андерсена) — редкий тип гликогеноза, при котором имеет место нарушение синтеза гликогена. Заболевание обусловлено дефектом ветвящего фермента, который в норме катализирует ступенчатый синтез ветвей гликогена. Этот тип гликогеноза проявляется к концу грудного возраста или в раннем детском возрасте. Ведущие симптомы: цирроз печени, гепато- и спленомегалия, асцит, желтуха, кровоточивость. Прогноз неблагоприятный. В печени — мелкоузелковый цирроз с накоплением в клетках труднорастворимого аномального гликогена, который воспринимается организмом как инородное тело и вызывает реактивное разрастание соединительной ткани (рис. 141). Гликоген накапливается также в гистиоцитах селезенки, лимфатических узлов, в звездчатых эндотелиоцитах печени. При электронной микроскопии отложения гликогена в цитоплазме состоят из тонкого периферического ободка гликогена с массивной центральной частью, образованной гранулярным и волокнистым материалом [Vanpaan G. et al., 1976].

Гликогеноз V типа (болезнь Мак-Ардла) является классическим мышечным гликогенозом, связанным с дефектом мышечной фосфорилазы. Заболевание характеризуется миалгиями, которые возникают после мышечного напряжения. В покое

и после приема глюкозы боли исчезают. Постепенно развивается тугоподвижность в суставах конечностей, мышечная слабость. Вследствие присутствия в моче миоглобина она приобретает темный цвет. Болезнь развивается в школьном возрасте (как правило, после 10 лет). Патологоанатомические изменения определяются только в скелетной мускулатуре. Под сарколеммой обнаруживаются резко ШИК-положительные вакуоли [Pongratz D. et al., 1981]. Отдельные мышечные волокна гиалинизируются, особенно в случаях с миоглобинурией. В свежих криостатных срезах мышц отсутствует мышечная фосфорилаза.

Гликогеноз VI типа (болезнь Херса) характеризуется небольшой задержкой роста и гепатомегалией (в основном на первом году жизни) без нарушения функции печени. Это самый легкий вариант болезни накопления гликогена, обусловленный частичной недостаточностью печеночного фосфорилазного комплекса. Считают, что возможны по крайней мере три наследственно обусловленных дефекта: протеинкиназы, киназы фосфорилазы и фосфорилазы как таковой [Кон Р. М., Рот К. С., 1986]. Патологоанатомически — накопление гликогена и жира в печени. Цирроз не развивается.

Гликогеноз VII типа (болезнь Томсона) характеризуется накоплением фруктозо-6-фосфата, глюкозо-6-фосфата и глюкозы в мышцах, так как имеет место дефицит фосфоглюкомутазы. Клинические и морфологические изменения соответствуют мышечному гликогенозу V типа. После длительного мышечного напряжения развивается мышечная слабость, боли в мышцах с возможной их деструкцией, что приводит к миоглобинурии.

Гликогеноз VIII типа (болезнь Таруи) — мышечный гликогеноз, связанный с дефицитом фосфоглюкокиназы. Клинически и морфологически сходен с гликогенозами V и VII типов.

Гликогеноз IX типа (болезнь Хага) — заболевание, обусловленное отсутствием или резким снижением активности киназы фосфорилазы B в печени [Розенфельд Е. Л., Попова И. А., 1979]. Клинически и морфологически сходен с гликогенозом VI типа.

Гликогеноз X типа вызван недостаточностью протеинкиназы с развитием гепатомегалии [Hug G. et al., 1970].

Гликогеноз XI типа обусловлен отсутствием фосфогексоизомеразы в различных тканях. Заболевание характеризуется развитием гепатомегалии, несфероцитарной анемии и гемолитических кризов [Розенфельд Е. Л., Попова И. А., 1979].

Галактоземия

Галактоземия — наследственная непереносимость галактозы. Болезнь обусловлена наследственным аутосомно-рецессивным дефектом фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, который превращает галактозо-1-фосфат в глюкозо-1-фосфат. Это превращение осуществляется в клетках печени, почек, головного

мозга и в эритроцитах. Механизм повреждения связан с накоплением галактозо-1-фосфата, обладающего токсическим влиянием на ткани [Ivemark B., 1974]. Считают, что помутнение хрусталика зависит от влияния галактиола — вещества, образующегося у больных из галактозы и откладывающегося в больших количествах в хрусталике и в других органах. Галактиол выделяется с мочой. Клинически различают две формы — тяжелую, острую и легкую, протрагированную. Острая форма проявляется через несколько дней после рождения. Прием молока вызывает рвоту, понос, увеличение печени, желтуху, которые сопровождаются галактозурией, аминокацидурией, протеинурией. К концу первого месяца возникает двустороннее помутнение хрусталика. Дети умирают в первые месяцы жизни в результате печеночной недостаточности или интеркуррентных инфекционных заболеваний. Большое значение имеет ранняя диагностика на основании отсутствия галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы в эритроцитах. По данным М. Iachmajer-Lutoslawska, A. Harpe (1978), различают два варианта галактоземии: первый характеризуется дефицитом галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, второй — дефицитом галактокиназы. Вторым вариантом клинически соответствует легкой форме (без задержки развития, без поражения печени, но с катарактой). Антенатальный диагноз может быть поставлен на основании дефекта фермента в культуре клеток амниона. Патологоанатомически обнаруживается цирроз печени (см. т. 1, раздел «Болезни печени») с асцитом, анасаркой, желтухой, кровоизлияниями в слизистые оболочки и внутренние органы. Изменения головного мозга и хрусталика неспецифичны [Ivemark B., 1974].

Тезауризмозы при нарушениях обмена аминокислот

В настоящее время установлены нарушения обмена почти всех известных аминокислот. Выделены варианты течения отдельных нозологических форм этих обменных заболеваний. Однако патологоанатомические изменения описаны только для некоторых форм нарушений аминокислотного обмена. При этом следует подчеркнуть, что большинство болезней обмена аминокислот не имеет характерной морфологии, что чрезвычайно затрудняет их патологоанатомическую характеристику, если прозектор заранее не располагает клиническими и биохимическими данными.

Наследственно обусловленные нарушения обмена аминокислот связаны либо с дефектом ферментов, катализирующих определенные внутриклеточные обменные реакции, либо с дефектом транспортных белков, осуществляющих реабсорбцию аминокислот в почечных канальцах или процессы всасывания аминокислот в кишечнике. Болезни, сопровождающиеся нарушениями реабсорбции в почечных канальцах, получили название «тубулопатий», сопровождающиеся нарушением транспорта в кишечни-

же — «мальабсорбции». При нарушениях межтучного обмена аминокислот возникает гипераминацидемия, чаще селективного характера, с гипераминацидурией; при нарушениях транспорта — чаще только гипераминацидурия без гипераминацидемии. Клинические проявления болезни обмена аминокислот выявляются преимущественно в грудном и раннем детском возрасте.

В первый год жизни отмечаются наиболее интенсивные процессы миелинизации ЦНС, поэтому при любых изменениях обмена именно они нарушаются в первую очередь. Гипераминацидемия с развитием гипераминацидурии сопровождается поражением почек, хотя патогенетическая связь этих явлений не всегда бывает достаточно ясной. Поражение тубулярного и интерстициального компонента почек, как правило, осложняется вторичной инфекцией с развитием пиелонефрита. Нарушение функции почек приводит к нарушению кальциевого и фосфорного обмена (ренальная остеопатия), что в свою очередь сопровождается деформациями костей скелета и нарушениями процесса роста. Таким образом, большинство болезней обмена аминокислот характеризуется поражением головного мозга, почек и скелета. Как правило, дети легко подвергаются интеркуррентным инфекционным заболеваниям.

Нарушения обмена ароматических аминокислот

Важнейшими заболеваниями, возникающими при нарушениях обмена ароматических аминокислот, являются фенилкетонурия, гипертирозинемия (тирозиноз) и алкаптонурия.

Гиперфенилаланинемия, фенилкетонурия (ФКУ), фенилпировиноградная олигофрения — наиболее частое из тетауризмозов заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, связанное с дефектом фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, осуществляющей первую ступень превращения фенилаланина в тирозин. Вследствие этого дефекта в организме происходит накопление фенилаланина и продуктов его катаболизма, в первую очередь фенилпировиноградной кислоты. ФКУ встречается в среднем с частотой 1 случай на 25 000 новорожденных [Keller W., Wiskott A., 1967], среди умственно отсталых она составляет 1% [Калмыкова Л. Г., 1976]. При фенилкетонурии возможно тератогенное воздействие на плод с развитием фенилаланиновой эмбриофетопатии [Lipton A. et al., 1984].

Клинические симптомы классической ФКУ проявляются уже с 4-го месяца жизни и выявляются достаточно явно к концу первого года. Обычно ранними симптомами являются повышенная возбудимость и двигательная гиперактивность в сочетании с повышенной потливостью. Пот и моча имеют характерный запах плесени, зависящий от присутствия фенилуксусной кислоты [Кон Р. М., Рот К. С., 1986]. В 90% отмечается гипопигментация, зависящая от дефицита образования меланина из тирозина. Дети имеют белую кожу, светлые волосы, голубые гла-

за, предрасположены к дерматозам. Основным симптомом является далекозашедшее слабоумие. Из неврологических симптомов отмечается гипертонус мышц, высокие сухожильные рефлексы, у 25% больных развиваются судороги. Диагноз основывается на высоком содержании фенилаланина и пировиноградной кислоты в моче, снижении концентрации тирозина в крови. Описываются различные варианты клинического течения этого страдания, свидетельствующие о неоднородности генетических дефектов ферментов. Дети умирают в результате интеркуррентных заболеваний, чаще вследствие респираторных инфекций, но могут доживать до 20—30 лет. Диетотерапия с исключением из пищи фенилаланина существенно меняет прогноз классической ФКУ [Лебедев Б. В., Блюменталь М. Г., 1972].

При патологоанатомическом исследовании, кроме гипопигментации, отмечается микроцефалия, часто в сочетании с брахицефалией: широкие и далекие друг от друга резцы. Основные изменения локализуются в головном мозге, однако они неспецифичны. Наряду с микроцефалией имеют место процессы демиелинизации преимущественно кортико-спинальных и кортико-мозжечковых проводящих путей и зрительного тракта, выраженная потеря нейронов, диффузный глиоз. В печени — явления жировой инфильтрации [Барашнев Ю. И., Вельтишев Ю. Е., 1978].

Гипертирозинемия (тирозиноз) — очень редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, при котором нарушен метаболизм не только тирозина, но и метионина. По данным В. Linblad и соавт. (1977), ферментный дефект локализуется на последней ступени распада тирозина, на которой участвует фумарилацетоуксусная гидролаза. В организме при тирозинозе накапливаются тирозин и продукты его катаболизма. Различают острые формы и хронические с исходом в хронический гепатит и цирроз печени [Jehan P. et al., 1984]. В острой форме болезнь протекает особенно злокачественно. Первые симптомы проявляются уже в первом полугодии жизни, появляется рвота, понос, гепато- и спленомегалия, развиваются гипотрофия, задержка психомоторного развития, симптомы почечной и печеночной недостаточности, в результате которых дети умирают в возрасте 3—8 мес. Наблюдаются изменения костей типа ренальной остеопатии. Хроническая форма начинается после первого года жизни, не всегда сопровождается умственной отсталостью. Могут быть варианты течения с развитием только почечных или только печеночных симптомов заболевания. В моче — тирозинурия и продукты неполного катаболизма тирозина.

Кроме того, при обеих формах имеют место симптомы нарушения реабсорбции в канальцах почек по типу полного синдрома де Тони — Дебре — Фанкони. Отмечается диффузная жировая инфильтрация печени вплоть до развития цирроза с гепато- и спленомегалией. Хроническая форма характеризуется отчетли-

вой тенденцией к развитию гепатом [Кон Р. М., Рот К. С., 1986]. В почках отмечаются изменения, соответствующие таковым при тубулопатии, при явлениях почечной недостаточности — нефросклероз. В головном мозге — дистрофия и убыль нейронов, диффузный глиоз. Со стороны костной ткани — нефрогенная остеопатия.

Алкаптонурия (от греч. kaptein — «хватать») — заболевание, описанное под названием «охроноз» [Virchow R., 1966], из-за коричневатой-черной окраски мочи, появляющейся под воздействием воздуха. Цвет зависит от присутствия в моче гомогентизиновой кислоты, образующей при окислении коричнево-черный пигмент. Алкаптонурия — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, причиной которого является дефект фермента — оксидазы гомогентизиновой кислоты, которая в норме расщепляет гомогентизиновую кислоту, образующуюся на последнем этапе катаболизма фенилаланина и тирозина. Встречается с частотой 3—5 случаев на 1 млн рождений [Popescu V. et al., 1983], чаще у мальчиков. Клинические проявления, кроме пигментации мочи, в детском возрасте отсутствуют. Может наблюдаться коричневатая окраска кожи подмышечных впадин, гениталий, области носа, конъюнктивы и склер, слизистых оболочек полости рта. Болезнь проявляется чаще в возрасте 30—50 лет в форме так называемого охроноза (от греч. ochros — «желтоватый»). Различают генерализованную и местную формы охроноза. При генерализованной форме, кроме внешней пигментации, развиваются тяжелые артрозы, преимущественно коленных суставов, с исходом в анкилоз, симптомы поражения почек, эндокринных органов. При местной форме поражаются отдельные суставы.

При охронозе наблюдается черно-коричневая окраска суставных хрящей, ребер, межпозвоночных дисков, хрящей ушных раковин, носа, трахеи, бронхов, сухожилий и фасций, конъюнктивы, склер, аорты. При особенно тяжелых формах отложение пигмента наблюдается в тубулярном аппарате почек, эндокринных железах, гонадах. Arthrosis ochronotica сопровождается деструкцией хряща с последующим обызвествлением. Микроскопически в хрящевой ткани — явления, соответствующие деформирующему артрозу, в почках — нефротическому синдрому, вплоть до исхода в нефросклероз. Избирательное накопление пигмента в хрящевой ткани связывают с текущими в ней процессами обмена и, в частности, с замедленными процессами окисления, способствующими накоплению гомогентизиновой кислоты.

Нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью

К таким заболеваниям относятся нарушения обмена аминокислот лейцина, изолейцина, валина.

Наиболее изучена и чаще встречается болезнь, связанная с нарушением обмена всех трех аминокислот, — болезнь за-

паха кленового сиропа. Характерные патологоанатомические изменения отсутствуют. Поражение мозга проявляется в процессах нарушения миелинизации. Имеются сообщения об антенатальной диагностике заболевания у плода [Эмери А., 1977].

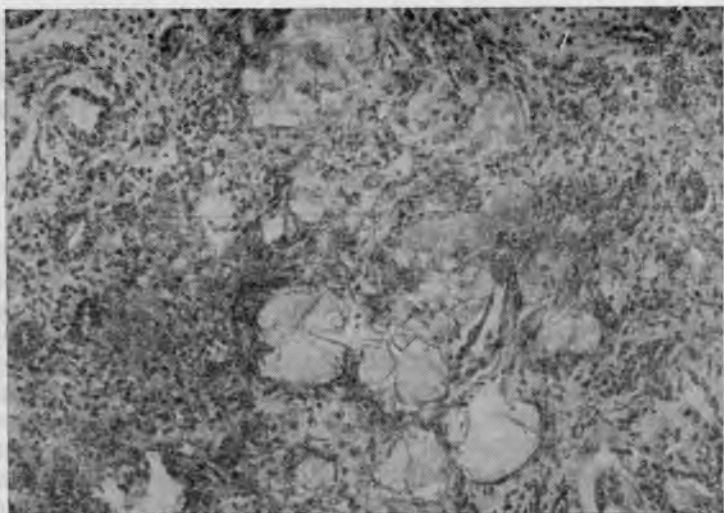
Нарушения обмена серосодержащих аминокислот

Цистиноз (болезнь Абдергальдена — Лигмак — Кауфмана). Цистиноз представляет собой истинный тезаурисмоз с накоплением в тканях аминокислоты цистина. Ферментный дефект не установлен. Наследование по аутосомно-рецессивному типу. Считают, что накопление цистина в тканях связано со сложным механизмом — его местной гиперпродукцией в клетках и истощением лизосомальной активности. Причиной развития почечной недостаточности при цистинозе является накопление цистина в межтубулярной ткани с нарушением проницаемости базальной мембраны канальцев, что и приводит к развитию глюкозаминофосфатурии [Scotto J., Stralin H., 1977]. Встречается цистиноз с частотой 1 случай на 40 000 рождений [Lampert F., 1977].

Различают три формы цистиноза [Stepan J. et al., 1976]: 1) нефропатическую, или детский цистиноз, заканчивающийся уремией; 2) промежуточную, отличающуюся поражением суставов, больные доживают до 20—30 лет; 3) доброкачественную форму взрослых, при которой почки абсолютно интактны, а болезнь проявляется только фотофобией, головными болями и слезотечением. Больные доживают до 55 лет. Ведущими являются симптомы поражения почек сначала тубулярного, а в конце болезни и гломерулярного характера [Waldherr R. et al., 1982].

У больных с нефропатической формой цистиноза, как правило, в течение первого полугодия жизни не отмечается клинических симптомов заболевания. Затем развивается симптомокомплекс, включающий полиурию, полидипсию, лихорадку, быстро нарастающую гипотрофию и потерю аппетита [Кон Р. М., Рот К. С., 1966]. К концу первого года выявляются симптомы почечной остеопатии — деформации костей конечностей, отставание в росте. Постепенно присоединяются явления поражения гломерулярного аппарата — гипертония, гиперазотемия. Отмечается общее истощение, гепато- и спленомегалия. Нарастает почечная недостаточность с исходом в уремию ко второму-третьему году, реже — к концу первого десятилетия жизни. Характерна фотофобия вследствие отложения кристаллов цистина в роговице, которые можно обнаружить при офтальмологическом исследовании.

Содержание цистина в крови не увеличено, повышено оно только в тканях: в кожных фибробластах в 100 раз превышает норму [Lampert F., 1977]. Для диагноза большое значение имеет биопсия (лимфатического узла, кожи, костного мозга, пече-



142. Отложение кристаллов цистина в почке при цистинозе.
Окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$.

ни, почек), при которой обнаруживаются труднорастворимые кристаллы цистина. Разработан метод с использованием радиоактивного цистина, с помощью которого можно поставить антенатальный диагноз цистиноза на очень небольшом количестве амниотических клеток [Эмери А., 1977]. При патологоанатомическом исследовании кристаллы цистина обнаруживаются в макрофагах и ретикулярной строме селезенки, лимфатических узлов, костного мозга, миндалин, вилочковой железы, в звездчатых эндотелиоцитах, макрофагах и межуточной ткани печени, интерстиции почек, соединительной ткани слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, в мозговых оболочках и в роговице глаза. Наблюдается отложение кристаллов в веществе головного мозга, в нервной и мышечной ткани, в эпидермисе и эпителии паренхиматозных органов. В почках картина соответствует таковой при хроническом пиелонефрите с исходом в нефросклероз. Кристаллы цистина в межуточной ткани почек и в других органах имеют четырехугольную, призматическую, игольчатую и шестигранную форму (рис. 142). При электронно-микроскопическом исследовании печени и почек обнаруживаются темные макрофаги, в цитоплазме и лизосомах которых определяется мелкогранулярное вещество (L-цистин), окруженное мембраной; оно определяется также внеклеточно [Scotto J., Stralin H., 1977]. По данным J. Stepan и соавт. (1976), кристаллы цистина имеют полигональную форму, лежат в цитоплазме и лизосомах гистиоцитов и представляют собой оптически пустые пространства, окруженные иногда двойной мембраной.

Гомоцистинурия — наследственный (по аутосомно-рецессивному типу) дефицит фермента печени — цистатионин-β-синтетазы, участвующий в обмене метионина при образовании из него цистатионина и гомоцистеина. В результате в организме накапливается гомоцистеин и в меньшей степени метионин. Среди наследственных дефектов обмена аминокислот по частоте занимает второе место после фенилкетонурии.

Клинические симптомы сходны с таковыми при синдроме Марфана — высокий рост, узкие длинные конечности, арахнодактилия, кифосколиоз, X-образные голени, эктопия хрусталика. Кроме того, отмечаются светлые тонкие волосы, белая кожа, голубые глаза. Отличается от синдрома Марфана значительной степенью умственной отсталости, которая развивается в 50% случаев, у 10—15% больных развиваются судороги [Кон Р. М., Рот К. С., 1983]. Имеется тенденция к гипертензии и тромбообразованию в артериях и венах, вероятно, как следствие нарушений свойств тромбоцитов. Тромбообразование ведет к тромбоэмболиям, что может привести к смертельному исходу. Другой причиной смерти может быть легочное сердце вследствие деформации грудины и хронический пиелонефрит. Клинические проявления гомоцистинурии варьируют в широких пределах. При биохимическом исследовании отмечается гомоцистинемиа, гиперметионинемия и гомоцистинурия. Патологоанатомические изменения складываются из типичных изменений внешнего вида и скелета с выраженным остеопорозом костной ткани и сердечно-сосудистых поражений; отмечаются гипертрофия желудочков сердца, тромбоз артерий и вен с мелкими тромбоэмболиями, локализующимися преимущественно в головном мозге, в почках — картина хронического пиелонефрита. Со стороны органов зрения, кроме эктопии хрусталика, часто можно встретить катаракту и атрофию зрительного нерва. Специфических для гомоцистинурии изменений в тканях не описано. Диагноз ставят на основании совокупности клинических, биохимических и морфологических данных.

Нарушения обмена белков

К наследственным болезням обмена белков с нарушением их синтеза относятся нарушения продукции иммуноглобулинов с увеличением или уменьшением их селективного или общего количества в крови (см. «Болезни иммунной системы»), а также наследственный амилоидоз.

К приобретенным болезням обмена белков относятся приобретенный амилоидоз, алиментарное голодание, а также все вторичные нарушения обмена, возникающие у детей при длительных хронических истощающих заболеваниях, например циррозах печени, хронических колитах, хроническом гломерулонефрите и др.

Нарушения пуринового обмена

Врожденная гиперурикемия — синдром Леша — Найяна — болезнь, наследуемая по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой, следовательно, болеют только лица мужского пола. Заболевание обусловлено дефицитом фермента гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы, активность которой составляет менее 1% от нормы [Кон Р. М., Рот К. С., 1986]. В результате недостатка этого фермента в организме накапливается в больших количествах мочевая кислота, которая оказывает токсическое действие на головной мозг. Первые клинические симптомы в виде задержки развития появляются в возрасте 4—6 мес, затем быстро нарастает мышечный гипертонус. К концу первого года жизни наблюдается спастическое состояние мышц, непроизвольные хореоформные и атетоидные движения, отставание в умственном и физическом развитии. На 2—3-м году жизни отчетливо проявляется принудительная агрессивность, приводящая к самоповреждению лица, языка, пальцев рук и ног. В почках обнаруживают желтого цвета камни в 65—70% случаев [Mizuno T. et al., 1976]. В головном мозге, особенно в мозжечке, — очаги размягчения, микроскопически — дегенерация, хроматоллиз нейронов мозжечка, очаги некроза белого вещества мозга и мозжечка. В корковом веществе почек, базальных ганглиях мозга, вилочковой железе, щитовидной железе обнаруживают кристаллы, часть которых дает реакцию на ураты. Смерть наступает в результате присоединения вторичной инфекции.

Нарушения обмена кальция и фосфора

Рахит

Наиболее частым приобретенным заболеванием обмена кальция и фосфора является рахит. Термин рахит произошел от греч. rachis — «позвоночник». Р. М. Кон, К. С. Рот (1986) характеризуют рахит как неспособность нормального по составу и количеству костного матрикса кальцифицироваться с нормальной скоростью.

В этиологии рахита существенное значение имеют два фактора: недостаток ультрафиолетового облучения и дефицит витамина D, как следствие недостатка поступления его с пищей, так и вследствие недостаточного образования его активных форм в организме. Патогенез рахита сложный. Динамическое равновесие в содержании кальция и фосфора между кровью и костной тканью — основное депо кальция и фосфора в организме — осуществляется витамином D, паратгормоном околощитовидных желез, тиреокальцитонином щитовидной железы, глюкокортикоидами коры надпочечников. Изучение обмена витамина показало, что он воздействует на организм не в том виде, в котором поступает с пищей или образуется в коже под влиянием

УФ-лучей, а в виде активных метаболитов. При недостатке витамина D всасывание кальция, поступающего в организм с пищей, снижено, что приводит к повышенной секреции паратгормона, способствующего мобилизации кальция из костей и повышающего концентрацию его в плазме. Избыточная секреция паратгормона приводит к аминокацидурии, фосфатурии и потере бикарбонатов. Развивается гипофосфатемия и ацидоз, нарушается минерализация костей.

Изучение механизмов развития рахита позволяет установить: 1) отсутствие в некоторых случаях благоприятного эффекта при профилактике и лечении рахита витамином D в больших дозах; 2) развитие рахита у детей, находящихся в благоприятных социально-бытовых условиях; 3) семейную предрасположенность к рахиту, которая, очевидно, связана с генотипическими особенностями обмена витамина D, опосредованно влияющего на основные звенья обмена кальция и фосфора.

Первые проявления рахита наблюдаются у детей в возрасте 3—6 мес, чаще у жителей городов. Атония мышц брюшной стенки и кишечника приводит к образованию так называемого лягушачьего живота. Основные изменения наблюдаются в костях скелета. При раннем рахите возникает краниотабес — наличие округлых размягчений кости (дефектов кости) в затылочной-теменной области свода черепа. В области лобных и теменных бугров — периостальные разрастания — остеофиты. Уплотнение затылка и остеофиты лобных и теменных бугров придают голове ребенка четырехугольную форму — *caput quadratum*. Роднички увеличены, закрытие их задерживается, развитие челюстей, особенно нижней, нарушается, что сопровождается задержкой и нерегулярным прорезыванием зубов. На ребрах в области костно-хрящевой зоны роста возникают утолщения — «рахитические четки», в области эпифизов длинных трубчатых костей эти утолщения носят название «рахитических браслеток». В нижнем отделе позвоночника отмечается выраженный кифоз.

При поздних формах рахита у детей старше 2 лет деформациям подвергаются нижние конечности и таз, в связи со статической нагрузкой развиваются так называемые О-образные, Х-образные и саблевидные голени, плоский рахитический таз.

В крови при рахите наблюдается гипофосфатемия при нормальном уровне кальция и повышенное содержание щелочной фосфатазы — гиперфосфатаземия. Гипофосфатемия неизбежно приводит к снижению окислительных процессов и развитию тканевого ацидоза. Снижение концентрации кальция в крови не наступает до тех пор, пока оно компенсируется гиперпродукцией паратгормона. Если компенсация нарушается, то развивается тетания — частое осложнение рахита, особенно у детей первого года жизни. В период максимального развития рахита наблюдается гипераминацидурия как результат нарушения обмена белков, связанных с кальцием.

Патологоанатомическая картина костных изменений при рахите складывается по существу из трех основных процессов: 1) нарушений в зоне роста преимущественно энхондрального костеобразования; 2) избыточного накопления остеоида; 3) нарушений процессов обызвествления в растущих костях. Нарушение в зоне энхондрального окостенения проявляется резким расширением ростковой зоны. При рахите зона роста резко расширена, неровная, стекловидная, достигает иногда ширины до 1 см (норма не более 1 мм). Микроскопически имеет место увеличение хрящевой зоны с неправильным расположением и чередованием колонок хрящевых клеток. Избыточная хрящевая ткань в виде языков располагается частично в косом и даже в поперечном направлении по отношению к вертикальной оси кости. Предварительное обызвествление регрессивной зоны хряща нарушено — отсутствует его резорбция и использование для построения костной ткани, поэтому, несмотря на замедленную пролиферацию, происходит избыточное накопление хрящевой ткани. Капилляры, врастающие в хрящ из костномозговой полости, теряют свое правильное расположение, параллельное колонкам хрящевых клеток, ветвятся, местами глубоко врастают в хрящ, пересекая его колонки, местами совсем отсутствуют. Под регрессивной зоной хряща определяется широкая зона остеоидной ткани, вдающейся в виде языков, проникающих далеко в эпифизарный хрящ. Остеоидная ткань, несмотря на замедление процессов ее образования, накапливается, как и хрящевая, в избытке, так как не происходит ее превращения в костную ткань. Ростковая зона расширяется, четкая и ровная пограничная линия между хрящевой и остеоидной тканью отсутствует. Избыточное количество остеоида накапливается также в эндо- и периостальных зонах костеобразования, это приводит к возникновению остеофитов. В остеоидной ткани отмечается уменьшение количества остеобластов. Процессы обызвествления остеоида замедлены, отложение извести, если оно происходит, идет неравномерно и недостаточно. Остеоциты, заключенные в массы необызвествленного основного вещества, подвергаются дистрофическим изменениям и частично гибнут. В процессах резорбции костной ткани при рахите участвуют остеокласты, поэтому количество их в зоне роста, как правило, увеличено. Недостаточная минерализация костей приводит к размягчению костной ткани, следствием чего и является деформация различных частей скелета.

Несмотря на усиление функции околотитовидных желез, их гиперплазия при рахите наблюдается далеко не всегда. Обнаруживается, кроме того, гиперплазия лимфоидной ткани, которая, вероятно, обусловлена обменными нарушениями и не сопровождается усилением иммунной функции, а скорее свидетельствует об ее дисфункции. Доказательством последнего является неблагоприятное течение инфекционных процессов у детей, страдающих рахитом. Особенно часто у них наблюдаются острые респираторные инфекции, осложненные пневмонией.

Спазмофилия (тетания) наблюдается как осложнение рахита и выражается в виде общих судорог вследствие уменьшения содержания кальция в крови, что приводит к повышенной возбудимости нервной системы. Тетания может сопровождаться ларингоспазмом, бронхоспазмом с экспираторной одышкой и даже тетанией миокарда, что может приводить к внезапной смерти. Полагают, что возникновение подобных случаев внезапной смерти при тетании провоцируется инфекцией, так как инфекционные процессы способствуют снижению содержания кальция крови [Essbach, H., 1961]. По наблюдениям Н. Essbach, у $\frac{2}{3}$ детей, страдающих спазмофилией, констатируются конституциональные аномалии, особенно с поражением головного мозга. В случае внезапной смерти от тетании наблюдаются изменения, типичные для рахита, кроме того, тимомегалия, спазмы мускулатуры мелких бронхов, имеющих на гистологических препаратах фестончатый вид, и явления, характерные для острых респираторных вирусных инфекций.

Врожденная идиопатическая гиперкальциемия

Врожденную идиопатическую гиперкальциемию, относительно редкое заболевание, следует рассматривать как повышенную чувствительность тканей к витамину D, вследствие того, что матери больных детей получали его с профилактической целью во время беременности. Согласно этой концепции, врожденная гиперкальциемия является фетопатией. Наблюдается эпикантус (третье веко), западающее переносье, церебролицевые дизостозы, микрогнатия (уменьшение размеров нижней челюсти). Дети отстают в росте и психическом развитии, вплоть до возникновения олигофрении. В крови — гиперкальциемия. Смерть в тяжелых случаях наступает в результате почечной недостаточности, обусловленной нефрокальцинозом.

Гипофосфатазия

Гипофосфатазия — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся отсутствием или снижением активности лизосомальной щелочной фосфатазы остеокластов с последующим увеличением содержания пирофосфата, являющегося ингибитором образования гидроксиапатитных кристаллов в костном матриксе. Заболевание начинается в возрасте до 6 мес с рвоты, запоров, резкого возбуждения. В некоторых тяжелых случаях наблюдается размягчение костей черепа, костная ткань сохраняется только в лобных и затылочных областях. Большой родничок открыт с податливыми краями. В более старшем возрасте возникают деформации длинных трубчатых костей, спонтанные переломы, расшатывание и выпадение

дение зубов. В крови больных отмечается гиперкальциемия и гипофосфатемия, отсутствие щелочной фосфатазы в лимфоцитах. Гиперкальциемия приводит к нефрокальцинозу. При более поздних проявлениях болезни прогноз благоприятный. Костные изменения наблюдаются преимущественно в области ребер и длинных трубчатых костей. Линия энхондрального костеобразования неровная, своевременное рассасывание хряща не происходит, развитие остеоида неравномерное, хрящевая ткань в виде островков встречается в области метафиза. Процесс костеобразования нарушен. В почках и кишечнике обнаруживаются извлекательные метастазы. Постепенно нефрокальциноз прогрессирует, приводя к развитию почечной недостаточности и смерти в результате уремии.

ГЛАВА 9

БОЛЕЗНИ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

ДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ СКЕЛЕТА

Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез (периостальная дистрофия) — наследственное заболевание, характеризующееся главным образом недостаточным развитием костной ткани, клинически выражающимся повышенной ломкостью костей. Переломы могут быть вызваны незначительными травмами или возникают без видимых причин. К необязательным, но характерным клиническим признакам относят голубые склеры, тонкую кожу, гипоплазию зубов, атрофию мышц. К 20—30 годам появляется глухота вследствие прогрессирующего отосклероза. Существуют две основные формы несовершенного остеогенеза: врожденная (форма Бролика), при которой переломы костей происходят внутриутробно, и поздняя (форма Лобштейна), при которой переломы наступают после рождения. При проявлении заболевания во внутриутробном периоде дети часто рождаются мертвыми или умирают на первом году жизни в результате интеркуррентных инфекций, лишь в отдельных случаях они доживают до школьного возраста. Прогноз поздней формы более благоприятный.

Заболевание наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному, реже по аутосомно-рецессивному типу. Патогенез заболевания неясен. В одной из гипотез рассматривают несовершенный остеогенез как ферментопатию, с которой связаны нарушения метаболизма в соединительной ткани [Zessa G., Sarconi M., 1976]. Установлено, что при несовершенном остеогенезе нарушена продукция и структура коллагена, замедлен процесс формирования пластинчатой кости, замещения эмбрио-

нальной грубоволокнистой кости пластинчатой. Остеобласты вместе со зрелым коллагеном (I тип) образуют в большом количестве фетальный коллаген (III тип), что и определяет повышенную ломкость костей [Harnisch R., Teller W. M., 1978]. Результаты биохимического исследования позволяют предположить связь нарушения коллагенообразования с расстройством лизинового и (или) гидроксизинового обмена [Leh M., Schweisinger G., 1983]. При электронно-микроскопическом исследовании отмечают малую толщину коллагеновых волокон, нарушение их формы и периодической исчерченности.

Степень поражения костей в разных случаях неодинакова [Виноградова Т. П., 1962; Пермьяков Н. К., 1981; Барашнев Ю. И. и др., 1983]. При врожденной форме наблюдаются множественные переломы главным образом костей конечностей, ребер, ключицы, а также деформации костей на почве переломов. При патологоанатомическом исследовании обнаруживают как свежие, так и зажившие переломы, укорочение и искривление конечностей, недоразвитие костей черепа. Типичны «бамбуковые» ребра, образующиеся в результате множественных переломов, что резко меняет форму грудной клетки [Maroteaux P., Cohen-Solal L., 1984]. Поздняя форма болезни характеризуется менее резкими изменениями костей, как правило, меньшим числом переломов, но деформации скелета при ней могут быть более разнообразными вследствие вовлечения в процесс, наряду с костями конечностей, позвоночника, грудной клетки, таза.

Микроскопические изменения, наиболее выраженные на границе с эпифизами, проявляются недостаточным образованием костных структур, преобладанием остеолизиса над процессами продукции костной ткани, остеопорозом. Кортикальный слой обычно истончен, губчатое вещество имеет широкопетлистое строение и состоит из мелких, редко расположенных костных балок. Костномозговые пространства расширены и выполнены клеточно-волокнутой тканью. Остеобласты и остекласты распределены неравномерно. Патогномичным признаком считается своеобразное строение костных балок — обилие остеоцитов и малое количество основного вещества, обладающего у новорожденных отчетливыми базофильными свойствами. В случаях поздней формы заболевания костные структуры имеют пластинчатый вид, но количество остеоцитов в них также увеличено. При несовершенном остеогенезе изменено главным образом периодальное костеобразование, энхондральное окостенение обычно не нарушено.

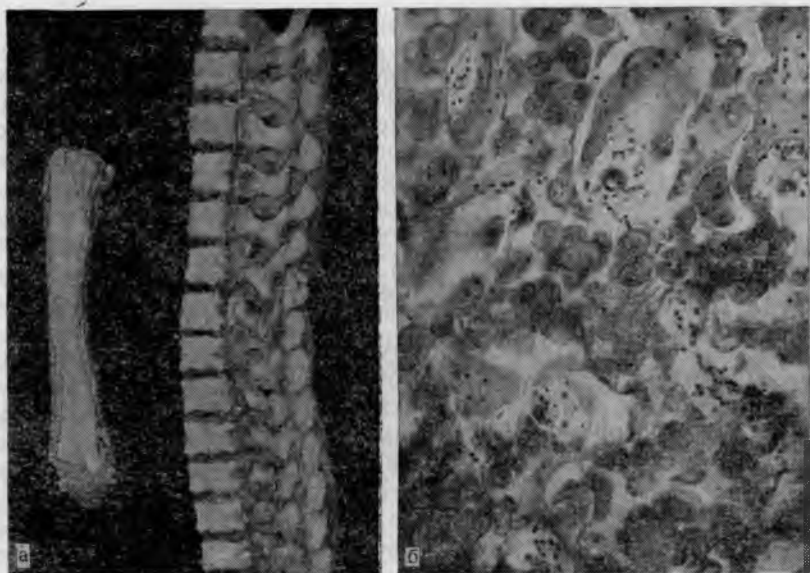
Наличие голубых склер обусловлено просвечиванием пигмента сосудистой оболочки глаза через склеру. Этот симптом, как и тонкость кожи, очевидно, связан с нарушением структуры коллагеновых волокон. Глухота развивается в результате образования губчатой кости в костном лабиринте и механического препятствия движению слуховых косточек.

Остеопетроз (мраморная болезнь, врожденный остеосклероз, болезнь Альберс — Шенберга) — редкая наследственная болезнь, отличительным признаком которой является генерализованное избыточное патологическое костеобразование с сужением и исчезновением костномозговых пространств. Впервые описана Н. Е. Albers-Schonberg в 1904 г. и 1907 г. В настоящее время различают две формы остеопетроза: раннюю, наследуемую по аутосомно-рецессивному типу, и позднюю, наследуемую по аутосомно-доминантному типу. Ранняя форма проявляется в первые недели, месяцы и годы жизни анемией, тромбоцитопенией, гепатоспленомегалией, увеличением лимфатических узлов, геморрагическим диатезом, гидроцефалией, ухудшением зрения вплоть до слепоты, параличами черепных нервов. Иногда первым клиническим симптомом бывает перелом трубчатых костей. При поздней форме наблюдаются ограниченные поражения костей и зубов. Эта форма имеет доброкачественное течение в отличие от первой, злокачественной, формы, нередко заканчивающейся смертельным исходом.

Этиология и патогенез остеопетроза изучены недостаточно [Русаков А. В., 1959]. В последние годы подчеркивается роль нарушения функции остеокластов, в частности снижения активности их лизосомальных ферментов, что в свою очередь может быть обусловлено угнетением функции вилочковой железы [Lischka A., Gieske M., 1982; Marcucci F. et al., 1983].

При остеопетрозе может быть поражен весь скелет, особенно трубчатые кости, кости основания черепа, таза, позвоночник, ребра. Кости становятся очень тяжелыми, массивными, распиливаются с трудом. Характерны булавовидные утолщения нижней трети бедренных и верхней трети плечевых костей, возникающие вследствие наиболее интенсивного роста этих отделов. На распиле длинные трубчатые кости не имеют костномозгового канала; на его месте и на месте губчатого вещества плоских костей видна плотная костная ткань (рис. 143, а). Поверхность распила однородная, гладкая, напоминает отшлифованный мрамор. Непрерывность кортикального слоя местами нарушается и в нем вместо компактного обнаруживается губчатое строение (медуллизация кортикального слоя). Костные разрастания в области отверстий и каналов основания черепа могут приводить к сдавлению и атрофии зрительных нервов, реже поражаются другие черепные нервы.

Микроскопически можно видеть, что патологическое костеобразование происходит на протяжении всей кости. Костномозговые пространства выполнены бесформенными костными массами, беспорядочно расположенными конгломератами слоистых костных структур или пластинчатой костью с многочисленными дугообразными линиями склеивания; встречаются балки эмбриональной грубоволокнистой кости. Остеобласты распределены



143. Остеопетроз (препараты Ю. П. Смирнова).

а — бедренная кость и позвоночник на распиле; на месте костномозгового канала бедренной кости и губчатого вещества тел позвонков видна однородная белесоватая костная ткань; б — формирование на основе хряща костных балок в виде своеобразных округлых островков (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$).

неравномерно, остеокласты малочисленны или отсутствуют. Явления резорбции кости не выражены. В зоне энхондрального окостенения хрящ резорбции не подвергается, на его основе образуются костные балки в виде округлых островков, в дальнейшем превращающихся в широкие балки (рис. 143, б). При электронно-микроскопическом исследовании в них обнаруживают большое количество гипертрофированных и дистрофически измененных хондроцитов; эти клетки содержат многочисленные вакуоли митохондриальной природы [Bonucci E. et al., 1975]. Кортикальный слой при медуллизации представлен костными балками, между которыми располагаются полости, выполненные деятельным костным мозгом.

Появление очагов экстрамедуллярного кроветворения в селезенке, лимфатических узлах, печени обуславливает увеличение размеров этих органов. Такого рода изменения, как и медуллизация коркового вещества кости, расцениваются как компенсаторные в ответ на исчезновение костномозговых пространств [Ивановская Т. Е., 1961].

В раннем детском возрасте болезнь может привести к смерти, причиной которой бывает анемия, пневмония, сепсис; последний обычно развивается в результате гнойного остеомиелита, осложняющего перелом кости.

Хондроматоз костей

Хондроматоз костей (дисхондроплазия, *болезнь Олье*) характеризуется нарушением энхондрального окостенения с сохранением преимущественно в метафизе или диафизе множественных очагов необызвествлённого хряща, которые могут увеличиваться по мере роста организма. Нередки семейные случаи болезни [Bellen P., 1975]. Возможно наследование по доминантному типу с неполной пенетрантностью. Хондроматоз проявляется с момента рождения или в раннем детском возрасте прогрессирующими деформациями костей. Чаще имеет место полиоссальное поражение.

Процесс локализуется преимущественно в костях пальцев кистей и стоп и в длинных трубчатых костях нижних конечностей, возможны очаги и в плоских костях — тазовых, лопатке, ребрах. Одностороннее или преимущественно одностороннее поражение костей называют *болезнью Олье*, сочетание множественного хондроматоза с гемангиомами кожи (изредка внутренних органов) — синдромом *Маффуччи*. Существует мнение, что синдром *Маффуччи* представляет собой политканевую дисплазию [Милованов А. П., 1970]. Описаны также сочетания хондроматоза с костно-хрящевыми экзостозами, липомами, множественными фибромами кожи, другими дизонтогенетическими опухолями и пороками развития.

Кости деформированы, искривлены, обезображены бугристыми разрастаниями хряща, которые могут выходить за пределы кости. При микроскопическом исследовании в очагах обнаруживают гиалиновый хрящ, в котором одиночно или группами располагаются клетки различной формы (круглые, вытянутые, звездчатые). Очаги иногда бывает трудно дифференцировать с хондромой, от которой они отличаются более регулярным строением [Виноградова Т. П., 1973].

В редких случаях у детей очаги хондроматоза подвергаются малигнизации с развитием хондросаркомы, при синдроме *Маффуччи* может образоваться ангиосаркома.

Костно-хрящевые экзостозы

Костно-хрящевые экзостозы (экзостозная хондродисплазия) — выросты на поверхности кости, являющиеся следствием нарушения энхондрального окостенения во внутриутробном или постнатальном периоде. По окончании развития скелета рост экзостозов обычно прекращается. В детском возрасте встречаются часто, составляя 16,2% от всех опухолей, опухолевидных и диспластических заболеваний костей [Волков М. В., 1985]. Экзостозы могут быть одиночными и множественными. Имеются сообщения о наследовании множественных экзостозов по доминантному типу [Propst A., 1975]. В редких случаях они сочетаются с другими пороками развития (ангиомы, пигментные невусы и др.).

Поражаются главным образом длинные трубчатые кости, реже кости кистей и стоп, таза, лопатка, ключица, ребра. В длинных трубчатых костях экзостозы локализируются преимущественно в метадиафизарных отделах. Экзостозы могут иметь разнообразную форму (полушаровидную, бугристую, в виде шипа), на распиле представляют губчатую кость с кортикальным периферическим слоем, покрытым хрящом. Хрящевое покрытие типа гиалинового хряща имеет разную толщину, иногда отсутствует. При микроскопическом исследовании видно, как хрящевая ткань образует в глубь костной части экзостоза выросты, окруженные костным веществом. Эти изменения рассматриваются как признак энхондрального окостенения и считаются характерными для экзостозов [Виноградова Т. П., 1973]. В некоторых случаях экзостозы полностью замещаются костной тканью.

На месте экзостоза у детей очень редко развивается хондросаркома. У взрослых известно озлокачествление экзостозов, имеющих с детского возраста.

Фиброзная дисплазия

Заболевание характеризуется разрастанием в костномозговом канале длинных трубчатых и в спонгиозном слое губчатых костей волокнистой остеогенной ткани с деструктивными изменениями костного вещества. Взгляды на происхождение фиброзной дисплазии различны. Распространено мнение о том, что она является следствием неправильного развития остеогенной мезенхимы [Брайцев В. Р., 1947; Вахуркина А. М., 1962; Виноградова Т. П., 1973; Волков М. В., 1985; Lichtenstein L., 1966, 1975, и др.]. Из всех диспластических поражений скелета у детей фиброзная дисплазия наиболее близка к опухолям и относится к группе опухолеподобных процессов. Заболевание нередко проявляется уже в раннем детстве, что позволяет в таких случаях предположить его врожденный характер. В ряде наблюдений нельзя исключить значение наследственности. Девочки болеют вдвое чаще, чем мальчики.

Распространение процесса может быть моно-, олиго- и полиосальным, локализация — преимущественно в длинных трубчатых костях, затем ребрах, костях таза, черепа, лопатке, позвонках. В трубчатых костях поражение распространяется по ходу диафиза, захватывает метафиз, но обычно не распространяется на эпифиз. На распиле кости определяется четко ограниченный опухолевидный очаг, представленный плотной белесоватой тканью, которая, как правило, не выходит за пределы кости. В патологически измененной ткани можно обнаружить мелкие костные включения и кисты разных размеров. Очаг захватывает небольшой участок или значительную часть кости, которая выглядит деформированной.

При микроскопическом исследовании в области поражения обнаруживается фиброзная или нежноволокнистая ткань, в которой имеются костные балочки примитивного строения. В одних случаях преобладают веретенообразные клетки и переплетающиеся грубые пучки коллагеновых волокон, в других — звездчатые клетки, расположенные среди тонких, нежных коллагеновых волокон. Местами клетки принимают характер остеобластов и среди них видны слабо обызвествленные и остеоидные балочки, количество которых варьирует. G. Delling (1984) подчеркивает, что костные структуры образуют также мезенхимные клетки с веретенообразными ядрами. Иногда встречаются группы остеокластов, участки типа остеобластокластомы, скопления ксантомных клеток, кисты. В ряде случаев на фоне остеогенной ткани обнаруживают участки хряща неясного генеза.

Полиоссальная форма фиброзной дисплазии в сочетании с признаками преждевременного полового созревания и пигментацией кожи в виде ландкартообразных или веснушчатых пятен светло-кофейного цвета известна под названием синдрома Олбрайта. Возможна также комбинация ее с множественными миксомами, нейрофиброматозом, различными врожденными пороками развития.

Иногда происходит озлокачествление фиброзной дисплазии с развитием саркомы, преимущественно остеогенной, но у детей это наблюдается редко. Дифференцировать фиброзную дисплазию следует от паратиреоидной остеодистрофии, для которой типичен генерализованный характер поражения.

МИОПАТИИ

Прогрессирующая мышечная дистрофия

Под этим названием объединяется группа наследственных хронических первичных заболеваний поперечнополосатой мускулатуры, имеющих сходные клинико-морфологические проявления. Ведущим клиническим признаком является медленно нарастающая большей частью симметричная атрофия мышц со снижением их силы пропорционально степени поражения. Несмотря на то, что первые описания заболеваний этой группы сделаны еще во второй половине прошлого века (G. V. A. Duchenne, W. H. Erb; B. K. Pot; L. Landouzy, J. Dejerine, и др.), патогенез их остается невыясненным. Согласно распространенной в настоящее время мембранной теории прогрессирующая мышечная дистрофия развивается в результате нарушения структуры мембраны (сарколеммы) мышечных волокон, что ведет к избыточному поступлению кальция в них, уменьшению содержания магния, ферментов и других необходимых веществ с последующей гибелью волокон [Ketelsen U. P., 1984]. При этом предполагается наличие первичного дефекта фермента, связанного с

мембраной (вероятно протеинкиназы), следствием чего является нарушение синтеза белков и липидов, сопровождающееся изменением состава и структуры мембраны с повышением ее проницаемости [Kupze D., 1980]. В зависимости от типа наследования, возраста больных, течения и преимущественной локализации процесса выделяют несколько форм прогрессирующей мышечной дистрофии.

Ранняя форма Дюшенна — самая злокачественная и наиболее распространенная — передается по рецессивному типу наследования, сцепленному с X-хромосомой. Начинается в возрасте 2—5 лет. Болеют почти исключительно мальчики. Сначала появляются изменения мышц нижних конечностей и тазового пояса, затем — плечевого пояса, позднее вовлекаются другие группы мышц. В большинстве случаев во втором десятилетии жизни наступает смерть в результате интеркуррентного заболевания органов дыхания. Доброкачественный вариант наследуемой по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой прогрессирующей мышечной дистрофии известен под названием «миодистрофии Беккера». Начальные симптомы этой формы заболевания отмечаются в возрасте 10—15 лет.

Юношеская форма Эрба характеризуется наследованием по аутосомно-рецессивному типу. Чаще начинается в период полового созревания и протекает медленно. Изменения проявляются прежде всего в области тазового, реже плечевого пояса с распространением на мышцы конечностей и туловища. Общие признаки с этой формой заболевания имеет миодистрофия **Лейдена**, которую многие авторы рассматривают как детский вариант мышечной дистрофии Эрба. Она начинается, как правило, в несколько более раннем возрасте и протекает быстрее, чем юношеская, но более благоприятно, чем ранняя форма. Сначала поражаются мышцы тазового пояса и бедер, но вскоре процесс захватывает мышцы туловища и плечевого пояса. При возникновении в раннем возрасте болезнь быстро прогрессирует и заканчивается смертью.

Юношеская форма Ландузи — Дежерина, или плечелопаточно-лицевая миодистрофия, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Первые симптомы заболевания появляются обычно в возрасте 12—20 лет. Как следует из названия заболевания, изменения касаются в первую очередь мышц плечевого пояса, лица и проксимальных отделов верхних конечностей. Характерны отставание лопаток от туловища — симптом «крыловидных лопаток» и «миопатическое лицо» — гладкий лоб, недостаточное смыкание глаз, толстые губы.

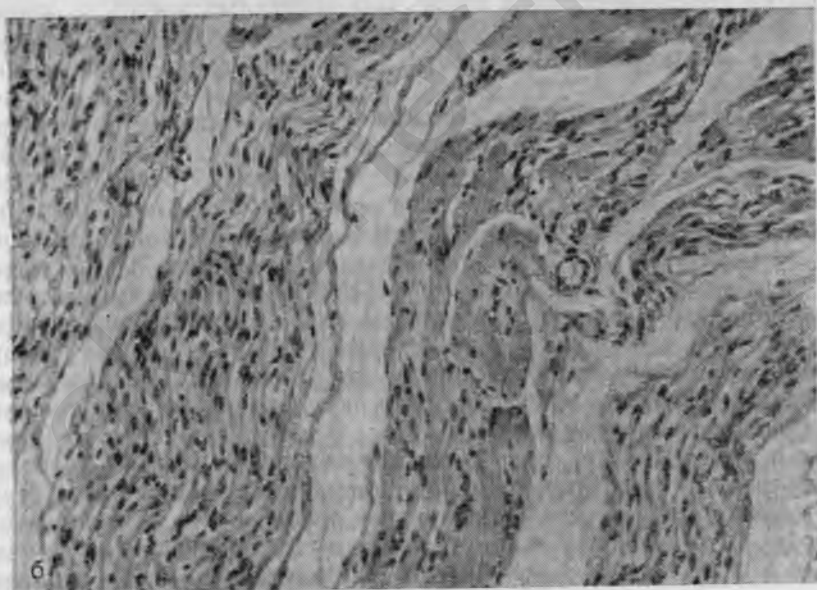
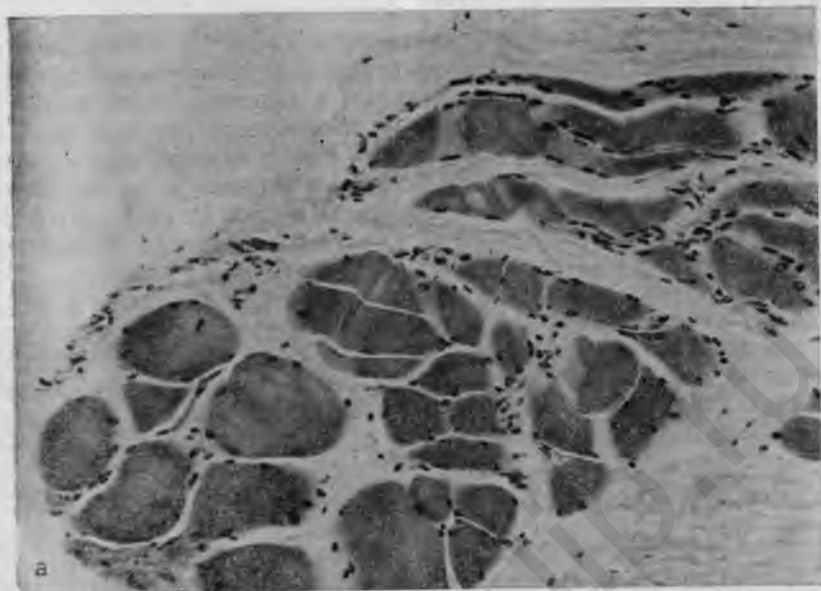
В ряде случаев клинические симптомы заболевания, наследуемого по аутосомно-рецессивному типу, проявляются с рождения (врожденная мышечная дистрофия). Изменения скелетной мускулатуры при этом не отличаются от наблюдаемых при прогрессирующей мышечной дистрофии [Lucking T., Otto H. F., 1971].

Макроскопически измененные мышцы часто напоминают рыбе мясо вследствие обеднения миоглобином. Объем мышц уменьшен, иногда неизменен и даже увеличен за счет вакатного разрастания соединительной ткани и жировой клетчатки, что особенно характерно для ранней формы болезни Дюшенна (псевдогипертрофическая мышечная дистрофия).

Микроскопически типичны вариабельность диаметра мышечных волокон (от 7—15 до 100—250 мкм), наличие наряду с истонченными нормальных и отдельных гипертрофированных волокон (рис. 144, а). В волокнах наблюдаются атрофические, дистрофические (уменьшение содержания гликогена и увеличение содержания липидов, вакуолизация, гиалиноз, ослабление поперечной исчерченности) и некробиотические (глыбчатый распад) изменения. Отмечается продольное расщепление волокон, увеличение числа ядер и центральное их расположение. Активность окислительных и гликолитических ферментов долгое время остается высокой, вместе с тем дифференцировка волокон на первый (красные) и второй (белые) типы, имеющие разные ферментативные свойства, становится менее четкой [Копьева Т. Н., Потомская Л. З., 1974; Bell C. D., Conen P. E., 1970]. При количественной оценке В. В. Семенова-Тян-Шанская и Л. А. Сайкова (1977) обнаружили снижение активности сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы. При тяжелом течении миопатии встречаются лишь небольшие участки мышечных волокон среди обширных разрастаний соединительной и жировой ткани.

При электронно-микроскопическом исследовании на ранних стадиях выявляют изменения миофибрилл в виде деструкции Z-полос, позднее — распад сократительных элементов [Божинов С. и др., 1977; Ketelsen U. P., 1977; Bucciolini M. G. et al., 1979; Meerbach W., Grabner R., 1980]. В случаях с тяжелым течением заболевания наблюдаются также деструктивные изменения саркоплазматического ретикулула и митохондрий, увеличение количества лизосом [Соколина Н. А. и др., 1976].

Дифференциальную диагностику следует проводить с неврогенными формами мышечной атрофии, прежде всего с прогрессирующей спинальной мышечной атрофией (спинальной амиотрофией) детского возраста (болезнь Верднига — Гоффманна), развивающейся в первые годы жизни в связи с повреждением передних рогов спинного мозга. При этой болезни наблюдаются дистрофические изменения нервных клеток передних рогов, уменьшение их числа, иногда полное исчезновение, разрастание глиальных элементов, демиелинизация передних корешков и периферических нервов. Сначала поражаются мышцы тазового пояса, нижних конечностей, затем — плечевого пояса и другие. В отличие от прогрессирующей мышечной дистрофии атрофированные мышечные волокна образуют группы (пучковая атрофия), а не располагаются вперемежку с сохранившимися свою толщину или гипертрофированными волокна-



144. Миопатия.

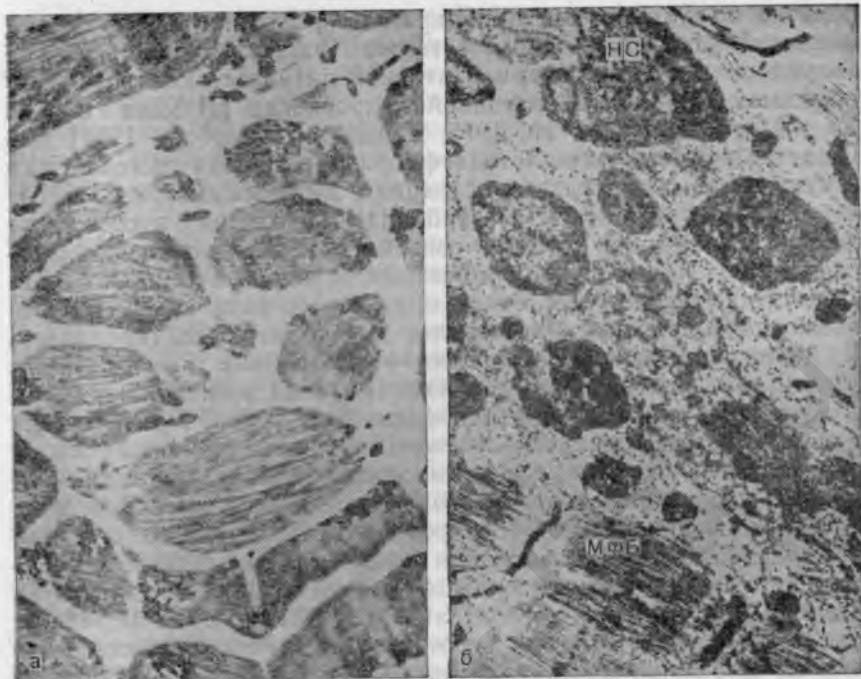
а — прогрессирующая мышечная дистрофия: вариабельность толщины мышечных волокон, расщепление отдельных волокон; утолщение межмышечных соединительнотканых прослоек (окраска по Ван-Гизон, $\times 260$); б — спинальная мышечная атрофия. Пучковое распределение тонких (атрофированных) и толстых (гипертрофированных) мышечных волокон (окраска гематоксилином и эозином, $\times 160$).

ми (рис. 144, б). Ранним признаком неврогенных атрофий считается [Георгиев Ив. и др., 1977] исчезновение «шахматного» распределения волокон первого и второго типов с исчезновением различий между ними. При электронно-микроскопическом исследовании отмечают деструктивные изменения митохондрий и саркоплазматического ретикулума мышечных волокон, распад Z-полос, потерю миофиламентов, инвагинацию сарколеммы [Els H. J. et al., 1982]. Если болезнь начинается в школьном или пубертатном возрасте, говорят о юношеской форме спинальной мышечной атрофии (болезнь Кугельберга — Веландера). При врожденной миотонии (болезнь Оппенгейма) изменения мышц сходны с изменениями, наблюдающимися при прогрессирующей мышечной дистрофии. Вместе с тем в большинстве случаев выявляются изменения нервных клеток передних рогов спинного мозга, что делает миотонию Оппенгейма схожей со спинальной мышечной атрофией Верднига — Гоффманна.

Непрогрессирующие врожденные миопатии

К этой группе относится ряд редких непрогрессирующих или очень медленно прогрессирующих заболеваний, характеризующихся генерализованной слабостью скелетных мышц, в основе которой лежат врожденные нарушения структуры или метаболизма мышечной ткани. Почти все они описаны в последние 20—30 лет.

Болезнь центрального стержня — особая форма миопатии, которая наследуется по доминантному типу с неполной пенетрантностью. Предполагается, что заболевание обусловлено нарушением функциональной связи между мышечными и нервными элементами в период миогенеза. Поражаются главным образом мышцы проксимальных отделов конечностей. В биоптатах [Meerbach W., Grabner R., 1977, 1980] — мышечные волокна неодинакового диаметра, отдельные ядра занимают центральное положение, саркоплазма с участками гиалиноза и некроза, окруженными лимфогистиоцитарными инфильтратами. В волокнах видны центрально расположенные округлые на поперечном срезе участки, окрашивающиеся при трехцветной окраске по Гомори и при ШИК-реакции более интенсивно, чем остальная саркоплазма, и напоминающие стержни, или сердцевинки (core), стеблей растений, что и послужило поводом для наименования болезни. Активность окислительных и гликолитических ферментов в этих участках отсутствует. При электронно-микроскопическом исследовании [Гехт Б. М., Ильина Н. А., 1982; Meerbach et al., 1977] стержень представлен остатками миофиламентов и фрагментами Z-полос, митохондрии в этой области утрачивают свою структуру и исчезают, содержание гликогена уменьшено; вокруг центрального участка находится зона, в которой располагаются частично поврежденные миофибриллы.



145. Немалиновая миопатия.

а — множественные группы немалиновых тел, расположенных преимущественно на периферии мышечных волокон (по В. Ivemark, 1974) ($\times 128$); б — осмиофильная структура немалиновых тел; НС — немалиновые тела (структуры), МФБ — миофибриллы (по Н. А. Ильиной и соавт., 1978) ($\times 10\ 000$).

Немалиновая (нитеобразная) миопатия — самая частая форма из непрогрессирующих миопатий. Существует предположение о том, что в основе этой болезни с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования лежит нарушение метаболизма в мышечных волокнах, в частности синтеза молекул миозина. Поражение мускулатуры носит распространенный характер, нередко в большей степени изменены мышцы тазового и плечевого пояса, грудиноключично-сосцевидная мышца. При поражении дыхательной мускулатуры возможен летальный исход [Tsujiyata M. et al., 1983]. В биоптатах мышц выявляется истончение волокон первого типа и уменьшение числа волокон второго типа. Преимущественно на периферии волокон, под сарколеммой, обнаруживаются характерные скопления палочковидных или нитевидных образований, так называемых немалиновых тел (греч. нема — «нить»), толщиной 0,3—0,7 и длиной 1,5—5 мкм (рис. 145, а). V. Nergmann и соавт. (1985) выявляли немалиновые структуры в 70—80% мышечных волокон первого типа; обнаруживают их в волокнах второго типа. Лучше всего немалиновые тела видны при трехцветной

окраске по Гомори или при окраске фосфорно-вольфрамовой кислотой — гематоксилином, а также (на полутонких срезах) толуидиновым синим. Ферментативной активностью эти тела не обладают. Методом электронной микроскопии [Ильина Н. А. и др., 1978; Battin J. et al., 1975; Sanchez J. M. et al., 1984] выявляется осмиофильно-плотная фибриллярная или ламеллярная структура немалиновых тел, сходная с Z-полосами (рис. 145, б). В местах их скопления миофибриллы находятся в состоянии дезорганизации или исчезают совсем («изъеденные молью» миофибриллы). Нитевидные образования, вероятно, возникают в результате деструкции протеинов миозинового типа, содержат тропмиозин В, рибонуклеопротеиды, высокоактивную тирозиназу.

Митохондриальные миопатии — врожденные заболевания мышц, обусловленные изменениями митохондрий. Проявляются слабостью и гипотонией мышц различных групп. При исследовании в световом микроскопе биоптатов из пораженных мышц определяется увеличение липидных включений в мышечных волокнах, иногда некроз единичных волокон, незначительное разрастание соединительной и жировой ткани. При электронномикроскопическом исследовании выявляют различные изменения митохондрий, другие органеллы интактны [Schotland D. L. et al., 1976; Ketelsen U. P. et al., 1978; Mauri E. et al., 1980]. В зависимости от характера изменений выделяют три основные формы миопатии, описанные ниже [Бадалян Л. О., Копьева Т. Н., 1981; Гехт Б. М., Ильина Н. А., 1982].

1. Мегакониальная миопатия, при которой митохондрии увеличены в размерах, причудливой формы, имеют плотно упакованные, разветвленные, часто концентрические кристы, содержат кристаллоидные включения, рассматриваемые некоторыми авторами как продукт деструкции мембран крист. Биохимически во фракции митохондрий определяется недостаточность митохондриального белка — цитохрома [Morgan-Hughes J. A. et al., 1977].

2. Плеокониальная миопатия, характеризующаяся увеличением количества митохондрий средней величины, содержащих множественные кристы и иногда круглые осмиофильные включения.

3. Гиперметаболическая миопатия, при которой в мышечных клетках наблюдается увеличение количества и размеров митохондрий, которые могут иметь разную структуру: с кристами тубулярного типа, с непрозрачными включениями, с плотными концентрически расположенными тяжами. Мышцы отличаются высокой активностью окислительно-восстановительных ферментов. У больных отмечают повышение основного обмена.

Встречаются случаи смешанной немалиново-митохондриальной миопатии [Kornfeld M., 1980].

Миопатия с накоплением липидов в саркоплазме — заболевание, встречающееся в виде доброкачественной и злокачественной форм.

Злокачественная форма у детей первых месяцев жизни характеризуется тяжелыми нарушениями сосания и глотания, затем возникают гипотония и слабость мышц, особенно шеи, плечевого пояса. Причиной смерти бывает аспирационная пневмония. Гистологически обнаруживают дистрофические и атрофические изменения мышечных волокон, электронно-микроскопически — отложение липидов между миофибриллами вблизи митохондрий [Hinkel G. K. et al., 1978; Pongratz D. et al., 1984]. Поражаются преимущественно волокна первого типа.

Миотубулярная (центронуклеарная) миопатия разделяется на миопатию новорожденных и ювенильную миопатию. Миотубулярная миопатия новорожденных проявляется с первых дней жизни распространенной слабостью и гипотонией мускулатуры с вовлечением в процесс наружных мышц глаза, лица, шеи. Заболевание носит семейный характер; наблюдаются аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и сцепленный с X-хромосомой типы наследования. Миопатия получила название по гистологической картине пораженных мышц. Гистологически обращают на себя внимание примитивные мышечные волокна, напоминающие эмбриональные мышечные трубки с центрально расположенными ядрами, вокруг которых отсутствуют фибриллы (миотубулы). Преобладают истонченные мышечные волокна первого типа; волокна второго типа — обычного вида или гипертрофированы. Гистохимически в центральной части волокон выявляется высокая активность окислительных ферментов и фосфорилазы, накопление гликогена [Peges M. et al., 1982]. При электронно-микроскопическом исследовании M. Dubois и соавт. (1983) отмечали в околоядерных участках уменьшение числа органелл. Причина миопатии неизвестна. Развитие заболевания связывают с отсутствием созревания и дифференцировки мышечной ткани, возможно, вследствие нарушения ее иннервации.

Миопатия с врожденной диспропорцией типов мышечных волокон характеризуется генерализованной слабостью и гипотонией мышц, включая дыхательную мускулатуру. При гистологическом исследовании выявляют уменьшение диаметра мышечных волокон первого типа, сохранение или увеличение диаметра волокон второго типа [Larbrisseau A. et al., 1980]. Иногда наблюдается увеличение диаметра волокон второго А типа и отсутствие волокон второго В типа.

Врожденная генерализованная мышечная гипоплазия (синдром Краббе) по существу представляет собой генерализованное недоразвитие скелетной мускулатуры, сопровождающееся резким уменьшением ее массы. Ребенок поздно начинает ходить, у него наблюдается выраженная общая слабость. В отдельных случаях отмечен семейный характер заболевания. Структура и функция мышечных волокон обычно не нарушены, но количество их уменьшено. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

Врожденная миотония (болезнь Томсена) проявляется замедленным расслаблением напряженной мышцы: вслед за активным напряжением мышца испытывает тоническое сокращение, которое продолжается более или менее длительное время и разрешается медленно (миотонический феномен). Впервые описана А. Ф. Thomsen в 1876 г. В 40% случаев доказан аутосомно-доминантный тип наследования заболевания [Magandian M. H. et al., 1976], имеются также указания на аутосомно-рецессивный тип наследования (врожденная миотония Томсена — Беккера). Патогенез неясен. Затруднение расслабления мышц объясняют изменением проницаемости клеточных мембран, нарушением обмена ионов хлора, натрия и калия. Первые симптомы заболевания обнаруживают в раннем детском возрасте, особенно отчетливыми они становятся в школьном возрасте. Вначале изменения ограничиваются мышцами лица (глаза, рот), позднее распространяются на всю мускулатуру; обычно наиболее тяжело поражаются мышцы кистей и пальцев рук, мышцы ног.

При выраженной форме заболевания мышцы увеличены в объеме, что придает ребенку атлетический вид. В биоптатах выявляется гипертрофия мышечных волокон, однако встречаются волокна нормальной толщины и истонченные. Наблюдается увеличение количества ядер с перемещением их в центральные отделы мышечных волокон. Саркоплазма некоторых волокон гомогенизирована, содержит вакуоли. Отмечается отсутствие мышечных волокон второго типа В [Chutogian A. M., Engel M., 1982, и др.]. При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживают расширение Z-полос миофибрилл, умеренную гипертрофию саркотубулярной системы, увеличение размеров и изменение формы митохондрий.

Миотоническая дистрофия — дистрофическая миотония, атрофическая миотония, болезнь Куршманна — Баттена — Штейнберга, характеризуется миотоническим феноменом в сочетании с миопатическими и эндокринными нарушениями. Первое описание заболевания принадлежит Г. И. Россолимо (1901). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью, выделяют также аутосомно-рецессивный вариант наследования. Клинические симптомы обычно впервые проявляются у взрослых, но могут быть обнаружены и у детей. В большей степени поражаются мышцы дистальных отделов конечностей, шеи и лица. В далекозашедших случаях наступает выраженная атрофия мускулатуры. Эндокринные нарушения проявляются атрофическими изменениями гонад, коры надпочечников, гипофиза, наличием аденом в щитовидной железе. В части случаев наблюдаются катаракты, изменения миокарда, гладких мышц, костей, нервной системы.

При микроскопическом исследовании обнаруживают боль-

шее, чем при врожденной миотонии, разнообразие толщины мышечных волокон, атрофические и дистрофические изменения их, увеличение числа ядер с расположением не только под сарколеммой, но и в центре волокон, умеренное разрастание соединительной и жировой ткани. Ультраструктурные изменения выражаются в расширении саркоплазматической сети, кольцевидной группировке миофибрилл под сарколеммой, деструкции миофибрилл, неодинаковой величине митохондрий. Изменяются главным образом волокна первого типа [Ильина Н. А., Копьева Т. Н., 1981; Божинов С., 1977].

ГЛАВА 10

БОЛЕЗНИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ВОЗРАСТНАЯ ИНВОЛЮЦИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Для правильной оценки изменений в вилочковой железе следует прежде всего различать возрастные изменения органа.

К моменту рождения у доношенных новорожденных вилочковая железа полностью сформирована. У умерших недоношенных и мертворожденных плодов 28—30 нед можно наблюдать незрелую структуру вилочковой железы, которая характеризуется наличием незрелых долек, имеющих вид пластов ретикулоэпителия, малозаселенных лимфоцитами. Кроме того, имеются дольки, умеренно заселенные лимфоцитами, с хорошо различимым камбиальным слоем ретикулоэпителия на периферии, расположенного на базальной мембране. Наряду с этим имеются зрелые дольки с хорошо различимым корковым и мозговым слоем. Эти изменения, характерные для незавершенного созревания вилочковой железы, весьма вариабельны и могут наблюдаться в более поздние периоды у плодов и младенцев при недоношенности и даже у доношенных новорожденных как свидетельство задержки созревания (см. рис. 151, а).

В постнатальном онтогенезе вилочковая железа претерпевает возрастную инволюцию, которая начинается с 5—8 лет жизни и завершается к пубертатному периоду. Процесс возрастной инволюции характеризуется развитием в железе жировой ткани, врастающей в ее дольки. Возрастная жировая трансформация вилочковой железы протекает синхронно с возрастной жировой трансформацией костного мозга длинных трубчатых костей. Несмотря на разрастание жировой ткани, в костном мозге и в вилочковой железе сохраняются стволовые клетки костного мозга и ретикулоэпителии вилочковой железы, которые при определенных патологических состояниях могут обуславливать пролиферативный процесс. Это сходство возрастных изменений вилочковой железы и костного мозга длинных трубчатых костей в постнатальном онтогенезе указывает на

общность регуляторных механизмов, обуславливающих оба процесса, и на тесную функциональную связь между лимфоидной тимической и костномозговой лимфоидной и миеломоноцитарной системами. Постнатальный онтогенез периферических лимфоидных органов заметно запаздывает по сравнению с морфогенезом вилочковой железы.

АКЦИДЕНТАЛЬНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

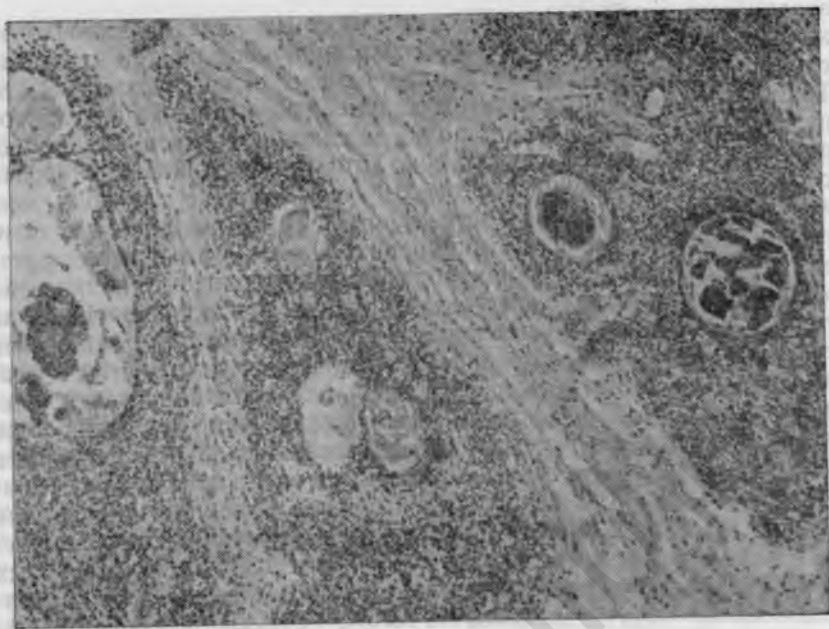
Из всех органов лимфоидной системы вилочковая железа выделяется чрезмерной лабильностью своей морфологической структуры в детском возрасте. Реактивные морфологические изменения в ней возникают легко и быстро и могут быть зафиксированы при жизни на рентгеновских снимках. Эти реактивные изменения органа были подмечены в начале века Гаммаром и названы им акцидентальной инволюцией (от лат. *accidentis* — случайность). Однако этот процесс в органе является далеко не случайным, а закономерным его ответом, имеющим стереотипный фазовый характер, отражающий функциональную активность структурных элементов вилочковой железы. Акцидентальная трансформация (АТ) возникает при различных стрессовых воздействиях, при голодании, рентгеновском облучении, под влиянием лекарственных, в частности гормональных и цитостатических, препаратов. Однако чаще всего она наблюдается при инфекционных заболеваниях, при гемобластозах и злокачественных опухолях у детей.

Основным структурным отличием АТ от возрастной инволюции является уменьшение долек вилочковой железы, а соответственно и массы органа за счет потери лимфоцитов корковой зоны с последующим коллапсом органа.

Условно изменения в вилочковой железе при АТ можно разделить на пять основных фаз, отражающих динамику процесса. Первая фаза соответствует пролиферации лимфобластов и макрофагов с появлением так называемой картины звездного неба в ответ на антигенную стимуляцию. Масса органа при этом увеличивается незначительно, что связано с быстрой сменой пролиферативного процесса, потерей лимфоцитов из корковой зоны [Ивановская Т. Е., Катасонова Л. П., 1986]. Вышеописанные изменения в вилочковой железе следует отличать от тимомегалии. Последняя характеризуется увеличением массы органа в 3—4 раза и более по сравнению с нормой. Вторая фаза характеризуется гнездной потерей лимфоцитов коркового слоя, налипанием их на макрофаги и последующим фагоцитозом. Нельзя исключить при этом потери лимфоцитов вследствие миграции их в общий ток кровообращения. Гнездное расположение лимфоцитов в корковом слое зависит не только от налипания их на макрофаги, но и от потери лимфоцитов, заселяющих верхние отделы вместилищ, образованных отростками

звездчатых эпителиальных ретикулярных клеток вилочковой железы. При этом лимфоциты, сохранившиеся на дне этих вместилищ, и создают впечатление их гнездного расположения. Третья фаза характеризуется дальнейшей потерей лимфоцитов из коркового слоя, что приводит к начинающемуся коллабированию ретикулярной сети долек. При этом возникает инверсия слоев — мозговое вещество оказывается богаче лимфоцитами, чем корковое, и поэтому при окраске гематоксилином и эозином выглядит темнее. Ретикулоэпителий заметно активизируется, что выражается в новообразовании большого количества мелких тимических телец (телец Гасселя), располагающихся не только в мозговом, но и в корковом слое. В просвете некоторых тимических телец можно видеть погибающие лимфоциты в стадии рекиса. В четвертой фазе коллапс долек нарастает, деление на корковый и мозговой слои становится неразличимым вследствие потери лимфоцитов в мозговом слое и дальнейшего коллапса коркового слоя. Тимические тельца сливаются, образуя крупные кистозно расширенные образования, содержащие бледно окрашенный белковый секрет с чешуйчатыми сферическими включениями и ядерный детрит. Содержание кистозных телец затем, вероятно, опорожняется в лимфатические капилляры и вымывается в лимфатические сосуды соединительнотканых перегородок и капсулы вилочковой железы [Ивановская Т. Е. и др., 1968]. Пятая фаза соответствует приобретенной атрофии органа. Дольки вилочковой железы резко коллабированные, иногда приобретают вид узких тяжей, соединительнотканые перегородки расширены, часто отечны. Лимфоцитов мало, дольки состоят преимущественно из ретикулоэпителия с вытянутыми гиперхромными ядрами (рис. 146). Тимические тельца в основном мелкие, их мало, содержимое их гомогенное, ярко окрашено эозином, они часто обызвествляются. Обызвествление телец является следствием потери способности к опорожнению их содержимого в лимфатические капилляры органа. Сгущение содержимого способствует выпадению солей кальция и петрификации. Таким образом, в тимических тельцах соответственно потере лимфоцитов и коллабированию долек происходят циклические изменения. Прекращение активного функционирования характеризуется отсутствием циклических изменений тимических телец. Тельца остаются мелкими, содержимое их не опорожняется, и они обызвествляются. Надо иметь в виду, что строгих морфологических границ между отдельными фазами процесса никогда не бывает. Поэтому часто можно наблюдать переход одной фазы в другую.

Приобретенная атрофия вилочковой железы имеет морфологическое сходство с возрастной инволюцией органа и свидетельствует о резком падении функциональной активности с угасанием лимфопоэза и секреторной функции тимического ретикулоэпителия. Динамика фазовых изменений при АТ (вплоть до развития фазы приобретенной атрофии) у детей



146. Атрофия вилочковой железы в результате акцидентальной трансформации. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$.

связана с характером антигенного воздействия и с длительностью течения того или иного заболевания [Ивановская Т. Е., 1983]. Как показывают наблюдения авторов, фаза атрофии чаще бывает при тяжелых бактериальных или вирусно-бактериальных заболеваниях, сопровождающихся нагноительными процессами, или при злокачественных опухолях с выраженным тканевым распадом и метастазированием [Калинин В. С., 1986].

Приобретенную атрофию вилочковой железы, как исход АТ следует морфологически дифференцировать не только от возрастной инволюции органа, но и от врожденной гипоплазии и дисплазии органа. Существенным отличием АТ является обратимость процесса, так как орган обладает высокой регенераторной способностью.

Варианты фазовых изменений АТ тесно связаны с длительностью и силой антигенного или стрессового влияния и со степенью зрелости самого органа. Наши наблюдения показали, что у детей с незрелой вилочковой железой АТ протекает атипично, без выраженного коллапса долек, тем не менее с отчетливой активацией ретикулоэпителия железы и новообразованием тимических телц. Все это необходимо иметь в виду при дифференцировании АТ, приобретенной атрофии вилочковой железы от дисплазии и гипоплазии органа.

Врожденные иммунодефицитные синдромы (ВИДС) представляют собой крайнюю степень повреждения того или иного звена иммунной системы. В настоящее время описаны многочисленные менее тяжелые варианты этих заболеваний с частичным снижением активности того или иного звена иммунитета, классификация которых затруднительна (неклассифицируемые ВИДС, класс № 17 а и б по ВОЗ, 1978). Тяжелые варианты ВИДС встречаются относительно редко. По нашим наблюдениям, частота их составляет 2,5 случая на 1000 вскрытий детей, новорожденных и мертворожденных. Большинство тяжелых ВИДС являются наследственными. Наследуются они чаще всего по аутосомно-рецессивному типу, некоторые из них сцеплены с X-хромосомой. Кроме наследственных форм, встречаются спорадические случаи [Stichm R., Fulginiti V., 1980]. Высказывается мнение, что они могут быть следствием воздействия факторов внешней среды на лимфоидную систему зародыша.

Патогенез ВИДС может зависеть от повреждения того или иного анатомического субстрата, осуществляющего иммунный ответ, — так называемая анатомическая теория патогенеза ВИДС [Peterson R. et al., 1965]. Однако по этой теории не всегда удается классифицировать тот или иной иммунный дефект, так как он может зависеть не столько от органного дефекта, сколько от дефекта отдельных клонов лимфоидных клеток. Так ВИДС клеточного звена иммунитета могут быть связаны с нарушением иммунорегуляторных процессов дифференцировки Т-клеток, с нарушением функциональной активности хелперных и супрессорных Т-лимфоцитов, с продукцией антител к Т-клеткам [Waldman T. A., Brodes S., 1979]. ВИДС гуморального звена иммунитета в свою очередь могут быть обусловлены нарушением дифференцировки В-клеток, активацией Т-клеток с цитотоксической активностью, с активацией Т-супрессоров, с наличием антител к иммуноглобулинам [Schwartz S. A., 1980; Roper F. S. et al., 1983]. При комбинированных ВИДС могут быть затронуты один или несколько из перечисленных факторов сочетанного поражения Т- и В-систем иммунитета. Кроме того, в патогенезе некоторых вариантов комбинированных ВИДС показана ведущая роль ферментов, обеспечивающих нормальное функционирование иммунной системы [Mitchel B. S., Kelly W. N., 1980; Muller G., 1985].

Основными проявлениями ВИДС являются: 1) инфекционные заболевания в основном систем и органов, соприкасающихся с внешней средой; 2) опухолевые заболевания, преимущественно лимфоидной системы; 3) аутоиммунные расстройства типа системной красной волчанки, ревматоидного артрита, гемолитической аутоиммунной анемии и др.

Инфекционные заболевания при ВИДС отличаются особой тяжестью и длительностью течения, развитием необычных

осложнений. В этиологии инфекционных процессов основная роль, как правило, принадлежит микроорганизмам с низкой патогенностью. При дефекте клеточного звена иммунитета инфекционные заболевания обусловлены в основном грибами, вирусами и грамотрицательной флорой, при дефекте гуморального иммунитета — грамположительными бактериями. Прогноз ВИДС неблагоприятный. Дети умирают в первые месяцы или первые годы жизни.

Патологоанатомически — масса вилочковой железы уменьшена в 5—10 раз или увеличена в 3—4 раза и выше, что является одним из основных критериев ВИДС. По нашим исследованиям, при ВИДС, как правило, имеет место нарушение развития вилочковой железы в виде дисплазии, гипоплазии или тимомегалии [Ивановская Т. Е., Катасонова Л. П., 1986].

Под термином «дисплазия» принято понимать нарушение формирования составных тканевых элементов вилочковой железы, имея в виду отсутствие или выраженное недоразвитие ретикулоэпителия, отсутствие (частичное или полное) заселения тимических долек лимфоцитами.

Под термином гипоплазия принято понимать наличие всех структурных элементов вилочковой железы (ретикулоэпителия, лимфоцитов), однако с отсутствием потенции к их дальнейшему возрастному развитию, что сочетается, как правило, с уменьшением объема и массы органа.

В периферических органах иммуногенеза отмечается недоразвитие Т- и В-зависимых зон. Инфекционные очаги в органах и тканях отличаются особой тяжестью изменений и часто обусловлены смешанной или условно-патогенной флорой [Ивановская Т. Е., 1983].

В изложении частных форм ВИДС мы следуем классификации ВОЗ (1978) с небольшими отклонениями в связи с собственными представлениями, базирующимися на основе изучения морфологии ВИДС.

Комбинированные врожденные иммунодефицитные синдромы

Ретикулярная дисгенезия характеризуется дефицитом всего лимфоцитарного (Т и В) и миелоцитарного ростков, что сопровождается отсутствием специфического и неспецифического иммунитета. Очень редко встречающееся заболевание, описанное впервые О. De Vaal, V. Seynhaeve в 1964 г., К. Naas и соавт. в 1977 г. Предполагают, что заболевание наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу. Патогенез неизвестен. Вероятно имеется дефицит клетки-предшественницы всего белого ростка. Клинические симптомы: рвота, понос. Инфекционные процессы наблюдаются с первых дней жизни. В крови во всех случаях отмечается выраженная лимфо- и лейкопения. Количество эритроцитов, тромбоцитов и содержание гемоглобина либо в норме,

либо несколько снижено. Течение инфекционного процесса молниеносное, быстро приводящее к смерти. Вилочковая железа диспластична, лимфоциты отсутствуют, тимические тельца не формируются, дольки органа имеют железистый вид. В периферических органах иммуногенеза отмечается резкое снижение содержания лимфоцитов. В костном мозге — отсутствие моноцито- и гранулоцитопоза, он представлен ретикулярными стромальными клетками, мегакариоцитами и клетками красного ростка. В инфекционных очагах имеются некротические изменения (некротические пневмонии, энтероколиты и др.).

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (швейцарский тип иммунного дефицита, лимфопеническая агаммаглобулинемия, тимическая алимфоплазия, врожденная тимическая дисплазия) характеризуется дефектом клеточного и гуморального иммунитета. Впервые описан Glanzmann, P. Riniker в 1950 г. в Швейцарии под названием «essential lymphocytophtisis» у двух братьев. Н. Cottier в 1957 г. описал изменения в вилочковой железе при этом синдроме — отсутствие тимических телец. S. Goseye (1983) также указывает на отсутствие тимических телец, кортико-медуллярной дифференцировки, малое количество лимфоцитов в дольках. Агаммаглобулинемия была обнаружена у этих больных в 1958 г. и заболевание получило название «швейцарского типа агаммаглобулинемии» [Hittig W. H. et al., 1968]. Синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Однако встречаются спорадически возникающие случаи. Так, указывается на развитие такого врожденного иммунодефицита вследствие трансплацентарного проникновения материнских лимфоцитов, что приводит к развитию реакции трансплантат против хозяина с повреждением иммунной системы плода материнскими лимфоцитами. Патогенез неясен. Считается, что имеет место дефект клетки-предшественницы лимфоидного ростка. Лимфопения и лейкопения непостоянны. Основными симптомами являются инфекционные заболевания, развивающиеся в первые месяцы жизни. Поражаются кожа, дыхательные пути и легкие, желудочно-кишечный тракт, часто развивается сепсис. Почти у всех больных наблюдаются поносы, общее истощение. При посевах возбудитель не удается идентифицировать. После прививок БЦЖ или оспопрививания возможно развитие генерализованной вакцинальной реакции. Инфекционные процессы, как правило, бывают обусловлены смешанной, чаще маловирулентной флорой и носят генерализованный характер, они начинают проявляться с первых 2—3 мес жизни и приводят к летальному исходу в 6—8-месячном возрасте.

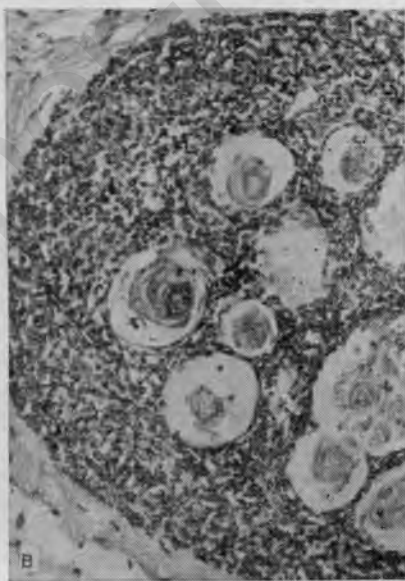
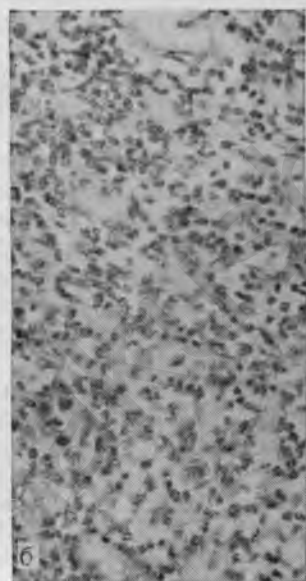
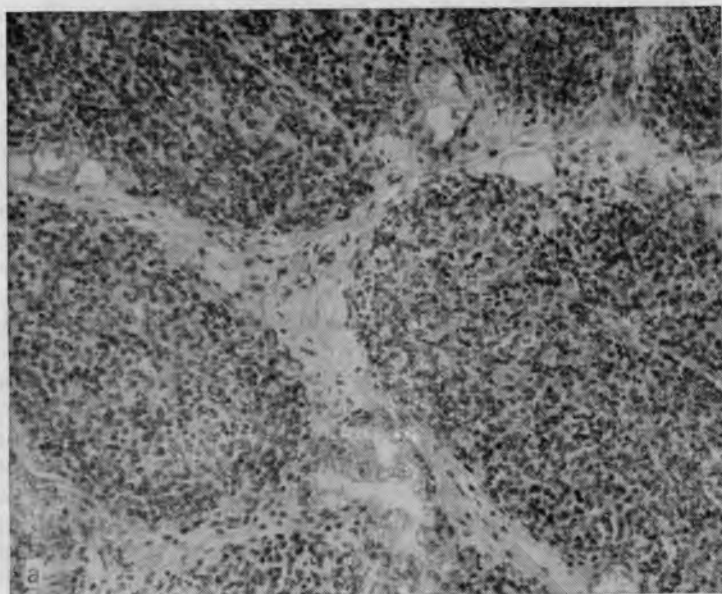
Патологоанатомически кожные поражения носят характер множественных некрозов с воспалительной инфильтрацией, являющихся источником кожного сепсиса. Описаны дерматит в виде эритродермии типа Лейнера, эксфолиативная эритродермия типа Риттера, кроме того, встречаются случаи с изменениями кожи, напоминающие таковые при гистиоцитозе X.

Мы наблюдали 2 сестер с комбинированным иммунодефицитом, умерших в возрасте 2,5 и 3 мес. У одной из них кожные изменения носили характер эритродермии Лейнера, у другой наблюдались некрозы с воспалительной реакцией и кожный сепсис, обусловленный смешанной грамотрицательной флорой.

Отмечается, как правило, некротический характер бронхопневмонии. Часто встречается гнойный менингит. В большинстве случаев бактериальная инфекция сочетается с вирусной — генерализованной ветряной оспой, коревой гигантоклеточной пневмонией, генерализованной цитомегалией, аденовирусной инфекцией с поражением конъюнктивы и легких, а также — с поражениями различными грибами. Наблюдаются случаи пневмоцистоза легких, при этом плазматические клетки в легких отсутствуют. Кроме инфекционных процессов, описывается сочетание тяжелого комбинированного иммунного дефицита с лимфомами, гемолитико-уремическим синдромом, гемолитической аутоиммунной анемией, муковисцидозом и гипотиреозидизмом.

Исследование органов иммунной системы свидетельствует о глобких нарушениях гуморального и клеточного иммунитета. Дольки вилочковой железы состоят из ретикулярной (мезенхимальной) стромы, ретикулоэпителий недоразвит, тимические тельца или отсутствуют полностью, или единичные, мелкие. Лимфоцитов крайне мало, деление на корковый и мозговой слои соответственно не определяется. Коллапса долек не бывает (рис. 147, а). Лимфоидная ткань всюду в состоянии выраженной гипоплазии — фолликулы не развиты, зональность в лимфатических узлах не различима, ткань узлов представлена ретикулярной стромой, миелоидными элементами и лимфоцитами в очень небольшом количестве, расположенными беспорядочно (рис. 147, б). Имеется выраженный дефицит зрелых лимфоцитов. Электронно-микроскопически удается обнаружить наличие незрелых лимфоцитов, сходных с лимфобластами. Плазматические клетки отсутствуют. Такие же изменения обнаруживаются в селезенке и других органах лимфоидной системы. Масса всех ее органов, как правило, уменьшена в 5—10 раз. Таким образом, тяжелый комбинированный тип иммунного дефекта характеризуется резко выраженной дисплазией вилочковой железы и гипоплазией периферической лимфоидной ткани.

Встречается вариант тяжелого комбинированного иммунодефицита, обусловленного недостаточностью фермента — аденозиндезаминазы, отличающийся от швейцарского типа механизмом развития заболевания. В патогенезе этого варианта иммунодефицита основную роль играет наследственный (аутосомно-рецессивный тип наследования) дефект аденозиндезаминазы, участвующий в обмене пуринов, необходимых для процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов [Magone G. et al., 1980; Shore A. et al., 1981]. При синдроме отсутствуют лимфоидные клетки-предшественницы или ранние ста-



147. Тяжелый комбинированный иммунодефицит.

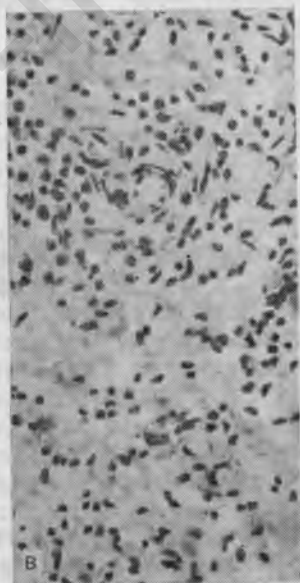
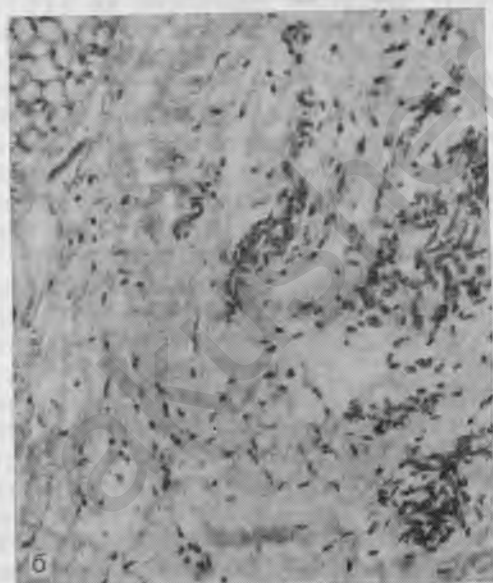
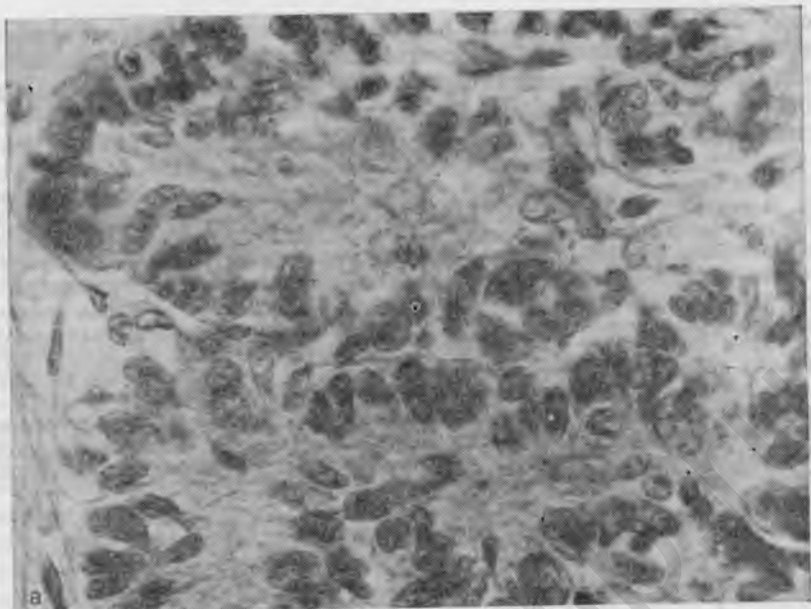
а — дисплазия вилочковой железы: отсутствие тимических телец, скудное количество лимфоцитов (окраска гематоксилином и эозином, $\times 260$); б — лимфатический узел гипоплазирован, представлен ретикулярной стромой, фолликулы отсутствуют, зональность не различима (окраска гематоксилином и эозином, $\times 160$); в — вариант комбинированного иммунодефицита с отсутствием лимфоцитов и крупными тимическими тельцами (окраска гематоксилином и эозином, $\times 160$).

дии Т-лимфоцитов. Синдром в некоторых случаях комбинируется с нарушениями формирования хрящевой ткани. Течение и прогноз при этом комбинированном иммунном дефиците неблагоприятный, как и при швейцарском типе.

Патологоанатомически — масса вилочковой железы значительно ниже нормы. Дольки органа представлены ретикулоэпителием, формирующим крупные кистозно расширенные тимические тельца (рис. 147, в). Однако тимические тельца не претерпевают фазовых изменений, характерных для АТ, коллапса долек не бывает. Количество лимфоцитов в коре и в мозговом веществе чрезвычайно скудное, поэтому слои долек не различимы, так же как и при швейцарском типе. В периферических лимфоидных органах — гипоплазия лимфоидной ткани.

Тяжелый комбинированный иммунодефицит с наличием В-лимфоцитов (синдром Незелофа, алимфоцитоз) характеризуется выраженным клеточным иммунным дефектом с лимфопенией и дисплазией вилочковой железы при почти нормальном содержании иммуноглобулинов. Его считают одним из вариантов швейцарского типа. Впервые синдром описан Nezelof и соавт. в 1964 г. у 14-месячного мальчика с тяжело текущими инфекционными процессами, лимфопенией, но нормальным уровнем иммуноглобулинов в крови. Наследуется синдром по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой. Имеется патогенетическая связь с дефектом ранних форм Т- и В-клеток, т. е. дефект в развитии вилочковой железы приводит, очевидно, к дефекту ранних форм Т-клеток, что в свою очередь вызывает инактивацию В-клеток и плазматических клеток [Smith S. D. et al., 1980]. При этом не всегда наблюдается нормальное количество иммуноглобулинов, имеет место его уменьшение со снижением способности продуцировать специфические антитела. Иногда такое уменьшение количества иммуноглобулинов носит избирательный характер. Клинически при этом дефиците отмечается большая продолжительность жизни детей, чем при швейцарском. Средняя продолжительность жизни составляет 1—2 года. Описываются случаи более продолжительной жизни (5—9 лет). Инфекционные заболевания — такого же характера, как и при швейцарском типе: сепсис, вызванный грамотрицательными бактериями, пневмонии, кандидоз, генерализованная ветряная оспа, аденовирусная инфекция, коревая пневмония, генерализованная вакцинальная реакция, например на БЦЖ и простой герпес [Ивановская Т. Е. и др., 1986; Gostisa A. et al., 1984]. Дети отстают в развитии.

Патологоанатомически масса вилочковой железы уменьшена. В ней отмечается дисплазия с образованием железистых структур, полным отсутствием тимических телец и резким уменьшением количества лимфоцитов (рис. 148, а). Имеются данные о резком уменьшении в вилочковой железе количества лимфоцитов с поверхностными маркерами зрелых Т-лимфоцитов [Haunes V. F. et al., 1983]. В лимфатических узлах и селе-



148. Комбинированные врожденные иммунодефициты.

а — тяжелый комбинированный иммунодефицит с наличием В лимфоцитов (синдром Незелофа); дисплазия вилочковой железы с образованием железистых структур, полным отсутствием тимических телец и единичными лимфоцитами (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); б — агенезия вилочковой железы — синдром Ди Джорджи (препараты А. Ф. Сорокина); на месте вилочковой железы волокнистая соединительная ткань и сосуды (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$); в — синдром Ди Джорджи; отчетливое опустошение периартериальной Т-зависимой зоны в лимфатическом фолликуле селезенки (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$).

зенке отмечается резкое понижение уровня лимфоцитов, особенно в Т-зависимых зонах. Однако плазмобласты и плазматические клетки встречаются. В костном мозге обнаруживается до 30% плазматических клеток.

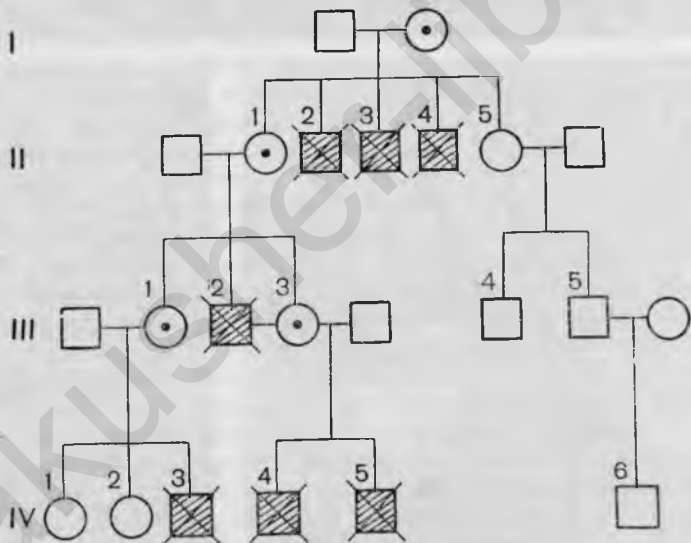
В качестве примера приведем наше наблюдение.

Мальчик в возрасте 3 мес, от 2-й беременности, вторых срочных родов. В возрасте 2 мес 7 дней — гипертермия, катаральные явления в зеве, на 11-й день болезни желтуха, увеличение печени, на слизистой оболочке полости рта массивные пленчатые наложения (кандидоз), моча темная, стул окрашен, в крови — гипербилирубинемия, повышение показателей печеночных проб. Родословная этой семьи представлена на схеме. Родной брат пробанда умер от вирусного гепатита в возрасте 5 нед, двоюродный брат и родной дядя умерли в грудном возрасте от туберкулеза, трое сыновей прабабки пробанда также умерли в детском возрасте, однако причины смерти и точный возраст умерших не выяснены.

Патологоанатомический диагноз: тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдром Незелофа; генерализованная герпетическая инфекция. Продуктивно-некротический гепатит, продуктивно-некротический энцефалит; кандидозный стоматит и эзофагит.

Схема

Родословная мальчика с синдромом Незелофа



Иммунодефицит с экземой и тромбоцитопенией (синдром Вискотта — Олдрича) представляет собой синдром, характеризующийся прогрессирующим нарушением Т- и В-звеньев иммунитета, неспособностью к образованию антител к антигенам, содержащим полисахариды, тромбоцитопенией, экземой и повторными инфекциями. Синдром впервые описан в 1937 г. Wiskott и в 1954 г. Aldrich. Наследование по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой. Патогенез неясен. Установлена неспособность к распознаванию полисахаридных антигенов,

в связи с чем предполагают, что нормально сформированная лимфоидная ткань повреждается вторично вследствие повторных инфекционных заболеваний, и иммунный дефицит с возрастом усиливается [Турнер К.-Д., 1979]. Предполагают, что синдром Вискотта — Олдрича связан с аномалией гликопротеидов на поверхности лимфоцитов и тромбоцитов [Rosen F. S., 1983]. Характерны геморрагический синдром, сыпь, появляющиеся в возрасте нескольких месяцев и повторные инфекционные заболевания (вирусные и бактериальные) — чаще отит и пневмония. Кровоточивость связана с тромбоцитопенией и тромбоцитопатией. Инфекционные заболевания сопровождаются усилением тромбоцитопении и кровоизлияниями. В более старшем возрасте может наблюдаться повторное инфицирование *herpes simplex*, принимающее иногда тяжелый характер с летальным исходом. Из других инфекций отмечаются цитомегалия и пневмоцистная пневмония. Часто наблюдается аллергия к пищевым и другим аллергенам. О нарушении клеточного иммунитета свидетельствуют угнетение бласттрансформации лимфоцитов на фитогемагглютинин, аллогенные клетки, отрицательный ответ при кожных реакциях гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на различные антигены. Наблюдается нарастающее с возрастом снижение количества IgM и повышение уровней IgA и IgE. Имеются данные о снижении хемотаксической активности лейкоцитов. Уровни комплемента и интерферона в норме. В периферической крови отмечается эозинофилия, лимфопения и как следствие кровоточивости анемия. Степень тромбоцитопении варьирует. Прогноз неблагоприятный. Больные умирают в детском возрасте (чаще до 3,5 лет) в результате кровотечений или инфекционных заболеваний.

Патологоанатомически вилочковая железа гипоплазирована, масса ее уменьшена. Изменения в лимфатических узлах зависят от возраста больного. У маленьких детей отмечается лишь слабая степень истощения Т-зависимой зоны на фоне нормальной структуры фолликулов. У более старших детей выявляется отчетливая картина истощения Т- и В-зависимых зон, фолликулы отсутствуют. Подобные изменения наблюдаются в селезенке, групповых и солитарных лимфатических фолликулах кишечника. Однако, по другим данным, фолликулы в кишечнике в норме. В костном мозге — уменьшение количества мегакариоцитов и аномальность ультраструктуры этих клеток. В легких — хроническая пневмония. Выражен геморрагический диатез. Характерны кровоизлияния в кожу, желудочно-кишечный тракт, головной мозг и его оболочки. Описываются множественные субпериостальные гематомы. Проявления экземы локализуются в области локтевых, паховых и подколенных складок.

Мы наблюдали у мальчика в возрасте 1 года 10 мес некротическую пневмонию с выраженным геморрагическим синдромом и тромбоцитопенией. Особенность кожных проявлений в отличие от типичных экзематозных поражений проявлялась в

распространенном гипермеланозе в виде крупных пигментных пятен на коже головы, туловища и конечностей.

Иммунодефицит с ахондроплазией — наследственный иммунный дефицит, сочетающийся с карликовостью и характеризующийся короткими конечностями. Иммунный дефицит может выражаться тремя типами: 1) дефектом клеточного иммунитета в комбинации с дефектом синтеза антител; 2) дефектом только клеточного иммунитета; 3) дефектом только синтеза антител. При первых двух типах дефицита карликовость с короткими конечностями сочетается также с гипоплазией ногтей и волос. Впервые этот иммунный дефицит описан в 1964 г. V. A. MacKusick и соавт. Считают, что иммунный дефицит наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Теории, объясняющей патогенетическую связь гипоплазии хрящей, ногтей и волос и иммунного дефицита, нет. Косвенным указанием на существующую коррелятивную связь между отсутствием клеток-предшественников Т- и В-лимфоцитов и ростом костей конечностей в длину могут служить экспериментальные данные. При воздействии имурана (иммунодепрессанта) на развивающиеся эмбрионы крыс в потомстве обнаруживается порок развития длинных трубчатых костей конечностей [Жукене Я. В., 1976]. Причины этой коррелятивной связи пока не установлены.

Иммунные дефекты связаны, вероятно, в комбинированных случаях (первый вариант) с отсутствием клеток-предшественников Т- и В-лимфоцитов. При втором и третьем вариантах — с дефектом клеток-предшественников Т- и В-лимфоцитов соответственно. С рождения определяется характерное укорочение конечностей, голова нормальной величины и формы, короткие пальцы рук с короткими ногтями, волосы на голове, бровях светлые, очень тонкие, ресницы редкие. Отмечается разболтанность коленных и локтевых суставов. В дальнейшем со стороны кожи отмечается легкая раздражимость и покраснение в области складок на затылке и конечностях. С возрастом наблюдается облысение. Имеет место сочетание с целиакией и мегаколон. Наблюдаются повторные синусопульмональные инфекции. Основную опасность представляет ветряная оспа, которая протекает тяжело, с генерализацией и часто приводит к летальному исходу. Может наблюдаться генерализованная вакцинальная реакция при введении вакцины БЦЖ. Характерной является относительная лимфопения, иногда наблюдается нейтропения. Дефект гуморальных антител бывает особенно отчетливо выражен по отношению к вирусу ветряной оспы. Количество иммуноглобулинов в норме или увеличено. Больные доживают до 42—58 лет. Продолжительность жизни зависит от степени и характера иммунного дефицита.

Описаний патоморфологических изменений вилочковой железы в литературе мы не встретили. Изменения в лимфоидной ткани зависят от варианта дефекта иммунной системы. В обла-

сти метафизов длинных трубчатых костей обнаруживаются неравномерные очаги склероза, кисты и шиповидные выросты. В хрящевой ткани — изменения хрящевых клеток и нерегулярность расположения хрящевых колонок; волосы уменьшены в диаметре с недоразвитием пигментных клеток. При мегаколоне отсутствуют ганглиозные клетки в интрамуральных нервных ганглиях кишки — аганглионарная мегаколон. Смерть в детском возрасте обусловлена чаще всего тяжело протекающей генерализованной ветряной оспой.

Клеточные врожденные иммунодефициты

Агенезия или гипоплазия вилочковой железы (синдром Ди-Джорджи, синдром глоточного кармана) — врожденный избирательный дефицит клеточного иммунитета, характеризующийся агенезией или резкой гипоплазией вилочковой железы и околощитовидных желез, дуги аорты, гипертелоризмом, гипогнатизмом, антимоноголоидным разрезом глаз, дефектом формирования ушных раковин. Ди-Джорджи впервые в 1965 г. описал 4 больных с врожденным гипопаратиреоидизмом, агенезией вилочковой железы и инфекционными заболеваниями. Этиология синдрома не выяснена, наследование не прослеживается. В настоящее время предполагается аутосомно-доминантный тип наследования [Rohn R. et al., 1984]. Ди-Джорджи отметил, что во всех описанных им случаях матери были старше 30 лет. Известно, что поздний возраст родителей способствует самопроизвольным мутациям. Высказывается взгляд, что патогенез связан с агентом внешней среды, действующим повреждающе в критический период формирования из III—IV жаберных карманов околощитовидных желез, вилочковой железы, отчасти дуги аорты и других образований. Этот период соответствует 6—8 нед развития эмбриона, поэтому синдром является эмбриопатией с неустановленной этиологией.

При синдроме наблюдается гипокальциемия с приступами тетании в первые часы жизни. Если дети переживают период новорожденности, у них отмечаются хронические риниты, кандидоз полости рта, поносы, хронические пневмонии, пневмоцистоз легких. Дети отстают в общем физическом развитии. Смерть может наступить внезапно в первые два года жизни. Количество кальция в крови снижено, уровень фосфора повышен. Реакция отторжения гетеротрансплантата не происходит, реакция гиперчувствительности замедленного типа не осуществляется. Образование антител и продукции иммуноглобулинов в норме или снижено. Количество лимфоцитов в периферической крови в норме. Сывороточная щелочная фосфатаза в пределах нормы, количество паратгормона резко снижено. Подсадка вилочковой железы плода дает хороший, но кратковременный лечебный эффект, после чего требуется реимплантация железы.

Характерны гипертелоризм, антимоноголоидный разрез глаз, маленький рот, микрогнатия, низко поставленные ушные раковины, иногда наблюдается расщепление язычка, атрезия пищевода, гипотиреозидизм. Мы наблюдали праводеленность аорты с тетрадой Фалло, пороки развития почек (гипоплазия) и мочеточников. Описываются пороки развития полых вен [Nezelof C. et al., 1975].

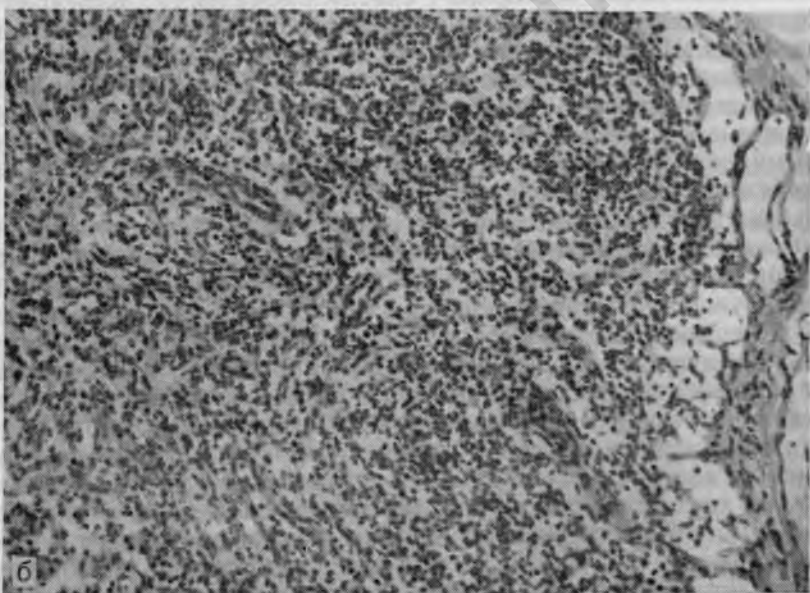
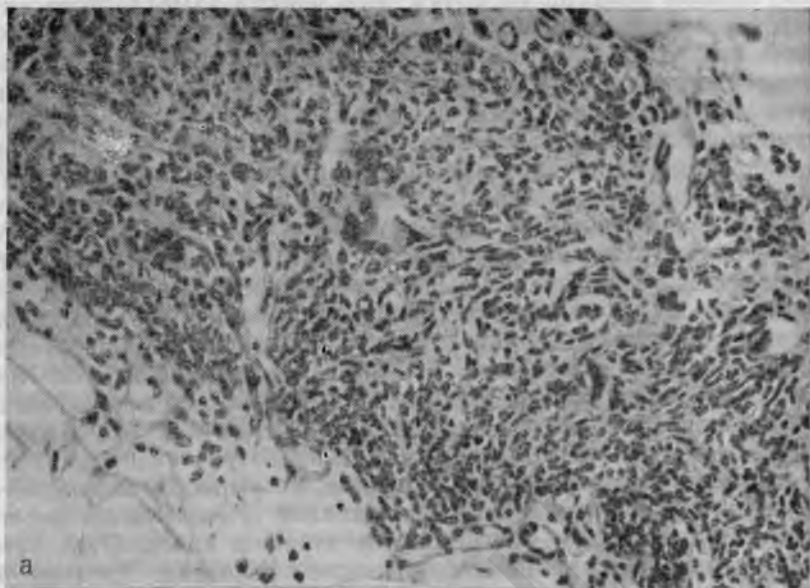
Патологоанатомически при полной агенезии вилочковой железы на месте ее долек обнаруживается волокнистая соединительная ткань или жировая клетчатка (рис. 148, б). Иногда может иметь место эктопия резко гиперплазированной вилочковой железы. Со стороны лимфоидной системы имеется отчетливое опустошение паракортикальных зон лимфатических узлов и периартериальных зон селезенки (рис. 148, в). Лимфатические фолликулы с выраженными светлыми центрами, групповые и солитарные лимфатические фолликулы кишечника также с выраженными светлыми центрами. Продукция плазматических клеток в костном мозге, в кортикальной зоне и в герминативных центрах лимфатических узлов, в селезенке, в лимфатических фолликулах кишечника нормальная. Околощитовидные железы не обнаруживаются. Описаны нефрокальциноз, вторичные изменения нейронов ЦНС в результате перенесенных приступов тетании в период новорожденности. Наблюдаются процессы, обусловленные чаще сочетанной вирусно-бактериальной (грамотрицательной, условно-патогенной) флорой (некротическая пневмония, колит, пиодермия, сепсис, пиелонефрит). Дети умирают либо в результате врожденных пороков развития, либо вследствие тяжелых инфекционных заболеваний.

Иммунодефицитный синдром с атаксией — телеангиэктазией (синдром Луи-Бар) — наследственный врожденный дефицит клеточного и отчасти гуморального иммунитета в сочетании с прогрессирующей мозжечковой атаксией и окулобульбарными телеангиэктазиями.

Синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу. R. Peterson и соавт. (1966) высказывали точку зрения, что дефицит вилочковой железы, телеангиэктазии и гипоплазия гонад зависят от дефекта мезодермально-мезенхимального зачатка в период эмбриогенеза. Однако против такого мнения свидетельствует вовлечение в процесс ЦНС. Существует точка зрения, что прогрессирующее поражение ЦНС и эндокринных органов обусловлено аутоиммунными процессами, развивающимися в результате дефекта вилочковой железы. W. H. Hittig (1975) обнаруживал в крови многих больных аутоантитела. В настоящее время считают, что имеется патогенетическая связь синдрома с нарушением функции тимического ретикулоэпителлия. Иммунные нарушения зависят от дефекта конечной дифференцировки Т-клеток. Клинические признаки атаксии-телеангиэктазии характеризуются дефицитом клеточного иммунитета, который, по данным W. H. Hittig (1975), у 60% больных проявляется

отсутствием реакции гиперчувствительности замедленного типа и у большинства больных — дефектом лимфоцитов периферической крови, определяемым реакцией с фитогемагглютинидами и специфическими антигенами *in vitro*. У большинства больных отмечается дефицит IgA, в некоторых случаях описывается, наоборот, увеличение их количества с одновременным снижением уровня IgG с избирательным дефицитом субклассов IgG₂ и IgG₄ [Heiner D. C., 1984]. Встречаются также другие варианты дисгаммаглобиминемии. Кроме того, по данным Ю. М. Лопухина, имеют место низкий уровень α -фетопротеина в крови, лимфопения и эозинофилия. Неврологические симптомы болезни variabelны, у большинства больных, однако, атаксия развивается с детского возраста в виде нарушений походки, что выявляется обычно до 4 лет жизни. Постепенно атаксия прогрессирует, развивается вторичная мышечная атрофия. Телеангиэктазии наблюдаются в первый год жизни, иногда позже, на бульбарной конъюнктиве, а затем и на других участках. Больные переживают пубертатный период, но у них не наблюдается развития вторичных половых признаков. Менструации нерегулярны, у мальчиков прогрессирует атрофия яичек. Отмечается выраженное отставание в физическом развитии. Картину болезни дополняют повторные синопульмональные инфекции и хронический пиелонефрит. Продолжительность заболевания различна. Иногда больные живут до 39—41 года.

Патологоанатомически в вилочковой железе определяются явления дисплазии. Дольки представлены очень мелкими островками тимической ткани без тимических телец или с единичными образованиями, несколько напоминающими их. Кроме того, в ретикулоэпителии наблюдается появление клеток с крупными гиперхромными ядрами (рис. 149, а). Такие изменения мы отмечали в 2 случаях с атаксией-телеангиэктазией: у девочки 10 лет и у женщины 24 лет. Со стороны лимфоидной ткани обнаруживается значительная гипоплазия преимущественно Т-зависимых зон лимфатических узлов (рис. 149, б) и селезенки. Солитарные и групповые лимфатические фолликулы желудочно-кишечного тракта недостаточно сформированы, с явлениями атрофии. В мозжечке — выраженная атрофия полушарий с расширением полоски IV желудочка. Микроскопически — тяжелые дистрофические изменения, вплоть до полного исчезновения клеток ганглиозного и зернистого слоев. Подобные изменения отмечаются в нейронах передних рогов спинного мозга с демиелинизацией задних столбов и в подбугорной области. Наблюдается вторичная атрофия поперечнополосатой мускулатуры. В печени — очаговые некрозы и диффузная жировая инфильтрация с плазмоцитарной клеточной реакцией по портальному тракту. В почках часто встречаются явления хронического пиелонефрита, в легких — диффузные бронхоэктазы с абсцессами в сочетании с пневмосклерозом. Наблюдается атрофия яичек и яичников. В передней доле гипофиза — дистрофические



149. Иммунодефицит с атаксией-телеангиэктазией (синдром Луи-Бар).

а — дисплазия вилочковой железы, отсутствие тимических телец, наличие крупных клеток с гиперхромными ядрами (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); б — значительная гипоплазия лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$).

изменения ацидофильных клеток. Очень характерно сочетание атаксии-телеангиэктазии с развитием злокачественных опухолей. Часто встречаются злокачественные лимфомы, лимфогранулематоз, лейкозы, а также медуллобластомы, аденокарциномы, дизгерминомы.

Мы наблюдали злокачественную лимфому забрюшинных лимфатических узлов с широкой генерализацией процесса, опухоловой инфильтрацией ткани вилочковой железы у девочки в возрасте 10 лет.

Больные умирают в результате хронических заболеваний при явлениях общего истощения и выраженного инфантилизма или от злокачественных опухолей, чаще типа гемобластозов.

Дефициты гуморального иммунитета

Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (синдром Брутона) характеризуется резким снижением уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови, клетки плазматического ряда не образуются, реакции клеточного иммунитета полностью сохранены. Заболевание наследственное, связано с изменениями в X-хромосоме. Болеют преимущественно мальчики. В семьях заболевание проявляется в половине случаев. Возможны спонтанные мутации, наследственность в таких случаях не прослеживается. Патогенез не выяснен, полагают, что отсутствуют предшественники В-лимфоцитов, или имеет место повышение супрессивного действия Т-лимфоцитов [Miller M. E., 1980]. Бурсасктомированные цыплята — экспериментальная модель этого заболевания. Клеточный иммунитет не нарушен. Характерны бактериальные инфекции, развивающиеся в раннем возрасте, либо до 1 года жизни, либо после 4—5 лет. Отмечаются повторные пневмонии с бронхоэктазами, отиты, менингит, сепсис, возбудителями которых являются грамположительные кокки. Вакцинация и вирусные инфекции протекают без особенностей. Диагностическое значение имеют лабораторные данные (резкое снижение уровня IgG, отсутствие IgA и IgM). Антитела при иммунизации не образуются. Лимфопении не наблюдается [Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е., 1977].

Патологоанатомически в вилочковой железе отмечаются явления несвоевременного жирового метаморфоза с накоплением жира в клетках корковой зоны долек у детей даже в первые 6—7 мес жизни (рис. 150, а). Типичными являются изменения лимфатических узлов, в которых не определяются фолликулы и кортикальная зона. Лимфатический узел сплошь представлен Т-зависимой паракортикальной зоной (рис. 150, б), в селезенке могут наблюдаться очень мелкие фолликулы, однако светлые центры отсутствуют. Клетки плазматического ряда нигде не определяются. Особенно показательным является полное отсутствие плазматических клеток в слизистой оболочке кишечника, которые в норме встречаются в большом количестве. Отсутствие плазматических клеток в костном мозге у детей до

6 лет не имеет диагностического значения. Отсутствие плазматических клеток можно установить при жизни с помощью биопсии слизистой оболочки прямой кишки. Наряду с отсутствием плазматических клеток в слизистой оболочке часто обнаруживаются абсцессы со скоплением распадающихся лейкоцитов в крипах.

Типичным признаком является развитие тяжелых бактериальных поражений дыхательного и пищеварительного тракта, пиодермии, гнойного менингита, сепсиса.

Мы наблюдали тяжелый язвенно-некротический эзофагогастроэнтероколит у мальчика в возрасте 1 года 10 мес (рис. 150, в) и дерматогенный сепсис у мальчика 4 мес.

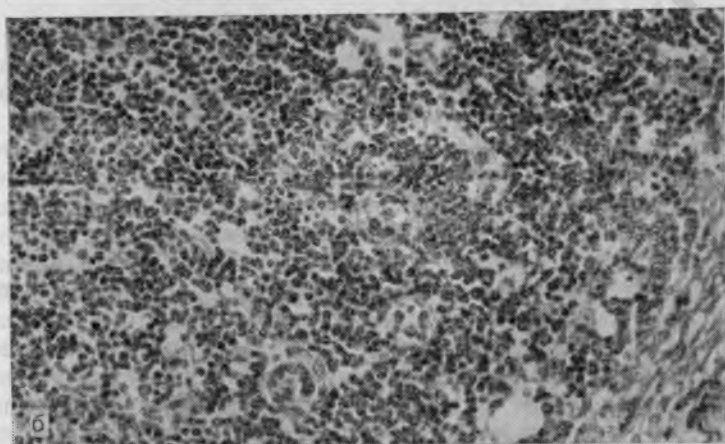
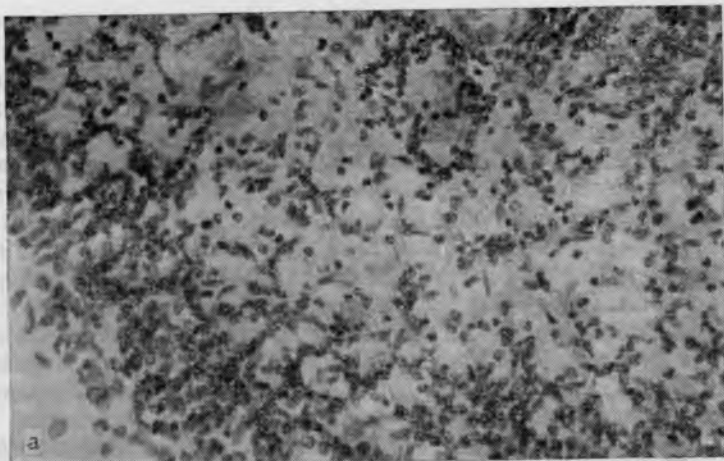
Наблюдается пневмоцистная пневмония без плазматических клеток в альвеолярных перегородках. При систематическом лечении антибиотиками с заместительной терапией γ -глобулином прогноз относительно благоприятный. В отсутствие лечения смерть наступает в первые месяцы или первое десятилетие жизни. Описывается сочетание агаммаглобулинемии с лимфогранулематозом, злокачественной лимфомой, аутоиммунными заболеваниями — ревматоидным артритом, дерматомиозитом и аутоиммунной гемолитической анемией.

Дисиммуноглобулинемия — избирательный дефект выработки одного или нескольких классов иммуноглобулинов (но не всех) или специфических антител (к какому-либо определенному антигену) при нормальной концентрации всех трех классов иммуноглобулинов [Tumpner K.-D., Neuhaus F., 1979]. В настоящее время известно 7 типов дисиммуноглобулинемий. Наиболее часто встречаются дисиммуноглобулинемия с повышенным содержанием IgM [Pascual-Salceda D. et al., 1983], селективный дефицит IgA [Abo W. et al., 1980; Marcucci F., et al., 1983].

Дисиммуноглобулинемия с повышением уровня IgM характеризуется увеличением содержания IgM и снижением уровня IgG и IgA, дефицитом антител при нормальных клеточных реакциях иммунитета и развитием преимущественно бактериальных инфекционных процессов. Наследование по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой, или по аутосомно-рецессивному типу. Однако встречаются случаи без определенного типа наследования, когда страдают оба пола. Патогенез зависит, вероятно, от конечной фазы дифференцировки В-лимфоцитов. В организме достигается лишь такая ступень дифференцировки В-лимфоцитов, при которой они продуцируют только IgM, наиболее ранние в филогенезе иммуноглобулины, либо патогенез может быть связан с нарушением супрессивной активности Т-лимфоцитов [Miller M. E., 1980]. Клинически, кроме повыше-

150. Агаммаглобулинемия (синдром Брутона).

а — несвоевременный жировой метаморфоз вилочковой железы с накоплением липидов в клетках корковой зоны (окраска гематоксилином и эозином, $\times 260$); б — лимфатический узел представлен только Т-зависимой паракортикальной зоной (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); в — язвенно-некротический энтероколит.



ния уровня IgM, иногда наблюдается циклическая или персистирующая нейтропения. Симптомы иммунной недостаточности развиваются на первом или на втором году жизни в виде повторяющихся пиогенных инфекций с тонзиллитом, отитом, пневмонией, шейным лимфоаденитом. Сообщают о случаях гемолитической анемии, тромбоцитопении. Прогноз неблагоприятный.

Патологоанатомически в вилочковой железе определяется преждевременный жировой метаморфизм. В лимфатических узлах — лимфатические фолликулы со светлыми центрами, количество плазматических клеток, продуцирующих IgG и IgA резко снижено, IgM повышено.

Мы наблюдали мальчика в возрасте 7 мес, умершего в результате пневмоцистной пневмонии. Количество IgA у него было резко снижено, уровень IgM увеличен почти в 100 раз; его брат умер от пневмоцистоза в грудном возрасте.

В ректальном биоптате количество плазматических клеток снижено или они отсутствуют.

Дисиммуноглобулинемия с селективным дефицитом IgA. О первом случае избирательного дефицита IgA сообщили С. West и соавт. в 1962 г. Патогенез связан с неспособностью В-лимфоцитов дифференцироваться в IgA-секретирующие клетки [Burks A. et al., 1985]. Встречается с частотой 1 случай на 700 рождений [Timpner K.-D., Neuhaus F., 1979]. Клинической характеристикой избирательного иммунодефицита IgA является высокая частота сочетаний с болезнями аутоиммунной природы — системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, тиреоидитом и др., наличием аллергических явлений, особенно со стороны дыхательного и желудочно-кишечного трактов. Наблюдается бронхиальная астма, начинающаяся с детства, резистентная к терапии, анафилаксия к введению плазмы или крови, содержащей IgA. С раннего детства отмечается тенденция к повторным, легко протекающим инфекциям дыхательных путей, что в дальнейшем может привести к хроническим болезням легких (хронический бронхит, хроническая пневмония). Часты сочетания дефицита IgA с целиакией, отдельными видами мальабсорбции и неспецифическим язвенным колитом. Отмечают случаи селективного дефицита IgA в сочетании с хромосомным 18q-синдромом и злокачественными опухолями.

Патологоанатомически в вилочковой железе мы предполагаем наличие несвоевременной жировой трансформации. В лимфатических узлах и селезенке структуры В- и Т-зависимых зон нарушена. В кишечных биоптатах обнаруживается большое количество плазматических клеток, синтезирующих IgM и IgG.

Неклассифицируемые иммунодефициты

В современной классификации ВИДС (ВОЗ, 1978) наряду с описанными выше формами имеется группа так называемых неклассифицируемых иммунодефицитов, т. е. иммунодефицитов с неустановленным дефектом иммунной системы. В этой группе

иммунодефицитов не прослеживается связь с тем или иным типом наследования, специфические клинико-морфологические признаки отсутствуют. Фенотипические проявления таких иммунодефицитов могут касаться дефектов как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета (или обоих звеньев сразу), осложняющихся у детей развитием тяжелых инфекционных заболеваний.

С морфологических позиций в основе неклассифицируемых иммунодефицитов лежит незрелость и гипоплазия органов лимфоидной системы. В вилочковой железе тимические тельца преимущественно мелкие, лимфоцитов мало, вследствие чего по периферии долек хорошо различим камбиальный слой ретикулоэпителия. Периферическая зона долек как бы рассечена на ограниченные участки, поэтому дольки имеют фестончатые очертания (рис. 151, а). При дефекте гуморального звена иммунитета в дольках вилочковой железы определяются также признаки несвоевременного жирового метаморфоза (липофаги, очаговые скопления жировых клеток).

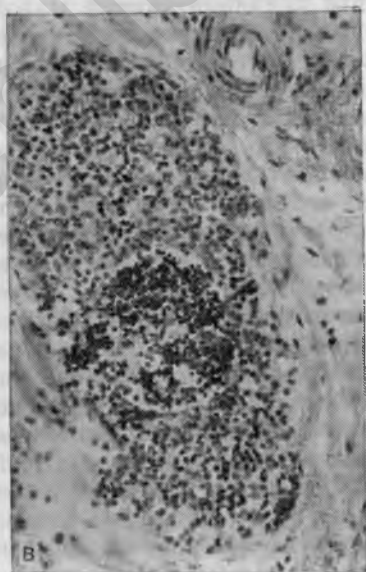
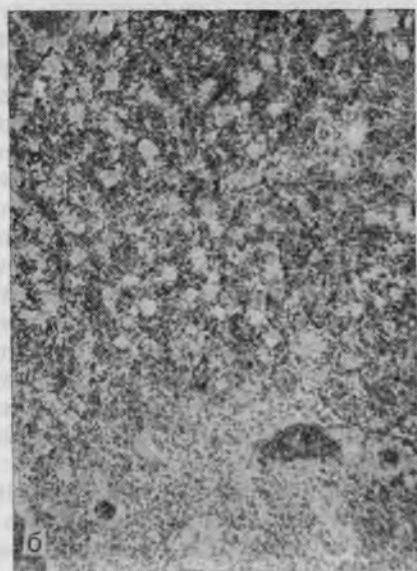
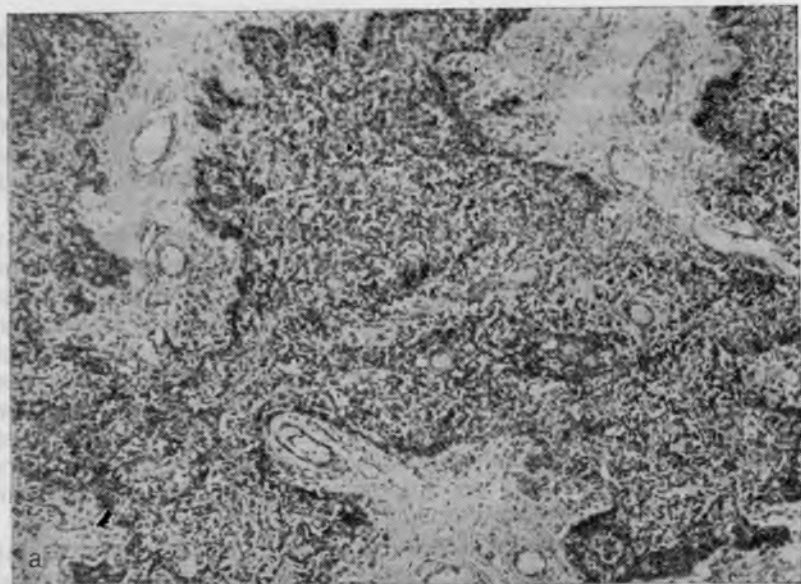
Незрелая вилочковая железа осуществляет АТ, однако, при этом АТ характеризуется отсутствием коллапса долек в результате предшествующей малой заселенности лимфоцитами, пролиферацией ретикулоэпителия с образованием множественных мелких и средних тимических телец, миелозом долек. Незрелость вилочковой железы, как правило, обнаруживается у доношенных или незрелых доношенных детей в первом полугодии жизни. В дальнейшем, с учетом высоких компенсаторно-приспособительных возможностей детского организма, наблюдается, в большинстве случаев, выравнивание дефекта иммунитета.

Морфологически дифференцировать незрелость вилочковой железы от ее гипоплазии трудно. Масса вилочковой железы при гипоплазии все же бывает меньше, чем при незрелости. Гипоплазированная вилочковая железа, в силу резкой ограниченной потенции к дифференцировке лимфоцитов и ретикулоэпителия, не отвечает АТ на антигенное воздействие. Гипоплазия вилочковой железы выявляется в различные сроки постнатального развития. Выравнивание с возрастом дефекта иммунитета невозможно, прогноз в таких случаях неблагоприятный.

Изменения в периферических органах иммуногенеза зависят от незрелости или гипоплазии вилочковой железы и от характера преимущественного дефекта Т- и (или) В-звеньев иммунитета.

Инфекционные заболевания при неклассифицируемых иммунодефицитах, так же как и при ВИДС, отличаются особой тяжестью местных изменений, тенденцией к рецидивирующему течению и генерализации¹.

¹ Остальные варианты ВИДС, описанные в классификации ВОЗ (1978) нами не рассматриваются, ввиду отсутствия собственных наблюдений и малочисленности морфологических описаний в литературе.



151. Неклассифицируемые иммунодефициты и тимомегалия.

а — неклассифицируемый иммунодефицит. Незрелость вилочковой железы: периферия долек имеет фестончатый вид с хорошо различимым камбиальным слоем ретикуло-эпителия, тимические тельца мелкие, лимфоцитов мало (окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$); **б** — тимомегалия; первый вариант: в корковой зоне вилочковой железы — пролиферация макрофагов лимфобластов (окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$); **в** — тимомегалия; второй вариант: в дольке вилочковой железы скопление лимфоцитов, напоминающее лимфоидный фолликул (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$).

Тимомегалия. Тимомегалия (ТМ) характеризуется увеличением массы органа в 3—4 раза и более по сравнению с нормой; отсутствием стереотипных фазовых изменений (включающих III—V фазы АТ) в условиях стрессового или антигенного воздействия. С клинических позиций ТМ диагностируется рентгенологически на основании увеличения кардиотимикоторакального индекса $>0,38$ [Тюрин Н. А. и др., 1983]. ТМ наблюдается, как правило, у детей, часто болеющих ОРВИ (4—6 раз и более в год), при инфекционно-аллергических миокардитах, ревматизме, кардиомиопатии, менингококцемии, бронхиальной астме. Данные соматического и нервно-психического статуса детей с ТМ свидетельствуют о высокой частоте у таких детей рахита, врожденных пороков развития ЦНС и сердца. При инфекционных заболеваниях (ОРВИ, менингококцемия) смерть детей с ТМ наступает в ранние сроки болезни.

Микроскопическое исследование позволяет выделить несколько вариантов морфологических изменений в вилочковой железе при ТМ.

Первый вариант — в корковой зоне определяется пролиферация макрофагов и лимфобластов (первая фаза АТ) — картина так называемого звездного неба, тимические тельца немногочисленны, мелкие, в основном клеточного строения (состоят из 3—5 кольцевидно расположенных ретикулоэпителиальных клеток), локализуются в мозговом слое (рис. 151, б). Такой вариант встречается у детей, умерших от ОРВИ и менингококцемии в ранние сроки с момента заболевания.

Второй вариант — в корковой зоне вилочковой железы обнаруживаются довольно крупные очаговые скопления, состоящие из более компактно расположенных лимфоцитов, напоминающих лимфоидные фолликулы (рис. 151, в), тимические тельца мелкие, либо клеточного строения, либо гомогенно-эозинофильные с сохранными ретикулоэпителиальными клетками, расположенными лишь по периферии. Указанные изменения наблюдаются в основном при ревматизме, инфекционно-аллергическим миокардите, бронхиальной астме, кардиомиопатии, т. е. при заболеваниях с нарушенным иммунным статусом (аллергические состояния) с подострым или хроническим течением.

Третий вариант — в дольках вилочковой железы при сохранной зональности отмечается относительное преобладание корковой зоны над мозговой, тимические тельца немногочисленны, мелкие, клеточного строения. Такого рода изменения обозначены нами как «неподвижная» вилочковая железа. Этот вариант наблюдается при инфекционно-аллергическом миокардите, ОРВИ, осложнившихся пневмонией в сочетании с врожденными пороками развития ЦНС и сердца.

Изменения в периферических органах иммуногенеза соответствуют указанным изменениям в вилочковой железе, а именно при первом и втором вариантах обнаруживается преимуще-

ственно гиперплазия В-зависимых зон с кариорексисом светлых центров, при третьем варианте — гиперплазия В-зависимых зон имеет место, однако пролиферации иммунобластов не наблюдается.

Мы полагаем, что с функциональных позиций описанные выше изменения в органах иммунной системы отражают либо несостоятельность нейроэндокринной регуляции иммунного ответа, сопровождающуюся неспособностью макроорганизма адаптироваться к стрессовой ситуации при смерти в ранние сроки заболевания, либо имеют место сочетание дефектов клеточного звена иммунитета и нарушения нейроэндокринной регуляции. Последнее предположение подтверждается немногочисленными данными литературы о снижении количества Т-лимфоцитов, наличием преимущественно их незрелых форм (0-, Т-лимфоцитов), снижением количества циркулирующего в крови тимического фактора и дисбаланса отдельных гормонов гипофиза, надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез в периферической крови [Матковская Т. В., 1983; Пушко М. В. и др., 1985; Tougaine J. L., 1978]. В отечественных исследованиях последних лет В. В. Серов и О. В. Зайратьянц (1987) предлагают выделять врожденные и приобретенные формы тимомегалии. Последние встречаются преимущественно у взрослых как следствие заболеваний эндокринной системы. О. В. Зайратьянцу удалось убедительно доказать с помощью иммунофлюоресцентного исследования моноклональных антител, что при тимомегалии гормональная функция в самой вилочковой железе не снижается, но страдает поступление гормонов в периферическое кровяное русло.

Таким образом, тимомегалию у детей следует рассматривать как один из неклассифицируемых вариантов иммунодефицитов клеточного типа, степень которого может колебаться, так как по клиническим данным [Кузьменко Л. Г., 1988], в некоторых наблюдениях с возрастом размеры вилочковой железы могут прийти в норму.

Иммунодефициты, связанные с дефектом фагоцитарной системы

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) представляет собой наследственный дефект бактерицидной функции фагоцитов с повторными гранулематозными инфекционными поражениями кожи, легких, лимфатических узлов, печени, селезенки, с гипергаммаглобулинемией, анемией и лейкоцитозом. Впервые заболевание описали Verends и соавт. (1957). В связи с тем, что дети умирали в раннем детском возрасте от повторных бактериальных инфекций, заболевание получило название «фатальной гранулематозной болезни детей». В настоящее время различают две формы ХГБ. Первая — наиболее часто встречающаяся носит характер наследственного страдания (рецес-

сивный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой). Болеют мальчики в раннем детском возрасте, заболевание протекает, как правило, тяжело. Носителем патологического гена являются женщины, которые сами не болеют, однако у них имеет место снижение бактерицидной способности лейкоцитов по сравнению с таковой у здоровых субъектов [Ивановская Т. Е. и др., 1986; Segal et al., 1978; Wittwer V. et al., 1984]. Вторая форма встречается редко, связана с аутомосомно-рецессивным типом наследования. Болеют представители обоего пола и в более старших возрастных группах, течение заболевания не отличается особой тяжестью [Weenig R. et al., 1985]. Патогенез заболевания связан с резко сниженной активностью ферментов гексозомонофосфатного шунта, что приводит к уменьшению продукции перекиси водорода, от которой в свою очередь зависит бактерицидный эффект лейкоцитов. Фагоцитоз осуществляется, но бактерицидный эффект отсутствует [Takapaka K., Usu T., 1978; Mills E. L., Quele R. G., 1980; Gifford D. P., Repine J., 1982]. Киллерный эффект нарушен также в отношении к дрожжеподобным и плесневым грибам [Hotchi M. et al., 1980]. Интересна сохранность бактерицидного эффекта в отношении стрептококка и пневмококка, что связано с отсутствием у этих микроорганизмов фермента каталазы, разрушающей перекись водорода, вырабатываемую самими микробами. Поэтому у больных не бывает инфекционных заболеваний, вызванных стрептококком и пневмококком, так как эти микроорганизмы погибают под воздействием вырабатываемой ими самими перекиси водорода. У больных с ХГБ наблюдаются инфекционные процессы, вызванные только теми микробами, которые продуцируют каталазу. В качестве возбудителей преобладают золотистый стафилококк, кишечная палочка, протей, сальмонеллы, грибы рода *Candida*. Удалось показать, что бактерицидная функция, кроме нарушений у нейтрофилов, снижена у эозинофилов и моноцитов, поэтому при ХГБ повреждена вся фагоцитарная система организма. Наличие при ХГБ в области гранулем скоплений липохромов и мукополисахаридов в фагоцитах свидетельствует об обменных нарушениях. Однако природа обменных нарушений остается невыясненной — они либо возникают вторично под влиянием инфекционных процессов, либо являются следствием первичного обменного дефекта фагоцитарной системы [Tomoyaki H. et al., 1977].

Клиническими признаками являются кожные поражения, возникающие в первые месяцы жизни в виде экзематозных изменений с нагноением в области ушных раковин и вокруг носа, сопровождающихся регионарным лимфаденитом. В дальнейшем в процесс вовлекаются легкие, печень, селезенка, кости, где формируются абсцессы. Процесс в легких обнаруживается чаще всего и осложняется эмпиемой. Применение антибиотиков не дает полного излечения и заболевание приобретает затяжной, персистирующий характер. Остеомиелит наблюдается ча-

ше в области мелких костей и стоп. При длительном лечении антибиотиками процесс в костях может купироваться. Наблюдается лейкоцитоз, анемия, повышение СОЭ и гипергаммаглобулинемия преимущественно за счет IgG. Характерным для ХГБ является негативный тест с нитросиним тетразолием.

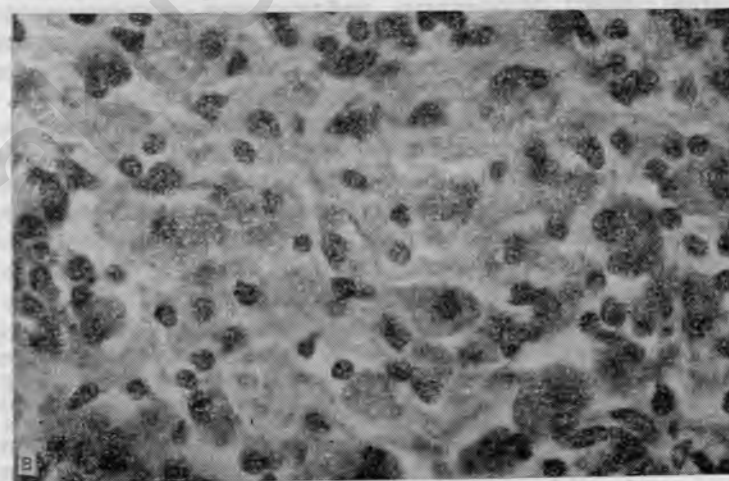
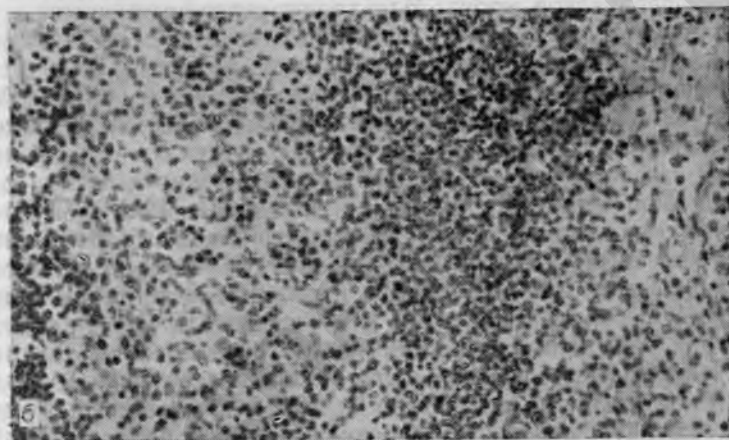
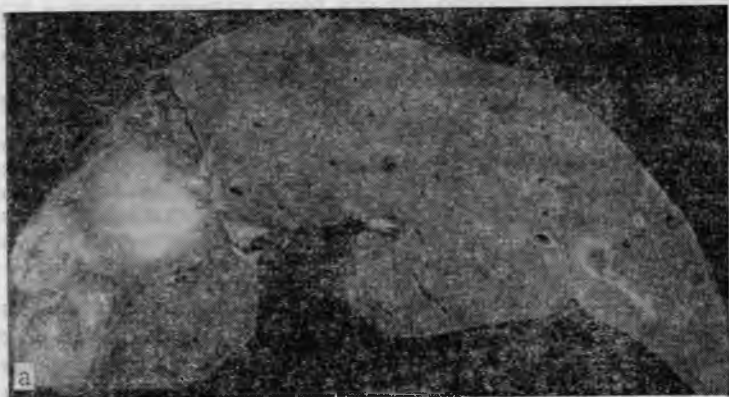
Патологоанатомически характерно образование гранулем и абсцессов в лимфатических узлах, легких, селезенке, печени, костях (рис. 152, а). Гранулемы состоят из моноцитарных клеток, большого количества полиморфно-ядерных лейкоцитов и подвергаются гнойному расплавлению (рис. 152, б). В области гранулем обнаруживаются скопления гигантских макрофагов, содержащих бурый пигмент и мукополисахариды. В исходе процесса образуются рубцовые изменения. Гистохимически в гистиоцитах-макрофагах обнаруживают мукополисахариды, жирные кислоты. В макрофагах определяется неспецифическая эстераза, в лейкоцитах — оксидаза. Макрофаги, содержащие мукополисахариды и липиды, встречаются не только в области гнойно-продуктивного воспаления, но и в ткани вилочковой железы, в лимфоузлах, среди звездчатых эндотелиоцитов печени (рис. 152, в). Во внутренних органах обнаруживаются гранулемы и абсцессы с выраженной капсулой, иногда очень крупные, сливающиеся [Caluser J., Floresch, 1978]. Хронический гнойно-продуктивный процесс сопровождается развитием рубцовой соединительной ткани. В легких эти очаги носят характер так называемой инкапсулированной пневмонии. В мелких костях кистей и стоп остеомиелит напоминает гранулематозный процесс без выраженной деструкции и склероза. Кости приобретают вид «вздутых». Отмечается гепато-, спленомегалия, увеличение лимфатических узлов, зависящие не только от наличия гранулем и абсцессов, но и от реакции макрофагальной системы. В вилочковой железе — явления выраженной атрофии с преждевременным жировым метаморфозом и скоплением макрофагов, содержащих мукополисахариды. В селезенке и лимфатических узлах, особенно в регионарных — выраженный миелоз. При электронно-микроскопическом исследовании в цитоплазме макрофагов выявляется большое количество плотных полиморфных гранул, содержащих липиды и белковый компонент, дающий положительную ШИК-реакцию. Высказывается предположение, что это белок типа кератина [Tomoyuki H. et al., 1977].

В качестве примера приводим наблюдение¹.

¹ Наблюдение любезно предоставлено профессором П. С. Гуревичем,

152. Хроническая гранулематозная болезнь (препарат Б. А. Тюникова).

а — крупные абсцессы печени; б — гранулема из моноцитарных клеток с наличием полиморфно-ядерных лейкоцитов в лимфатическом узле (окраска гематоксилином в везином. $\times 260$); в — крупные макрофаги, нагруженные мукополисахаридами в вилочковой железе (ШИК-реакция. $\times 650$).



Мальчик в возрасте 4 мес, от 5-й беременности, 3-х срочных родов. Из семейного анамнеза известно, что оба брата мальчика умерли в возрасте 2,5 лет и 2 лет 1 мес от генерализованной реакции на БЦЖ. В возрасте 18 дней на коже гнойничковая сыпь, увеличение размеров подмышечных лимфатических узлов (вакцину БЦЖ в роддоме не вводили), лейкоцитоз со сдвигом влево, гипохромная анемия, при посеве крови выделен стафилококк, протей.

Патологоанатомический диагноз. ХГБ, несвоевременная жировая трансформация вилочковой железы, миеоз селезенки и лимфатических узлов. Генерализованная смешанная паразитарно-бактериальная инфекция (токсоплазма, протей, стафилококк), гигантоклеточная гранулематозная абсцедирующая пневмония, абсцессы и гранулематоз вилочковой железы и лимфатических узлов, гнойный правосторонний отит.

Синдром Шедиака — Хигаси — редкое заболевание, характеризующееся рецидивирующими пиогенными инфекциями, окулокутаным альбинизмом и наличием гигантских цитоплазматических гранул во многих клетках, преимущественно в лейкоцитах периферической крови. Электронно-микроскопически и гистохимически в гранулярном материале обнаружены продукты, специфичные для кислой фосфатазы и пероксидазы, наличие которых свидетельствует о лизосомальной природе гранул [White J. D., Clawson C. S., 1979; Pham H. T. et al., 1980]. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. По современным данным, в мононуклеарах крови больных обнаруживают геном вируса Эбштейна — Барра [Rubin Ch. et al., 1985]. Причину пиогенных инфекций связывают с нарушением бактерицидной активности лейкоцитов и нейтропенией. Снижение бактерицидной активности зависит от дефекта лизосом, а также от снижения способности лейкоцитов к хемотаксису. Кроме того, полагают, что фагоциты больных обладают повышенной активностью к аутофагоцитозу, что приводит к гиперспленизму и вторичной нейтропении. Описана панцитопения, которую связывают с гемоэритрофагоцитозом, а также коагулопатия [Grambul-la E. et al., 1980]. У больных наблюдается гипопигментация кожи, радужной оболочки глаз и волос, повышенная чувствительность кожи к солнечному свету. Имеется, вероятно, связь нарушений пигментации с дефектом фагоцитарной системы. Течение инфекционных процессов также неблагоприятное, как и при ХГБ, наблюдаются они с периода новорожденности. Чаше чем при ХГБ поражается желудочно-кишечный тракт. Клинический диагноз синдрома Шедиака — Хигаси подтверждается наличием гигантских включений в лейкоцитах, дающих положительную реакцию на пероксидазу.

В качестве примера приведем наблюдение.

Мальчик в возрасте 9 мес, от родственного брака (родители двоюродные брат и сестра), от второй беременности, первых преждевременных родов. В анамнезе — омфалит, энтероколит, пневмония. В возрасте 8 мес — гипертермия, катаральные явления в зеве, левосторонний гнойный отит, гепатоспленомегалия, в крови — абсолютная нейтропения, тромбоцитопения, наличие в цитоплазме нейтрофилов округлых азурофильных включений (у матери в нейтрофилах выявлены аналогичные включения). На 11-й день болезни — желтуха, в крови — гипербилирубинемия, повышение показателей печеночных проб.

Патологоанатомический диагноз. Синдром Шедиака — Хигаси: альбинизм, диспластичные черты лица, короткие конечности, азурофильные включения в нейтрофилах (по клиническим данным). Реактивный гистиоцитоз вилочковой железы, лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, печени, с гемострафогагией. Язвенный кандидозный эзофагит, энтерит. Продуктивный интерстициальный гепатит. Жировая дистрофия печени.

Второй мальчик, родившийся в этой же семье через год, умер в возрасте 1 мес 3 нед. Патологоанатомический диагноз, Синдром Шедиака — Хигаси: альбинизм, короткие конечности, врожденный порок развития ЦНС — умеренно выраженная гидроцефалия, глиоз вещества головного мозга; незавершенный поворот кишечника, укорочение тонкой кишки, реактивный гистиоцитоз вилочковой железы, лимфатических узлов, селезенки, костного мозга. Некротически-язвенный энтероколит с перфорациями, подострый продуктивный каловый перитонит, периспленит.

Итак, по нашим данным, при синдроме Шедиака — Хигаси закономерно наблюдается реактивный гистиоцитоз органов иммуногенеза с явлениями гемофагоцитоза в ответ на дефект нейтрофильных лейкоцитов.

Синдром Джоба характеризуется развитием рецидивирующих «холодных» абсцессов, вызванных золотистым стафилококком, встречается у девочек с нежной белой кожей и белокурыми или рыжими волосами. У большинства больных отмечается сверххрупкость суставов. Некоторые авторы считают его вариантом ХГБ. Предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования синдрома. А. Т. Devis и соавт., впервые подробно описавшие этот синдром в 1966 г., считали, что он является следствием дефекта местной резистентности ткани к стафилококку. Изучение киллерной способности лейкоцитов дает противоречивые результаты. По данным одних авторов, имеет место дефект гексозомонофосфатного шунта, как и при ХГБ, по другим — киллерная способность лейкоцитов не нарушена [Quie P. Q., Devis A. T., 1973]. Абсцессы располагаются в коже, подкожной клетчатке, лимфатических узлах, легких, печени. Могут наблюдаться экзема, хронический ринит, отит. Содержание иммуноглобулинов в норме, отмечается только увеличение количества IgE и антистафилококковых IgE- и IgM-антител, тогда как специфические антистафилококковые IgA- и IgG-антитела в сыворотке крови либо полностью отсутствуют, либо содержатся в небольших концентрациях [Dreskin S. C. et al., 1985].

Абсцессы характеризуются отсутствием реактивных изменений со стороны окружающей ткани (отсюда их название «холодные» абсцессы), отсутствуют гиперемия, лейкоцитарный воспалительный вал. Результаты кожной биопсии указывают на наличие вокруг абсцессов большого количества эозинофилов и базофилов при резком снижении количества нейтрофильных лейкоцитов.

Таким образом, у больных имеется отчетливое снижение резистентности к стафилококковой инфекции и нормальная способность к реакциям клеточного и гуморального иммунитета, увеличение содержания IgE и эозинофилия. Этиологическая и

патогенетическая связь между всеми перечисленными изменениями неясна и требует дальнейшего изучения.

Дефект лейкоцитарного хемотаксиса в 1971 г. обнаружил J. Miller и соавт. В 1978 г. A. Constantopoulos и соавт. описали этот дефект у 2 детей, у которых он сопровождался тяжелыми инфекциями и нейтропенией. Лейкоциты имели нормальную бактерицидную функцию, но не были способны к хемотаксису *in vitro*. При этом количество лейкоцитов в костном мозге соответствуют норме, в периферической крови отмечалось стойкая нейтропения. Окончатая проба с воспалением показывала появление миграции лейкоцитов только после инфузии свежей плазмы.

Наследственный детский агранулоцитоз (агранулоцитоз Костмана) — заболевание грудных детей, характеризующееся агранулоцитозом периферической крови и гипоплазией миелопоэза костного мозга. Впервые агранулоцитоз был описан шведским педиатром Костманом в 1956 г. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному, всегда сцепленному с X-хромосомой типу, описывается в семьях, в которых родители связаны кровным родством. Патогенез не установлен. Отмечаются лихорадка, кожные воспалительные поражения и симптомы общего инфекционного заболевания. В периферической крови — нейтропения вплоть до полного исчезновения зернистых лейкоцитов. Прогноз неблагоприятный.

Патологоанатомические изменения вилочковой железы характеризуются преждевременным жировым метаморфозом. В костном мозге — полное отсутствие или резкая степень торможения пролиферации гранулоцитарного ростка при сохранности моноцито- и эритропоэза. В коже, в мягких тканях и в органах (в частности в легких) — некрозы с микробными эмболами без лейкоцитарной реакции и без нагноения. Смерть наступает в результате сепсиса в первые месяцы жизни.

ПРИОБРЕТЕННАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПИН)

ПИН не связана с генетически опосредованным блоком какого-либо звена иммунитета, развивается под влиянием самых разнообразных патологических процессов, действующих на первоначально неизмененную иммунную систему. ПИН могут вызывать инфекционные заболевания паразитарной, бактериальной и вирусной этиологии, болезни связанные с нарушением питания, злокачественные новообразования, болезни почек, болезни обмена, а также заболевания, вызванные длительным применением гормонов и цитостатиков [Ковальчук Л. В. 1979; Hayward A. R., 1982]. С морфологических позиций в вилочковой железе наблюдаются IV—V фазы АТ, в периферических органах иммуногенеза — опустошение (делимфотизация) структурно-функциональных зон.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) — инфекционное заболевание, в этиологии которого ведущая роль принадлежит РНК-содержащему ретро вирусу HTLV—III (human leukemia virus III подгруппы). Вирус обладает способностью вызывать иммунодепрессию, в основе которой лежит селективное качественное и количественное нарушение субпопуляции Т-хелперов. Следствием иммунных нарушений являются неопластические заболевания, широкий спектр и высокая частота возникновения инфекций, которые редко встречаются у людей с нормальным иммунным статусом. Самыми частыми опухолевыми заболеваниями являются саркома Капоши, неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, карциномы легких, полости рта, пищевода, прямой кишки. Из инфекций, обозначающихся как оппортунистические встречаются пневмоцистоз, криптоспоририоз, стронгилоидоз, токсоплазмоз, аспергиллез, кандидоз, цитомегаловирусная инфекция, инфекция вызванная папова-вирусом, вирусом простого герпеса I или II типов. Нередко имеет место сочетание названных выше инфекций [Ebbesen P. et al., 1984; Fausi A. S., Lane H., 1984; Volker W. et al., 1986].

У детей СПИД наблюдается в 1,4% случаев. Наиболее вероятными считаются парентеральный и вертикальный (трансплацентарный или интранатальный) пути передачи инфекции. По данным D. J. Weber и соавт. (1986), 75% детей, больных СПИД, родились в семьях, где один или оба родителя больны. 14% составляют больные, которым проводилась гемотрансфузия, 5% — больные гемофилией, 6% — больные, которые не могут быть отнесены к известным группам риска по СПИД.

Инкубационный период СПИД чаще всего колеблется в пределах от 4 мес до 5 лет, у детей он составляет в среднем 22 мес, при перинатальной трансмиссии — менее одного года.

Спектр клинических проявлений СПИД весьма разнообразен. Для продromального периода, продолжительностью, как правило, 1—6 мес, характерны непрерывная лихорадка (до 38—40 °С), диарея, прогрессирующее уменьшение массы тела, резко непропорциональная питанию больного и степени диареи, лимфаденопатия легкой или умеренной степени. Главными проявлениями клинически выраженного СПИД являются прогрессирующие оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования и энцефалопатия.

Условно выделяют четыре типа клинического течения СПИД: 1) легочный; 2) с поражением ЦНС; 3) желудочно-кишечный; 4) лихорадка неясной этиологии.

Отличительной особенностью клинических проявлений СПИД у новорожденных и детей младшего возраста является высокая частота бактериальных заболеваний, оппортунистических инфекций, а также заболеваний вирусной, грибковой, протозойной этиологии. Как правило дети, больные СПИД, рождаются недо-

ношенными. У доношенных новорожденных отмечается небольшая масса при рождении, хроническая диарея, снижение массы тела и остановка в ее прибавлении, различной степени энцефалопатия, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, рецидивирующие инфекции. Нередко новорожденные и дети грудного возраста болеют паротитом, обычно редко встречающимся в этих возрастных группах. У детей более старшего возраста наблюдаются кандидоз кожи, слизистых оболочек, пневмоцистная пневмония. У детей, больных СПИД, значительно реже чем у взрослых, выявляются злокачественные опухоли.

Диагноз СПИД ставится на основании: 1) обнаружения вируса в крови, слюне, слезной и цереброспинальной жидкости; 2) определения антител к HTLV—III; 3) наличия у больного стойкой лихорадки, длительной диареи, прогрессирующего уменьшения массы тела, лимфаденопатии, оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей; 4) лимфопении, связанной с избирательным дефектом Т-хелперов, в результате которого определяется снижение отношения Т-хелперов (Т4) и Т-супрессоров (Т8), т. е. Т4/Т8 достигает 1,0, часто уменьшаясь до 0,3—0,5 при норме $\geq 1,0$; 5) снижения реакции бласттрансформации на различные антигены, ослабления неспецифической и специфической (для цитомегаловируса) цитотоксичности естественных клеток-киллеров; 6) поликлональной гипергаммаглобулинемии с повышением содержания в сыворотке крови преимущественно IgA и IgG; 7) сниженной способности формировать специфический гуморальный ответ, несмотря на поликлональную активацию В-лимфоцитов. Однако не во всех случаях имеет место полный симптомокомплекс. В таких наблюдениях диагноз ставится при наличии минимум двух характерных клинических симптомов, в сочетании минимум с двумя лабораторными признаками, типичными для инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Летальность среди детей больных СПИД составляет 59%. Есть мнение, что морфологические изменения в органах иммуногенеза неспецифичны для СПИД.

V. Joshi и соавт. (1986) выделяют три варианта изменений в вилочковой железе у детей в возрасте от 6 мес до 3 лет: 1) преждевременная инволюция (делимфотизация) при нормально сформированных всех структурно-функциональных зонах органа; 2) инволюция диспластичной вилочковой железы (делимфотизация, отсутствие тимических телец); 3) лимфомоноуклеарная или плазмощитарная инфильтрация с наличием в медуллярной зоне лимфоидных фолликулов и гигантских многоядерных клеток, обозначенная авторами как тимит. S. Nezelof и соавт. (1986) приводят данные, свидетельствующие о глубокой задержке созревания ретикулоэпителия вилочковой железы с выраженной делимфотизацией органа и отсутствием тимических телец. По-видимому, такое многообразие морфологических изменений в вилочковой железе связано с тем, на каком этапе внутриутробного развития произошло инфицирование

плода. В биоптатах костного мозга больных СПИД обнаруживается плазмодитоз [Shenou C. et al., 1986]. Проведенный морфологический анализ лимфатических узлов у больных СПИД показывает, что первоначально наблюдается лимфоидная гиперплазия с гиперплазией фолликулов и повышенным содержанием в них так же, как и в паракортикальной зоне, супрессоров, тогда как содержание Т-хелперов в указанных участках снижено. В последующем происходит прогрессирующая атрофия корковой зоны, опустошение паракортикальной зоны и резкое снижение соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры до 1,4 по сравнению с нормой 3,6, в светлых центрах фолликулов при этом имеет место В-лимфоцитарная гиперплазия [Said J. W. et al., 1984; Adouin J. et al., 1986; Gupta P. K., 1986]. Таким образом, в лимфатических узлах так же, как и в периферической крови, наблюдается цитологическая инверсия Т-хелперов и Т-супрессоров. Однако эта особенность не является абсолютным диагностическим критерием СПИД. Она лишь служит дополнением к такому признаку как обнаружение вирусных частиц в цитоплазматических выпячиваниях дендритных клеток (светлые центры фолликулов), показанных в исследованиях, проведенных J. Tougneau и соавт. (1986) на ультраструктурном уровне.

У детей, больных СПИД, воспалительные процессы касаются в основном систем и органов, соприкасающихся с внешней средой, и носят преимущественно деструктивный характер с наличием специфических морфологических признаков, определяемых самим возбудителем. При трансплацентарной передаче описана микроцефалия, обусловленная самим ВИЧ [Lesgold Belman A. et al., 1988].

Приведенные данные свидетельствуют о чрезвычайном сходстве клинических и морфологических признаков ВИДС и СПИД, в связи с чем хотелось бы кратко рассмотреть совокупность основных симптомов, позволяющих, на наш взгляд, дифференцировать ВИДС и СПИД. В дифференциальной диагностике следует учитывать данные: семейного анамнеза (принадлежность одного или обоих родителей к группам риска по СПИД); иммунологического и иммуноморфологического исследований (наличие цитологической инверсии Т-хелперов и Т-супрессоров, поликлональной гипергаммаглобулинемии, признаков, не наблюдающихся ни при одном из вариантов ВИДС; 2) вирусологического и серологического исследований (обнаружение вируса HTLV — III/или антител к нему).

ГЛАВА 11

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ревматические заболевания (коллагенозы — приобретенные заболевания соединительной ткани) представляют собой группу болезней, объединенную общностью клинических, морфоло-

гических и иммунологических признаков. К ним относятся: хроническое течение с обострениями, поражение суставов и внутренних органов и положительная динамика при лечении кортикостероидными гормонами, мукоидное набухание, фибриноидные изменения (дистрофия, некроз) основного вещества и волокнистой соединительной ткани с ответной воспалительной реакцией, нарушения иммунного гомеостаза с подъемом уровня иммуноглобулинов с появлением в сыворотке противотканевых антител и нарушениями тканевой реактивности в виде реакций гиперчувствительности немедленного (ГНТ) и замедленного типа (ГЗТ).

К ревматическим заболеваниям относят: ревматизм, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, дерматомиозит, узелковый периартериит, синдром Шёгрена.

РЕВМАТИЗМ (ОСТРЫЙ СУСТАВНОЙ РЕВМАТИЗМ, РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА, БОЛЕЗНЬ БУЙО — СОКОЛЬСКОГО)

Заболевание имеет связь с очагом хронической стрептококковой инфекции, характеризуется преимущественным поражением соединительной ткани сердца. Из данной группы заболеваний ревматизм наблюдался раньше наиболее часто, начинался в детском или юношеском возрасте. Болеют преимущественно дети в возрасте 7—12 лет. В редких случаях ревматизм диагностируют в более раннем возрасте (4—5 лет). В настоящее время заболеваемость и смертность от ревматизма во всем мире резко снизилась, что обусловлено прежде всего терапией антибиотиками [Schwartz R. et al., 1983]. Большое значение имеет профилактика ревматизма — диспансеризация детей, сеть специализированных интернатов, санаториев, подъем общего благосостояния и культуры населения [Орлова Н. В. и др., 1986; Pugno V. et al., 1983].

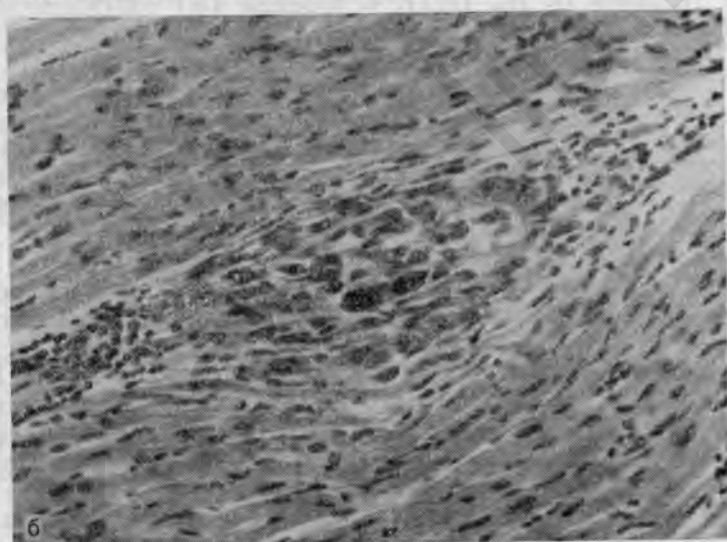
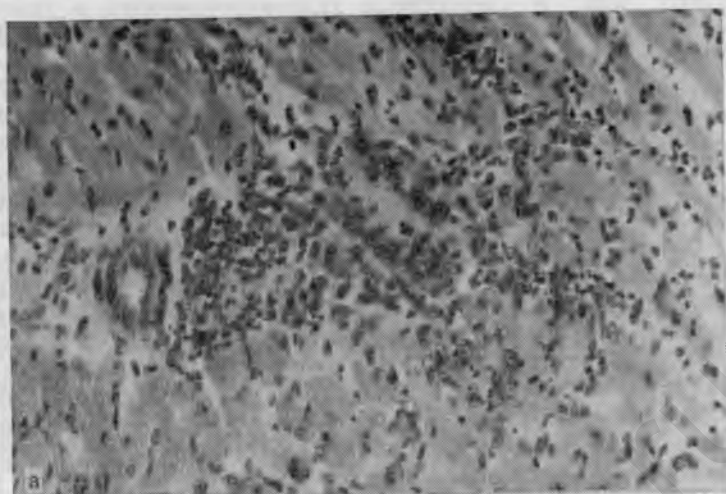
В клинике ревматизма особое место до настоящего времени занимали обострения (атаки) этого хронического заболевания, которые у детей проявлялись преимущественно симптомами поражения сердца, в меньшей степени суставов.

Этиология ревматизма связана с инфицированием β -гемолитическим стрептококком группы А. Имеет значение не острая инфекция, а длительный хронический инфекционный процесс, протекающий преимущественно в виде хронического тонзиллита, в результате которого возникает иммунная перестройка, являющаяся причиной повреждений тканей сердца. Стрептококк имеет М-субстанцию, определяющую его вирулентность, и ферменты, которые непосредственно или опосредованно (через высвобождающиеся из клеток организма лизосомальные гидролитические ферменты) повреждают соединительную ткань. К ним относятся S- и O-стрептолизины, ДНКаза, стрептокиназа, протейназа, гиалуронидаза. В крови больных ревматизмом об-

наруживается высокий титр антител к стрептококку и его ферментам.

Патогенез ревматизма нельзя считать полностью изученным. Расщепление ферментами стрептококка основного вещества соединительной ткани приводит к высвобождению аутоантигенов, которые способны вызвать аутоиммунный ответ. Существенное значение имеет перекрестная иммунная реакция вследствие общности структуры антигенов стрептококка и антигенов тканей сердца [Тустановский А. А., 1965]. Это приводит к циркуляции в крови иммунных комплексов, включающих антиген, антистрептококковые и антикардиальные антитела и появлению сенсibilизированных клонов лимфоцитов-киллеров. Осаждение депозитов иммунных комплексов в миокарде и его микроциркуляторном русле вызывает развитие острой фазы процесса — реакцию ГЗТ. Проникновение клонов сенсibilизированных лимфоцитов обуславливает развитие клеточной реакции ГЗТ и, вероятно, поддерживает хроническое течение процесса [Юренив П. Н., 1971]. С позиций ГЗТ рассматривается и образование ашофф-талалаевской гранулемы [Ламперт И. М., 1972; Грицман Н. Н., 1973]. Однако вопрос о роли ГЗТ при ревматизме нельзя считать полностью решенным. Основные клеточные элементы ревматической гранулемы имеют мезенхимальное (макрофагальное) происхождение, что доказано с помощью электронно-микроскопического исследования [Waldmann G., 1971], и являются, таким образом, неотъемлемой составной частью клеточного иммунного ответа.

Патологическая анатомия. При ревматизме имеют место процессы дезорганизации (дистрофия, некроз) основного вещества и волокон соединительной ткани клапанов сердца, пристеночного эндокарда, интерстиция и стенок сосудов микроциркуляторного русла миокарда [Струков А. И., Пауков В. С., 1967; Грицман Н. Н., 1971]. Изменения соединительной ткани носят фазовый характер — мукоидное набухание, фибриноидные изменения (набухание, некроз), склероз. Первая обратимая фаза дезорганизации — мукоидное набухание — особенно характерна для ревматизма. Специфическая ашофф-талалаевская гранулема при ревматизме образуется в сердечной мышце в ответ на фибриноидный некроз в интерстиции, пристеночном и клапанном эндокарде, в эпикарде. Полагают, что «типичность» гранулемы зависит от содержания в соединительной ткани сердца кислых гликозаминогликанов. В ревматических гранулемах других локализаций (суставные сумки, сухожилия, апоневрозы, перитонзиллярная соединительная ткань и строма других органов) отсутствуют крупные базофильные макрофаги и поэтому они не имеют типичного вида. Цикл развития гранулемы сердца составляет 3—4 мес. Гранулемы в острой фазе имеют эозинофильный фибриноидный некроз в центре, который окружен крупными макрофагами в виде лепестков маргаритки с базофильной цитоплазмой и размытыми контура-



153. Ревматизм.

а — цветущая ревматическая гранулема в интерстиции миокарда (окраска гематоксилином и эозином. $\times 180$); б — рубцующаяся ревматическая гранулема в интерстиции миокарда (окраска гематоксилином и эозином. $\times 180$).

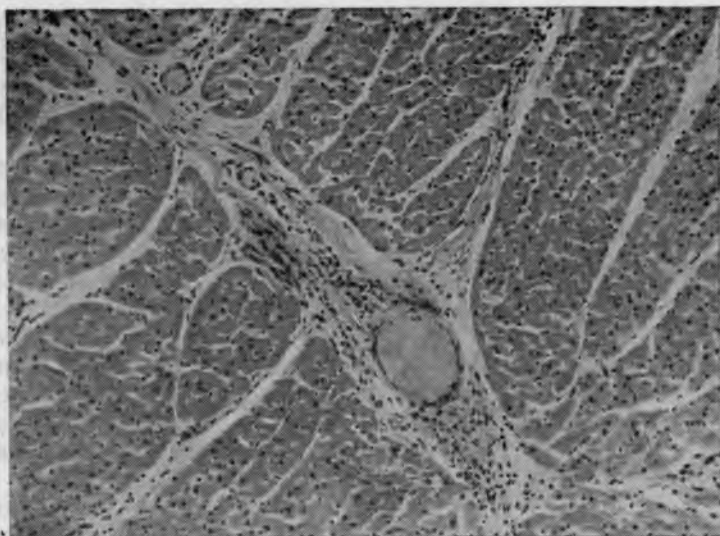
ми, по периферии располагаются лимфоциты (рис. 153, а), в «спокойной» гранулеме происходит резорбция фибриноида, в рубцующейся — фибропластическое превращение [Скворцов М. А., 1960] (рис. 153, б). Гранулема при рубцевании приобретает веретенообразный вид. Наличие гранул является основанием для патологоанатомического диагноза ревмокардита [Скворцов М. А., 1960; Грицман Н. Н., 1971; Waldmann G.,

1971]. Данные биопсии левого ушка по фазе развития гранулемы в известной мере помогают судить об активности ревматического кардита. Однако следует иметь в виду, что активность процесса определяет не гранулема, а неспецифическая экссудативно-продуктивная реакция.

Неспецифическое экссудативное и экссудативно-продуктивное воспаление локализуется преимущественно в слоях стенки сердца, а также в серозных листках, преимущественно в перикарде, суставных сумках. Такие неспецифические изменения наряду с развитием фибриноидов раньше, до современной терапии определяли остроту атаки ревматизма. В зависимости от преимущественного поражения той или иной системы в клинике ревматизма различают полиартритическую, кардиоваскулярную, узловую и церебральную формы ревматизма. Это деление является в известной мере условным, так как основным органом, который тяжело поражается при ревматизме, всегда является сердце.

Полиартритическая форма заболевания в последние годы и у детей, и у взрослых встречается реже (не более 10% от всех случаев ревматизма). Изменения в суставах носят характер серозно-фибринозного воспаления без повреждения хряща. В околосуставной ткани наблюдаются фибриноидные превращения с образованием гранул без крупных базофильных макрофагов.

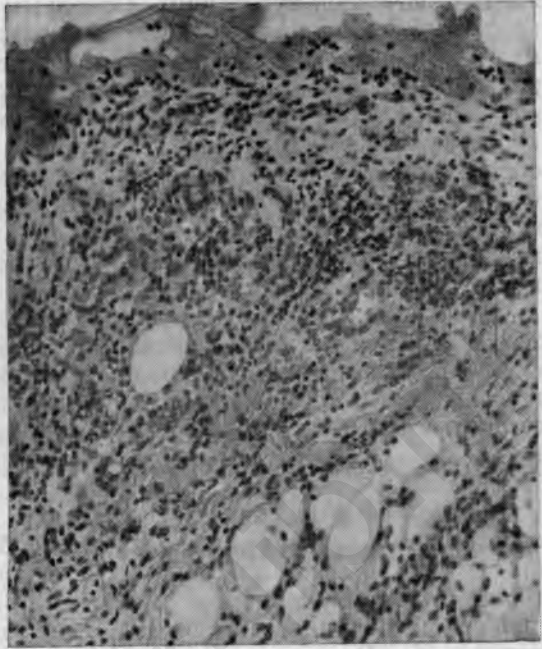
Кардиоваскулярная форма заболевания при поражении чаще всех трех оболочек сердца называется ревматическим панкардитом, при поражении эндо- и миокарда — ревматическим кардитом. В случае смерти вследствие сердечной недостаточности сердце резко увеличено в объеме. Полость перикарда заполнена рыхлыми спайками и фибрином. Миокард очень дряблый, тусклый, полости сердца резко расширены. Как правило, митральный, реже аортальный, клапаны изменены. Компенсаторная гипертрофия миокарда левого желудочка наблюдается редко. Хорды митрального клапана утолщены, укорочены, створки мутноваты, утолщены, особенно по свободному краю, здесь же видны мелкие, полупрозрачные, слегка желтоватые бородавчатые наложения. В миокарде, кроме многочисленных гранул, располагающихся преимущественно в периваскулярной соединительной ткани, наблюдается неспецифическое экссудативное и экссудативно-продуктивное воспаление — экссудативно-продуктивный ревматический миокардит. Неспецифическое воспаление особенно интенсивно выражено в районе гранул. Интерстиций миокарда пропитан серозным экссудатом, инфильтрирован лимфоцитами, гистиоцитами, эозинофилами и нейтрофильными лейкоцитами. Мышечные волокна разволокняются, в них наблюдаются дистрофические изменения вплоть до образования очажков микронекрозов [Грицман Н. Н., Ахназарова В. Д., 1971]. В мелких сосудах отмечаются фибриноиды с последующим склерозом стенок и деформацией просвета



154. Ревматизм. Типичный склероз интерстиция миокарда, подчеркивающий его нормальный рисунок.
Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

[Скворцов М. А., 1960; Струков А. И., 1972]. Компенсаторная гипертрофия миокарда не наблюдается. В исходе процесса развивается типичный для ревматизма склероз интерстиция миокарда, подчеркивающий его нормальный рисунок (рис. 154). В эндокарде обнаруживают мукоидное набухание и фибриноидный некроз соединительной ткани, последний часто располагается в виде ленты вдоль клапана или пристеночного эндокарда левого предсердия. Клеточная реакция на фибриноид имеет типичный вид, образуются «цветущие» гранулемы, с диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Гранулемы также часто локализуются в виде цепочки вдоль клапана. Грубого фиброза и гиалиноза клапанов, как правило, не наблюдается. Чаще в исходе процесса имеет место умеренный фиброз с васкуляризацией клапана, свидетельствующий о ранее протекавшем процессе.

Возвратно-бородавчатый эндокардит является, таким образом, самой частой формой ревматического эндокардита у детей. Как правило, приобретенного порока клапанов у детей наблюдать не приходилось. Иногда отмечается недостаточность митрального клапана, чаще относительная, в результате резкой миогенной дилатации левого желудочка сердца, являющейся следствием ревматического экссудативно-продуктивного неспецифического миокардита. В эпикарде обнаруживаются массивные фибринозные наложения, причем их организация идет при участии крупных базофильных макрофагов,



155. Ревматизм. Массивные фибриновые наложения на эпикарде с наличием крупных базофильных макрофагов и лимфоидных инфильтратов.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

очень характерных для ашофф-талалаевской гранулемы (рис. 155).

Нодозная форма заболевания встречается преимущественно у детей и характеризуется появлением ревматических узелков — *noduli rheumatici* в коже, периартикулярной ткани, в крупных апоневрозах (например, в *galla arthropodica* головы). Узелки имеют диаметр от 1—2 мм до 1 см, плотные, безболезненные. Микроскопически узелки представляют собой очаги фибриноидного некроза с макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрацией по их периферии. Появление ревматических узелков — прогностически неблагоприятный признак. В последние 10—12 лет узелковой формы не наблюдается.

Церебральная форма, малая хорея (*chorea minor*), характеризуется гиперкинезами. Чаще наблюдается у девочек школьного возраста. В цереброспинальной жидкости изменений не бывает. Патогенез *chorea minor* связан с ревматическими васкулитами сосудов головного мозга и гипоксией. По данным Н. А. Тюрина, В. А. Артамонова, К. А. Александрова (1985), наблюдавших 105 детей с малой хореей, у 39 отмечались изменения со стороны сердца в виде миокардита или кардита с поражением митрального клапана, у 8 — сформированный ревматический порок сердца. Гипоксия зависит также и от наличия ревмокардита. Микроскопически наибольшие изменения обнаруживаются в полосатом теле, зернистом слое коры полушарий, молекулярном слое мозжечка, субталамических

ядрах и в черной субстанции. Основным субстратом поражений являются фибриноиды и склероз мелких сосудов головного мозга. Склероз сосудов встречается редко, поэтому у детей редко имеют место кровоизлияния и размягчения мозга при ревматизме. В нейронах наблюдаются вторичные гипоксические дистрофические изменения. Реактивная пролиферация глии с образованием узелков выражена у детей значительно. Клинические проявления зависят от обратимых изменений нервных волокон: набухание, вакуолизация, образование концевых колб в подкорковых узлах, гипоталамусе, среднем и продолговатом мозге [Израильская М. А., 1965].

В органах иммуногенеза при ревматизме, кроме плазматизации периферических лимфоидных органов, у детей встречаются особые изменения в ткани вилочковой железы: в коллабированных дольках ее на фоне акцидентальной трансформации формируются фолликулы со светлыми центрами и плазматизацией, что характерно для аутоиммунных процессов [Гусман Б. С., 1969, 1970].

Патоморфоз ревматизма у детей. Острый экссудативно-продуктивный миокардит, фибриноиды, склероз мелких ветвей коронарных сосудов, развитие микронекрозов, облитерация полости перикарда приводили раньше к прогрессирующей сердечной недостаточности, которую ничем не удавалось купировать. В исходе процесса развивались анасарка, отеки полостей, бурая индурация легких, мускатная печень, цианотическая индурация селезенки и почек, кахексия с развитием марантических пролежней и присоединением вторичной септической инфекции.

Современная профилактика и терапия привели к патоморфозу ревматического панкардита у детей. Острота течения ревмокардита купируется антибиотиками и гормонами, что приводит к исчезновению распространенных фибриноидов и экссудативного неспецифического воспаления в сердце. Результатом этого явилось снижение смертности детей вследствие сердечной недостаточности. Наряду со снижением смертности заметно увеличилось количество латентно текущих форм ревматизма. Благодаря современной терапии увеличилась выживаемость детей с тяжелым течением ревмокардита, что привело у них к более раннему формированию пороков клапанов, вплоть до возникновения стеноза левого атриовентрикулярного отверстия [Афанасьева В. М., Тер-Григорова Е. Н., Ивановская Т. Е., 1967; Дорофеева Г. Д., Чалая Л. Ф., 1984].

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ПОЛИАРТРИТ (ЮХПА), СИНДРОМ СТИЛЛА

Заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим поражением суставов, стромы и мелких сосудов внутренних органов. В настоящее время установлено, что синдром Стилла

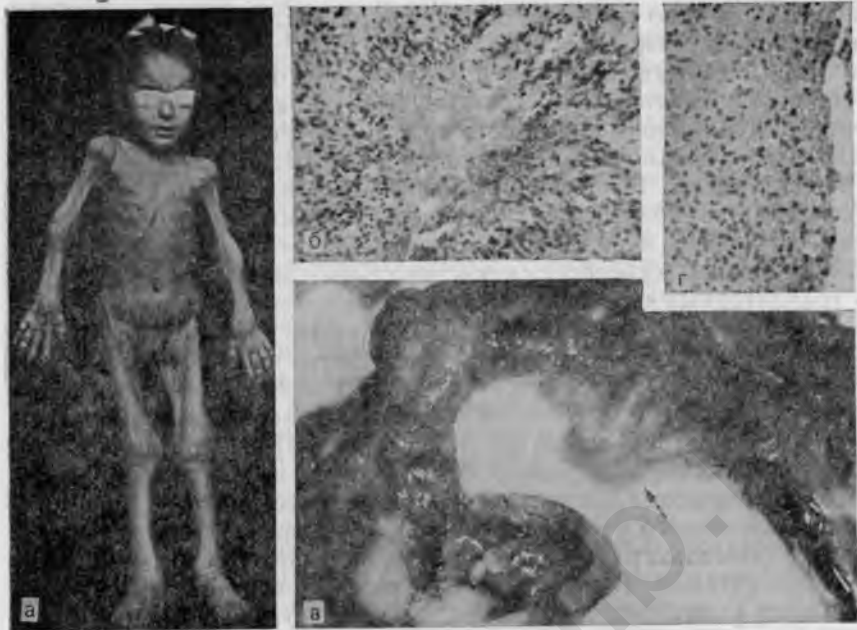
и ЮХПА — одно и то же заболевание, аналогичное ревматоидному артриту взрослых [Kölle G., 1978]. J. Schaller, R. Wedgwood (1972) выделили три подгруппы этого заболевания у детей: полиартритическую, системную (с поражением внутренних органов) и моно- или олигоартритическую. Такое деление ЮВХП оправдано и в настоящее время [Шахбазян И. Е., 1983; Preiber A. et al., 1984]. G. Kölle указывает на различные формы заболевания: полный синдром Стилла (с вовлечением внутренних органов), неполный (собственно хронический артрит), аллергический субсепсис, невисцеральный моно- и олигоартрит и транзиторный или доброкачественный коксит.

ЮХПА—заболевание редкое [Magilavy D. et al., 1977], встречается у детей в возрасте до 5 лет, иногда в 6—15 лет. Клиническая картина зависит от формы заболевания, а также от возраста заболевших. У детей раннего возраста (до 5 лет) прогноз более благоприятный [Schaller Y., 1983]. Общими для всех форм являются: лихорадка, боли в суставах, аллергические сыпи (уртикарная, экссудативная множественная эритема), задержка общего развития и полового созревания, лимфаденопатия, спленомегалия, анемия, гипергаммаглобулинемия, гипокплементемия. В крови у детей реже, чем у взрослых, определяется ревматоидный фактор, свидетельствующий обычно о плохом прогнозе. По данным В. Ansell, ревматоидный фактор выявляется у 8% детей от общего числа заболевших, чаще у девочек. Антинуклеарные антитела и волчаночные клетки обнаруживаются в 20% случаев.

Полиартритическая форма встречается в 40% случаев. Начинается с типичного для детей поражения мелких суставов кистей и стоп с их деформацией, затем вовлекаются крупные суставы — коленные, голеностопные, бедренные, локтевые, лучезапястные, шейный отдел позвоночника. Поражения всегда симметричны (рис. 156, а). Поражение суставов нижней челюсти придает лицу ребенка особый вид — «птичье лицо». Симптомы системного поражения внутренних органов выражены умеренно. У большинства детей возможно наступление длительных ремиссий или относительно мягкого течения. У меньшего числа детей заболевание тяжело прогрессирует, приводя к инвалидности.

Системная висцеральная форма встречается в 25% случаев, характеризуется экстраартикулярными поражениями (увеличение лимфатических узлов, гепато- и спленомегалия, перикардит, поражения миокарда) [Magilavy D. et al., 1977], редко с развитием сердечной недостаточности, с высоким лейкоцитозом и наличием незрелых форм лейкоцитов в периферической крови. Поражение суставов аналогично таковому при суставной форме и приводит к инвалидности.

Моноартритическая или олигоартритическая форма наиболее благоприятна. Встречается в 35% случаев. Функция суставов долго остается сохраненной, симптомы системного заболевания выражены умеренно. В большинстве случаев, однако, при этой



156. Ревматоидный артрит.

а — деформация крупных и мелких суставов, атрофия мышц, общая кахексия (по W. Keller, A. Wiskott, 1969); б — ревматоидный узелок в околоуставной соединительной ткани (окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$); в — отечность, утолщение синовиальной оболочки коленного сустава; на хрящевой поверхности начало образования паннуса, навдвигающегося на поверхность хряща (по J. Green Schaller, 1973); г — отек синовиальной оболочки, фибриноидный некроз и клеточная инфильтрация (окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$).

форме наблюдается иридоциклит. Процесс иногда может быстро прогрессировать и приводить к потере зрения. Этиология неясна. Существуют две точки зрения: согласно первой, это заболевание имеет аутоиммунную природу, согласно второй — оно является инфекционным, возбудитель которого не установлен. А. И. Нестеров (1973) высказал предположение, что в происхождении болезни играет роль имеющийся в организме инфекционный очаг. Значение аутоиммунных процессов можно считать доказанным, однако первопричина возникновения заболевания остается неизвестной. В настоящее время большое значение придается генетическим факторам. Установлено, что болеют преимущественно женщины — носители антигенов гистосовместимости (HLA-B27, DR4 и DR5) [Schaller J., 1983; Wojkinov J., 1987].

Ж. Wojkinov (1987), кроме того, показал, что ювенильный артрит часто сочетается с синдромом неполной мезенхимальной дисплазии (СНМД), проявляющимся спонтанными кожными геморрагиями, дистрофическими кожными явлениями, плоско-стоцием, арахнодактилией, врожденным вывихом бедра и др.

Следовательно, дети с СНМД имеют повышенный риск заболеть ювенильным артритом.

Роль вирусов и микоплазм как этиологических факторов пока точно не доказана. Патогенез сложный и окончательно не установлен. Полагают, что в повреждении суставов играют роль иммунные комплексы, в которых антигеном являются агрегированные гамма-глобулины, а антителом — ревматоидный фактор. Иммунные комплексы с помощью иммунофлюоресценции обнаруживаются в тканях пораженных суставов, в синовиальной жидкости, в почках. В. В. Серов (1978) и А. И. Струков (1979) указывают, что осаждение иммунных комплексов в тканях вызывает воспалительный процесс в результате их цитопатического и лейкотоксического действия. При этом, по мнению А. И. Струкова (1979), синовиальная оболочка сама становится продуцентом иммуноглобулинов и ревматоидного фактора, что подтверждается образованием в ней фолликулов со светлыми центрами и инфильтратов из плазматических клеток и лимфоцитов. Однако у детей нередко ревматоидный фактор не определяется, что противоречит мнению о роли иммунных комплексов в генезе воспаления суставов. Предполагают возможность наличия у детей какого-то возрастного механизма, ингибирующего образование ревматоидного фактора [Schaller J., 1973]. В поддержании воспалительного процесса в суставах и повреждении тканей играют также роль активация гидролаз лизосом фагоцитов — синовиоцитов, макрофагов, лейкоцитов.

Патологическая анатомия. Образуются ревматоидные узелки, локализующиеся у детей в околоуставной соединительной ткани (рис. 156, б), которые встречаются у них реже, чем у взрослых. В основе образования узелков лежат процессы дезорганизации соединительной ткани (мукоидное набухание, фибриноидный некроз, выпот фибрина из мелких сосудов) с клеточной пролиферацией крупных гистиоцитов, макрофагов и гигантских клеток рассасывания с исходом в склероз. Цикл развития узелков составляет 3—5 мес. Изменения в суставах имеют определенную стадийность. У детей в большинстве случаев процесс длительное время развивается в пределах первой стадии. При этом суставы значительно припухают, синовиальная оболочка становится отечной, утолщенной, полнокровной, в полости сустава появляется мутноватый выпот, в ней могут встречаться рисовидные тела. Поверхность суставных хрящей относительно сохранена, с небольшими трещинами и поверхностными узорами (рис. 156, в). Микроскопически в строме отечных ворсин синовиальной оболочки выявляются фибриноидные изменения, в сосудах микроциркуляторного русла — васкулиты (фибриноидный некроз, инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, лейкоцитами, плазматическими клетками), пролиферация синовиоцитов. Во второй стадии усиливается разрушение хряща, образуются внутрисуставные спайки, отмечается сужение суставной полости, образование паннуса — разрастание

грануляционной ткани, которая в виде пласта надвигается на поверхность хряща и синовиальную оболочку. В суставных концах костей нарастает остеопороз, возможны переломы. Микроскопически и в этой стадии наряду с картиной хронического воспаления с развитием грануляционной ткани и склероза наблюдаются свежие фибриноидные изменения и васкулиты. Третья стадия, характеризующаяся развитием фиброзно-костного анкилоза, у детей, как правило, не встречается. Во внутренних органах имеют место дезорганизация соединительной ткани, образование ревматоидных узелков, васкулиты с исходом в интерстициальный склероз. Поражаются относительно часто серозные листки (фибринозный перикардит, плеврит), реже сердце (экссудативно-продуктивный миокардит, кардиосклероз) [Грицман Н. Н., 1971], легкие, печень. Поражение почек у детей отмечают в 35% случаев (амилоидоз, гломерулонефрит). Наблюдается мембранозный или мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит. В. В. Серов и соавт. (1972) расценивают его как предстадию амилоидоза. Природа гломерулонефрита при ревматоидном артрите окончательно не выяснена. Вовлечение сосудистого тракта глаза (иридоциклит) приводит к поражению передней камеры глаза с развитием катаракты и повреждением роговицы, что может вызвать частичную или полную потерю зрения. В лимфатических узлах, селезенке отмечается интенсивная пролиферация плазмобластов и плазматических клеток; в костном мозге, кроме того, угнетение пролиферации красного ростка. Амилоидоз как осложнение ревматоидного артрита у детей наблюдается редко. Однако его можно встретить в 12% случаев [Kölle G., 1978]. Прогноз зависит от степени висцеральных поражений. До введения кортикостероидной терапии дети умирали в первые 5 лет жизни, в настоящее время летальность в первые 10 лет составляет 5% (ранее 13%). В возрасте после 10 лет при современной терапии летальность возрастает до 15% [Kölle G., 1978].

Суставные изменения приводят к тяжелой инвалидности, однако благодаря современной терапии возможно наступление длительной ремиссии и более легкое течение процесса.

Кроме указанных форм ревматоидного артрита, выделяют близкую ему форму заболевания — **аллергический субсепсис Висслера—Фанкони** с более благоприятным течением. Эта форма наблюдается только у детей и связывается с наличием подострого воспалительного очага в организме.

В литературе последних лет у детей раннего возраста описывается синдром, сходный с ЮХПА по клиническим проявлениям. В этом случае наблюдаются макулопапулезная сыпь, лихорадка, деформация крупных суставов (с булавовидным утолщением метафизов) с периостальной реакцией, хронический менингит, гидроцефалия, задержка общего развития, отек соска зрительного нерва, увеит, лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия. В анализе крови — гиперхромная анемия, гиперлейкоци-

тоз, повышение уровня IgA и IgG, положительная реакция на ревматоидный фактор. В биоптатах синовиальной оболочки — отек, гиперемия, увеличение числа тучных клеток, периваскулярные скопления эозинофилов; в коже — отек и периваскулярные инфильтраты из эозинофилов в дерме. Авторы считают такую форму особым синдромом, неясной этиологии, отличающимся от ЮХПА и представляющим собой отдельную нозологическую форму ревматического заболевания. До настоящего времени этот вопрос остается нерешенным.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА (СКВ)

СКВ — хроническое, реже, острое, прогрессирующее поражение соединительной ткани и микроциркуляторного русла преимущественно внутренних органов, с чем связана пестрота и тяжесть клинических проявлений болезни. Встречается у детей относительно редко, чаще у девочек (соотношение полов 9:1) в пубертатном периоде. Наблюдается в редких случаях у младенцев до 1 года жизни. У детей протекает острее и тяжелее, чем у взрослых [Исаева Л. А., 1967]. Различают три типа течения: поливисцеральный (злокачественный острый), моно- и олигосимптомный (хронический) и промежуточный [Girardet J., Tontaine Y., 1978]. Начало заболевания совпадает с перенесенной инфекцией, переохлаждением, инсоляцией. Описываются случаи паранеопластической СКВ у детей с типичной клинической картиной, которая купируется после удаления злокачественной опухоли [Карташева В. И., Зайратьянц Д. В., Комарова Н. Н. и др., 1986]. При СКВ наблюдаются лихорадка, артралгии, кожные сыпи (сыпь на лице в виде бабочки у детей встречается реже, чем у взрослых), язвенные процессы в рото-носовой полости, желудочно-кишечном тракте, симптомы миокардита, тяжелого поражения головного мозга, интерстиция легких, гломерулонефрит с нефротическим синдромом или гипертензией, полисерозит, спленомегалия, лимфаденопатия, анемия, тромбоцито- и лейкопения. Этиология СКВ неясна. Заболевание имеет аутоиммунную природу, однако причина развития аутоиммунного процесса не установлена. В сыворотке крови больных обнаруживают антивирусные антитела к вирусам кори, краснухи, парагриппа и другим РНК-содержащим вирусам из группы парамиксовирусов, а также лимфоцитотоксические антитела, являющиеся маркерами персистирующей вирусной инфекции, вирусоподобные частицы в тканях и вирусный антиген в иммунных комплексах (ИК) в почках [Gyog-Key F. et al., 1972; Panem S. et al., 1976]. Однако вирусная этиология СКВ требует дальнейших исследований. Патогенез повреждений при СКВ зависит от образования ИК, состоящих из ядерных белков, антиядерных антител, гамма-глобулинов и комплемента, которые обнаруживаются в поврежденных тканях и в сыворотке больных. Имеется прямая связь между их количеством в сыворотке

и активностью волчаночного нефрита [Серов В. В. и др., 1978]. У больных наблюдается гипокомплементемия. Изучение Т-популяции лимфоцитов при СКВ указывает на выраженное снижение их супрессорной функции [Чередеев А. Н., 1979; Геппе Н. А. и др., 1978].

Патологоанатомические изменения при СКВ имеют ряд особенностей, позволяющих поставить диагноз, несмотря на многообразие поражений. Фибриноид при СКВ отличается наличием в нем ядерного распада (гематоксилиновых телец), что определяет его базофилию. Фагоцитоз ядерного детрита приводит к образованию волчаночных (LE) клеток — лейкоцитов, цитоплазма которых заполнена фагированным ядром. Ядро самого лейкоцита расплывается над ним. LE-клетки обнаруживаются в костном мозге, лимфоидных органах, периферической крови. При СКВ в процесс широко вовлечены сосуды микроциркуляторного русла с развитием фибриноидов и продуктивных васкулитов. Поражение соединительнотканной стромы органов сопровождается развитием межтучного продуктивного воспаления. Инфильтраты состоят из лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток. Васкулиты и межтучный процесс сочетаются с дистрофией и некрозами паренхимы органов. В исходе заболевания развивается атрофия паренхимы и склероз. Очаги склероза вновь подвергаются дезорганизации.

У большинства больных наблюдается типичный волчаночный нефрит. Почки увеличены, бледные, с очагами кровоизлияний. Волчаночный нефрит характеризуется ядерным распадом (гематоксилиновые тельца), наличием проволочных петель, фибриноидов и гиалиновых тромбов в капиллярах клубочков. Феномен «проволочных петель» зависит от массивного отложения ИК в субэндотелиальной зоне капилляров. Одновременно ИК в виде депозитов обнаруживают субэпителиально, что приводит к изменениям базальной мембраны (мембранозной трансформации). Отложение депозитов в субэндотелиальной зоне и в мезангии вызывает в свою очередь пролиферацию мезангиоцитов. Сочетание субэндо- и субэпителиальных депозитов ИК характерно для волчаночного нефрита [Серов В. В. и др., 1978]. В эндотелии капилляров клубочков при электронной микроскопии выявляются включения, сходные с парамиксовирусами по своей структуре. Кроме типичного волчаночного нефрита, наблюдается гломерулонефрит без типичных признаков. Однако и в этом случае депозиты обнаруживаются в субэндо- и субэпителиальных зонах. Последующий склероз гломерул приводит к гибели нефрона и прогрессирующему нефросклерозу с исходом в уремию.

Изменения сердца характеризуются преимущественным поражением эндокарда (эндокардит Либмана — Сакса). Обнаруживаются бородавчатые наложения на поверхности клапанов, хордах, пристеночном эндокарде. При микроскопическом исследовании определяется фибриноид с умеренной клеточной

реакцией и исходом в склероз. В миокарде изменения интерстиция, васкулиты, дистрофия и некрозы мышечных волокон [Грицман Н. Н., 1971]. Специфичными для СКВ являются изменения селезенки, так называемый луковичный периартериальный склероз, который развивается вследствие фиброзирующего процесса вокруг центральных артерий. В коже — атрофия эпидермиса и ее придатков, в дерме — дезорганизация коллагеновых волокон и васкулиты. Тяжелые поражения вещества мозга связаны, как и язвенные процессы в желудочно-кишечном тракте, с васкулитами и фибриноидами. Такого же характера изменения имеются в серозных листках и в других органах. У детей описывается гиперплазия ткани вилочковой железы, вероятно, связанная с нарушенной супрессорной функцией Т-системы. Чаще больные умирают в результате почечной недостаточности или интеркуррентных инфекций. В современной литературе имеются сообщения об учащении в последние годы случаев смерти больных СКВ вследствие почечной недостаточности, а в результате поражений сердца — перикардита, эндокардита, поражений венечных сосудов или врожденных пороков сердца при СКВ у матерей [Englund J., Lucas R., 1983]. Современная терапия гормонами увеличивает продолжительность жизни больных.

Волчаночный феномен у новорожденных от матерей, больных СКВ, проявляется транзиторным наличием антиядерных антител и LE-клеток. Клинические проявления отсутствуют, антиядерные антитела и LE-клетки исчезают через несколько недель после рождения. Однако иногда наблюдаются типичные для СКВ кожные поражения, которые исчезают только через несколько месяцев. Отмечается также транзиторная тромбоцито- и лейкопения и гемолитическая анемия, обусловленная трансплацентарным проникновением материнских антител. L. Lee, W. Weston (1984) наблюдали 14 новорожденных с волчаночным синдромом — имели место кожные изменения в сочетании с врожденным сердечным блоком. Сообщается о риске рождения второго больного ребенка при наличии заболевания у первого. Описываются случаи субэндокардиального врожденного фиброэластоза и других врожденных пороков сердца у детей, матери которых больны СКВ. В единичных случаях наблюдается истинная СКВ у грудных детей [Green-Schaller J., 1983].

СКЛЕРОДЕРМИЯ

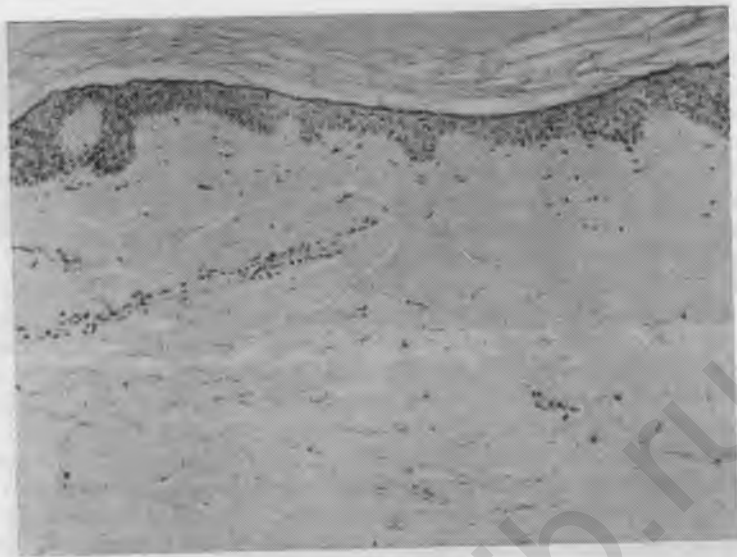
Склеродермия — редкое хроническое заболевание с прогрессирующим склерозом соединительной ткани и сосудов микроциркуляторного русла, преимущественно кожи. Встречается у детей очень редко, протекая острее, чем у взрослых, болеют чаще девочки (соотношение полов 3:1) [Larregue M. et al., 1984]. Различают две клинические формы: **локальную** и **гене-**

рализованную с поражением внутренних органов. Локальная склеродермия может самостоятельно излечиваться или переходит в генерализованную. Кортикостероидная терапия малоэффективна. При генерализованной форме имеют место симптомы сердечной недостаточности, тяжелой дисфагии, а также признаки поражения кишечника, легких, почек. По данным Н. Н. Уваровой (1985), у детей чаще наблюдается генерализованная форма, характерно быстрое прогрессирование заболевания. Начальный период короткий, атрофия мышц ранняя, быстро образуются контрактуры и анкилозы (в 54% у больных склеродермией детей). Этиология неизвестна. В патогенезе играют роль иммунные нарушения. Однако далеко не у всех больных обнаруживаются гипергаммаглобулинемия, антиядерные антитела, ревматоидный фактор. Комплемент сыворотки бывает нормальным [Green-Schaller J., 1973]. В патогенезе ведущим является нарушение синтеза коллагена, что подтверждается патологией фибриллообразования при исследовании биоптатов кожи с помощью электронной микроскопии [Пашекас Р. С., Вайткене Д. И., 1984].

Патологоанатомически кожа вначале глянцевитая, с усиленным рисунком, припухшая. В поздних стадиях кожа, подкожная клетчатка, подлежащие мышцы восковидные, очень плотные, ригидные. Микроскопически — явления дезорганизации коллагена с исходом в бесклеточную, очень грубую склеротическую ткань. Воспалительные изменения в виде скудных лимфоидных инфильтратов с наличием плазматических клеток встречаются только вокруг мелких сосудов. В эпидермисе может иметь место гиперпигментация. Потовые, сальные железы и волосные фолликулы сдавливаются и атрофируются (рис. 157). В стенках мелких сосудов и артерий кожи, внутренних органов — явления склероза вплоть до закрытия просвета. Выраженные васкулиты встречаются только в почках. Из внутренних органов поражаются желудочно-кишечный тракт, сердце (диффузный склероз интерстиция и мелких ветвей коронарных сосудов), легкие, почки. Менее выражены изменения в других органах. Смерть наступает в результате висцеральных поражений.

ДЕРМАТОМИОЗИТ

Дерматомиозит — хроническое или подострое заболевание, характеризующееся воспалительным (негнойным) поражением поперечнополосатых мышц, включая сердечную мышцу, и прогрессирующими склеротическими изменениями кожи и подкожной клетчатки. Заболевание редкое, но у детей встречается чаще, чем у взрослых. Процесс начинается с дерматита, вслед за которым появляются мышечные боли, мышечная слабость с быстрым развитием мышечной атрофии. Поражение дыхательной мускулатуры, мышц глотки и пищевода с нару-

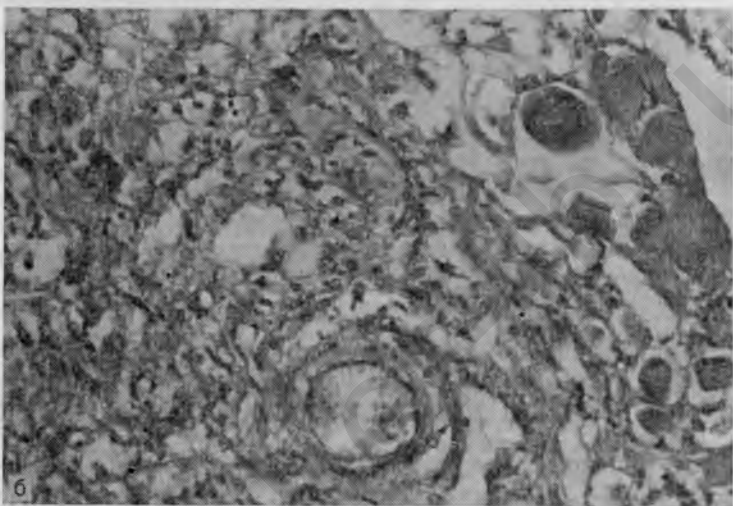
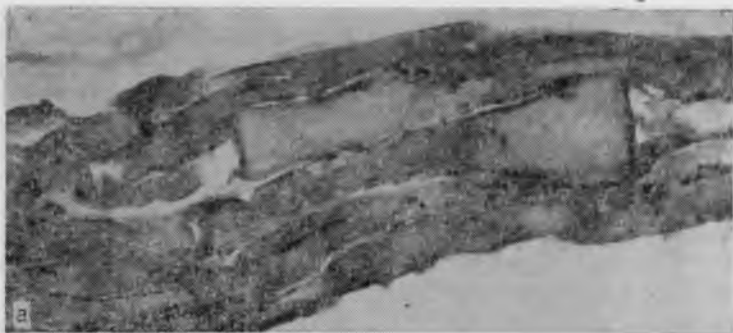


157. Склеродермия; склероз дермы, атрофия эпителия и придатков кожи; скудные клеточные инфильтраты вокруг мелких сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 35$.

шением акта глотания приводит к смертельному исходу. Ранее отмечалась очень высокая летальность — до 50%. В результате кортикостероидной терапии прогноз улучшился [Bruguier A. et al., 1984].

После перенесенного заболевания остаются контрактуры и атрофия мышц. Различают острые молниеносные, хронические и субхронические формы. Этиология неизвестна. В патогенезе играет роль нарушение клеточного иммунитета с активацией киллерного действия лимфоцитов против мышечной ткани [Dawkins R., Mastaglia F., 1973]. У детей обнаруживаются депозиты ИК (иммуноглобулинов и комплемента) в сосудах поперечнополосатой мускулатуры. В сыворотке отмечается увеличенное содержание ферментов мышечного происхождения [Green-Schaller J., 1973].

Изменения кожи и подкожной клетчатки аналогичны таковым при склеродермии (см. рис. 157). Все поперечнополосатые мышцы изменены. Мышечные волокна набухают, поперечнополосатая исчерченность в них исчезает, они гомогенизируются и погибают (рис. 158, а, б). Одновременно в интерстициальной соединительной ткани наблюдаются отек, воспалительная инфильтрация, преимущественно периваскулярная и дезорганизация с исходом в склероз. При прогрессировании заболевания нарастают интерстициальный фиброз и мышечная атрофия. В случае смерти в результате поражения дыхательных мышц наблюдается вторичная бронхопневмония.



158. Дерматомиозит (препараты В. И. Виноградова).

а — резкое набухание и гомогенизация поперечно-полосатых мышечных волокон (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$); **б** — полная гибель мышечных волокон с развитием периваскулярного склероза и умеренной клеточной инфильтрации (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$).

**НОДОЗНЫЙ ПЕРИАРТЕРИИТ (УЗЕЛКОВЫЙ ПЕРИАРТЕРИИТ,
БОЛЕЗНЬ КУССМАУЛЯ — МЕЙЕРА,
НОДОЗНЫЙ ПАНАРТЕРИИТ)**

Нодозный периартериит — системное воспалительное заболевание, поражающее преимущественно артерии среднего и мелкого калибра вследствие развития в стенке сосуда реакции гиперчувствительности немедленного типа. Встречается у детей с такой же частотой, как и у взрослых. Имеются указания, что частота заболевания выросла в связи с применением сульфаниламидов и антибиотиков. Этиология не установлена. Указывается на роль перенесенной, особенно стрептококковой инфекции, лекарственных препаратов, ядов. В последние годы

появились сообщения о связи нодозного периартериита с иерсиниозом и австралийским антигеном, который вместе с γ -глобулинами обнаруживается в пораженных сосудах, образуя иммунные комплексы. Изменения в сосудах представляют собой типичную реакцию гиперчувствительности немедленного типа, возникающую в сенсibilизированном организме в ответ на различные воздействия внешней среды. Преимущественное поражение артерий связывают с циркуляцией в крови неизвестного антигена. М. А. Скворцов (1960) указывал, что повышение частоты заболевания у грудных детей в военные годы было связано с искусственным вскармливанием, неадекватным и неправильным режимом питания, сопровождающимся всасыванием в тонкой кишке нерасщепленных белковых антигенов. Н. Е. Ярыгин и соавт. (1984) указывают, что иммунокомплексный механизм поражений сосудов имеет место при острых формах нодозного периартериита, реакция клеточного типа — при первично-хронических формах. При острых формах соответственно наблюдается гипериммуноглобулинемия, при хронических — сдвиги в популяциях лимфоцитов и лимфопения. Клиническая картина нодозного периартериита характеризуется разнообразием симптомов в связи с поражением сосудов многих органов и систем.

Патологическая анатомия. Поражаются артерии среднего и мелкого калибра, реже вены. В стенках сосудов наблюдается дезорганизация соединительной ткани вплоть до фибриноидного некроза (рис. 159, а). Фибриноидный некроз наблюдается не на всем протяжении сосуда, а в отдельных сегментах, что вместе с ответной клеточной реакцией со стороны адвентиции вызывает четкообразные утолщения сосуда, определяющие название «узелковый периартериит». Клеточные инфильтраты состоят из эозинофильных лейкоцитов, макрофагов, плазматических клеток, лимфоцитов. В местах фибриноидного некроза могут образовываться разрывы и аневризмы артерий. Процесс заканчивается склерозом с деформацией и сужением просвета, иногда полной облитерацией артерий (рис. 159, б). В органах образуются инфаркты, кровоизлияния и очаговая атрофия паренхимы.

У детей раннего и грудного возраста чаще поражаются артерии тонкой кишки, что М. А. Скворцов связывал с гиперемией, обусловленной более активной функцией кишки в этом возрастном периоде. У детей старшего возраста, как и у взрослых, чаще поражаются коронарные сосуды, артерии почек и головного мозга. При поражении артерий брыжейки тонкой кишки удается обнаружить четкообразные узелки беловато-желтоватого цвета, расположенные по ходу сосудов. В стенке тонкой кишки, в зависимости от калибра пораженной артерии, наблюдаются некрозы или только слизистой оболочки и подслизистой основы, или тотальные некрозы (гангрена кишки). Участки некроза имеют типичную форму, располагаясь в

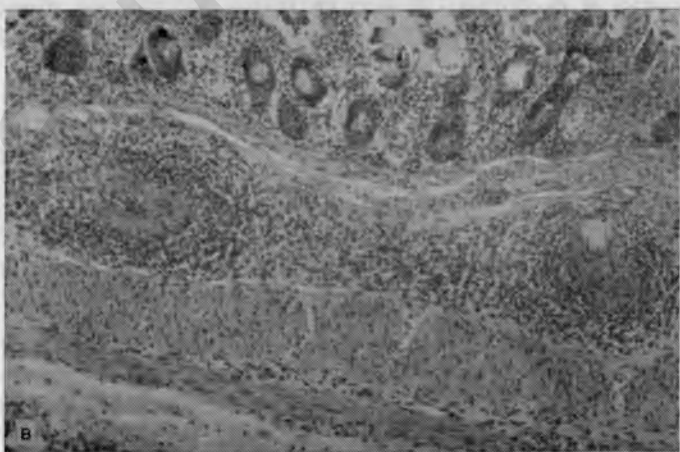
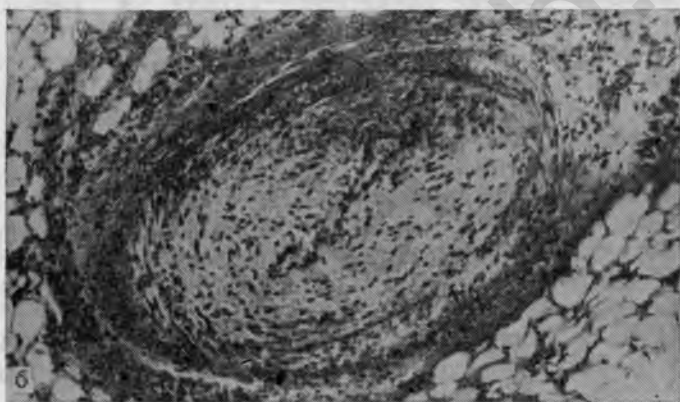
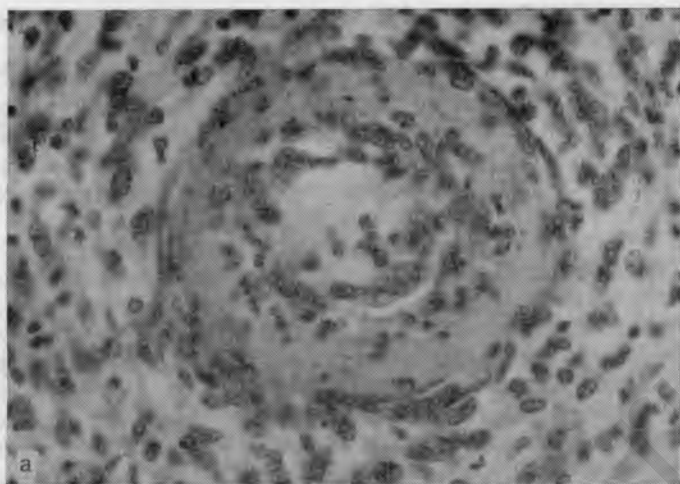
виде поперечных черноватых тусклых полос, захватывающих отдельные сегменты кишки, и сопровождаются перитонитом (рис. 159, в). В редких случаях у детей раннего возраста встречаются поражения сосудов червеобразного отростка с клиническими симптомами острого аппендицита. Сосудистые изменения не ограничиваются только кишечником, а обнаруживаются и в других органах, однако более умеренные. Наряду с фибриноидами и воспалительными изменениями встречаются склеротические процессы, свидетельствующие о повторных обострениях и ремиссиях болезни. Мелкие втянутые рубчики могут наблюдаться, например, в корковом веществе почек, в селезенке, реже в печени. Смерть маленьких детей может наступить в результате перитонита, дети старшего возраста умирают от инфаркта миокарда, почечной недостаточности, кровоизлияний в головной мозг. Лечение гормонами значительно улучшает прогноз и увеличивает продолжительность жизни больных [Blau E., Morris K., Yunis E., 1977].

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ (АНАФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПУРПУРА ШЕНЛЕЙНА — ГЕНОХА)

Геморрагический васкулит — системное воспалительное заболевание сосудов микроциркуляторного русла (капилляров, пре- и посткапилляров), обусловленное реакцией гиперчувствительности немедленного типа. Заболевают преимущественно мальчики дошкольного возраста. Болезнь начинается часто спустя 3 нед после перенесенной инфекции дыхательных путей. В анамнезе часто отмечается перенесенная скарлатина, вакцинальная реакция, пищевая аллергия. Первыми симптомами являются кожные высыпания в виде полиморфной экзантемы с геморрагиями, локализующейся преимущественно на наружной поверхности нижних конечностей, реже на верхних конечностях и лице. Отмечаются отеки стоп и кистей, припухлость век и лица, артралгии с припуханием суставов (*purpura rheumatica*), гематемезис, боли в животе (*purpura abdominalis*), симптомы инвагинации, микро- и макрогематурия. Заболевание длится в среднем 3—4 нед, иногда несколько месяцев (1—2 года). Этиология и патогенез не установлены. Имеет значение сенсибилизация с развитием аллергической реакции в микроциркуляторном русле и последующими геморрагиями. Придается значение повышению уровня IgA в крови больных, а также внутрисосудистой коагуляции, особенно в патогенезе почечных поражений [Серов В. В. и др., 1978; Kincaid-Smith P., 1975]. В последние годы появились сообщения о наличии цир-

159. Нодозный периартерит.

а — фибриноидный некроз сосуда (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); б — склероз с почти полной облитерацией сосуда (препарат А. З. Чебышевой) (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$); в — фибриноидные некрозы сосудов стенки тонкой кишки (окраска гематоксилином и эозином. $\times 60$).



куляции в крови больных ИК, с которыми связывают клинические проявления болезни [David J. et al., 1985].

Показано, что при геморрагическом васкулите имеет место активация тромбоцитов, циркуляция в крови фибринмономерных комплексов и увеличение количества фактора Виллебранда. Фактор Виллебранда является плазменным кофактором тромбогенных свойств тромбоцитов и синтезируется эндотелием сосудов. При повреждении эндотелия количество этого фактора в плазме крови увеличивается, что приводит к активации тромбоцитов. По данным исследований, проведенных Л. З. Баркаганом, С. Я. Анмутом, Л. В. Марамзиным и др. (1987), увеличение количества фактора Виллебранда является маркером геморрагического васкулита. Итак, в патогенезе геморрагического васкулита, кроме циркуляции в крови ИК, активированных комплементом, играет роль нарушение свертывающей системы крови с развитием тромбоваскулитов. Л. М. Казакова, Н. Ф. Коровченко и соавт. (1985) в 5 случаях наблюдали трансформацию болезни Шенлейна — Геноха в ювенильный ревматоидный артрит, что вместе с нарушением иммунного статуса в патогенезе позволило нам описать геморрагическую пурпуру в данной главе. Такого же распределения нозологических форм придерживается Y. Schaller (1980).

В области кожных высыпаний обнаруживают тромбоваскулиты и геморрагии. Массивные геморрагии в стенку кишки могут приводить к инвагинации, изъязвлению с перфорацией и развитием калового перитонита, что, однако, наблюдается редко. Чаще отмечается поражение почек в виде фокального или диффузного мезангио-пролиферативного гломерулонефрита. Характерными для гломерулонефрита при васкулите Шенлейна — Геноха являются микротромбы капилляров клубочков и инфильтрация клубочков лейкоцитами. В мезангии выявляются субэндотелиально расположенные депозиты из IgA, IgM, комплемента и фибрина. В исходе могут развиваться фибропластические изменения с развитием нефросклероза и уремии.

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

В настоящее время появились сообщения о гранулематозе Вегенера у детей, характеризующегося наличием гранулематозного васкулита верхних дыхательных путей и бронхов с развитием гломерулонефрита. Заболевание вначале напоминает болезнь Шенлейна — Геноха. Современная терапия циклофосфамидными препаратами улучшает прогноз. Степень поражения почек определяет исход [Hall S. et al., 1985].

ЧАСТЬ III

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

ГЛАВА 1

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), или острые респираторные заболевания (ОРЗ), представляют собой группу вирусных заболеваний, сходных по клиническим и морфологическим признакам. В настоящее время к группе ОРВИ, кроме гриппа, относят заболевания, вызываемые вирусами парагриппа, аденовирусами, респираторно-синцитиальными вирусами, риновирусами и реовирусами (риновирусная и реовирусная инфекции в главе не рассматриваются).

По данным Всемирной организации здравоохранения, ОРВИ являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во многих странах мира. Наиболее высокая смертность от ОРВИ наблюдается в группах детей младшего возраста и среди пожилых людей. Среди госпитализированных детей она составляет 6—7% [Cali A., 1985].

ГРИПП

Грипп (от франц. *gripper* — схватывать, охватывать), или инфлюэнца (от лат. *influenza* — вторгаться), известен с конца XVI века. Грипп вызывается родственными РНК-содержащими вирусами, относящимися к семейству ортомиксовирусов. Вирусы гриппа подразделяются на три типа — А, В и С, различающихся по антигенным свойствам и не дающих перекрестного иммунитета. Имеются серологические разновидности — А1, А2, В и В1. Диаметр вирионов 80—100 нм. Грипп распространяется в виде спорадических случаев, эпидемий разного масштаба и пандемий. В неэпидемический период встречается в 5—10% случаев от всех ОРВИ, во время эпидемий — до 70% [Тимофеева Г. А., Антипова Л. А., 1985]. Быстрому распространению гриппа способствуют высокая восприимчивость к нему, непродолжительность приобретенного иммунитета и изменчивость вируса. Последняя приводит к тому, что к появляющимся новым вариантам вируса население оказывается полностью неиммунным.

Источником заражения является больной человек, который опасен для окружающих с первых часов заболевания и до 3—5-х суток болезни. Передается грипп воздушно-капельным путем. Кроме того, существует, вероятно, внутриутробная передача вируса от матери, перенесшей грипп во время беременности. В связи с этим имеются данные о высокой перинатальной смертности детей, матери которых переболели гриппом. Н. А. Максимович и соавт. (1979), М. Б. Чистякова (1981) указывают на случаи выделения из легких вируса гриппа у мертворожденных и у детей, умерших в первые дни после рождения, при наличии у матерей даже иннаппарантной гриппозной инфекции.

Патогенез гриппа связан с эпителиотропностью и токсичностью его возбудителя. Вирус гриппа характеризуется особенно выраженным тропизмом к эпителию дыхательных путей. Входными воротами являются клетки цилиндрического эпителия слизистой оболочки нижней носовой раковины и трахеи, процесс распространяется по дыхательным путям вниз в респираторные отделы. Однако имеются доказательства наличия при гриппе восходящего пути распространения инфекционного процесса. В эксперименте методами иммунофлюоресцирующих антител и электронной микроскопии показано [Максимович Н. А. и др., 1979], что с первых минут после заражения вирус гриппа проникает в клетки альвеолярного эпителия. По данным G. Lemercier, G. Fontanges (1974), интратрахеально введенный вирус уже на 7—12-й минуте адсорбируется эпителием бронхиол и альвеолоцитами II типа и в это же время обнаруживается в эндотелии легочных капилляров и их просвете (первичная вирусемия). Репродукция вируса в эпителиальных клетках бронхиол и альвеол ведет к их гибели. Высвобождающиеся вирусы проникают в эпителиальные клетки бронхов и трахеи, где репродуцируются, вызывая поражение клеток (дистрофию, некроз, десквамацию). В патологический процесс вовлекается подлежащая ткань с сосудистой сетью, что сопровождается деструкцией стенок сосудов микроциркуляторного русла и вызывает вторичную вирусемия. Проникая в ток крови, вирус оказывает общетоксическое действие на организм, повышает сосудистую проницаемость, вызывает развитие стазов, плазмо- и геморрагий. Наряду с циркуляторными расстройствами в патогенезе гриппа большое значение имеет угнетение вирусом защитных систем организма, что обуславливает присоединение вторичной инфекции и осложнения. Особенное значение в этом отношении имеют ранний грудной возраст, иммунодефицитные состояния и ослабление иммунной реактивности предшествующими заболеваниями. Некоторые авторы отмечают, что в патогенезе гриппа имеют место аллергические реакции (аутоаллергия, появление токсических иммунных комплексов).

Клинические проявления гриппа очень разнообразны. Наиболее характерны острое начало, быстрое развитие болезни,

выраженная интоксикация при умеренных катаральных явлениях со стороны верхних дыхательных путей. У детей первого года жизни начальные симптомы выражены слабее, чем у детей старшего возраста, но болезнь протекает более тяжело в связи с частыми осложнениями и в некоторых случаях приводит к летальному исходу. Различают легкую, среднетяжелую и тяжелую формы гриппа.

Изучение биопсийного материала от больных с **легкими формами гриппа** показало [Ильин Г. И., Парусов В. Н., 1977], что патологический процесс начинается с выраженной гиперемии слизистой оболочки верхних дыхательных путей. На 2-е—3-и сутки после начала заболевания развивается картина катарального риноларинготрахеобронхита: поверхностно расположенные клетки мерцательного эпителия подвергаются вакуольной дистрофии, десквамируются, появляется гиперсекреция слизистых желез, отек и лимфомоноцитарная инфильтрация субэпителиального слоя. В этой же фазе инфекции в эпителии обнаруживаются базофильные и фуксинофильные цитоплазматические включения. Первые представляют собой скопления вируса гриппа, что подтверждается при иммунофлюоресцентном исследовании. Фуксинофильные включения являются продуктом реакции клетки на внедрение вируса и образуются вследствие деструкции ее ультраструктур. В дальнейшем эпителиальная выстилка гиперплазируется, в подэпителиальном слое появляются эозинофилы и лейкоциты, и к концу 1-й недели наступает полное восстановление слизистой оболочки. Описанные изменения протекают одинаково у детей и взрослых.

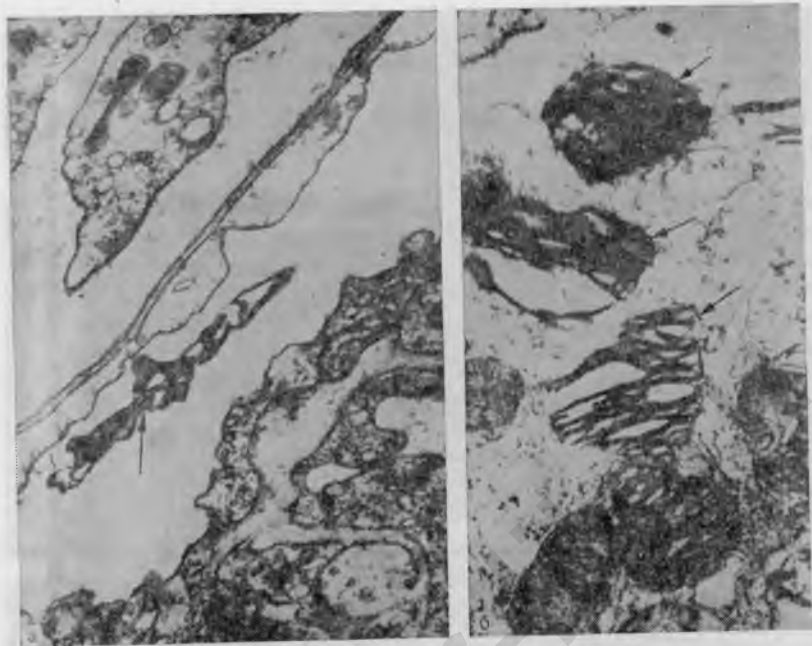
При гриппе средней тяжести в процесс вовлекаются не только верхние дыхательные пути, но и мелкие бронхи, бронхиолы и легочная ткань. Слизистые оболочки трахеи и крупных бронхов имеют расширенные кровеносные сосуды и мелкие кровоизлияния, покрыты мутной слизью. Патологический процесс становится более выраженным, распространяется в глубину слизистой оболочки, иногда в ней образуются очаги некроза (некротический трахеит). Легочная ткань на разрезе полнокровна, отечна, с участками уплотнения красного цвета, нечетко отграниченными от окружающей ткани.

В числе наиболее важных морфологических признаков гриппа многие авторы называют геморрагический трахеобронхит, однако, по мнению Н. А. Максимович и соавт. (1965) и А. В. Цинзерлинга (1970, 1977), геморрагический характер воспаления верхних дыхательных путей типичен не для гриппа, а для сочетанного действия вируса гриппа и вторичной бактериальной микрофлоры. Характерными для гриппа считаются аркадообразные структуры эпителия трахеи и бронхов, образующиеся вследствие неравномерного отека и вакуолизации цитоплазмы, явлений дистрофии и отслойки отдельных клеток [Ильин Г. И., Парусов В. Н., 1977; Парусов В. Н., 1981]. Наряду с этим обнаруживаются регенераторные изменения эпителия бронхов,

набухание базальной мембраны, а также полнокровие, отек и усиление секреции желез субэпителиального слоя.

В легочной ткани на фоне выраженных расстройств кровообращения наблюдаются участки ателектаза и дистелектаза, чередующиеся с участками эмфиземы и очагами гриппозной пневмонии. В очагах пневмонии альвеолы содержат серозный экссудат, эритроциты, альвеолярные макрофаги, единичные полиморфно-ядерные лейкоциты и нередко в большом числе десквамированные альвеолоциты; иногда обнаруживаются гиалиновые мембраны и кровоизлияния. Пневмония включает интерстициальный компонент с мононуклеарной инфильтрацией межальвеолярных перегородок (альвеолит) и перибронхиальных прослоек [Jakab G. J. et al., 1983; Cali A., 1985, и др.]. Десквамированные альвеолоциты подвергаются значительным изменениям: они увеличиваются в размерах, округляются, цитоплазма становится зернистой, ядра вначале гомогенны, затем лизируются; на ранних стадиях в альвеолоцитах содержится антиген вируса [Цинзерлинг А. В., 1977]. При электронно-микроскопическом исследовании [Максимович Н. А. и др., 1979] отчетливо выявляются дистрофические изменения эпителия альвеол и эндотелия капилляров: потеря микроворсинок, набухание митохондрий, расширение цистерн и везикул пластинчатого комплекса, опустошение осмиофильных пластинчатых телец в альвеолоцитах II типа, тотальный отек клеток и межклеточных мембран (рис. 160, а, б). Разрушение осмиофильных телец приводит к уменьшению активности сурфактанта, что в определенной степени объясняет наличие в легких очагов ателектаза и дистелектаза, способствующих развитию затяжной пневмонии. У детей раннего возраста гриппозная пневмония может явиться причиной смерти.

Часто у детей раннего возраста развивается **тяжелая форма гриппа**, при которой на первый план выступают явления общей интоксикации, выражающиеся в резких гемодинамических расстройствах (полнокровие, стазы, кровоизлияния, отек) не только в легких, но и в ЦНС, внутренних органах, серозных и слизистых оболочках, коже — **токсическая форма гриппа**. Слизистая оболочка дыхательных путей полнокровна, отечна, с геморрагиями, в ней обнаруживаются десквамация эпителия, иногда очаги некроза (рис. 161, а). Через несколько дней от начала заболевания могут развиваться явления регенерации эпителия дыхательных путей, обуславливающие метаплазию мерцательного эпителия в многослойный плоский (рис. 161, б). В эпителии трахеи и бронхов выявляются базофильные и фуксинофильные цитоплазматические включения. В легких на фоне выраженных расстройств кровообращения и неравномерного раскрытия легочной ткани (участки ателектаза и эмфиземы) наблюдаются очаги серозно-геморрагической пневмонии. При особо тяжелом течении гриппа возникает токсический геморрагический отек легких (рис. 162, а, б), который



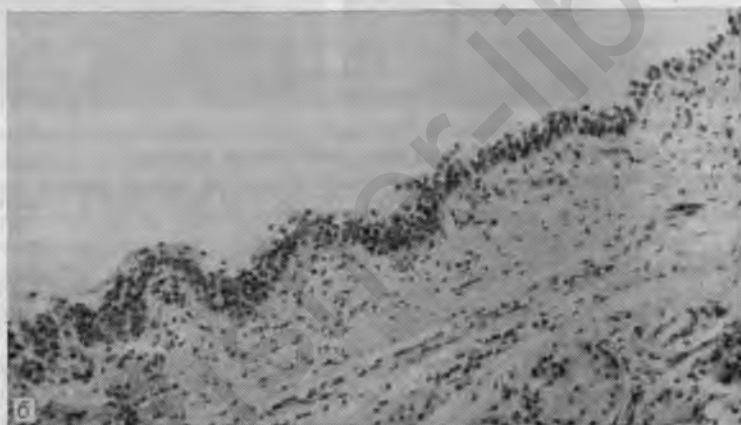
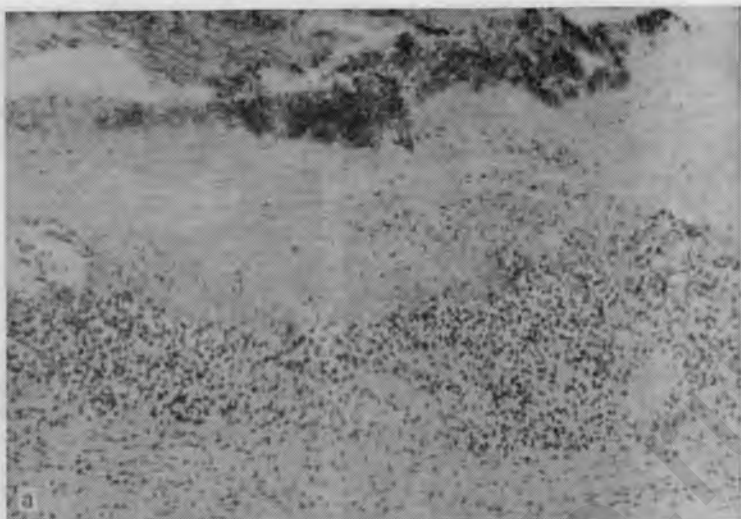
160. Реакция пластинчатых телец на внедрение вируса гриппа.

а — фрагменты пластинчатых осмиофильных телец в просвете альвеол через 2 ч после инфицирования; б — разрушение пластинчатых осмиофильных телец через 6 ч после инфицирования (по Н. А. Максимович и др., 1979) (X36 000).

наряду с другими признаками «шокового легкого» может быть морфологическим проявлением токсико-инфекционного шока [Фролов А. Ф. и др., 1983].

Второй разновидностью тяжелой формы гриппа является грипп с легочными осложнениями, который развивается при присоединении вторичной бактериальной микрофлоры. При этом морфологические изменения в верхних дыхательных путях и легких приобретают характер, типичный для вирусно-бактериальных, а на поздних стадиях — бактериальных поражений.

Изменения при гриппе в головном мозге и внутренних органах раньше трактовались как результат циркуляторных расстройств и токсического действия вируса. В настоящее время при использовании метода иммунофлюоресцирующих антител выявлен антиген вируса гриппа в головном мозге, тонком кишечнике, печени, селезенке, почках, поджелудочной железе [Максимович Н. А. и др., 1970; Цинзерлинг А. В., Шастина Г. В., 1974; Фролов А. Ф. и др., 1983, и др.], выделен вирус гриппа из крови, мочи, цереброспинальной жидкости, что указывает на возможность размножения вируса в различных органах. Поэтому изменения головного мозга и внутренних органов следует рассматривать как результат прямого действия вируса гриппа

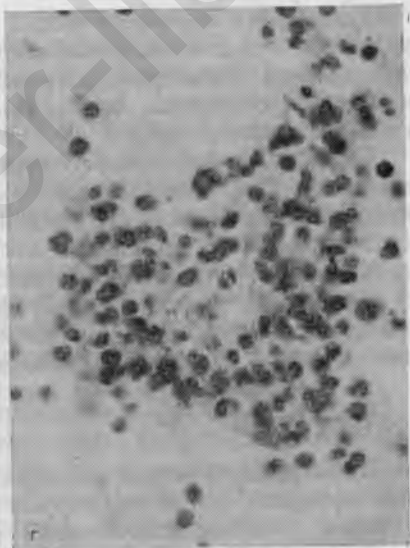
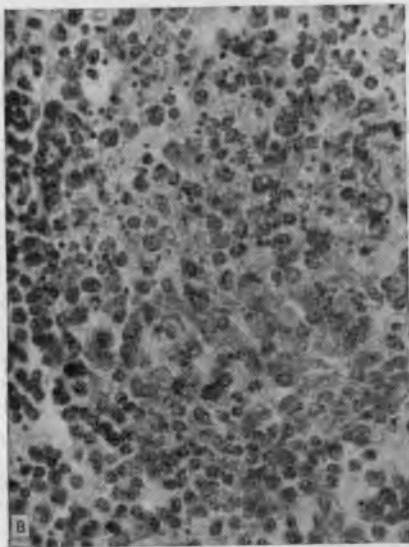
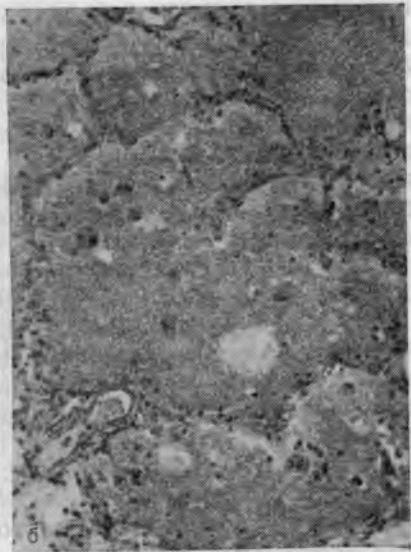
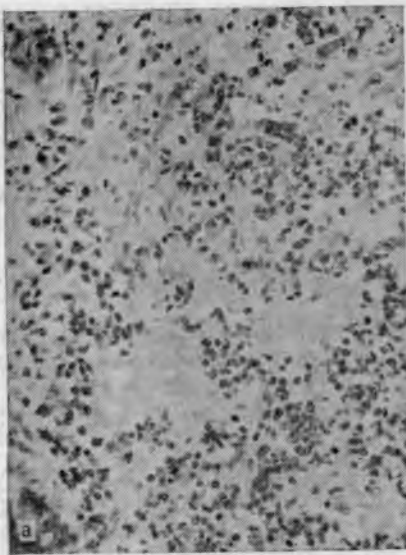


161. Трахея при гриппе.

а — очаг некротического трахеита; б — метаплазия эпителия в многослойный плоский. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$.

и опосредованного — через циркуляторные расстройства, возникающие вследствие вазопатического действия вируса.

В головном мозге отмечаются явления острого набухания, что может быть причиной вклинения миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие и смерти больных. Встречается серозный менингит, иногда в сочетании с энцефалитом. Микроскопически в головном мозге обнаруживаются полнокровие, стазы, гиалиновые тромбы, кольцевидные кровоизлияния, дистрофия нервных клеток, периваскулярные лимфоноцитарные инфильтраты (рис. 162, г). Аналогичные изменения выявляют и в вегетативных ганглиях. В редких случаях в ткани



162. Изменения внутренних органов при гриппе.

а — листелектаз; отек межальвеолярных перегородок, накопление отечной жидкости, эритроцитов, погибших альвеолярных клеток в просвете альвеол (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); б — геморрагический отек легких (препарат Т. Б. Илютович) (окраска гематоксилином и эозином. $\times 120$); в — кариорексис в центре фолликула бифуркационного лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$); г — периваскулярный инфильтрат в головном мозге (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$).

головного мозга и оболочках отмечаются массивные кровоизлияния. В почках наиболее выраженные изменения наблюдаются в эпителии извитых, прямых канальцев и петель нефрона; они заключаются в дистрофии цитоплазмы и лизисе ядер с превращением клеток в полиморфные безъядерные ацидофильные тельца с плотной цитоплазмой. Часто выявляются фуксинофильные цитоплазматические включения. В просвете канальцев скапливаются десквамированные клетки, эритроциты, белковые преципитаты. В клубочках выявляются циркуляторные расстройства, в капсуле клубочков — единичные эритроциты, белковые массы [Валькович Э. И., 1978].

В сердце, кроме дистрофических изменений миокарда, иногда происходит некроз отдельных мышечных волокон и клеток интрамуральных ганглиев [Ильин Г. И., Парусов В. Н., 1977]. Наблюдаются случаи миокардита [Новикова О. Я. и др., 1973; Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1985].

В печени — выраженная дистрофия гепатоцитов, в поджелудочной железе — дистрофические изменения эпителия секреторных отделов и выводных протоков; в кишечнике — альтеративный энтероколит.

Изменения периферических органов иммуногенеза характеризуются подавлением иммуноморфологических реакций и преобладанием элементов повреждения тканей (рис. 162, в). Эти изменения особенно отчетливы у детей в возрасте до 3 лет и у ослабленных детей.

Осложнения гриппа со стороны органов дыхания — гнойно-некротический или фибринозно-геморрагический ларинготрахеит, бронхит, пневмония с тенденцией к абсцедированию, некрозу, кровоизлияниям («большое пестрое легкое»), гнойный плеврит, хроническая пневмония, бронхоэктатическая болезнь — связаны с наслоением бактериальной флоры. Причиной смерти бывает интоксикация, острое набухание головного мозга, кровоизлияние в мозг, легочные осложнения.

ПАРАГРИПП

Парагрипп — острое респираторное заболевание, возбудителем которого являются вирусы парагриппа 1—4-го типа из семейства парамиксовирусов. Штамм вируса был выделен Р. М. Чапошк в 1956 г. от ребенка с ложным крупом. Вирусы содержат РНК, имеют сходные свойства с вирусами гриппа, их диаметр равен 150—250 нм (у единичных частиц — до 800 нм).

Источником парагриппа является больной человек, распространяется инфекция воздушно-капельным путем. Парагрипп встречается во всех возрастных группах, но преимущественно у детей, особенно раннего возраста. Инфицирование детей происходит очень рано. Некоторые авторы наблюдали парагриппозную инфекцию преимущественно у детей 1-го года и даже первых месяцев жизни, несмотря на то что у большинства детей

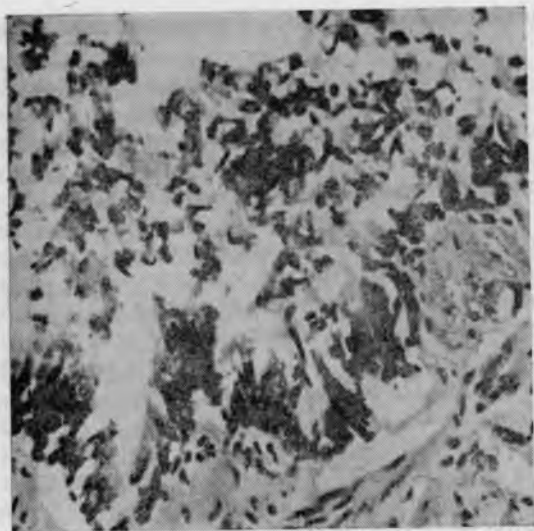
раннего грудного возраста обнаруживались трансплацентарные антитела.

Парагрипп встречается в виде спорадических случаев и отдельных вспышек, чаще в детских коллективах, на протяжении всего года. Распространение парагриппозной инфекции может принять характер эпидемии. В межэпидемический по гриппу период парагрипп занимает одно из первых мест среди респираторных заболеваний у детей. Случаи заболевания составляют до 20% от общего числа ОРВИ [Тимофеева Г. А., Антипова Л. А., 1985]. Наиболее характерными клиническими проявлениями парагриппозной инфекции является ложный круп и вовлечение в патологический процесс нижних отделов дыхательных путей и легочной ткани. Круп чаще встречается у детей в возрасте от 1 года до 5 лет. D. Scott и соавт. (1978) указывают, что даже легкие формы парагриппа могут быть причиной внезапной смерти детей.

Патогенез парагриппа имеет много общего с патогенезом гриппа, однако интоксикация при парагриппе выражена меньше и протекает он легче. Вирусы 1-го и 2-го типа вызывают развитие острого ларингита и отека гортани, сопровождающихся ложным крупом. Вирус 3-го типа — основной возбудитель бронхолита и пневмонии. Заболевание, вызываемое 4-м типом вируса, у детей обычно протекает в виде острого катара верхних дыхательных путей.

Летальные исходы при неосложненном парагриппе в настоящее время встречаются крайне редко и наблюдаются у детей 1-го года жизни с отягощенным преморбидным фоном (врожденные пороки ЦНС и сердца, недоношенность и др.). В связи с этим патологоанатомические исследования парагриппа немногочисленны. Макроскопически обнаруживается катаральный ларинготрахеобронхит с наиболее выраженными изменениями в гортани. В легких, преимущественно в задненижних отделах, выявляются небольшие плотноватые очаги красновато-синюшного цвета.

При микроскопическом исследовании в дыхательных путях наряду с дистрофическими изменениями, сопровождающимися десквамацией эпителия, обнаруживается очаговая пролиферация его с образованием подушкообразных выростов (рис. 163). Последние чаще всего выявляются в мелких бронхах и бронхиолах. В измененных эпителиальных клетках — фуксинофильные цитоплазматические включения. Ю. Н. Анисимова (1970) считает характерным для парагриппа наличие пузырьковидных ядер в эпителии бронхов. В субэпителиальных слоях дыхательных путей отмечаются отек, полнокровие, очаговые лимфоидные инфильтраты. В просвете бронхов содержатся серозная жидкость, клетки десквамированного эпителия, отдельные лейкоциты, макрофаги, эритроциты. Изменения в респираторных отделах менее выражены и характеризуются серозно-десквамативной пневмонией с наличием в просвете альвеол единичных



163.

Дистрофические изменения, десквамация, образование почкообразных выростов эпителия при парагриппе (препарат Т. Б. Илютович).

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$.

2—3-ядерных клеток и в части случаев гиалиновых мембран. В альвеолоцитах происходят изменения, аналогичные описанным в клетках мерцательного эпителия. G. Delage и соавт. (1979) наблюдали у 2 детей в возрасте 6 мес с иммунодефицитным синдромом при парагриппе гигантоклеточную пневмонию. Н. Кuhn (1977) считает характерным для вирусной пневмонии при парагриппе полнокровие ткани, некроз эпителия бронхов, инфильтрацию перибронхиальной ткани и межальвеолярных перегородок лимфоцитами, моноцитами, отдельными гранулоцитами, а также наличие макрофагов в альвеолах.

Изменения во внутренних органах при парагриппе, как и при гриппе, могут возникнуть в результате размножения и диссеминации вируса и проявляются умеренными расстройствами кровообращения, дистрофическими и незначительными воспалительными изменениями. Характерные особенности, по мнению А. В. Цинзерлинга, имеют изменения эпителия почек, поджелудочной железы, тонкой кишки, в которых как и в органах дыхания, клетки образуют подушкообразные разрастания. В. А. Цинзерлинг (1981) выявил сходные разрастания эндотелиоцитов сосудов мягкой мозговой оболочки и эпендимоцитов боковых желудочков и сосудистых сплетений головного мозга. В лимфатической системе отмечается выраженная пролиферация бластных клеток и эндотелия синусов [Цинзерлинг А. В., Морской В. В., 1975].

Осложнения связаны с присоединением вторичной инфекции: пневмонии, тонзиллита, синусита, отита, евстахиита. Смерть может наступить в результате асфиксии, обусловленной ложным крупом, от вирусной пневмонии, вирусно-бактериальной пневмонии или от генерализации инфекции.

РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

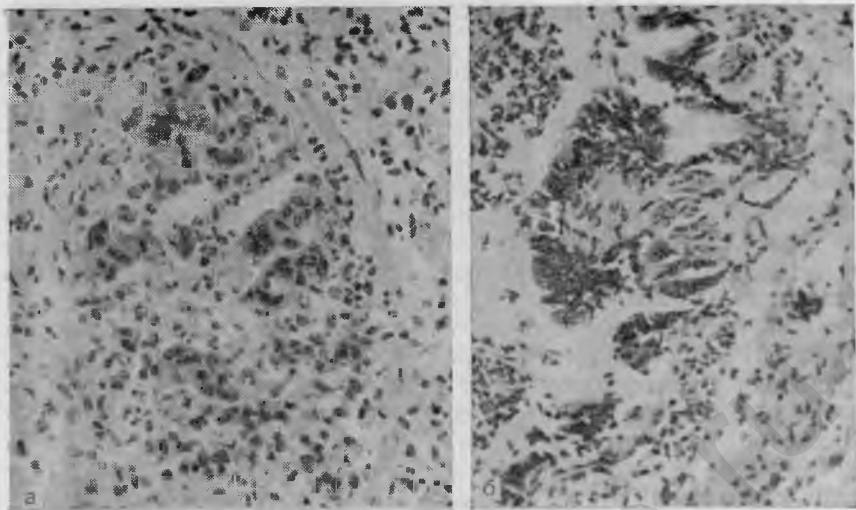
Респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) впервые выделен в 1956 г. А. Morris и соавт. от шимпанзе, страдающих насморком. В 1957 г. R. M. Chanock и соавт. получили идентичные вирусы от 2 детей, больных пневмонией и ларинготрахеитом. Вирус в культуре клеток образует синцитий, в связи с чем, по предложению R. M. Chanock, он был назван респираторно-синцитиальным (respiratory syncytial virus). РС-вирус относится к семейству парамиксовирусов, содержит РНК, частицы его имеют диаметр 90—130 нм. Различают два типа РС-вируса.

Источником инфекции являются больные люди и вирусоносители. Распространяется инфекция воздушно-капельным путем. Вспышки РС-инфекции носят локальный характер и наблюдаются ежегодно в осеннее и весеннее время года в течение 2—3 мес во всех странах мира. РС-инфекция особенно часто встречается у детей раннего возраста и составляет 20—25% от всех случаев ОРВИ [Тимофеева Т. А., Антипова Л. А., 1985]. Клинические проявления варьируют от поражения верхних дыхательных путей легкой степени до тяжелых форм поражения преимущественно нижних отделов дыхательного тракта с развитием бронхита, бронхиолита и пневмонии, сопровождающихся обструктивным синдромом. Тяжесть состояния ребенка обусловлена главным образом дыхательной недостаточностью; ведущими симптомами являются одышка, цианоз, кашель при умеренной общей интоксикации.

Патогенез РС-инфекции сходен с патогенезом гриппа и парагриппа. Особенностью является поражение эпителия не только верхних дыхательных путей, но и всего респираторного тракта, включая альвеолы, особенно у детей грудного возраста. Наибольшие изменения отмечаются в мелких бронхах и бронхиолах.

Патологоанатомические изменения описаны главным образом на основании изучения легких и других органов умерших детей первых месяцев жизни, так как летальный исход наблюдается преимущественно в этом возрасте [Цинзерлинг А. В., 1977; Максимович Н. А. и др., 1970, и др.]. Макроскопически слизистая оболочка гортани, трахеи и крупных бронхов не изменена или гиперемирована; в просвете содержится пенящаяся, слегка окрашенная кровью жидкость со слизью. В легких на фоне полнокровия ткани в задненижних отделах обнаруживаются мелкие умеренно плотные очаги темно-красного цвета; с поверхности разреза легких при надавливании стекает мутноватая кровянистая жидкость. Передние отделы легких эмфизематозны. На плевре выявляются точечные кровоизлияния.

При микроскопическом исследовании для РС-инфекции характерна пролиферация эпителия мелких бронхов, бронхиол и альвеолярных ходов с образованием сосочковых выростов или пластов из нескольких крупных клеток со светлыми крупными



164. РС-инфекция.

а — образование сосочкообразных выростов эпителия бронха (окраска гематоксилином и возином. $\times 260$); б — деталь (препарат Т. Б. Илютович) ($\times 650$).

ядрами овальной или округлой формы (рис. 164, а, б). В цитоплазме эпителиальных клеток методами иммунофлюоресценции и электронной микроскопии выявляется антиген вируса, а при световой микроскопии видны мелкие включения, богатые РНК, и фуксинофильные включения.

Некоторые авторы [Aherne W. et al., 1970; Dunnill M. S., 1982] относят пролиферативные изменения к более поздней стадии развития процесса, а в ранней стадии отмечают явления острого бронхиолита с некрозом и десквамацией эпителиальных клеток, отеком и лимфоцитарной инфильтрацией перибронхиальной ткани. Происходит закупорка просвета мелких бронхов и бронхиол десквамированными клетками, продуктами их распада, слизью и, как следствие обструкции дыхательных путей этим содержимым и эпителиальными пролифератами, — развитие участков ателектаза и острой эмфиземы легочной ткани. В 60—80% от всех случаев бронхиолиты этиологически связаны с РС-вирусом [Hardt H., 1985]. Острый бронхиолит сопровождается преимущественно мононуклеарной клеточной (лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги) инфильтрацией интерстициальной ткани легких, которая расценивается как интерстициальная пневмония.

Легочная ткань полнокровная, с мелкими кровоизлияниями. Отмечаются участки, в которых просветы альвеол заполнены густым экссудатом, состоящим из белковых масс, макрофагов небольшого количества полиморфно-ядерных лейкоцитов и крупных клеток, образующих симпласты. Последние Н. Kuhn

(1977) считает характерными для вирусной пневмонии при РС-инфекции.

В результате генерализации инфекции в основном у детей раннего возраста развиваются внелегочные поражения: в кишечнике, печени, поджелудочной железе, почках и других органах наряду с клеточной воспалительной инфильтрацией находят специфические изменения эпителия в виде сосочковых разрастаний.

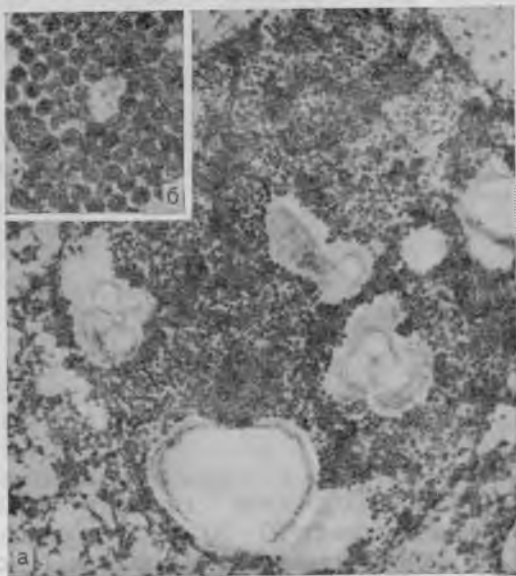
Осложнения (синусит, отит, пневмония) связаны с присоединением вторичной микрофлоры. Смерть в тяжелых случаях наступает в результате пневмонии, а также вследствие генерализации инфекции.

АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Аденовирусы впервые были выделены W. P. Rowe и соавт. в 1953 г. из аденоидов и миндалин, удаленных во время операций у детей, что обусловило название вирусов. В 1954 г. аналогичные вирусы были выделены от больных с респираторными заболеваниями, сопровождающимися конъюнктивитом. Диаметр частиц аденовируса составляет 70—90 нм. Они содержат ДНК, располагаются в ядрах эпителиальных клеток (рис. 165, а, б), более устойчивы к внешним воздействиям, чем другие респираторные вирусы.

В настоящее время известно около 50 серотипов аденовирусов, из них у человека встречаются 36 типов. Аденовирусы человека были обнаружены как возбудители острых заболеваний дыхательных путей, конъюнктивы глаз, диареи (типы 3, 4, 7а, 8, 14, 21) либо как латентные вирусы, выявляемые преимущественно в небных миндалинах и аденоидах у клинически здоровых людей (типы 1, 2, 5 и 6) [Ритова В. В., 1976]. Аденовирусные заболевания распространены почти во всех странах мира и встречаются в течение всего года. Они составляют 10—15% от всех случаев ОРВИ [Тимофеева Г. А., Антипова Л. А., 1985]. Источником инфекции являются больные, реконвалесценты и здоровые вирусоносители. Путь передачи — в основном воздушно-капельный, реже фекально-оральный. Возможна также трансплацентарная передача аденовирусов. Результатом внутриутробного инфицирования, по данным В. В. Ритовой, может быть рождение мертвого плода или ребенка с врожденной пневмонией, которая в большинстве случаев имеет благоприятный исход.

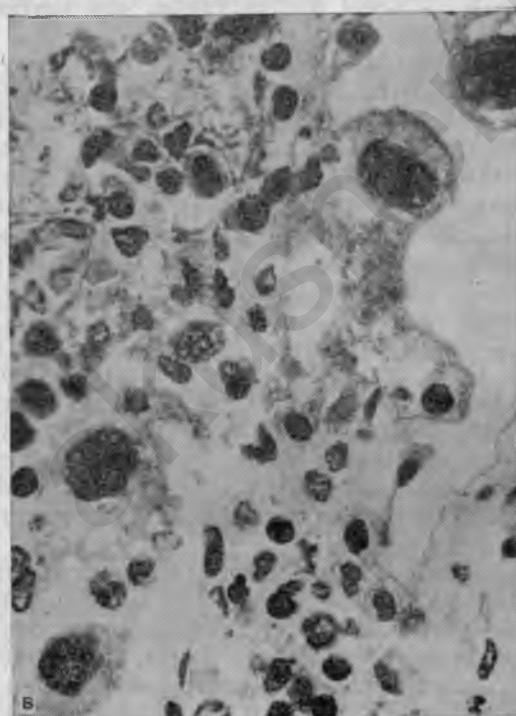
Протекает аденовирусная инфекция в форме эпидемических вспышек и спорадических заболеваний. Наиболее восприимчивы к ней дети, особенно раннего возраста. Клиническими проявлениями аденовирусной инфекции являются ринит, фарингит, тонзиллит, бронхит, бронхиолит, пневмония, часто сочетающиеся с конъюнктивитом [Беликова-Алдакова В. Д., Ритова В. В., 1973; Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1985, и др.]. У детей раннего возраста нередко наблюдается диарея.



165.

Аденовирусная инфекция.

а — скопление элементарных частиц аденовирусов в ядре клетки альвеолярного эпителия ($\times 1200$); б — деталь ($\times 43\ 000$); в — пневмония с гигантскими одноядерными клетками («аденовирусные») (препарат А. В. Цинзерлинга) (окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$).



Аденовирусы отличаются тропизмом к клеткам эпителия дыхательных путей, конъюнктивы и к лимфоидной ткани. Адсорбированный на эпителиальной клетке вирус проникает в клетку путем пиноцитоза. Начальная фаза изменений клетки связана с токсическим действием аденовируса, конечная — с репродукцией его, которая происходит внутри ядра. Цитопатическое действие вируса проявляется в образовании внутриядерных включений из вирионов, которые составляют агрегаты кристаллоидного строения. Гибель клеток сопровождается выходом вирусов и развитием умеренно выраженной общей интоксикации. Важными звеньями в патогенезе болезни являются виремия, приводящая к генерализации процесса с поражением различных органов, и присоединение вторичной инфекции.

Морфологические изменения органов дыхания при аденовирусной инфекции описаны многими авторами [Максимович Н. А. и др., 1970; Цинзерлинг А. В., 1977; Чистякова М. Б., 1981; Kuhn H., 1977; Pingleton F. et al., 1978, и др.]. Макроскопически — слизистая оболочка верхних дыхательных путей гиперемирована, отечна, с мелкими кровоизлияниями, местами покрыта слизью (острый катаральный ларинготрахеобронхит). Легкие наиболее изменены в задних и нижних отделах, в которых ткань уплотнена и на разрезе обнаруживаются западающие очаги красного и серо-красного цвета.

При микроскопическом исследовании отмечаются характерные изменения эпителия слизистой оболочки дыхательных путей. Ядра некоторых клеток становятся более базофильными, увеличиваются в размерах за счет наличия богатых ДНК внутриядерных включений овальной или округлой формы, которые окружены узкой светлой зоной, расположенной внутри от ядерной мембраны (так называемые «аденовирусные» клетки). Кроме того, в цитоплазме и иногда в ядрах многих эпителиальных клеток выявляются фуксинофильные включения. Эпителиальные клетки десквамируются, местами целыми пластами; в некоторых случаях эпителиальный покров подвергается некротическим изменениям. «Аденовирусные» клетки встречаются также в трахеальных и бронхиальных железах и их протоках. Почти в каждом случае наблюдается инфильтрация преимущественно мононуклеарными клетками подслизистого слоя трахеи и бронхов, а также дилатация протоков слизистых желез. В просвете бронхов содержится серозный экссудат с примесью десквамированных клеток, макрофагов и единичных лейкоцитов.

Альвеолярный эпителий претерпевает изменения, аналогичные наблюдаемым в мерцательном эпителии, с образованием специфических крупных «аденовирусных» клеток, отторгающихся в просвет альвеол (см. рис. 165, в). Альвеолярные ходы и альвеолы, помимо этого, часто содержат хлопьевидную белковую массу с небольшим числом эритроцитов, макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов, иногда гиалиновые мембраны. Обычно имеется умеренная мононуклеарная клеточная инфильтрация

межалъвеоларных перегородок. В целом изменения соответствующей картине аденовирусной пневмонии. Позднее экссудат, содержащийся в просвете бронхов и альвеол, подвергается некрозу и распаду.

Как следствие генерализации аденовирусной инфекции могут возникнуть поражения многих внутренних органов, причем специфические изменения развиваются преимущественно в эпителиальных клетках, сходные с изменениями эпителия дыхательных путей. Такие изменения обычно в сочетании с неспецифическими проявлениями (расстройства кровообращения, дистрофические, некротические и воспалительные процессы) описаны в кишечнике, червеобразном отростке, печени, поджелудочной железе, почках, надпочечниках. Мононуклеарная инфильтрация с образованием крупных гиперхромных клеток отмечена в лимфатических узлах [Гусман Б. С., 1967 и др.], которые при аденовирусной инфекции часто увеличиваются (регионарный лимфаденит). Показана возможность превращения нервных клеток в «аденовирусные» в ЦНС [Цинзерлинг В. А., 1975].

Осложнения аденовирусной инфекции (отит, тонзиллит, синусит, пневмония) связаны с наслоением вторичной бактериальной флоры. Летальный исход возможен у детей раннего возраста с неблагоприятным преморбидным фоном вследствие аденовирусной пневмонии, присоединившейся бактериальной пневмонии или в результате генерализованного поражения внутренних органов, в первую очередь головного мозга.

ГЛАВА 2

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПНЕВМОНИИ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ ПНЕВМОНИЙ

Пневмонии — воспалительные процессы в легких, возникающие самостоятельно или как осложнение других болезней. По характеру течения у детей выделяют острую и затяжную пневмонии. Несмотря на успехи медицинской науки и здравоохранения в борьбе с острыми пневмониями, они в настоящее время занимают одно из важных мест в структуре заболеваемости и смертности детей. По данным Т. Е. Ивановской и соавт. (1975, 1976), пневмонии у плодов и детей в возрасте 0—14 лет наблюдаются в 29% вскрытий, у новорожденных в 21%, у детей в возрасте старше 7 суток — в 62%. По материалам, представленным А. В. Цинзерлингом (1980), острые респираторные инфекции (ларинготрахеобронхиты и пневмонии) были выявлены у 68,2% умерших детей в возрасте 0—15 лет, в том числе у 24,6% в качестве основного заболевания. Н. А. Максимович и В. И. Горин

(1980) приводят еще более высокие показатели: пневмонию как основное заболевание они отмечали в 43,9% вскрытий, как осложнение — в 18,8%.

По этиологии пневмонии подразделяются на вирусные, микоплазменные, бактериальные, риккетсиозные, грибковые, паразитарные и смешанные (сочетанные). В большинстве случаев (60—70%) у детей пневмония имеет смешанную этиологию. Из бактериальных агентов у больных чаще всего выделяют пневмококк, стафилококк, реже — стрептококк. У умерших, по-прежнему, преобладают стафилококки. Вместе с тем в 70—80-е годы участились случаи тяжелых пневмоний, вызываемых грамотрицательной флорой, — палочкой инфлюэнцы, синегнойной палочкой, клебсиеллой пневмонии, протеем и др. [Катасова Л. П. и др., 1983; Рофиев Р. Р., Болтаева М. Р., 1984; Ращинский М. И., 1985].

Наиболее многочисленную группу у детей составляют пневмонии как проявление или как осложнение ОРВИ и других инфекционных болезней, поражающих преимущественно дыхательные пути (микоплазмоз, коклюш, корь). Ко второй группе относятся пневмонии, осложняющие течение различных нереспираторных заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы. Пневмонии указанных двух групп являются вторичными. Третья, самая малочисленная, группа включает пневмонии, развивающиеся в качестве первичного самостоятельного заболевания, в частности аспирационные пневмонии и крупозную пневмонию. Кроме того, к этой группе относятся первичная стафилококковая абсцедирующая пневмония, а также часть случаев пневмоний, вызываемых стрептококком, палочкой инфлюэнцы, клебсиеллой, которые могут развиваться без предшествующих заболеваний [Wiskott A., 1969; Spencer H., 1973; 1977; Hartung W., 1979; Dunnill M. S., 1982, и др.]. Деление пневмоний у детей на первичные и вторичные было обосновано в работах Д. Д. Лохова (1927), А. И. Абрикосова (1947), М. А. Скворцова (1949), И. С. Дергачева (1953) и др.

К заболеванию бактериальными и вирусно-бактериальными пневмониями предрасполагают врожденные пороки развития бронхов и легких, наследственные и приобретенные дефекты элиминации возбудителей (нарушения мукоцилиарного клиренса, фагоцитарной функции альвеолярных макрофагов и лейкоцитов, общего и местного иммунитета, сурфактантной системы легких), несовершенство регуляторных систем и обусловленные им гемодинамические и нейротрофические расстройства в легких и бронхах, воспалительные заболевания придаточных пазух носа и другие факторы. Защитные механизмы бронхиального дерева часто оказываются недостаточными вследствие предварительного повреждения слизистой оболочки и особенно покрывающего ее эпителия вирусами и микоплазмами.

Возникновение пневмонии может быть связано как с аутоинфекцией, так и с экзогенным инфицированием. В том и другом случае, помимо попадания возбудителей в легкие, в патогенезе заболевания определенное значение придают сенсibiliзации организма инфекционными агентами, роль которой особенно велика при крупозной пневмонии, сопровождающейся гиперергической реакцией в виде гиперчувствительности немедленного типа. Изучается патогенетическая роль циркулирующих иммунных комплексов, выявляемых в сыворотке крови у детей с острой пневмонией [Попова О. Я. и др., 1985, и др.].

Возможны три пути проникновения в легкие микроорганизмов: бронхогенный, гематогенный, и лимфогенный. Наиболее частым является бронхогенный путь, который оказывается основным и для распространения воспалительного процесса в легких, нередко сочетаясь с контактным распространением, чему способствует наличие пор в межальвеолярных перегородках. Воспаление, как правило, начинается в дистальных отделах дыхательных путей — в мелких бронхах, бронхиолах, альвеолярных ходах, затем в процесс вовлекаются альвеолы. Поражаются также крупные бронхи — субсегментарные и сегментарные. Участие бронхов характерно для большинства пневмоний, обусловивших другое название очаговой пневмонии «**бронхопневмония**».

Несмотря на определенные различия в зависимости от причины, вызвавшей пневмонию, морфологические изменения при пневмониях разной этиологии имеют ряд общих признаков.

По преимущественной локализации воспалительного процесса различают альвеолярные и интерстициальные пневмонии, а в зависимости от распространения его в респираторных отделах — очаговые, сегментарные (моно- и полисегментарные) и лобарные пневмонии. К очаговым относятся ацинозная, лобулярная и сливная лобулярная (субсегментарная) пневмонии; первые две соответствуют мелкоочаговой, а сливная лобулярная — крупноочаговой пневмонии.

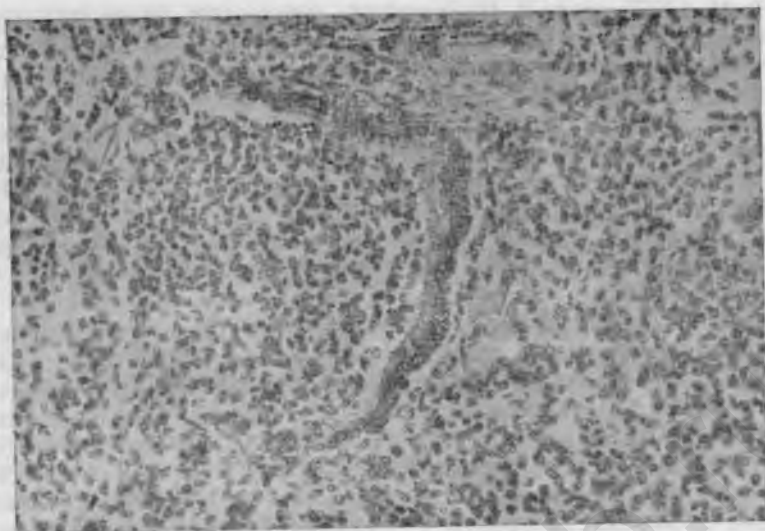
Ведущее значение в раннем детском возрасте имеют очаговые и сегментарные пневмонии. Лобарная (крупозная) пневмония встречается у детей редко и почти исключительно в школьном возрасте. При очаговой пневмонии воспалительные изменения в легких возникают в виде очагов, обычно множественных, причем очаги могут иметь разные размеры и неодинаковый вид на разрезе. Сегментарная пневмония нередко характеризуется четкой границей пораженных сегментов, что связано с анатомо-функциональной обособленностью сегментов в детском возрасте.

Воспалительный процесс у детей раннего возраста имеет преимущественно нижнедолевую локализацию. В нижних долях чаще всего поражаются VI, IX и X сегменты, в верхних — II, а в левом легком — IV и V сегменты [Струков А. И., Кодоло-

ва И. М., 1970, и др]. Паравертебральные (паравертебрально-дистелектатические) пневмонии соответствуют II, VI и X сегментам. Их развитию способствуют худшие условия аэрации и дренирования, а также более благоприятные для проникновения возбудителей условия, создающиеся в этих сегментах благодаря анатомо-функциональным особенностям сегментарных бронхов (угла отхождения, направления бронха и т. д.). Из-за своей анатомо-функциональной обособленности VI сегмент особенно часто поражается изолированно, или, напротив, остается интактным при поражении других сегментов нижней доли.

Морфологические изменения в легких при пневмониях в большой степени зависят от возрастной реактивности ребенка, характера возбудителя, сроков развития воспалительного процесса. При остро протекающих пневмониях в легких преобладают расстройства гемодинамики (полнокровие, отек, мелкие геморрагии), экссудативные, иногда некротические изменения или образование абсцессов. При пневмонии любой этиологии отмечается острый бронхит или бронхиолит. В зависимости от характера воспаления различают следующие формы острого бронхита: катаральный, гнойный, фибринозный, некротический, язвенный, геморрагический, смешанный. Чаще встречается катаральный, катарально-гнойный и гнойный бронхит. Катаральный бронхит характеризуется дистрофией, некрозом и десквамацией клеток покровного эпителия, гиперсекрецией слизи, полнокровием, отеком и инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами, лимфоцитами и гистиоцитами сначала слизистой оболочки, а затем и других слоев стенки бронха. Гиперсекреция сопровождается увеличением объема и числа бокаловидных клеток, заполненных ШИК-положительным слизистым секретом, растяжением слизи устьев желез и их выводных протоков, накоплением слизи с примесью лейкоцитов и десквамированных клеток в просвете бронхов. При гнойном или катарально-гнойном бронхите среди клеток, инфильтрирующих стенки бронхов, а также в содержимом их просвета преобладают полиморфно-ядерные лейкоциты (рис. 166). У детей раннего возраста в дистальных отделах бронхиального дерева нередко наблюдается быстрое распространение процесса в глубь стенки с развитием панбронхита и переходом воспаления на окружающую легочную ткань. В связи с нарушением бронхиальной проходимости возникают очаги эмфиземы и особенно часто очаги ателектаза и дистелектаза легочной ткани. В развитии ателектаза при пневмониях у детей, как показали наши исследования [Биркун А. А. и др., 1982], имеет значение также недостаток сурфактанта легких.

Пневмонии с затяжным течением, при которых воспалительный процесс не исчезает в сроки 6 нед—8 мес от начала заболевания, характеризуются ослаблением острых явлений, появлением черт пролиферативного воспаления с тенденцией к развитию участков карнификации и интерстициально-



166. Гнойный бронхиолит с частичным расплавлением стенки бронхиолы при стафилококковом поражении легких.
Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

го фиброза, уменьшением числа и размеров очагов поражения. В части случаев наблюдается абсцедирование. Для затяжных пневмоний закономерен распространенный катаральный или катарально-гнойный бронхит, который обычно не сопровождается деформацией бронхов, но тем не менее тормозит разрешение пневмонии и нормализацию вентиляции в легких. Характерна также неоднородность изменений в разных участках легкого (воспаление, ателектаз, эмфизема) и неодинаковая давность этих изменений.

Интерстициальная пневмония (межуточная пневмония, пневмонит) является особым видом пневмонии, при которой воспаление распространяется по интерстициальной, главным образом межальвеолярной ткани. Эта форма заболевания в «чистом» виде встречается относительно редко, протекает тяжело, с выраженной кислородной недостаточностью, обусловленной затруднением газообмена в связи с нарушением альвеолососудистого барьера. Наблюдается преимущественно при пневмоцистозе (плазмноклеточной пневмонии) у недоношенных и ослабленных детей первого полугодия жизни, а также при микоплазменной, вирусных и смешанных инфекциях. Как перифокальный процесс развивается при воспалении мелких бронхов и бронхиол и деструктивных бронхоэктазах.

Макроскопически собственно интерстициальные изменения обычно не выявляются. Микроскопически отмечаются в основном пролиферативные изменения с инфильтрацией межальвеолярных перегородок мононуклеарными элементами (лимфоци-

тами, плазматическими клетками, макрофагами), вследствие чего перегородки утолщаются (продуктивный альвеолит). Различают лимфоцитарную, гигантоклеточную и десквамативную формы интерстициальной пневмонии; последняя сочетается с накоплением альвеолярных макрофагов в просвете альвеол [Liebow A. A. et al., 1965; Hartung W., 1979]. Следует, однако, отметить, что многие так называемые интерстициальные пневмонии отличаются хроническим течением и могут быть морфологическим выражением иммунного ответа легких при различных инфекционных заболеваниях.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Пневмококковая пневмония

Пневмококковые пневмонии характеризуются различными клинико-анатомическими проявлениями, поэтому принято их делить на крупозную, или лobarную, и очаговую. Возбудителями крупозной пневмонии в большинстве случаев являются пневмококки I—III типов. Эта пневмония у детей встречается редко, а у детей грудного и раннего возраста исключительно редко [Тюрин Н. А., 1982].

Очаговая пневмококковая пневмония вызывается преимущественно пневмококками IV типа. Обычно носит вторичный характер, осложняя течение различных инфекционных заболеваний, в первую очередь ОРВИ, хронических бронхолегочных заболеваний, болезней крови и обмена. В связи с этим клинические проявления пневмонии отличаются разнообразием. С введением в лечебную практику сульфаниламидов и антибиотиков летальность резко сократилась. В последние годы вновь участились случаи пневмонии, вызванной пневмококками, с летальным исходом.

Патологическая анатомия очаговой пневмококковой пневмонии описана О. И. Базан (1958), Н. Spencer (1977) и особенно подробно— В. Д. Цинзерлингом и А. В. Цинзерлингом (1963, 1970, 1977). Воспаление первоначально развивается в задне-нижних отделах легких, в дальнейшем может распространиться на передние отделы. Поражение новых участков легких осуществляется путем контактного распространения процесса и бронхогенным путем. Ткань легких с участками уплотнения, на разрезе пестрая за счет чередования очагов воспаления серого и красного цвета, участков ателектаза темно-красного цвета и светло-розовых очагов эмфиземы. Пневмонические очаги слегка возвышаются над окружающей их тканью, имеют гладкую или мелкозернистую поверхность разреза. Вначале очаги мелкие, четко очерченные, затем они могут сливаться, порой захватывая большие участки сегмента или доли легкого.

При микроскопическом исследовании обнаруживается тесная связь воспалительных очагов с бронхиолами, в просвете которых находится лейкоцитарный экссудат. Полиморфно-ядерные лейкоциты с примесью фибрина и макрофагов выполняют на значительном протяжении альвеолы, расположенные в окружности бронхиолы; межальвеолярные перегородки полнокровны. Периферию очага образует зона микробного отека большей или меньшей ширины. Чем шире эта зона, тем очаги крупнее и чаще происходит их слияние. Наблюдается лимфангит и лимфаденит, при вовлечении в процесс плевры — плеврит. Организация фибринозного экссудата в альвеолах приводит к карнификации.

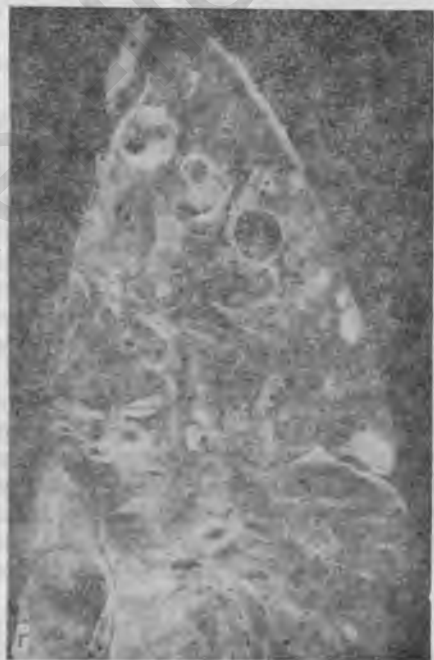
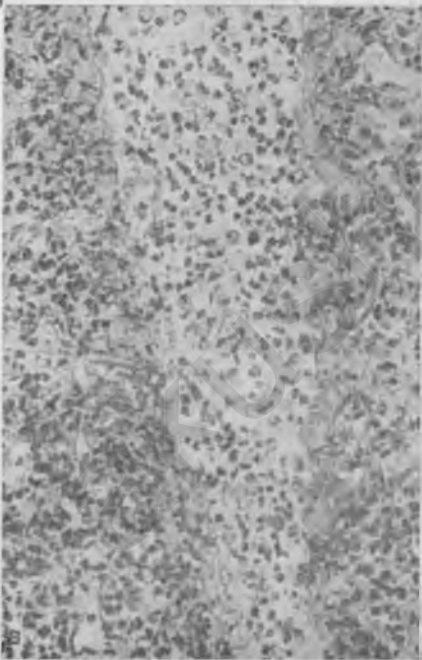
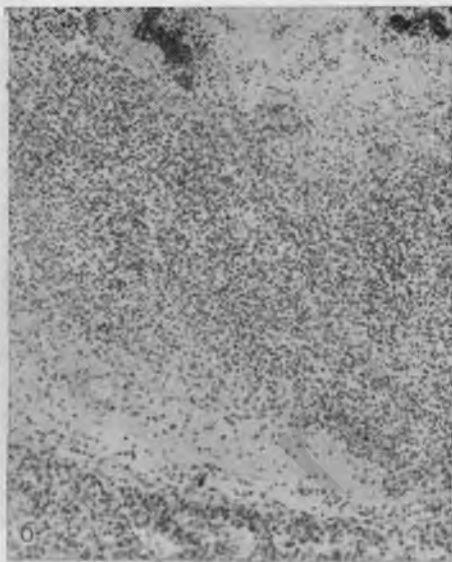
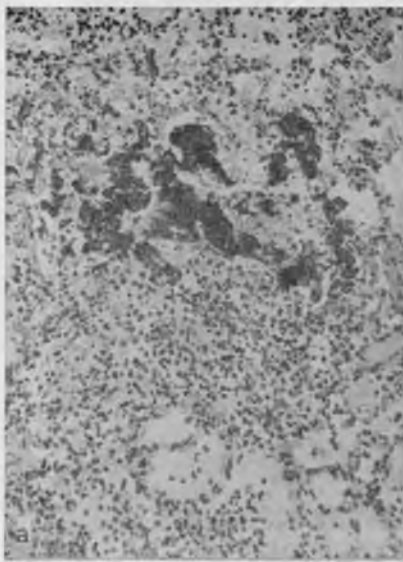
Стафилококковая пневмония

Возбудителями являются различные штаммы стафилококка, чаще — золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), реже — эпидермальный (*Staphylococcus epidermidis*). В большинстве случаев развивается на фоне других инфекционных заболеваний, в первую очередь ОРВИ; у новорожденных и детей грудного возраста абсцедирующая пневмония нередко возникает как первичное заболевание. Обычно характеризуется тяжелым течением, в особенности у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Различают острейшую, острую и подострую формы пневмонии. Летальность, по данным разных авторов, составляет у детей раннего возраста до 30%, а у новорожденных — до 80% [Тимофеева Г. А., Антипова Л. А., 1985].

Морфологические изменения в легких при стафилококковой пневмонии отличаются большим разнообразием. Следует отметить, что разделение пневмонии на отдельные морфологические формы в известной степени условно, так как морфологические проявления по ходу развития воспаления могут меняться, отражая динамику инфекционного процесса.

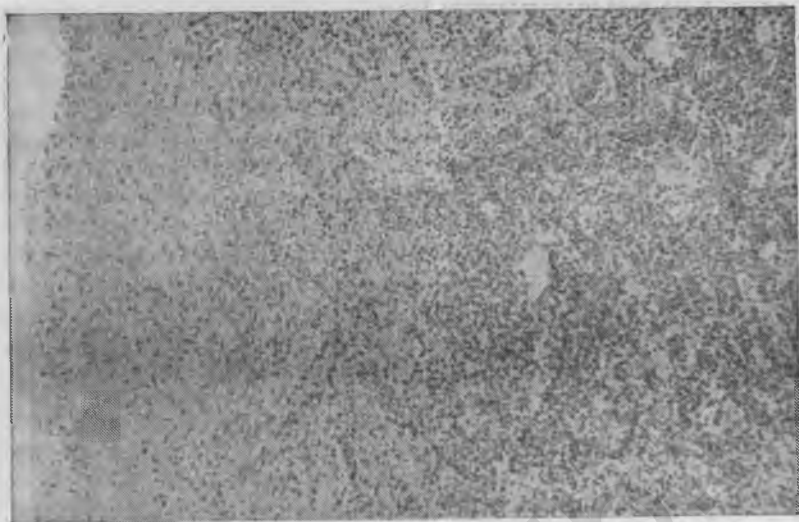
В ранней стадии болезни в респираторных отделах обнаруживается серозный или серозно-геморрагический экссудат с большим количеством стафилококков [Цинзерлинг А. В., 1977, 1982].

Полиморфно-ядерных лейкоцитов вначале мало, по мере развития воспаления число их увеличивается. В дальнейшем очаги воспаления часто приобретают своеобразную зональность строения. В центре очага видны скопление стафилококков и некротические изменения (рис. 167, а). Участок некроза окружен валом разной ширины из полиморфно-ядерных лейкоцитов, дальше располагается зона, где альвеолы заполнены фибринозным, серозным или серозно-геморрагическим экссудатом, не содержащим бактерий. Характерно гнойное расплавление легочной ткани с образованием абсцессов (рис. 167, б). Вначале распад обнаруживается в местах скопления бактерий. При прогрессировании абсцедирующей пневмонии он захватывает



167. Стафилококковая пневмония (препараты Л. П. Катасоновой).

а — центральная часть очага с некрозом легочной ткани и скоплениями стафилококков (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$); б — участок гнойного расплавления легочной ткани (окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$); в — гнойно-некротический панбронхит (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); г — абсцедирующая пневмония с образованием полостей, заполненных гноем.



168. Фибринозно-гнойный плеврит (препарат Л. П. Катасоновой).
Окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$.

обширные участки легочной ткани стафилококковая деструктивная пневмония. Этим изменениям нередко сопутствует фибринозно-гнойный или гнойно-некротический бронхит (рис. 167, в). Макроскопически при абсцедирующей пневмонии отмечаются множественные разной величины (ацинозные, лобулярные, сливные лобулярные) очаги серого или красного цвета с желтовато-серыми участками расплавления в центре, позднее выявляются полости, заполненные гноем (рис. 167, г). При острейшей форме преобладают кровоизлияния на фоне отека легких.

Часто абсцедирующая пневмония сопровождается гнойным или фибринозно-гнойным плевритом (рис. 168), а при возникновении бронхоплеврального свища осложняется пиопневмотораксом. Для стафилококковой деструктивной пневмонии у детей раннего возраста особенно характерны обнаруживаемые при рентгенологическом обследовании легких воздушные полости (буллы, пневматоцеле), которые могут быстро увеличиваться в количестве и размерах и столь же быстро исчезать. Наиболее вероятным представляется их возникновение в результате проникновения воздуха в межплевральную ткань через дефект в стенке бронха в очаге деструкции, чему способствует клапанный механизм; роль клапана может выполнять, например, слизистая пробка. При разрыве буллы развивается пневмоторакс.

Внелегочные осложнения: эмфизема средостения, гнойный лимфаденит, гнойный перикардит, гнойный отит, гнойный менингит, остеомиелит, сепсис.

Стрептококковая пневмония

Ее вызывают патогенные стрептококки (*Streptococcus pyogenes*), чаще β -гемолитический стрептококк группы А. Редко бывает первичной, в частности при скарлатине, в большинстве случаев возникает после кори, коклюша, ОРВИ. Наблюдается преимущественно у детей в возрасте 3—5 лет, как исключение — у детей грудного возраста. Клинические симптомы малохарактерны. Летальные исходы в настоящее время относительно редки.

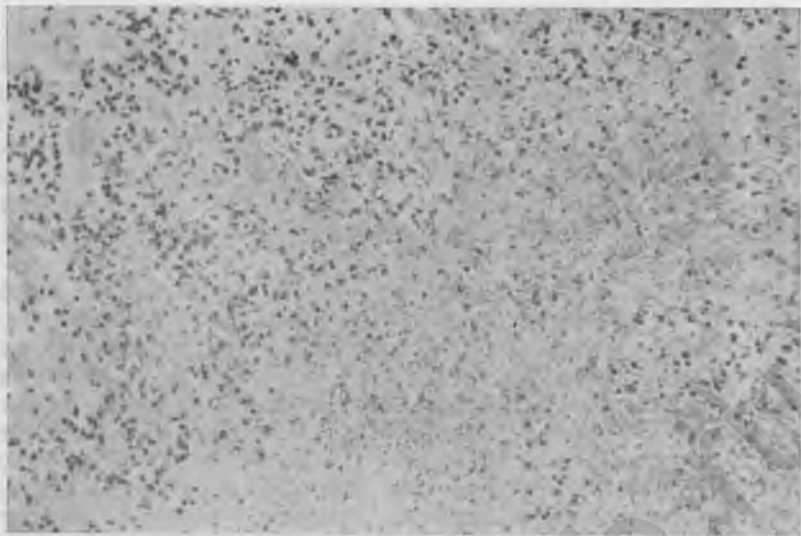
Поражаются главным образом нижние доли легких. Легкие увеличены в объеме, уплотнены; в плевральных полостях — серозно-геморрагический выпот. На разрезе легких видны очаги серовато-красного и серого цвета на фоне полнокровной ткани, кровоизлияния. Очаги, соответствующие более поздним стадиям, находятся в состоянии размягчения. С поверхности разреза стекает кровянистая, иногда мутная жидкость. Микроскопические изменения заключаются в накоплении в респираторных отделах полиморфно-ядерных лейкоцитов, фибрина, отечной жидкости вместе с большим количеством грамположительных кокков. Характерен отек междольковых фиброзных прослоек с расширением лимфатических сосудов и развитием гнойного лимфангита, который обнаруживается и в плевре. Стенки бронхов и бронхиол инфильтрированы полиморфно-ядерными лейкоцитами и мононуклеарными клетками.

При тяжелой форме стрептококковой пневмонии очаги воспаления имеют сходное строение с очагами при абсцедирующей стафилококковой пневмонии. В центре очага выявляется участок некроза ткани с большим количеством стрептококков, окруженный лейкоцитарным валом; по периферии — зона безмикробного перифокального серозно-фибринозного воспаления. Иногда в очаге имеется несколько некротизированных участков (рис. 169). В дальнейшем участки некроза могут подвергаться расплавлению с образованием абсцессов. Наблюдаются тромбоз вен и артерий легких, различные формы бронхита (катаральный, гнойный, гнойно-некротический), иногда бронхоэктазы, обычно развивается серозный или серозно-гнойный плеврит.

Осложнения: абсцесс легкого, пневмофиброз, эмпиема плевры, гнойный лимфаденит, флегмона средостения, тромбофлебит, гнойный отит.

Пневмония, вызванная палочкой инфлюэнцы

Палочка инфлюэнцы (палочка Афанасьева — Пфейффера, гемофильная палочка, *Haemophilus influenzae*) может быть самостоятельным возбудителем пневмонии или обуславливает ее развитие в сочетании с другими микроорганизмами (бактериями и вирусами, особенно гриппа). Эти пневмонии встречаются сравнительно часто в раннем детском возрасте, обычно протекают тяжело и дают высокую летальность [Бочварова В., Анто-



169. Стрептококковая пневмония. Очаг некроза легочной ткани (препарат Л. П. Катасоновой).
Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

ва А., 1983]. Смерть наступает при явлениях дыхательной недостаточности и общей интоксикации.

Патологоанатомические изменения легких имеют сходство с изменениями, наблюдаемыми при очаговой пневмококковой пневмонии. Легкие увеличены в объеме, с участками уплотнения, на разрезе видны множественные мелкие, местами сливающиеся очаги серо-красного цвета с гладкой поверхностью; при надавливании с поверхности разреза стекает мутная жидкость. Иногда пневмония бывает лobarной.

При моноинфекции изменения могут ограничиваться катарально-гнойным бронхитом с частичной десквамацией покровного эпителия бронхов без распространения воспаления на перибронхиальную ткань. Если имеется вторичное поражение легких палочкой инфлюэнцы после перенесенной ОРВИ, нередко обнаруживаются изъязвление слизистой оболочки и более выраженная воспалительная инфильтрация стенок бронхов и бронхиол. Вовлекается в процесс легочная ткань с развитием бронхопневмонии. Поражение бронхиол может приобретать характер облитерирующего бронхиолита. Микроскопические особенности пневмонических очагов описали В. Д. Цинзерлинг и А. В. Цинзерлинг (1963, 1977). Очаги представляют собой мелкие бронхи, бронхиолы и расположенные рядом альвеолы, содержащие полиморфно-ядерные лейкоциты с примесью макрофагов и слущенных эпителиальных клеток. По периферии очагов альвеолы выполнены серозно-лейкоцитарным экссудатом, далее

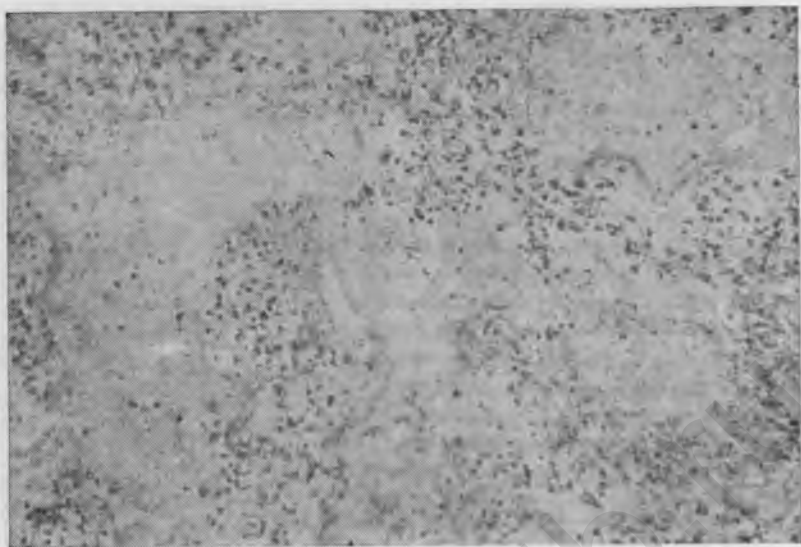
имеется узкая зона серозного воспаления со значительным количеством грамтрицательных палочек. В центральных частях очагов палочки отсутствуют. Некротические изменения при этой форме пневмонии обычно не наблюдаются.

Пневмония, вызванная синегнойной палочкой

Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) в настоящее время является одним из наиболее частых возбудителей деструктивных пневмоний у детей. Пневмония протекает тяжело, нередко со смертельным исходом. По данным А. В. Цинзерлинга (1981), удельный вес пневмоний, вызванных синегнойной палочкой, среди причин летальности детей с острыми бронхолегочными заболеваниями с 1977 по 1980 г. возрос с 1,6 до 8,6%. Обычно развивается у детей с неблагоприятным преморбидным фоном или при массивной терапии антибиотиками и иммуносупрессивными средствами.

А. Б. Левин и соавт. (1984) представляют патогенез синегнойной деструктивной пневмонии у детей следующим образом. Установлено, что высеваемость из верхних дыхательных путей синегнойной палочки, сапрофитирующей у 0,3—6% здоровых лиц [Петровская В. Г., Марко О. П., 1976], при развитии неосложненной пневмонии резко возрастает. Массивная антибиотикотерапия способствует селекции синегнойной палочки, обладающей высокой естественной устойчивостью к антибиотикам и тронностью к эпителию дыхательных путей. В связи с этим у части больных пневмонией происходит быстрая элиминация из воспалительных очагов в легких кокковой флоры и замена ее синегнойной палочкой, которая определяет дальнейшее течение воспалительного процесса. Синегнойная палочка способна вызывать деструктивные изменения в легких также при первичном воздействии. При этом следует учитывать возможность попадания ее в легкие из кишечника при бактериемии.

Патологическая анатомия описана А. А. Балябиным (1969), А. В. Цинзерлингом (1977), А. Е. Fetzer и соавт. (1967), М. S. Dunnill (1982) и др. Поражаются преимущественно нижние доли легких. Очаги пневмонии имеют вид серо-красных участков тестоватой или плотной консистенции с гладкой поверхностью на разрезе. В них обнаруживаются мелкие и более крупные серые очаги некроза, окруженные темно-красными ободками. При микроскопическом исследовании выявляются очаги разной давности. В тех из них, которые соответствуют ранней стадии воспаления, альвеолы выполнены главным образом эритроцитами, серозной жидкостью с примесью отдельных полиморфно-ядерных лейкоцитов (рис. 170); обращает на себя внимание большое количество грамтрицательных возбудителей. Как характерную особенность отмечают периваскулярную локализацию поражения. На более поздней стадии процесса в очагах отмечаются массы некротического детрита с большим количеством палочек, местами здесь видны очертания омерт-



170. Пневмония, вызванная синегнойной палочкой (препарат Л. П. Катасоновой).

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$.

вевших стенок альвеол. В некротический процесс вовлекаются также бронхиолы и мелкие бронхи. Участки некроза окружены зоной с выраженными нарушениями кровообращения в виде резкого полнокровия сосудов, стазов и кровоизлияний. Обнаруживается васкулит, иногда с тромбозом сосудов. Дальше к периферии в просветах альвеол содержатся лейкоциты, макрофаги, иногда фибрин, а в самих периферических участках — серозная жидкость. Здесь также выявляются скопления палочек, часть которых фагоцитирована. В бронхах вне очагов некроза — явления гнойного или катарально-гнойного бронхита.

Осложнения: интерстициальная эмфизема легких, пневоторакс, пневмомедиастинум, плеврит, пиопневмоторакс, сепсис.

Пневмонии, вызванные другими грамотрицательными бактериями

Поражения легких, вызываемые клебсиеллой (*Klebsiella pneumoniae*, палочка Фридендера) и особенно кишечной палочкой (*Escherichia coli*) во многом сходны с пневмококковой пневмонией. Пневмония, возбудителем которой является клебсиелла, наблюдается преимущественно у детей старшего возраста. Она бывает первичной и вторичной, возникая при гриппе, кори и других инфекциях. Довольно характерно выделение больными густой, вязкой, нередко кровянистой мокроты. Пневмония имеет тяжелое течение и дает значительную летальность. Морфологические изменения в легких подробно описаны

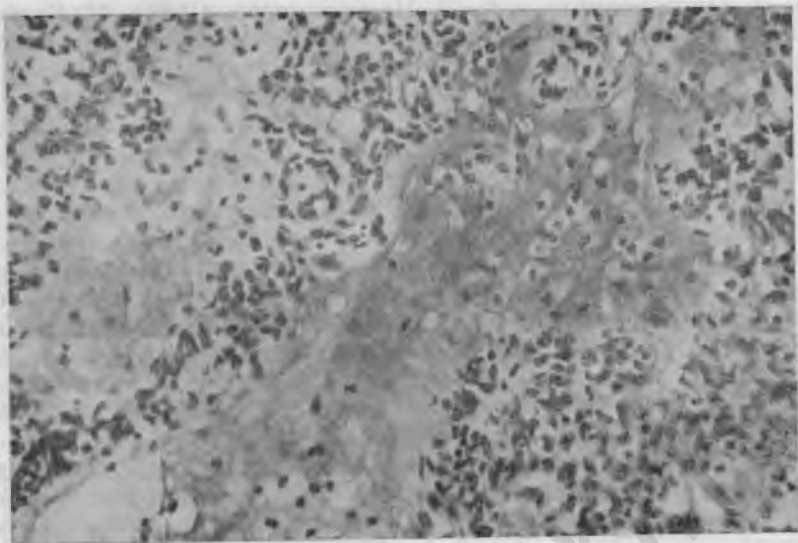
В. Д. Цинзерлингом и А. В. Цинзерлингом (1970), Н. Spencer (1977) и др. Чаще поражаются верхние доли с образованием крупных плотных четко очерченных очагов серо-розового и серого цвета с гладкой или слегка зернистой поверхностью разреза. При надавливании с них стекает тягучий экссудат с примесью слизи, имеющий запах пригорелого мяса. Микроскопически: в центральных участках пневмонических очагов респираторные отделы выполнены преимущественно полиморфно-ядерными лейкоцитами, частично фибрином и слизью с очень большим количеством грамтрицательных палочек; в периферических отделах альвеолы содержат серозную жидкость с палочками. Характерны инфарктообразные некрозы легочной ткани, обусловленные тромбозом сосудов, и формирование на их месте абсцессов, а также развитие лимфангита и лимфаденита регионарных лимфоузлов. Частым осложнением является эмпиема плевры.

Пневмония, вызываемая кишечной палочкой, обычно развивается у новорожденных и детей раннего возраста как проявление коли-сепсиса или в терминальной стадии различных хронических заболеваний [Rieger С. Н., Fenner А., 1985]. Согласно описаниям Ю. В. Гулькевича (1966), Г. В. Шастиной (1966), J. R. Tillotson, А. М. Lerner (1967), М. S. Dunnill (1982) и др., в легких обнаруживаются мелкие, местами сливающиеся очаги уплотнения ткани серо-красного цвета с гладкой поверхностью разреза, нечетко отграниченные от окружающей ткани. При микроскопическом исследовании в альвеолах отмечается рыхлый экссудат, состоящий из полиморфно-ядерных лейкоцитов, отдельных макрофагов и небольшого количества серозной жидкости; в экссудате содержится много палочек, лежащих свободно или фагоцитированных лейкоцитами и макрофагами. В очагах, существующих более длительный срок, преобладают макрофаги. Может возникнуть метапневмоническая эмпиема плевры. Очень редко происходит абсцедирование.

Описания **пневмонии, вызванной протеем (Proteus)**, малочисленны [Цинзерлинг А. В., 1977; Tillotson J. R., Lerner А. М., 1968]. У детей встречается редко, протекает тяжело. Верхние доли легких поражаются чаще нижних. Одни очаги представлены преимущественно серозно-геморрагическим экссудатом в альвеолах с полнокровными сосудами и кровоизлияниями в окружности, в других — альвеолы содержат лейкоциты, макрофаги, иногда фибрин (рис. 171). В участках, в которых скапливаются возбудители, развивается некроз. В некоторых случаях пневмония осложняется развитием абсцесса легкого и эмпиемы плевры.

ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПНЕВМОНИИ

Судя по результатам бактериологического исследования мокроты и аспирата из трахеи и серологического исследования у детей с вирусно-бактериальными пневмониями, в настоящее время



171. Пневмония, вызванная протеем (препарат Л. П. Катасоновой).
Окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$.

мя наиболее часто наблюдаются ассоциации из 2—3 видов микроорганизмов [Ухов А. Я., Романов Н. В., 1983]. При этом среди бактериальной флоры ведущее значение имеют пневмококки и стафилококки, среди вирусов — аденовирусы, затем следующие вирусы гриппа (преимущественно вирус А1), вирусы респираторно-синцитиальной инфекции и парагриппа. Существует мнение, что роль вирусной инфекции в возникновении острых пневмоний скорее патогенетическая, чем этиологическая [Чешик С. Г. и др., 1980]. Вирусы, повреждая эпителиальный покров слизистой оболочки дыхательных путей и эпителий респираторных отделов, способствуют проникновению другой, чаще всего бактериальной, микрофлоры и развитию вторичной пневмонии. Активации бактериальной флоры благоприятствует угнетение вирусной инфекцией иммунитета. В связи с представлением об обязательном присоединении бактериального агента к вирусам многие исследователи ставят под сомнение возможность «чисто» вирусных пневмоний или считают, что такие пневмонии встречаются редко.

Смешанные инфекции имеют преимущественно экзогенный характер. Источниками инфицирования являются больные с недиагностированными заболеваниями, особенно в случаях стертой клинической картины, а также реконвалесценты, бактерио- и вирусоносители. Вирусно-бактериальные пневмонии чаще встречаются у детей раннего возраста, характеризуются разнообразной клинической картиной, имеют, как правило, более тяжелое и длительное течение, чем моноинфекции, с более

частыми обострениями, осложнениями и летальными исходами [Тимофеева Г. А., Быстрякова Л. В., 1980; Тимофеева Г. А., Антипова Л. А., 1985]. Заболевание нередко протекает в токсической и токсико-септической форме. Эксперименты на животных с моделированием гриппозно-стафилококковой инфекции [Мельникова В. Ф. и др., 1974] показали, что взаимное влияние разных респираторных инфекций зависит не только от состояния макроорганизма и особенностей возбудителей, но и от того, в какой последовательности возникают поражения разной этиологии. Более тяжелое поражение легких наблюдается при наложении бактериальной инфекции на вирусную; если же грипп присоединяется к стафилококковой пневмонии, изменения оказываются менее выраженными, чем в контроле, что авторы объясняют образованием в легких интерферона в ответ на бактериальный инфекционный процесс.

Макроскопически легкие могут иметь различный вид. В одних случаях преобладают нарушения кровообращения в виде полнокровия ткани, отека и кровоизлияний; в других — наблюдается отчетливая картина очаговой или сливной очаговой пневмонии, возможны также сегментарные и полисегментарные поражения. В части наблюдений легкие выглядят как «большие пестрые»: на фоне неравномерной воздушности (участки ателектаза, эмфиземы), неравномерного кровенаполнения ткани и кровоизлияний обнаруживаются слегка возвышающиеся над поверхностью разреза серые или желтовато-серые очаги уплотнения разных размеров, иногда сливающиеся друг с другом. При микроскопическом исследовании наиболее выраженные структурные отличия, связанные с характером возбудителей, имеют место в случае, когда возбудители относятся к разным типам или классам. В то же время возбудители, принадлежащие к одному виду, даже роду, вызывают сходные изменения, разграничить которые практически невозможно.

Оценивая структурные изменения при респираторных инфекциях, обусловленных различными ассоциациями вирусов и микоплазм с бактериальной флорой (стафилококками, стрептококками), удается отметить зависимость характера изменений от продолжительности заболевания, которая в свою очередь в значительной степени определяется преморбидным состоянием организма. По данным Т. Б. Илютович (1980, 1981), у детей, умерших в первые 3 дня болезни при явлениях быстро развившейся общей интоксикации, морфологические изменения органов дыхания выражаются в катарально-геморрагическом трахеите, бронхите с вакуольной дистрофией и десквамацией эпителия, очаговой пневмонии с преимущественно геморрагическим экссудатом. При заболевании продолжительностью 4—14 дней, сопровождающемся постепенным развитием интоксикации, наряду с катарально-геморрагическим трахеитом наблюдаются более тяжелые формы воспаления трахеи и бронхов (гнойный, гнойно-некротический трахеит и бронхит). Пневмония харак-

теризуется накоплением в альвеолах серозного, геморрагического и лейкоцитарного экссудата; последний при продолжительности болезни более 7 дней преобладает. В ряде случаев развивается фибринозно-некротическая пневмония. В эти сроки выявляются также изменения, типичные для той или иной респираторной вирусной инфекции и микоплазмоза. При большей продолжительности заболевания (15—21 день) в легких преобладают поражения, обусловленные бактериальной флорой.

Осложнения вирусно-бактериальных пневмоний те же, что и бактериальных. У новорожденных и детей первых месяцев жизни сравнительно часто происходит диссеминация вирусов и микоплазм с последующим поражением различных органов.

ГЛАВА 3

ЭНТЕРОВИРУСНЫЕ КОКСАКИ И ЕСНО-ИНФЕКЦИИ

Коксаки и ЕСНО-вирусные инфекции характеризуются очень разнообразной локализацией поражений органов и тканей, среди которых наиболее тяжелыми являются поражения миокарда и ЦНС.

Вирус Коксаки был впервые выделен G. Dalldorf, G. Sickles в 1948 г. из кала 2 больных детей, страдающих параличами, сходными с полиомиелитом. По названию города, в больнице которого находились дети, выделенные вирусы были названы вирусами Коксаки. По характеру патогенного воздействия на мышеч-сосунков вирусы были разделены на 2 подгруппы — А (24 серовара) и В (6 сероваров). Все 6 типов вирусов Коксаки В и некоторые из типов Коксаки А по данным настоящего времени патогенны для человека.

Вирусы ЕСНО выделены G. Enders в 1951 г., но вначале роль их в патологии человека была неясна. Поэтому они были названы Enteric cytopathogenic human orphan (кишечные цитопатогенные сиротские вирусы человека), а по первым буквам этого названия — ЕСНО. Описаны 34 их серовара и в настоящее время выяснено, что большинство из них патогенны для человека. Оказалось, что вирусы Коксаки и ЕСНО являются транзитными обитателями пищеварительного тракта здоровых людей.

Источником заражения является больной и вирусоноситель. Пути передачи инфекции двойные: фекально-оральный и воздушно-капельный. Существует также трансплацентарная передача инфекции, на что указывают многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения. Размножение вируса происходит в эпителиальных и лимфоидных клетках с развитием вирусемии, причем вирусы обладают отчетливым тропизмом к мышечной ткани и к ЦНС. Однако в последнее время показано, что вирусы могут поражать и многие другие органы (печень,

почки и др.). Таким образом, поражение, особенно при Коксаки-инфекции, различных органов, выделение вирусов из крови, цереброспинальной жидкости, мозга, миокарда, печени и других органов, несомненно свидетельствует о том, что в патогенезе инфекции имеет место вирусемия.

В эксперименте в последние годы удалось показать, что в механизме развития массивных некротических изменений миокарда играет роль цитолитический эффект Т-лимфоцитов. Так, инфицирование мышей Коксаки В-вирусом, у которых имеется дефицит Т-лимфоцитов, не приводит к возникновению некрозов кардиомиоцитов или они очень ничтожные, несмотря на то, что концентрация вируса в миокарде очень высока. У контрольных животных при такой же концентрации вируса в миокарде на 7-е сутки с момента заражения развивается тяжелый некротический миокардит. Следовательно, в патогенезе миокардита имеет определенное значение цитопатогенное воздействие Т-лимфоцитов [Guthrie M., Lodge P., Huber S., 1984].

Заболевание энтеровирусами возникает в виде локальных вспышек в детских коллективах и спорадических случаев. Известны отдельные эпидемии чаще в летнее и осеннее время [Попов И. и др., 1984]. Болеют преимущественно новорожденные, грудные дети и дети в возрасте 3—10 лет.

Клинические формы энтеровирусных инфекций весьма многообразны. Н. И. Нисевич и В. Ф. Учайкин (1985) указывают на 8 клинических форм течения энтеровирусных инфекций. Однако, по мнению авторов, они могут комбинироваться друг с другом и при этом не исключены другие варианты течения с поражением других органов. Самой частой формой является энтеровирусная лихорадка, затем серозный менингит, который вызывается различными сероварами Коксаки и ЕСНО-вирусов, эпидемическая миалгия (болезнь Берхольма), возбудитель в основном вирус Коксаки, герпетическая ангина (возбудитель вирус Коксаки А, В и ЕСНО, респираторно-катаральная форма, вызываемая теми же вирусами, что и предыдущая форма, паралитическая форма, возбудитель — вирус Коксаки А и энтеровирусная экзантема, возбудитель — ЕСНО-вирус. Все 7 указанных форм дают благоприятный исход. Еще одна, 8-я форма энтеровирусных инфекций в виде миокардита или энцефалита и миокардита протекает особенно тяжело и дает высокий процент летальности. Она наблюдается при трансплацентарном заражении в случаях врожденной инфекции, при постнатальном заражении новорожденных или детей первых лет жизни. Чаще возбудителем является Коксаки В-вирус. Однако в литературе имеется сообщение о смерти плода при внутриутробном заражении Коксаки А-вирусом [Bataup G. et al., 1985].

Мы наблюдали хроническую форму Коксаки В-инфекции у девочки 8 лет с явлениями длительно текущего энцефалита,

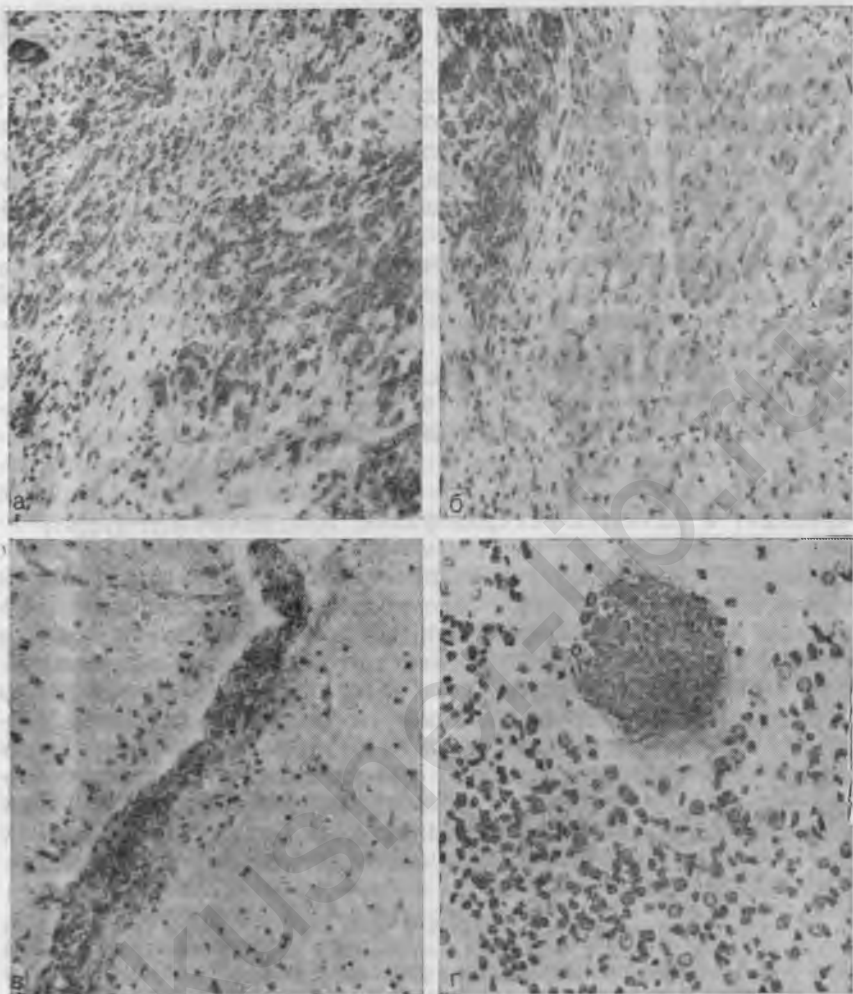
миокардита и гепатита. Следовательно, возможно хроническое течение энтеровирусных инфекций, в частности Коксаки-инфекции.

Патологическая анатомия некоторых благоприятно текущих форм изучена по материалам биопсий. Миокардитические формы и формы с поражением ЦНС изучены довольно подробно по данным аутопсий [Варясин В. В., 1984].

При изучении биоптатов, взятых у больных с миалгией, обнаруживается картина острого или хронического миозита. Поражаются преимущественно мышцы шеи, диафрагмы, верхних и нижних конечностей. В мышечных волокнах — исчезновение поперечной исчерченности, набухание вплоть до развития коагуляционного (ценкеровского) некроза отдельных волокон. Наряду с этим можно видеть явления регенерации, отек и инфильтрацию интерстициальной ткани гистиоцитами, лимфоцитами, макрофагами. Инфильтраты располагаются преимущественно вокруг сосудов микроциркуляторного русла. Изменения в поперечнополосатой мускулатуре могут наблюдаться при любых формах Коксаки-инфекции и настолько типичны, что являются ее диагностическим признаком.

Описаны изменения кожи при энтеровирусной экзантеме, которая может быть скарлатиноподобной, краснухоподобной, кореподобной, геморрагической с образованием пузырей и эритематозной. А. Kimura и соавт. (1977) обнаружили при световой микроскопии баллонную дистрофию в клетках эпидермиса, отек и мононуклеарную инфильтрацию дермы. В ядрах отдельных клеток эпидермиса были выявлены эозинофильные включения. При электронной микроскопии в ядрах — явления перераспределения хроматина, в цитоплазме — вирус Коксаки в виде правильно расположенных частиц.

В случаях смерти в результате энцефалита в сочетании с миокардитом в миокарде обнаруживаются дистрофические изменения кардиомиоцитов вплоть до образования крупных или более мелких очагов некроза [Варясин В. В., 1984]. Очаги эти часто, особенно у новорожденных, подвергаются обызвествлению. Иногда некрозы столь значительны, что их можно видеть непосредственно на секции в виде желтовато-белых очажков в миокарде, напоминающих очаги казеоза. Почти как правило, некротические изменения сочетаются с очаговым кардиосклерозом и регенераторной гипертрофией кардиомиоцитов (рис. 172, а). Воспалительная инфильтрация состоит из лимфоцитов, макрофагов, гистиоцитов, единичных эозинофилов. У новорожденных инфильтраты очень умеренные, преобладают некротические изменения миокарда. У детей более старшего возраста начинают преобладать инфильтративные изменения, отек интерстиция и более умеренные альтернативные поражения миокарда (рис. 172, б). В легких, мозговых оболочках головного и спинного мозга обнаруживаются отек, гиперемия, клеточная инфильтрация из лимфоцитов, моноцитов с примесью полиморфно-



172. Коксаки-инфекция.

а — массивный очаг некроза кардиомиоцитов с центральным обызвествлением и кардиосклерозом по периферии (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); б — очаг некроза с начинающимся обызвествлением и умеренной лимфоидной инфильтрацией, отек интерстиция (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); в — лимфоидная инфильтрация мягкой мозговой оболочки и подлежащего вещества мозга (окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$); г — врожденная Коксаки В-инфекция; мононуклеарная периваскулярная инфильтрация в головном мозге (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$).

ядерных лейкоцитов (рис. 172, в). Такая же инфильтрация может быть и в сосудистых сплетениях. Вещество мозга макроскопически отечно, при длительности процесса может наблюдаться очаговое уплотнение ткани мозга (глиоз). Микроскопически изменения обнаруживаются в стволе, в области большого водопровода и моста мозга, реже в коре, в базальных ганглиях, мозжечке и спинном мозге. Отмечается резкий отек, умеренная

гиперемия, возможны мелкие диapedезные кровоизлияния, очажки пролиферации глии и инфильтрации лимфоидными и макрофагальными элементами. В ганглиозных клетках — дистрофические изменения вплоть до их некроза.

Описываются случаи с некротическими изменениями вещества мозга, с явлениями деструктивного отека без воспалительной реакции пораженной ткани. Кроме энцефалита и миокардита, в летальных случаях обнаруживаются полнокровие, очажки некроза и воспалительная инфильтрация в печени, почках, поджелудочной железе, надпочечниках, в хронических случаях — с фиброзом. Описываются полисерозиты, серозный перикардит, перитонит, плеврит, в хронических случаях с исходом в спаечный процесс.

При врожденной, чаще Коксаки В-инфекции, миокардит, по данным E. Potter и G. Craig (1976), встречается в 100%, менингоэнцефалит — в 76%, панкреатит — в 11%, поражение надпочечников — в 16%. Изменения головного мозга зависят от сроков поражения плода. Поражение в раннем фетальном периоде приводит к развитию микроцефалии, при позднем — к умеренной гидроцефалии и с очаговым глиозом и наличием мелких очажков мононуклеарной инфильтрации в периваскулярной ткани мозга (рис. 172, г). Миокардит отличается преимущественным поражением правого предсердия и правого желудочка сердца, как функционально более нагруженного во внутриутробном периоде. Преобладают альтеративные изменения миокарда в разных стадиях от начинающегося некроза с наличием умеренной клеточной инфильтрации и резкого отека интерстиция до крупных очагов рубцевания с явлениями организации, регенераторной гипертрофии и обызвествления обширных полей некротизированной ткани миокарда. При врожденных формах как исход панкреатита может наблюдаться липоматоз поджелудочной железы.

В качестве примера приведем случай врожденной Коксаки В-инфекции у мальчика 1 мес 9 дней. С рождения — судороги, общий цианоз, систолический шум у верхушки сердца. Переведен из родильного дома в больницу на первой неделе жизни. В больнице под влиянием лечения состояние несколько улучшилось, но присоединилась ОРВИ, осложнившаяся двусторонней пневмонией, что привело к летальному исходу. Клинический диагноз: органическое поражение ЦНС, порок сердца, двусторонняя пневмония.

Патологоанатомический диагноз (после гистологического исследования): внутриутробная Коксаки В-вирусная инфекция. Диффузный альтеративный миокардит с очагами кальцификации, кардиосклероза и преимущественным поражением правых отделов сердца. Очаговый альтеративный миозит с глыбчатым распадом мышечных волокон глубоких мышц шеи и умеренной периваскулярной инфильтрацией. Фиброзирующийся полисерозит с гиалинозом висцеральной брюшины и плевры. Микроцефалия (масса головного мозга 300 г, норма 517 г) после перенесенного внутриутробного энцефалита. Умеренная гидроцефалия III и IV желудочков мозга, очаговый паравентрикулярный глиоз. Дисплазия преимущественно клубочков почек, очаги экстрамедуллярного кровотока в печени. Атрофия и тканевая незрелость вилочковой железы и Т-зависимых зон лимфатических узлов. Резкая дилатация полостей сердца. Мускатная печень с жировой инфильтрацией. Асцит. Венозное полнокровие селезенки, кишечника и почек. Двусторонняя сливная пневмония.

При иммунофлюоресценции обнаружено специфическое свечение Коксаки В-антигена в миокарде и печени.

Итак, в приведенном случае о Коксаки В-инфекции свидетельствуют обширные некрозы, кальцификаты и склероз преимущественно правых отделов сердца, микроцефалия с очаговым паравентрикулярным глиозом головного мозга, а также данные иммунофлюоресценции. Фиброз (гиалиноз брюшины, плевры), дисплазия почек, незрелость тимуса, задержавшееся экстрамедуллярное кроветворение в печени лишней раз подтверждают перенесенную внутриутробно инфекционную фетопатию.

ГЛАВА 4

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВИРУСАМИ ГЕРПЕСА

ПРОСТОЙ ГЕРПЕС

Герпес (от греч. herpes — лихорадка) — инфекционное заболевание, обусловленное вирусом простого герпеса (ВПГ), характеризующееся многообразием проявлений болезни с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек и нервной системы, часто, особенно у взрослых, принимающее хроническое рецидивирующее течение. Широкое распространение герпеса связано с длительной персистенцией вируса в организме человека, иногда в течение всей его жизни, и наличием бессимптомных, латентных форм инфекции.

Различают острый (первичный) и хронический герпес с обострениями, а также ограниченный (локализованный) и генерализованный. По клиническим проявлениям выделяют: герпес кожи и слизистых оболочек, офтальмогерпес, гинекологический герпес, герпетический стоматит, герпетический менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, генерализованный (чаще внутриутробный) герпес.

Возбудителем герпеса является ДНК-содержащий ВПГ (herpes simplex) 1-го и 2-го типа, вирулентных для человека. Поражения кожи, слизистых оболочек и офтальмогерпес чаще обусловлены заражением ВПГ 1-го типа, генитальный — чаще ВПГ 2-го типа. Может иметь место сочетанное заражение ВПГ 1-го и 2-го типа, например при генитальном герпесе. Генерализованный герпес чаще вызывается ВПГ 2-го типа.

Источником заражения является больной или вирусоноситель. Передача инфекции осуществляется контактным, воздушно-капельным, трансплацентарным и трансфузионным путями. Проникновение вируса в области входных ворот при контактном или воздушно-капельном заражении сопровождается повреждением эпителия кожи или слизистой оболочки с последующим

развитием регионарного лимфаденита и гематогенным распространением ВПГ с вирусемией и вирурией. Гематогенному распространению вируса способствует адсорбция его на поверхности эритроцитов и поглощение лейкоцитами и макрофагами по типу незавершенного фагоцитоза [Баринский И. Ф. и др., 1986]. Вирусемия бывает не только при генерализованных, но и при локализованных формах герпеса.

Самой распространенной формой локализованного герпеса является поражение красной каймы губ, кожи лица, слизистых оболочек полости рта, десен, носа, конъюнктивы глаз, гениталий. В первичном очаге наблюдается припухлость, покраснение с постепенным формированием везикулы или множества мелких везикул с серозным или серозно-геморрагическим содержанием, окруженных зоной отека и гиперемии. Травматизация вызывает образование эрозии или язвочки. При подсыхании везикул образуется коричневая корочка, которая затем отпадает. Микроскопически в эпителии сначала явления ретикулярной, а затем баллонной дистрофии с гибелью отдельных клеток и скоплением серозного экссудата в эпидермисе. Дерма отечна, сосуды ее резко полнокровны, в периваскулярной ткани — лимфогистиоцитарные инфильтраты. В эпителии по периферии везикул наблюдается образование многочисленных гигантских клеток. Здесь в ядрах клеток обнаруживаются внутриядерные ацидофильные включения — тельца Липшютца [Lipschutz B., 1921]. E. Cowdry (1934) установил связь телец Липшютца с ВПГ, поэтому некоторые авторы называют их тельцами Коудри. По собственным наблюдениям [Ивановская Т. Е. и др., 1986], а также по данным М. Г. Индиковой, В. А. Цинзерлинга и соавт. (1986), С. Morgan (1953), E. Potter, G. Craig (1976), тельца чаще бывают интенсивно базофильные, не отличаются по цвету от хроматина ядра, окружены зоной просветления; ядерная оболочка при этом утолщена (см. рис. 173, б). Ядерные включения некоторые авторы рассматривают как скопления вируса, другие — как скопление неиспользованных при формировании вирусов нуклеиновых кислот и структурных белков [Баринский И. Ф. и др., 1986]. При электронной микроскопии в ядрах пораженных клеток можно выявить копсиды вируса, которые из ядра по мере формирования вирусных частиц поступают в цитоплазму и здесь бывают заключены в вакуолю. При гибели клетки вирусы высвобождаются.

Из всех форм герпеса морфологически наиболее изучены герпетический менингоэнцефалит и генерализованный герпес, как формы, дающие высокую летальность.

Герпетический энцефалит или менингоэнцефалит, по данным M. Longson, A. Baily (1980), из 175 случаев смерти в результате энцефалита за год изучения встретился всего в 20 наблюдениях, что говорит об относительной редкости этой формы заболевания. На малую частоту герпетического энцефалита указывают М. Г. Индикова и др. (1986). Клинически энцефали-

ты, вызванные ВПГ, классифицируются по степени тяжести и остроте течения. Наиболее тяжелыми являются локальные и диффузные острые некротические менингоэнцефалиты (ОНМЭ), вызванные ВПГ, обуславливающие 40—80% летальности или при выживании больного, приводящие к глубокой деменции [Лещинская Е. В. и др., 1985].

Возбудителем является ВПГ 2-го типа. У детей ОНМЭ наблюдается при первичном заражении ВПГ с преимущественным развитием болезни в возрасте от 5 мес до 2 лет. Сочетание с кожными поражениями встречается всего лишь в 8% случаев [Лещинская Е. В. и др., 1985]. Патогенез — гематогенный, допускается также распространение вируса по нервным стволам, что подтверждено экспериментальными данными.

При ОНМЭ, обусловленном ВПГ, макроскопически головной мозг чрезвычайно дряблый, теряет свою форму при извлечении из полости черепа. Мягкие мозговые оболочки полнокровны, отечны. На разрезе видны очаги размягчения мозга, иногда в виде полостей, выполненных мутноватым серовато-розовым кашицеобразным содержимом. Расположены они преимущественно в лобно-височных, затылочных и лобно-теменных долях. Типичным считается расположение в височных долях, которые являются местом выбора при проведении биопсии мозга для уточнения диагноза [Kohe S., James A., 1985]. Очаги могут быть мелкими или очень крупными, расположенными локально или диффузно вплоть до тотального поражения серого вещества больших полушарий и подкорковых ганглиев. Ствол мозга, мозжечок и спинной мозг не поражаются. Микроскопически — отек и множественные колликационные некрозы вещества мозга с наличием незначительной периваскулярной лимфоидной инфильтрации, наблюдающейся и в мягких мозговых оболочках на фоне их отека и полнокровия. В сосудах пролиферативные васкулиты и тромбоваскулиты, обуславливающие гемorragии. Основным характерным признаком ОНМЭ являются распространенные некрозы, преимущественно коры больших полушарий, при обнаружении которых можно предполагать этиологическую роль ВПГ. Диагноз подтверждается внутриядерными включениями, обнаружением в нейронах вирусных частиц с помощью электронной микроскопии. Самым надежным является метод иммунофлюоресценции, позволяющий выявить в мозге антигены ВПГ.

В некоторых случаях ОНМЭ, вызванного ВПГ, он принимает хроническую форму течения с обострениями, при которой в головном мозге можно наблюдать все стадии развития по F. Spaar (1976). Е. В. Лещинская и соавт. (1983) описали 3 случая пролонгированного течения герпетического некротического энцефалита у детей с длительностью течения 6—36 мес. В клинике наблюдалась децеребрация, атрофия зрительного нерва, гидроцефалия, общая кахексия. Макроскопически в мозге изменения крайней тяжести. На фоне гидроцефалии в коре

больших полушарий и в подкорковых ганглиях множество кист наряду со свежими очагами колликовационных некрозов, обызвествлений и уплотнений мозговой ткани. Микроскопически — спонгиозный отек, спонгиозные и колликовационные некрозы, кисты, выполненные зернистыми шарами, очаги обызвествления, мелкие лимфоидные периваскулярные инфильтраты, пролиферация астроцитарной глии с формированием очагов глиофиброза. Дифференцировать подобные наблюдения следует прежде всего от токсоплазмоза и цитомегалии, хотя последняя не дает изменений такой тяжести. Обнаружение возбудителя (свободно расположенных токсоплазм и псевдоцист), а также цитомегалических клеток определяет диагноз.

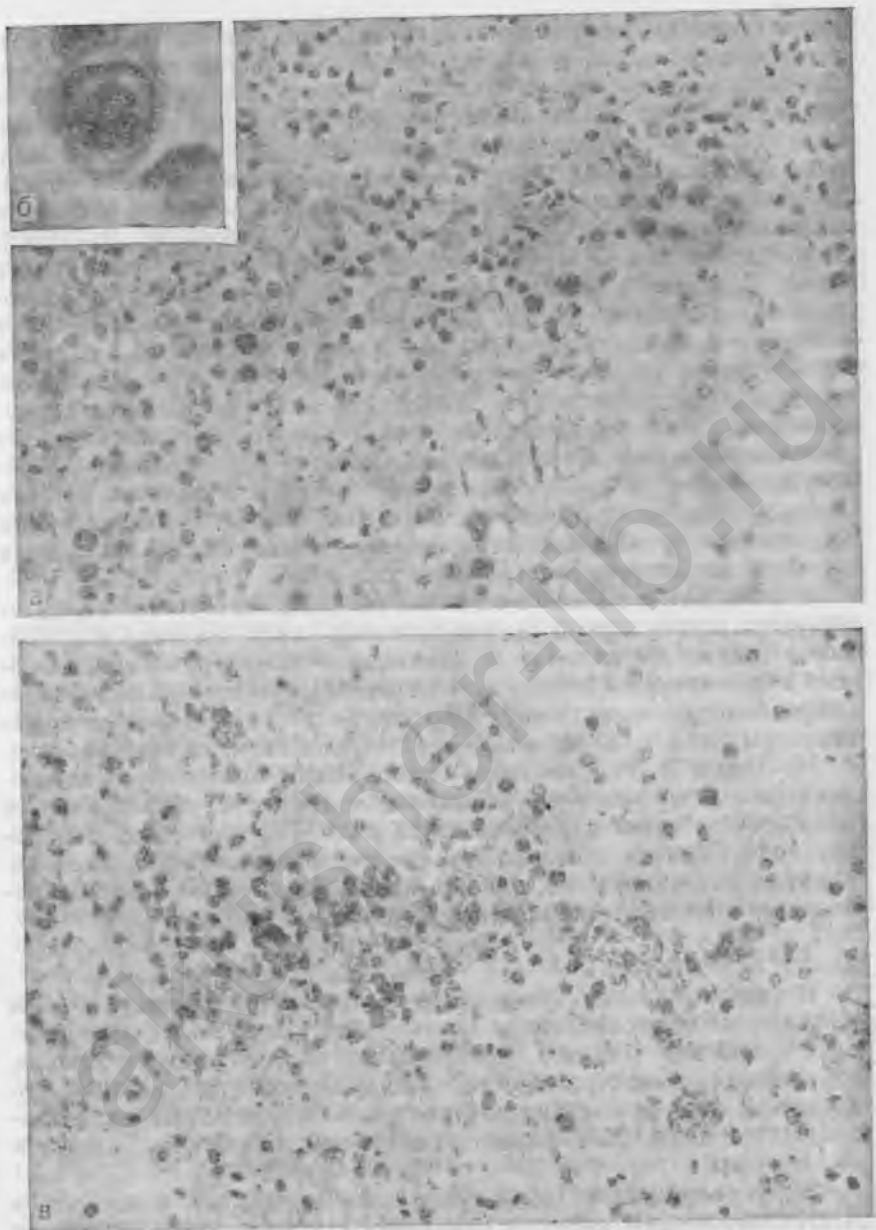
В литературе имеются указания на развитие герпетической рецидивирующей пневмонии, вызванной ВПГ [Mell H., Flumha-gen J., 1984].

Внутриутробная герпетическая инфекция вызывается преимущественно ВПГ 2-го типа, на долю которого приходится, по данным тех же авторов, 75% врожденного герпеса, остальные 25% обусловлены ВПГ 1-го типа. Заражение происходит от матери антенатально трансплацентарным или восходящим путем, или интранатально. Источником заражения является хронический рецидивирующий генитальный герпес половых губ, вульвы, влагалища, шейки матки или бессимптомное носительство, которое наблюдается в $\frac{1}{4}$ случаев генитального герпеса женщин. Во время обострения герпеса в последние месяцы беременности риск заражения плода составляет 40% [Новикова Е. И., Полякова Г. П., 1979].

Врожденный герпес у новорожденных протекает тяжело, при генерализованной форме обуславливает 80% летальности, при изолированном поражении мозга — 50% [Damon J. et al., 1983].

Генерализованный врожденный герпес клинически протекает в большинстве случаев без герпетических поражений кожи и слизистых оболочек и характеризуется типичными для него множественными некрозами органов, включая некрозы и в головном мозге. Встречается относительно редко. М. Г. Индикова и Р. Д. Попова (1980) по прозектурам Ленинграда выявили всего 12 случаев с типированным возбудителем ВПГ 2-го типа за несколько лет.

При патологоанатомическом исследовании печень увеличена, на разрезе пестрая, с желтовато-белыми мелкими в 2—3 мм в диаметре очажками, рассеянными в паренхиме. В коре надпочечников — точечные геморагии, в легких мелкие фокусы пневмонии. В мозге преимущественно в паравентрикулярных, супра- и субталамических отделах, в лобных долях едва различимы фокусы некрозов. Иногда, очевидно при более ранних сроках заражения, здесь же определяется очаговый глиоз, умеренная гидроцефалия. Микроскопически в печени коагуляционные некрозы с глыбчатым распадом (рис. 173, а). Некрозы встреча-



173. Генерализованный врожденный герпес (препарат Т. С. Парсеговой).

а — коагуляционный некроз в печени, по периферии некроза, кроме дистрофических изменений в гепатоцитах, — обильное количество внутриядерных включений (окраска гематоксилином и эозином. $\times 600$); **б** — внутриядерное базофильное включение (тельце Коундри), окруженное светлым венчиком, в гепатоците (окраска гематоксилином и эозином, $\times 650$); **в** — герпетический энцефалит (препарат Е. И. Папиловой) (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$).

ются также в надпочечниках, в селезенке, почках, костном мозге, в легких, головном мозге. В печени, кроме некрозов, дисконплексация и дистрофия гепатоцитов, по периферии некрозов незначительная лейко- и лимфоцитарная инфильтрация. Чаше, чем в других органах, обнаруживаются внутриядерные базофильные включения (рис. 173, б). В единичных случаях описываются массивные некрозы с явлениями регенерации и образованием псевдотубул ([Индикова М. Г., Попова Р. Д., 1980]). В легких, кроме очагов некроза, — дистрофия альвеолоцитов и бронхиального эпителия, перифокальная пневмония. В головном мозге — мелкие очаги некроза и дистрофические изменения нейронов в комбинации с очагами глиоза. В некоторых случаях обнаруживается лишь очаговый или диффузный глиофиброз, чаще в субэпендимальных зонах. При локализованном герпетическом менингоэнцефалите у новорожденных наблюдается типичная картина ОНМЭ, отличающегося расположением преимущественно в субэпендимальных зонах и в области лобных долей. В набухших дистрофичных нейронах и в клетках глии крупные внутриядерные базофильные включения. В оболочках лимфоидные инфильтраты [Индикова М. Г. и др., 1986].

Врожденная слизисто-кожная форма характеризуется везикулярной сыпью по всему телу, на лице и конечностях, даже на ладонях и подошвах, постоянно подсыпаящей в течение 2—3 недель или 1,5 мес. Могут поражаться слизистые оболочки полости рта, носа, глотки, гортани, трахеи, конъюнктивы глаз, наблюдаются кератоконъюнктивит, лимфаденит. А. Н. Левин, Л. М. Силдвер и соавт. (1986) описали у новорожденных слизисто-кожный врожденный герпес с универсальным поражением кожи и конъюнктивы глаз. Герпетическая этиология подтверждена с помощью иммунофлюоресцентного метода. Прогноз благоприятный, однако возможны случаи с присоединением генерализации процесса и летальным исходом.

ВЕТРЯНАЯ ОСПА

Ветряная оспа (*varicella*) — острое высококонтагиозное инфекционное заболевание, вызываемое вирусом, относящимся к семейству герпеса, преимущественно детского возраста, сопровождающееся развитием везикулярной сыпи кожных покровов. В редких случаях ветряная оспа принимает генерализованный характер с поражением слизистых оболочек и внутренних органов.

Вирус варицеллы (*strongyloplasma varicellae*) относится к ДНК-содержащим вирусам семейства *Herpesviridae*. Обладает одинаковыми антигенными свойствами с вирусом опоясывающего лишая. Однако, очевидно, эта идентичность неполная, так как описываются случаи опоясывающего лишая у лиц, перенесших ветрянку. Электронно-микроскопически вирус имеет сферическую форму, размером 200 нм. Во внешней среде нестойкий. Патогенен только для человека.

Заражение происходит воздушно-капельным путем, источник заражения — больной ветряной оспой. В инкубационный период вирус проникает в кровь с последующим поражением кожи и развитием экзантемы. Вирус вегетирует в эпителии кожи, вызывая в ней дистрофические изменения. Может поражаться и эпителий слизистых оболочек. Установлена возможность трансплацентарного гематогенного заражения плода от больной ветряной оспой матери. Однако это встречается чрезвычайно редко [Potter E., Craig G., 1976; Preblud St. et al., 1985]. Клинически различают, кроме обычно легкотекущих форм ветряной оспы, более тяжелый геморрагический ее вариант, гангренозную форму (с присоединением вторичной инфекции) и генерализованную.

Заболевание и в настоящее время значительно распространено, клинически, как правило, протекает легко. Летальность не превышает 0,01—0,04%, наблюдаясь преимущественно в случаях осложненных септикопиемией [Ивановская Т. Е., 1960], источником которой являются эксориации ветряночных пузырьков, так как высыпания сопровождаются зудом. Болеют преимущественно дети 3—4 лет.

Патологическая анатомия ветряной оспы складывается из типичных поражений кожи, которые впервые были описаны Р. Унна еще в прошлом веке (1894 г.). R. Tizzer в 1906 г. впервые описал внутриядерные включения, характерные для поражения клеток эпидермиса вирусом ветряной оспы.

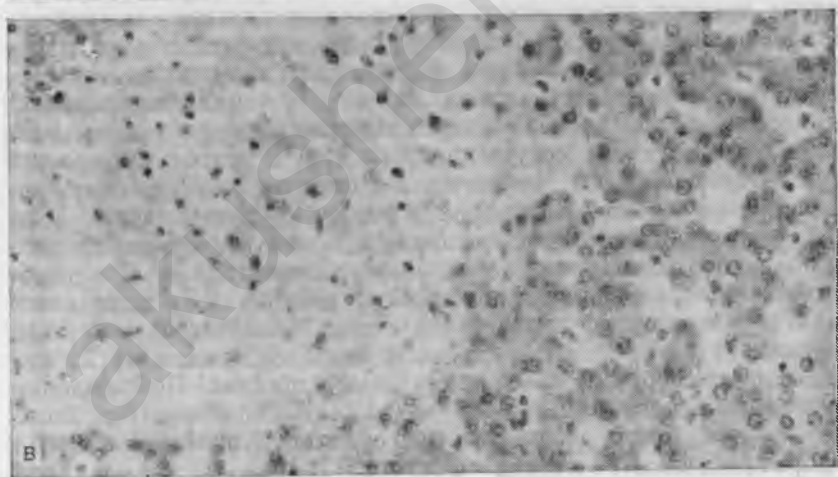
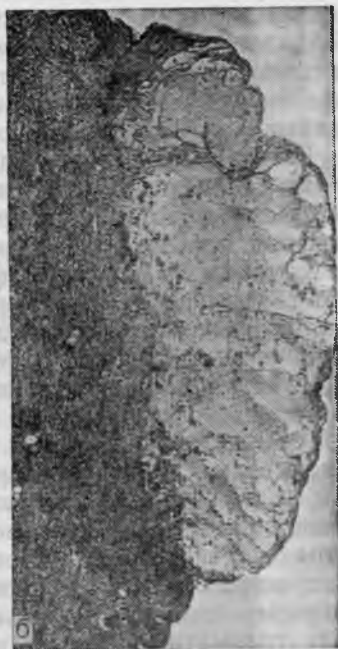
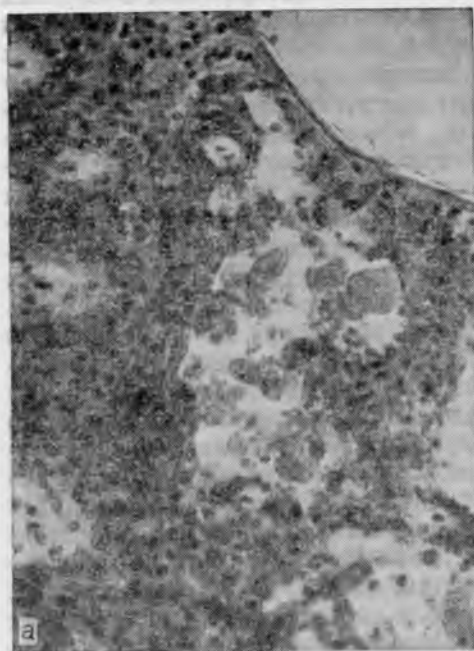
Макроскопически ветряночная сыпь имеет вид мелких везикул, наполненных прозрачной, иногда геморрагической жидкостью с небольшим венчиком гиперемии кожи по периферии. Так как высыпание ветряночных везикул происходит не одномоментно, а растянуто во времени, экзантема имеет пестрый характер, начиная от мелких пузырьков, кончая подсыхающими элементами, покрытыми темной корочкой. Высыпания начинаются с волосистой части головы постепенно занимая поверхность шеи, туловища и конечностей. Иногда количество элементов ветряночной сыпи очень умеренное, иногда они могут носить сливной характер.

Процесс начинается с появления в ядрах шиповидного слоя эпидермиса внутриядерных базофильных вирусных включений. Затем цитоплазма клеток начинает подвергаться колликации с образованием сначала сетчатой (ретикулярной) дистрофии, при которой от цитоплазмы клетки остаются лишь узкие радиарно расположенные полосы, между скопившейся жидкостью. В дальнейшем и эти полосы растворяются, ядро лизируется, вирусное включение поступает в цитоплазму. Клетка теряет свои шипы и превращается в пузырек (баллон) откуда и название заключительной фазы процесса — баллонная дистрофия, представляющая собой фактически гибель клетки.

Баллонная дистрофия клеток эпидермиса шиповидного слоя постепенно приводит к образованию в нем мелких полостей,

заполненных межтканевой серозной жидкостью. Сливаясь, мелкие полости образуют одну общую камеру, дно которой представлено герминативным слоем эпидермиса, крыша — приподнятым роговым слоем. В серозной жидкости плавают отдельные некротизированные клетки, эозинофильный клеточный детрит, единичные лейкоциты. Параллельно дистрофическим изменениям, а иногда опережая их, в окружающих клетках шиповидного слоя образуются гигантские многоядерные клетки как проявление пролиферативных процессов, характерных для многих вирусных инфекций (рис. 174). В дерме — умеренная гиперемия и очень незначительная периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация. По мере стихания процесса жидкость из пузырьков всасывается и на поверхности кожи образуется сухая темная корочка, которая отпадает, не оставляя ни пигментации, ни рубца. Пигментация может быть только при геморрагической форме ветряной оспы, когда содержимое пузырьков приобретает геморрагический характер. Образование рубчиков возможно при нагноении в результате присоединения вторичной кокковой инфекции. Везикулы могут наблюдаться на слизистых оболочках дыхательного, пищеварительного и мочевого трактов. Выраженная энантема встречается только при генерализованных формах ветряной оспы; при обычном ее течении везикулярные элементы в слизистых оболочках бывают единичными.

Патологическая анатомия **генерализованной формы ветряной оспы** в настоящее время хорошо изучена. Благодаря многочисленным наблюдениям не вызывает сомнений, что эта форма ветряной оспы является типичным проявлением дефекта клеточного звена иммунитета, как врожденного, так и приобретенного характера [Ковригин А. Е., Гольцинская Г. И., 1979; Ивановская Т. Е., 1985; Weigle K., Grose C., 1974; Francois P. et al., 1985; Wade N., 1985]. Ретроспективно вполне возможно допустить, что в описанном нами совместно с В. Н. Верцнер (1954 г.) впервые в отечественной литературе случае генерализованной ветряной оспы у девочки в возрасте 1 года был врожденный иммунодефицит клеточного типа, который и обусловил тяжесть течения и смертельный исход. Сыпь при этом имела сливной геморрагический характер; на конъюнктиве верхнего и нижнего века, на слизистой оболочке языка, тонкой кишки, мочевого пузыря, влагалища и шейки матки, в паренхиме печени, почек, легких, поджелудочной железы и селезенке были обнаружены типичные для ветряной оспы эрозии и мелкоочаговые ареактивные некрозы. Сказанное тем более вероятно, что случаи генерализованной ветряной оспы, описанные до начала изучения иммунодефицитных синдромов, относились, как правило, к недоношенным, ослабленным предшествующими частыми инфекционными заболеваниями детям с нарушениями питания и общего развития [Ивановская Т. Е., 1960]. Такой же генерализованный характер принимает ветряная оспа при



174. Ветряная оспа.

а — начало формирования ветряночной везикулы в шиповидном слое эпидермиса с баллонной дистрофией эпителия и образованием в нем сливающихся полостей (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$); б — сформировавшаяся ветряночная везикула (окраска гематоксилином и эозином. $\times 50$); в — генерализованная ветряная оспа; ареаживный очаг некроза в печени (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$).

внутриутробном заражении больной матери или в случаях длительной иммунодепрессивной терапии при острых лейкозах [Талалаев А. Г., 1974; Чумаков А. М., 1979] и других болезнях системы крови у детей, что лишний раз подтверждает решающее значение иммунной реактивности в развитии генерализованных форм ветряной оспы.

Развитие ветряночных везикул на слизистых оболочках приводит к образованию эрозий или язвочек, так как эпителий их легко слущивается и мацерируется даже там, где он многослойный или многорядный. Макроскопически эрозии и язвочки имеют отчетливую округлую форму, соответствуют по размерам элементам экзантемы, серовато-розового цвета, окружены геморрагическим венчиком. Эрозии встречаются на слизистой оболочке дыхательных путей, пищеварительного и мочеполового тракта. Микроскопически эрозии представляют собой дефект эпителия с резким отеком подслизистой основы и наличием в ней свежих кровоизлияний при очень незначительной лимфогистиоцитарной периваскулярной инфильтрации. Там, где эпителий не так легко слущивается, удается наблюдать явления баллонной дистрофии с образованием типичной ветряночной везикулы и гигантских клеток. Если некротический процесс распространяется на подслизистую основу, образуется язвочка, например, в области языка, где в ее происхождении играет роль травматизация, связанная с местными условиями. Из внутренних органов чаще всего поражаются легкие и печень. Макроскопически ткань легких равномерно усеяна округлыми очажками, соответствующими по размерам элементам экзантемы. Очажки серовато-розовые, окружены черновато-красноватым ободком, просвечивают через плевральный листок, на разрезе в ткани легкого могут сливаться друг с другом. Микроскопически представляют собой мелкие фокусы некроза, окруженные поясом кровоизлияния, за которым следует сначала зона серозно-десквамативной пневмонии, а потом зона резкого полнокровия с утолщением альвеолярных перегородок. В альвеолярном эпителии обнаруживаются внутриядерные включения. Полагают, что вирус проникает в легкое гематогенным путем, повреждает клетки альвеолярного эпителия, вызывает их гибель и пролиферацию со слущиванием в просвет. Повреждение аэрогематического барьера приводит к накоплению серозного или серозно-геморрагического экссудата в просвете альвеол с формированием мелких фокусов серозно-десквамативной пневмонии, которые затем подвергаются некрозу.

Печень имеет такой же пестрый вид, как и легкие от обилия в ее паренхиме мелких, размером не более чечевичного зерна, округлых желтовато-серых фокусов, окруженных геморрагическим пояском, просвечивающих под капсулой и отчетливо различимых на общем тусклом желтоватом фоне печеночной паренхимы. Микроскопически очажки представляют собой фокусы некрозов, окруженные кровоизлияниями. Некрозы расположены

вне зависимости от архитектоники печени. Воспалительная инфильтрация по периферии фокусов некроза весьма скудная, лимфогистиоцитарного характера. Иногда по периферии в некоторых гепатоцитах и эпителии желчных протоков обнаруживаются типичные внутридерные вирусные включения, явления баллоновой дистрофии и даже образование гигантских клеток. В окружающей паренхиме — явления белковой и жировой дистрофии (рис. 174, в). Изменения в других органах носят такой же характер очаговых некрозов с кровоизлияниями по периферии и дистрофическими изменениями основной эпителиальной паренхимы. Они встречаются в почках, поджелудочной железе, надпочечниках, вилочковой железе, в селезенке. Могут, очевидно, наблюдаться и в других органах. Есть указания на развитие при генерализованной ветряной оспе очаговых миокардитов. Описываются также ветряночные энцефалиты с преимущественной локализацией процесса в белом веществе головного мозга. Очажки некрозов и демиелинизации рассеяны в различных отделах полушарий, в коре, подкорковой области, в области ствола и мозжечка. Со стороны олиго- и микроглии — умеренная пролиферация. Отмечаются явления нарушений микроциркуляции — периваскулярный отек и кольцевидные периваскулярные кровоизлияния. С помощью иммунофлюоресцентного метода удается подтвердить наличие антигена ветряной оспы в органах [Weigle K., Grose C., 1984].

Врожденная ветряная оспа сопровождается у плода такими же изменениями во внутренних органах, как и при ее генерализованных формах. Перенесенная внутриутробно ветряная оспа на более ранних этапах обычно сопровождается общим истощением и рубцовыми изменениями кожи, имеющими округлую форму [Potter E., Craig G., 1976] (см. рис. 174, в). Пороки развития органов при этом отсутствуют. Однако в литературе последних десятилетий описан так называемый ветряночный синдром, для которого характерны гипоплазия конечностей, пороки развития глаз, головного мозга, рубцовые изменения кожи и общее истощение плода [Srabstein J. et al., 1974; Balg G., 1977]. Однако точное представление о существовании ветряночного синдрома пока все еще остается под сомнением.

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ (БОЛЕЗНЬ ФИЛАТОВА)

Инфекционный мононуклеоз — острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом с преимущественным поражением органов и тканей лимфогистиоцитарной системы. Гипотеза о вирусной природе возбудителя впервые была высказана в 1939 г. P. Wising. Наиболее убедительной является работа G. Schneider и соавт. (1964), которые выделили цитопатогенный агент от больных инфекционным мононуклеозом в культуре тканей. В последние годы высказано предположение, что этиологиче-

ским агентом инфекционного мононуклеоза является герпесоподобный вирус Эпштейна — Барра, выделенный ими из клеток лимфомы Беркитта. Большинство исследователей считают, что вирус Эпштейна — Барра является возбудителем инфекционного мононуклеоза. Подтверждением этой точки зрения является работа С. Sumaya, Y. Ench (1985), изучивших клинические и лабораторные данные у 113 детей в возрасте от 6 мес до 16 лет за период 1976—1982 гг., больных инфекционным мононуклеозом. Однако вопрос об этиологии инфекционного мононуклеоза нельзя считать окончательно решенным. Несомненным является лишь то, что инфекционный мононуклеоз — заболевание, безусловно, вирусной природы.

Заболевают инфекционным мононуклеозом преимущественно дети и люди молодого возраста. Максимальное число заболеваний приходится на возраст 2—10 лет [Кисляк Н. С., Ленская Р. В., 1978].

Источником инфекции может быть больной инфекционным мононуклеозом и здоровый человек — вирусоноситель. Высказывается предположение о возможности заражения от больных латентной формой. Передача инфекции в основном осуществляется воздушно-капельным путем, но может происходить также контактным и алиментарным путями. Заболевания возникают в виде спорадических случаев, но описаны и эпидемические вспышки, главным образом среди детей. В литературе имеются указания на возможность трансплацентарной передачи инфекционного мононуклеоза, обуславливающего желтуху новорожденного.

Входными воротами инфекции является слизистая оболочка ротоглотки и верхних дыхательных путей, проникая через которую вирус вызывает характерные изменения: отечность и гиперемию миндалин, слизистой оболочки носа и глотки. При этом создаются благоприятные условия для присоединения вторичной микробной флоры, что подтверждается данными Н. И. Нисевич и В. Ф. Учайкина (1985), свидетельствующими о вирусно-бактериальном генезе ангины при инфекционном мононуклеозе. Вследствие виремии и лимфогенного распространения вирус проникает в лимфатические узлы, печень, костный мозг, селезенку, где вызывает пролиферативные и гиперпластические процессы. Гиперплазия лимфоидной и гистиоцитарной ткани под влиянием возбудителя приводит к появлению в периферической крови большого количества лимфоцитов и атипичных мононуклеаров или «лимфомоноцитов», как их впервые назвал в 1948 г. И. А. Кассирский. Е. А. Кост (1955) предложила называть их «широкопротоплазменными лимфоцитами». Атипичные мононуклеары полиморфны, различают два их вида: лимфоцитоподобные и моноцитоподобные.

Лимфоцитоподобные атипичные мононуклеары диаметром 10—15 нм отличаются от лимфоцитов более широкой и менее базофильной цитоплазмой. Моноцитоподобные мононуклеары

больших размеров (15—25 нм) характеризуются полиморфизмом ядра, имеющего губчатую структуру, и обилием цитоплазмы, имеющей окраску от интенсивно-базофильной до нежно-голубой [Кисляк Н. С., 1978]. Природа атипичных мононуклеаров до сих пор окончательно не выяснена, но существует предположение, что это видоизмененные Т-лимфоциты. У некоторых больных атипичные мононуклеары, подобно Т-лимфоцитам, образуют прямые розетки с эритроцитами барана и не содержат на своей поверхности иммуноглобулинов, что свидетельствует об их принадлежности к популяции Т-лимфоцитов. При тяжелых формах инфекционного мононуклеоза в стерильном пунктате обнаруживается увеличение числа атипичных бластных форм, которые имеют такую же цитохимическую характеристику, как и атипичные мононуклеары периферической крови. Таким образом, доказано костномозговое происхождение атипичных мононуклеаров.

Клинически различают типичные и атипичные формы болезни. Они в свою очередь могут быть легкими, средней тяжести и тяжелыми.

С. Smaya, Y. Ench (1985) на основании своего большого по объему материала пришли к выводу, что у детей младшего возраста инфекционный мононуклеоз течет тяжелее, чем у взрослых с более выраженной гепатоспленомегалией, нейтропенией, тромбоцитопенией, изменениями со стороны ЦНС. Чаще наблюдаются тонзиллофарингиты и обструктивный синдром со стороны дыхательных путей. Атипичные формы характеризуются слабой выраженностью или отсутствием ведущих симптомов болезни — ангины, температуры, сыпи. Среди атипичных форм выделяют висцеральную с преимущественным поражением внутренних органов. Висцеральная форма встречается редко.

Приведем в качестве примера случай атипичной висцеральной формы инфекционного мононуклеоза, наблюдавшегося у мальчика в возрасте 1 года 1 мес, так как подобные случаи могут быть источником ошибок клинической и патологоанатомической диагностики. Мальчик заболел 14.03.86 г., температура 38,5 °С, гиперемия зева, отечность десен, 2 афты на слизистой оболочке щек. Через 3 дня симптомы купировались. 18.04 вакцинация против кори. 23.04 температура 38 °С, гиперемия зева, насморк, обнаружено увеличение затылочных и заднешейных лимфатических узлов. 26.04 — резкое ухудшение общего состояния, обильная слизистая сыпь на лице, туловище и конечностях. Госпитализирован в этот же день в тяжелом состоянии с диагнозом коревой краснухи и стоматита, пальпировалась увеличенная печень (на 2 см из-под реберной дуги), селезенка. К концу дня внезапно наступила потеря сознания и смерть.

Патологоанатомический диагноз (после гистологического исследования): инфекционный мононуклеоз, висцеральная атипичная форма. Тотальная лимфогистиоцитарная инфильтрация лимфатических узлов шеи, селезенки с начинающимся восстановлением белой пульпы последней. Продуктивный (лимфогистиоцитарный) интерстициальный гепатит. Очажки лимфогистиоцитарной инфильтрации висцеральной плевры, мягких мозговых оболочек и периваскулярной ткани головного мозга. Состояние после вакцинации против кори (7-й день после прививки), затухающая шелушащаяся сыпь на лице и туловище. Катаральный трахеобронхит. Отек и набухание вещества головного мозга

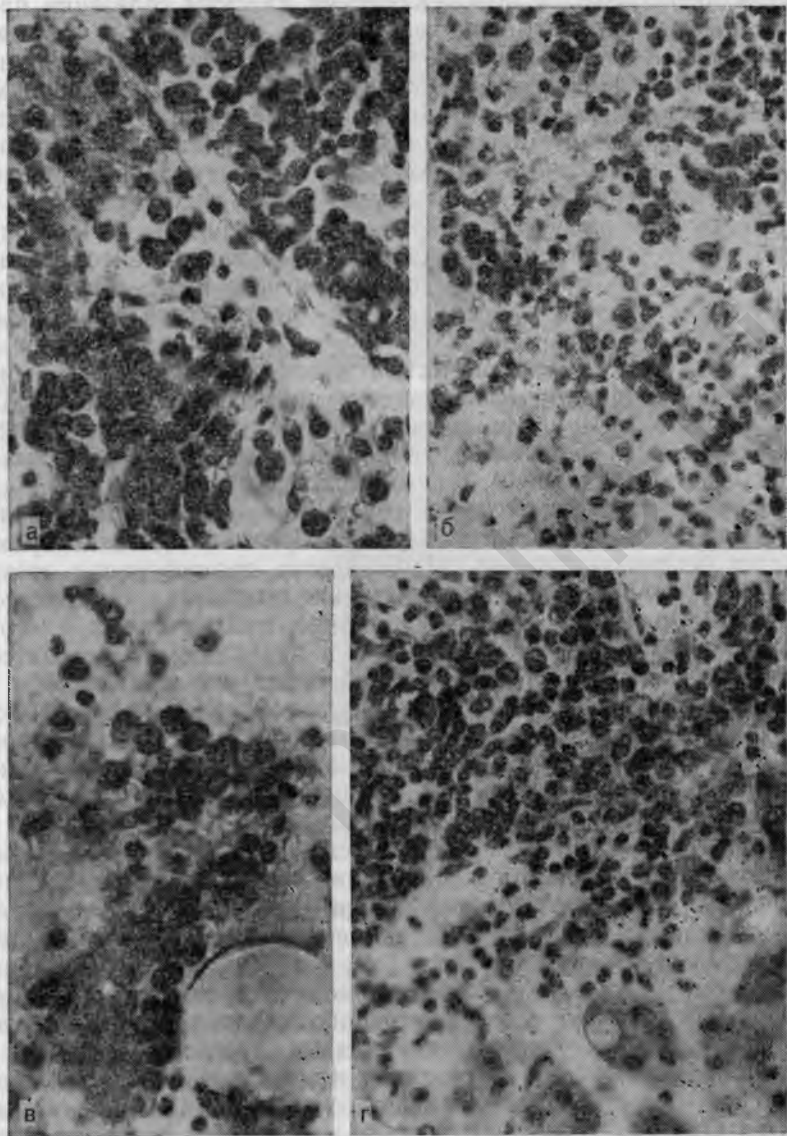
с наличием стазов, сладжей и мелких тромбов в его микроциркуляторном русле и в мозговых оболочках.

Эпикриз: смерть мальчика последовала от нарушения мозгового кровообращения, развившегося, вероятно, в результате аллергической реакции на 7-й день после противокоревой вакцинации, произведенной на фоне атипично текущего нераспознанного висцерального инфекционного мононуклеоза в стадии начинающейся реконвалесценции. Особенно типичными являлись инфильтраты в печени, наличие которых в совокупности с изменениями в селезенке, лимфатических узлах, мягких мозговых оболочках, в веществе головного мозга и в плевре, позволили поставить диагноз инфекционного мононуклеоза.

Летальные исходы при инфекционном мононуклеозе довольно редки, и поэтому патологоанатомические изменения изучены, главным образом, на данных гистологического исследования биоптатов лимфатических узлов, печени, селезенки, костного мозга, а также оперативно удаленных миндалин. Наиболее полные сведения о морфологии этого заболевания приводят Е. Н. Тер-Григорова (1960), Г. Маринеску (1964). По данным Е. Н. Тер-Григоровой, макроскопическая картина при вскрытии характеризуется генерализованным увеличением лимфатических узлов (особенно шейных), селезенки, печени, наличием ангины, набуханием и отеком глоточного кольца, иногда явлениями геморрагического диатеза. Консистенция лимфатических узлов мягкоэластическая, поверхность разрезов сочная, ткань желтоватого, серовато-красного цвета, с белесовато-желтоватыми участками некроза. Селезенка увеличена, капсула напряжена, ткань на разрезе темно-красного цвета, со значительным соскобом пульпы. Печень увеличена, полнокровна, иногда желтушна, строение долек нередко подчеркнуто. Миндалины, глоточное кольцо увеличены, отечны, полнокровны, иногда покрыты фибринозным налетом или некротизированы и изъязвлены. Отмечается полнокровие мягких мозговых оболочек и ткани мозга. Кожная сыпь, которая наблюдается в разгар заболевания, не имеет типичного характера. Она может быть scarлатино- или кореподобная, или геморрагическая.

На ранних стадиях заболевания в фолликулах и мозговых тяжах лимфатических узлов (в В-зависимых зонах) отмечается пролиферация макрофагальных и лимфоидных клеток с образованием крупных мононуклеарных форм, часть из которых с базофильной цитоплазмой (рис. 175, а). В период разгара заболевания структура лимфатического узла полностью стерта. Обнаруживаются многочисленные фигуры митоза. Иногда встречаются многоядерные гигантские клетки с пиронинофильной цитоплазмой. Капсула лимфатического узла и окружающая клетчатка также инфильтрированы мононуклеарами. В ряде случаев наблюдались очаговые и распространенные некрозы. При повторной биопсии лимфатических узлов в период реконвалесценции выявляется полное восстановление структуры органа.

В селезенке (рис. 175, б) и миндалинах обнаруживаются изменения, аналогичные происходящим в лимфатических узлах.



175. Инфекционный мононуклеоз.

а — образование крупных мононуклеарных клеток с базофильной цитоплазмой в В-зависимых зонах лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$); б — то же в селезенке (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$); в — скопление плазматических клеток в костном мозге (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$); г — массивная мононуклеарная инфильтрация по портальному тракту печени (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$).

Отек и инфильтрация мононуклеарами капсулы селезенки приводят иногда, особенно при давлении на нее извне, к разрыву.

В измененных миндалинах часто при присоединении вторичной инфекции развиваются некрозы эпителия с изъязвлениями и лейкоцитарными инфильтратами. Пролиферация мононуклеарных клеток обнаруживается также в перитонзиллярной ткани, в интерстиции слюнных желез, в глоточном кольце, в стенке глотки. Изменения в костном мозге могут отсутствовать или выражаются островками гиперплазии лимфоидных и моноцитарных клеток и отдельными скоплениями плазматических клеток (рис. 175, в). Клеточный состав костного мозга имеет важное значение при дифференциальной диагностике с острым лейкозом.

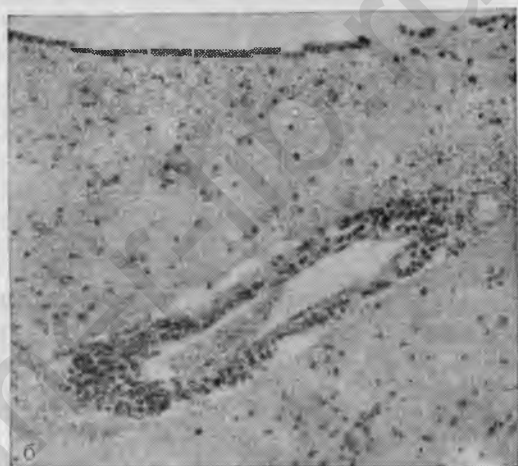
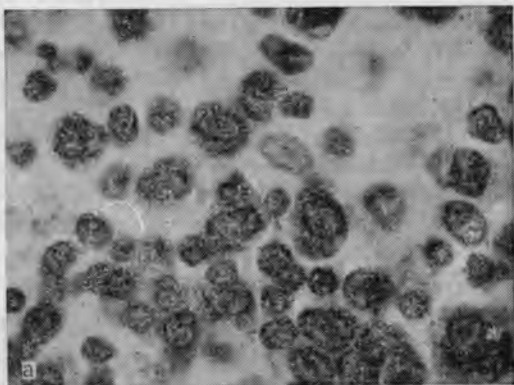
Характерным морфологическим признаком изменений печени при инфекционном мононуклеозе является наличие значительных по объему инфильтратов, состоящих из лимфоидных, плазматических и крупных мононуклеарных клеток, располагающихся перипортально и внутри долек при сохранности архитектоники печеночных долек (рис. 175, г). Изменения в печени так типичны, что могут служить признаком, по которому удается поставить диагноз. Наблюдается пролиферация звездчатых эндотелиоцитов. Дистрофические изменения гепатоцитов выражены умеренно: мутное набухание, ацидофильная дистрофия, отложение желчного пигмента в цитоплазме гепатоцитов, расположенных вокруг центральной вены, изредка тромбы в желчных капиллярах. Исследования, проводившиеся в период реконвалесценции, показали полное морфологическое восстановление печени, но оно наступает несколько позже, чем клиническое выздоровление. Описаны единичные наблюдения исхода в цирроз при инфекционном мононуклеозе.

J. Pelletier и соавт. (1976) описали явления диссеминированного внутрисосудистого свертывания при инфекционном мононуклеозе с перипортальными некрозами печени, являющимися причиной смерти. Мононуклеарная инфильтрация наблюдается и в других внутренних органах. Так, в легких диффузные мононуклеарные инфильтраты обнаруживаются в межальвеолярных перегородках, вокруг сосудов, в перибронхиальной соединительной ткани, где отмечается гиперплазия лимфоидной ткани с образованием лимфом. В сердце — немногочисленные периваскулярные или субэндокардиальные скопления мононуклеарных клеток. Описано несколько случаев миокардита и перикардита с инфильтрацией мононуклеарными клетками. Аналогичная инфильтрация обнаруживается в интерстиции почек, поджелудочной железы, в слизистой оболочке и подслизистой основе желудочно-кишечного тракта, в поперечно-полосатой мускулатуре, коже, эндокринных железах.

J. Fennel, G. Tomkin (1978) впервые описали наблюдение инфекционного мононуклеоза с гистологически подтвержденным подострым тиреоидитом (биопсия щитовидной железы).

176. Головной мозг при инфекционном мононуклеозе.

а — инфильтрат из лимфоидных клеток, гистиоцитов и мононуклеаров в мягкой мозговой оболочке (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$); **б** — периваскулярный инфильтрат в ткани мозга (препарат Е. Н. Тер-Григоровой) (окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$).



Неврологические осложнения при инфекционном мононуклеозе проявляются в виде менингоэнцефалита и полирадикулоневрита. При менингоэнцефалите обнаруживаются отек, полнокровие, пролиферация лимфоидных клеток, гистиоцитов и мононуклеаров в мягких мозговых оболочках (рис. 176, а) и периваскулярные инфильтраты из этих же клеток в ткани мозга (рис. 176, б), периваскулярные кровоизлияния и дистрофия ганглиозных клеток, Ф. Ночберг и соавт. (1976) описали наблюдение подострого склерозирующего панэнцефалита у больной 13 лет, страдающей инфекционным мононуклеозом. Методом непрямой иммуофлюоресценции в коре мозга были выявлены антигены вируса кори и вируса Эпштейна — Барра. Последний впервые обнаружен в ткани мозга. При полирадикулоневрите морфологические изменения локализуются в спинальных нервных корешках и спинномозговых ганглиях, выражаются полнокровием и отеком мозговых оболочек, отеком и набуханием нервных корешков, распространенной мононуклеарной

инфильтрацией, набуханием и повреждением миелиновых оболочек. В спинномозговых ганглиях отмечаются также вакуолизация и хроматолиз ганглиозных клеток, пролиферация сателлитов вокруг них, периваскулярные кровоизлияния.

Причинами смерти при инфекционном мононуклеозе бывают чаще всего разрывы селезенки и периферический паралич дыхания в результате полирадикулоневрита, протекающего с картиной прогрессирующих параличей, проявления геморрагического диатеза или вторичной инфекции.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — широко распространенное заболевание, преимущественно грудных детей, обусловленное вирусом из группы герпетических, с многообразными клиническими проявлениями и образованием типичных внутриядерных включений, сопровождающихся увеличением объема клеток, откуда и название болезни.

Цитомегаловирус (ЦМВ) — ДНК-содержащий вирус, обладающий строгой видовой специфичностью, хорошо культивируется в культуре фибробластов эмбриона человека, где образует гигантские клетки с типичными внутриядерными включениями, представляющими собой вирусные структуры в различных стадиях, имеющиеся также цитоплазматические включения представлены более «зрелыми» вирусными частицами.

Цитомегалией болеют преимущественно дети 3—4 мес. Описывается в редких случаях цитомегалия у взрослых. Очень широко среди взрослого и детского населения распространено носительство и латентные формы инфекции. Так, вирурия и виремия наблюдаются, по данным Н. Schmitz (1979), у 3% беременных женщин, а антитела к ЦМВ у 7% из них.

Патогенез цитомегалии окончательно не установлен. Возможно заражение контактным путем через слизистые оболочки дыхательного, пищеварительного, мочеполового тракта. Точно доказано трансплацентарное заражение плода от матери-носительницы ЦМВ или интранатальное заражение благодаря контакту плода с содержимым родовых путей матери. Таким образом, источником заражения может быть кровь матери, цервикальный и вагинальный секрет, грудное молоко, моча, слезы, сперма, желчь [Самохин П. А., 1985; Balazs M., 1984].

Источником заражения могут быть также инфузионная терапия, переливание крови, плазмы, взвеси форменных элементов крови, трансплантация органов и тканей, широко проводимые в настоящее время.

Вопрос о том, поражаются ли слюнные железы при оральном заражении интраканаликулярно или их повреждение возникает гематогенно, остается неясным. П. А. Самохин (1985), долгие годы ведущий исследование по ЦМВИ у детей, полагает, что морфология поражения слюнных желез ЦМВ убедительно свидетельствует о гематогенном их поражении.

Как следует из многих наблюдений, генерализация ЦМВИ возникает в условиях сниженной активности иммунной системы с преимущественным поражением клеточного ее звена [Самохин П. А., 1985; Казанцева И. А., 1983; Ивановская Т. Е., 1983, 1984; Potter E., Craig G., 1976; Adams J., 1982]. В этой связи понятным становится развитие генерализованных форм ЦМВИ при ante- и интранатальном заражении, относительная частота их у детей недоношенных, первых месяцев жизни или у взрослых с основным тяжелым заболеванием, чаще онкологического профиля, особенно в условиях иммунодепрессивной терапии.

Патологическая анатомия ЦМВИ характеризуется прежде всего образованием цитомегалических клеток размером 28—50 мкм с включениями. Ядерное включение, представляющее собой скопление размножающегося вируса, особенно типично: оно четко очерчено, размером 8—20 нм, вокруг него расположена зона просветления нуклеоплазмы в виде светлого «дворика». Ядерная оболочка утолщена, гиперхромная за счет скопления хроматина. В начале своего развития ядерное включение эозинофильно, однако быстро становится базофильным, интенсивно окрашиваясь гематоксилином. Изменение ядра придает клетке сходство с свиным глазом. При электронной микроскопии внутриядерное включение представлено анастомозирующими между собой трабекулами из мелкозернистого хроматиноподобного материала. Вирусные частицы располагаются между трабекулами, реже в их толще и в светлом перинуклеарном пространстве: они расположены здесь беспорядочно и не образуют характерных упаковок. Цитоплазматическое включение не имеет четких границ, расположено в апикальной части цитоплазмы, выбухающей в просвет слюнной трубочки или протока, образует вид полулуния, окрашивающегося базофильно. Размеры отдельных цитоплазматических включений не превышают 4 нм. На электронограммах цитоплазматическое включение представлено плотными упаковками вирусных частиц, похожих на пчелиные соты. Часть частиц находится в состоянии глыбчатого распада (рис. 177, а). Морфология цитомегалического превращения клеток настолько типична, что обнаружение их не только в тканях, но и при жизни в моче, слюне и других выделениях позволяет поставить диагноз. Однако следует иметь в виду, что в выделениях цитомегалические клетки могут подвергаться выраженным дистрофическим и некробиотическим изменениям и поэтому терять свой типичный вид.

Согласно механизму развития принято различать локализованную и генерализованную цитомегалию, а также врожденные формы инфекции.

В 1980 г. А. П. Казанцев и Н. И. Попова выдвинули свою классификацию ЦМВИ, отражающую в основном характер течения цитомегалии и пути ее проникновения в организм. Они предлагают различать приобретенную и врожденную форму ЦМВИ, внутри которых в зависимости от течения вы-

делять при приобретенной ЦМВИ — латентную, острую мононуклеарную и генерализованную, при врожденной — острую и хроническую формы. Эта классификация представляется наиболее целесообразной, отражающей основные клинические формы ЦМВИ. Однако при анализе патологоанатомических данных всегда требуется их оценка с точки зрения реактивности микроорганизма, играющей роль не только в течении инфекционного процесса, но и в морфологических особенностях изменений со стороны органов и тканей.

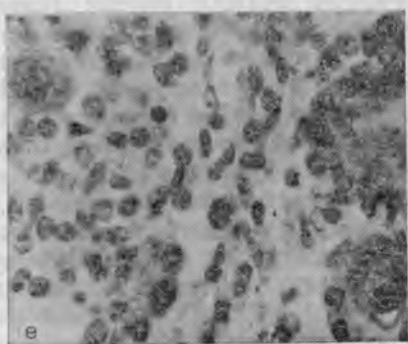
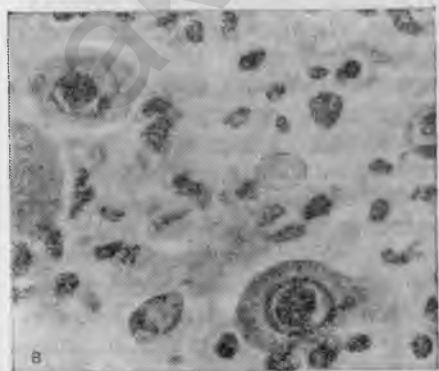
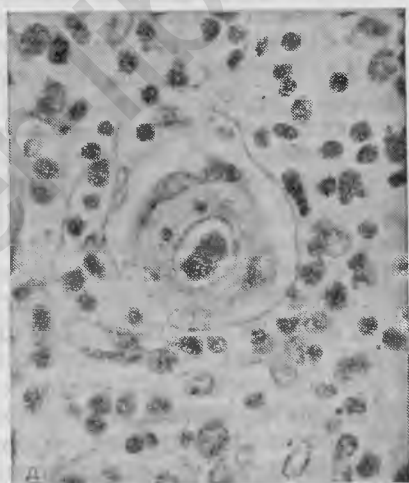
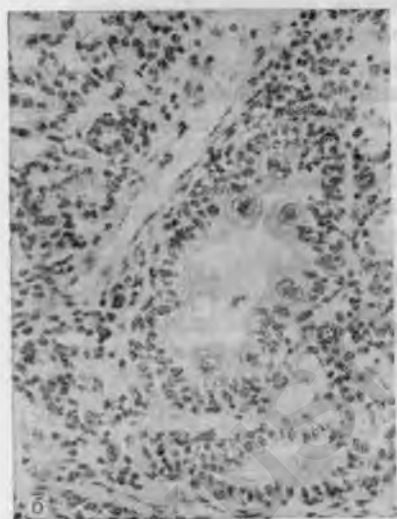
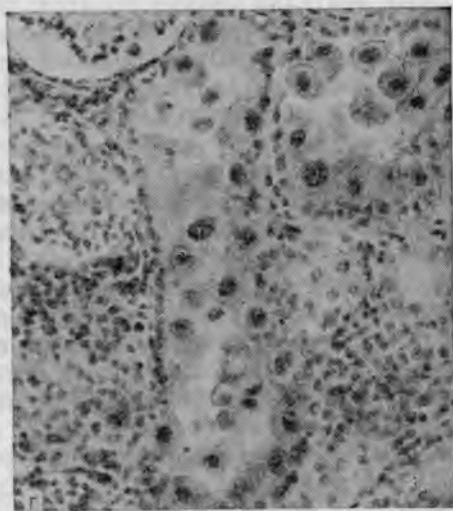
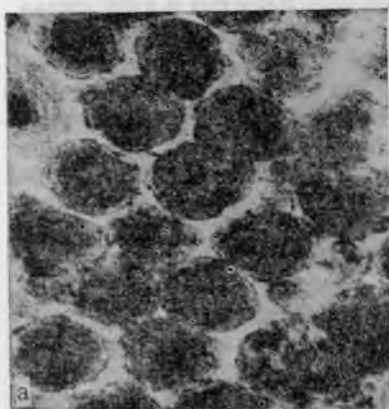
Цитомегаловирусному метаморфозу могут подвергаться клетки любого гистогенеза. Однако он чаще наблюдается в эпителии желез и их протоков и в клетках паренхиматозных органов. Из слюнных желез чаще поражается околоушная (рис. 177, б). В ответ на воздействие ЦМВ в окружающей интерстициальной ткани наблюдается ответная реакция, характер которой зависит от состояния иммунной системы организма. Так, у плода и грудного ребенка первых 3 мес жизни она носит преимущественно миелоэритроцитарный характер, в более поздний период появляется лимфогистиоцитарный ответ с наличием иммунокомпетентных бластов. По мнению П. А. Самохина (1985), лимфогистиоцитарные инфильтраты представляют собой морфологическое выражение реакции гиперчувствительности замедленного типа. Динамика процесса, которая особенно хорошо прослеживается в слюнных железах, такова, что по мере возрастания клеточной реакции количество клеток с цитомегаловирусным метаморфозом падает вплоть до их полной элиминации и, наоборот, при отсутствии реактивных инфильтратов в условиях иммунодефицитов обнаруживается большое количество цитомегалических клеток, часть из которых является вновь образованными с эозинофильными включениями, свидетельствующими о ранних стадиях заселения их вирусом. После процесса остается фиброз стромы, по которому можно судить о хроническом течении сиалоаденита.

Из внутренних органов по частоте поражения при генерализованных формах на первом месте стоят легкие, затем почки и кишечник, печень, надпочечники, поджелудочная железа, пищевод, двенадцатиперстная кишка. Много реже поражается головной мозг, органы лимфоидной системы и др.

В органах имеются анатомические единицы, где преимущественно локализуются цитомегалические клетки. В слюнных железах — это эпителий вставочных отделов, в легких — альвеоло-

177. Цитомегалия.

а — цитоплазматические включения (препарат П. А. Самохина). $\times 44\ 000$; б — цитоплазматический сиалоаденит с наличием лимфогистиоцитарных инфильтратов (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); в — цитомегалический метаморфоз альвеолоцитов (окраска гематоксилином и эозином. $\times 65$); г — цитомегалический метаморфоз нефротелия канальцев почек с интерстициальной инфильтрацией (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); д — цитомегалический метаморфоз желчного протока (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$); е — цитомегалический метаморфоз адинарного эпителия поджелудочной железы (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$).



циты, эпителий мелких бронхов, бронхиол, бронхиальных желез, мезотелий плевры, в почках — нефротелий проксимальных отделов канальцев, в печени — эпителий желчных ходов, гепатоциты, в поджелудочной железе — эпителий выводных протоков (рис. 177, в, г, д, е), в кишечнике — эпителий слизистой оболочки подвздошной и слепой кишки, в надпочечниках — клетки пучковой зоны коры и реже мозгового вещества, в головном мозге — клетки эпендимы желудочков мозга, микроглия, астроциты и нейроны субэпендимальной зоны, в гипофизе — клетки аденогипофиза. В вилочковой железе и органах лимфоидной системы цитомегалические клетки встречаются крайне редко и только в случаях врожденных иммунодефицитов [Самохин П. А., 1985]. Так же как в слюнных железах, во внутренних органах наблюдается реактивная лимфоистоцитарная или миелоэритроцитарная клеточная пролиферация с развитием последующего фиброза. В паренхиме органов могут наблюдаться дистрофические изменения вплоть до развития очажков некроза. Локализованная форма чаще наблюдается у взрослых и детей старше 4 мес [Plachy V., 1979], генерализованная — в возрасте до 3 мес, у взрослых и детей с иммунодефицитными состояниями. При этом ЦМВИ часто комбинируется с пневмоцистозом легких, токсоплазмозом, респираторными вирусными инфекциями, микозами и др. Распространенность и тяжесть процесса колеблется в зависимости от состояния макроорганизма, но преимущественно носит характер второго заболевания, не являющегося основной причиной смерти. Могут быть формы с распространенными изменениями во многих органах, а могут быть единичные цитомегалические клетки с небольшими инфильтратами в одном-двух органах. Изменения в легких при генерализованной форме можно охарактеризовать как интерстициальную пневмонию, в почках — тубулоинтерстициальный нефрит, хотя в некоторых случаях бывает поражение подоцитов клубочков, иногда с образованием в них гигантских неспецифических клеток и последующим склерозом. В печени, кроме интерстициальных инфильтратов, холестазов и цитомегалического превращения эпителия желчных ходов, наблюдаются диссеминированные субмиллиарные очажки гибели гепатоцитов, иногда с образованием очагов миелоэритропоэза и неспецифическим метаморфозом гепатоцитов в многоядерные гигантские клетки. Может быть фиброз печени, цирроза не наблюдается. Гепатит, как правило, комбинируется с поражением кишечника. В кишечнике — разные формы энтероколитов от катарального до язвенно-некротического с вовлечением в процесс брюшины. В головном мозге цитомегалические энцефалиты, чаще в случаях пренатальной ЦМВИ и у взрослых, леченных иммунодепрессантами. Наблюдаются некрозы в паравентрикулярных зонах с обызвествлениями, гранулематозным эпендиматитом и гидроцефалией. П. А. Самохин (1985) обнаруживал очажки энцефаломалации в больших полушариях и в стволе мозга.

Острая врожденная ЦМВИ характеризуется выраженным геморрагическим синдромом с геморрагиями на коже, слизистых оболочках, во внутренних органах, в головном мозге. Отмечается значительная анемия, желтуха, связанная с гемолизом эритроцитов и цитомегаловирусным гепатитом, сплено- и гепатомегалия. Микроскопически во внутренних органах значительный миелоэритробластоз. Почти как правило, обнаруживается энцефаломалация с кальцификацией и нарушениями циркуляции цереброспинальной жидкости. В случаях хронической врожденной ЦМВИ наблюдается выраженный фиброз органов наряду с интерстициальной клеточной инфильтрацией и цитомегаловирусным метаморфозом клеток. Описывается также микрогирия, гидроцефалия, микроцефалия, увеит с помутнением хрусталика, стекловидного тела, задними синехиями и субатрофией радужки [Майчук Ю. Ф., 1981].

Примером врожденной хронической генерализованной цитомегалии может служить следующее наблюдение¹. Мертворожденная недоношенная девочка 30—31-недельного гестационного возраста от первой беременности. Смерть наступила интранатально. В родах затрудненное выведение плода из-за резкого увеличения живота. Произведена перфорация брюшной полости, выделилось большое количество светлой жидкости.

Патологоанатомический диагноз (после микроскопического исследования). Врожденная хроническая генерализованная цитомегалия. Очаговый продуктивный хориоамнионит. Продуктивный флебит вены пупочного канатика. Дисплазия преимущественно тубулярного аппарата почек. Гипоплазия легких. Общая брыжейка и укорочение кишечника с его незавершенным поворотом. Хронический фиброзирующий перитонит и пельвиоперитонит с гиалинозом брюшины и наличием спаек между петлями кишок, маткой и мочевыми пузырями. Периспленит, перигепатит. Паравентрикулярный энцефалит, с обызвествлением очажков лейкомаляции и цитомегалическим метаморфозом клеток глии и нейронов. Тубуло-интерстициальный нефрит с цитомегалическим метаморфозом нефротелия и подоцитов клубочков на фоне крупноочагового фиброза органа. Цитомегалическая интерстициальная пневмония, интерстициальный гепатит с цитомегалическим метаморфозом эпителия желчных протоков (см. рис. 177, д).

Вопрос о том, может ли ЦМВ вызвать истинный порок развития, как это доказано для вируса краснухи, пока остается не до конца решенным. Частое сочетание врожденной ЦМВИ с пороками развития ЦНС и органов не является доказательным, так как ЦМВИ может присоединяться в качестве вторичной инфекции при наличии другого основного заболевания.

В приведенном нами наблюдении, однако, отчетливо выявляется связь хронически текущей генерализованной врожденной цитомегалии с нарушениями развития кишечника, которые могли быть обусловлены продуктивным фиброзирующим перитонитом с гиалинозом брюшины и развитием спаечного процесса в брюшной полости. Гипоплазию легких можно рассматривать как вторичный порок, связанный с диспластическим процессом и очаговым нефросклерозом почек. Хронический

¹ Наблюдение любезно представлено В. П. Нажимовым.

цитомегалический воспалительный процесс в приведенном наблюдении так тесно переплетен с нарушениями формирования кишечника, почек и легких, что напрашивается их тесная взаимобусловленная этиологическая связь.

Таким образом, опираясь на указанное наблюдение, можно допустить, что ЦМВ наряду с воспалительным процессом может искажать морфогенез развивающихся органов и давать врожденные пороки типа эмбриопатий. Однако благодаря многообразию локализации повреждений органов при ЦМВИ, характерного для нее синдрома врожденных пороков не возникает.

ГЛАВА 5

ДРУГИЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

КОРЬ

Корь (*morbilli* от сокращенного лат. *morbis* — болезнь) — острое высококонтагиозное инфекционное заболевание, обусловленное миксовирусом, характеризующееся катаральным воспалением конъюнктивы, слизистых оболочек верхних дыхательных путей и пятнисто-папулезной сыпью кожных покровов. Болеют преимущественно дети в возрасте от 1 года до 4—5 лет. Взрослые раньше заболели корью в исключительно редких случаях. В настоящее время произошел сдвиг заболеваемости корью в сторону подростков и взрослых людей [Тимофеева Г. А., Антипова Л. А., 1985]. Дети до 3-х мес корью не болеют, так как имеют пассивный иммунитет, полученный от матери. К 9 мес пассивный иммунитет исчезает [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1985]. Активная иммунизация с момента ее повсеместного внедрения среди детского населения СССР (с 1967 г.) резко снизила заболеваемость корью. В настоящее время самая высокая заболеваемость корью зарегистрирована в Африке [Ткачева М. Н. и др., 1980]. По статистике европейских стран, например во Франции, ежегодно от кори умирают 50—100 детей, 4000—6000 госпитализируются [Reinert P. et al., 1985]. Умирают в основном от осложнений кори и от энцефалита. Снижение смертности детей от кори началось с момента применения сульфаниламидных препаратов, а затем антибиотиков (1940—1950-е годы).

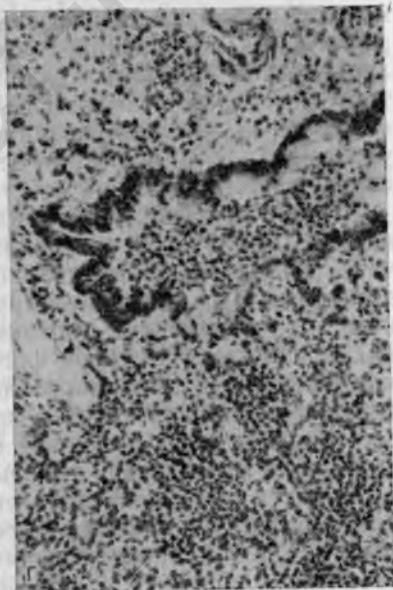
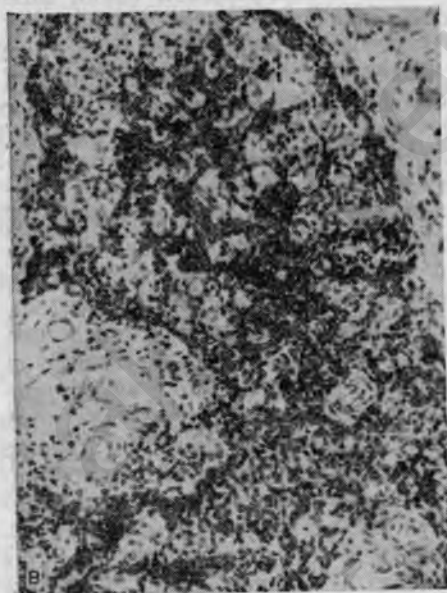
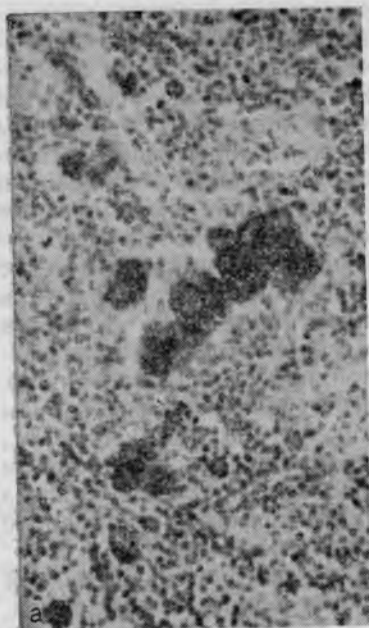
Возбудитель кори — РНК-содержащий вирус, относящийся к группе миксовирусов. Во внешней среде вирус неустойчив, однако с током воздуха может распространяться на значительные расстояния. Известны случаи внутрибольничного заражения корью только вследствие распространения вируса с током воздуха по общей вентиляционной системе из палаты больных корью детей в другие палаты. В обычных условиях источник заражения — больной человек.

Заражение происходит воздушно-капельным путем, входными воротами являются верхние дыхательные пути и конъюнктивы глаз. Существуют данные, что основными входными воротами является конъюнктивы, так как закапывание сыворотки реконвалесцентов в первые 15 ч после контакта с больным предотвращает заболевание корью. Попадая на слизистую оболочку, вирус вызывает дистрофические изменения в эпителии и проникает в подслизистую основу, отсюда по лимфатическим щелям — в регионарные лимфатические узлы, где он фиксируется и репродуцируется. Из лимфатических узлов коревой вирус проникает в кровь уже с 3-го дня инкубационного периода и заселяет лимфоидную ткань, где концентрация его в это время намного выше, чем в крови. В период продрома кори в лимфатических узлах, миндалинах, лимфоидном аппарате кишки, в селезенке происходит иммунная перестройка с образованием типичных гигантских клеток [Worthing A., 1931; Finkeldey W., 1932] (рис. 178, а). По наличию этих клеток в операционном материале (аппендикс, миндалина) можно поставить диагноз продрома кори. Гигантоклеточный метаморфоз коревой вирус вызывает и в культуре ткани человека или обезьяны.

Вирусу кори свойственно подавлять деятельность иммунной системы, в частности фагоцитарной способности микрофага. Поэтому гигантоклеточную реакцию в лимфоидной ткани можно рассматривать как компенсаторный процесс со стороны макрофага при подавлении деятельности микрофага по аналогии с хронической гранулематозной болезнью, при которой в лимфатических узлах появляется большое количество гигантских макрофагов. С этих позиций гигантоклеточный метаморфоз указывает на то, что он не есть только следствие влияния вируса, но также следствие ответа на него макроорганизма.

После заселения лимфоидной ткани и размножения в ней вируса развивается повторная виремия, с которой связано начало клинических проявлений болезни — коревая энантема и экзантема. Повреждение вирусом эпителия особенно дыхательного тракта вызывает снижение его барьерной роли. Кроме того, подавление вирусом кори фагоцитарной активности лейкоцитов, клеточного и гуморального иммунитета с падением титра противинфекционных антител приводит к характерному для кори состоянию анергии иммунной системы. Анергия при кори раньше приводила к развитию тяжелых вторичных осложнений, особенно у детей младшего возраста с преимущественной локализацией воспалительных процессов в дыхательном тракте. Наблюдалось также обострение имевшихся раньше инфекционных заболеваний, особенно туберкулеза. В клинической практике бытовала поговорка — «корь вьет гнездо, а туберкулез кладет яйцо».

После развития экзантемы вирус кори из организма исчезает и больной к концу 2-й недели перестает быть заразным. В последние годы появились данные о том, что вирус кори мо-



178. Корь.

а — гигантские клетки в миндалинах в продроме кори (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); б — метаплазия эпителия трахеи (окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$); в — гипоплазия и незрелость вилочковой железы у девочки в возрасте 1 года мес (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$); г — вирусно-бактериальная бронхопневмония (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$).

жет длительное время персистировать в организме и быть источником хронического панэнцефалита [Robbins F., 1974; Weipert P. et al., 1984]. Установлена также возможность трансплацентарного заражения вирусом кори плода от больной матери.

Клинически различают типичную, атипичную, митигированную (ослабленную), геморрагическую и врожденную формы кори. Геморрагическая форма бывает чрезвычайно редко с выраженными токсическими явлениями (аггравированными симптомами), так как тяжелой интоксикации коревой вирус, как правило, не дает.

Патологическая анатомия кори раньше складывалась из изменений, связанных с ее осложнениями, что давало право М. А. Скворцову (1960) писать: «патологическая анатомия кори... сводится почти целиком к патологической анатомии ее осложнений». Процесс начинается в слизистой оболочке носа, конъюнктиве, слизистых оболочках гортани, трахеи, где имеет место резкое полнокровие, повышенная секреция слизи, в более тяжелых случаях некроз поверхностных слоев слизистой оболочки. Некроз может распространяться на слизистую оболочку трахеи и столовых бронхов. Слизистая оболочка становится тусклой, как бы посыпанной порошком серовато-желтоватого цвета. Вовлечение в процесс гортани может сопровождаться развитием картины крупа со спазмом голосовой щели и клиникой асфиксии. Типичным для кори является быстрое распространение процесса по протяжению бронхиального дерева. Микроскопически наблюдаются дистрофические изменения эпителия, вплоть до его некроза, полнокровие, расширение протоков слизистых желез и умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация подслизистой основы. Со стороны эпителия, кроме того, выражены очень быстро наступающие (через 5—6 дней от начала болезни) явления метаплазии, которые считают патогномичными для действия коревого вируса (рис. 178, б). М. А. Скворцов полагал, что метаплазия является следствием авитаминоза А, возникающего под влиянием вируса кори.

В том, что метаплазия эпителия дыхательного тракта типична для кори, нам пришлось еще раз убедиться на следующем экзвивитном для настоящего времени случае смерти от кори девочки 1 года 11 мес. До 1 года 2 мес девочка перенесла ОРВИ 3 раза. В 1 год 2 мес стала посещать ясли. После этого перенесла 6 раз ОРВИ, в декабре 1985 г. — ветрянку, в феврале 1986 г. — пневмонию, в конце февраля — краснуху. В первых числах марта заболела корью с типичной коревой сыпью и явлениями крупа. 11.03.1986 г. на 10-й день заболевания корью наступила смерть.

Патологоанатомический диагноз: неклассифицируемый врожденный иммунодефицит преимущественно клеточного звена иммунитета. Гипоплазия и незрелость вилочковой железы, Т-зависимых зон лимфатических узлов и селезенки. Коревой катарально-некротический трахеобронхит с выраженной метаплазией эпителия трахеи и бронхиального дерева. Мелкоочаговая пневмония (смешанной вирусно-бактериальной этиологии) на фоне очагового пневмосклероза. Дистрофия и полнокровие паренхиматозных органов (рис. 178, в, г).

Коревая энантема определяется на слизистой оболочке щек соответственно малым нижним кореным зубам в виде белесо-

ватых пятен, названных пятнами Бельского — Филатова — Коплика, по наличию которых можно поставить диагноз еще до появления типичной экзантемы. Экзантема представляет собой крупнопятнистую папулезную сыпь, располагающуюся сначала за ушами, на лице, шее, туловище, затем на разгибательных поверхностях конечностей. Микроскопически обнаруживаются очажки отека, гиперемии, иногда кровоизлияний с периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией в сосочковом слое дермы. Эпидермис вакуолизирован, отечный, вплоть до развития фокусов некроза с явлениями паракератоза (незавершенного ороговения). Нарастание нормального эпителия при репарации вызывает отторжение неправильно ороговевающего и некротизированного эпителия, что сопровождается очаговым, типичным для кори отрубевидным шелушением.

В лимфоидных органах — плазматизация В-зависимых зон с увеличением светлых центров фолликулов, кариорексиса не наблюдается [Гусман Б. С., 1975].

При неосложненной кори в альвеолярных перегородках легкого описываются милиарные и субмилиарные фокусы пролиферации лимфоидных, плазматических клеток и гистиоцитов, иногда с развитием гигантоклеточной коревой интерстициальной пневмонии. В литературе имеются описания секционных наблюдений кори у детей с тяжелым основным страданием (лейкоз, пороки развития мозга, менингит, эмпиема плевры и иммунодефицитные синдромы), при которых в легких обнаруживали гигантские клетки Warthin — Finkeldey при длительности поражения легких от 4 до 11 нед и образование перибронхиальных фиброзных разрастаний. У некоторых больных, умерших на 8—9-й день, описываются продуктивные перибронхиты и большое количество гигантских клеток при наличии коревой экзантемы. Авторы отмечают при этом отчетливые признаки подавления клеточного звена иммунитета [Beerof D., Osborn D., 1980]. Типичным для коревых бронхитов является продуктивный компонент воспаления с поражением всех слоев стенки бронха — коревой продуктивный панбронхит. Присоединение вторичной бактериальной инфекции сопровождалось раньше последующим некрозом стенки бронхов (см. рис. 178, г). Некротический панбронхит с охватом перибронхиальной ткани и прилежащей альвеолярной паренхимы создавал типичную картину «коревоего легкого». На разрезе легочной ткани отчетливо выявлялись желтовато-серые узелки, напоминающие туберкулезные милиарные бугорки (pneumonia morbillosa pseudocaseosa), в центре которых с помощью лупы можно было обнаружить просвет бронха. Такие тяжелые изменения в бронхиальном дереве приводили либо к облитерации просвета бронха при организации экссудата и некротизированной ткани с ателектазом и склерозированием окружающей альвеолярной паренхимы, либо к формированию бронхоэктазов с постоянно текущим некротически-гнойным процессом, приводящим иногда

к развитию абсцессов, гангрены легкого, эмпиемы плевры. Часто встречались изменения со стороны кишечника, преимущественно толстой кишки, в слизистой которой наблюдались явления катарального, иногда катарально-некротического и даже фибринозно-язвенного колита. М. А. Скворцов расценивал эти изменения кишечника как следствие присоединения вторичной кишечной инфекции, при наличии фибринозно-язвенного колита — присоединение дизентерии. Однако Г. А. Тимофеева и Л. А. Антипова (1985) в настоящее время указывают на поражение пищеварительного тракта при кори у детей, связывая его с непосредственным воздействием коревого вируса.

Наиболее тяжелым поражением при кори является развитие острого коревого энцефалита, возникающего рано, спустя 3—6 дней от начала экзантемы. М. А. Скворцов описывал ранние и поздние менингоэнцефалиты при кори. Ранние, возникающие на 3—6-й день сыпи, он уже тогда считал связанными с коревым вирусом, поздние — с присоединением вторичной бактериальной инфекции. В настоящее время установлено, что ранние энцефалиты при кори есть проявление коревой инфекции. Клинически они сопровождаются нарушением сознания, менингеальными знаками, очаговыми симптомами. В ликворе могут быть эритроциты, увеличение количества белка с лимфоидным плеоцитозом. Патогенез может быть непосредственно связан с вирусом кори, когда он в виде вирусных включений обнаруживается в клетках ЦНС при электронно-микроскопическом исследовании или опосредованным через образование повреждающих иммунных комплексов [Ogiot D. et al., 1985].

Патологоанатомически обнаруживается серозный менингит, в веществе мозга периваскулярная глиозная и мезенхимальная инфильтрация, преимущественно локализующаяся в белом веществе различных отделов головного мозга с вторичными дистрофическими изменениями нейронов.

В настоящее время установлена связь некоторых случаев подострого склерозирующего панэнцефалита с коревым вирусом. Заболевание может развиваться спустя 2—7 лет после перенесенной кори [Тимофеева Г. А., Антипова Л. А., 1985; Reinert P. et al., 1984].

Влажная гангрена мягких тканей лица, так называемая нома, встречавшаяся раньше при тяжелой осложненной кори, в настоящее время не наблюдается.

Патологическая анатомия врожденной кори характеризуется острой очаговой интерстициальной пневмонией и наличием экзантемы. Заражение может происходить антенатально, если мать заболевает корью во время беременности, или интранатально, когда роды происходят при наличии коревой сыпи у матери. Указывается, что в патогенезе очаговой интерстициальной пневмонии при врожденной кори играет роль влияние иммунных комплексов, содержащих антиген вируса кори и IgM [Doner A. et al., 1983]. Имеются данные о возможности развития

склерозирующего подострого панэнцефалита у детей при внутриутробном заражении вирусом кори и его персистенции [Verpet F., 1974].

Некоторые исследователи связывают возникновение врожденных пороков развития (ВПР) с внутриутробным инфицированием вирусом кори. Так, по данным Р. Ruckens (1983), при заражении коревым вирусом зародыша на 5—8-й неделе беременности имеется риск рождения ребенка с ВПР в 85%, на 9—12-й неделе — в 50%. В руководстве Е. Potter, G. Craig (1976) по патологии плода и грудного ребенка, хотя и указывается на возможность врожденной кори, но данных о ВПР коревой этиологии нет. Следует указать, что корь, перенесенная в детстве, или вакцинация, оставляют стойкий иммунитет, который за редким исключением не предохраняет ребенка первого полугодия жизни от заражения корью.

Летальный исход от кори в настоящее время возможен только при наличии тяжелого преморбидного состояния.

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПАРОТИТ (СВИНКА, ЗАУШНИЦА)

Эпидемический паротит — острое инфекционное вирусное заболевание, характеризующееся поражением преимущественно слюнных желез, реже других органов и нервной системы.

Возбудителем эпидемического паротита является РНК-содержащий вирус (*Pneumophilis parotidis*), размером 150 нм, относящийся к группе миксовирусов. В 1934 г. G. Johnson, E. Goodpasture установили вирусную природу заболевания и воспроизвели его у обезьян путем введения в околоушный проток слюны больного эпидемическим паротитом. Единственным источником заражения эпидемическим паротитом является больной человек, который становится опасным для окружающих в конце инкубационного периода, возможность заражения прекращается после 9-го дня болезни. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют больные со стертыми формами.

Самая большая заболеваемость отмечается у детей 5—15 лет и взрослых 18—25 лет. Несколько чаще болеют мальчики. После перенесенного заболевания остается стойкий иммунитет. Эпидемический паротит встречается в виде спорадических заболеваний и эпидемических вспышек. Заболеваемость повышается в осенне-зимнее время года с периодическими подъемами через каждые 3—5 лет, во время которых увеличивается частота тяжелых форм. Летальность при эпидемическом паротите очень низкая.

Передается инфекция воздушно-капельным путем. Входными воротами являются слизистые оболочки ротовой полости, носа, глотки, откуда вирус попадает в кровь с последующей фиксацией в слюнных, поджелудочной, половых железах и ЦНС. Наблюдая постоянное вовлечение в процесс ЦНС, некоторые авторы констатируют нейротропизм вируса эпидемического па-

ротита [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1985]. В слюнных железах и других органах вирус эпидемического паротита размножается и вновь поступает в кровь (вторичная виремия) и в большом количестве выделяется со слюной. Имеются данные о трансплацентарной передаче вируса эпидемического паротита плоду [Кирющенко А. П., 1977; Potter E., Craig G., 1976].

Клинически различают типичные формы в трех вариантах: 1) **железистую**, при которой имеется поражение только железистых органов, при этом железы могут поражаться как одновременно, так и последовательно; 2) **нервную** с изолированным поражением ЦНС в виде серозного менингита или менингоэнцефалита; 3) **комбинированную** с поражением ЦНС и железистых органов [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1985]. Типичные формы могут протекать с различной степенью тяжести. Атипичные формы могут быть стертыми или вообще бессимптомными.

Патологическая анатомия эпидемического паротита изучена на единичных летальных случаях, приживленной биопсии пораженных органов, в эксперименте на обезьянах и морских свинках. При эпидемическом паротите воспалительные изменения в раннем периоде развиваются в интерстициальной ткани околоушных слюнных желез, причем особенно характерно наличие лимфоидных инфильтратов вокруг железистых ячеек и протоков, что помогает дифференциальной диагностике с паротитом, вызванным алиментарной инфекцией. Выводные протоки расширены и заполнены белковой массой с примесью клеток. Наблюдается поражение и других слюнных желез, а также вилочковой, щитовидной, поджелудочной, половых, молочных желез.

Имеются данные о поражении семенников, их придатков, предстательной железы, вульвовагинальных желез, селезенки, почек, ушного лабиринта, глаз, миокарда, ЦНС, причем в перечисленных органах может быть воспаление при отсутствии его признаков в околоушной железе. Орхит является нередким проявлением паротитной инфекции у мальчиков и молодых мужчин; стерильность на почве этого процесса развивается редко. Поражается преимущественно одно яичко, однако имеются единичные описания двустороннего орхита с последующей феминизацией. Гистологически при орхите наблюдается прогрессирующий процесс — от небольшого отека и периваскулярных лимфоидных инфильтратов до диффузной лимфоидной инфильтрации с очаговыми кровоизлияниями, распадом эпителиальных клеток, закупоркой канальцев клеточным детритом, фибрином и полиморфно-ядерными лейкоцитами. В 3—5% случаев развивается острый панкреатит, который описал еще Р. Вирхов, считавший, что изменения развиваются только в экзокринной части железы, не затрагивая панкреатических островков. Другие авторы выявили отек, небольшую дегенерацию клеток островков в виде жировой дистрофии. Описаны единичные случаи гепатита и серозно-фибринозного артрита, вызванного вирусом эпидемического паротита.

Довольно частым проявлением эпидемического паротита является менингоэнцефалит [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1985; Musso A. et al., 1983]. В случаях смерти от менингоэнцефалита обнаруживают серозный или серозно-фибринозный лептотомингит с характерным лимфоцитарным экссудатом, небольшие дистрофические изменения нервных клеток, периваскулярные лимфоидные инфильтаты в веществе мозга, очаги кровоизлияний и демиелинизации. Редким осложнением является поражение черепных нервов [Крыжанская М. А., 1979].

При трансплацентарном заражении может быть выкидыш, внутриутробная гибель плода, рождение ребенка с врожденными пороками развития. Наибольшая гибель плодов наблюдается при заболевании женщин паротитом в I триместре беременности. Если мать перенесла эпидемический паротит в конце беременности, то у ребенка в первые дни жизни может тоже развиться эпидемический паротит.

ГЛАВА 6

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Вирусные гепатиты (ВГ) — инфекционные заболевания с преимущественным поражением печени, вызываемые группой гепатотропных вирусов. В настоящее время известны три типа вирусных гепатитов: гепатит А, гепатит В, вызываемые соответственно вирусами гепатита А и гепатита В и гепатит ни А ни В, по всей вероятности, это этиологически сборная группа с невыделенными возбудителями.

Гепатит А (ГА) вызывается вирусом гепатита А, который относится к группе пикорнавирусов (род Enterovirus). Механизм передачи вируса фекально-оральный. Инкубационный период заболевания 7—50 дней (в среднем 25 дней); заболеваемости свойственна сезонность, зависимость от социальных факторов, молодой возраст (за исключением детей первого года жизни). Болезнь имеет острое лихорадочное начало с общетоксическими явлениями без аллергических проявлений; быстро наступающая желтуха выражена умеренно, с ее появлением субъективные нарушения и биохимические отклонения быстро подвергаются обратному развитию. ГА, как правило, протекает благоприятно, без ближайших и отдаленных осложнений [Фарбер Н. А., 1986].

Гепатит В (ГВ) вызывается вирусом гепатита В, который относится к новой группе ДНК-содержащих вирусов — гепаднавирусам (Нераг — печень, DNA — ДНК) [Жданов В. М. и др., 1986]. Механизм передачи вируса парентеральный. Инкубационный период заболевания от 6 нед (иногда укорачивается до 2 нед) до 225 дней; отсутствует сезонность, определяется влияние на заболеваемость профессиональных факторов и различных медицинских манипуляций. Среди заболевших преобладают дети

первого года жизни и лица старше 30 лет. Болезнь начинается постепенно, обычно без повышения температуры. Клинические симптомы чрезвычайно разнообразны, включают аллергические проявления (сыпи, артралгии). С появлением желтухи клинические симптомы продолжают нарастать. Все периоды болезни по сравнению с ГА растянуты. Заболевание может принимать тяжелое, даже фульминантное течение, переходить в хронические формы [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1982; Фарбер Н. А., 1986].

Гепатит ни А ни В — этиологически неоднородная группа. Сюда входят гепатиты с парентеральной передачей вируса (чаще при гемотрансфузиях), но в отличие от ГВ с более коротким инкубационным периодом ($72,5 \pm 5,8$ дня) и чаще более легким течением без тяжелых и летальных форм, хотя имеются данные о частом формировании хронических форм. При другом варианте гепатита ни А ни В инфицирование осуществляется энтеральным путем, гепатит имеет сравнительно легкое течение (как и ГА), не дает хронических форм, но часто наблюдаются тяжелые и даже летальные формы у беременных женщин.

Патогенез окончательно не расшифрован. Исследования последних лет показали, что патогенез различных форм гепатита своеобразен. ГА считается классической кишечной инфекцией. Существует мнение, что первичным и единственным местом репродукции вируса является цитоплазма гепатоцитов, в кишечник вирус попадает вторично с желчью. Прямое цитопатогенное действие вируса ГА направлено строго избирательно на инфицированные гепатоциты. Вирусемия наблюдается, но она непродолжительна. Проявлением реакции гуморального иммунитета является начинающийся уже в инкубационном периоде синтез антител, которые представлены сначала IgM, а далее IgG. При этой форме гепатита организм довольно быстро освобождается от вируса, что исключает вирусоносительство и переход в хроническую форму.

Патогенез вирусного ГВ объясняет вирусно-иммуногенетическая теория [Блюгер А. Ф. и др., 1977, 1986]. Гепатит относят к так называемым кровяным инфекциям [Жданов В. М., 1986]. Вирус ГВ, являясь гепатотропным, цитопатогенным действием на гепатоциты не обладает. Ответственной за повреждение гепатоцитов является иммунная система. Повреждающее действие оказывают клоны Т-лимфоцитов-киллеров, иммунная агрессия которых направлена на гепатоциты, несущие на своих мембранах антиген вируса ГВ, что завершается цитолизом гепатоцитов. Максимальная активность Т-лимфоцитов по времени соответствует пику повреждения печеночных клеток. Освобождающийся при цитолизе антиген вируса образует со специфическими антителами циркулирующие иммунные комплексы. Далее в процесс может включаться аутоиммунная реакция на липопротеиды мембран гепатоцитов, и тогда иммунная агрессия распространяется и на неповрежденные вирусом гепатоциты. Характер вза-

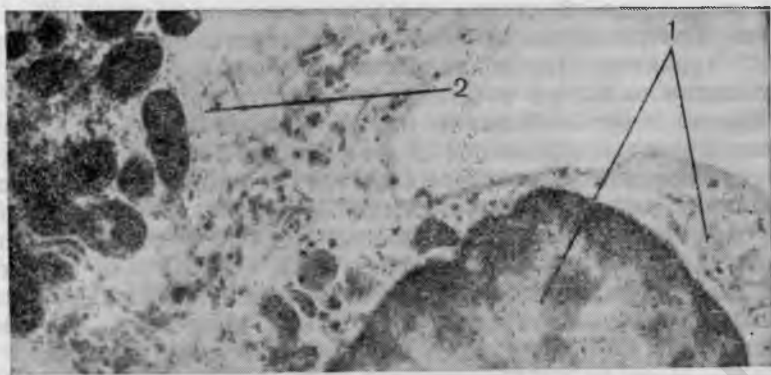
имоотношений вируса и организма при этой форме гепатита может быть чрезвычайно разнообразным и определяется особенностями возбудителя (его полиантигенностью, наличием в оболочке вируса ГВ белков клеток хозяина и другими факторами), генетической предопределенностью иммунного ответа (половые, этнические и другие различия) и приобретенными изменениями иммунного статуса. Это лежит в основе чрезвычайной variability клинических форм ГВ — от бессимптомного носительства и легких клинических форм до цирроза печени и определяет возможность внепеченочных поражений и аллергических проявлений, столь характерных для ГВ.

Вирусные гепатиты могут быть острыми и хроническими.

Острый гепатит. Вне зависимости от этиологического типа различают следующие клинико-морфологические формы острого вирусного гепатита: а) острую циклическую с желтухой или без желтухи; б) форму с острым массивным некрозом печени; в) холестатическую.

Острая циклическая форма — это наиболее частая, несмертельная; морфологические изменения в печени при ней изучены на основании данных лапароскопии и пункционных биопсий. Уже в преджелтушный период почти у всех детей начинается увеличение печени, она становится плотной, красной, с напряженной капсулой («большая красная печень»). Процесс в органе носит диффузный характер с вовлечением гепатоцитов, мезенхимальных элементов и желчевыводящих путей. Преджелтушный период характеризуется преобладанием изменений в строме: наблюдается полнокровие, отек, инфилтраты в портальных трактах, состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток, нейтрофилов, эозинофилов, что особенно характерно для детей, набухание и пролиферация эндотелия сосудов и звездчатых эндотелиоцитов в синусоидах. Изменения в гепатоцитах при световой микроскопии либо не определяются, либо они минимальны (зернистая дистрофия). Однако при электронно-микроскопическом исследовании в гепатоцитах обнаруживают вирусные антигены и изменения ультраструктур [Серов В. В., 1979].

В желтушный период нарастают альтеративные изменения паренхимы, достигающие максимума в разгар болезни — 2—3-я неделя. Альтеративные изменения заключаются в нарушении клеточных связей, потере балочной структуры (дискомплексация), полиморфизме гепатоцитов с анизотозом и анизонуклеозом. Наблюдается зернистая, гиалиново-капельная, ацидофильная, гидрическая и, наконец, характерная для вирусного гепатита баллонная дистрофия гепатоцитов с колликвационным некрозом отдельных клеток. Классическим признаком острого вирусного гепатита считается частичный или полный коагуляционный некроз гепатоцитов (так называемый ацидофильный некроз), их «мумифицирование» и образование гиалиноподобных телец Каунсильмена. Последние могут располагаться по



179. Взаимодействие лимфоцита с гепатоцитом. Лимфоцит (1) проникает в цитоплазму гепатоцита (2) (по А. Ф. Блюгеру, 1986). $\times 12\,000$.

ходу нарушенных трабекул, перисинусоидально и в синусоидах. Наряду с некрозом отдельных гепатоцитов возможны так называемые мостовидные некрозы, включающие комплекс клеток между центральной венной и портальным трактом. При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживают глубокую дезорганизацию эндоплазматической сети, митохондрий, лизис мембран органелл и клеточной мембраны. Цитолиз является морфологическим эквивалентом биохимических изменений крови, характерных для вирусного гепатита. Чем значительнее альтеративные изменения гепатоцитов, тем резче выражена инфильтрация портальных трактов. Внутри долек инфильтраты располагаются по ходу синусоидов рядом с некротизированными гепатоцитами. Наблюдаемый иногда в месте контакта лимфоцита с гепатоцитом лизис мембраны последнего рассматривается как проявление специфического иммунного цитолиза (рис. 179). Доказано на экспериментальных моделях, что при ГВ клоны Т-лимфоцитов-киллеров чрезвычайно агрессивны в культуре тканей в отношении гепатоцитов; таким же действием обладают лимфоциты, имеющиеся в печени больных ГВ. Характерно появление в гепатоцитах и макрофагах бурого, не содержащего железа пигмента — зрелого липофусцина. Возможны имбибиция гепатоцитов желчным пигментом и стазы желчи с образованием желчных тромбов [Тер-Григорова Е. Н., 1967; Блюгер А. Ф., 1975, 1986; Серов В. В. и др., 1979; Фрейнд Г. Г. и др., 1979; Poulsen Н., 1976]. В желчных протоках наблюдается дистрофия и десквамация эпителия, некрозы отдельных клеток, клеточные инфильтраты в стенке протока и вокруг него, в результате чего возможны обтурации и сдавление просвета, последнее наблюдается преимущественно при желтушных формах болезни.

Довольно рано на высоте альтерации возникает регенерация паренхимы с образованием крупных двуядерных клеток, а ино-

гда симпластов. В стадии выздоровления постепенно идут на убыль альтеративные процессы, инфильтраты приобретают очаговый характер. При сохранности аргирофильного каркаса долек возможно полное восстановление структуры печени, что наблюдается через 3—5 мес от начала заболевания. Как правило, клиническое выздоровление опережает морфологическое восстановление органа. В некоторых случаях в исходе возможен очаговый или диффузный портальный или центральный фиброз с огрубением ретикулиновых волокон и даже новообразованием коллагеновых в области бывших очагов некроза или интерстициальных инфильтратов. При полном освобождении организма от вируса фиброз считается обратимым процессом. В части случаев при ВГВ и ни А ни В наблюдается прогрессивное течение болезни на протяжении 6 и более месяцев, сопровождающееся антигемией. В печени длительное время сохраняются морфологические признаки гепатита в виде альтеративных и репаративных процессов в гепатоцитах, лимфоидных и гистиоцитарных инфильтратов в строме на фоне умеренно выраженного фиброза. В подобных случаях можно говорить о формировании хронического гепатита.

По данным Н. И. Нисевич (1985), у детей ГВ принимает затяжное течение у 15% больных и переходит в хроническую форму у 5%.

Выявление антигена вируса в ткани печени при исследовании биоптатов возможно только в ранние сроки болезни (первая неделя желтушного периода) при электронно-микроскопическом исследовании, иммунофлюоресцентным методом, при окраске срезов орсеином по Шиката и азановым методом Маллори. В гепатоцитах может быть выявлен поверхностный антиген вируса ГВ. При окраске гематоксилином и эозином цитоплазма антигенсодержащих клеток имеет вид «матового стекла», однако это неспецифично для ГВ. При затяжных и хронических формах ГВ антиген обнаруживается чаще и является маркером хронического течения [Карташова О. Я., 1977; Блюгер А. Ф., 1979; Фрейнд Г. Г. и др., 1979].

Сравнительное морфологическое изучение пунктатов печени в тщательно подобранных равноценных группах детей с ГА и ГВ показало, что принципиальных различий в морфологической картине, пригодных для дифференциальной диагностики этих форм, нет. Однако при ГВ более выраженной и стойкой гипербилирубинемии и гиперферментемии соответствуют более глубокие и длительные дистрофические изменения гепатоцитов, дольше сохраняется пролиферация звездчатых эндотелиоцитов и инфильтрация портальных трактов. Кроме того, постоянно в ранние сроки болезни обнаруживаются холестазы [Шахильдян И. В. и др., 1977]. При ГВ изменения локализованы преимущественно в центральной зоне долек, при ГА — в периферической и в портальном тракте [Карташова О. Я., 1977; Dienstag G. et al., 1976].

Специфических морфологических изменений при гепатите ни А ни В также не найдено, однако называют признаки, ориентируясь на которые можно предположить гепатит ни А ни В [Bianchi L., 1983]: 1) отсутствие полиморфизма печеночных клеток; 2) чаще встречающиеся воспалительные изменения желчных протоков; 3) редкие некрозы гепатоцитов при интенсивной мезенхимальной реакции, распространяющейся от портальных трактов по синусоидам; 4) преобладание «светлых» гепатоцитов с четкими контурами; 5) появление во всех возрастных группах гигантских многоядерных гепатоцитов.

Кроме характерных для ВГ внепеченочных изменений (гиперплазия селезенки и лимфатических узлов, геморрагический синдром, дистрофические изменения в миокарде, почках, нейронах головного мозга), при ГВ возможны поражения сосудов, почек (гломерулонефрит), кожи, суставов, костного мозга, в основе которых лежат иммунные нарушения.

Гепатит с острым массивным некрозом печени (ОМН) — тяжелая, чаще смертельная форма ГВ, либо гепатита ни А ни В; встречается приблизительно в 0,7% случаев гепатита, преимущественно у детей первого года жизни, часто на фоне недоношенности, гипотрофии, респираторных и кишечных инфекций [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1982]. Полагают, что в основе патогенеза этой формы лежит гиперпродукция антител, в том числе и аутоантител. Заболевание либо сразу принимает тяжелое течение (молниеносная форма), либо начинается как благоприятная циклическая форма. Печень уменьшена, дряблая, с морщинистой капсулой, острым краем, с охряно-желтой, серой или пестрой за счет красных участков поверхностью разреза. Цвет органа определяется стадией процесса. Микроскопические изменения сводятся к массивному (тотальному) некрозу гепатоцитов, которому предшествует ацидофильная коагуляция либо баллонная дистрофия цитоплазмы; сохраняются лишь единичные клетки на периферии долек. При субмассивном некрозе погибает большая часть гепатоцитов в центре долек.

ОМН может протекать по типу бурно развивающегося острого некроза с одновременным вовлечением в процесс всех долек, однотипной морфологической картиной в них и отсутствием либо слабой выраженностью регенерации. Для подострого некроза характерно постепенное вовлечение в процесс долек, чему соответствует неоднородность морфологических изменений и выраженность процессов регенерации. За некрозом гепатоцитов следует их аутолиз и образование детрита, который подвергается фагоцитозу и всасыванию, в результате чего происходит опустошение паренхимы органа, обнажение ретикулярной стромы, расширение синусоидов с кровоизлияниями в дольки. Характерен синдром внутрисосудистой коагуляции и геморрагический синдром. Смерть больных наступает чаще на 6—10-й день болезни от печеночной недостаточности. При субтотальных формах иногда формируется постнекротический цирроз.

Н. И. Нисевич и В. Ф. Учайкин (1982), Д. Алажилль и М. Одъевр (1982) указывают на возможность выздоровления детей с полной регенерацией печени в некоторых случаях суб-массивных форм.

Холестатический гепатит — у детей редкая форма болезни с доброкачественным, но затяжным течением, менее выраженными симптомами интоксикации, длительной желтухой. Морфологические изменения в строме и паренхиме те же, что и при острой циклической форме, но нет некрозов гепатоцитов, либо они незначительны. Особенностью этой формы являются выраженные внутريدольковые холестазы с желчными тромбами и накоплением желчных пигментов в цитоплазме гепатоцитов и звездчатых эндотелиоцитов. Имеет место холангиолит, холангит, перихолангит и пролиферация холангиол. Исходы этой формы те же, что и циклической [Тер-Григорова Е. Н. и др., 1967; Блюгер А. Ф., 1975].

Безжелтушные формы болезни встречаются довольно часто, особенно при ГВ и гепатите ни А ни В (от 1,6 до 80% по разным авторам), но истинная их частота неизвестна [Подымова С. Д., 1984]. Морфологически находят меньшую выраженность повреждения гепатоцитов с преобладанием пролиферативной реакции в интерстиции, иногда существенных отличий от желтушной формы не находят. Безжелтушный ГА протекает легко, без осложнений, ГВ и гепатит ни А ни В часто принимает хроническое течение [Нисевич Н. И., 1986; Алажилль Д., Одъевр М., 1982].

Хронический гепатит. Хронический гепатит (ХГ) представляет собой воспалительный процесс в печени, продолжающийся не менее 6 мес. Заболевание является следствием острого вирусного гепатита В или ни А ни В. Эта связь доказана в 94,5% случаев ХГ у детей [Гользанд И. В. и др., 1978]. Выделяют две основные формы ХГ: хронический персистирующий гепатит (ХПГ) и хронический активный (агрессивный) гепатит (ХАГ); кроме того, говорят об антигенположительном и антигенотрицательном гепатите. По данным И. В. Гользанд (1978), у детей, больных ХГ, антиген вируса ГВ обнаруживается в 62,8% случаев.

Морфогенез патологического процесса в печени при ХГ определяется взаимоотношениями между антигенами персистирующего вируса, аутоантигенами разрушенных гепатоцитов и характером иммунного ответа организма ребенка. Так, в одних случаях имеет место слабый иммунный ответ на антиген вируса, с постепенным освобождением организма от вируса, стабилизацией процесса и благоприятным исходом. В других — слабый ответ на антиген вируса и сильный — на антиген гепатоцита ведет к формированию ХАГ, в котором аутоиммунный компонент может стать преобладающим [Блюгер А. Ф., 1986].

1. **Хронический персистирующий гепатит** — хронический доброкачественный, как правило, не прогрессирующий воспали-

тельный процесс в печени. Клинические проявления заболевания отсутствуют, либо незначительны и непостоянны: утомляемость, потеря массы тела, «малые абдоминальные симптомы», диспепсические и неврологические нарушения, анемия, иногда увеличенная, чувствительная при пальпации печень. Функциональные печеночные пробы изменены незначительно.

При лапароскопии — поверхность печени гладкая, розового или красноватого цвета. Микроскопические изменения неспецифичны и непостоянны. Дольковая структура сохранена, портальные поля иногда несколько расширены, склерозированы с очаговыми инфильтратами из лимфоцитов, иногда с наличием плазматических клеток; редко встречается очаговая пролиферация звездчатых эндотелиоцитов и минимальный внутридольковый фиброз. Дистрофические изменения гепатоцитов незначительны, регенерация умеренная, холестазы непостоянны. Основным морфологическим критерием этой формы ХГ является сохранение четкой структуры долек и пограничной пластинки (рис. 180, а); ступенчатые¹ некрозы («piecemeal necrosis») отсутствуют.

Прогноз благоприятный. В течении ХПГ возможны ремиссии и обострения, но, как правило, процесс стабилизируется с умеренным портальным фиброзом, либо подвергается обратному развитию. Переходные формы между ХПГ и ХАГ встречаются редко [Тер-Григорова Е. Н. и др., 1967; Логинов А. С., Аруин Л. И., 1984].

2. Хронический активный (агрессивный) гепатит — длительно текущий прогрессирующий воспалительный процесс в печени с возможным исходом в цирроз. Эта форма ХГ в настоящее время оценивается как системное заболевание с генетически опосредованными выраженными иммунными нарушениями. Кроме печени, в патологический процесс широко вовлекаются экзокринные железы, почки, легкие, сосуды, селезенка, лимфатические узлы и другие органы. Изменения в этих органах обусловлены реакцией гиперчувствительности замедленного типа, в них обнаруживаются иммунные комплексы [Априсина З. Г., 1981; Серов В. В. и др., 1983].

Клинические проявления многообразны — от минимальных неспецифических до клинических признаков паренхиматозной недостаточности и портальной гипертензии. Обычно наблюдаются выраженные изменения всех функциональных печеночных проб, белкового спектра сыворотки крови, могут быть положительны некоторые органоспецифические иммунологические тесты.

При лапароскопии печень большая, с заостренным краем, красного цвета, очень плотной консистенции, поверхность гладкая, либо «избородченная». Микроскопические изменения при этой форме довольно яркие: постоянны дистрофические измене-

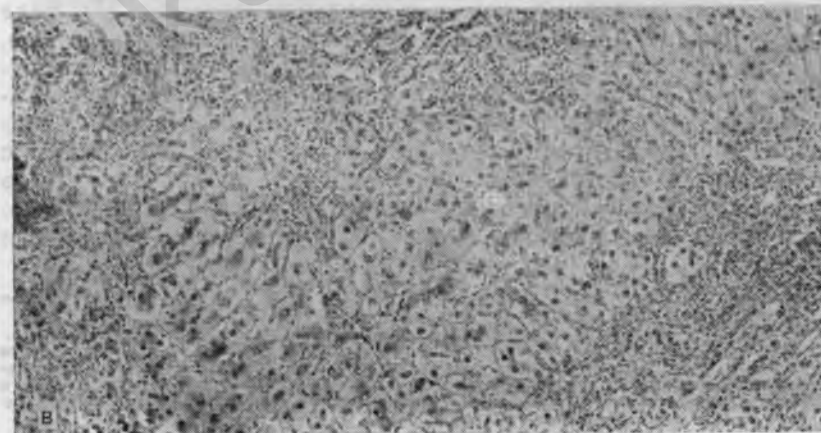
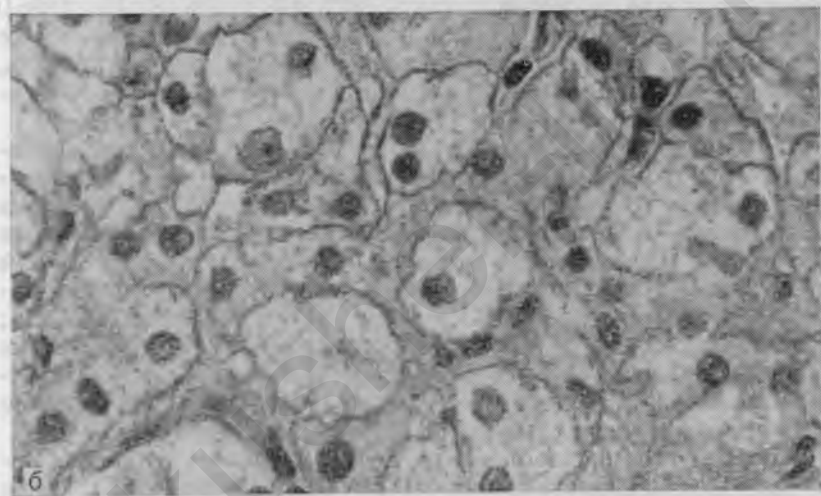
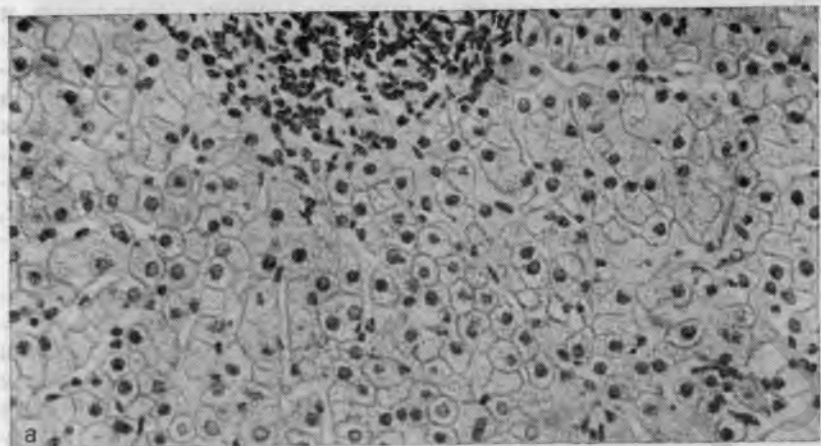
¹ Ступенчатые некрозы — некрозы гепатоцитов на периферии дольки соответственно местам проникновения в нее инфильтратов из портальных трактов.

ния гепатоцитов (рис. 180, б), пролиферация звездчатых эндотелиоцитов и холангиол, холестаза, возможно формирование гигантских многоядерных гепатоцитов. Основным морфологическим критерием является проникновение клеточных инфильтратов из портальных полей в дольку с повреждением пограничной пластинки и ступенчатыми некрозами гепатоцитов (рис. 180, в). Возможны так называемые мостовидные некрозы. В зависимости от выраженности некрозов различают три степени активности ХАГ — минимальную, умеренную и выраженную [Bianchi L., 1983]. Нарушение архитектоники долек, интралобулярный фиброз с наличием зрелого коллагена в пространствах Диссе и вокруг деформированных гепатоцитов, формирование базальной мембраны в синусоидах свидетельствуют о прогрессировании ХАГ в цирроз печени. Иногда быстро прогрессирующая печеночная недостаточность наступает до формирования цирроза при наличии распространенных полей некроза. При ранней диагностике и соответствующем лечении иногда возможна стабилизация процесса и продолжительная ремиссия.

Вариантом ХАГ является так называемый **плазмноклеточный гепатит** (люпоидный гепатит, ювенильный цирроз печени, аутоиммунный гепатит, хронический гепатит с отрицательным австралийским антигеном). Эта форма обычно встречается у молодых женщин и девочек, зарегистрированы случаи заболевания у детей всех возрастных групп — от 8 мес до 15 лет. Особенностью этой формы являются отчетливые клинические и морфологические признаки иммунных нарушений. У больных часто имеются полиморфные кожные изменения, полисерозит, артриты, васкулиты, гломерулонефрит, тиреоидит, гемолитическая анемия; в сыворотке резко повышено содержание гамма-глобулина, IgG, имеется высокий титр сывороточных антител против ядер, митохондрий, эндоплазматической сети, гладкой мускулатуры, у части больных имеются волчаночные клетки, антиген вируса ГВ в сыворотке отсутствует. Морфологической особенностью является преобладание в инфильтратах плазматических клеток. Все это позволяет считать плазмноклеточный гепатит аутоиммунным процессом [Апросина З. Г., 1981; Roy C. et al., 1973]. Злокачественное течение гепатита проявляется непрерывными рецидивами с печеночной недостаточностью, либо развитием цирроза. По данным С. Roy и соавт. (1973), 50% больных умирают в течение 3 лет от начала болезни, а в течение 10 лет погибает 95% больных. С другой стороны, имеются сведения о возможности длительной ремиссии и стабилизации процесса.

180. Гепатиты.

а — хронический персистирующий — расширение портального тракта; клеточный инфильтрат не выходит за его пределы (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); б — хронический активный — баллонная дистрофия гепатоцитов (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$); в — хронический активный — расширение портальных трактов, внедрение инфильтратов в дольку (препараты Е. И. Папиловой) (окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$).



Вирусные гепатиты плода и новорожденного (фетальные и неонатальные гепатиты). Под этими терминами объединяют гепатиты, возникающие в пре- и перинатальном периодах и в течение первых 3 мес жизни, вирусная природа которых доказана вирусологически или серологически и в некоторых случаях морфологически. Этиологически это гетерогенная группа: возбудителями гепатитов, кроме гепатотропных вирусов ГВ и, вероятно, гепатита ни А ни В, могут быть цитомегаловирус, вирусы герпеса, краснухи, Коксаки-вирусы, в отдельных случаях отмечена роль вирусов ветряной оспы и ЕСНО (см. выше).

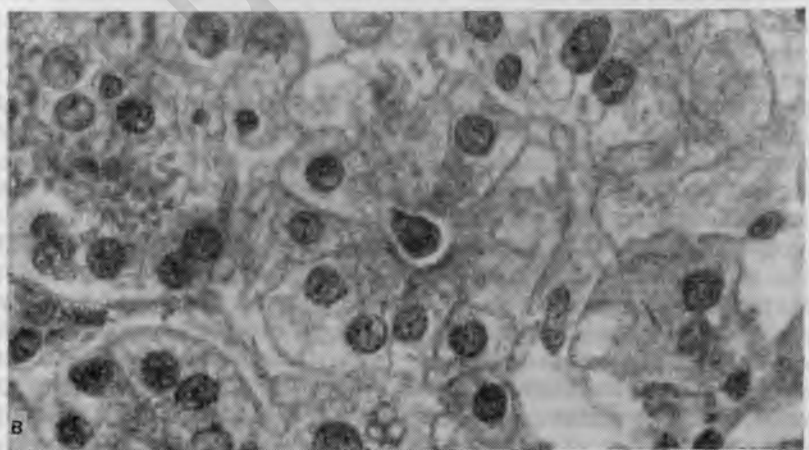
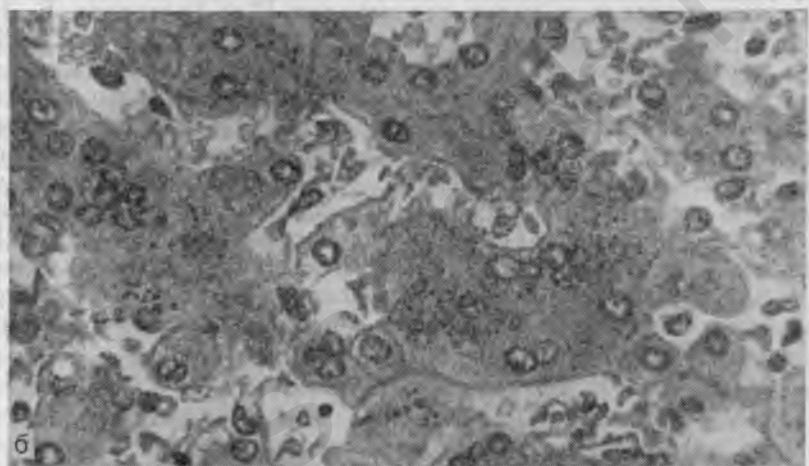
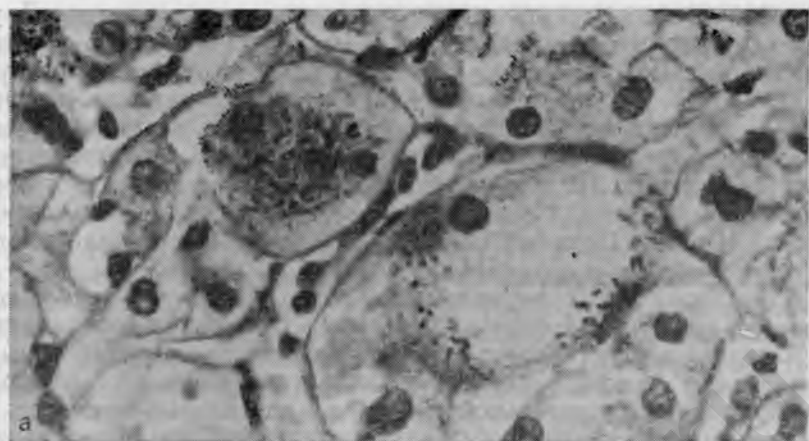
При ГВ (и, очевидно, гепатите ни А ни В) источником инфекции является мать-антигеноносительница с различными формами хронического гепатита или без него или мать, больная острым гепатитом. В последнем случае риск инфицирования выше и может достигать 40%. Наиболее опасны матери при наличии у них в крови Е-антигена вируса ГВ, когда риск инфицирования плода может достигать 90% [Жданов В. И., 1986]. Заражение плода чаще происходит интранатально, источником инфицирования может быть кровь, амниотическая жидкость, влагалищное содержимое. Трансплацентарное гематогенное инфицирование бывает редко.

При инфицировании плода клинические проявления развиваются спустя 6—8 недель. Возможны острые формы заболевания с исходом в острый массивный некроз печени, подострые и хронические — с исходом в цирроз. Основными клиническими симптомами являются: а) желтуха, начинающаяся на 1—2-й неделе жизни, реже внутриутробно, которая носит преимущественно холестатический характер; б) гепатоспленомегалия; в) геморрагический синдром с образованием гематом в местах инъекций, кишечными кровотечениями; г) высокий уровень билирубина крови; д) анемия. Возможно бессимптомное течение с неожиданным развитием цирроза.

В острой стадии заболевания печень обычно увеличена, интенсивно-желтого цвета. Микроскопические изменения более выражены в паренхиме, чем в портальных трактах. На фоне дискompлексации балок отмечается полиморфизм гепатоцитов, очаговая гидропическая и баллонная дистрофия с некрозом отдельных клеток, накопление бурого пигмента (рис. 181, а). Характерным для этой формы, частым, но не обязательным признаком является гигантоклеточный метаморфоз гепатоцитов с образованием многоядерных громадных клеток-симпластов (рис. 181, б), отсюда название гепатита «гигантоклеточный». В одних случаях таких клеток немного, в других — почти вся

181. Фетальный гепатит.

а — баллонная дистрофия гепатоцитов и накопление в цитоплазме бурого пигмента (препарат И. О. Харит); (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$); б — гигантоклеточная трансформация гепатоцитов (по D. Stowens, 1966) (окраска гематоксилином и эозином); в — холестаз с образованием аденоматозных структур (препарат И. О. Харит) (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$).



паренхима подвергается гигантоклеточному превращению. Другой характерный признак — холестаза, внутриклеточные и внутриканальцевые, с формированием аденоматозных структур (рис. 181, в). В портальных трактах — инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток, в начальных стадиях могут быть нейтрофилы и эозинофилы, вне и внутри долек очаги гемопоэза. По периферии долек может наблюдаться пролиферация холангиол с явлениями перихолангиолита, холангит, иногда фиброз. Возможны признаки формирования билиарного или постнекротического цирроза.

При хронических формах неонатального гепатита печень сохраняет желтушную окраску, но имеет бугристую поверхность и плотную консистенцию. Микроскопически к перечисленным изменениям присоединяется перихолангиолитический фиброз, разрастание соединительной ткани в портальных трактах и внутри долек с нарушением архитектоники печени, образованием ложных долек и узлов регенерации [Тер-Григорова Е. Н. и др., 1969; Малаховский Ю. Е. и др., 1971; Kossling F., 1975].

Смерть ребенка может наступить в периоде новорожденности от печеночной недостаточности при картине острого массивного некроза печени и от кровотечения. Описаны отдельные случаи смерти плода, однако чаще заболевание принимает более или менее затяжное течение с последующим выздоровлением либо смертельным исходом в поздние сроки. По данным Е. Н. Тер-Григоровой (1967), летальность составляет 38%. По данным А. Ф. Блюгера (1975), в 40% наступает выздоровление, в 15% заболевание быстро прогрессирует и приводит к смертельному исходу, в 45% больные умирают в последующие годы от цирроза печени.

ГЛАВА 7

МИКОПЛАЗМЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ (МИКОПЛАЗМОЗ)

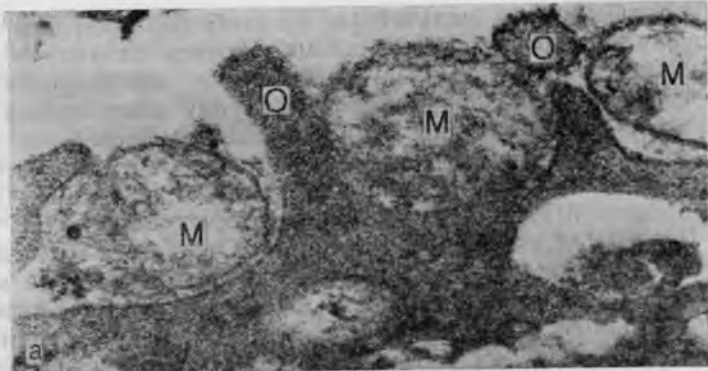
Среди острых респираторных заболеваний и пневмоний наряду с респираторными вирусами значительная этиологическая роль принадлежит микоплазменной инфекции. Согласно принятой в настоящее время классификации все микоплазмы объединены в одно семейство *Mycoplasmataceae*, которое имеет два рода: *Mycoplasma* и *Ureaplasma urealyticum*. Первый представитель рода микоплазм был открыт еще в 1898 г. французскими исследователями Е. Nocard и Е. Rous, но только в течение последних десятилетий было установлено, что люди страдают от инфекций, вызываемых микоплазмами. Впервые микоплазма была выделена от больного пневмонией М. Eaton в 1944 г. и отнесена к вирусам, получив название «агент Итона». Лишь в 1962 г. R. Chappock доказал, что этот микроорганизм является микоплазмой.

Микоплазмы — это мельчайшие из свободно живущих форм микроорганизмов, занимающие промежуточное положение между вирусами и бактериями в систематике микроорганизмов. Они представляют собой уникальную группу микроорганизмов, лишенных клеточной стенки, и имеют только трехслойную липопротеиновую цитоплазматическую мембрану, наружный и внутренний слои которой электронно-плотные, а средний — электронно-прозрачный, общая толщина которых составляет 7,5—15 нм [Hauflick L., Chanock R., 1965]. Отсутствие клеточной стенки объясняет полиморфность микоплазм, которые могут иметь различные морфологические формы: ветвистые, цепочечные, шаровидные и мельчайшие репродуцирующие элементы размером 100—450 нм [Каган Г. Я., 1979]. Своеобразное строение имеют колонии микоплазм, напоминающие яичницу-глазунью (*fried eggs*) — центр темный, периферия более светлая (рис. 182). К настоящему времени известно большое количество различных видов микоплазм. Для человека патогенными являются *M. pneumoniae*, *M. hominis* и T-микоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*), но они могут выделяться и от здоровых людей.

Факторами, обуславливающими патогенность микоплазм, являются: способность микоплазм прикрепляться к различным клеткам (респираторному эпителию, лейкоцитам, сперматозоидам и др.) и оказывать деструктивное действие; продукция H_2O_2 , обладающая токсическим действием *in vivo*; наличие у некоторых видов токсинообразования [Howard C., Gourlay R., 1978].

Инфекция, вызванная микоплазмой пневмонии (МП-инфекция), распространена во всех странах, причем она может иметь эпидемический и эндемический характер. Около 15% острых пневмоний и 5% всех острых респираторных заболеваний вызываются микоплазмами [Злыдников Д. М. и др., 1975]. Микоплазмы, обусловленные МП-инфекцией, преобладают в холодное время, но могут встречаться в течение всего года [Злыдников Д. М. и др., 1975; Willers H. et al., 1972]. По мнению большинства исследователей [Кузьмичева А. Т., Шарлай И. В., 1978; Foy H. et al., 1979, и др.], у детей микоплазменные пневмонии встречаются чаще, чем у взрослых, причем МП-инфекция наблюдается и у детей раннего возраста, в том числе умерших в первые дни после рождения и мертворожденных, что указывает на возможность передачи микоплазм от матери плоду.

Источником МП-инфекции являются больные и носители. Возбудитель проникает в организм через дыхательные пути. Инкубационный период длится от 1 до 4 нед (обычно, как показали опыты на добровольцах, 12—14 сут). Клинически МП-инфекция у человека может протекать в виде **острого респираторного заболевания**, проявляющегося ринитом, бронхитом, бронхолитом, иногда крупом и пневмонией. По данным В. И. Покровского (1978), особенностью микоплазменной пневмонии является исход в хронический процесс, а Д. М. Злыдни-



182. Экспериментальная микоплазменная инфекция.

а — микоплазмы, захваченные отростками макрофага легких; М — микоплазмы, О — отростки макрофага. $\times 20\ 000$; б — дистрофически измененная микоплазма, окруженная выростом эндотелия в легких; М — микоплазма (препарат Т. В. Безугловой). $\times 40\ 000$.

ков и соавт. (1971), Б. С. Гусман и соавт. (1971) указывают, что микоплазмы могут обуславливать обострение хронической пневмонии. Большинство исследователей отмечают значительную роль смешанной МП- и вирусной инфекции в этиологии острых респираторных заболеваний и острых пневмоний у детей и взрослых [Воротынцева Н. В. и др., 1972; Микуцкая Б. А. и др., 1972; Миришли А. М., 1973, и др.]. По данным С. В. Прозоровского и соавт. (1978), сочетанные МП- и вирусные инфекции составляют больше половины всех регистрируемых случаев МП-инфекции, причем у детей отмечается наиболее частое сочетание с вирусом гриппа и аденовирусом, а у взрослых — с парагриппозными вирусами.

Кроме респираторных, при микоплазмозе наблюдаются вне-респираторные поражения. Так, описаны клинические проявления МП-инфекции в сердечно-сосудистой системе [Friedly V. et al., 1977; Maresh H. et al., 1977, и др.], нервной [Савельева-Васильева Е. А. и др., 1978; Покровский В. И. и др., 1978; Cor-pelman P., 1977; Siber G. et al., 1977], скелетно-мышечной [Ast-gom E. et al., 1976, 1977] и других системах организма. Имеются указания на связь с МП-инфекцией полиартрита [Taylor-Robin-son D. et al., 1978], бронхиальной астмы [Huhti E., 1974], экзан-тем [Cherry J. et al., 1975], панкреатита [Mardh P. et al., 1974], поражений глаз [Rehbinder C., 1977], почек [Цинзерлинг А. В. и др., 1974; Суходольская А. Е. и др., 1974; Dumas R. et al., 1976], печени [Цинзерлинг А. В., 1973; Murray H. et al., 1975].

Возникновение вне-респираторных поражений органов при МП-инфекции можно объяснить генерализацией процесса, доказательством чего является выделение микоплазм из крови [Naftalin J. et al., 1974] и из спинномозговой жидкости [Fleisch-hauer P. et al., 1972] и иммунными реакциями. О последних говорит обнаружение при МП-инфекции антител, способных реагировать с различными тканевыми антигенами, в том числе мозга, почек, печени, легких [Матвеева С. М., 1973; Biberfeld G., 1976, и др.].

На основании экспериментальных исследований выяснено, что первым звеном морфо- и патогенеза МП-инфекции является фиксация выпуклых терминальных структур *M. pneumoniae* на эпителиальных клетках трахеи и бронхов хозяина, в которых под действием токсического фактора *M. pneumoniae* нарушается биосинтез РНК, белка, что приводит к гибели клеток. Первым признаком поражения клеток является потеря подвижности ресничек эпителия. Затем микоплазмы, разрушая терминальные переемы между клетками эпителия, дезорганизируют тканевую архитектуру. Следующим объектом поражения при интраканаликулярном распространении микоплазм являются альвеолоциты, в которых они четко выявляются при иммунолюминесцентном анализе. Микроколонии микоплазмы обнаруживаются в цитоплазме альвеолоцитов, претерпевающих в результате этого ряд характерных морфологических измене-

ний, которые приводят их к гибели. Из легких микоплазмы попадают в регионарные лимфатические узлы, а оттуда в кровеносное русло, в результате чего развивается генерализованная инфекция с поражением внутренних органов и ЦНС. Подобные формы заболевания часто отмечаются у детей раннего возраста, у которых, как известно, имеется склонность к генерализации инфекционных процессов.

Помимо поражения бронхиального эпителия и альвеолоцитов, в легких наблюдается выраженная иммуноморфологическая реакция. Она проявляется утолщением и инфильтрацией межальвеолярных перегородок лимфоидными и гистиоцитарными элементами, появлением в них клеток плазматического ряда, гиперплазией и плазмоклеточной реакцией перибронхиальных лимфатических фолликулов и узлов.

Форма заболевания, тяжесть течения зависят, видимо, от интенсивности размножения микоплазм в организме больного. Экспериментально доказано, что тяжесть респираторного микоплазмоза коррелирует с концентрацией микоплазм в легких, а развитие пневмонии совпадает с максимальным их размножением.

Характер течения, тяжесть заболевания зависят также от ассоциации микоплазм с вирусами или бактериями. Перенесенное заболевание оставляет после себя сравнительно непродолжительный иммунитет. У детей старшего возраста комплемент-связывающие антитела исчезают к 7-му месяцу после перенесенного респираторного микоплазмоза. У детей в возрасте до 3 лет антитела исчезают еще раньше — через 3—5 мес.

Патологоанатомические изменения при МП-инфекции до 70-х годов по существу не изучались. Опубликованы данные о единичных летальных случаях взрослых больных, где микробиологически или серологически была доказана микоплазменная этиология заболевания [Maisel J. et al., 1967; Витцлеб В., Витцлеб Г., 1969; Dorf B., Lind K., 1976, и др.], но без приведения детальных сведений об изменениях внутренних органов. Лишь ряд отечественных исследователей [Цинзерлинг А. В., 1972; Гусман Б. С. и др., 1975; Шройт И. Г. и др., 1975; Цинзерлинг А. В., Вуду Г. А., 1986] описали морфологические особенности микоплазменной инфекции у человека.

Макроскопически при МП-инфекции в верхних дыхательных путях обнаруживается небольшое количество слизи, гиперемия отсутствует. В легких — участки кровоизлияний, в задних отделах — очаги уплотнения темно-красного цвета на разрезе.

При гистологическом исследовании воспалительные изменения в трахее выражены слабо и проявляются отеком, дистрофическими изменениями эпителия и незначительной клеточной инфильтрацией подслизистого слоя (рис. 183, а).

В легких характерны выраженные нарушения кровообращения — отек, полнокровие крупных сосудов и особенно микроциркуляторного русла, образование тромбов (рис. 183, б). В парен-

химе легких наблюдаются характерные очаговые изменения альвеолоцитов: они увеличены в размерах, в их цитоплазме, реже в ядре, при большом увеличении микроскопа обнаруживаются мелкие ШИК-положительные включения антигена микоплазм, окруженные зоной просветления. Микоплазмы окрашиваются также азур-эозином в синий, фиолетовый или красный цвет. Цитоплазма альвеолоцитов при реакции Браше пиронинофильна. В межальвеолярных перегородках — выраженная очаговая плазмоклеточная реакция (рис. 183, в).

В бронхах отмечаются аналогичные, но менее выраженные изменения эпителия, десквамация его и умеренные воспалительные изменения (отек, инфильтрация лимфогистиоцитарными элементами с примесью единичных эозинофилов и плазматических клеток). Могут наблюдаться тяжелые дистрофические изменения вплоть до разрушения стенки бронха (рис. 183, г), явления очаговой метаплазии и пролиферации эпителия. Характерно поражение бронхов всех калибров.

Скопления антигена микоплазм могут находиться свободно лежащими в просвете альвеол и других отделов нижних дыхательных путей.

В тех случаях, когда микоплазмоз легких осложняется бронхопневмонией, в альвеолах и бронхах, кроме слущенных, увеличенных в объеме пораженных эпителиальных клеток и макрофагов, содержатся серозная жидкость, эритроциты (могут быть в большом количестве), иногда примесь нейтрофильных лейкоцитов (рис. 183, д). Обычно эти изменения сочетаются с умеренным ателектазом и интерстициальной клеточной реакцией. В очагах интерстициальной инфильтрации, в перибронхиальных фолликулах и лимфатических узлах обнаруживаются клетки плазматического ряда.

Таким образом, для респираторного микоплазмоза характерны: резкое кровенаполнение сосудов всех калибров, распространяющееся на систему микроциркуляции легкого, с явлениями расширения капиллярной сети и склонностью к образованию тромбов; диффузное поражение бронхов, складывающееся из дистрофических (выступающих на первый план) и воспалительных изменений; десквамация пораженных альвеолоцитов и эпителия бронхов; пиронинофилия альвеолоцитов и плазмоклеточная реакция в межальвеолярных перегородках, перибронхиальных фолликулах и бифуркационных лимфатических узлах; обнаружение антигена *M. pneumoniae* в гистологических срезах.

Диагноз следует подтвердить иммунофлюоресцентным исследованием отпечатков или срезов, обработанных специфической антисывороткой (рис. 183, е).

Окончательный диагноз респираторного микоплазмоза может быть поставлен только после гистологического и иммунофлюоресцентного исследования, однако и без последнего он может быть заподозрен на основании клинико-анатомического сопоставления. Наиболее достоверным диагностическим методом

является обнаружение колоний микоплазм в посевах из пораженных органов.

Помимо легких, при микоплазмозе у детей могут поражаться и другие органы, в первую очередь почки, печень и ЦНС, что дает основание говорить о генерализованной форме заболевания.

В печени на фоне застойного полнокровия и расширения желчных капилляров отмечают дисконкомплексацию печеночных балок, дистрофические изменения гепатоцитов, пролиферативную реакцию звездчатых эндотелиоцитов. В гепатоцитах появляются мелкие вакуоли, не содержащие жира и гликогена; при иммунофлюоресцентном анализе, а также при окраске азуроэозином и по Шабадашу в цитоплазме гепатоцитов и звездчатых эндотелиоцитов выявляется антиген микоплазм в виде мелких включений.

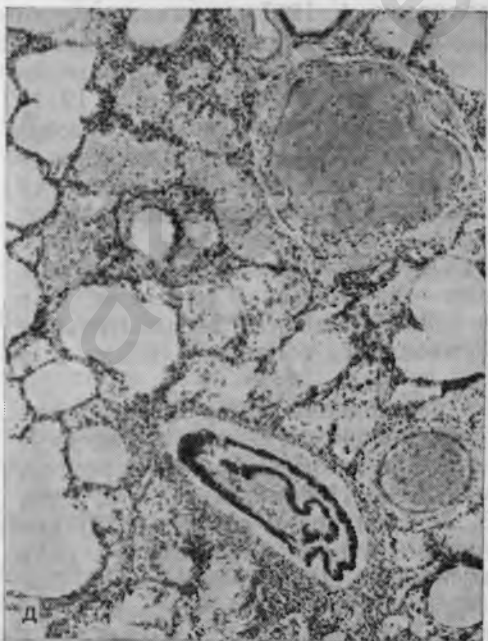
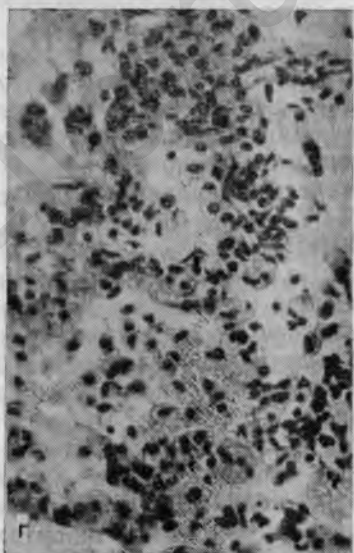
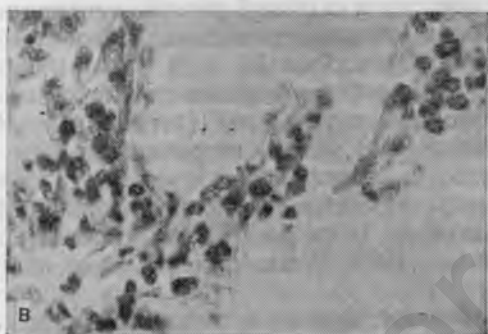
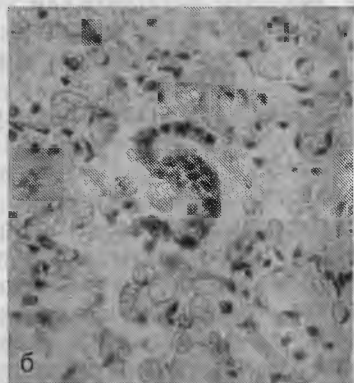
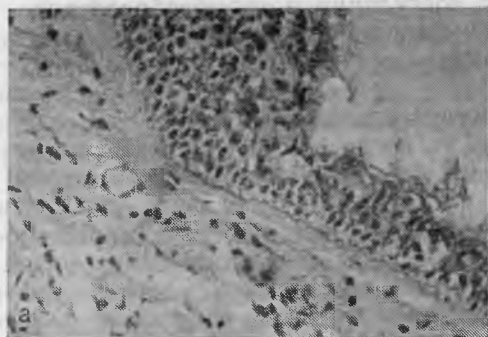
В почках поражается главным образом эпителий прямых канальцев. Развивающиеся в нем дистрофические изменения приводят к некрозу эпителия и его отторжению. В просвете канальцев накапливаются белковые массы, иногда появляются отдельные нейтрофильные лейкоциты, эритроциты. При длительном течении заболевания обнаруживается регенерация эпителия канальцев, в таких случаях он имеет уплощенный вид. Сосудистые петли клубочков набухшие, неравномерно полнокровные. Базальная мембрана капилляров клубочков несколько утолщена. Капсула клубочков заполнена небольшим количеством белковой жидкости, отдельными десквамированными клетками эпителия и эритроцитами. В некоторых случаях в эпителии тонких кишок отмечаются изменения, аналогичные обнаруживаемым в эпителии дыхательных путей [Валькович Э. И., 1979].

В ЦНС патологический процесс имеет очаговый характер и выявляется в различных отделах головного и спинного мозга [Савельева-Васильева Е. А., Цинзерлинг В. А., 1978]: нервные клетки дистрофичны, в цитоплазме и реже ядрах содержится значительное количество микоплазм, выявляемых при световой микроскопии и иммунофлюоресцентном исследовании. Отмечаются набухание и пролиферация эндотелия кровеносных сосудов, содержащих гемолизированную кровь. Обнаруживаются периваскулярные кровоизлияния.

Детальное изучение изменений сосудов при микоплазменной инфекции (естественной и экспериментальной) свидетельствует

183. МП-инфекция.

а — трахея: отек и дистрофические изменения эпителиального слоя; отек, незначительная диффузная клеточная инфильтрация субэпителиального слоя (окраска гематоксилином и эозином. $\times 360$); б — легкое; тромб в сосудах, кровоизлияние в просвет альвеол, десквамация эпителия бронха, очаговое утолщение межальвеолярных перегородок (окраска гематоксилином и эозином. $\times 60$); в — плазматические клетки различной степени зрелости в межальвеолярных перегородках легкого (реакция Брассе. $\times 360$); г — десквамация эпителия и разрушение стенки бронха (окраска гематоксилином и эозином. $\times 360$); д — очаг серозно-десквамативной пневмонии; окраска гематоксилином и эозином. $\times 360$); е — специфическое свечение антигена микоплазмы пневмонии в межальвеолярных перегородках и в просвете альвеол (прямой метод Кунса. $\times 960$).



о том, что внутрисосудистая коагуляция и тромбообразование, описываемые при различных инфекционных заболеваниях, могут быть вызваны также микоплазмами [Гусман Б. С., Безуглова Т. В., 1979].

Начало изучения роли уrogenитальных микоплазм в патологии человека относится к 1937 г., когда L. Dienes, G. Edd выделили *M. hominis* I из абсцесса большой железы преддверия (бартолиновой железы).

Уrogenитальные микоплазмы (*M. hominis* и *Ureaplasma urealyticum*) вызывают острые, хронические и бессимптомные формы заболевания. Последние очень опасны в аспекте перинатальной патологии, так как играют большую роль в распространении инфекции. К острым формам микоплазменной инфекции уrogenитального тракта относятся родовой сепсис, септические аборты и септицемия после гинекологических операций [Башмакова М. А. и др., 1972; Васильева В. И. и др., 1977; Caspi E. et al., 1976, и др.]. К хроническим формам заболевания относятся простатиты, негонококковые уретриты (неспецифические, небактериальные, негонорейные), часто встречающиеся у мужчин, циститы, пиелоститы, пиелонефриты, вагиниты, сальпингиты, воспаления и абсцессы яичников, сальника, большой железы преддверия [Цинзерлинг А. В. и др., 1974; Кобахидзе М. Т. и др., 1976; Perea E. et al., 1978; Welssenbacher E. et al., 1978, и др.].

Большую важность представляют данные о связи микоплазменной инфекции с осложненной беременностью, преждевременными родами, спонтанными абортами. С 1967 г. появились публикации об обнаружении *M. hominis* и Т-штаммов микоплазм в тканях плодного яйца при спонтанных абортах [Башмакова М. А., 1973; Jones D., 1967; Harwick H. et al., 1971]. М. А. Башмакова и соавт. при микробиологическом исследовании плодного яйца показали, что *M. hominis* выделяется в 10,6% случаев самопроизвольного выкидыша и не выделяется при искусственных абортах; инфицирование плода происходит в период до 20 нед беременности. По данным этих авторов, *M. hominis* чаще выделяется из мозга, легких, кишечника, оболочек плода и плаценты, реже — из селезенки и печени. При гистологическом исследовании обнаруживаются воспалительные изменения в легких, печени, миокарде, оболочках плода и в плаценте.

Имеются немногочисленные наблюдения обнаружения микоплазменного антигена у умерших новорожденных с врожденными пороками путем выявления его методом иммунофлюоресценции [Гусман Б. С., 1976; Гусман Б. С., Непомнящая Е. М., 1980; Вгау Р., Hackett T., 1976]. Е. А. Трепаков и соавт. (1978) выявили, что генитальные микоплазмы играют определенную роль в генезе развития врожденных пороков ЦНС у человека. О. Вое и соавт. (1973) выделили *M. hominis* из цереброспинальной жидкости новорожденных детей с гидроцефалией.

Инфицирование плода микоплазмами матери может произойти внутриутробно и при прохождении родовых путей. Внутриутробное инфицирование может произойти в результате восходящей инфекции из влагалища и шейки матки, гематогенно и при наличии инфекции в околоплодных водах через пищеварительный тракт и кожу плода.

А. В. Цинзерлинг и Г. А. Вуду (1986) при врожденном микоплазмозе наблюдали генерализованное поражение многих органов (легких, печени, почек, головного мозга, лимфоидной ткани). В указанных органах наблюдались характерные включения в паренхиматозных клетках, их вакуолизация вплоть до некроза, расстройства в микроциркуляторном русле, реактивные изменения в виде плазмноклеточной, лимфоидной и фагоцитарной пролиферации. Авторы считают, что врожденные пороки развития органов вполне вероятно связаны с внутриутробными микоплазмозами. В качестве возбудителя при внутриутробном микоплазмозе преобладает по материалам прозектур Ленинграда *M. pneumoniae* [Цинзерлинг А. В., Вуду Г. А., 1986].

Итак, при врожденном микоплазмозе плода и новорожденного, вызванном *M. pneumoniae* и *M. hominis*, выявляются морфологические изменения, аналогичные описанным у детей старшего возраста. Кроме того, обнаруживается статистически достоверное избыточное развитие периваскулярной соединительной ткани легких [Непомнящая Е. М., 1980], что может быть показателем перенесенной инфекции. В ткани легких, печени и почек ШИК-реакцией выявляется очень большое количество гранул антигена микоплазм, располагающихся внутри- и внеклеточно. Данные последнего времени допускают возможность тератогенного влияния микоплазм.

ГЛАВА 8

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Возбудитель менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*) — бобовидный диплококк, нередко располагающийся внутри лейкоцитов. В мазках из органов трупа микробы окрашиваются по Граму как положительно, так и отрицательно. Выделяются следующие варианты менингококковой инфекции [Покровский В. И. и пр., 1976].

I. Локализованные формы: 1) бессимптомное носительство; 2) острый назофарингит.

II. Генерализованные формы: 1) молниеносная менингококцемия; 2) типичная менингококцемия; 3) менингит и менингоэнцефалит; 4) редкие формы: эндокардит, артрит и полиартрит, хроническая менингококцемия.

Патогенез. Входными воротами менингококковой инфекции являются носоглотка, гортань, зев, куда микробы попадают с вдыхаемым воздухом (воздушно-капельная передача). В большинстве случаев пребывание возбудителя в носоглотке не сопровождается клиническими проявлениями (бессимптомное, «здоровое» носительство) [Покровский В. И., 1977]. В 10—15% носительства возникает менингококковый назофарингит.

Генерализация происходит у незначительного числа инфицированных — около 0,1—1% [Фаворова Л. И., 1971; Дранкин Д. И. и др., 1977]. Способствуют этому стрессовые влияния — охлаждение, психическая травма и т. д., а также респираторная вирусная инфекция [Цинзерлинг А. В. и др., 1975; Цинзерлинг В. А. и др., 1985]. Клиника заболевания развертывается уже через несколько часов.

Молниеносная менингококцемия (острейший менингококковый сепсис, молниеносная, фульминантная пурпура) характеризуется тяжелыми гемодинамическими и геморрагическими нарушениями. Считается, что в основе этих нарушений лежит эндотоксиновый шок, связанный с прямым воздействием токсинов менингококков на сосуды, преимущественно микроциркуляторного русла. Однако нам [Гуревич П. С., Попов Н. П., Барсуков В. С., Гуревич Е. П., 1974, 1975, 1978, 1979, 1983, а, б], а также В. Greenwood и соавт. (1973), М. Sotto и соавт. (1976) удалось в тромбах и в измененных стенках указанных сосудов показать наличие элементов патогенных иммунных комплексов. Кроме того, изменения лимфоидных органов при менингококцемии развиваются по типу вторичного иммунного ответа, возникающего в результате предшествовавшей сенсibilизации. Все это свидетельствует о большой роли в повреждении сосудов иммунопатологической реакции III типа по R. Coombs, P. Gell (1975) и позволяет рассматривать молниеносную менингококцемию, как молниеносную форму иммунокомплексной болезни [Гуревич П. С., 1983].

Результатом повреждения сосудов являются нарушение тонуса их стенки и диссеминированная внутрисосудистая коагуляция. Нарушение кровообращения сопровождается и усугубляется нарушениями гормональной регуляции тонуса сосудов. Клинически это выражается синдромом Уотерхауса — Фридриксена. Таким образом, с нашей точки зрения, молниеносная менингококцемия является проявлением патологии иммунных процессов и декомпенсации трех систем — кровообращения, свертывания крови, гормональной регуляции.

Типичная менингококцемия характеризуется меньшей выраженностью геморрагий, что связано с меньшей распространенностью микроангиопатий. Ведущими являются воспалительные изменения в головном мозге и его оболочках, миокарде и других органах.

Менингококковый менингит возникает при гематогенном проникновении менингококков в мозговые оболочки. В результате

адекватного общего иммунного ответа из крови они затем исчезают, но сохраняются в полости черепа. Таким образом, реакция макроорганизма является определяющей в развитии и течении всех форм менингококковой инфекции.

Менингококковый назофарингит. Патологический процесс охватывает заднюю стенку носоглотки и глотки, миндалины, иногда также полость носа, гортань, трахею и бронхи. Слизистая оболочка отечна и гиперемирована, на поверхности ее стекловидная слизь, имеется умеренная нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки и подлежащих слоев. Миндалины увеличены, фолликулы крупные с реактивными центрами. Много blast и плазматических клеток.

Молниеносная менингококцемия. Сосудистые изменения значительно выражены и широко распространены. Эндотелий мелких артерий и артериол набухший, сочный, выступает в просвет сосуда (рис. 184, а), местами отторгается. Ядра его нередко пикнотичны, располагаются частоколом. Стенки сосудов могут подвергнуться мукоидному набуханию или фибриноидному некрозу (рис. 184, б). Мелкие вены, капилляры и синусоиды паретически расширены. В них встречаются тромбы, состоящие из фибрина и мелкозернистой массы, а также лейкоцитов. Редко удается обнаружить менингококки. Тромбы располагаются пристеночно или obturруют весь просвет, часть из них не связана со стенкой (фибриноэмболия) (рис. 184, в). Иммунолюминесцентный метод позволяет выявить в составе тромбов и в стенках измененных сосудов (особенно почек, головного мозга и селезенки) элементы иммунных комплексов (рис. 184, г, д). В случае смерти в первые 12 ч заболевания наиболее интенсивные и распространенные изменения отмечаются в сосудах гортани, трахеи, надпочечников, почек, где особенно изменены сосуды клубочков, селезенки, лимфатических узлов, головного мозга, легких, печени (рис. 184, е).

В сердце кровоизлияния в эпи-, мио- и эндокард, иногда очень значительные, а также дистрофия и некроз мышечных волокон.

Мраморная сыпь на коже появляется рано в виде неправильной формы синюшных пятен различной величины. Микроскопически — застойное полнокровие и стаз. Кровоизлияния в кожу возникают несколько позже, но тоже в течение первых и вторых суток. Иногда они симметричны. Центральные участки их могут некротизироваться (рис. 185, а). После отделения некротической массы образуются язвы. Кровоизлияния имеются также в конъюнктиве, серозных и слизистых оболочках, клетчатке, мышцах, капсуле органов. В мозге, миокарде возможны крупные кровоизлияния (рис. 185, б, в, г). Кровотечения — носовые, желудочно-кишечные, генитальные — могут быть значительными. При отеке мозга его масса увеличивается на 10—30%. Вклинение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие при этом может быть очень значительным вплоть до развития их некроза.

В первые 5—12 ч миндалины и лимфатические узлы шеи увеличены, полнокровны, фолликулы большие, с крупными реактивными центрами. Выражена макрофагальная реакция. Иногда — кровоизлияния в фолликулы и окружающую ткань. Имеется значительный миелоз. В случае смерти через 12—24 ч такие изменения развиваются во всех лимфатических узлах. В случае смерти на 2—3-и сут развивается опустошение лимфатических узлов. Селезенка увеличена уже в первые сутки. Пульпа темно-красная, рыхлая. Фолликулы крупные, с большими реактивными центрами. Аналогичные изменения происходят в лимфоидном аппарате кишечника. Здесь часты кровоизлияния в фолликулы. В вилочковой железе картина 2—3-й фазы акцидентальной трансформации. В надпочечниках — тубулярная дегенерация, некрозы, отек, кровоизлияния. При развитии синдрома Уотерхауса — Фридериксена оба надпочечника увеличены в 2—3 раза, ткань их некротизирована, пропитана кровью (рис. 186). Изредка геморрагический некроз при синдроме Уотерхауса — Фридериксена может охватывать лишь часть надпочечника или один из них.

Воспалительные изменения при молниеносной менингококцемии отсутствуют у 36% умерших, а если имеются, то выражены слабо. Они заключаются в серозном менингите или серозном миокардите, иногда небольшой лейкоцитарной инфильтрации кожи, стенки желудка, кишечника или надпочечников. В печени дистрофические изменения, некроз отдельных клеток, пролиферация звездчатых эндотелиоцитов, нейтрофилов.

При молниеносной менингококцемии больные умирают в течение 1—2 сут, редко — позже. Непосредственными причинами смерти являются синдром Уотерхауса — Фридериксена (71%), отек мозга (22%), массивные кровоизлияния и некрозы миокарда (4%). острая почечная недостаточность (3%).

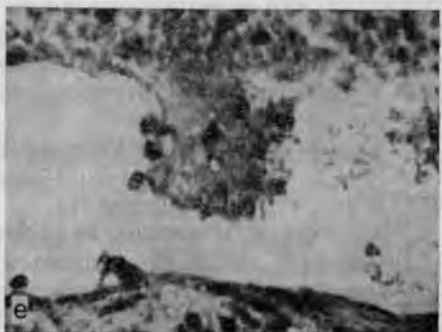
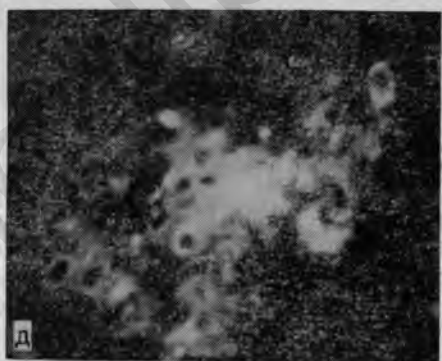
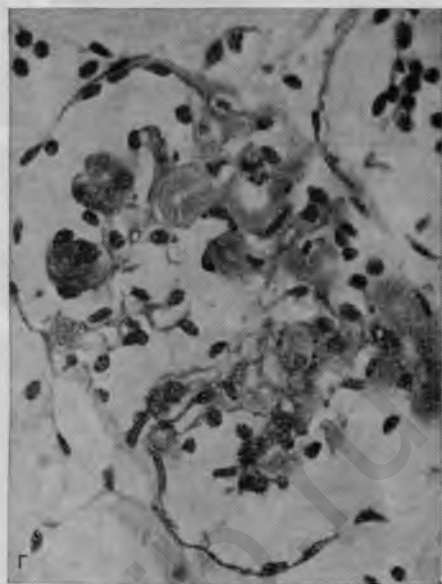
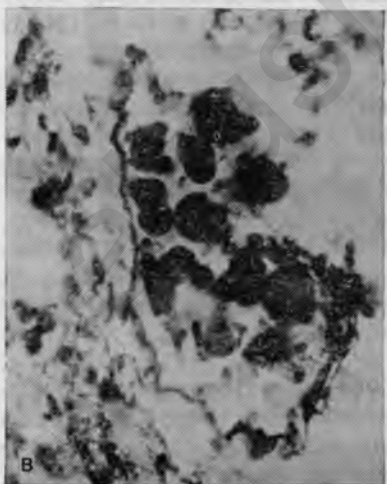
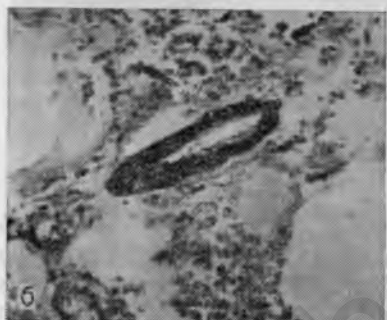
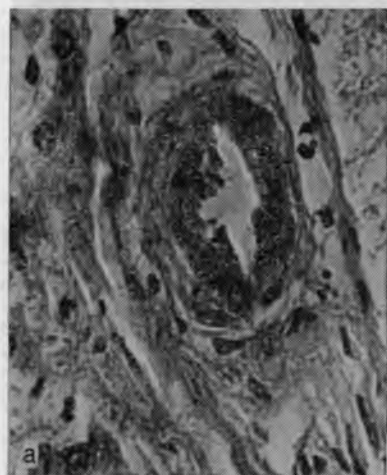
Менингококцемия типичная. Сосудистые изменения выражены гораздо слабее, чем при молниеносной менингококцемии. В микроциркуляторном русле наблюдаются лейкоцитарные тромбы. Кровоизлияния в кожу и другие органы единичные и мелкие.

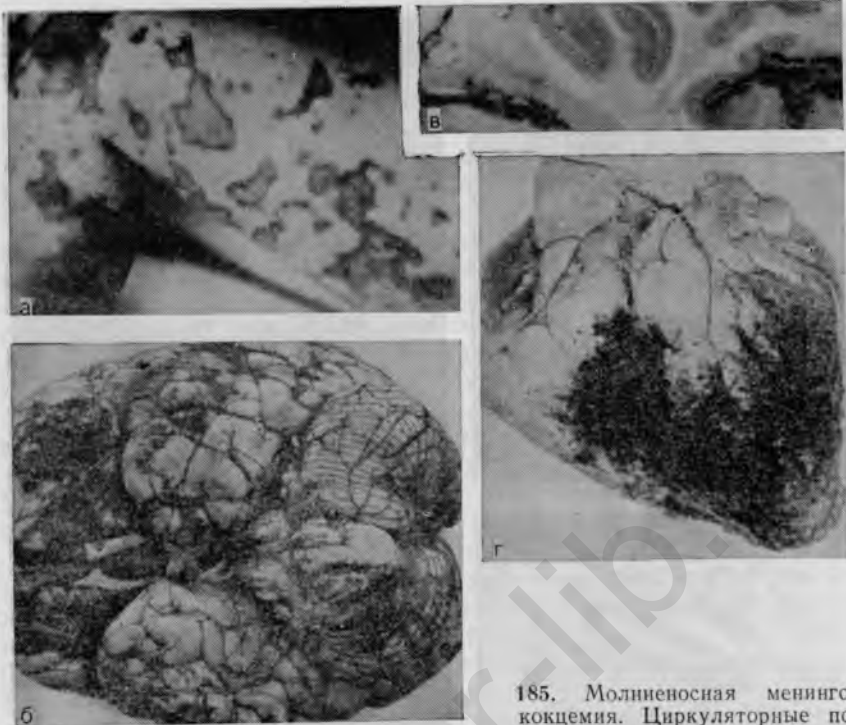
В сердце выраженные дистрофические изменения, некроз отдельных мышечных волокон, а также небольшая диффузная лейкоцитарная инфильтрация как реакция на некроз («паренхиматозный миокардит»).

В миндалинах, в лимфатических узлах и селезенке фолликулы умеренно увеличены, с реактивными центрами. Синусы рас-

184. Молниеносная менингококцемия. Поражение сосудов.

а — печень; пикноз и слущивание эндотелия, набухание субинтимальных слоев (ШИК-реакция. $\times 200$); б — легкое; фибриноидный некроз артерии, отек (окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$); в — легкое; фибринэмболы в вене (ШИК-реакция. $\times 280$); г — почка; пристеночные и обтурирующие тромбы капилляров клубочков (ШИК-реакция. $\times 250$); д — почка; иммунные комплексы в тромбах капилляров клубочков (препараты В. С. Барсукова) (метод Гольдвассера — Шепарда. $\times 200$); е — надпочечник; пристеночный тромб в синусоиде (окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$).





185. Молниеносная менингококцемия. Циркуляторные поражения.

а — кожа; кровоизлияния и некрозы; б — кровоизлияния в кору полушарий; в — кровоизлияния в кору полушарий (на разрезе); г — сердце; массивные кровоизлияния в эпикард.

ширены, содержат макрофаги и лимфоциты. В мягкотных шнурах плазматические клетки. Селезенка увеличена в 1,5—2 раза, сочная, с темно-вишневой пульпой, нередко септическая.

В надпочечниках дистрофические изменения, иногда мелкие некрозы клеток коры, снижено количество липидов.

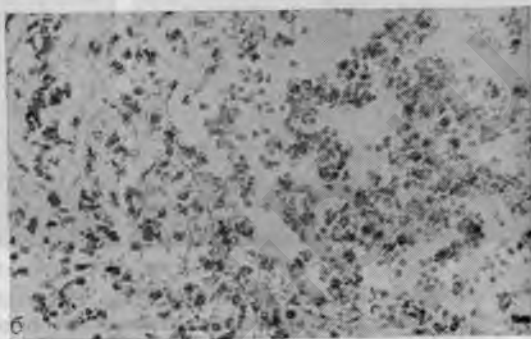
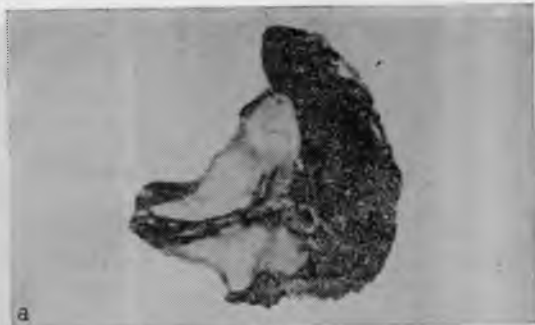
Воспалительные процессы обычно широко распространены. Менингит или менингоэнцефалит имеются во всех случаях (рис. 187). Они носят гнойный или фибринозно-гнойный характер. Типичными являются поражения мелких суставов конечностей в виде гнойных артритов, гнойный иридоциклит или увеит, гнойный перикардит.

Больные умирают в течение 2—7 сут болезни. Непосредственной причиной смерти при менингококцемии чаще является менингит (менингоэнцефалит).

Менингит и менингоэнцефалит без менингококцемии. Генерализованная микроангиопатия и проявления геморрагического диатеза отсутствуют, имеются только изменения сосудов мозговых оболочек и головного мозга [Ващенко М. А., Максимец В. Г., 1980]. Изменения в миндалинах и лимфатических узлах шеи носят характер обычной иммунной реакции, в остальных лим-

186. Молниеносная менингококцемия. Изменения надпочечника при синдроме Уотерхауса — Фридериксена.

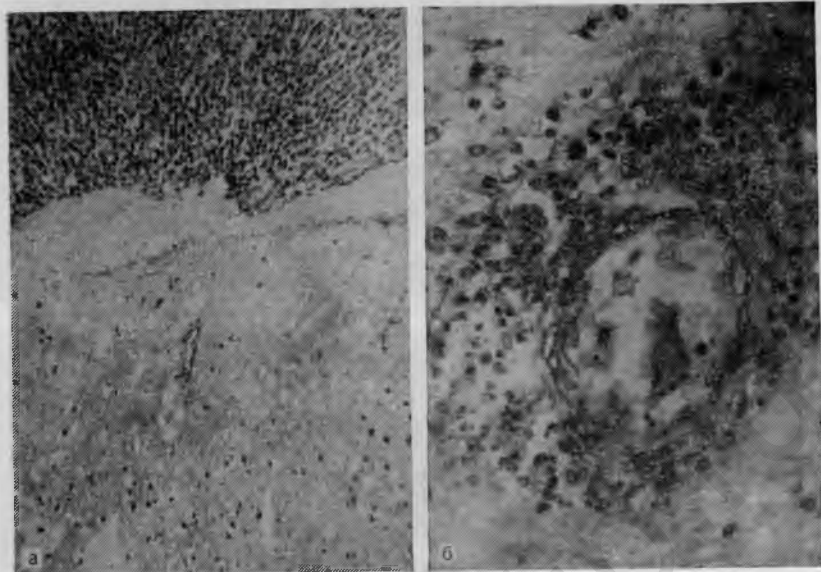
а — надпочечник, массивный геморрагический некроз (препарат Н. П. Попова); б — надпочечник; геморрагический некроз (окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$).



фоидных органах не выражены. Изменения эндокринных желез соответствуют фазе тревоги (по Г. Селье). Менингит наблюдается постоянно, энцефалит имеется у 64% умерших, эпендимит — у 73%. Морфология воспалительных изменений головного мозга и его оболочек детально описана М. А. Скворцовым (1946).

Хроническое течение менингококковой инфекции встречается очень редко у детей с измененной иммунологической реактивностью [Bloom D., 1965; Raumont J. et al., 1985]. Отмечаются макулопапулезная сепь, длительная лихорадка, поражения суставов [Sundal E. et al., 1977; Fam A. et al., 1979]. Диагноз подтверждается выделением менингококков.

Патоморфоз. В последние годы морфология и течение менингококковой инфекции отличаются рядом особенностей в сравнении с классическими описаниями М. А. Скворцова (1946). По материалам вскрытия участились случаи менингококцемии (9,2% от числа умерших, по данным М. А. Скворцова, и 87,8%, по нашим данным). В связи с этим увеличилась частота поражения внутренних органов — сердца, печени, почек и остаточных изменений в этих органах. Гораздо чаще стал отмечаться синдром Уотерхауса — Фридериксена. В то же время успехи терапии обусловили редкость смерти от менингита и редкость тяжелых остаточных неврологических явлений (водянки мозга, слепоты, глухоты и др.).



187. Изменения головного мозга при менингококковой инфекции.

а — гнойный менингит (окраска гематоксилином и эозином. $\times 56$); б — гнойный энцефалит; периваскулярная лейкоцитарная инфильтрация (окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$).

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ МЕНИНГИТЫ

Возбудителями гнойных менингитов, кроме менингококка, могут быть стафилококки, стрептококки, пневмококки, туберкулезные микобактерии, синегнойные, кишечные палочки, листерии, грибы, простейшие и некоторые другие. Возбудителями негнойных менингитов могут быть вирусы, риккетсии, а также бледные трепонемы. В 50—60% случаев [Pinana R. et al., 1984] выделить возбудитель от умерших не удастся, особенно при предшествовавшей активной терапии.

Различают **первичные** менингиты, возникшие без предшествовавшей общей инфекции, травмы или заболевания какого-либо органа, и **вторичные**. К первичным относятся менингококковый менингит и некоторые случаи пневмококковых и других менингитов у маленьких детей. К вторичным — отогенные, травматические, метапневмонические, туберкулезные и другие.

По механизму распространения инфекции выделяют гематогенные (метастатические) гнойные менингиты и контактные. Метастатический менингит возникает как проявление сепсиса или в результате гематогенного переноса из воспалительных очагов в легких (пневмония, бронхоэктатическая болезнь, абсцесс, плеврит), желчном пузыре или других органах. При контактном менингите инфекция проникает в полость черепа при воспалении соседних областей — среднего уха, придаточных по-

лостей носа, воспалительных процессов на лице, голове, в орбите, в области глотки, при травме черепа. Травма, особенно закрытая, может привести к менингиту не только непосредственно, но и через длительное время (месяцы и даже годы).

Клинически менингит сопровождается признаками повышения внутричерепного давления. Лишь изредка имеется синдром церебральной гипотензии с западением родничка, мышечной гипотонией, менингеальные симптомы отсутствуют. В отдельных случаях бактериальные менингиты принимают септическое течение, аналогичное менингококцемии.

Морфологические изменения, несмотря на разнообразие возбудителей, сходны. Воспаление локализуется в основном в мягкой и паутинной оболочках (лептоменингит). Поражение твердой оболочки имеется лишь иногда в виде небольших гнойных наложений и кровоизлияний (пахименингит). В той или иной степени воспаление распространяется также на черепные нервы и корешки спинномозговых нервов, на поверхностные отделы мозга вдоль периваскулярных пространств и иногда на эпендиму и сосудистые сплетения желудочков. Однако термин «менингоэнцефалит» применяется только для случаев выраженного поражения оболочек и вещества мозга.

Если экссудата немного, он образует в бороздах мозга вдоль вен тонкие полоски. При большом количестве экссудата он пропитывает оболочки сплошь, скапливаясь преимущественно на основании мозга (главным образом в цистернах) или на выпуклой поверхности полушарий, особенно в лобной и теменной областях. Объем и масса мозга увеличены вследствие отека. Это приводит к уплощению извилин, мозг дряблый, влажный. Возможно вклинение тех или иных образований мозга в естественные щели и отверстия, особенно в большое затылочное. При развитии эпендимита желудочки умеренно расширены, содержат мутную жидкость, эпендима тусклая, с мелкими кровоизлияниями. Сосудистые сплетения полнокровны. В спинномозговом канале экссудат располагается в основном на дорсальной стороне спинного мозга, в грудном или поясничном отделах.

В первые 2 сут отмечается серозное или серозно-гнойное воспаление, в последующем экссудат становится гнойным. Цвет гноя — беловатый, желтоватый или зеленоватый, сине-зеленый при инфекции синегнойной палочкой или др. Примесь фибрина или крови придает экссудату соответственно фибринозный или геморрагический характер. Сосуды резко расширены, иногда тромбированы, стенки их инфильтрированы лейкоцитами. В конце первой — начале второй недели в экссудате нарастает количество макрофагов и лимфоцитов, позже они преобладают.

Удаление экссудата происходит путем фагоцитоза макрофагами фибрина и некротизированных клеток. В других случаях экссудат подвергается организации. Репаративные процессы затягиваются на 2—4 нед и более. При рациональной терапии

наблюдается полная реституция, иногда с фиброзом оболочек. У 12—15% детей отмечаются остаточные явления в виде глухоты, снижения интеллекта, гидроцефалии [Della Giustina E. et al., 1984; Edwards M. et al., 1985]. Более значительны последствия при возникновении менингита у новорожденных, у которых коли- и стафилококковые менингиты дают до 50—55% органических остаточных процессов [Кипнис С. Л., 1979].

ДИФТЕРИЯ

Дифтерия (от греч. *diphthera* — кожица, пленка) — острое инфекционное заболевание, характеризующееся местным фибринозным воспалением преимущественно в зеве или в верхних дыхательных путях и общими изменениями, связанными с всасыванием из местного очага экзотоксина коринебактерий дифтерии.

Дифтерия вызывается палочкой, относящейся к коринебактериям (*Corynebacterium diphtheriae*); морфологически — это слегка изогнутая палочка с булавовидными утолщениями на концах. Микробы — факультативные анаэробы, грамположительные. Коринебактерии дифтерии делятся на токсические и нетоксические штаммы. Различают три типа токсических штаммов: *gravis*, *mitis*, *intermedius*. Тип *gravis* с более выраженными инвазивными свойствами, обычно высокотоксичный. Источник заражения дифтерией только больной человек или носитель. Раньше до применения вакцинации АКДС (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина) болели преимущественно дети 7—10 лет. Взрослые болели крайне редко. В связи с иммунизацией детей дифтерия наблюдается в настоящее время исключительно у детей старшего возраста и у взрослых [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1985].

Заражение осуществляется воздушно-капельным путем. Дифтерия по отношению к самому инфекту — местная инфекция. Гематогенного распространения коринебактерий дифтерии, как правило, не бывает. В качестве казуистики зарегистрированы отдельные наблюдения эндокардита — с обнаружением на клапанах палочки дифтерии [Скворцов М. А., 1960]. Все проявления болезни как местные, так и общие зависят исключительно от воздействия экзотоксина коринебактерий. Поэтому в условиях эксперимента можно воспроизвести всю картину болезни с помощью введения дифтерийного экзотоксина. Действие токсина заключается в разрушении ферментов окислительного цикла и подавлении катехоламинов с последующим накоплением серотонина в тканях. Серотонин сначала вызывает спазм сосудов с повышением артериального давления, а затем их парез со снижением артериального давления и повышением сосудистой проницаемости [Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В., 1984]. В первичном очаге наблюдается фибринозное воспаление, особенно характерное для дифтерии. Процесс начинается с некроза эпителия под влияни-

ем токсина. В микроциркуляторном русле — парез сосудов, с расширением их просвета, стазами, повышением проницаемости сосудистой стенки с пропотеванием фибриногена. При некрозе эпителия высвобождается тромбокиназа, что приводит к процессам свертывания фибриногена с образованием на некротической поверхности фибриновой пленки. Связь пленки фибрина с подлежащей тканью зависит от двух моментов — глубины некроза и структуры эпителия слизистой. В зависимости от этого возникает либо крупозный тип фибринозного воспаления с легко отделяющейся пленкой, либо — дифтеритический с плотно сидящей пленкой, при отторжении которой обнажается частично некротизированная кровоточащая подслизистая основа.

Локализуется местный процесс чаще в миндалинах, слизистой оболочке зева, глотки и верхних дыхательных путей. В период первой империалистической войны 1914 г. наблюдалась дифтерия раны. Во время Отечественной войны 1941 г. подобных случаев не зарегистрировано. Раньше наблюдались случаи дифтерии кожи у медицинского персонала при уходе за больными детьми (при трахеостомии и интубации). Дифтерия полости носа и половых органов встречалась и раньше редко.

Клинической особенностью дифтерии носа является выделение кровянистой слизи и эскориации в области кожи вокруг ноздрей. Дифтерия носа чаще встречается у детей первых лет жизни с распространением на гортань, кожу, слизистую среднего уха, конъюнктиву глаз. При этом присоединяется вторичная инфекция с развитием гнойного отита, лимфаденита, пневмонии [Тимофеев Г. А., Антипова Л. А., 1985].

Патогенез дифтерии зева и дифтерии дыхательных путей значительно отличаются друг от друга. По М. А. Скворцову (1960), это по существу две разные болезни. Объясняется сказанное тем, что многослойный плоский эпителий верхних отделов пищеварительного тракта очень компактный, клетки эпителия в нем, за исключением поверхностного слоя, связаны межклеточными мостиками, а сам слой эпителия прочно связан с подлежащей соединительной тканью. Поэтому и пленка здесь держится прочно, что обеспечивает всасывание токсина в лимфатические и кровеносные сосуды, которыми особенно богата ткань миндалин. Благодаря этому при дифтерии зева имеет место полный параллелизм между тяжестью местных изменений и общей интоксикацией. Распространенный дифтеритический процесс зева сопровождается общей тяжелой интоксикацией, катаральное воспаление — легкой общей интоксикацией.

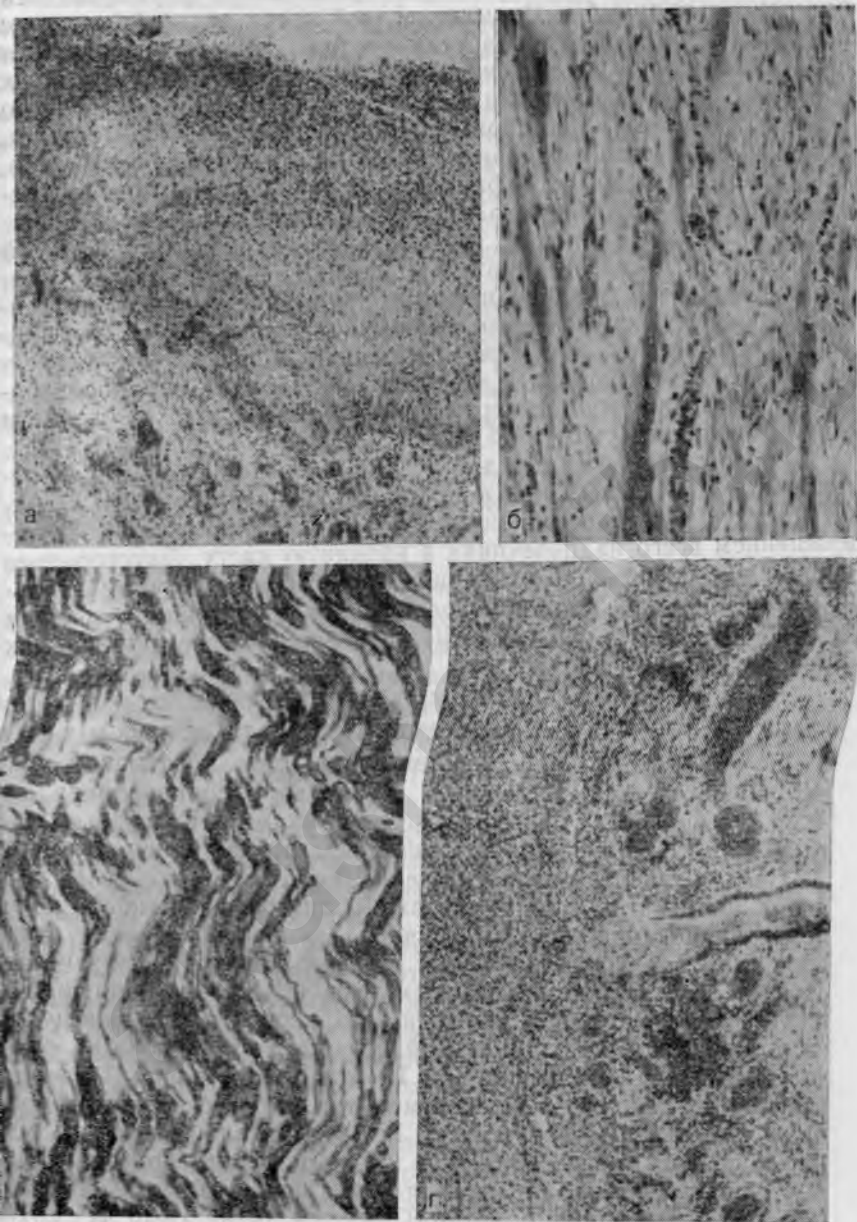
В дыхательных путях эпителий многорядный цилиндрический; клетки его слабо связаны между собой и с подлежащей базальной мембраной, легко слущиваются и поэтому пленка легко отходит от поверхности слизистой оболочки. Этому же способствует усиленная секреция слизи. Лишь в очень редких случаях, при глубоком некрозе в дыхательном тракте возможен дифтеритический характер воспаления. Следовательно, воспа-

ление в дыхательных путях, как правило, носит крупозный характер и не сопровождается всасыванием дифтерийного токсина. Однако следует иметь в виду, что слизистая оболочка надгортанника, голосовых связок, части отделов носа выстлана многослойным плоским эпителием и здесь может возникать дифтеритическое воспаление с плотно держащимися пленками и всасыванием токсина.

Клинически различают локализованную дифтерию зева (пленки в пределах миндалин), распространенную, токсическую, гипертоксическую и геморрагическую. М. А. Скворцов (1960) считал, что развитие гипертоксической и геморрагической форм дифтерии зева зависит от предшествующей сенсibilизации, причем местные изменения в зеве имеют характер реакции гиперчувствительности немедленного типа. Для токсической формы характерен отек шеи и верхней половины туловища с выраженным лимфаденитом шейных лимфатических узлов. Для геморрагической формы — пропитывание кровью фибриновых пленок, кровоизлияния в слизистые оболочки, внутренние органы, в оболочки мозга, иногда с кровотечением из носа, зева, желудка. Смерть при гипертоксической и геморрагической формах наступала в 1—3-и сутки от начала заболевания от явлений острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Патологическая анатомия дифтерии зева характеризуется увеличением, полнокровием миндалин с наличием пленок, распространяющихся на слизистую оболочку полости рта, мягкого неба, реже — пищевод и желудок. На слизистую оболочку щек процесс, как правило, не распространяется. Оттенок цвета пленок зависит от присоединения кровоизлияний. Пленки могут быть черноватые, грязно-серые или зеленоватые. Постепенно пленки путем гнойного расплавления растворяются и обнажается язва с чистым дном, которая постепенно эпителизуется (рис. 188, а). Процесс отторжения и растворения пленки растягивается до 2—7 дней [Скворцов М. А., 1960]. Присоединение вторичной инфекции (стафилококка или стрептококка) может углублять и затягивать процесс. В регионарных лимфатических узлах — резкое полнокровие, некрозы реактивных центров фолликулов с кариорексисом, кровоизлияния. Иногда (при тяжелых токсических формах) наблюдался токсический отек шеи и верхней половины грудной клетки. Экссудат при этом серозный, встречался коагуляционный некроз мышц шеи.

Особенно чувствительны к дифтерийному токсину системы: 1) сердечно-сосудистая; 2) адреналовая; 3) нервная; 4) выделительная. Прежде всего страдает миокард. Токсический миокардит развивается на 2—3-й неделе болезни. Макроскопически сердце увеличено, верхушка его закруглена, имеет место выраженная миогенная дилатация, сердце расплывается в виде мешка. На разрезе миокард пестрый (жировая дистрофия, некрозы, кровоизлияния, инфильтрация). Эндокард клапанов не поражается, страдает пристеночный эндокард, прилежащий



38. Дифтерия (препараты Л. Я. Покровской).

а — дифтерический тонзиллит при дифтерии зева (окраска гематоксилином и эозином, $\times 90$); б — кардиосклероз в исходе миокардита (окраска гематоксилином и эозином $\times 160$); в — паренхиматозный неврит n. vagi с очагами распада миелина (окраска по Кульчицкому, $\times 250$); г — крупозный трахеит при дифтерии дыхательных путей (окраска гематоксилином и эозином, $\times 90$).

к пораженным участкам миокарда. Здесь могут формироваться пристеночные тромбы. Отрываясь, они могут дать образование шаровидных тромбов в полостях сердца. Часто наблюдается образование тромбов в венозных сосудах, особенно мозговых оболочек. Микроскопически в миокарде сначала имеет место резкая гиперемия капиллярного русла, затем развиваются отек, экссудация и пролиферация местных тканевых элементов. В кардиомиоцитах дистрофические и некробиотические изменения вплоть до токсического миолиза, глыбчатого распада и жировых некрозов миокарда. Иногда преобладает альтеративный компонент, у детей нередко — продуктивно-экссудативный. Клеточные элементы обильно инфильтрируют интерстиций миокарда, преимущественно левого желудочка сердца. Среди них видны нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты. Миокардит завершается очаговым кардиосклерозом с регенераторной гипертрофией прилежащих к рубцам кардиомиоцитов (рис. 188, б).

В надпочечниках дистрофические и некротические изменения наблюдаются как в мозговом, так и в корковом слоях. Отмечается резкое полнокровие и кровоизлияния иногда с превращением всего надпочечника в кровавую кисту. Двустороннее поражение играет роль в механизме смерти. У экспериментальных животных при введении больших доз дифтерийного токсина кровоизлияния и некрозы в надпочечниках встречаются как правило.

Токсин оказывает преимущественное действие на периферические симпатические и парасимпатические ганглии и периферические нервы. ЦНС не поражается. В головном мозге наблюдаются лишь изменения, связанные с полнокровием, стазами, тромбозами, мелкими экстравазатами. Может быть картина острого набухания как непосредственная причина смерти.

Самые значительные изменения наблюдались в *g. stelatum* и в *g. podosum n. vagi*. Здесь видны дистрофия и гибель нейронов с пикнозом и лизисом их ядер. Из периферических нервов поражается в первую очередь шейный отдел симпатического ствола, IX и X пары черепных нервов (*n. glossopharyngei et n. vagi*) как следствие близости этих нервов к первичному воспалительному очагу. Эпинеурий отечный, полнокровный, встречаются очаги кровоизлияний. Имеет место распад миелина, реактивная пролиферация леммоцитов. Осевые цилиндры страдают в меньшей степени (рис. 188, в). Начало изменений в периферических нервах относится к 3—4-м суткам болезни. Паралич как следствие паренхиматозного неврита развивается раньше 2—3-й недели болезни [Скворцов М. А., 1960]. Из других нервов менее интенсивно поражаются диафрагмальный и чревнойый нервы, еще реже и менее интенсивно — нервы верхних конечностей. Паренхиматозный неврит затягивается до 2—2,5 мес.

Таким образом, сердечная деятельность страдает при дифтерии не только от поражения самого миокарда и сосудистой

системы, но и от поражения адреналовой системы, нервных ганглиев и нервов, иннервирующих сердце. Совокупность всех изменений приводит к развитию сердечной недостаточности либо в начальном периоде болезни — смерть от раннего паралича сердца (начало 2—3-й недели болезни), либо от позднего паралича сердца, зависящего в основном от паренхиматозного неврита преимущественно блуждающего нерва. При раннем параличе в миокарде ярко выраженный миокардит, пристеночный тромбоз, миогенная дилатация левого желудочка сердца. При позднем параличе в миокарде остаточные явления миокардита и фиброз, в п. vagi — явления демиелинизации (паренхиматозный неврит).

Со стороны выделительной системы типичным для действия токсина является поражение проксимального отдела тубулярного аппарата почек, как результат реабсорбции токсина нефротелием. В нефротелии — некротические и некробиотические изменения. Картина соответствует острой тубулопатии типа некротического нефроза.

Из других изменений может наблюдаться токсический гастрит от заглатывания токсина в виде резкой гиперемии и набухания слизистой оболочки желудка с точечными геморрагиями на ней.

В органах иммуногенеза — гиперплазия В-зависимых зон с токсическим кариорексисом в центрах фолликулов. Описаний изменений в вилочковой железе в доступной нам литературе мы не встретили. В классическом описании дифтерии зева М. А. Скворцовым они не указаны.

Дифтерия дыхательных путей встречалась преимущественно у детей в 1—5 лет. По данным Н. И. Нисевич (1951—1954 гг.), больные дифтерией дыхательных путей составляли 11—12% от общего числа заболевших дифтерией. Клинически характерны — осиплость голоса, вплоть до афонии, лающий кашель, симптомы затруднения вдоха. Раньше различали понятия истинный и ложный круп. В клиническом понимании под истинным крупом подразумевалось фибринозное воспаление гортани, вызванное коринебактерией дифтерии, под ложным — катаральное воспаление, обусловленное другими возбудителями. Теперь представление об истинном и ложном крупе оставлено. Под термином круп понимают воспаление гортани. Слово круп произошло от старинного шотландского глагола «to score» — говорить хрипло, каркать.

Патологоанатомически на слизистой оболочке гортани и верхней трети трахеи имеется образование фибринозных желтоватых пленок, выстилающих ее поверхность. Пленки легко отходят от слизистой оболочки вместе с некротизированным эпителием (рис. 188, г). Если фибринозное крупозное воспаление распространяется на разветвления бронхиального дерева вплоть до мелких бронхов, возникает картина так называемого нисходящего крупа. При дифтерии дыхательных путей очень часто

наблюдается присоединение вторичной инфекции, особенно в случаях, когда у больного развиваются явления асфиксии и приходится прибегать к интубации или трахеостомии. Асфиксия связана чаще не с механической закупоркой верхних дыхательных путей пленками, а с рефлекторным спазмом гортани, обусловленным воспалением. Стояние трахеотомической канюли и интубационной трубочки неизбежно приводит к образованию пролежней, которые наблюдаются уже через 48 ч после их стояния, при этом скорость образования пролежня непосредственно зависит от толщины фибринозной пленки и длительности стояния канюли и трубочки. Толстая фибринозная пленка, в силу своей упругости, предохраняет от образования пролежней. Пролежни, как правило, раньше осложнялись присоединением вторичной кокковой инфекции с развитием гнойного перихондрита гортани, медиастинита, флегмоны переднего средостения. В редких случаях пролежни сопровождались аррозией крупных артериальных стволов (*truncus brachiocephalicus*) и смертельным кровотечением. Очень частым осложнением дифтерии дыхательных путей и в настоящее время является присоединение двусторонней неспецифической пневмонии вирусно-бактериальной этиологии.

По данным патологоанатомических вскрытий 50% детей с дифтерией дыхательных путей умирало раньше от пневмонии, 25% — от асфиксии и 25% — от осложнений интубации и трахеостомии [Скворцов М. А., 1960].

В настоящее время летальные исходы встречаются как при дифтерии зева, так и при дифтерии верхних дыхательных путей очень редко. Так, по данным анализа летальности в ФРГ за 10 лет (с 1973 по 1983 г.), зарегистрировано 103 случая дифтерии, из них в 22% (4 детей) был летальный исход [Wachman K., 1984]. Смерть от дифтерии в настоящее время наблюдается в большинстве случаев при несвоевременно поставленном диагнозе, в чем немаловажное значение имеет недостаточная настороженность клиницистов в отношении возможности развития дифтерии как зева, так и дыхательных путей.

СКАРЛАТИНА

Скарлатина (от итальянского *scarlattina* — багровый, пурпурный) — одна из форм стрептококковой инфекции, характеризующейся острым течением, общими токсическими явлениями, распространенной типичной сыпью, воспалительными изменениями, преимущественно в зеве.

Большинство заболевших скарлатиной детей в возрасте до 16 лет (90% от всех заболеваний). Среди них чаще болеют дети от 3 до 7 лет. Дети первого года жизни болеют редко — 1—2% от общего числа больных скарлатиной.

Возбудитель скарлатины β -гемолитический стрептококк (*streptococcus haemolyticus*) группы А, в которой в настоящее

время выделено 80 разных сероваров [Тимофеева Г. А. и др., 1984]. Кроме скарлатины, стрептококк группы А вызывает у человека разнообразные заболевания — назофарингит, ангину, рожу, стрептодермию, флегмону, сепсис, также может наблюдаться бессимптомное носительство.

Стрептококк выделяет экзотоксины, обуславливающие интоксикацию. Основным является эритрогенный токсин Дика — токсин общего действия или токсин сыпи. Выделяют также токсины «частного приложения» — стрептолизин, лейкоцидин, энтеротоксин и ферменты — стрептокиназа, гиалуранидаза и др. Различные серовары стрептококка выделяют качественно однотипный экзотоксин, обладающий антигенными свойствами, к которому в организме вырабатывается стойкий антитоксический иммунитет. Токсины «частного приложения» эндотоксического происхождения имеют нуклепротеидный состав. Они и ферменты определяют агрессивность и инвазивность стрептококка и являются типоспецифичными.

Таким образом, антибактериальный иммунитет направлен только против определенного серовара стрептококка и поэтому он нестойкий. Лица, переболевшие скарлатиной, благодаря стойкости антитоксического иммунитета, приобретают иммунитет к ней, но могут заболеть другими формами стрептококковой инфекции. В последнее время из-за применения антибиотиков стойкий антитоксический иммунитет вырабатывается не всегда и поэтому участились случаи повторной скарлатины.

Патогенез скарлатины сложный и определяется тремя направлениями во взаимоотношениях микро- и макроорганизма: токсическим, аллергическим и септическим, разработанными в свое время А. А. Колтыпиным и его учениками. Заражение происходит преимущественно воздушно-капельным путем, возможна передача через предметы или через инфицированные продукты (главным образом молоко).

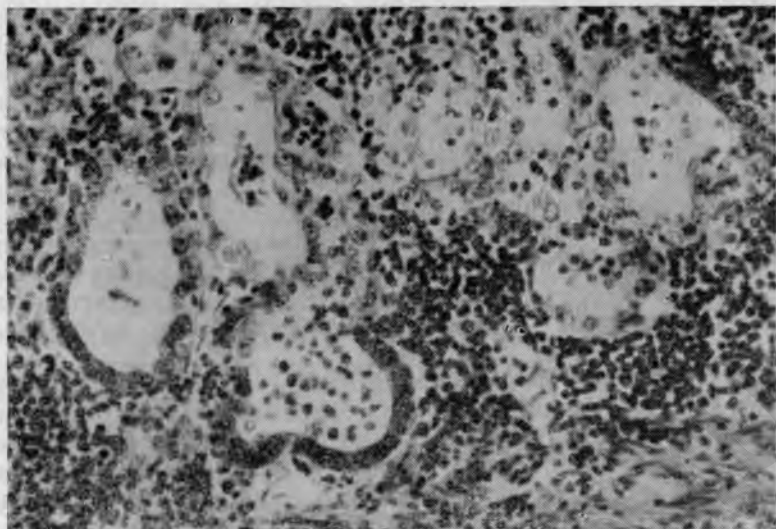
В месте первичной фиксации стрептококк вызывает воспалительный процесс, чаще в миндалинах (в 97%), реже на коже (1,6%), еще реже в легких (1%). До применения антибиотиков наблюдалась послеродовая скарлатина с первичным воспалением эндометрия. Первичная фиксация возбудителя с развитием воспаления и регионарным лимфаденитом получила название **первичного скарлатинозного комплекса** [Цинзерлинг В. Д., 1957]. Локализация первичного аффекта вне зева получила название **экстрабуккальной скарлатины**. Всасывание токсина из первичного аффекта сопровождается общими явлениями токсикоза и появлением типичной скарлатинозной сыпи в первые дни болезни.

Благодаря образованию антитоксических антител токсические явления к концу первой и началу второй недели гаснут и уступают место аллергическим проявлениям, так называемой второй скарлатине, так как распространение стрептококка из первичного аффекта по лимфатическим путям приводит к про-

чикновению распадающихся микробных тел в кровь, что вызывает аллергизацию организма белковыми компонентами микробных тел. Инфекционная аллергия клинически проявляется на 2-й или 3-й неделе болезни. Аллергизация сопровождается повышением проницаемости барьерных тканей, изменениями со стороны иммунного статуса организма, что может создавать благоприятные условия для генерализации процесса и развития септической формы скарлатины [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1985].

В первый период болезни макроскопически в зеве и в миндалинах отмечается резкое полнокровие (пылающий зев), распространяющееся на слизистую оболочку полости рта, языка (малиновый язык), глотку, пищевод, реже желудок. Вскоре на поверхности и в глубине ткани миндалины появляются тусклые, сероватые очаги некроза — типичная некротическая ангина. Микроскопически воспаление в области первичного аффекта имеет преимущественно альтеративный характер. Процесс начинается в криптах миндалин с гибели и слущивания эпителия и постепенного углубления некротического процесса в паренхиму органа, причем некротическим изменениям предшествует скопление стрептококка в тканях. Если процесс не углубляется, то на границе со здоровой тканью появляется отграничивающий массивный инфильтрат, состоящий преимущественно из незрелых клеток миелоидного ряда. В окружающей ткани отек и фибринозный выпот. Можно констатировать внедрение стрептококка в лимфатические и кровеносные сосуды. В слизистой пищевода и желудка — энантема, поверхностные некрозы с последующим изъязвлением. Глубоких язв никогда не наблюдалось. Поражение желудка встречается, по данным М. А. Скворцова, в 3—4% от всех вскрытий. Очень редко встречались случаи флегмоны желудка со смертельным исходом. Нами в 1986 г. консультирован случай токсико-септической формы скарлатины у девочки 1 года 8 мес, не леченной своевременно антибиотиками, так как диагноз скарлатины не был поставлен в клинике. Ребенок умер от флегмоны желудка (рис. 189).

В регионарных лимфатических узлах такие же изменения — некроз, отек, фибринозный выпот и миелоидная метаплазия. Скарлатинозная сыпь, как проявление токсемии, не представляет собой ничего типичного в противоположность ее клинической картине — расположению на сгибательных поверхностях кожи конечностей, на боковых поверхностях туловища, отсутствию в области носогубного треугольника на лице. Сыпь имеет при этом мелкоочаговый характер на фоне выраженной гиперемии. Микроскопически обнаруживаются мелкие очажки гиперемии с наличием периваскулярной инфильтрации и умеренного отека дермы. Эпидермис соответственно очажкам гиперемии пропитывается экссудатом и в нем возникают явления паракератоза — незавершенного патологического ороговения, при котором между ороговевшими клетками сохраняется прочная связь. Поэтому



189. Флегмона желудка при токсико-септической форме скарлатины у девочки в возрасте 1 года 8 мес.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$.

в дальнейшем отторжение рогового слоя идет не мелкими чешуйками, а крупными пластинками, особенно там, где роговой слой и в норме достаточно толстый (например, на ладонях) — так называемое пластинчатое шелушение, типичное для исхода скарлатинозной сыпи. Следует иметь в виду, что скарлатина может быть без сыпи (атипичная форма), однако без первичного аффекта (без ангины) диагноз скарлатины весьма сомнителен.

Во внутренних органах (в почках, миокарде, печени) дистрофические изменения и интерстициальные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью эозинофильных миелоцитов, особенно типичных для скарлатины. В органах иммуногенеза (в селезенке, лимфатических узлах, лимфатическом аппарате кишечника) гиперплазия В-зон (реактивных центров фолликулов) с плазматизацией и миелоидной метаплазией. В вилочковой железе разная степень акцидентальной трансформации в зависимости от длительности и тяжести течения болезни. В головном мозге и вегетативных ганглиях — расстройства кровообращения и дистрофические изменения нейронов.

До применения антибиотиков можно было различать по патологоанатомическим данным три основные формы скарлатины: токсическую, септическую и смешанную токсико-септическую [Скворцов М. А., 1960]. При **токсической форме** характерным является, кроме сыпи, которая на трупе бывает недостаточно четко выражена из-за отсутствия гиперемии, особенно резкий

катар слизистой зева, глотки и пищевода. Слизистые оболочки темно-красные с цианотичным оттенком, тусклые. Миндалины умеренно увеличены, такого же вида, как и слизистая оболочка зева, полнокровные, сочные, без некрозов. Микроскопически в них определяются в большем или меньшем количестве миелоидные клетки, отек, полнокровие. В селезенке может наблюдаться гиперплазия фолликулов с кариорексисом в реактивных центрах, из-за чего фолликулы могут выявляться макроскопически в виде серовато-беловатых точек на фоне полнокровной пульпы. По остальным органам — нарушения кровообращения преимущественно в микроциркуляторном русле и дистрофические изменения паренхимы — жировая дистрофия печени, почек, реже миокарда.

При **септической форме скарлатины** — миндалины увеличены значительно, с наличием глубоких некротических очагов желтовато-серого цвета или беловатых на разрезе. Регионарные лимфатические узлы с очагами некроза и лейкоцитарной инфильтрацией вплоть до развития гнойного лимфаденита. Селезенка увеличена в 3—5 раз с резко выраженным миелозом пульпы — типичная септическая селезенка. По остальным органам — межтканевая септическая инфильтрация миелоидными клетками с примесью эозинофильных лейкоцитов, типичных для скарлатины. Если смерть не наступила в первую неделю болезни, отмечается увеличение и углубление зоны некроза в зеве, в ткани миндалин, в лимфатических узлах шеи с переходом процесса на окружающие мягкие ткани, гнойным расплавлением некротизированных участков и образованием гнойного лимфаденита, заглоточных абсцессов, флегмоны шеи, чреватой аррозией крупных артериальных сосудов и смертельным кровотечением. Преобладание некротических процессов над гнойным расплавлением тканей вызывает образование так называемой твердой флегмоны шеи. Возможно развитие некротических средних отитов с переходом воспаления на костную ткань височной кости, твердую мозговую оболочку, венозные синусы и возникновением гнойного лептоменингита.

При **токсико-септической форме** наблюдаются изменения смешанного типа, характерные для токсической и септической форм скарлатины.

Второй период скарлатины трудно предвидеть, так как он наступает независимо от тяжести течения первого и проявляется в течение 3—5-й недели болезни. Начинается второй период с умеренной катаральной ангины, могут быть аллергические сыпи. Самым важным из осложнений второго периода скарлатины является присоединение острого или хронического постстрептококкового гломерулонефрита, с возможным исходом в нефросклероз.

Могут наблюдаться васкулиты, серозные отиты, бородавчатый эндокардит, реже — фибриноиды интимы крупных артерий с исходом в склероз. По современным данным Г. А. Тимофеевой

и соавт. (1986), при соответствующем лечении 363 больных скарлатиной детей за период с 1976 по 1983 гг. только у 3 детей наблюдался острый гломерулонефрит и у 2 — клинические явления миокардита, причем они встретились только у детей старшего возраста на 19—21-й день болезни.

Заболеваемость скарлатиной в настоящее время значительно снизилась. Смертность от скарлатины фактически равна нулю в связи с лечением антибиотиками. Однако за последние годы появились единичные наблюдения смертельных случаев от токсико-септической и септической скарлатины, что должно настоятельно в отношении своевременной ее диагностики и лечения. Особенно неблагоприятно протекает скарлатина на фоне перенесенной или переносимой ОРВИ, когда имеет место смешанная вирусно-бактериальная инфекция [Тимофеева Г. А. и др., 1980].

КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Острые кишечные инфекции широко распространены среди детей всех возрастных групп и занимают значительное место в структуре детской смертности некоторых регионов страны. Восприимчивость к определенным видам кишечной инфекции у детей различных возрастных групп неодинакова. Новорожденные и дети первого года жизни чрезвычайно восприимчивы к возбудителям коли-инфекции и сальмонеллезам, дети более старшего возраста чаще болеют дизентерией. Для новорожденных, особенно недоношенных, характерно развитие заболевания при воздействии слабо- или условно-патогенной флоры.

Кишечные инфекции разной этиологии могут иметь сходный патогенез (воздействие токсинов, сенсибилизация организма, нарушение обменных процессов) и похожие клинические проявления — кишечный синдром, эксикоз, токсикоз [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1985].

В последние годы в течении кишечной инфекции у детей отмечают ряд особенностей: рост спорадических случаев заболевания, снижение вспышек, преимущественно пищевой характер заражения, увеличение числа стертых затянувшихся форм с задержкой репаративных процессов и с длительным бактерионосительством, увеличение числа смешанных инфекций, которые меняют типичное течение процесса, вызывают рецидивы. Наблюдается возникновение внутрибольничных вспышек, вызванных «госпитальными» штаммами микробов, устойчивых к антибиотикам [Носов С. Д., 1978]. В настоящее время известно, что всем инфекционным возбудителям свойственна широкая изменчивость в процессе приспособления к внешним условиям среды и при взаимодействии с макроорганизмом. Согласно новейшим представлениям эпидемиологические волны заболеваний имеют взаимосвязь с иммунным состоянием населения и явлением изменчивости микроорганизмов.

В патогенезе кишечных инфекций имеют значение как факторы местной и общей иммунной защиты (состояние Т- и В-лимфоцитов, макрофагальной системы), так и факторы неспецифической защиты, способствующие уничтожению и выведению чужеродных антигенов. К ним относятся: микрофлора кишечника, кислотность желудочного сока, перистальтика кишок, секреция ферментов и слизи, состояние эпителиального покрова.

Большое значение в местной защите от возбудителей кишечных инфекций в настоящее время придают секреторной фракции IgA (SIgA), вырабатывающегося в слизистой оболочке кишечника [Хазенсон Л. Б., Чайка Н. А., 1987].

Дизентерия

Бактериальная дизентерия вызывается группой родственных возбудителей из рода шигелл. Известны более 50 разновидностей возбудителей. Шигеллы обладают широким диапазоном изменчивости биохимических, антигенных, иммунологических свойств. Наиболее важное клиническое и эпидемиологическое значение имеют дизентерийные микробы Григорьева — Шига, Флекснера, Штутцера — Шмитца, Зонне. Все возбудители дизентерии, кроме шигеллы Григорьева — Шига, выделяют эндотоксин, последняя выделяет экзотоксин. Установлено, что высоковирулентные шигеллы обладают способностью к синтезу энтеротоксина, нарушающего водно-минеральный и другие виды обмена в клетке.

Особенностью этиологической структуры в настоящее время является преимущественная циркуляция дизентерийных микробов Зонне, различных серологических типов. Эти микробы по сравнению с другими возбудителями дизентерии обладают меньшей вирулентностью, но большей лекарственной устойчивостью и повышенной выживаемостью во внешней среде. Пути заражения: пищевой, водный, контактно-бытовой. Источник заражения — человек.

В патогенезе дизентерии большое значение имеет токсемия — действие токсинов на нервную систему (центральную и периферическую) и на стенки сосудов.

В настоящее время общепризнано, что местом инвазии и размножения микробов является эпителий слизистой оболочки кишки [Войно-Ясенецкий М. В., 1981]. Электронно-микроскопическими исследованиями установлено, что при наличии шигелл в энтероцитах отмечаются выраженные ультраструктурные изменения в клетке вплоть до полной ее деструкции (рис. 190). В межклеточных пространствах шигеллы захватываются макрофагами. В слизистой оболочке уже с 4-го дня заболевания возникает местная иммунологическая реакция с увеличением числа активированных лимфоцитов и плазматических клеток [Блюгер А. Ф. и др., 1980]. Шигеллы проникают в стенку кишки, откуда токсины всасываются в кровь. Местные изменения воз-

190. Дизентерия. Ультраструктурные изменения эпителия кишки (по В. В. Серову, В. С. Паукову, 1975).

Дистрофия эпителия (Эп) кишечных ворсинок; уменьшение высоты клеток; набухание митохондрий (М), исчезновение микроворсинок; базальная мембрана (БМ) разрыхлена; отек инверстция, инфильтрация его лейкоцитами (СЛ). $\times 2000$.



никают преимущественно в толстом кишечнике, в редких случаях поражается также и тонкий кишечник.

Клинически преобладают легкие, атипичные формы (стертая, диспепсическая — преимущественно у детей первого года жизни).

Дизентерия Зонне протекает в настоящее время с кратковременными и слабо выраженными кишечными симптомами и нерезким инфекционным токсикозом. У детей первого года жизни имеется тенденция к затяжному течению и замедленной репарации [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1985].

Классическая патологоанатомическая картина дизентерии дана в работах М. А. Скворцова (1946). Тяжелые формы дизентерии протекают в виде фибринозного воспаления толстой кишки, крупозного или дифтеритического типа. Возникают некрозы слизистой оболочки, проникающие на различную глубину, образуются фибриновые пленки. Отторжение пленок и некротических тканей сопровождается изъязвлением слизистой оболочки. Характерное для дизентерии токсическое повреждение интрамуральных нервных ганглиев проявляется в дистрофических изменениях, некробиозе или полной деструкции нервных клеток и нервных волокон с пролиферацией лимфоцитов. В результате повреждения нервно-мышечного аппарата на фоне нарушенной проницаемости стенки сосудов с отеком, кровоизлияниями, возникает синдром спастического колита с явлениями выраженного спазма мышц толстой кишки. Заживление язв происходит путем разрастания в дне их грануляционной ткани и восстановления эпителия. Восстановление нервно-мышечного аппарата — медленное. Менее тяжелые формы, которые в настоящее время преобладают в патологоанатомической карти-

не, имеют характер катарального, катарально-фолликулярного или фолликулярно-язвенного колита, реже энтероколита.

Прижизненное исследование слизистой оболочки толстой кишки выявляет значительные сосудистые расстройства, нарастающую дистрофию в энтероцитах до некроза, образования эрозий и язв, гиперсекрецию слизи, постепенно возрастающую лейкоцитарную и лимфоплазмноклеточную инфильтрацию, как проявление иммуноморфологической реакции. При тенденции к хроническому течению лимфоплазмноклеточная реакция длительно сохраняется, повышается количество фибробластов и гистиоцитов, отмечается разрастание соединительной ткани.

Общие изменения при дизентерии имеют неспецифический характер. Циркуляция токсинов в крови вызывает инфекционный токсикоз с поражением главным образом печени, почек, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. Возникают дистрофические процессы и мелкие некрозы в печени, почках. В тонком кишечнике снижается активность ферментов в слизистой оболочке. В регионарных лимфатических узлах отмечается гиперплазия лимфоидной ткани, выраженная в различной степени. Ослабление иммунитета способствует присоединению вторичной инфекции. В случаях присоединения вторичной инфекции (ОРВИ, стафилококк, сальмонеллы, коли-инфекция, реже грибы рода Кандида, протей) процесс приобретает характер гнойно-некротического воспаления с глубоким поражением стенки кишок, образованием язв. При затянувшейся дизентерии наблюдаются вяло гранулирующие язвы и полипообразные разрастания слизистой оболочки — хронический язвенный колит. Язвенный процесс в очень редких случаях может осложняться перфорацией стенки кишок, развитием перитонита, парапроктита, кишечного кровотечения, рубцового стеноза.

На фоне изменений реактивности и нарушения обмена веществ возникают внекишечные осложнения — пневмония, отит, пиелонефрит, редко серозные артриты. У детей раннего возраста легко возникает нарушение межклеточного обмена веществ с накоплением токсических продуктов катаболизма и развитием вторичного токсикоза. Тяжесть клинического течения при этом может не соответствовать нерезко выраженному катаральному воспалению в кишечнике.

Сальмонеллезы

Сальмонеллезы объединяют группу острых кишечных заболеваний, вызываемых разнообразными видами сальмонелл. Классификация сальмонелл на группы (А, В, С, D, Е и др.) и серовары основана на особенностях антигенной структуры микроба. Антиген «О» определяет группу сальмонелл, антиген «Н» — серовары. Число выделяемых сероваров все время возрастает. Насчитывается уже более 2000 сероваров сальмонеллезных бактерий.

В разные годы и в разных местностях преобладают различные серовары сальмонелл. Строгую зависимость между видом сероваров и клиническими формами заболевания не отмечают. У детей при заболевании часто выделяют сальмонеллы группы В и С.

Сальмонеллы широко распространены в природе, устойчивы к разнообразным воздействиям внешней среды. Заболевание протекает в виде вспышек и спорадических случаев. В последние годы отмечается рост заболеваемости во всех возрастных группах, особенно у детей первого года жизни [Носов С. Д., 1978]. Источники заражения — различные животные, насекомые, больной человек и бактерионоситель. Бактерионосительство может быть длительным. Основной путь заражения — пищевой и контактно-бытовой. Отмечаются случаи заражения через плаценту и пупочную ранку. Наблюдаются внутрибольничные заболевания сальмонеллезом как «госпитальная» инфекция. Сальмонеллезом болеют дети со сниженной резистентностью или при инфицировании массивными дозами микробов. Наиболее чувствительны к сальмонеллезной инфекции новорожденные и дети младшего возраста в связи с незрелостью их иммунной и ферментных систем, несформировавшейся нормальной микрофлорой кишечника. Предрасполагающими факторами являются: пониженная кислотность желудка, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, дисбактериоз, гиповитаминозы.

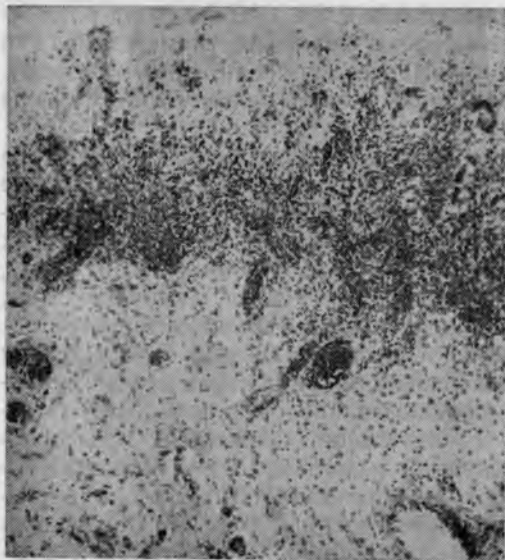
На современном этапе в патологии человека наибольшее значение приобрели *S. typhi murium*, *S. heidelberg*, *S. enteritidis* и некоторые другие. Доминируют 10—12 сероваров.

Местом первичной репликации является тонкая кишка. Сальмонеллы вначале прикрепляются к поверхности эпителия, затем проникают через неповрежденные энтероциты в собственный слой слизистой оболочки, поселяясь и размножаясь в макрофагах солитарных, групповых фолликул и в фолликулах мезентериальных лимфатических узлов [Войно-Ясенецкий М. В., 1981].

Патогенез сальмонеллезного заболевания сложен и до конца не выяснен. Полагают, что токсикогенностью обладают не только эндо- и экзотоксины, но также продукты метаболизма бактерий и их ферменты [Блюгер А. Ф. и др., 1980].

Действие токсина вызывает поражение нервно-сосудистого аппарата кишки. Возникает гемодинамические расстройства, нарушение синтеза ферментов, повышение проницаемости клеточных мембран. Развивается местное воспаление. Возникает специфический иммунологический ответ в результате контакта макрофагальных клеточных элементов с Т-лимфоцитами. Однако в случае недостаточной иммунной реакции развивается генерализация процесса. Бактериemia при сальмонеллезе является характерной. Сальмонеллы могут длительно существовать и размножаться в макрофагах кишечника и других органах.

Клинические проявления многообразны. Заболевание может протекать с симптомами гастрита, гастроэнтерита, энтерита,



191.

Сальмонеллез, острый гастроэнтерит, некроз и кровоизлияния в слизистой оболочке; отек подслизистого слоя, инфильтрация лейкоцитами.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$.

гастроэнтероколита или энтероколита. У детей раннего возраста чаще развивается септическая форма.

По морфологической картине выделяют интестинальную форму (токсическую), брюшнотифозную, дизентериеподобную и септическую.

При **интестинальной форме** (пищевое заражение) в основе — острый и острейший гастроэнтерит, реже гастроэнтероколит. Отмечаются резкое полнокровие, отек, кровоизлияния, тромбоз мелких сосудов в стенке желудка и кишок, поверхностный некроз слизистой оболочки (рис. 191). В слизистой оболочке, в подслизистой основе — инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, гистиоцитами, плазматическими клетками. Могут возникать единичные лимфогистиоцитарные гранулемы в подслизистой основе кишки, в селезенке, печени, легких. Лимфатический аппарат кишечника, мезентериальные лимфатические узлы, селезенка гиперплазированы, в паренхиматозных органах — дистрофические изменения.

Возможно холероподобное течение интестинальных форм, при которых происходит паретическое расширение просвета кишок обильное накопление водянистого содержимого со слизью и резкое обезвоживание организма из-за рвоты и поноса.

В случаях изолированного поражения толстого кишечника возникает сходство с дизентерийным колитом — **дизентериеподобные формы**. Дифференциальный диагноз с дизентерией чрезвычайно труден.

Для **брюшнотифозной формы** (паратиф А и В) характерны изменения, сходные с изменениями при брюшном тифе, но менее выраженные.

При **септической форме** возникают гнойные очаги в различных органах: костях, суставах, печени, в мягких мозговых оболочках (чаще у детей раннего возраста). У новорожденных и грудных детей возможно возникновение единственного очага (пневмония, менингит) без изменения в кишечнике, но с гиперплазией фолликулярного аппарата мезентериальных лимфатических узлов и селезенки. Повреждение сосудистой стенки кишок фиксированными иммунными комплексами может способствовать массивному прорыву инфекта в кровоток и развитию токсико-инфекционного шока [Иванова Л. П. и др., 1985].

Характерной особенностью сальмонеллеза является наложение ее на другие инфекции с утяжелением клинической картины и морфологических изменений. Летальный исход наблюдается чаще у новорожденных и у детей первых месяцев жизни с неблагоприятным преморбидным фоном и при септических формах.

Брюшной тиф

Возбудитель — брюшнотифозная палочка (*Salmonella typhi abdominalis*). Брюшной тиф — антропонозная инфекция. У детей, особенно раннего возраста, наблюдается редко. Путь заражения — алиментарный. Большое значение имеет длительное бактерионосительство с измененными L-формами возбудителя, которые могут реверсировать в типичную культуру.

Место внедрения брюшнотифозных бактерий — тонкий кишечник. Бактерии проникают через энтероциты, локализуются и размножаются в лимфатическом аппарате кишечника, в мезентериальных и забрюшинных лимфатических узлах. Через лимфатические пути возбудитель поступает в кровь. Развивается бактериемия и токсемия. Микробы оседают главным образом в селезенке, печени, костном мозге, легких, мозговых оболочках, коже. Эндотоксин возбудителя обладает тропностью к нервной ткани, поражает центральную и вегетативную нервную систему. В результате развиваются местные и общие явления. Выделение циркулирующих в крови микробов при брюшном тифе происходит с экскретами: потом, слюной, мочой, грудным молоком и большое количество выделяется через желчь, где микробы длительно сохраняются. При поступлении микробов из желчи в просвет кишок, часть их выделяется во внешнюю среду, часть микробов снова внедряется в лимфатический аппарат и вызывает свежие изменения.

Современному брюшному тифу свойственна тенденция к вялому течению с обострениями и поздними рецидивами. Реакция Видаля часто отрицательная ввиду снижения антигенных свойств и вирулентности возбудителя и более слабой способности вырабатывать антитела. У детей раннего возраста клиническая картина нетипична, наблюдается острое начало, выраженный токсикоз, диспепсические явления, часто отсутствует розеолезная

Сыпь, но значительно увеличена печень и селезенка. У матерей, болеющих тифом во время беременности, может родиться мертвый плод без поражения кишечника или ребенок, больной септициемией, обусловленной возбудителем брюшного тифа.

Морфологическим проявлением специфической (иммунологической) реакции макроорганизма при брюшном тифе является образование брюшнотифозных гранулем из гистиоцитарных клеток, которые превращаются в крупные макрофаги со светлой цитоплазмой. Гранулемы формируются главным образом в групповых, солитарных фолликулах тонкой кишки, мезентериальных лимфатических узлах, а также возникают в печени, селезенке, костном мозге, легких, почках, в коже на фоне пролиферативной реакции гистиоцитарной системы. Характерно резкое увеличение селезенки, регионарных лимфатических узлов.

При классическом течении брюшного тифа наблюдают пять стадий процесса в кишечнике: первая стадия — мозговидное набухание групповых лимфатических фолликулов (1-я неделя) на фоне острого катарального энтерита; во второй стадии развивается некроз фолликулов (2-я неделя); в третьей стадии происходит отторжение некротизированных тканей и образование язв (3-я неделя). Четвертая стадия — образование чистых язв (4-я неделя) и пятая стадия — рубцевание (5-я неделя).

У детей патологоанатомические изменения могут быть стертыми, развитие их может носить абортный характер. Отчетливые изменения в первой стадии могут развиваться только в нижнем отделе подвздошной кишки, во второй стадии у детей могут отсутствовать или иметь слабое выражение явления некроза, поэтому язвы не образуются.

В качестве неспецифических изменений при брюшном тифе в органах возникает паренхиматозная дистрофия, иногда ценкеровский некроз мышц живота.

Осложнения при брюшном тифе чаще возникают в связи с присоединением второй инфекции. Кишечные осложнения: перфорация язв, кровотечение, перитонит [Вахидов В. А., Хачиев Н. Л., 1978]. Более частые осложнения у детей внекишечные — пневмония, гнойный отит, остеомиелит, пиелит.

Стафилококковая кишечная инфекция

Стафилококковая инфекция, вызывающая поражения кишечника у детей, в последние годы приобретает все большее значение в связи с увеличением антибиотикорезистентных штаммов стафилококков и способности их интенсивно размножаться при подавлении в кишечнике других видов микробов. Заболевание чаще вызывает золотистый и белый стафилококк, вырабатывающие энтеротоксин. Энтеротоксин является экзотоксином. Он термостабилен, оказывает специфическое антигенное и иммуногенное действие. Определяют несколько серологических вариантов:

энтеротоксин типа А, В, С, D, Е, G [Езепчук Ю. В., 1985]. Стафилококковая инфекция нередко сочетается с другими кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез, грибковые, вирусные поражения).

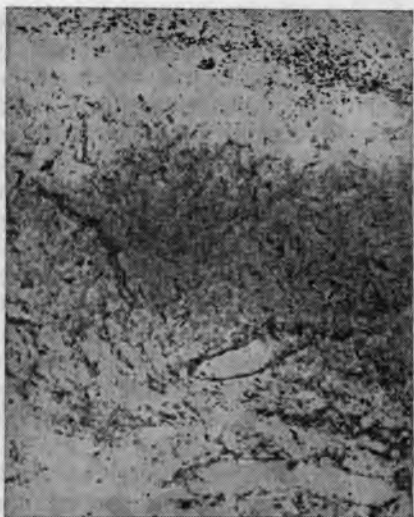
Стафилококковая кишечная инфекция протекает по типу пищевой токсикоинфекции и стафилококковых энтероколитов. Пищевая токсикоинфекция у детей старшего возраста имеет более доброкачественное течение, в раннем возрасте — более тяжелое, может закончиться летально. Начало и течение пищевых токсикоинфекций — острое, с коротким инкубационным периодом.

Микробы и их токсины вызывают острый гастроэнтерит с явлениями нарушения кровообращения (полнокровие, стазы, кровоизлияния), некрозом слизистой оболочки, проникающим на разную глубину, инфильтрацией слизистой оболочки и подслизистой основы преимущественно лейкоцитами. В лимфатическом аппарате кишечника отмечается гиперплазия с интенсивным распадом лимфоцитов и гистиоцитарных элементов.

Общая интоксикация возникает при действии на организм не только токсинов бактерий, но также токсических продуктов их жизнедеятельности и токсических продуктов нарушенного обмена веществ [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1985].

Стафилококковым энтероколитом заболевают преимущественно дети раннего возраста, особенно недоношенные и дети с неблагоприятным преморбидным фоном.

Начало заболевания энтероколитом постепенное, течение — длительное. Различают первичный стафилококковый энтероколит и вторичный. Первичный энтероколит развивается на фоне полного здоровья после контакта с больным или как пищевая токсикоинфекция. Вторичный энтероколит развивается значительно чаще: во-первых, на фоне различных заболеваний (респираторная инфекция, пневмония, сальмонеллез, дизентерия); во-вторых, как результат дисбактериоза при длительном течении основного заболевания и применения антибиотиков, а также при других формах стафилококковой инфекции (сепсис, пиодермия, стафилококковая пневмония). В этих случаях стафилококк попадает в кишечник гематогенным путем.



192. Стафилококковый энтероколит на фоне врожденного иммунодефицита, некроз слизистой оболочки толстой кишки с кровоизлияниями. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$.

Патологоанатомические изменения при энтероколитах могут быть распространенными или ограниченными. Воспаление может носить характер катарально-десквамативного, катарально-гнойного, фибринозно-гнойного, некротически-язвенного или геморрагически-некротического (рис. 192) с массивной лейкоцитарной инфильтрацией. Некроз стенки кишки может распространяться до серозного покрова, при этом образуются глубокие язвы с гнойной инфильтрацией дна и краев, с большим количеством колоний микробов. В сосудах брыжейки на фоне нарушенного кровообращения могут обнаруживаться тромбы.

Наблюдаются редкие случаи стафилококкового псевдомембранозного энтероколита, который характеризуется развитием поверхностного некроза слизистой оболочки и образованием мембраны из омертвевшей части слизистой оболочки, пронизанной фибрином, слизью, лейкоцитами и бактериями. Патогенез его неясен [Vauban G. et al., 1978].

При стафилококковом энтероколите возможны осложнения в виде перфорации язв, гнойно-калового перитонита, стафилококкового сепсиса. Смерть наступает от осложнений или от токсикоза.

Кишечная коли-инфекция

В этиологии и эпидемиологии кишечной коли-инфекции (эшерихиоза) имеют значение энтеропатогенные штаммы кишечной палочки (*Escherichiae coli*) O-111, O-55, O-124, O-26, O-145 и многие другие. Энтеропатогенные кишечные палочки (ЭПКП) отличаются от непатогенных штаммов кишечных палочек по антигенному строению. Возбудители коли-инфекции содержат термостабильный антиген «О», термолабильный антиген «К» с подгруппами А и В и жгутиковый термолабильный антиген «Н». Выделяют три группы энтеропатогенных *E. coli*.

1-я группа (основные серовары O-111 и O-55) — классические неинвазивные энтеропатогенные кишечные палочки. Размножаются на поверхности кишечного эпителия, проникают в слизистую оболочку по межклеточным промежуткам [Чернух А. М. и др., 1978].

2-я группа — основной серовар O-124 вызывает дизентериеподобное заболевание. Возбудители размножаются внутри энтероцита, преимущественно толстой кишки.

3-я группа — энтеротоксикогенные кишечные палочки (ЭТКП), вызывающие холероподобную диарею. Они вырабатывают энтеротоксин (экзотоксическая субстанция, действие которой на слизистую оболочку кишки вызывает резкое усиление функции кишечного эпителия). Энтеротоксикогенные кишечные палочки O6, O78, O119, O159 могут вызывать у новорожденных и грудных детей эпидемические вспышки гастроэнтеритов с тяжелым течением. Высказывается мнение, что классические ЭПКП (1-я группа) также способны вырабатывать активный энтеротоксин [Klipstein F. A. et al., 1978].

Возбудители 2-й и 3-й групп вызывают заболевания преимущественно у детей старшего возраста. Коли-инфекция, возбудителем которой являются классические ЭПКП — болезнь преимущественно детей первого года жизни, особенно новорожденных и недоношенных, у которых отмечается высокая восприимчивость к этой инфекции. Измененные защитные свойства организма имеют основное значение для развития и тяжести течения кишечной коли-инфекции.

Заражение происходит от больных и реконвалесцентов в основном экзогенным путем, через воду, молоко. У детей возможна аутоинфекция. Патогенез эшерихиозов недостаточно изучен. Полагают, что имеет значение переселение кишечной палочки в верхние отделы желудочно-кишечного тракта, где в норме она не обитает. У новорожденных, особенно недоношенных, этому благоприятствуют возрастные особенности желудочно-кишечного тракта и дисбактериоз. В эксперименте отмечают, что при нарушении нормальной флоры кишечника нарушается барьерная функция кишечной стенки.

Характерные проявления болезни вызывает экзо- и эндотоксин [Езепчук Ю. В., 1985]. Экзотоксин оказывает резкое токсическое воздействие на нервную систему и сосуды. Эндотоксин оказывает энтеротропное действие, вызывая токсическое повреждение слизистой оболочки кишечника, преимущественно тонкого.

Клинические проявления коли-инфекции, вызванной возбудителями 1-й группы, имеют различную тяжесть, острое или волнообразное длительное рецидивирующее течение. Основные симптомы: учащенный, жидкий, пенистый стул с примесью слизи, иногда крови, рвота, повышенная температура, лейкоцитоз, снижение массы тела. В тяжелых случаях обезвоживание, нарушение водноминерального обмена [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1985].

Патологоанатомические изменения имеют очаговый или распространенный характер. В части случаев возникают только дистрофические изменения энтероцитов на фоне циркуляторных нарушений (отека, полнокровия, кровоизлияний). В других случаях развивается катарально-десквамативный и геморрагический энтерит или энтероколит с нерезкой инфильтрацией слизистой оболочки и подслизистой основы лимфогистиоцитарными клеточными элементами, плазматическими клетками и небольшим количеством лейкоцитов. Отмечается поверхностный некроз, десквамация эпителия, кровоизлияния с накоплением катарального и геморрагического экссудата в просвете кишок.

При затянувшемся течении болезни развиваются трофические язвы в тонком, реже в толстом кишечнике, а также атрофия лимфоидного аппарата. Язвы неглубокие, локализуются преимущественно по линии прикрепления брыжейки. В длительно существующих язвах отмечают явления склероза. Выделяют продуктивно-атрофическую форму энтерита и колита с разрастанием склерозирующейся грануляционной ткани в атрофированной

слизистой оболочке [Афанасьева В. М., 1969]. При кишечной коли-инфекции в паренхиматозных органах, в ЦНС возникают дистрофические изменения; характерна выраженная жировая дистрофия печени.

Коли-инфекция может осложняться пневматозом слизистой оболочки, подслизистого слоя и иногда серозного покрова (рис. 193). Часто наблюдается наслоение вирусно-бактериальной инфекции. У детей первого полугодия жизни возможно развитие коли-сепсиса. Причиной смерти является токсикоз, эксикоз, нарушение обмена веществ с резким истощением, сепсис, пневмония.

Кишечные иерсиниозы

Кишечные иерсиниозы — широко распространенные во всем мире и в то же время пока недостаточно изученные инфекционные заболевания из группы зооантропонозов. Они встречаются как в виде спорадических заболеваний, так и в виде групповых вспышек заболеваемости среди детей и взрослых. В нашей стране имеется крупный природный очаг кишечных иерсиниозов на Дальнем Востоке [Авцын А. П., Жаворонков А. А., 1978]. К группе кишечных иерсиниозов относятся псевдотуберкулез и иерсиниоз, вызываемый *Yersinia enterocolitica*.

Псевдотуберкулез. Возбудитель псевдотуберкулеза *Yersinia pseudotuberculosis* — грамтрицательная палочка с закругленными концами, длиной 0,8—1,2 мкм, шириной 0,5—0,8 мкм. Спор не образует. Микроб устойчив во внешней среде, может длительно существовать вне организма животных и человека, в трупах сохраняется до 4 мес. Способен расти при низких температурах (1—4°). Оптимальна для роста температура от 22 до 28 °С. Палочки псевдотуберкулеза, выделенные от человека и животных, принадлежат чаще всего к 1, 3 и 4-му серотипам [Ющенко Г. В., 1977].

Основной путь заражения — пищевой, однако не исключается возможность воздушно-капельного инфицирования [Авцын А. П., Жаворонков А. А., 1978]. Заражение может происходить через инфицированные пищевые продукты, хранившиеся при благоприятных для размножения возбудителя условиях. Источником инфекции являются грызуны, домашние животные, зайцы, птицы и др.

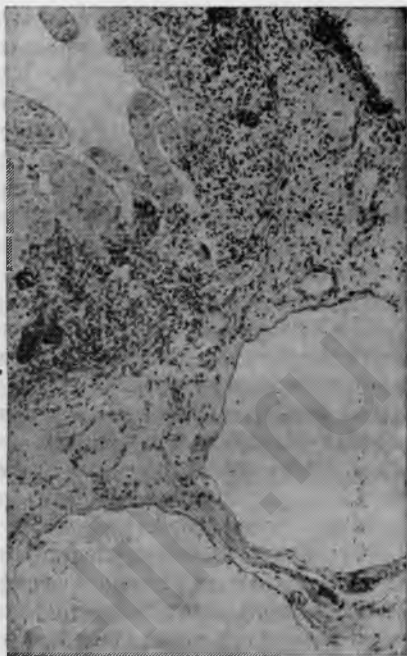
Возникновение заболевания в основном зависит от состояния макроорганизма, дозы инфекта и степени его патогенности. При попадании в организм продуктов с большим содержанием микробов развивается синдром токсикоинфекции с поражением желудочно-кишечного тракта. Возбудитель проникает в слизистую оболочку кишечника, часто в области илеоцекального угла, конечного отдела тонкой кишки и аппендикса. По лимфатическим путям микробы попадают в регионарные, далее в соседние лимфатические узлы. В некоторых случаях заболевание протекает без первичной реакции мезентериальных лимфатических узлов. При

проникновении возбудителя в кровь возникает бактериемия, следствием которой может явиться генерализация процесса с поражением печени, легких, почек, селезенки и других органов. Септическая форма псевдотуберкулеза развивается у резко ослабленных больных, страдающих другими тяжелыми заболеваниями.

Клиническая картина псевдотуберкулеза чрезвычайно полиморфна, что нередко приводит к ошибочному диагнозу. Различают абдоминальную, желтушную, скарлатиноподобную, артралгическую, септическую и другие формы заболевания. Биологические свойства возбудителя — способность продуцировать эндо- и экзотоксины, а также вызывать аллергическую перестройку в организме — обуславливают наличие в клинической картине инфекционного, токсического и аллергического синдромов [Ющенко Г. В., 1977].

Патологическая анатомия наиболее полно изучена при абдоминальной форме псевдотуберкулеза, которая может протекать в виде аппендикопатий, мезаденита, терминального илеита, гепатита и гастроэнтерита [Авцын А. П., Жаворонков А. А., 1978]. Типичным является геморрагически-некротический характер воспаления тонкой и толстой кишки с образованием язв. По данным Р. И. Крыловой и соавт. (1976), изучавших псевдотуберкулез у обезьян, язвы локализуются преимущественно в области групповых и солитарных лимфатических фолликулов.

При исследовании червеобразных отростков, удаленных на операции у больных псевдотуберкулезом, воспалительные инфильтраты локализуются в серозно-мышечном слое и состоят из гистиоцитов, сегментоядерных лейкоцитов и эозинофилов [Стрельников Б. Е. и др., 1977]. Наряду с этим в стенке кишечника выявляются типичные для псевдотуберкулеза гранулемы с наличием эпителиоидных и гигантских клеток типа Пирогова — Лангханса, а также с вовлечением мелких сосудов. В мезентериальных лимфатических узлах картина реактивного гистиоцитоза



193. Коли-инфекция; поверхностный некроз и лимфогистиоцитарная инфильтрация слизистой оболочки тонкой кишки, пневматоз подслизистого слоя.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$.

с некрозами и формированием микроабсцессов [Самсонов В. А., 1977; Авцын А. П., Жаворонков А. А., 1978].

Артралгическая форма псевдотуберкулеза встречается в 10—15,6% случаев [Сомов Г. П., 1979; Авцын А. П., Жаворонков А. А., 1980]. Она характеризуется развитием острого экссудативно-пролиферативного полиартрита при слабо выраженных висцеральных проявлениях. В эксперименте на кроликах показано, что поражение суставов при псевдотуберкулезе носит инфекционно-аллергический характер с развитием иммунного воспаления в виде сочетания проявлений ГНТ и ГЗТ [Исачкова М. М. и др., 1984].

Септическая форма псевдотуберкулеза характеризуется наряду с поражением желудочно-кишечного тракта и мезентериальных лимфатических узлов вовлечением в патологический процесс других органов с наличием в них расстройств кровообращения и некрозов. Печень и селезенка увеличены в размерах с мелкими абсцессами, а также очаговыми некрозами со слабо выраженной гранулематозной реакцией [Крылова Р. И., и др., 1976].

Исход при лечении антибиотиками благоприятный, исключение представляет септическая форма псевдотуберкулеза.

Осложнениями абдоминальной формы псевдотуберкулеза являются перитонит, спаечный процесс в брюшной полости, стеноз терминального отдела тонкой кишки [Стрельников Б. Е. и др., 1977].

Иерсиниоз, вызываемый *Yersinia enterocolitica*. Возбудитель является грамотрицательной палочкой, не образующей спор. Микроб устойчив во внешней среде, при температуре холодильника не только сохраняется, но и размножается [Ющенко Г. В., 1977]. Подавляющее большинство штаммов, вызывающих заболевание у человека, относится к 3, 5, 8 и 9-му серотипам.

Источником инфекции являются человек и животные: свиньи, собаки, кошки, грызуны и др. Заражение происходит алиментарным путем. Заболевание может возникать в любом возрасте, но чаще всего болеют дети от 1 года до 4 лет [Ющенко Г. В., 1977].

Клинические проявления многообразны и во многом сходны с псевдотуберкулезом. Клинические формы отражают различные стадии патогенеза заболевания — гастроэнтероколит, мезентериальный лимфаденит, терминальный илеит, аппендицит, гепатит, холецистит, артрит и др. [Антонов В. С., 1977]. Проявлением генерализации процесса является септическая форма. Сепсис, вызванный *Y. enterocolitica*, развивается у больных с неблагоприятным преморбидным фоном. Для септической формы иерсиниоза характерны высокая температура, диарея, боли в животе. На коже появляется сыпь, характер которой во время болезни меняется. Сыпь может быть точечной, геморрагической, пятнисто-папулезной, локализуется преимущественно вокруг суставов, на стопах и кистях рук. В крови выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, повышенная СОЭ.

Может развиваться гепатит с желтухой преимущественно за счет повышения в сыворотке крови прямого билирубина и нарушения функции печени.

Патологическая анатомия изучена недостаточно, однако имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о сходстве морфологии иерсиниоза, вызванного *Y. enterocolitica*, с псевдотуберкулезом. В отличие от псевдотуберкулеза иерсиниоз, вызванный *Y. enterocolitica*, имеет более тяжелое течение. Септическая форма может протекать волнообразно с рецидивами, смертность достигает 50% [Mollaret H. H. et al., 1971].

На вскрытии выявляется катарально-геморрагический гастроэнтероколит с поверхностными очаговыми некрозами тонкой кишки и распространенными вплоть до серозной оболочки некрозами стенки толстой кишки (рис. 194, а). Внутренние органы увеличены, в них имеются расстройства кровообращения и очаговые некрозы, нередко в виде ишемических инфарктов. Типично поражение печени и селезенки (рис. 194, б, в). В печени при иерсиниозе, кроме очаговых некрозов и кровоизлияний, возникает хронический гепатит с фиброзом, выраженной лимфолейкоцитарной инфильтрацией по портальному тракту, паренхиматозной дистрофией и некрозом отдельных гепатоцитов (рис. 194, г).

В основе кровоизлияний и некрозов внутренних органов лежат изменения сосудов по типу нодозного периартериита, которые являются следствием аллергической реакции на циркулирующие в крови антигены. При этом развивается фибриноидный некроз стенок сосудов желудочно-кишечного тракта, почек, печени, селезенки и других органов (рис. 195, а). Наряду с этим в некоторых сосудах отмечается склероз стенки с сужением и деформацией просвета (рис. 195, б).

В составе периваскулярных инфильтратов моноциты, полиморфно-ядерные лейкоциты, лимфоциты, иногда гигантские клетки типа Пирогова — Лангханса (рис. 195, в). В лимфатических узлах выражена пролиферация макрофагов [Леонова Л. В., 1980].

Для дифференциальной диагностики иерсиниоза, вызванного *Y. enterocolitica*, и псевдотуберкулеза необходимо проведение бактериологического и серологического исследований.

ТУБЕРКУЛЕЗ

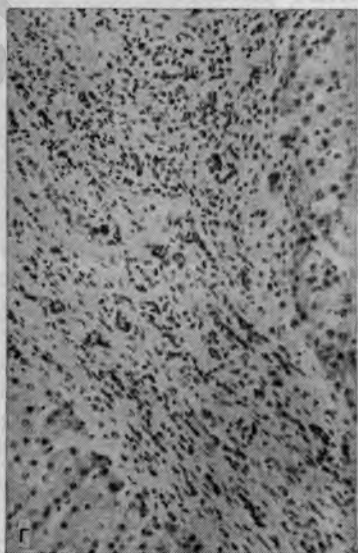
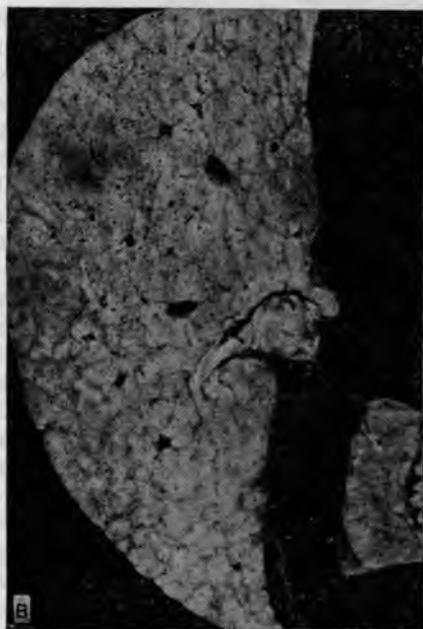
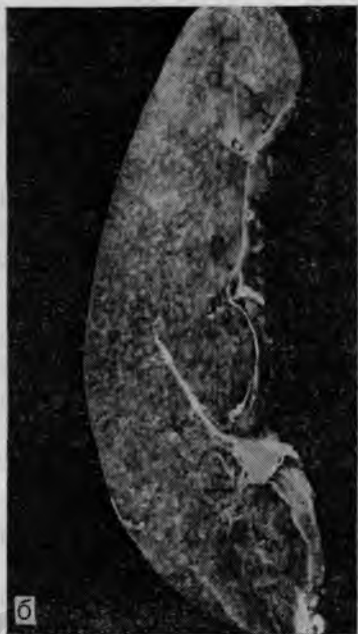
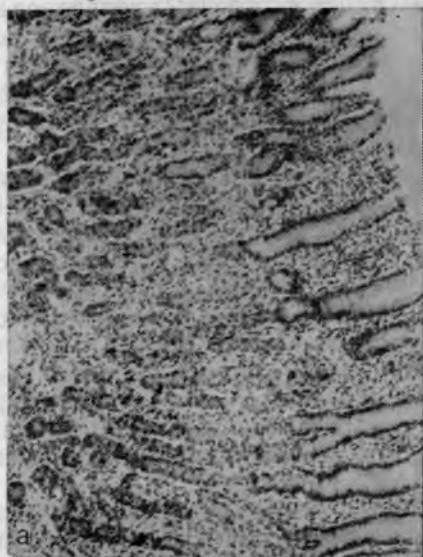
Туберкулез представляет собой хроническую гранулематозную инфекцию из группы микобактериозов. Резкое снижение заболеваемости и смертности детей от туберкулеза в последние десятилетия четко прослеживаются и по данным прозектур детского профиля, где в настоящее время встречаются редкие наблюдения на секционном материале и диагностируются немногочисленные случаи при исследовании удаленных прижизненно лимфатических узлов, частей легкого, почек, костной ткани. Т. Б. Яблокова и А. А. Ефимова (1985) отмечают, что в возрастной группе

детей до года заболеваемость туберкулезом практически сведена к нулю. Такое положение достигнуто: вакцинацией детей вакциной БЦЖ, снижением инфицированности, улучшением социально-бытовых условий, лечением антибиотиками. По материалам Московского научно-исследовательского института туберкулеза Министерства здравоохранения РСФСР [Лебедева Л. В., 1982], инфицированность туберкулезом детей к 15-летнему возрасту снизилась в пять раз, а заболеваемость — в 185 раз по сравнению с данными послевоенных лет. Особенно резкое снижение инфицированности отмечается среди детей до 10-летнего возраста.

Однако несмотря на достигнутые успехи, проблемы туберкулеза в педиатрии не потеряли своего значения. Остается инфицированность детей, что указывает на существование у них латентной туберкулезной инфекции, наблюдается заболеваемость детей, не вакцинированных БЦЖ (противопоказания к вакцинации по состоянию здоровья), и детей из очага инфекции с родственным (особенно семейным) или квартирным контактом. Возможно развитие туберкулеза и у детей, вакцинированных БЦЖ, — при массивной суперинфекции. Перекрестное заражение детей и взрослых может поддерживать циркуляцию инфекции; остаточные изменения перенесенной в детстве туберкулезной инфекции нередко являются источником туберкулеза у взрослых, а больные туберкулезом взрослые являются источником первичного заражения детей.

Возбудитель туберкулеза (открытый Кохом в 1882 г.) относится к микобактериям. Для человека патогенен человеческий и бычий тип микобактерий туберкулеза. В настоящее время подтверждена возможность широкой изменчивости морфологических, тинкториальных, вирулентных, антигенных и других свойств микобактерий туберкулеза человеческого и бычьего типов. Под влиянием различных факторов внешней и внутренней среды происходит трансформация вирулентных микобактерий туберкулеза в менее вирулентные, некислотоустойчивые, зернистые формы, а также превращение бактериальных форм в L-варианты микобактерий с резко ослабленными патогенными свойствами и в пигментообразующие штаммы, близко стоящие по культуральным свойствам к атипичным микобактериям. Способность L-форм реверсировать в исходный бактериальный вид имеет важное значение в эпидемиологии туберкулеза [Земскова З. С., Дорожкова И. Р., 1984].

Источником заражения туберкулезом является больной человек или животное, выделяющие микобактерии во внешнюю среду. Возбудитель может проникнуть в организм через дыхательные пути, реже — через желудочно-кишечный тракт, редко — через кожу, среднее ухо, конъюнктиву век, через плаценту (см. т. 1, гл. «Внутриутробные инфекции»). В развитии туберкулеза выделяют первичный и вторичный период. Первичное инфицирование микобактериями туберкулеза в прежние годы происходило почти исключительно в детском возрасте. В настоящее



194. Изменения внутренних органов при септической форме иерсиниоза.

а — катаральный гастрит (окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$); **б** — селезенка увеличена в размерах с множеством некрозов; **в** — печень увеличена в размерах с фиброзом и мелкими ишемическими инфарктами; **г** — фиброз и лимфоцитарная инфильтрация портального тракта печени (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$).

время в связи с вакцинацией БЦЖ новорожденных первичное инфицирование возникает в более поздний период детства, у подростков и даже у взрослых. Первичное инфицирование не всегда заканчивается болезнью. Имеются данные о том, что 90—96% инфицированных людей остаются практически здоровыми на протяжении многих лет жизни.

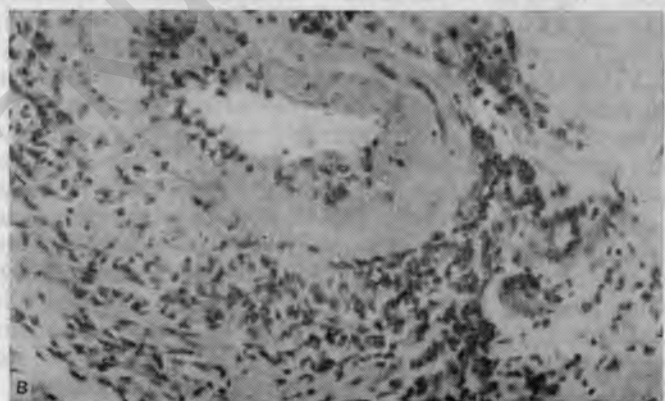
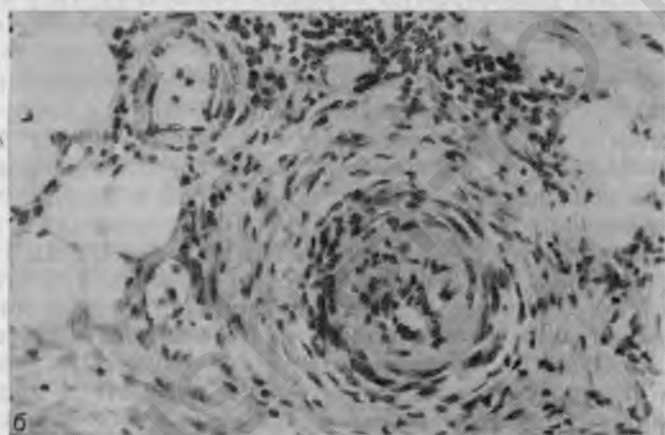
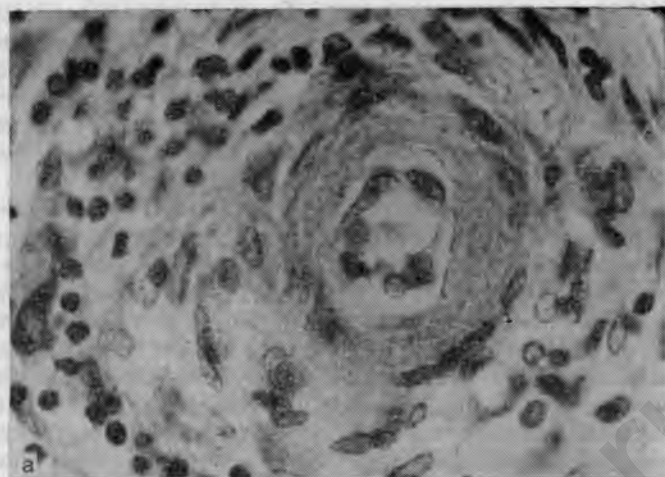
Внедрение микобактерий туберкулеза в организм вызывает в нем сложные реактивные перестройки. Новейшими исследованиями подтверждено, что до формирования специфических локальных изменений (до образования первичного туберкулезного комплекса) возникает бактериемия, на которую организм отвечает общими реакциями иммунной системы (период латентного микробизма). Отмечается гиперплазия макрофагальных и плазмоклеточных элементов. Воздействие различных фракций (белковых, полисахаридных) микобактерий туберкулеза на макроорганизм сопровождается развитием сенсibilизации и иммунных реакций: гуморальной (с участием В-лимфоцитов) и клеточной (с участием Т-лимфоцитов).

В исходе бактериальной генерализации в сенсibilизированном организме формируются параспецифические и специфические туберкулезные (иногда через длительный срок) изменения. Параспецифические изменения проявляются в виде фликтен, узловой эритемы, синдрома Понсе; морфологические изменения при этом имеют характер неспецифических васкулитов, фибриноидных некрозов, диффузной макрофагальной и лимфогистиоцитарной реакции, узелковой макрофагально-лимфоцитарной околососудистой реакции с образованием гранул, сходных с ревматическими [Струков А. И., Соловьева И. П., 1986]. В зависимости от реактивного состояния организма развитие местного процесса может протекать с преобладанием аллергических или иммунных тканевых реакций.

При повышенной чувствительности тканей развивается некротическое и экссудативное воспаление (реакция гиперчувствительности немедленного типа — ГНТ). В основе иммунной тканевой реакции лежит продуктивное воспаление, имеющее характер реакции гиперчувствительности замедленного типа — ГЗТ. Морфологическим субстратом ГЗТ при туберкулезе являются специфические гранулемы, в составе которых имеются лимфоциты, моноциты, макрофаги [Авербах М. М., Гергерт В. Я., 1980]. Нарастание ГЗТ проявляется превращением макрофагов в эпителиоидные клетки — иммунные маркеры гранулем [Струков А. И., Соловьева И. П., 1986]. В реализации иммунной реакции ГЗТ участвуют лимфоциты-эффекторы (сенсibilизирован-

195. Изменения сосудов при септической форме иерсиниоза.

а — фибриноидный некроз сосуда тонкой кишки с периваскулярной инфильтрацией (окраска гематоксилином и эозином. $\times 650$); б — склероз сосуда желудка (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$); в — фибриноидный некроз сосуда почки с наличием в периваскулярном инфильтрате гигантской клетки типа Пирогова — Ланганса (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$).



ные), особенно активированные Т-лимфоциты, выделяющие лимфокины, которые способствуют формированию гранулем, усиливают фагоцитарную и ферментативную функцию макрофагов-фагоцитов, осуществляя тем самым разрушение и элиминацию микобактерий туберкулеза из организма. Реакцию ГЗТ используют для диагностики туберкулеза (специфические кожные пробы).

Морфологическую сущность ГНТ составляет сосудисто-экссудативная реакция, возникающая при активации В-лимфоцитов, трансформации их в плазматические клетки с накоплением антител к фракциям возбудителя туберкулеза; комплексы антител и антигена микобактерий туберкулеза оказывают токсическое действие на ткани. Могут возникать смешанные тканевые реакции с проявлением ГЗТ и ГНТ. Для туберкулеза характерна постоянная смена экссудативных реакций, совпадающих с клинической вспышкой болезни, на продуктивные гранулематозные, соответствующие повышению иммунитета и затуханию процесса. Все это создает полиморфную морфологическую картину и обуславливает разнообразие клинических вариантов течения туберкулеза.

У детей туберкулез в основном протекает как первичный. Для него характерна высокая иммуногенная чувствительность к микобактериям и недостаточность клеточного иммунитета. Характерны многообразные параспецифические проявления: раннее и постоянное вовлечение в процесс кровеносной и лимфатической систем, склонность к лимфогематогенной диссеминации и развитию генерализованных форм или органного туберкулеза. Наиболее чувствительны к туберкулезу дети раннего и пубертатного возраста. При попадании вирулентной микобактерии в организм со сниженной резистентностью (не вакцинированные дети, особенно раннего возраста, перенесшие интеркуррентные заболевания, при нарушении питания, при иммунодефицитных состояниях) возможно развитие классических форм туберкулеза, при стероидной терапии — развитие «стероидного туберкулеза». Первичный туберкулезный очаг (аффект) формируется чаще всего в легких, субплеврально, в зонах наилучшей аэрации (III, VIII, IX, X сегменты, чаще правого легкого). Очаг может быть одиночным или множественным. Вначале первичный аффект имеет характер экссудативной пневмонии, экссудат быстро подвергается казеозному некрозу, вокруг которого возникает зона перифокального серозного воспаления. При усилении иммунных реакций и затухании экссудативного процесса перифокальное воспаление рассасывается, по периферии некроза накапливаются активные макрофаги, которые трансформируются в эпителиоидные клетки, накапливаются Т- и В-лимфоциты, с преобладанием Т-лимфоцитов. Путем слияния эпителиоидных клеток формируются гигантские клетки Пирогова — Лангханса (рис. 196, а). В периферических участках специфической грануляционной ткани возникают эпителиоидно-клеточные бугорки,

появляются фибробласты, формирующие капсулу. Кровеносные и лимфатические сосуды в капсуле отсутствуют.

Заживление туберкулезного очага путем процессов склерозирования рассматривают как результат усиления фибропластических функций под влиянием повышенной активности иммунокомпетентных (лимфоидных) клеток [Ерохин В. В., Лесная А. А., 1985]. Одновременно в центре и по периферии аффекта происходит отложение извести, иногда формируется костная ткань. Обызвествленный, оссифицирующий очаг известен как очаг Гона. В фазе экссудативного воспаления процесс распространяется по лимфатическим сосудам на регионарные лимфатические узлы. В стенке сосудов и в лимфатических узлах возникают туберкулезные бугорки и казеозные очаги, особенно обширные в лимфатических узлах. Развивается специфический лимфангит и лимфаденит, которые вместе с туберкулезным аффектом образуют первичный туберкулезный комплекс.

Заживление в лимфатических узлах происходит идентично изменениям в первичном аффекте. Первичный очаг в кишечнике локализуется чаще в подвздошной или в слепой кишке, где на месте инфильтрата возникает язва с высыпанием бугорков по краям. Язва имеет неправильные очертания, подрытые края, поперечное расположение по отношению к оси кишечника. При прогрессировании процесса размеры первичной язвы и количество язв увеличивается, стенка кишки становится утолщенной за счет разрастания специфической грануляционной ткани и фиброзирования.

Прогрессирование туберкулезного процесса может идти по пути расширения зоны перифокального воспаления в аффекте с казеозным некрозом экссудата. В легком перифокальное воспаление, постепенно расширяясь, может захватить целую долю, возникает казеозная тотальная пневмония. Возможен переход специфического процесса на стенку бронха, развитие эндо-бронхита с бронхогенным распространением процесса в легком. Опорожнение казеозных масс через бронх ведет к образованию каверны, возникает первичный прогрессирующий легочный туберкулез с периодами затухания и обострения, с развитием фиброза вокруг каверн и туберкулезных очагов. В настоящее время такие формы у детей почти совсем не встречаются. При бронхоаденитах расплавленные казеозные массы лимфатических узлов могут прорваться в просвет бронха, вызвать обтурацию его просвета и ателектаз участка легкого; распространяясь по лимфатическим сосудам (обильно развитым у детей), в процесс вовлекаются или отдельные группы узлов или все лимфатические узлы. Развивается лимфожелезистый туберкулез с формированием абсцессов, наружных свищей (при переходе воспаления на кожу) и образованием деформирующих рубцов при заживлении.

Из первичного очага возможны гематогенные отсевы в различные органы. В легком такие очаги носят название очагов

Симона. Они локализируются преимущественно в I—II сегментах. Очаги-отсевы могут явиться источником **органный туберкулеза**, возникающего в различные сроки после инфицирования. Наиболее часто **органный туберкулез** у детей развивается в легком, в костях и суставах, мозговых оболочках, в половых органах, реже в почках, коже (обычно у детей более старшего возраста). В легких и в мозгу может сформироваться крупный инкапсулированный туберкулезный очаг, симулирующий опухоль и получивший название **туберкуломы**. В почках туберкулезные поражения формируются в виде бугорков в корковом и мозговом слоях. Бугорки подвергаются фиброзу или казеозному превращению с образованием каверн. Процесс может распространиться на мочеточники и мочевой пузырь. В исходе возможно развитие фиброза с деформацией почек и мочевыводящих путей.

Туберкулез кожи может протекать в виде диссеминированных форм (папуло-некротический, лихеноидный туберкулез) или в виде локализованного туберкулеза (туберкулезная волчанка, скрофулодерма, индуративная эритема Базена, бородавчатый и язвенный туберкулез кожи). В настоящее время заболеваемость туберкулезом кожи, особенно туберкулезной волчанкой, резко снизилась [Зверькова Ф. А., 1987].

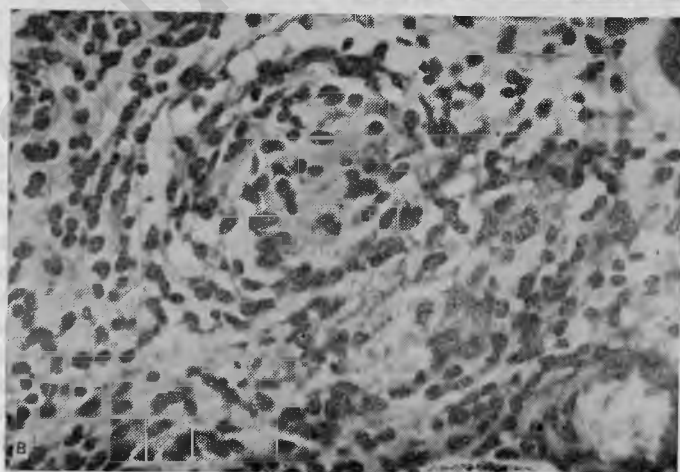
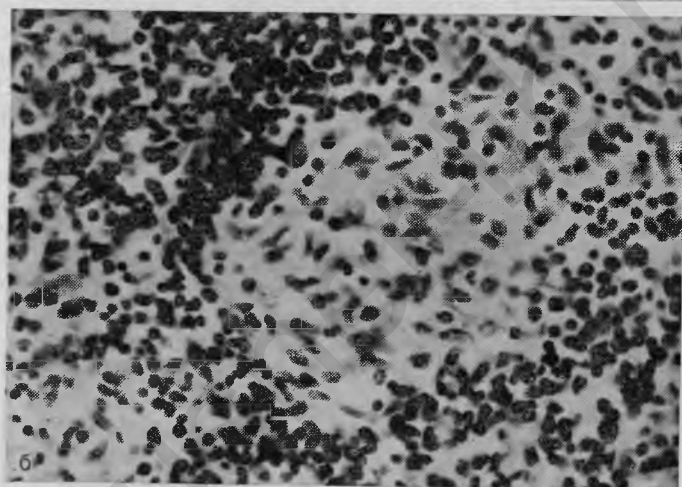
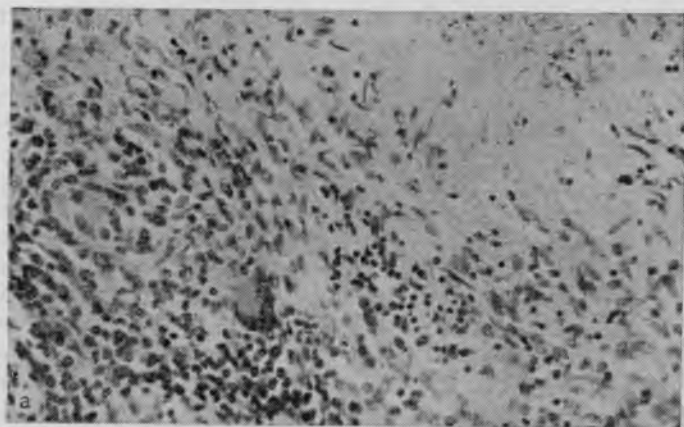
При поражении серозных оболочек (плевры, брюшины, перикарда) возникает туберкулезный полисерозит. В редких случаях наблюдается поражение надпочечника с развитием аддисоновой болезни. У резко ослабленных детей и при высокой аллергической настроенности организма первичный туберкулезный комплекс может быть источником ранней гематогенной генерализации туберкулезной инфекции. В различных органах образуются множественные просовидные бугорки сероватого цвета — **милиарный туберкулез**, или крупные желтовато-сероватого цвета очаги (до 1 см в диаметре), или очажки казеозного некроза без клеточной или с чрезвычайно скудной клеточной реакцией — острый туберкулезный сепсис Ландузи. В казеозных массах иногда обнаруживаются холестериновые кристаллы.

Милиарный туберкулез у детей чаще течет остро, но возможно подострое течение и хроническое. В прошлые годы, когда не имелось специфических средств терапии, милиарный туберкулез и туберкулезный менингит были почти всегда смертельны.

Случай, когда туберкулезный процесс (легочный, внелегочный, гематогенная генерализация) развивается из очагов-отсевов в сроки после заживления первичного комплекса, А. И. Струков (1971) называет **гематогенным послепервичным туберкулезом**.

196. Гранулема при туберкулезе.

а — казеозный некроз, окруженный зоной специфической грануляционной ткани (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$); б — фиброзирующийся туберкулезный бугорок (окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$); в — рассеивающийся туберкулезный бугорок (окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$).

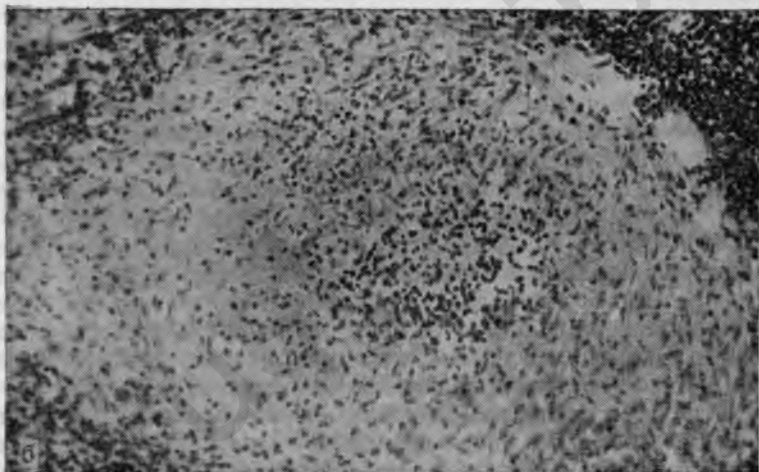
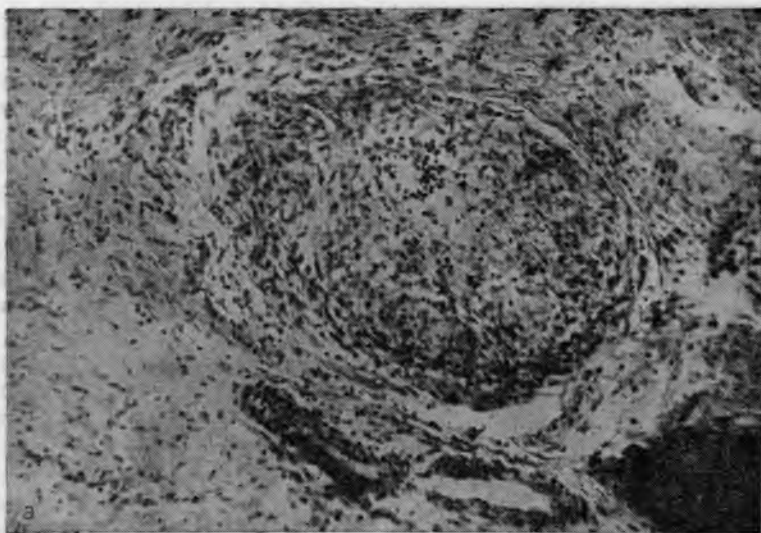


Он отмечает, что при этом сохраняется свойственная первичному туберкулезу повышенная реактивность организма.

Вторичный туберкулез развивается в юношеском возрасте и у взрослых людей на фоне сформировавшегося относительного иммунитета, поэтому процесс ограничивается обычно легкими, распространяется интраканаликулярно (по дыхательным путям, кишечнику). Лимфогематогенная генерализация не происходит.

Современный первичный туберкулез у детей протекает с выраженным патоморфозом клинических и морфологических признаков. В связи с приобретением специфического иммунитета и ослаблением патогенных свойств микобактерий туберкулеза у вакцинированных детей резко снизилось число острых и тяжелых форм туберкулеза. Ведущее значение приобрели «малые» формы туберкулеза, для которых характерно формирование мелких (не более 1 см в диаметре) туберкулезных очагов с ограниченной распространенностью и склонностью к заживлению. При выделении из очагов измененных L-форм микобактерий туберкулеза, в тканях обнаруживается сочетание специфических и неспецифических признаков воспаления [Земскова З. С., Дорожкова И. Р., 1984]. Имеются мелкие участки казеоза и эпителиоидно-клеточные бугорковые структуры с выраженной тенденцией к фиброзу, ограничению и рассасыванию (рис. 196, б, в). Наряду с этим формируются гранулемы смешанного клеточного состава из лимфоцитов, гистиоцитов, моноцитов, гигантских клеток-симпластов (рис. 197, а). В казеозных очажках и в бугорковых структурах отмечаются явления нагноения с частичным расплавлением (рис. 197, б) или с полным превращением их в абсцесс. Наблюдаются неспецифические васкулиты, фибриноидные изменения стенки мелких сосудов. В легких — казеозно-гнойный и гнойный бронхит, инфильтрация стенки бронхов, гиобронхиальной клетчатки и интерстициальных прослоек лимфоцитами, моноцитами, гистиоцитами. В лимфатических узлах — пролиферативная лимфомоноцитарная реакция и образование эпителиоидных бугорков.

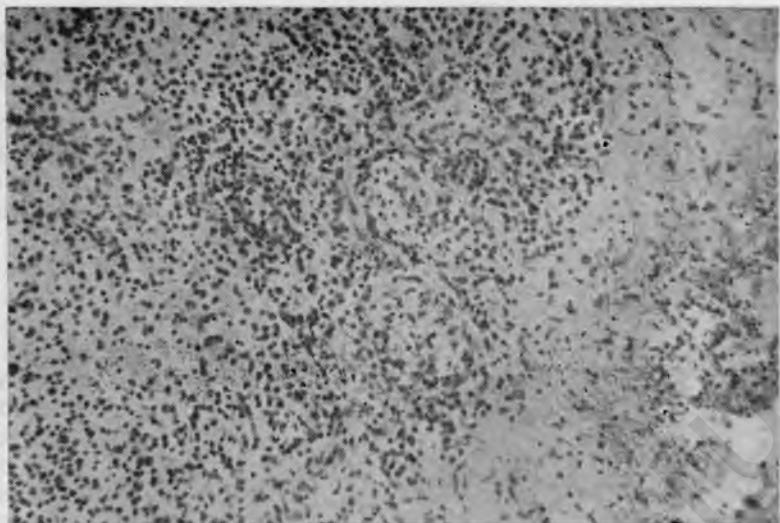
«Малая» болезнь протекает скрыто, малосимптомно, иногда с неспецифическими «масками», в основе которых лежат параспецифические реакции, обусловленные сенсibilизацией тканей туберкулезным антигеном. Превалирующими формами современного туберкулеза у детей является бронхоаденит внутригрудных лимфатических узлов, протекающий без развития обширных очагов казеоза, по типу «малой» болезни. Утрачивает первичное значение легочный аффект, который часто не обнаруживается или обнаруживается с большим трудом. Стали редкими случаи легочного, лимфогематогенного туберкулеза и туберкулезного менингита. А. В. Лебедева (1982) отмечает, что поражение легочной ткани и осложненные формы туберкулеза в настоящее время составляют у детей не более 20% случаев. Под влиянием специфической терапии возможно полное биологическое заживление с рассасыванием очагов. Однако при излечении нередко



197. Туберкулез, вызванный L-формами микобактерий.

а — гранулема смешанного клеточного состава (окраска гематоксилином и эозином. X160); б — бугорок с нагноением в центре (окраска гематоксилином и эозином. X160).

отмечается также и формирование остаточных туберкулезных изменений. Длительное персистирование в остаточных очагах измененных, но биологически активных микобактерий туберкулеза стимулирует клеточные реакции, которые рассматриваются как тканевый субстрат противотуберкулезного иммунитета — нестерильный иммунитет [Земскова З. С., Дорожкова И. Р., 1984]. В то же время при неблагоприятных условиях для организма остаточные туберкулезные изменения могут быть источником вторичного туберкулеза.



198. Вакцинальная гранулема БЦЖ.

Грануляционная ткань с бугорковыми структурами по периферии некроза (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$).

В настоящее время имеются сообщения о том, что в случаях полного биологического излечения от первичного туберкулеза возможно повторное его развитие (особенно в пожилом возрасте) с характерными для первичного туберкулеза признаками.

У детей прослежено сходство течения и морфологического выражения **вакцинного процесса** при вакцинации БЦЖ с «малыми» формами туберкулеза, вызванными измененными L-формами микобактерий. Наряду с этим установлено явление трансформации БЦЖ в организме вакцинированных детей в L-формы. С 1963 г. вакцинация БЦЖ проводится внутрикожно.

В коже и в регионарных лимфатических узлах формируется первичный комплекс. С первых недель после вакцинации происходит постепенная трансформация бактериальных форм БЦЖ в L-формы. Специфический компонент превалирует лишь в первые 4 мес. В коже вокруг участка некроза развивается грануляционная ткань, которая включает лимфогистиоцитарные клеточные элементы и эпителиоидно-клеточные бугорковые структуры с выраженной тенденцией к отграничению и рассасыванию (рис. 198). Затем усиливаются признаки неспецифического воспаления. Через 5—11 мес специфические признаки остаются только в виде скоплений эпителиоидных клеток. В регионарных лимфатических узлах отмечается лимфогистиоцитарная пролиферация с единичными бугорками. При длительном течении выражены процессы рассасывания. Установлено, что у детей, вакцинированных БЦЖ при рождении, стабильные L-формы вегетируют до 13 лет [Земскова З. С., Дорожкова И. Р., 1984].

Применяемые в настоящее время профилактические препараты БЦЖ содержат живые микобактерии, сохраняющие некоторый уровень остаточной вирулентности. При определенном состоянии неустойчивой защиты организма может возникать осложненное течение вакцинного процесса. В различных странах частота осложнений колеблется от 0,01 до 0,1%. Наблюдаются следующие осложнения вакцинного процесса. Длительно незаживающая язва размером 20 мм и более на месте введения вакцины. При нарушении техники введения возникают подкожные холодные абсцессы. Наблюдаются **поствакцинальные регионарные лимфадениты**. Лимфатические узлы увеличиваются до 15 мм и более, происходит казеозный некроз узла, отграничение фиброзной капсулой, петрификация, рассасывание казеозных масс. Нагноение приводит к образованию свищей, быстро заживающих под влиянием специфической терапии. Чаше поражаются шейные, надключичные, подключичные лимфатические узлы. К тяжелым осложнениям относят волчанку (5 случаев на 1 млн вакцинированных), остеомиелит, синовит и **генерализованный вакцинальный процесс**. В мировой практике за весь период вакцинации зарегистрировано лишь около 40 случаев генерализованного вакцинного процесса [Яблокова Т. Б., Ефимова А. А., 1985]. Процесс возникает у детей с врожденными иммунодефицитными синдромами комбинированного или клеточного типа.

Развитие специфических туберкулезных изменений в сочетании с неспецифическим компонентом воспаления могут вызывать кислотоустойчивые атипичные нетуберкулезные микобактерии, которые, по-видимому, обладают свойствами как микобактерий туберкулеза, так и неспецифической инфекции. Родство атипичных микобактерий с туберкулезом не доказано. Возбудителями инфекции являются медленно растущие, потенциально патогенные микобактерии типа *avium*, *scrofulaceum*, *Kansasii*, *avium-intracellulare* (комплекс *Mais*). Указанные микобактерии обнаруживаются в молоке, молочных продуктах, в почве, в воде. Основным источником условно-патогенных микобактерий считают крупный рогатый скот.

Наиболее выраженные специфические изменения у детей находят при заражении атипичными микобактериями типа *avium*. Микроскопически обнаруживается формирование полиморфных продуктивных гранулем с некрозом и разнообразным клеточным составом: эпителиоидные клетки, лимфоциты, гистиоциты, крупные гипертрофированные макрофаги, лейкоциты. Наряду с этим в очаге развивается гнойно-продуктивное воспаление, микроабсцессы.

Дифференциальный диагноз с туберкулезом требует тщательного бактериологического исследования. Клиническая картина сходна с туберкулезом, вызванным микобактериями с ослабленной вирулентностью. Отличается устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. Наиболее часто у детей поражаются периферические лимфатические узлы с образованием абсцессов и

свищей. Поражение ограниченное, протекает без подъема температуры, без общего недомогания. В то же время имеются редкие наблюдения генерализованных поражений с летальным исходом [Миллер Ф. Дж. У., 1984].

СЕПСИС

Сепсис представляет собой такой вид инфекционного заболевания, который возникает при наличии в организме местного воспалительного очага, не имеющего определенной локализации и морфологии, и характеризуется полиэтиологичностью, выраженной несостоятельностью неспецифического и специфического иммунного ответа макроорганизма и отсутствием цикличности течения, с чем связана особая тяжесть страдания.

Ведущим критерием сепсиса, по И. В. Давыдовскому (1956), является независимость тяжести заболевания от тяжести и объема воспалительного очага, явившегося источником сепсиса.

За последние годы проблема сепсиса вновь приобрела актуальность, так как в связи с современными интенсивными методами терапии и появлением в качестве возбудителей сепсиса устойчивой к антибиотикам (часто внутрибольничной) грамотрицательной флоры во всем мире участилась заболеваемость и смертность от этого тяжелого страдания.

Отчетливо стали преобладать в качестве возбудителей неэнтеропатогенная *E. coli*, клебсиелла, синегнойная палочка, протей, а также дрожжеподобные и плесневые грибы [Балаян А. А., 1982; Ивановская Т. Е., Кипарисова Е. Л., 1982; Матвеев М. П., и др., 1984; Plaezek M., Whitelaw A., 1983; Demi M. et al., 1984].

По данным Г. А. Самсыгиной (1985), стафилококк, как возбудитель тяжелой формы локализованных гнойно-воспалительных заболеваний и сепсиса новорожденных, встречается в настоящее время в 48,8% и 48,9% соответственно. При этом стали преобладать коагулазоотрицательные штаммы стафилококка — *St. epidermidis*, *St. xylosus*, *St. haemolyticus* [Calnen G. et al., 1984]. Грамотрицательная флора у больных сепсисом новорожденных характеризуется высокой гемолитической активностью и полирезистентностью к антибиотикам. Появились данные о значении в этиологии сепсиса новорожденных стрептококка группы В.

В настоящее время вновь стал пересматриваться вопрос о патогенезе сепсиса. Появились сообщения, в которых устоявшийся взгляд на сепсис как на особого рода реакцию макроорганизма подвергнут пересмотру с позиций значения микробного фактора. При этом указывается на критический уровень бактериальной обсемененности раны, составляющий 10^5 — 10^6 бактерий на 1 г ткани, как предел локализованного процесса. При его повышении имеется угроза развития генерализации, т. е. сепсиса. Изучение значения этого уровня обсеменения раны у взрослых с ожоговым

сепсисом подтвердило эти данные [Смольянников А. В., Саркисов Д. С., 1982]. Подобные наблюдения дали повод к пересмотру основного положения, высказанного И. В. Двыдовским, что проблема сепсиса есть проблема не микро-, а макробиологическая, в основном иммунологическая. А. В. Смольянников и Д. С. Саркисов (1982) ставят вопрос о том, что подобная концепция задержала более углубленное изучение микробной флоры, вызывающей сепсис, определение ее особых свойств при взаимоотношении с макроорганизмом с привлечением более современных методик, дающих возможность детализировать взаимоотношения, в частности, фагоцитарной системы и микроорганизмов в области воспалительного очага, являющегося источником сепсиса [Пигаревский В. Е., Данилова М. А. и др., 1982]. Нам представляется безусловно неоспоримым тезис, что при любой инфекции имеет значение характер взаимоотношения микро- и макроорганизма. Нельзя не учитывать дозу поступающих в организм микробных тел, вирулентность возбудителя: нельзя исключить наличие абсолютно вирулентных микробов, как нельзя исключить состояния макроорганизма и те условия внешней среды, в которых они взаимодействуют.

Однако сепсис — инфекционное заболевание особого рода и прежде всего полиэтиологическое. Это обстоятельство и опыт педиатрической практики наглядно демонстрируют значение в возникновении сепсиса состояния макроорганизма. Иначе чем можно было бы объяснить высокую степень частоты сепсиса у новорожденных, недоношенных детей, большую частоту сепсиса у детей особенно первого года жизни по сравнению со взрослыми, наконец, закономерную гибель от сепсиса детей с врожденными иммунодефицитными и приобретенными иммунодефицитными синдромами в условиях заболеваний гемобластозами, особенно при современных методах химио- и гормонотерапии [Чумаков А. М., 1978; Ивановская Т. Е., 1985; Hitzig W., 1974; Norska-Borowka J. et al., 1983]. Из сказанного вытекает, что сепсис и другие нозологические формы инфекционных болезней — неравнозначные понятия. Этот вариант инфекционного процесса отчетливо демонстрирует примат состояния реактивности макроорганизма, подобно тому, как легочная чума ярко демонстрирует примат микроорганизма, его вирулентности, дающей развитие инфекционного процесса при попадании чумной палочки во всех без исключения случаях.

Безусловно, без микроорганизма сепсиса не будет, однако у новорожденного, иммунонесостоятельного ребенка сепсис бывает обусловлен очень часто даже условно-патогенной флорой (грибом молочницы, плесневым грибом, неэнтеропатогенной кишечной палочкой, эпидермальным стафилококком, сальмонеллой и др.). От этих фактов, ярко свидетельствующих о значении состояния макроорганизма в вопросе быть или не быть сепсису, невозможно отказаться. Очевидно также, что в состоянии реактивности макроорганизма ведущее значение имеет именно иммунная

система, как вполне справедливо указал И. В. Давыдовский. О решающем значении иммунного статуса ребенка в развитии сепсиса говорят не только клинические и иммунологические данные [Самсыгина Г. А., 1985 ; Stiehm E., Fulginiti F., 1980], но и патологоанатомические исследования, проведенные в последние годы под нашим руководством Е. Л. Кипарисовой и Л. П. Катононовой (1983, 1984). При анализе большого статистического материала протоколов вскрытий умерших детей за период 1978—1980 гг. и по результатам анализа собственного секционного материала [Кипарисова Е. Л., 1984] сепсис у детей обнаружен в 4,5% случаев. Встречается сепсис преимущественно у новорожденных (в 93% по данным протоколов и 89,7% по собственным наблюдениям) и у недоношенных (в 72,2% и 66,7% соответственно). Мальчики умирают чаще, чем девочки. По характеру изменений вилочковой железы и периферических органов иммуногенеза с привлечением данных морфометрии и иммунофлюоресценции удалось выявить группу риска детей по заболеванию сепсисом, которой являются: дети раннего грудного возраста, преимущественно мальчики (вероятно потому, что ген, осуществляющий иммунный ответ, скрещен с X-хромосомой), недоношенные, с классифицируемыми иммунодефицитами, встречающимися в 7% от общего количества исследованных случаев, с неклассифицируемыми иммунодефицитами (класс № 17 по классификации ВОЗ), наблюдавшимися в 35,2%, а также дети с транзиторной незрелостью иммунной системы, наблюдавшейся в 14%. Итак, по данным Е. Л. Кипарисовой, в 57,2% случаев у детей, умерших от сепсиса, были отчетливые указания на несостоятельность иммунной системы, причем в остальных наблюдениях речь шла преимущественно о недоношенных и детях раннего грудного возраста с физиологической незрелостью иммунной системы. На основании приведенного, мы вправе сделать вывод, что очень часто решающим в патогенезе сепсиса является состояние иммунной системы макроорганизма, безусловно опосредованное через незрелость других систем, регулирующих гомеостаз макроорганизма.

Положение о том, что септический очаг по своему объему и характеру может не иметь решающего значения в развитии сепсиса, также наглядно демонстрируется в педиатрии. Иначе как можно было бы себе представить развитие пупочного сепсиса при минимальном объеме септического очага в пупочных артериях? Здесь не может быть двух мнений, особенно в таких случаях, когда сепсис вызывается, например, плесневым грибом или кандидами, наблюдаемых нами в последние годы. При этом в пупочной артерии — продуктивный артериит с наличием гриба с гигантоклеточной реакцией, открываемый только микроскопически; наряду с этим — метастазы гриба в мозг с развитием метастатических ареактивных некрозов в нем. В центре некрозов — возбудитель. Подобные наблюдения указывают на то, что развитие тяжелого септического процесса не зависит от объема и ха-

рактера микроскопически открываемого септического очага, сохраняющегося в организме как источник сепсиса.

Заканчивая обсуждение проблемы патогенеза сепсиса настоящего времени, хотелось бы еще раз подчеркнуть, что большинство педиатров, занимающихся проблемой сепсиса, придерживаются точки зрения ведущего значения в его возникновении в большинстве наблюдений состояния реактивности и особенно состояния иммунной системы макроорганизма, так как повседневная педиатрическая практика явно демонстрирует справедливость этого положения.

С клинических позиций принято различать три основные формы сепсиса у детей: молниеносную (1—3 дня), острую (до 6 нед) и затяжную (более 6 нед). По данным школы Г. Н. Сперанского и А. С. Розенталь, септициемию и септикопиемию следует рассматривать не как формы, а как стадии развития сепсиса. Такую же точку зрения высказали А. В. Смольяников и Д. С. Саркисов (1982).

Для септициемии детей первых 2-х недель жизни характерны признаки поражения ЦНС — возбуждение, склонность к судорогам или общая вялость, анорексия, срыгивание, может быть температурная реакция или гипотермия, серость, бледность и мраморность кожных покровов, акроцианоз. Затем возникает желтушный синдром. Нарастает потеря массы тела, наряду с этим обнаруживается отечный синдром (локальный или универсальный). Появляются одышка, тахикардия, глухость тонов сердца, увеличение и уплотнение печени и селезенки, кожные сыпи (следствие васкулитов), геморрагический синдром. При дальнейшем течении страдания нарастают указанные явления токсемии.

Развитие второй стадии сепсиса — септикопиемии М. П. Матвеев и соавт. (1984) связывали не столько с состоянием иммунной системы, сколько с процессами тромбообразования. Тромбообразование возникает как следствие разрушения при бактериальной инвазии липопротеиновых мембран лейкоцитов с высвобождением арахидоновой кислоты — источника, в частности, простагландина тромбоксана A_2 , вызывающего мощную агрегацию тромбоцитов. В свою очередь поступление из септического очага тромбопластина активизирует систему свертывания, чему способствует также и активация микробными протеазами XII фактора Хагемана, кинин-калликреиновой и комплементарной систем. В результате изменяются реологические свойства крови, развиваются стазы, сладжи, фибриновые микротромбы, что приводит к задержке микробов в тканях с последующим развитием в них некротически-гнийных очагов.

Стадийность клинико-анатомических форм сепсиса нам представляется совершенно оправданной, о чем свидетельствуют клинические и патологоанатомические наблюдения последних лет. Так, до применения антибактериальной терапии преобладающей формой (стадией) сепсиса у детей являлась септициемиа [Скворцов М. А., 1960; Афанасьева В. М. и др., 1976]. Затем положение

почти уравнилось, т. е. в несколько больше чем половине случаев наблюдалась септицемия, в остальных наблюдениях — септикопиемия [Кипарисова Е. Л., 1984]. За последний год, по клиническим данным, стала преобладать септикопиемия [Самсыгина Г. А., 1985]. Нам представляется, что такая смена соотношений стадийности септицемии — септикопиемии зависит, вероятно, от более интенсивных и совершенных методов лечения больных сепсисом детей, направленных на выравнивание метаболических нарушений и, в частности, иммунного гомеостаза, от чего зависит развертывание второй стадии сепсиса — септикопиемии, происхождение которой нельзя, вероятно, объяснить только нарушениями гемостатической системы, как полагали М. П. Матвеев и соавт. (1984).

С клинических позиций требует своего объяснения вопрос о так называемом эндотоксическом бактериальном шоке и первой стадии сепсиса — септицемии. Н. К. Пермяков (1982) ставит знак равенства между септицемией и бактериальным шоком у взрослых. Однако существенное возражение в этом отношении выдвигается педиатрической практикой. Шок любого происхождения подразумевает молниеносное или острое течение страдания, что несопоставимо со сроками течения септицемии у детей, особенно при затянувшихся ее формах, наблюдающихся в педиатрической практике [Матвеев М. П. и др., 1982; Самсыгина Г. А., 1985]. Большинство педиатров, а также патологоанатомов, в том числе изучающих сепсис у взрослых [Балябин А. А., 1984; Матвеев М. П. и др., 1984], разделяют точку зрения, что бактериальный шок есть осложнение сепсиса, которое может возникнуть в любой период его течения и связан с наводнением организма преимущественно эндотоксином грамотрицательной флоры, при массовом распаде микробных тел [Каньшина Н. Ф., 1980].

В основе классификации сепсиса, как и ранее, остается локализация септического очага, на основании которой выделяют пулочный, отогенный, кожный, легочный, кишечный и другие редкие по септическому очагу формы сепсиса у детей. Кроме того, у детей следует выделять бактериальный эндокардит как особую форму сепсиса и среди бактериальных эндокардитов — сепсис с септическим очагом после катетеризации подключичной вены.

В последние годы появилась тенденция не придавать значения локализации септического очага в тех случаях, когда он теряет свое ведущее значение в клинике, и на первое место выдвигать гнойный метастатический очаг, например в виде гнойного менингита, остеомиелита, перитонита и др. [Сотникова К. А. и др., 1985]. Эта тенденция оправдана лишь в плане лечения таких больных. Однако нам представляется, что исключение первичного септического очага, по которому классифицируют сепсис, чревато потерей осторожности врачей-педиатров в эпидемиологическом и профилактическом плане и поэтому не оправдано.

Этиологическая классификация сепсиса с учетом септического очага, клинико-анатомической формы сепсиса и длительности течения представляется нам наиболее правильной. Мы полностью разделяем мнение М. П. Матвеева и соавт. (1984) и предложенную ими схему, которая должна лежать в основе построения диагноза сепсиса у детей. В схеме отражены следующие параметры — период заражения (внутриутробный, постнатальный), этиология, входные ворота, стадия развития (септицемия, септикопиемия), течение (молниеносное, острое, затяжное).

Патологоанатомические и клинические данные указывают, что по входным воротам и септическому очагу у детей преобладает **пупочный сепсис**, так называемый сепсис новорожденных по ВОЗ, единственный вид сепсиса, выделенный в самостоятельную нозологическую форму по МКБ 9 пересмотра. По данным С. А. Степанова (1983) и нашим наблюдениям, на первом месте по частоте случаев стоит пупочный сепсис (54,9% от всех случаев сепсиса) [Кипарисова Е. Л., 1984], с одинаковой частотой (12,61%) встречается легочный сепсис и сепсис, осложняющий другие различные заболевания (синусит, этмоидит, отит, гематогенный остеомиелит, некротический тонзиллит и др.). Кишечный сепсис встречается в 4,06%, кожный — в 2,7% (сепсис внутриутробный см. т. 1, гл. «Внутриутробные инфекции»).

Возбудителями пупочного сепсиса до применения антибиотиков являлся стрептококк, реже стафилококк и кишечная палочка. В настоящее время, как уже говорилось, стала преобладать грамотрицательная флора, грибы, вновь появились данные о значении стрептококка группы В.

Патогенез пупочного сепсиса также изменился. Если ранее бактериальная флора попадала в пупочные сосуды при обработке культи пуповины и уходе за пупочной ранкой в детской комнате родильного дома, то в настоящее время источником заражения стали нестерильные условия введения преимущественно в пупочную вену лекарственных препаратов в родильной комнате, особенно часто проводимые недоношенным. Поэтому изменились сроки развития пупочного сепсиса. Если раньше от него погибали чаще на 3-й неделе жизни, что говорило о заражении в детской комнате, то теперь дети стали чаще погибать на первой неделе жизни, что говорит о раннем их инфицировании в родильной комнате, где проводят инъекции и катетеризацию [Ларина Т. М., 1980]. Входными воротами пупочного сепсиса раньше всегда была пупочная ямка, где при отторжении культи пуповины всегда имеется непосредственное соприкосновение неэпителизованной грануляционной ткани с внешней средой. В настоящее время, как уже указывалось, инфекция может быть непосредственно внесена в пупочные сосуды при инъекциях и катетеризации. Распространение инфекции осуществляется гематогенным путем, вероятно по vasa vasorum пупочных артерий с образованием метастазов чаще всего в легких, при развитии флебита пупочной вены — по току крови с метастазами, в первую очередь

в печени по ходу портального тракта из-за наличия анастомозов между ductus venosus (Arantii) и v. porta.

До применения инфузионной терапии новорожденным и грудным детям септическим очагом чаще всего являлся артериит одной или обеих пупочных артерий, причем поражение сосудов обнаруживалось преимущественно непосредственно под пупочной ямкой, реже в отдалении от нее. Артериит, по данным М. А. Скворцова (1960), встречался при пупочном сепсисе в 68% случаев, флебит — в 24%, в остальных 8% наблюдался омфалит, или сочетание омфалита с артериитом, изредка наблюдалось сочетание артериита и флебита. Частоту артериита М. А. Скворцов (1960) связывал с наличием свернувшейся крови в просветах пупочных артерий после прекращения в них кровотока вследствие перевязки культи пуповины. Свернувшаяся кровь является хорошей питательной средой для размножения микроорганизмов. Пупочная вена после перевязки культи пуповины опорожняется и спадается благодаря отрицательному давлению в венозной системе и поэтому условия размножения в ней для микробов менее благоприятные. В настоящее время локализация септического очага изменилась в сторону преобладания флебита над артериитом из-за врачебных манипуляций на пупочной вене, причем катетеризация ее приводит, как правило, к тромбозу у конца стояния катетера, что соответствует отрезку пупочной вены на уровне ворот печени с развитием именно здесь тромбофлебита.

Чистый омфалит, как септический очаг, встречается как и раньше редко. Чаще имеет место его сочетание с флебитом или артериитом. В относительно редких случаях распространение инфекции возникает *per continuitatem* с переходом гнойного воспаления из пупочной ранки на переднюю брюшную стенку и прилежащий париетальный листок брюшины.

При этом в брюшной полости относительно быстро возникает спаечный процесс между передней брюшной стенкой и петлями тонкой кишки с развитием гнойного или фибринозно-гнойного перитонита.

Пораженный пупочный сосуд утолщен, что особенно хорошо заметно на поперечном разрезе. В просвете его обнаруживается тромб иногда с явлениями гнойного расплавления. Если гной макроскопически не обнаруживается, помогает исследование мазков из просвета сосуда или микроскопическое исследование, которое рекомендуется проводить на разных уровнях протяженности сосуда. При артериите в просвете сосуда тромб, пронизанный нейтрофилами, колонии микробов. Стенка сосуда может быть местами полностью расплавлена, деформирована, процесс отчетливо распространяется из просвета сосуда. Сходные изменения наблюдаются в пупочной вене. В некоторых случаях, особенно если возбудителями артериита или флебита являются грибы, начинает преобладать продуктивный компонент с лимфомоноцитарной инфильтрацией, иногда с образованием гигантских клеток

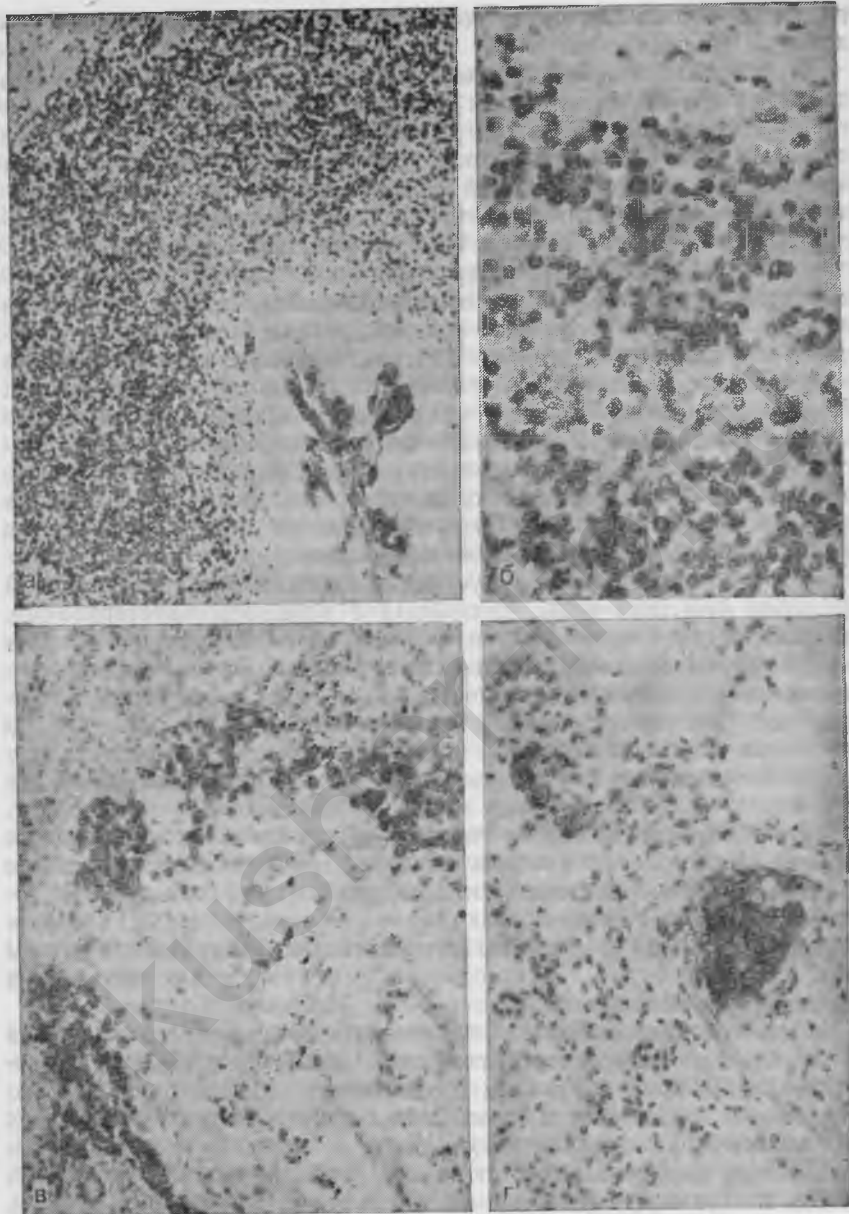
типа инородных тел, часто содержащих в своей цитоплазме обломки мицелия гриба.

При исследовании пупочных сосудов надо иметь в виду, что тромбы в пупочных артериях и асептические некрозы стенок артерий с последующей их петрификацией наблюдаются в норме как следствие процессов возрастной инволюции, завершающейся полной облитерацией артерий с превращением их в соединительнотканые тяжи. Отличать этот процесс от перенесенного артериита бывает не так просто. Ориентироваться следует на значительное разрушение стенок артерий, свидетельствующее о перенесенном артериите. Наличие периартериита, прослеженного на всем протяжении пупочных артерий, наблюдается при внутриутробном инфицировании, когда имеет место переход воспаления со стороны соединительной ткани при фуникулите и амнионите. Подобная возможность документируется, кроме того, тяжестью клинической картины болезни с рождения ребенка и массивностью периартериальной инфильтрации, убывающей от адвентиции сосуда к интиме и прослеживающейся на разных уровнях протяженности пупочных артерий. Наличие тромба в просвете пупочной вены является всегда патологией.

В настоящее время следует дифференцировать асептический тромбоз пупочной вены, связанный с влиянием катетеризации, от септического тромбофлебита пупочной вены (рис. 199, а), документируемого воспалительными инфильтратами, альтеративными изменениями преимущественно интимы и наличием возбудителей. О перенесенном флебите можно судить по облитерации просвета вены с отложением среди волокон соединительной ткани гемосидерина, как документа бывшего организовавшегося тромба.

Омфалит наблюдается чаще у недоношенных и далеко не всегда является септическим очагом. При этом положительные бактериоскопические находки в мазках из пупочной ямки не говорят еще и о ее инфицировании, так как пупочная ямка соприкасается с внешней средой. Поэтому только обнаружение флоры в пупочных сосудах может служить основанием для постановки диагноза на вскрытии.

При пупочном сепсисе в стадии септицемии наблюдаются, как правило, явления общего истощения, желтушность кожи и слизистых оболочек, связанная с угнетением функции печени (задержкой образования и выведения прямого билирубина) или с усилением процессов гемолиза. Могут быть геморрагии на коже, слизистых и серозных оболочках. Часты кровоизлияния в полость желудка, мелена, кровоизлияния во внутренние органы, в надпочечники (синдром Уотерхауса — Фридериксена), в капсулу вилочковой железы, в ткань легких. Большую диагностическую ценность имеет обнаружение в интерстиции паренхиматозных органов печени, почек, миокарда миелоидных инфильтратов, состоящих преимущественно из незрелых элементов миелоидного ряда. Миелоз пульпы селезенки, лимфатических узлов, вилочко-



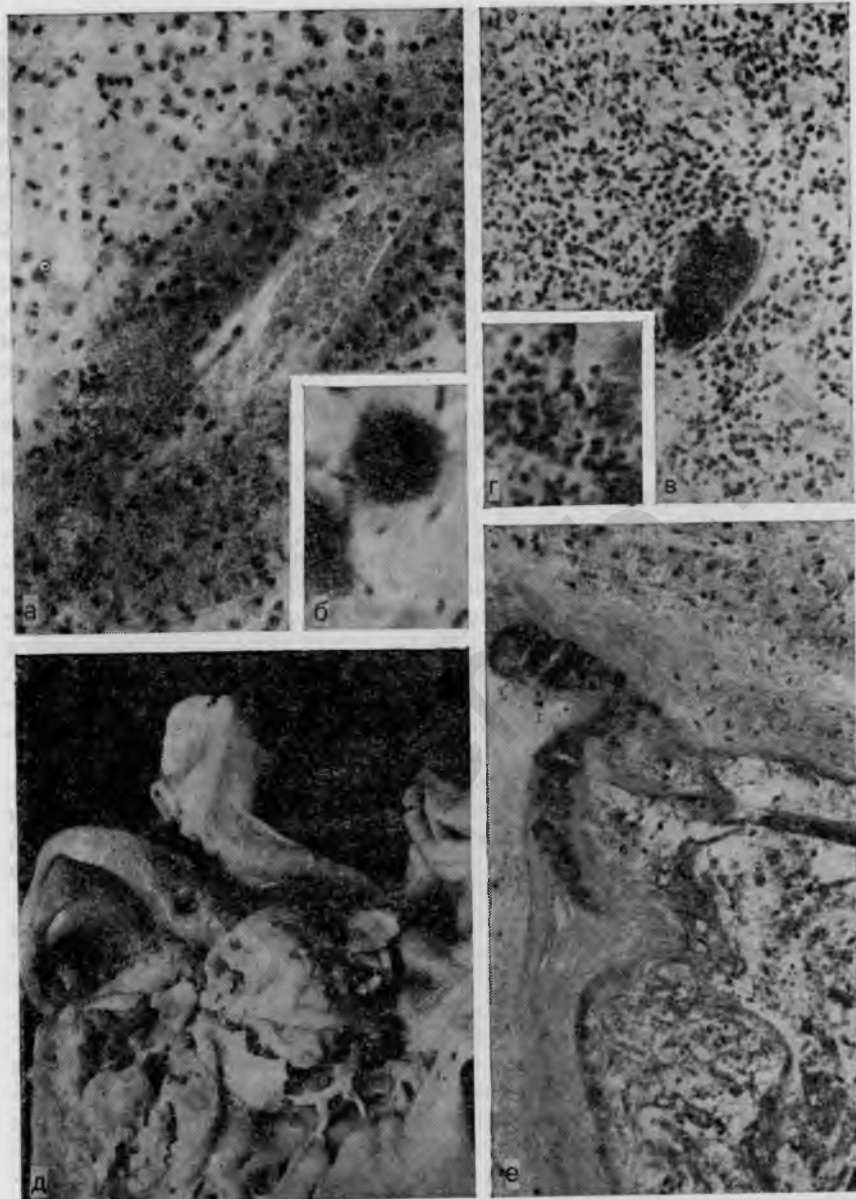
199. Пупочный сепсис — септицемия (препараты Е. Л. Кипарисовой).

а — гнойный тромбоз пупочной вены, в просвете сосуда колонии микробов (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$); б — миелоз пульпы селезенки (окраска на пероксидазу по методу Гольдмана. $\times 260$); в — миелоидная инфильтрация по ходу портального тракта печени (окраска на пероксидазу по методу Гольдмана. $\times 160$); г — васкулиты с микробными эмболами в легких (окраска гематоксилином и эозином. $\times 260$).

вой железы (рис. 199, б, в) является свидетельством наиболее древнего неспецифического иммунного ответа организма на возбудитель. В вилочковой железе явления акцидентальной трансформации вплоть до атрофии. В остальных лимфоидных органах — значительная убыль лимфоидных элементов в Т- и В-зависимых зонах с опустошением реактивных центров, если таковые имели место [Гуревич П. С., 1983]. В паренхиматозных органах — значительные дистрофические изменения вплоть до мелких фокусов некроза или гибели отдельных клеток нефротелия, гепатоцитов, кардиомиоцитов. Явления интерстициального септического гепатита, нефрита, миокардита носят, как правило, очаговый характер, поэтому значительного увеличения массы органов не наблюдается. Типичной септической селезенки со значительным увеличением ее массы тоже нет и только мазок, взятый с поверхности ее разреза, и гистологическое исследование открывают явления миелоза. Типичным является присоединение вторичной инфекции в виде острой вирусно-бактериальной пневмонии [Цинзерлинг А. В., Офенгейм М. Л. и др., 1982], энтероколита, часто на фоне дисбактериоза, обусловленного терапией антибиотиками, с развитием язвенно-некротического процесса в кишечнике. При направленном исследовании микроциркуляторного русла в органах можно обнаружить васкулиты с микробными эмболами (рис. 199, г). Васкулиты характеризуются набуханием и гомогенизацией стенок мелких сосудов, с пролиферацией и слущиванием эндотелия и незначительной лейкоцитарной инфильтрацией периваскулярной ткани. В головном мозге — отек, набухание, дистрофические изменения нейронов.

Если у больного разворачивается клиническая картина бактериального шока, в микроциркуляторном русле обнаруживаются стазы, сладжи и фибриновые тромбы. Мы их наблюдали у детей в легких, селезенке, капсуле надпочечников, в почках, реже в других органах. В некоторых случаях в легких развивалась картина, типичная для шокового органа с отеком, геморрагиями и наводнением отечной жидкости большим количеством микробных тел (преимущественно при сепсисе, вызванном грамотрицательными палочками). В сосудах — распространенные тромбы. Картина шоковой почки у детей с некрозом проксимальных канальцев встречается реже, чем соответствующие изменения в малом круге кровообращения, как по нашим, так и по литературным данным [Wiesenthal A., Todd J., 1984]. Васкулиты и ДВС-синдром, вызывающие повышение сосудистой проницаемости и коагулопатию потребления, считаются причиной геморрагий в тканях и органах.

Септикопиемия в настоящее время протекает с метастазами в головной мозг с развитием гнойного менингита, энцефалита (рис. 200, а, б), эпендимита. Раньше чаще поражались легкие. Наблюдаются также гнойные метастазы в виде абсцессов в печени (рис. 200, в, г), в легких. Реже встречаются метастазы в почках, миокарде, суставах, серозных оболочках. В некоторых слу-



200. Пупочный сепсис — септикопиемия (препараты Е. Л. Кипарисовой).

а — гнойно-некротический энцефалит, вызванный синегнойной палочкой (окраска гематоксилином и эозином. $\times 250$); б — грамотрицательная палочка в мозге (окраска по Граму. $\times 1650$); в — метастатические абсцессы в печени, вызванные диплострелтококком (окраска гематоксилином и эозином. $\times 250$); г — диплострелтококки в печени (окраска по Браше. $\times 1650$); д — тромбоз эндокардит трехстворчатого клапана после катетеризации подключичной вены; е — тромбоз вены подключичной вены после катетеризации — второй септический очаг (окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$).

чаях у недоношенных детей с дефектами иммунной системы наблюдается отсутствие гнойного расплавления метастазов, в зоне их локализации определяется некроз с бактериальными и грибковыми эмболами в сосудах. В настоящее время можно наблюдать при пупочном сепсисе непосредственный переход септицемии в септикопиемию. В подобных наблюдениях этот переход осуществляется при развитии второго септического очага часто с наличием второго возбудителя.

В качестве примера приведем наблюдение Е. Л. Кипарисовой. Доношенная девочка с массой при рождении 3350 г. В возрасте 5 дней явления омфалита, затем рвота, жидкий стул. Нарастал токсикоз. Последние дни жизни — картина поражения ЦНС. В возрасте 24 дней больная умерла. Клинический диагноз: сепсис. Недостаточность мозгового кровообращения. Острая почечная недостаточность.

Патологоанатомический диагноз. Пупочный сепсис, вызванный синегнойной палочкой. Язвенный омфалит. Продуктивно-некротический артериит пупочных артерий. Генерализованный кандидоз с развитием септикопиемии. Кандидозный глоссит, эзофагит, энтероколит. Метастатический кандидозный энцефалит, гнойный менингит. Двусторонняя геморрагическая пневмония смешанной этиологии (гриб молочницы, синегнойная палочка). Жировая дистрофия печени, дистрофия миокарда, почек. Миелоз селезенки.

Заключение. В приведенном наблюдении имел место пупочный сепсис в виде септицемии, вызванной синегнойной палочкой, на фоне которого при интенсивном лечении антибиотиками в условиях дисбактериоза развился второй септический очаг в виде кандидоза пищеварительного тракта и дыхательных путей, давший септикопиемию с гнойными метастазами в оболочках и веществе головного мозга.

Иногда таким вторым септическим очагом является тромбофлебит подключичной вены после катетеризации (рис. 200, д, е), в условиях пупочного сепсиса — септицемии. При этом развивается язвенно-бородавчатый эндокардит трехстворчатого клапана с множественными эмболическими абсцессами в легких. При локальном гнойном процессе миелоз органов никогда не бывает универсальным, как это имеет место при септицемии. Критерий этот бесспорный и, как показывает наш опыт, повторяется постоянно от случая к случаю. Диагноз септикопиемии не представляет трудности, помимо абсцессов в легких, часто наблюдается также метастатический гнойный менингит. Существует разница в морфологии метастатических абсцессов легких и абсцедирующей пневмонии. В первом случае абсцессы чаще располагаются субплеврально, микроскопически в них можно обнаружить некротизированный сосуд с микробными эмболами. При абсцедирующей пневмонии в центре абсцесса, как правило, обнаруживается некротизированный или гнойно-расплавленный бронх. Надо иметь в виду, что в некоторых случаях может быть комбинация метастатических гнойников легких и абсцедирующей пневмонии, например, в случаях флебита подключичной вены и тромбоембокардита трехстворчатого клапана на фоне катетеризации у больного с деструктивной пневмонией могут возникнуть метастатические абсцессы в легких. В таких случаях необходим подробный анализ наблюдения с учетом давности процесса и клинических данных.



201. Инфекционный (бактериальный) язвенно-бордавчатый эндокардит аортальных клапанов на фоне ревматического эндокардита с поражением митрального клапана (препарат А. Ф. Сорокина).

В отношении кишечного сепсиса следует сказать то же, что и в отношении легочного. Следует подтвердить, что в диагнозе септицемии легочного и кишечного происхождения помогает обнаружение васкулитов и наличие возбудителей в мазках из селезенки. О прижизненном размножении микробов в сосудах свидетельствует наличие фагов с явлениями фагоцитоза. Массив-

ность вегетаций микробов, вероятно, в какой-то степени является посмертной. Посмертные изменения при сепсисе, как правило, более выраженные, чем в случаях смерти от других причин. Возникновение легочного сепсиса при деструктивной пневмонии в форме септицемии, по данным Л. А. Катасоновой (1983), чаще наблюдается у детей с врожденными иммунодефицитами, преимущественно гуморального неклассифицируемого типа. Диагноз легочного сепсиса патологоанатом имеет возможность установить после гистологического исследования.

Криптогенный сепсис в детском возрасте представляет собой относительную редкость. Чаще это нераспознанный пупочный сепсис, если речь идет о первых месяцах жизни.

Септический (инфекционный) эндокардит с затяжным течением у детей, как по опубликованным литературным данным [Серов В. В. и др., 1982], так и по собственным наблюдениям, встречается крайне редко, особенно редко у детей до 10 лет. В последние годы септический эндокардит мы почти не наблюдали. Чаще он возникает на фоне врожденных пороков сердца (рис. 201). В прежние годы, когда не было соответствующей профилактики и лечения, он, как правило, встречался на фоне ревматического панкардита. В этиологии основная роль принадлежала, как известно, зеленым стрептококку. В настоящее время наиболее частым возбудителем является, по данным В. В. Серова и соавт. (1988), золотистый и белый стафилококк.

В патогенезе ведущее значение, по современным данным, имеют воздействия токсических иммунных комплексов, вызывающих генерализованные васкулиты, резкое повышение сосуди-

стой проницаемости, тромбозомболический синдром, реакцию со стороны стромы органов [Серов В. В., 1982]. Патологоанатомически как и ранее чаще имеет место полипозно-язвенный эндокардит клапана аорты, гиперплазия и инфаркты селезенки, диффузный двусторонний мезангиопродуктивный гломерулонефрит.

В настоящее время обращает на себя внимание септический эндокардит новорожденных, развивающийся как следствие катетеризации подключичных вен. По данным Централизованной детской прокуратуры № 1 (зав. В. И. Виноградов), начиная с момента прикрепления к прокуратуре неонатального центра реанимации (1980), тромбозэндокардиты трехстворчатого клапана и правого предсердия после катетеризации подключичной вены наблюдались 2—3 раза в год. Последние годы (1984—1985) тромбозэндокардиты перестали встречаться, наблюдаются лишь асептические тромбозы подключичной вены и верхней полой вены как следствие длительного стояния катетеров.

Е. Л. Кипарисова (1982) наблюдала случай полипозно-язвенного эндокардита трехстворчатого клапана и пристеночного эндокарда правого предсердия (см. рис. 200, д) у мальчика 6 мес, страдающего хронической гранулематозной болезнью с типичными для нее политопическими гнойными очагами, обусловленными смешанной флорой (золотистый стафилококк и грибок рода Кандида). У мальчика был гнойный остеомиелит ребер, абсцессы легких, продуктивно-гнойный менингит, гнойный медиастинит.

Р. Morville и соавт. (1985) приводят описание трех наблюдений инфекционного неонатального эндокардита с поражением трехстворчатого клапана, обусловленных в 1 наблюдении грибом Кандида и в 2 других — стафилококком, в последних двух случаях дети страдали стафилококковым сепсисом. Подобные наблюдения встречаются в настоящее время не так уж редко.

Таким образом, септический эндокардит после катетеризации подключичной вены наблюдается или на фоне уже имеющегося инфекционного заболевания, чаще у новорожденных и особенно недоношенных, или у детей грудного возраста, имеющих врожденный дефект иммунной системы или реже — какую-нибудь тяжелую врожденную патологию (врожденные пороки развития, наследственные тубулопатии, тезауризмозы и др.).

ГЛАВА 9

ПАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Токсоплазмоз

Токсоплазмоз — хроническое паразитарное заболевание, антропооозная инфекция приобретенного или врожденного характера. Возбудитель токсоплазмоза — *Toxoplasma gondii* — облигатный внутриклеточный паразит, относится к типу простейших,

имеет форму полумесяца, размеры 4—7×1,5—2 мкм. По Романовскому — Гимзе, цитоплазма токсоплазм окрашивается в голубовато-серый, ядро в красно-фиолетовый цвет. Токсоплазмы размножаются внутриклеточно путем деления, вне клеток паразиты могут существовать непродолжительное время. Клетки, заполненные дочерними особями-эндоzoитами, получили название псевдоцист. Псевдоцисты встречаются в острой стадии заболевания наряду с внеклеточно расположенными эндоzoитами. Токсоплазмы образуют и истинные цисты, имеющие собственную двухслойную оболочку. Истинные цисты обнаруживаются в органах при хроническом или латентном течении болезни. В цистах токсоплазм-цистоzoиты могут сохраняться вирулентными в течение многих лет. В последнее время установлена возможность полового размножения токсоплазм в кишечнике у кошек. При этом образуются ооцисты, которые выделяются с фекалиями, могут длительное время сохраняться во внешней среде и служить источником инфицирования людей [Акиншина Г. Т., Засухин Д. Н., 1980; Kernbaum S., 1985].

Токсоплазмоз широко распространен среди населения всех стран. Регистрируется от 6 до 90% лиц, зараженных токсоплазмозом. В разных районах нашей страны инфицированные токсоплазмозом люди составляют от 5 до 50% населения. Однако клинически выраженные формы заболевания среди инфицированных лиц встречаются редко, менее 1% у мужчин и 3—5% у женщин. Источниками инфекции для человека являются сельскохозяйственные и домашние животные, особенно кошки. Возбудитель может проникать в организм человека через неповрежденные слизистые оболочки или поврежденную кожу. Основным считается алиментарный путь инфицирования при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса. Через поврежденную кожу заражение возможно у рабочих боен, мясокомбинатов, продавцов мяса, ветеринаров, доярок и т. д. Доказан трансплацентарный путь заражения плода от инфицированной матери [Казанцев А. П., 1985]. В месте внедрения паразита первичный инфекционный аффект, как правило, не определяется. Исключения составляют случаи лабораторного заражения после укола пальца инфицированной иглой шприца. На месте повреждения возникает язва и развивается регионарный лимфаденит [Frenkel J. et al., 1960].

Патогенез токсоплазмоза остается недостаточно изученным. Имеют значение иммунный статус организма, способ инфицирования, вирулентность возбудителя, токсинообразование, способность к длительному персистированию в организме хозяина. Попадая в организм человека различными путями, токсоплазмы захватываются макрофагами, переносятся в лимфатические узлы, там размножаются и проникают в кровеносное русло. По лимфатическим и кровеносным сосудам паразиты могут распространяться по органам и тканям, фиксироваться там и вызывать воспалительные изменения альтернативно-пролиферативного ха-

рактера. Экссудативное, особенно гнойное, воспаление нехарактерно для токсоплазмоза, не осложненного бактериальной флорой. В течение 3—4 нед в организме вырабатываются и накапливаются антитела, становятся положительными серологические реакции. В дальнейшем токсоплазмы образуют в тканях истинные цисты, воспалительная реакция исчезает, очаги некроза подвергаются организации или обызвествляются [Мельник М. Н. и др., 1978].

Различают токсоплазмоз приобретенный и врожденный. Приобретенной формой болеют взрослые и дети старшего возраста, врожденный токсоплазмоз встречается у плодов и новорожденных, детей первых месяцев и лет жизни. Воротами инфекции при приобретенном токсоплазмозе, как правило, является кишечник, вероятно, подвздошная кишка. Об этом свидетельствует выраженная реакция мезентериальных лимфатических узлов [Казанцев А. П., 1985].

В зависимости от массивности инфицирования, вирулентности возбудителя, иммунного статуса организма могут возникать различные по тяжести формы заболевания. Приобретенный токсоплазмоз в большинстве случаев протекает латентно или в виде нетяжелой токсоплазмозной лимфаденопатии с увеличением шейных и затылочных лимфатических узлов, небольшой температурной реакцией, ангиной, увеличением печени и селезенки. Могут поражаться и другие группы лимфатических узлов [Кузьменко Л. Г., Шевкунова Е. А., 1977]. Как исключение у детей наблюдаются тяжелые генерализованные формы инфекции с острым началом, высокой температурой, экзантемой, поражением головного мозга и висцеральных органов, интоксикацией, которые в части случаев оказываются смертельными [Кузьменко Л. Г. и др., 1973].

Токсоплазмозная лимфаденопатия характеризуется гиперплазией гистиоцитарных и лимфоидных клеток пораженных лимфоузлов, которая может ограничиваться светлыми центрами размножения фолликулов или принимать диффузный характер. В кортикальной и паракортикальной зонах находят скопления эпителиоидных гистиоцитов, увеличенное количество иммунобластов и плазматических клеток, синусы расширяются, заполняются гистиоцитами [Cohen Cynthia, Trapuckd Suriyont, 1984]. Нередко образуются гранулемы из гистиоцитов, плазматических клеток и эозинофилов, встречаются многоядерные гигантские клетки. Очаги некроза выявляются редко. Микроскопическая картина изменений при токсоплазмозной лимфаденопатии не является специфической и может наблюдаться при ряде других инфекций, реактивных состояний и злокачественных лимфомах. Токсоплазмы в срезах почти не обнаруживаются, их трудно дифференцировать от обломков ядер распавшихся клеток. Неповрежденные паразитарные цисты имеют характерный вид, их наличие служит основанием для постановки диагноза токсоплазмоза [Toga M. et al., 1967].

Летальные случаи приобретенного генерализованного токсоплазмоза у детей описываются редко [Цинзерлинг А. В. и др., 1978]. Морфологические изменения в органах при этом аналогичны изменениям, описанным при экзантематозной форме токсоплазмоза у взрослых. В той или иной степени поражаются головной мозг, сердце, легкие, печень, селезенка, скелетная мускулатура, эндокринные железы, кожа. Тканевая реакция проявляется очаговыми некрозами, лимфогистиоцитарными и плазмоклеточными инфильтратами по периферии некротических фокусов и по ходу интерстициальных прослоек. Головной мозг поражается в меньшей степени, чем при врожденном токсоплазмозе. Очаги некроза мелкие, кальцификация непостоянна. Пrolиферация глии может быть диффузной и очаговой. Периваскулярные глиальные и мононуклеарные инфильтраты в веществе мозга придают токсоплазмозному энцефалиту сходство с сыпнотифозным. Поражение оболочек мозга сопровождается распространением воспаления по ликворным путям, эпендиматитом и гидроцефалией. Токсоплазмозное поражение глаза характеризуется очаговыми некрозами, продуктивным воспалением сетчатки и сосудистой оболочки. В сердце находят диффузный или очаговый продуктивный миокардит с участками некроза. В легких — интерстициальную и очаговую серозно-десквамативную пневмонию, участки некроза легочной ткани. Поражение печени характеризуется межуточным гепатитом с холестазами, очаговыми некрозами и образованием мелких гранул из лимфоидных и моноцитарных клеток с примесью эпителиоидных форм. В селезенке, лимфатических узлах — гиперплазия лимфоидных клеток и гистиоцитов. В почках определяются интерстициальные продуктивные инфильтраты. При поражении надпочечников находят очаги некроза, кровоизлияния, перифокальные воспалительные изменения. В скелетных мышцах нередко обнаруживаются изменения типа диффузного миозита. В мышечных волокнах сравнительно часто выявляются цисты паразита. Кожные высыпания гистологически представляют собой периваскулярные мононуклеарные инфильтраты. Описанные морфологические изменения неспецифичны. Это затрудняет патологоанатомическую диагностику приобретенного токсоплазмоза. Решающим в диагнозе является обнаружение возбудителя в пораженных органах.

Возникновение врожденного токсоплазмоза обусловлено способностью токсоплазм проникать через плацентарный барьер. Опасность трансплацентарной передачи инфекции нарастает с увеличением срока беременности. Внутриутробное инфицирование плода возможно только в случаях заражения женщин во время беременности, в фазе паразитемии, которая продолжается 7—10 дней. Наиболее опасным для плода является заражение женщины в период между 10-й и 24-й неделями беременности, так как в это время относительно высокий риск трансплацентарного инфицирования плода сочетается с тяжелыми поражениями головного мозга и других внутренних органов. При наступлении

беременности на фоне латентного или хронического токсоплазмоза заражения плода не происходит, так как он защищен материнскими антителами [Garin J. P. et al., 1984]. Однако у женщин, страдающих хронической формой инфекции, часто наблюдаются повторные самопроизвольные выкидыши. Патогенез такого невынашивания объясняют вторичной гормональной недостаточностью у женщин, возникающей при токсоплазмозной инфекции [Казанцев А. П., 1985]. Исход внутриутробной инфекции связан со сроками инфицирования беременной. Заражение в первые 8 недель беременности может привести к гибели плода и выкидышу или рождению ребенка с тяжелыми пороками развития органов и систем, часто несовместимых с жизнью. При инфицировании в более поздние сроки беременности в зависимости от периода заражения плода различают три основные формы токсоплазмозных фетопатий. Первая форма врожденного токсоплазмоза возникает при инфицировании плода в период от начала 9-й до 28-й недели беременности. Ребенок рождается с остаточными явлениями внутриутробно протекавшего менингоэнцефалита, задержкой формирования головного мозга. При инфицировании в период с 29-й недели беременности до родов развивается вторая форма заболевания. У новорожденного наблюдается картина менингоэнцефалита. Наконец, третья форма врожденного токсоплазмоза возникает при заражении незадолго до родов или во время родов. У ребенка диагностируют инфекционное заболевание, аналогичное острому приобретенному генерализованному токсоплазмозу детей старшего возраста, но с такими особенностями симптомов заболевания, которые определяются возрастной реактивностью организма.

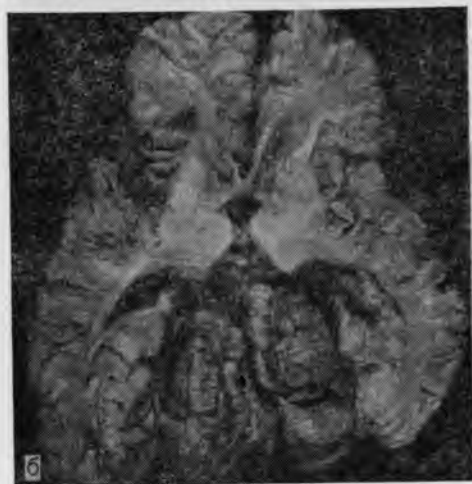
Морфологические изменения при первой форме врожденного токсоплазмоза имеют характер порока развития головного мозга. Большие полушария уменьшены, извилины недоразвиты. Масса мозга в 2—3 раза меньше нормы. Ствол мозга и мозжечок сформированы относительно правильно и производят впечатление несоизмерно больших по сравнению с полушариями. В веществе полушарий обнаруживаются единичные или множественные кисты различной величины, нередко располагающиеся цепочкой. Сохранившаяся ткань мозга уплотнена за счет глиоза, желтоватого цвета вследствие кальцификации (рис. 202, а). Желудочки умеренно расширены, эпендима их неровная. Мягкие мозговые оболочки склерозированы. В подобных случаях можно говорить о недоразвитии головного мозга.

Вследствие возникновения очагов некроза возможно развитие реактивного эпендиматита. Спаечные процессы в желудочках и оболочках с облитерацией подпаутинных пространств приводят к развитию гидроцефалии и атрофии мозговой ткани. Большие полушария могут резко атрофироваться и представлять собой тонкую пластинку ржаво-желтого цвета. Полости резко расширенных желудочков заполнены мутноватой или ксантохромной



202. Врожденный токсоплазмоз; порок развития головного мозга.

а — уменьшение массы полушарий; б — резкая деформация головного мозга.



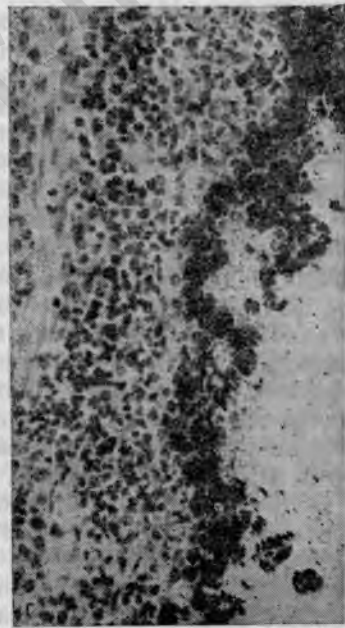
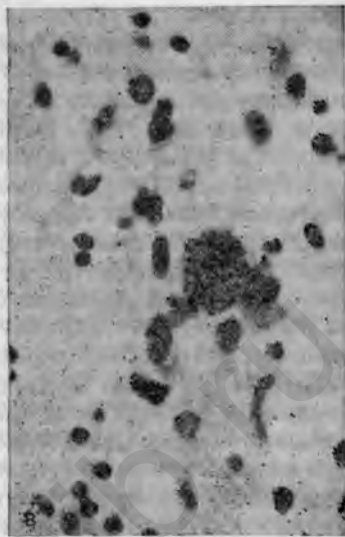
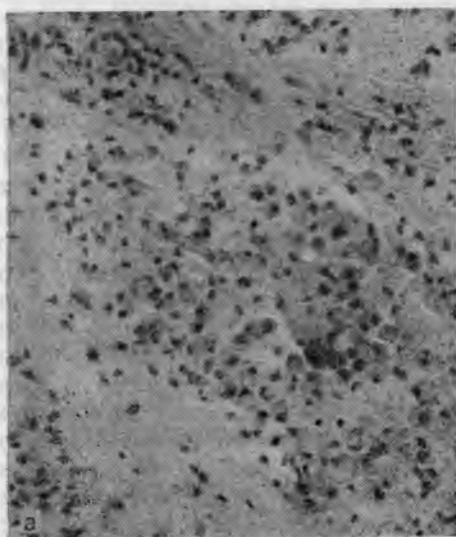
жидкостью. Относительно сохранены подкорковые узлы, ствол мозга и мозжечок.

Если гибель мозговой ткани происходит преимущественно вследствие альтерации, гидроцефалия не развивается. Возникает резкая деформация головного мозга, уменьшение его в объеме, истончение коры, которая выглядит слоистой с желтоватыми полосками, идущими вдоль извилин. Боковые желудочки неравномерно расширены, деформированы (рис. 202, б).

Гистологически определяются многочисленные кисты в виде полос вдоль коры полушарий, заполненные зернистыми шариками (рис. 203, а). Встречаются многоядерные гигантские макрофаги. Стенки кист представле-

ны уплотненной тканью мозга. В относительно сохранившемся мозговом веществе обнаруживаются обызвествленные ганглиозные клетки, пылевидные очаги обызвествления и шаровидные обызвествленные цисты. Под эпендимой боковых желудочков, в подкорковых ядрах, стволе мозга, мозжечке определяются глиозные пролифераты в виде узелков и сплошных полей. Стенки сосудов подвергаются обызвествлению. Наблюдаются продуктивные эндартерииты. Поражение глаз характеризуется истинным недоразвитием тканей — микрофтальмией, наблюдаются колбомы, катаракты, атрофия сетчатки, рубцовые изменения, помутнение хрусталика и стекловидного тела.

При второй форме заболевания в головном мозге имеются очаги некроза различной локализации, участки обызвествления



203. Микроскопические изменения при врожденном токсоплазмозе.

а — кисты подшарий головного мозга, заполненные зернистыми шарами, среди них обызвестленная псевдоциста (окраска гематоксилином и эозином, X400); б — полоса обызвестления по ходу извилин (окраска гематоксилином и эозином, X16); в — псевдоциста в веществе мозга (окраска гематоксилином и эозином, X600); г — продуктивно-некротический эндофтальмит (окраска гематоксилином и эозином, X360).

и выраженные явления продуктивного воспаления в его веществе и мозговых оболочках. Очаги некроза могут быть различной давности, что зависит от «возраста» повреждения. В спинном мозге и его оболочках могут выявляться аналогичные изменения. Характерным является обильное отложение извести в очаги некроза [Ивановская Т. Е., 1960]. Обызвествление может быть распространенным и располагаться в виде лент вдоль мозговых извилин (рис. 203, б). Воспалительные изменения обнаруживаются в виде узелковых пролифератов и перифокальной реакции на некроз. Воспалительные инфильтраты состоят из глиальных и мононуклеарных элементов. В процесс вовлекаются мозговые оболочки, в которых появляются лимфогистиоцитарные инфильтраты. Все это создает картину альтеративно-продуктивного менингоэнцефалита. Вблизи очагов некроза можно обнаружить псевдоцисты и свободно лежащие токсоплазмы (рис. 203, в). В тяжелых случаях возникают плотные спайки оболочки с веществом полушарий. Поражение глаз характеризуется очаговыми некрозами сетчатки и воспалением сетчатой и сосудистой оболочек. Воспалительные инфильтраты состоят из моноцитарных и лимфоидных клеток с примесью плазмочитов и эозинофилов. Воспалительная реакция может быть в виде гранулем. Процесс можно определить как продуктивно-некротический эндофтальмит (рис. 203, г). Между указанными формами поражения головного мозга и глаз могут определяться переходные варианты.

При третьей, генерализованной, форме, кроме поражения головного мозга, наблюдаются гепато- и спленомегалия, желтуха, язвенные поражения кишечника, миокардит, интерстициальная пневмония. В печени и селезенке имеются очаги реактивного миеоэритроblastоза. В паренхиматозных органах выявляются некрозы, очаговая или диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов. Реже наблюдаются висцеральные формы заболевания без поражения головного мозга. Патологоанатомический диагноз врожденного токсоплазмоза ставится только в случаях обнаружения свободно лежащих паразитов-эндоzoитов, псевдоцист и цист в гистологических препаратах или мазках-отпечатках с поверхности разрезов органов, а также выявления токсоплазм методом биопроб [Ивановская Т. Е., Сорокин А. Ф., 1974; Potter E. L., Craig J. M., 1976].

Осложнения токсоплазмоза обусловлены поражением головного мозга и глаз, что ведет к истощению, параличам, эпилепсии, умственной отсталости, психическим заболеваниям, слепоте. Возможно присоединение бактериальной инфекции с развитием гнойного менингоэнцефалита, пиоцефалии, сепсиса.

Пневмоцистоз

Пневмоцистоз или пневмоцистная пневмония (плазмоцеллюлярная, интерстициальная пневмония) вызывается возбудителем *Pneumocystis carinii*, который относится к типу простейших. Фор-

ма пневмоцисты округлая, овальная или изогнутая, длина 2—3 мкм, ширина от 1,5 до 2 мкм. Паразиты располагаются эксцентрично в шаровидных слизистых образованиях, окруженных мембраной, дающей отчетливую ШИК-положительную реакцию. Размеры шаровидных образований значительно крупнее самого паразита [Jirovec O., Vanёc J., 1954]. Пневмоцисты размножаются путем последовательного деления надвое под оболочкой с формированием цисты, содержащей 8 одноядерных особей паразита. Пневмоцисты вегетируют в легких человека и домашних животных и в обычных условиях не обладают патогенными свойствами. Поражение легких развивается у лиц с нарушениями клеточного иммунитета приобретенного или врожденного характера. В тяжелых случаях возможна диссеминация возбудителя, который обнаруживается в регионарных лимфатических узлах, селезенке, печени, костном мозге [Сох J. N., 1981].

В педиатрической практике пневмоцистная пневмония чаще возникает и тяжело протекает у недоношенных новорожденных и детей с гипотрофией. Заражение происходит воздушно-капельным путем от носителей паразита — матерей или обслуживающего персонала лечебных учреждений. Возможно заражение от домашних животных. Описаны случаи врожденного пневмоцистоза с поражением легких и гематогенной диссеминацией [Pavlica F., 1962; Mojon M., 1985].

Развитие заболевания происходит, как правило, постепенно, течение длительное, до 7—8 нед и более. Характерными симптомами являются нарастающая одышка, цианоз, сухой, коклюшеподобный кашель при умеренно выраженном токсикозе [Матвеев М. П. и др., 1979]. Прогноз нередко неблагоприятный. У детей более старшего возраста пневмоцистоз легких может развиваться как осложнение лейкоза при современной полихимиотерапии, приводящей к иммунодепрессии. В таких случаях пневмоцистное поражение легких характеризуется быстрым развитием процесса и является инкурабельным [Миримова Т. Д. и др., 1978; Excler J.-L. et al., 1984]. Пневмоцистоз встречается как осложнение при иммунодефицитных синдромах, включая СПИД, и злокачественных опухолях.

При пневмоцистозе, как правило, поражаются легкие. Массы паразита постепенно заполняют респираторные просветы, уменьшая их объем, что проявляется респираторной недостаточностью. В альвеолярных перегородках возникают реактивные изменения в виде отека, инфильтрации гистиоцитами, лимфоидными и плазматическими клетками. Пневмоцисты можно обнаружить в мазках слизи из верхних дыхательных путей и промывных водах бронхов при окраске по Романовскому или методом флуоресцентной микроскопии чаще всего на 2-й неделе заболевания.

На вскрытии умерших от пневмоцистной пневмонии детей обнаруживаются увеличенные в объеме, «тяжелые», плотные, безвоздушные легкие с отпечатками ребер на задней поверхности, красно-синюшного цвета с фиолетовым оттенком. Пе-

редние края легких могут быть эмфизематозно вздутыми. Плевра умеренно отечна, утолщена. Ткань на разрезах однородная, ровная, мясисто-белая. Поверхность разрезов суховатая, при надавливании выделяется небольшое количество слизисто-кровоянистой жидкости. В просвете трахеи и бронхов обнаруживается вязкое пенистое содержимое. Слизистая оболочка дыхательных путей остается бледной. Решающим для диагноза пневмоцистной пневмонии является микроскопическое исследование легких. При пневмоцистозе находят утолщенные, отечные перегородки альвеол, альвеолярных ходов с инфильтрацией их гистиоцитами, лимфоидными клетками, плазмочитами. При выраженной иммунной недостаточности интерстициальные инфильтраты небольшие, из мононуклеарных клеток. Просветы альвеол, альвеолярных ходов, бронхиол заполнены скоплениями пневмоцист в виде своеобразной пенистой массы. Среди масс паразита могут встречаться десквамированные альвеолоциты, единичные макрофаги и лейкоциты (рис. 204). Пенистые массы паразита в дальнейшем подвергаются уплотнению, уменьшаются в объеме, постепенно рзорбируются альвеолярными макрофагами. В разных полях зрения могут выявляться различные стадии процесса, включая ателектазы, участки эмфиземы [Potter E., Craig J., 1976; Mojon M., 1985]. Электронно-микроскопически на наружной мембране пневмоцист выявлены многочисленные полиповидной формы псевдоподии, при помощи которых они плотно соединяются друг с другом и с альвеолоцитами или базальной мембраной стенки альвеолы. Этим объясняют развитие альвеолярно-капиллярного блока и респираторной недостаточности при пневмоцистозе [Нагаи К. и др., 1982]. Осложнением пневмоцистоза может явиться присоединение вирусно-бактериальной инфекции, медиастинальная и подкожная эмфизема, пневмоторакс. При затяжном течении болезни можно обнаружить мелкие гранулемы из гистиоцитов, лимфоидных клеток, фибробластов, разрастания грануляционной ткани в бронхиолах, очаговый или диффузный фиброз легких.

ГЛАВА 10

МИКОЗЫ

Грибковые поражения кожи известны давно и являются довольно распространенными заболеваниями. Микозы внутренних органов до недавнего времени встречались редко, в основном в странах с жарким климатом. В последние годы частота висцеральных микозов значительно возросла, что объясняется не только совершенствованием методов диагностики, но и возникающим дисбактериозом и стимуляцией роста грибов под влиянием применяемых современных антибактериальных средств и в первую очередь антибиотиков. При этом наибольший удельный вес

занимают микозы, развивающиеся вследствие приобретения патогенных свойств грибами-сапрофитами. К этой группе микозов относятся кандидоз, плесневые микозы, актиномикоз. Кроме того, микозы могут возникать в результате внедрения в организм из внешней среды патогенных грибов. Из этой группы микозов у детей чаще всего встречаются кокцидиоидоз и гистоплазмоз.

КАНДИДОЗ

Кандидозом называют заболевание, которое вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

Грибы рода *Candida* широко распространены в природе, обнаруживаются в воздухе, почве, овощах, фруктах, продуктах кондитерского производства.

Возникновение кандидоза может происходить вследствие экзогенного заражения. Однако чаще наблюдается эндогенное заражение, связанное с активацией грибов у здоровых носителей.

Возбудителями кандидозов у детей являются следующие виды рода *Candida*: *C. albicans*, *C. tropicans*, *C. pseudotropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. crusei*.

Чаще всего возбудителем кандидоза является *C. albicans*, выделяющийся, по данным Е. Я. Мороз (1971), из кандидозных очагов в 77%.

В тканях грибы рода *Candida* обнаруживаются в виде круглых или овальных дрожжеподобных клеток размером от 2 до 5 мкм, иногда почкующихся, грушевидной формы. Кроме того, выявляются нити псевдомицелия с утолщениями на концах (псевдоконидии). Для выявления элементов гриба можно использовать наиболее простой метод окраски гистологических срезов по Граму — Вейгерту.

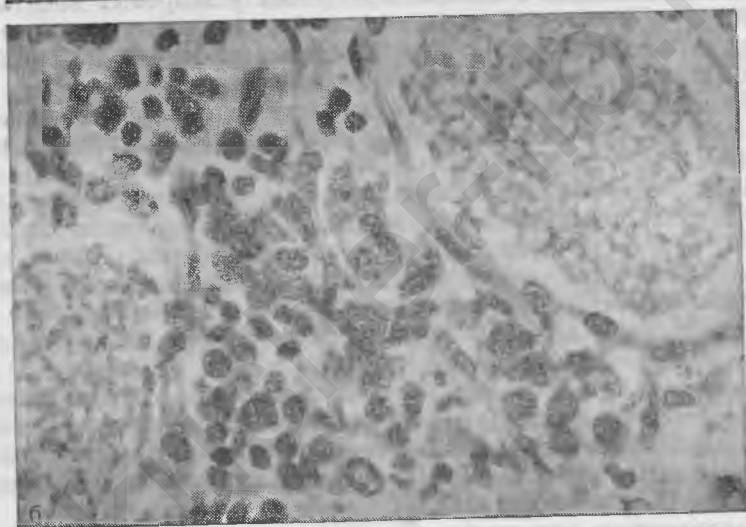
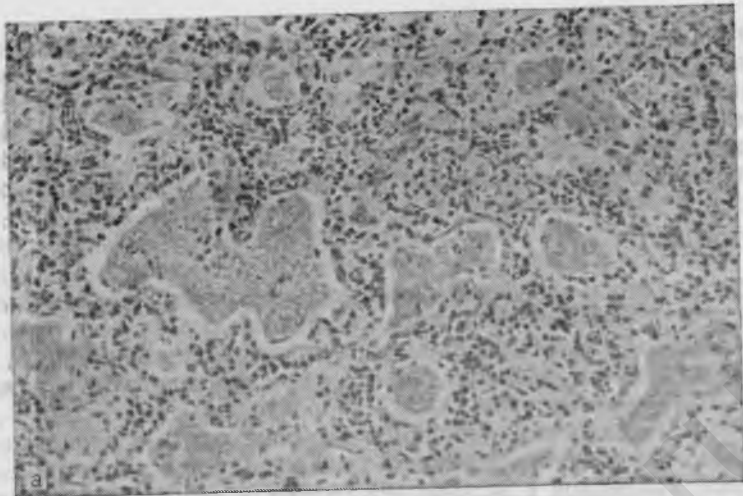
Лучшими методами, при которых после парафиновой проводки равномерно окрашиваются дрожжеподобные клетки, псевдомицелий, а также отмирающие частицы гриба и фагоцитированные элементы, являются ШИК-реакция, реакции по Шабдашу и Гридли [Хмельницкий О. К., 1973].

Характерным для грибов *Candida* является гликогенофилия, с чем связывают избирательное поражение эпидермиса и многослойного плоского эпителия слизистых оболочек.

Кандидоз чаще развивается у новорожденных, ослабленных и тяжелобольных детей при нерациональном применении антибиотиков, особенно широкого спектра действия, и гормональных препаратов. Описаны случаи внутриутробного кандидоза.

Кандидоз у детей проявляется поражением преимущественно органов и систем, соприкасающихся с внешней средой. Чаще всего развивается кандидоз кожи, различных отделов пищеварительного тракта, дыхательных путей, мочеполовой системы. В редких случаях развивается кандидозный сепсис.

По данным О. К. Хмельницкого и соавт. (1984), морфология очагов поражения при кандидозе однотипна и не зависит от ло-



204. Пневмоцистоз легкого.

а — в просветах альвеол — «пенистые» массы паразита (окраска гематоксилином и эозином. X80); б — инфильтрация альвеолярных перегородок гистиоцитарными и лимфоцитарными клетками (окраска гематоксилином и эозином. X650).

кализации процесса. Характерна закономерная смена фазы острых экссудативных и экссудативно-некротических изменений тканей продуктивной фазой с образованием гранулем.

Кандидоз кожи проявляется в виде интертригинозных дерматитов, преимущественно пахово-бедренных складок, перианальной области, межпальцевых складок, околоногтевых участков. Кожа гиперемирована, отечна, с явлениями мацерации. Изредка развиваются везикулы, пустулы, изъязвления и абсцессы. Воспалительная инфильтрация наблюдается в основном в дерме,

имеет лейкоцитарный характер или характер продуктивного воспаления с образованием гранул, состоящих из лимфоцитов, эпителиоидных клеток и гигантских клеток типа Пирогова — Лангханса. Среди клеток гранулемы выявляются нити псевдомицелия и дрожжеподобные клетки, элементы гриба можно обнаружить в цитоплазме гигантских клеток [Хмельницкий О. К., 1973].

При поражении пищеварительного тракта излюбленной локализацией является его верхняя часть, выстланная многослойным плоским эпителием. Первоначально развивается поражение полости рта и зева, что называют молочницей. При этом слизистые оболочки полости рта, миндалины, язык, губы, иногда слизистая оболочка глотки гиперемированы, покрыты плотными беловато-желтоватыми наложениями различной величины, состоящими из псевдомицелия, дрожжеподобных клеток, слущенных эпителиальных клеток, единичных лейкоцитов и бактериальной флоры полости рта. Иногда развивается более массивное поражение полости рта с везикуло-папулезными элементами и изъязвлениями.

При нисходящем распространении процесс переходит в первую очередь на пищевод. О. К. Хмельницкий выделяет три типа поражений верхнего отдела пищеварительного тракта: 1) отдельные беловатые налеты, внедряющиеся между эпителиальными клетками; 2) сливающиеся беловатые наложения и более глубокое внедрение гриба в подслизистую основу с развитием некроза тканей с выраженным демаркационным воспалением; 3) псевдомембранозные наложения, развивающиеся на изъязвленной слизистой оболочке, с проникновением гриба в мышечную оболочку и вовлечением сосудов, что чревато гематогенной генерализацией процесса.

При дальнейшем распространении гриба развивается аналогичное поражение желудка, тонкой и толстой кишки. В кишечнике наложения имеют зеленовато-бурый цвет вследствие пропитывания желчью, при отторжении их могут возникать эрозии и язвы. Грибы могут проникать до серозной оболочки без перфорации стенки кишки. Иногда возникает геморрагически-некротический энтерит или энтероколит с последующей перфорацией и развитием кандидозного перитонита. Причиной этого считается синергическое действие гриба *Candida* и устойчивых к антибиотикам форм стафилококка.

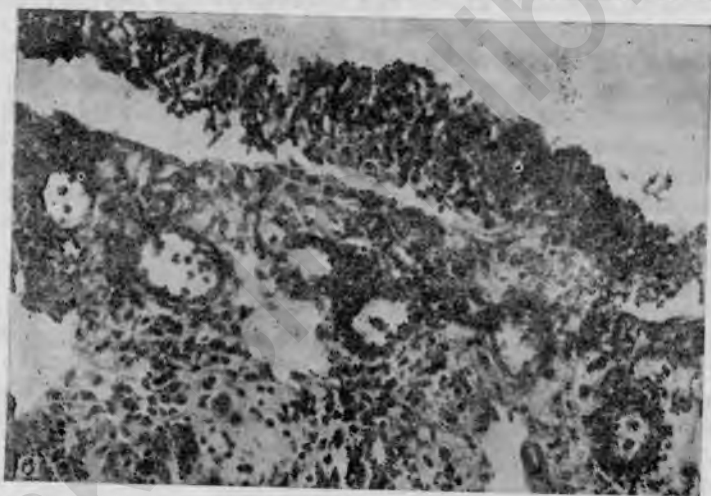
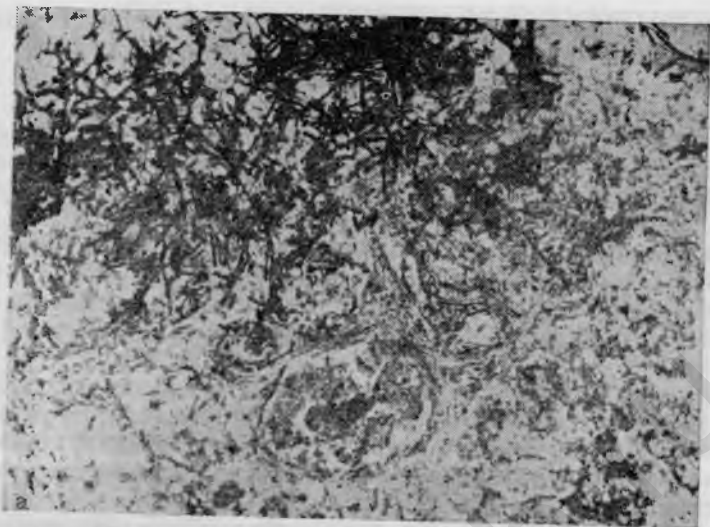
Кандидоз органов дыхания является вторичным, развивающимся вследствие интраканаликулярного распространения возбудителя из полости рта или в результате аспирации инфицированных масс при кандидозном эзофагите и гастрите. Слизистая оболочка гортани гиперемирована, отечна, с типичными белесовато-желтыми пленчатыми наложениями, преимущественно по краю голосовых связок [Крылов Л. М., 1960], что сопровождается клиническими проявлениями стеноза гортани. Трахея и крупные бронхи поражаются реже.

При кандидозе легких вследствие размножения гриба в просвете бронхов и альвеол развивается лейкоцитарная пневмония с наличием в экссудате лейкоцитов, серозной жидкости и макрофагов. В местах концентрации грибов может быть абсцедирование. На более поздних стадиях развиваются множественные гранулемы, содержащие большое количество эпителиоидных и гигантских клеток [Цинзерлинг А. В., 1970]. Отличительной особенностью кандидозных пневмоний является резко выраженный геморрагический компонент. Развитие некрозов и абсцедирование некоторые исследователи связывают со стафиломикотическим поражением легких [Essbach H., 1961].

Кандидозные вульвовагиниты у девочек встречаются нередко, особенно в грудном возрасте, и характеризуются появлением творожистоподобных налетов на отечной слизистой оболочке преддверия, малых половых губ и около клитора [Медведева Е. А., Выговская Т. Л., 1979]. При восходящей инфекции в первую очередь возникают уретриты, в ряде случаев возможно развитие кандидозного цистита и пиелонефрита. При этом в содержимом мочевых путей и в гнойно-некротических очагах поражения выявляется псевдомицелий гриба.

В результате попадания элементов гриба в кровяное русло при различных изолированных системных кандидозах может возникнуть генерализованная кандидоинфекция с образованием метастазов в различных органах, т. е. развивается кандидозный сепсис. При этом может развиваться поражение головного мозга в виде кандидозного менингоэнцефалита, возникают метастатические абсцессы в почках, печени, селезенке, миокардита и перикардита. При гистологическом исследовании в центре метастатических очагов, как правило, имеется разной степени выраженности некроз ткани с радиарно располагающимися нитями псевдомицелия и дрожжеподобными клетками, по периферии этого очага определяются нейтрофильные лейкоциты.

Другой формой генерализованного кандидоза у детей является хронический гранулематозный кандидоз, характеризующийся образованием туберкулоподобных гранулем во внутренних органах. В основе этого заболевания лежит генетически обусловленная дисфункция фагоцитарных клеток [Azimi P. et al., 1968]. Установлено, что у больных хроническим кандидозом нейтрофилы обладают нормальной фагоцитарной активностью, но не способны уничтожить *S. albicans*, при этом выявлено отсутствие миелопероксидазы в лейкоцитах [Хмельницкий О. К. и др., 1978]. В. Е. Пигаревский (1975) высказывает предположение, что развитие хронического кандидоза может быть обусловлено дефицитом другого важного противогрибкового и антибактериального фактора в лейкоцитах — катионных гранулярных белков. Снижение переваривающей способности отмечается также у моноцитов. В макрофагах, эпителиоидных и гигантских многоядерных клетках отмечается вегетация *S. albicans* [Хмельницкий О. К. и др., 1978].



205. Внутриутробный кандидоз с изолированным поражением внутренних органов.

а — кандидоз легкого у недоношенного новорожденного; нити гриба прорастают стенку бронха (препарат А. Ф. Сорокина) (ШИК-реакция, $\times 400$); б — кандидозный эзофагит с образованием пленок, состоящих из некротизированного эпителия и псевдомицелия (препарат Е. Л. Кипарисовой) (ШИК-реакция, $\times 260$).

Внутриутробный кандидоз. Инфицирование плода грибами рода *Candida* может происходить трансплацентарным или восходящим путем при наличии у беременной женщины влагалищного кандидоза. В случае восходящего инфицирования при нарушении целостности амниотической оболочки заражение плода происходит в результате аспирации или заглатывания инфицированных околоплодных вод. В эксперименте показано, что гри-

бы могут попадать в околоплодную жидкость, прорастая хорион [Фламм Г., 1968]. Гематогенным путем грибы попадают в организм плода из крови матери через плаценту [Каньшина Н. Ф. и др., 1979].

Внутриутробный кандидоз может проявляться изолированным поражением органов дыхания (рис. 205, а), желудочно-кишечного тракта (рис. 205, б), головного мозга в связи с тропностью грибов рода *Candida* к богатой гликогеном мозговой ткани плода. Результатом гематогенной диссеминации возбудителя являются генерализованные формы внутриутробного кандидоза, при которых наблюдается преждевременное прерывание беременности и возможна внутриутробная гибель плода [Попова Н. И., 1974].

Для внутриутробного генерализованного кандидоза характерным является поражение кожи, ЦНС и внутренних органов (легких, слизистой оболочки пищевода, печени, селезенки, почек, надпочечников) с образованием специфических продуктивно-некротических гранулем [Рубинштейн С. Я., 1978].

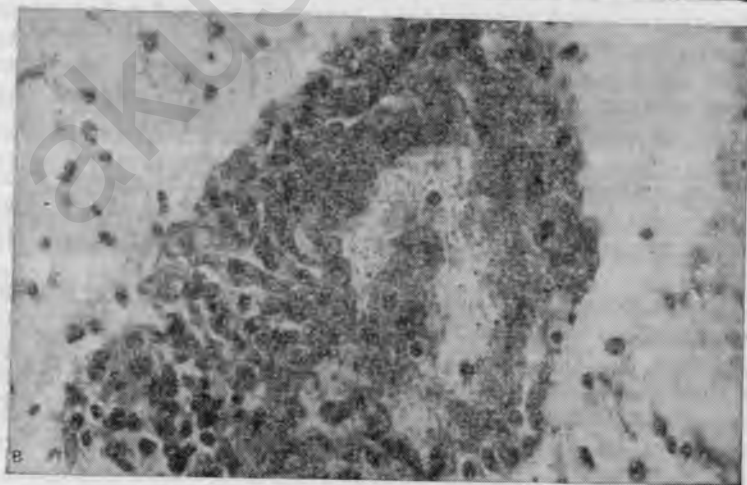
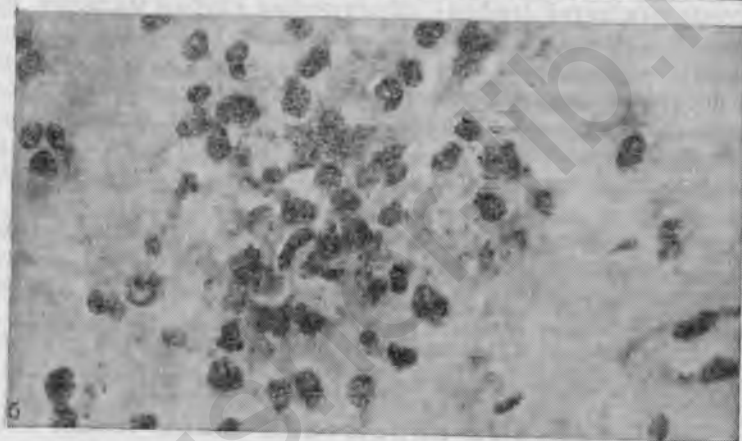
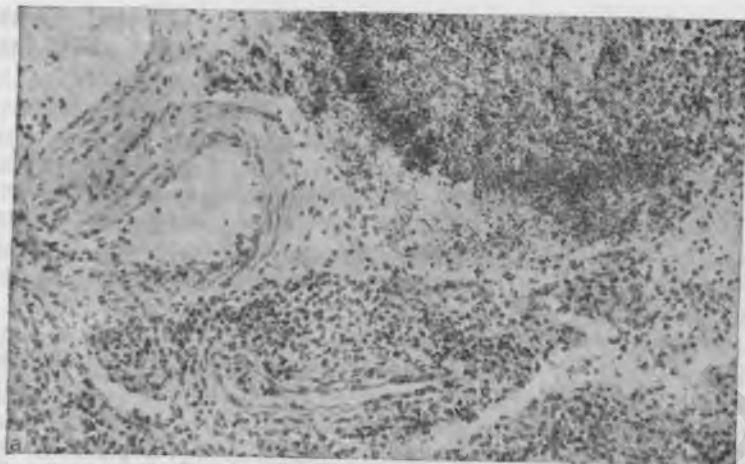
Особенно тяжелые изменения возникают при внутриутробном поражении головного мозга. В этих случаях мягкие мозговые оболочки мутные, белесоватые. Периваскулярно определяются милиарные беловато-желтые очажки — гранулемы, в центре которых имеются дрожжеподобные клетки и псевдомциелии гриба. В веществе мозга вблизи сосудов также обнаруживаются гранулемы, состоящие из элементов гриба и пролиферирующих клеток глии. В артериях и венах мягких мозговых оболочек и головного мозга выявляются элементы гриба. Периваскулярно обнаруживаются макрофагальные инфильтраты в виде муфт (рис. 206).

Характерным для внутриутробного кандидоза является поражение субэпендимальных отделов больших полушарий головного мозга, с беловато-желтыми или грязно-серыми подушковидными наложениями. При гистологическом исследовании в этих участках определяются некроз, элементы гриба и гранулематозная ткань. Типичны перифокальные изменения в виде резко выраженной дилатации сосудов и кровоизлияний [Essbach H., 1961]. В результате кровоизлияния и очагового некроза может развиться ложная порэнцефалия [Каньшина Н. Ф. и др., 1979].

При заражении грибами *Candida* незадолго до родов или интранатально в ЦНС развивается гнойный менингоэнцефалит и хориоидит с пиоцефалией. Происходит расплавление эпендимы с образованием субэпендимальных и «краевых» абсцессов. В гнойном экссудате обнаруживается большое количество нитей псевдомицелия гриба и дрожжеподобных клеток, а также скопления

206. Внутриутробный генерализованный кандидоз (препараты Е. Л. Кипарисовой).

а — кандидозный менингит (ШИК-реакция. $\times 260$); б — продуктивно-некротический энцефалит (ШИК-реакция. $\times 650$); в — периваскулярные клеточные инфильтраты в веществе головного мозга (ШИК-реакция. $\times 400$).



гигантских клеток инородных тел с фагоцитированными элементами гриба и большое количество эозинофильных лейкоцитов [Попова Н. И., 1974].

ПЛЕСНЕВЫЕ МИКОЗЫ

Плесневые грибы широко распространены в природе, постоянно вегетируют в почве, являясь аэробами. Чаще всего плесневые микозы возникают как аутоинфекция у больных, получающих большие дозы антибиотиков, стероидных гормонов и цитостатиков.

К плесневым микозам относятся аспергиллез, пенициллез и мукороз. Наиболее часто встречается **аспергиллез** — плесневый микоз, вызываемый грибами рода *Aspergillus*: *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus* и др.

Асперигиллы в тканях обнаруживаются в виде равномерно септированных нитей (гифов), образующих клубки мицелия. Разрастающийся мицелий имеет сферический вид с выраженным радиарным направлением нитей, иногда — вид куста. При широком доступе воздуха в тканях обнаруживаются органы плодоношения, при этом на концах нитей возникают шарообразные вздутия, на их поверхности расположены цилиндрические или кеглевидные клетки — стеригмы, от которых отшнуровываются цепочки спор.

В срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, а также при ШИК-реакции грибы окрашиваются неравномерно. Довольно четко грибы выявляются при окраске по Ван-Гизону и азаном [Хмельницкий О. К., 1973].

При аспергиллезе различают две формы поражения — поверхностную и висцеральную. При вовлечении в процесс сосудов могут развиваться генерализованные формы.

Из висцеральных поражений самым частым считается бронхолегочный аспергиллез, который у детей в большинстве случаев является вторичным, осложняющим имеющийся хронический бронхолегочный процесс. В легких видны одиночные или множественные четко очерченные беловато-желтые очаги некроза с наличием в центре нитей мицелия [Цинзерлинг А. В., 1970].

В дальнейшем вокруг очагов некроза развивается грануляционная ткань с последующим ее созреванием. В окружающих тканях развивается экссудативное воспаление с фибринозным выпотом.

При гематогенной диссеминации возбудителя может развиваться генерализованный аспергиллез с поражением внутренних органов и ЦНС. Характерна инвазия гриба в сосуды, развитие множественных абсцессов. В возникновении гематогенного распространения гриба играет роль нарушение клеточного иммунитета [Guidotti T. I. et al., 1982; Walsch I., Hamilton S. R., 1983].

Описан внутриутробный аспергиллез с преимущественным поражением головного мозга, возникающий в результате восходящей инфекции из половых путей матери при повреждении плацентарного барьера [Попова Н. И., 1976]. При этом микотические очаги локализуются почти исключительно в перивентрикулярной зоне боковых желудочков. Макроскопически в этих участках определяются очаги некроза желтоватого цвета на фоне полнокровия сосудов и кровоизлияний. Микроскопически в центре некротических очагов обнаруживаются элементы плесневого гриба, преимущественно обызвествленные. В периферических участках определяется клеточный вал из элементов глии, мезенхимы, обломков ядер, выраженный, однако, не всегда. Иногда в перивентрикулярной зоне выявляются гигантские клетки инородных тел. В некоторых случаях определяются множественные гранулемы. Кроме того, на стенках боковых желудочков могут возникать грибовидные разрастания по типу гранулярного эпендиматита с прорастанием в них капилляров. В мягких мозговых оболочках — очаговый склероз, гиперемия, кровоизлияния, ангиоматоз. В стенке сосудов и в периваскулярных лимфатических пространствах причудливой формы кальцификаты.

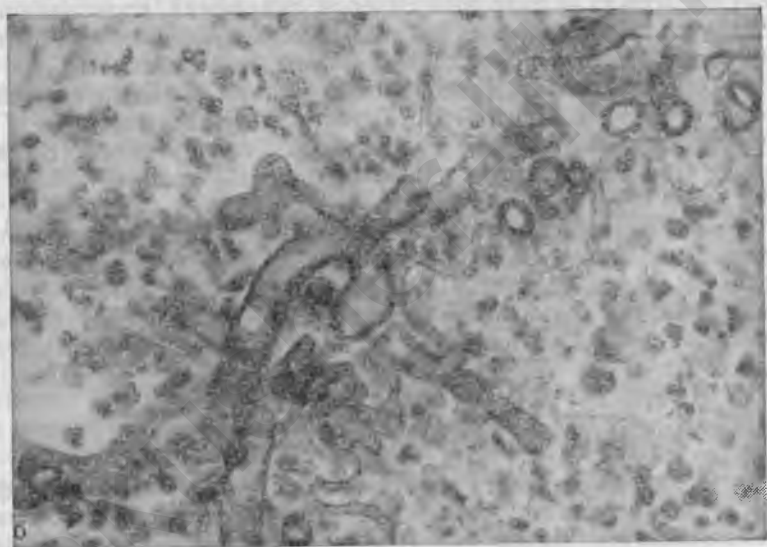
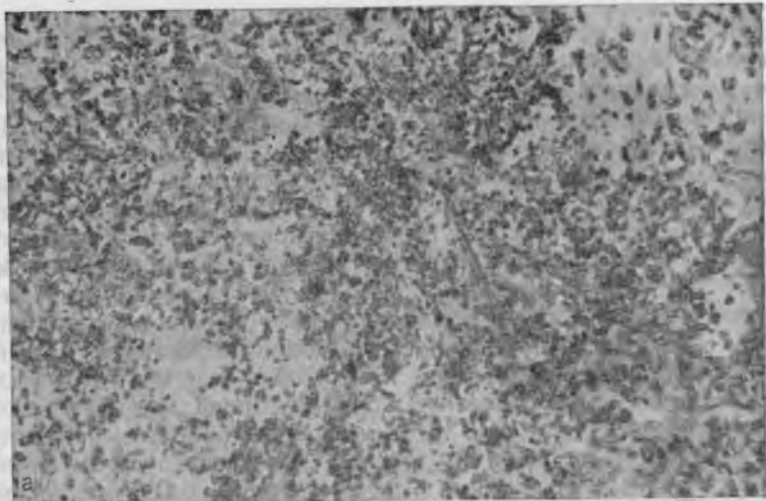
Мукороз вызывается различными видами грибов, относящихся к классу фикомицетов. Источником инфекции может быть катетеризация пупочной или подключичной вены у детей [Кипарисова Е. Л., 1984], перевязочный материал [White Ch. V. et al., 1986].

Описаны риноцеребральная, легочная, желудочно-кишечная, форма с изолированным поражением ЦНС и генерализованная форма [Raji M. K. et al., 1981]. В пораженных органах развивается гнойно-продуктивное или гнойно-некротическое воспаление с наличием в центре очага воспаления мицелия гриба (рис. 207).

АКТИНОМИКОЗ

Актиномикоз является хронической гранулематозной инфекцией, в возникновении которой ведущим является эндогенный путь заражения. Заболевание вызывается лучистыми грибами (актиномицетами), которые являются постоянными сапрофитами полости рта и по своим биологическим и морфологическим свойствам стоят ближе к бактериям, чем к грибам. Актиномикоз в настоящее время относится к глубоким псевдомикозам [Лещенко В. М., 1982].

В тканях актиномицеты образуют друзы — переплетенные нити мицелия с утолщениями на концах, имеющие в световом микроскопе вид округлых или дольчатых образований с радиарной структурой (рис. 208, а). Гематоксилином и эозином друзы окрашиваются базофильно, центр более однородно. Актиномицеты выявляются с помощью ШИК-реакции, благодаря наличию полисахаридов в их оболочке [Хмельницкий О. К., 1973].



207. Мукороз (препараты Е. Л. Кипарисовой).

а — гнойно-некротическая пневмония с большим количеством мицелия гриба (ШИК-реакция. $\times 260$); **б** — мицелий гриба в головном мозге при продуктивно-некротическом энцефалите (ШИК-реакция. $\times 650$).

Лучистый гриб может поражать все органы и ткани. По локализации поражения различают несколько форм, у детей чаще всего встречается легочный и абдоминальный актиномикоз.

При актиномикозе в органах и тканях определяются гранулемы на разных стадиях развития, макроскопически очаги поражения имеют характерный губчатый вид, напоминая соты. В центре гранулемы имеются друзы с гнойным расплавлением ткани,

по периферии происходит пролиферация молодых соединительнотканых элементов, плазматических клеток, макрофагов, ксантомных клеток с развитием в дальнейшем волокнистой соединительной ткани (рис. 208, б, в). Иногда гранулемы сливаются между собой, в результате чего образуются распространенные актиномикотические инфильтраты. Типичным для актиномикоза является контактный путь распространения актиномикотических инфильтратов по клетчатке и соединительнотканым прослойкам к поверхности органов с образованием свищей. Исходом актиномикотической гранулемы является ее фиброз с образованием плотных гиалинизированных рубцов.

КОКЦИДИОИДОЗ

Кокцидиоидоз относится к экзогенным глубоким микозам, является эндемическим заболеванием, широко распространенным в степных районах.

Возбудитель *Coccidioides immitis* — почвенный гриб, попадающий в организм человека и животных в результате вдыхания пыли. Для возбудителя характерным является диморфизм. Он встречается в тканевой паразитарной форме в организме больных и в культуральной форме — в почве. В тканях гриб имеет вид сферул — крупных округлых образований с выраженной двухконтурной оболочкой диаметром от 20 до 120 мкм. В зрелых сферулах находятся эндоспоры, при созревании эндоспор стенки сферул разрываются, и эндоспоры попадают в окружающие ткани, где часть из них фагоцитируется лейкоцитами. В тканях возбудитель может выявляться при окраске гематоксилином и эозином. Лучшим методом, при котором окрашивается как стенка сферул, так и эндоспоры, является ШИК-реакция [Хмельницкий О. К., 1973].

Вследствие ингаляционного пути заражения заболевание обычно начинается как первичный легочный процесс (по данным J. G. Vatsakis, у 40% больных), который имеет, как правило, острое течение и заканчивается выздоровлением [Дайняк Л. В., Кунельская В. Я., 1979]. Вторичный кокцидиоидоз развивается примерно в 0,2—2% случаев через несколько недель или месяцев после первичного, является прогрессирующим хроническим диссеминированным кокцидиоидозом с поражением почти всех органов [Домбровская Ю. Ф., Климанская Е. В., 1978].

Морфологические изменения при кокцидиоидозе связаны с циклом развития возбудителя. Во время выхода эндоспор из сферул в окружающих тканях развивается полинуклеарная реакция с абсцедированием. При созревании уцелевших эндоспор и формировании сферул образуется гранулематозная ткань, состоящая из гистиоцитов, эпителиоидных и гигантских клеток типа Пирогова — Лангханса или инородных тел, в цитоплазме которых обнаруживаются сферулы. В очагах поражения на фоне раз-

растания рубцовой ткани выявляются абсцессы, содержащие обрывки стенки сферул. Смертность при диссеминированном кокцидиозе от 50 до 90%.

ГИСТОПЛАЗМОЗ

Гистоплазмоз — глубокий экзогенный микоз, широко распространенный в районах с умеренным и субтропическим климатом. Особенно распространен в Северной Америке, где в легкой форме его переносят в течение жизни миллионы людей [Salfelder K., 1981]. Так, например, поголовный охват кожным тестом с гистоплазмином показал, что в США инфицировано не менее 20% всего населения [Fasske E., 1984]. Источником инфекции является почва, особенно почва с куриным пометом. Заражение обычно происходит аэрогенным путем. Прямой передачи гриба от животных к человеку и от человека к человеку не происходит. Дети болеют чаще взрослых.

Возбудителем заболевания является *Histoplasma capsulatum*. В гистологических срезах *H. capsulatum* обнаруживается в виде округлых, грушевидных или почкующихся дрожжевых клеток, большая часть которых состоит из цитоплазмы и клеточной стенки с ядром, вдвое меньшим по объему самой клетки [Хмельницкий О. К., 1973].

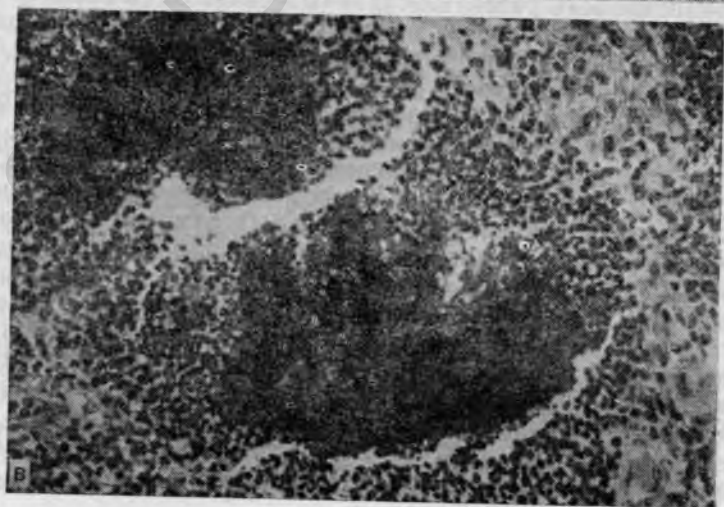
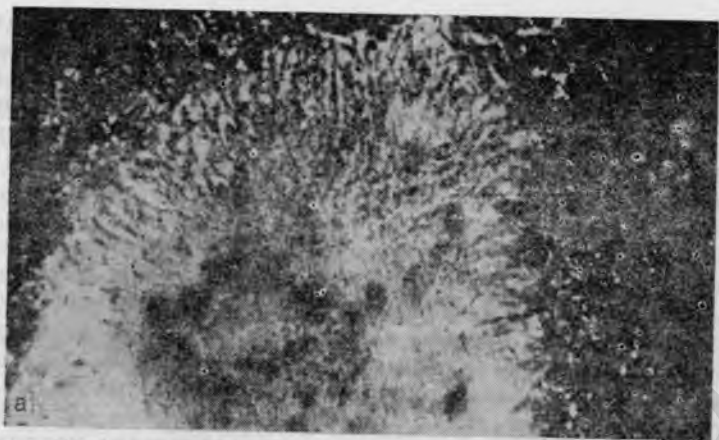
В срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, ядро гриба красится базофильно, а неокрашенная цитоплазма и клеточная стенка окружают ядро светлым ободком. Лучшим методом выявления *H. capsulatum* является импрегнация серебром по Гомори, при этом окрашивается не только ядро, но и цитоплазма с клеточной оболочкой гриба.

Известны две формы существования — тканевая и культуральная. Для тканевой формы типично внутриклеточное расположение возбудителя в макрофагах печени, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга. Для культуральной формы возбудителя характерен диморфизм — он может быть в дрожжевой и мицелиальной форме [Дайняк Л. Д., Кунельская В. Я., 1979]. Гистоплазмы растут медленно, поэтому инкубационный период продолжается приблизительно 14 дней [Fasske E., 1984].

Гистоплазмоз может иметь острое, подострое и хроническое течение. У детей заболевание чаще протекает остро.

Начальные проявления заболевания локализуются в носоглотке, гортани, легких или желудочно-кишечном тракте [Хмельницкий О. К., 1973]. Возможно развитие ограниченного или генерализованного поражения кожи. При легочном гистоплазмозе различают две формы болезни — первичную и вторичную. При первичной форме, протекающей, как правило, бессимптомно

208. Актиномикоз — абдоминальная форма (препараты А. С. Еремеевой).
а — типичное мицелиальное строение друзы (окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$);
б — актиномикотическая друза среди гнойного экссудата (окраска гематоксилином и эозином. $\times 80$); в — деталь (окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$).



но, наряду с развитием первичного легочного очага вовлекаются в процесс лимфатические сосуды и регионарные лимфатические узлы с образованием первичного гистоплазмозного комплекса. Исходом этой формы является чаще всего заживление с инкупуляцией и петрификацией очагов поражения. Первичный гистоплазмозный комплекс может быть источником лимфогенной диссеминации.

Вторичная, прогрессирующая (кавернозная), форма характеризуется хроническим течением и развитием в легких изменений, сходных с туберкулезными. У детей заболевание обычно носит генерализованный характер с вовлечением большинства внутренних органов и развитием гепато- и спленомегалии, лимфаденопатии, анемии и лейкопении [Weinberg G. et al., 1983]. Прогноз генерализованного гистоплазмоза чаще неблагоприятный. Типичным для гистоплазмоза является образование гранулем, склонных к слиянию, с коагуляционным некрозом в центре, окруженным эпителиоидными клетками, гигантскими клетками типа Пирогова — Лангханса, а также в отличие от туберкулеза полиморфно-ядерными лейкоцитами. При обилии возбудителя в тканях преобладает экссудативное воспаление.

ГЛАВА 11

СИНДРОМ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ ДЕТЕЙ

Синдром внезапной смерти (СВС) представляет собой ненасильственную неожиданную смерть внешне здорового грудного ребенка, причем тщательное посмертное исследование не выявляет наличия заболеваний, послуживших причиной смерти. Международная классификация болезней (МКБ IX) выделяет СВС в качестве отдельной нозологической единицы (рубрика 798).

В экономически развитых странах в связи со снижением детской смертности от других заболеваний СВС становится одной из наиболее частых причин смерти. От него умирают от 0,6 до 4 детей на 1000 в возрасте до 1 года [Stemberg B., Monod N., 1986] и 0,007 на 1000 в возрасте 1—3 лет [Brooks S., 1982]. Опасность СВС резко (в 10 и более раз) возрастает у sibсов (братьев и сестер, особенно близнецов) детей, умерших от СВС, а также у детей, имевших приступы апноэ, цианоза, потери сознания. У детей, оживленных после СВС, рецидив наступает в 20—60% случаев [Stemberg B., Monod N., 1986]. Чаще встречается СВС в неблагополучных семьях, а также у детей, матери которых курят [Братанов Бр., 1983]. К развитию СВС предрасполагают низкая масса при рождении, гипотрофия, травма или асфиксия в перинатальном периоде [Brooks S., 1982]. СВС у мальчиков развивается чаще, чем у девочек (3:2). Из умерших от СВС около 70—80% находились в возрасте до 6 мес, 12—20% — 7—12 мес и 8—10% — свыше 1 года [Пучков Г. Ф., 1980; Альтхофф Х., 1983].

Не относятся к СВС случаи, в которых посмертное патолого-анатомическое или судебно-медицинское исследование выявляет недиагностированное при жизни тяжелое заболевание или причину насильственной смерти. Это могут быть пороки сердца, крупных сосудов, венечных артерий, миокардит и инфаркты миокарда [Гуревич П. С. и др., 1985], генерализованный кальциноз сосудов [Ходасевич Л. С. и др., 1983], гипертрофические и застойные кардиопатии, опухоли сердца [Boehm N., Krebs G., 1980], болезнь Кавасаки [Kegel S. et al., 1977], болезни почек [Потапова И. Н. и др., 1986], выраженные инфекционные заболевания, а также травмы. Не относятся к СВС внезапная смерть детей в возрасте до 7 дней. В общем лишь в 30—50% случаев неожиданной смерти детей может быть выставлен диагноз СВС.

Патогенез СВС неясен. Выдвинуто несколько гипотез, пытающихся объяснить причины и механизмы возникновения СВС. **Кардиальная гипотеза** основана на наблюдении, что у детей, угрожаемых по СВС, нередко наблюдаются нарушения сердечной деятельности в виде экстрасистол, особенно политопных и «залпами» (из трех и более экстрасистол подряд) [Lown B., 1980]. Предполагается, что причиной смерти является асистолия вследствие фибрилляции желудочков. У детей, перенесших СВС, установлена гиповаготония и повышенная функция симпатической системы [Leistner H. et al., 1980], что может обусловить нарушение сердечной деятельности и дыхания.

Респираторная гипотеза связывает возникновение СВС с апноэ — остановкой дыхания нейрогенного происхождения или из-за острого стеноза дыхательных путей. Стеноз может быть следствием нарушения двигательной функции гортани [Gomes H. et al., 1986], западения языка [Gozz F., Piezzo A., 1985; Guilleminault Ch. et al., 1986], действия лекарств (например, фенотиазина) [Kahn A. et al., 1985] и др. Вообще рецидивирующее апноэ у детей раннего возраста не является редкостью [Boldrini A. et al., 1985]. Механизм апноэ может быть центральным (нейрогенным) и обструктивным, последнее чаще у недоношенных [Ogg W. et al., 1985]. Положение ребенка на груди или спине не играет роли. У детей, дававших ранее приступы апноэ, имеется нарушение реакции мозга на гипоксию [Hal A., 1985]. Наличие апноэ и брадиаритмии установлено полиграфическим мониторным наблюдением за детьми, спасенными от СВС [Guilleminault Ch. et al., 1985].

Иммунопатологическая гипотеза считает СВС следствием аллергического шока на различные пищевые продукты, особенно на коровье молоко [Беккер Г. М., 1985]. Антитела против него обнаружены у детей раннего возраста как у здоровых, так и у умерших от СВС. В эксперименте введение белков молока или содержимого желудка детей, умерших от СВС, в трахею морских свинок приводило к анафилактической реакции с картиной апноэ [Darish W. et al., 1960]. Однако иммуноморфологические исследования не обнаруживали при СВС признаков анафилактиче-

ских реакций [Valdes-Darpena M., Felipe R., 1971]. Кроме того, случаи СВС нередки в странах (Индия, страны Африки), где коровье молоко для питания детей практически не применяется.

Инфекционная гипотеза основана на том, что примерно у 50% детей, умерших от СВС, имеются признаки инфекционных заболеваний — острых респираторных вирусных инфекций, диспепсии, локализованной цитомегалии или др., которые протекают легко, без осложнений. Это не дает оснований считать их основным заболеванием. Инфекционные заболевания рассматриваются как пусковой фактор СВС, реализующий нейрогенные или эндокринные нарушения [Francisi R., 1985], а также как фактор, вызывающий сужение дыхательных путей из-за отека и гиперемии. Необходимы дальнейшие исследования роли респираторных вирусов в прямом токсическом действии на миокард [Павлович Е. Р., 1985].

Вопрос о взаимосвязи синдромов внезапной смерти и «большого тимуса» — **тимическая гипотеза** — до настоящего времени не снят с повестки дня [Тюрин Н. А. и др., 1985]. В последние годы тимомегалию трактуют как особый тип нарушений функционально-морфологических соотношений между гипоталамусом, эндокринной и иммунной системами. Вследствие этого изменена реактивность при иммунном ответе и при стрессовых ситуациях — отмечается тимическая [Тяжкая А. В. и др., 1983] и надпочечниковая недостаточность. Нарушены также функции щитовидной железы [Юсфина Э. З., 1964; Ивановская Т. Е., 1970; Домбровская Е. А., 1973; Попов М. С., Зайратьянц О. В., 1983]. Следует отметить, что при СВС детей вилочковая железа часто бывает не увеличена. Имеющееся увеличение ее иногда является кажущимся: из-за быстро наступающей смерти не успевает развиться уменьшение железы вследствие акцидентальной трансформации [Братанов Бр., 1983].

Клинически выделяют 2 варианта СВС: мгновенная смерть (в течение нескольких секунд) и быстрая (до 60 мин). Так как СВС обычно развивается во время сна («смерть в кровати») и ребенка находят уже мертвым, то определение того или иного варианта затруднительно. Иногда внезапная смерть наступает во время инъекций, при осмотре зева, погружении в теплую воду и т. п. При этом наблюдается остановка дыхания по типу респираторного спазма, с последующей потерей сознания, цианозом и другими признаками острой асфиксии.

Несколько чаще СВС отмечается зимой и весной. В 45% случаев смерть наступает среди полного здоровья; у 35% детей имелось некоторое ухудшение состояния, не внушавшее, однако, тревоги. В 20% СВС развивается во время болезни, но смерть при этом не мотивирована (например, при явной тенденции к выздоровлению) [Альтхофф Х., 1983].

Патологоанатомически на первый план выступают признаки острой, так называемой асфиктической смерти: резкий цианоз кожи и слизистых оболочек, полнокровие внутренних органов,

жидкая темная кровь в полостях сердца и в сосудах, мелкие кровоизлияния под эпикард, плевру, в клетчатку органов (вилочковую железу и др.). В легких небольшие участки ателектаза и эмфиземы, отек, мелкие кровоизлияния, иногда спазм бронхов. В половине случаев имеются признаки острой респираторной вирусной инфекции [Пучков Г. Ф., 1980; Franciosi R., 1985]. Изменения проводящей системы сердца непостоянны и нехарактерны. Каротидные тельца не изменены [Pergin D. et al., 1984]. В головном мозге сосудистая дистония, венозное полнокровие, отек, иногда следы перинатальных повреждений в виде небольшой гидроцефалии, бурого окрашивания оболочек гемосидерином, глиоза или др. В коре и в капсуле надпочечников встречаются «аденомы».

Необходимо внимательно исключить возможные другие заболевания или обстоятельства, которые могли привести к смерти. Кроме упомянутых выше, это могут быть: угорание, отравление, отек Квинке или флегмона гортани и др.

Столь же внимательно нужно подтвердить диагноз СВС. Обнаружение в трахее и главных бронхах желудочного содержимого следует трактовать как следствие агонального или посмертного затекания. Даже при выявлении инородных частиц в альвеолах и бронхиолах нужно учитывать возможность их посмертного введения при искусственном дыхании. Аспирация пищевых масс в дыхательные пути ребенка говорит о выключении рефлексов глотания и рвотного и, следовательно, о тяжелом поражении нервной системы [Альтхофф Х., 1983]. Поэтому аспирация лишь при исключительных, особых обстоятельствах может быть причиной внезапной смерти ребенка (основным заболеванием). Достоверным признаком прижизненности аспирации является наличие воспаления, аспирационная пневмония может выявиться уже через 8—10 часов. Случаи удушения ребенка постельным бельем, подушкой, как и случаи «приспания» (придавление ребенка спящей рядом матерью) представляются чрезвычайно маловероятными. Как и при «замерзании» спящего зимой на улице одетого ребенка, в этих случаях речь идет обычно о типичном СВС. Признаки «синдрома резко откинутой назад головы», когда причиной смерти является давление зуба второго шейного позвонка на продолговатый мозг, при СВС не обнаружены [Альтхофф Х., 1983].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Авербах М. М.* Иммунологические аспекты легочной патологии. — М.: Медицина, 1980. — 280 с.
- Авцын А. П., Жаворонков А. А.* Некоторые вопросы инфекционной патологии в зоне БАМа//Клин. мед. — 1978. — № 8 — С. 6—14.
- Акиншина Г. Т., Засухин Д. Н.* Возбудитель токсоплазмоза//Проблема токсоплазмоза. — М., 1980. — С. 5—23.
- Алажиаль Д., Одъвер М.* Заболевания печени и желчных путей у детей: Пер. с франц. — М.: Медицина, 1982. — 488 с.
- Алексеев Н. А., Воронцов И. М.* Лейкозы у детей. — М.: Медицина, 1979. — 172 с.
- Алхадефф Д. А.* α -L-фукозидазы человека и фукозидоз//Лизосомы и лизосомальные болезни накопления: Пер. с англ. — М., 1984. — С. 318—335.
- Альтхофф Х.* Синдром внезапной смерти у детей. — М.: Медицина, 1983. — 144 с.
- Апросина З. Г.* Хронический активный гепатит как системное заболевание. — М.: Медицина, 1981. — 248 с.
- Баиров Г. А.* Перитонит новорожденных//Неотложная хирургия у детей. — М., 1983. — С. 297—303.
- Балаболкин И. И.* Бронхиальная астма у детей. — М.: Медицина, 1985. — 186 с.
- Балашова Т. Ф.* Гистологические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с гастродуоденальными заболеваниями//Вопр. охр. мат. — 1979. — № 8. — С. 7—11.
- Барашнев Ю. И., Вельтицев Ю. Е.* Наследственные болезни обмена веществ у детей. — Л.: Медицина, 1978. — 320 с.
- Баринский И. Ф., Шубладзе А. К., Каспаров А. А., Гребенюк В. Н.* Герпес, этиология, диагностика, лечение. — М.: Медицина, 1986. — 272 с.
- Белоконь Н. А.* К обоснованию унификации терминологии поражений миокарда у детей//Педиатрия. — 1979. — № 6. — С. 69—74.
- Белоконь Н. А.* Неревматические кардиты у детей. — М.: Медицина, 1984. — 213 с.
- Биркун А. А., Кобзов Г. В., Молоткова Г. В., Сафронова Л. Г.* Состояние сурфактанта при острых пневмониях у детей//Педиатрия. — 1982. — № 9. — С. 14—17.
- Бланк В.* Детская эндокринология: Пер. с нем. — М.: Медицина, 1981. — 303 с.
- Блинов В. М.* Фиброматозы у детей//Арх. пат. — 1984. — № 1. — С. 75—80.
- Блюгер А. Ф.* Основы гепатологии. — Рига: Звайгзне, 1975. — 427 с.
- Блюгер А. Ф., Векснер Х. М., Новицкий И. Н.* Клиническая иммунология кишечных инфекций. — Рига: Звайгзне, 1980. — 203 с.
- Блюгер А. Ф.* Вирусный гепатит В: болезнь, обусловленная иммунитетом//Природа. — 1986. — № 1. — С. 20—28.
- Божинюв С., Гылабов Г., Манолов С.* и др. Прогрессивная мышечная дистрофия//Миопатии. — София, 1977. — С. 17—78.
- Бочков Н. П., Захаров А. Ф., Иванов В. И.* Медицинская генетика. — М.: Медицина, 1984. — 366 с.
- Варясин В. В.* Вирусные поражения сердца//Арх. пат. — 1984. — № 6. — С. 1—16.

- Васюкова Е. А., Герасименко П. П., Железный В. И.* и др. О клинических особенностях болезни Конна//Тер. арх. — 1978. — № 1. — С. 91—93.
- Ващенко М. А., Максимец В. Г.* Менингит и менингоэнцефалит менингококковой этиологии. — Киев: Здоров'я, 1980. — 175 с.
- Вельтищев Ю. Е., Юрвева Э. А.* Первичные и вторичные тубулопатии//Наследственные и врожденные нефропатии у детей. — Л., 1978. — С. 131—164.
- Вельтищев Ю. Е., Ермолаев М. В., Ананенко А. А., Князев Ю. А.* Обмен веществ у детей. — М.: Медицина, 1983. — 462 с.
- Виноградова Т. П.* Опухоли костей. — М.: Медицина, 1973. — 336 с.
- Вихерт А. М., Розина В. Н.* Морфогенез ранних долипидных стадий атеросклероза//Арх. пат. — 1983. — № 6. — С. 3—14.
- Власюк В. В.* Патологическая анатомия кровоизлияний в мозжечок у плодов и новорожденных//Арх. пат. — 1984. — № 10. — С. 58—64.
- Власюк В. В., Туманов В. П.* Патоморфология перивентрикулярной лейкомаляции. — Новосибирск: Наука, 1985. — 95 с.
- Власюк В. В.* О причинах и механизмах субдуральных кровоизлияний и разрывов мозжечкового намета у плодов и новорожденных//Педиатрия. — 1985. — № 9. — С. 6—9.
- Войно-Ясенецкий М. В.* Биология и патология инфекционных процессов. — М.: Медицина, 1981. — 191 с.
- Волков М. В., Меерсон Е. М., Нечволодова О. Л.* и др. Наследственные системные заболевания скелета. — М.: Медицина, 1982. — 320 с.
- Волков М. В.* Болезни костей у детей. — М.: Медицина, 1985. — 512 с.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д.* Гемобластозы//Руководство по гематологии. — М.: Медицина, 1985. — Т. 1. — С. 181—234.
- Ганзен Т. Н., Аляев Ю. Г., Халаби Д. А.* Ксантогранулематозный пиелонефрит//Арх. пат. — 1983. — № 4. — С. 42—49.
- Гаспарян М. О., Сорокин А. Ф., Савенкова М. С.* и др. Клинико-морфологическая характеристика деструктивной пневмонии у детей//Вопр. охр. мат. — 1981. — № 5. — С. 27—30.
- Гехт Б. М., Ильина М. А.* Нервно-мышечные болезни. — М.: Медицина, 1982. — 352 с.
- Говорка Э.* Плацента человека: Пер. с польск. — Варшава: Мед. изд-во, 1970. — 480 с.
- Голигорский С. Д.* О рецидивирующем и хроническом цистите. — Урол. и нефрол. — 1977. — № 5. — С. 43—46.
- Головин Д. И., Хмельницкий О. К., Никонов А. А.* Инкреторные гранулоцитомы (апудомы)//Вопросы гистологии, гистогенеза, морфологической диагностики — Л., 1983. — С. 5—25.
- Гольцанд И. В., Благословенский Г. С.* Хронический гепатит у детей. — Л.: Медицина, 1978. — 180 с.
- Гулькевич Ю. В., Маккавеева М. Ю., Никифоров Б. И.* Патология последа человека и ее влияние на плод. — Минск: Белорусь, 1968. — 230 с.
- Гуревич П. С.* Морфология иммунного разрушения эритроцитов у плодов и новорожденных//Арх. пат. — 1977. — № 6. — С. 19—24.
- Гуревич П. С., Попов Н. П., Гуревич Е. П., Барсуков В. С.* Патогенез различных клинических форм менингококковой инфекции//Клин. мед. — 1979. — № 11. — С. 72—75.
- Гуревич П. С., Барсуков В. С.* Иммуноморфологические аспекты сепсиса у детей раннего возраста//Арх. пат. — 1982. — № 3. — С. 71—75.
- Гуревич П. С., Барсуков В. С., Попов Н. П.* Изменения сосудов при молниеносной менингококкемии как проявление патогенного действия иммунных комплексов//Cor et vasa. — 1983. — Vol. 25, N 6. — P. 443—449.
- Гуревич П. С.* Иммунокомплексные болезни//Арх. пат. — 1983. — № 11. — С. 37—44.
- Гусман Б. С.* Иммуноморфология детских инфекций. — М.: Медицина, 1975. — 192 с.
- Гусман Б. С., Илютович Т. Б., Кондракова О. А.* О морфологических особенностях острых респираторных заболеваний смешанной этиологии у детей//Арх. пат. — 1978. — № 4. — С. 12—18,

- Гусман Б. С., Безуглова Т. В. Внутрисудистая коагуляция и тромбообразование при микоплазменной инфекции//Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., 1979. — С. 33—41.
- Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. — М.: Медицина, 1956. — Т. 1. — 662 с.
- Давыдовский И. В. Общая патология человека. — М.: Медицина, 1968. — 661 с.
- Дайняк Л. Б., Кунельская В. Я. Микозы верхних дыхательных путей. — М.: Медицина, 1979. — 246 с.
- Дорофеева Г. Д., Чалая Л. Ф. Особенности эволюции современного ревматизма у детей//Педиатрия. — 1984. — № 10. — С. 27—32.
- Дорожкова И. Р., Дещкина М. Ф., Еремеева А. С. и др. К вопросу о врожденном туберкулезе//Пробл. туб. — 1972. — № 10. — С. 80—83.
- Дранкин Д. И., Иванов Н. П., Годлевская М. В. Менингококковая инфекция. — Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1977. — 75 с.
- Есипова И. К. Патологическая анатомия легких. — М.: Медицина, 1976. — 183 с.
- Жданов В. М., Ананьев В. А., Стаханова В. М. Вирусные гепатиты. — М.: Медицина, 1986. — 255 с.
- Жемкова З. П., Топчиева О. И. Клинико-морфологическая диагностика недостаточности плаценты. — Л.: Медицина, 1973. — 182 с.
- Жуковский М. А. Детская эндокринология. — М.: Медицина, 1982. — 448 с.
- Земскова З. С., Дорожкова И. Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. — М.: Медицина, 1984. — 218 с.
- Зернов Н. Г., Костиков М. В., Федоров А. М. Болезнь Kawasaki (слизисто-кожный лимфатический синдром у детей)//Педиатрия. — 1983. — № 4. — С. 71—74.
- Иванова М. В., Биркун А. А., Зубарев Б. Л. и др. Клинико-морфологическая характеристика синдрома Вильсона — Микити//Вопр. охр. мат. — 1983. — № 5. — С. 46—50.
- Ивановская Т. Е. Врожденный токсоплазмоз//Многотомное руководство по патологической анатомии. — М., 1960. — Т. 3. — С. 327—348.
- Ивановская Т. Е., Сорокин А. Ф. Патологическая анатомия токсоплазмоза//Токсоплазмоз человека. — М., 1974. — С. 31—39.
- Ивановская Т. Е. Асфиксия плода и новорожденного//Арх. пат. — 1976. — № 6. — С. 3—10.
- Ивановская Т. Е., Кокушнова Л. Е. Морфология лимфоидной системы перинатального периода при антигенном воздействии//Арх. пат. — 1979. — № 10. — С. 15—22.
- Ивановская Т. Е., Кипарисова Е. Л. Особенности современного сепсиса у детей//Арх. пат. — 1982. — № 3. — С. 48—53.
- Ивановская Т. Е. Иммунная система и ее связь с характером инфекционного процесса у детей//Арх. пат. — 1983. — № 7. — С. 3—13.
- Ивановская Т. Е., Катасонова Л. П. Структура тимуса, иммунный статус и патологический процесс//Арх. пат. — 1986. — № 1. — С. 3—9.
- Игнатова М. С., Вельтищев Ю. Е. Детская нефрология. — Л.: Медицина, 1982. — 528 с.
- Ильин Г. И., Парусов В. Н. Патологическая анатомия и патогенез гриппа//Арх. пат. — 1977. — № 7. — С. 3—14.
- Илютович Т. Б. Клинико-анатомический анализ острых респираторных инфекций смешанной этиологии у детей//Педиатрия. — 1980. — № 1. — С. 39—43.
- Индилова М. Г., Попова Р. Д. Генерализованная герпетическая инфекция у новорожденных//Всесоюзная конф. детских патологоанатомов, 2-я: Материалы. — Саратов, 1980. — С. 28—29.
- Индилова М. Г., Цинзерлинг В. А., Карпова О. Б. Патологическая анатомия герпетических поражений головного мозга у детей//Арх. пат. — 1986. — № 6. — С. 47—54.
- Исачкова Л. М., Тимченко Н. Ф., Сомов Г. П. Патоморфология экспериментального псевдотуберкулезного (иерсиниозного) артрита//Арх. пат. — 1984. — № 5. — С. 69—74.

- Казакова П. Б., Хохрина Н. Т., Калмыкова Л. Г.* К патологической анатомии нейролипидозов//Журн. невропатол. и психиатр. — 1978. — № 7. — С. 1095—1110.
- Казанцев А. П., Попова Н. И.* Внутриутробные инфекционные заболевания детей и их профилактика. — Л.: Медицина, 1980. — С. 101—108.
- Казанцев А. П.* Токсоплазмоз. — Л.: Медицина, 1985. — 186 с.
- Калашникова Е. П.* Патологоанатомическая диагностика недостаточности плаценты при различных формах патологии матери//Арх. пат. — 1986. — № 9. — С. 14—20.
- Калмыкова Л. Г.* Наследственная гетерогенность болезней нервной системы. — М.: Медицина, 1976. — С. 7—69.
- Калужная Р. А.* Гипертоническая болезнь у детей и подростков. — Л.: Медицина, 1980. — 207 с.
- Каньшина И. Ф., Мацко Б. Е., Бульвахтер Л. А., Соколовская Р. Я.* Внутриутробный кандидоз головного мозга//Арх. пат. — 1979. — № 3. — С. 59—64.
- Каньшина Н. Ф.* Бактериальный (эндотоксический) шок//Арх. пат. — 1980. — № 5. — С. 71—74.
- Карташова О. Я., Салдава Л. А., Залцмане В. К.* и др. Особенности морфологических изменений печени при вирусном гепатите у детей школьного возраста//Детская гастроэнтерология и гепатология. — Рига, 1977. — Вып. 1. — С. 38—42.
- Кирюшенок А. П.* Поражение плода при вирусных заболеваниях беременных/Акуш. и гин. — 1977. — № 11. — С. 61—65.
- Кисляк Н. С., Ленская Р. В.* Инфекционный мононуклеоз//Клетки крови у детей в норме и патологии. — М., 1978. — С. 131—132.
- Клембовский А. И.* Патологическая анатомия//Болезни почек у детей. — М., 1973. — С. 5—40.
- Клембовский А. И.* Анатомо-гистологическая характеристика почек у детей. Клиническая патоморфология нефропатий в детском возрасте//Детская нефрология. — Л., 1982. — С. 22—63.
- Когой Т. Ф., Хохлова З. Е., Ларина Т. М.* Нейролейкоз у детей//Педиатрия. — 1978. — № 7. — С. 19—23.
- Когой Т. Ф.* Патологическая анатомия рубеолярной эмбриофетопатии//Арх. пат. — 1979. — № 4. — С. 62—64.
- Когой Т. Ф.* Внутрижелудочковые кровоизлияния — нозологическая форма перинатального периода//Арх. пат. — 1982. — № 7. — С. 47—52.
- Козакова Л. М., Коровченко Н. Ф., Каркашина Н. С., Ткачик Н. Н.* Клинико-параклиническая характеристика субсепсиса Висслера — Фанкони//Педиатрия. — 1985. — № 8. — С. 52—57.
- Кон Р. М., Рот К. С.* Ранняя диагностика болезней обмена веществ: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1986. — 640 с.
- Копьева Т. Н., Потомская Л. З.* Особенности метаболизма скелетных мышц при прогрессирующей мышечной дистрофии формы Дюшенна//Арх. пат. — 1974. — № 2. — С. 34—41.
- Кочнова И. Е., Музарова Л. С.* Результаты 15—35-летних наблюдений за подростками и взрослыми, перенесшими активный первичный туберкулез в раннем возрасте//Пробл. туб. — 1980. — № 10. — С. 21—25.
- Кравцова Г. И., Савченко Н. Е., Плиссан С. О.* Врожденные дисплазии почек. — Минск: Беларусь, 1982. — 222 с.
- Краевский Н. А., Покровская Н. Н.* Опухоли и опухолеподобные процессы у детей (по материалам биопсий за 5 лет)//Арх. пат. — 1984. — № 2. — С. 13—20.
- Крыжанская М. А.* Редкие формы поражения нервной системы при эпидемическом паротите//Вопр. охр. мат. — 1979. — № 2. — С. 62—63.
- Лазюк Г. И.* Терапия человека. — М.: Медицина, 1980. — 440 с.
- Лазюк Г. И., Лурье И. В., Черствой Е. Д.* Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. — М.: Медицина, 1983. — 204 с.
- Лазюк Г. И., Черствой Е. Д.* Основные этиологические группы врожденных пороков развития и некоторые вопросы диагностики и патогенеза. — Арх. пат. — 1986. — № 9. — С. 20—25.

- Лангсон М., Бейли А.** Энцефалит//Последние достижения в области клинической вирусологии. — М.: Медицина, 1980. — С. 11—31.
- Ларина Т. М.** Случай внутриутробного гранулематозного листериозного сепсиса//Арх. пат. — 1980. — № 4. — С. 71—73.
- Лебедев Б. В., Блюменталь М. Г.** Фенилкетонурия у детей. — М.: Медицина, 1972. — 327 с.
- Левкова Н. П., Кодрян А. А.** О гистогенезе и механизме регрессии врожденных ангиом кожи у детей//Арх. пат. — 1977. — № 3. — С. 44—51.
- Левин А. Б., Сергеев А. М., Лукина Н. Л., Бондарчук Л. Г.** Синегнойная деструктивная пневмония у детей//Вопр. охр. мат. 1984. — № 11. — С. 16—22.
- Левин А. Н., Силдвер Л. М., Потапова А. Я., Ляне В. Я.** Некоторые проблемы диагностики и терапии врожденной герпетической инфекции у новорожденных//Педиатрия. — 1986. — № 7. — С. 29—32.
- Левицкая С. В.** Гиперкоагулемические нарушения гемостаза и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания//Педиатрия. — 1984. — № 6. — С. 69—73.
- Леонова Л. В.** К вопросу о морфологии мочекаислой нефропатии при лечении острого лейкоза у детей//Арх. пат. — 1974. — № 12. — С. 21—27.
- Леонова Л. В.** К морфологии иерсиниоза, вызванного *yersinia enterocolitica*//Арх. пат. — 1980. — № 12. — С. 52—56.
- Леонова Л. В., Ческис А. Л.** О пиелонефрите при некоторых видах обструктивных уropатий у детей//Арх. пат. — 1980. — № 3. — С. 21—26.
- Леонова Л. В., Ческис А. Л.** Особенности поражения почек при пузырно-почечном рефлюксе у детей//Педиатрия. — 1988. — № 5. — С. 25—29.
- Леонова Л. В., Яковлев В. А.** Болезнь Гоше в сочетании с врожденными пороками мочевыводящей системы//Арх. пат. — 1985. — № 1. — С. 77—80.
- Лещинская Е. В., Папилова Е. И., Мартыненко И. Н.** Хронический некротический энцефалит у детей//Арх. пат. — 1983. — № 4. — С. 20—23.
- Лещинская Е. В., Келли Е. И., Мартыненко И. Н.** и др. Клиника и морфология острых некротических энцефалитов у детей//Педиатрия. — 1985. — № 11. — С. 23—25.
- Лившиц Е. Г., Терентьева Л. А., Новикова А. В.** и др. Гистологическое, электронно-микроскопическое и иммунологическое исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хроническом дуодените у детей//Вопр. охр. мат. — 1977. — № 8. — С. 33—40.
- Лившиц Е. Г., Медне Т. А.** Синдром мальабсорбции в педиатрической практике. — Рига: Зинатне, 1986. — 191 с.
- Линней Т., Апориа А., Бробергер О.** Гломерулонефрит у детей и подростков в Швеции//Педиатрия. — 1985. — № 10. — С. 30—34.
- Литвинова Л. В., Соловьев Ю. Н.** Саркома Юинга (электронно-микроскопическое исследование)//Арх. пат. — 1982. — № 2. — С. 9—13.
- Логинов А. С., Аруин Л. И.** Клиническая морфология печени. — М.: Медицина, 1985. — 238 с.
- Майчук Ю. Ф.** Поражение глаз при цитомегаловирусной инфекции: обзор//Офтальмол. журн. — 1981. — № 3. — С. 179—184.
- Максимович Н. А., Кузьменкова Л. В., Горин В. И.** Морфогенез осложненного гриппа//Арх. пат. — 1979. — № 3. — С. 3—12.
- Максимович Н. А., Горин В. И.** Патологическая анатомия острых респираторных заболеваний и их значение в детской летальности//Арх. пат. — 1980. — № 7. — С. 20—24.
- Мартынова М. И.** Сахарный диабет//Эндокринные болезни у детей. — М., 1976. — С. 29—75.
- Мартынова М. И.** Классификация сахарного диабета//Вопр. охр. мат. — 1984. — № 8. — С. 7—12.
- Матвеев М. П., Вихирева З. Н., Тюркян Р. А., Громова Р. В.** Пневмоцистоз у детей//Педиатрия. — 1979. — № 2. — С. 56—60.
- Матвеев М. П., Вихирева З. Н., Левицкая С. В., Тюркян Р. А.** Наши представления о сепсисе//Педиатрия. — 1984. — № 3. — С. 62—69.
- Матковская Т. В.** Клинико-иммунологические показатели у детей с увеличением тимуса//Педиатрия. — 1983. — № 4. — С. 43—44.

- Маякова С. А., Моисеенко В. И., Петерсон И. С.* и др. Характеристика и лечение поражения яичек при остром лимфобластном лейкозе у детей//Педиатрия. — 1985. — № 7. — С. 39—41.
- Мельник М. Н., Коровицкий Л. К., Григоряценок А. Е.* и др. Токсоплазмоз. — Киев: Здоров'я, 1978. — 260 с.
- Мельникова В. Ф., Цинзерлинг А. В., Михайлова Л. Е.* и др. Плацента при герпесе//Арх. пат. — 1984. — № 10. — С. 51—57.
- Миллер А. А., Фриз Х. Х., Кресс Б. С.* I-клеточная болезнь//Лизосомы и лизосомные болезни накопления: Пер. с англ. — М., 1984. — С. 291—309.
- Миримова Т. Д., Кошель И. В., Курмашев В. И.* Пневмоцистные пневмонии при остром лейкозе у детей//Педиатрия. — 1978. — № 7. — С. 29—35.
- Многоотомное руководство по патологической анатомии*//Под ред. М. А. Скворцова. — М.: Медицина, 1960. — Т. 3. — 610 С.
- Мороз Е. Я.* Кандидозы у детей. — Л.: Медицина, 1971. — 112 с.
- Мухарлямов Н. М., Перчикова Г. Е., Ефимова Л. Г.* Идиопатические поражения миокарда и их диагностика//Тер. арх. — 1975. — № 10. — С. 44—50.
- Наумова В. И., Поганова И. Н., Исаева М. И.* и др. Течение и исход смешанной формы хронического гломерулонефрита у детей//Педиатрия. — 1985. — № 10. — С. 26—29.
- Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф.* Тяжелые и злокачественные формы вирусного гепатита у детей. — М.: Медицина, 1982. — 287 с.
- Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф.* Инфекционные болезни у детей. — М.: Медицина, 1985. — 295 с.
- Новикова Е. Ч., Полякова Г. П.* Инфекционная патология плода и новорожденного. — М.: Медицина, 1979. — 223 с.
- Носов С. Д.* Сальмонеллез у детей//Педиатрия. — 1978. — № 6. — С. 20—23.
- Орлова Н. В., Солдаткин Н. С., Княжецкая Н. С., Ярцева З. П.* Некоторые трудности диагностики ревматизма//Педиатрия. — 1986. — № 6. — С. 49—52.
- Павловская А. И.* Гистиоцитарные пролиферативные заболевания//Арх. пат. — 1985. — № 9. — С. 88—91.
- Палеев Н. Р., Царькова Л. Н., Борохов А. И.* Хронические неспецифические заболевания легких. — М.: Медицина, 1985. — 240 с.
- Панчев Г. С., Радиенска А.* Детская гастроэнтерология. — София: Медицина и физкультура, 1986. — 382 с.
- Парийская Т. В., Гомозова С. П., Кадурин Т. И., Уварова Е. И.* Два случая болезни Хаммена — Рича у детей раннего возраста//Педиатрия. — 1984. — № 12. — С. 60—61.
- Пермяков Н. К., Зимица Л. Н.* Острая почечная недостаточность. — М.: Медицина, 1982. — 240 с.
- Пермяков Н. К., Галанкина И. Е., Титова Г. П., Синявская Н. Л.* Бактериальный шок//Арх. пат. — 1982. — № 3. — С. 19—24.
- Пермяков Н. К.* Патология реанимации и интенсивной терапии. — М.: Медицина, 1985. — 288 с.
- Петерсон И. С., Махонина А. А., Ермакова Е. С.* и др. Дифференциально-диагностические критерии раннего выявления лимфосаркомы у детей//Педиатрия. — 1985. — № 7. — С. 33—37.
- Петридис Р., Вейс Л., Зёффлер Г., Вайланд О.* Сахарный диабет: Пер. с нем. — М.: Медицина, 1980. — 200 с.
- Подымова С. Д.* Болезни печени. — М.: Медицина, 1984. — 478 с.
- Покровская Н. Н.* Лимфогранулематоз у детей//Арх. пат. — 1985. — № 9. — С. 15—19.
- Полухтова М. В., Двоскина Б. Я., Шабунина Н. Р.* Особенности патологоанатомической диагностики инфекций, вызываемых вирусами респираторной группы у детей перинатального периода//Инфекционно-госпитальные заболевания новорожденных детей. — М., 1985. — С. 88—92.
- Попов В. М.* Гистопатология лимфогранулематоза//Арх. пат. — 1977. — № 8. — С. 83—85.
- Попова Н. И.* Внутриутробные поражения головного мозга плесневыми грибами//Арх. пат. — 1976. — № 3. — С. 48—52.

- Потапова И. Н., Ситникова В. П.* Патоморфология почек при гломерулонефрите//Болезни почек в детском возрасте. — М., 1976. — С. 95—97.
- Потапова И. Н.* Некоторые актуальные вопросы изучения пиелонефрита у детей//Арх. пат. — 1978. — № 9. — С. 3—9.
- Приходько В. С.* Первичная артериальная гипертензия у детей и подростков. — Киев: Здоров'я, 1980. — 203 с.
- Прозоровский С. В., Покровский В. И., Васильева В. И.* Микоплазма, пневмония, инфекция. — М.: Медицина, 1978. — 211 с.
- Пташекас Р. С., Вайткене Д. И.* Электронно-микроскопическое изучение патологического фибриллообразования коллагена при системной склеродермии//Арх. пат. — 1984. — № 7. — С. 49—54.
- Путов Н. В., Илькович М. М.* Фиброзирующие альвеолиты. — Л.: Медицина, 1986. — 168 с.
- Пушко М. В., Тюрин Н. А., Арион В. Я.* Содержание циркулирующего тимического фактора у здоровых детей и больных детей 1-го года жизни//Педиатрия. — 1985. — № 8. — С. 29—31.
- Рапорт Я. Л.* Проблема кардиомиопатий//Арх. пат. — 1977. — № 4. — С. 11—21.
- Ратнер М. Я., Серов В. В., Томилина Н. А.* Ренальные дисфункции. — М.: Медицина, 1977. — 296 с.
- Розенфельд Е. Л., Попова И. А.* Гликогенные болезни (биохимические основы). — М.: Медицина, 1979. — 288 с.
- Розинова Н. Н., Березовский М. Е., Шанина Н. А.* и др. Клинические аспекты цилиарной дискинезии при хронической бронхолегочной патологии у детей//Вопр. охр. мат. — 1984. — № 11. — С. 12—16.
- Рябова Л. П., Масевич Ц. Г.* Язвенная болезнь в детском и подростковом возрасте. — Л.: Медицина, 1975. — 176 с.
- Савельева-Васильева Е. А., Цинзерлинг В. А.* Микоплазменный менингоэнцефалит и энцефаломиелит у детей//Журн. невропатол. и психиатр. — 1978. — № 2. — С. 198—203.
- Самохин П. А.* Морфофункциональные аспекты цитомегалических клеток//Арх. пат. — 1982. — № 2. — С. 94—98.
- Самохин П. А.* Клинико-морфологическая характеристика цитомегаловирусной инфекции у детей//Учебно-методическое пособие для субординаторов-педиатров мед. ин-та и врачей-интернов. — Челябинск, 1985. — С. 5—15.
- Самсонов В. А.* Случай псевдотуберкулеза с поражением мезентериальных лимфатических узлов//Арх. пат. — 1977. — № 6. — С. 61—64.
- Сегельман М. М.* Перинатальная смертность и сахарный диабет//Арх. пат. — 1981. — № 1. — С. 64—69.
- Серов В. В., Варшавский В. А., Куприянова Л. А.* Принцип современной морфопатогенетической классификации гломерулонефритов//Клин. мед. — 1977. — № 2. — С. 76—83.
- Серов В. В., Варшавский В. А., Куприянова Л. А.* Морфологические основы иммунокомплексных нефропатий//Патологическая анатомия. — М., 1978. — Т. 1. — С. 90—146.
- Серов В. В., Буткевич О. М., Чумаков А. М.* и др. Клинико-морфологический анализ септического (инфекционного) эндокардита//Арх. пат. — 1982. — № 3. — С. 27—33.
- Серов В. В., Варшавский В. А., Куприянова Л. А.* Иммунопатология почек. — М.: Медицина, 1983. — 176 с.
- Серов В. В., Попов М. С., Потапова И. В.* и др. Хронический активный гепатит и генерализованная вирусная инфекция//Арх. пат. — 1983. — № 3. — С. 3—12.
- Скрипкин Ю. К.* Пемфигус новорожденных. Эксфолиативный дерматит Риттера//Кожные и венерические болезни. — М., 1979. — С. 141—146.
- Слобожанин И. В., Ширяева К. Ф., Картавова В. А., Хатанзейская Л. П.* Идиопатический гемосидероз легких//Вопр. охр. мат. — 1983. — № 9. — С. 20—24.
- Смольяников А. В., Саркисов Д. С.* Современное состояние проблемы патогенеза сепсиса//Арх. пат. — 1982. — № 3. — С. 3—12.

- Соколова Н. И. Гистологическая классификация опухоли Вильмса (нефробластома)//Педиатрия. — 1984. — № 3. — С. 70—75.
- Соколова Н. И., Шабанов М. А., Волкова Л. Д. Рабдомиоидная саркома почек у детей//Арх. пат. — 1984. — № 10. — С. 77—81.
- Соловьев Ю. Н. Опухоли костей//Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека. — М., 1976. — С. 380—382.
- Сотникова К. А., Марченко З. М., Козлова А. Е. Пневмопатии у детей в первые дни жизни//Руководство по пульмонологии детского возраста. — М., 1978. — С. 146—160.
- Сотникова К. А., Ефимов М. С. Пневмопатии//Неонатология. — Л., 1985. — С. 90—100.
- Сотникова К. А., Самсыгина Г. А., Яцки Г. В. и др. По поводу рабочей классификации сепсиса//Педиатрия. — 1985. — № 5. — С. 58—63.
- Степанов С. А., Гуревич П. С., Григоренко А. А., Барсуков Б. С. Некоторые данные о патогенезе сепсиса и токсико-инфекционного шока у детей//Морфология сепсиса у детей. — Саратов, 1983. — С. 104—118.
- Степанов Э. А., Дронов А. Ф. Острый аппендицит у детей раннего возраста. — М.: Медицина, 1974. — 172 с.
- Степина В. Н., Ярымова Н. М., Поляков В. Е. и др. Иммуновирологическое исследование у детей с лимфогранулематозом//Педиатрия. — 1980. — № 5. — С. 11—12.
- Стефани Д. Е., Вельтищев Ю. Е. Клиническая иммунология детского возраста. — М.: Медицина, 1977. — 275 с.
- Струков А. И., Пауков В. С., Орехов О. О. Морфология, патогенез, классификация интерстициальных заболеваний легких//Арх. пат. — 1984. — № 7. — С. 3—14.
- Струков А. И., Соловьева И. Ф. Морфология туберкулеза в современных условиях. — М.: Медицина, 1986. — 213 с.
- Сухова В. Н. Вопросы гистогенеза и классификации нефробластомы (опухоль Вильмса) у детей//Арх. пат. — 1977. — № 1. — С. 32—37.
- Тер-Григорова Е. Н. Врожденный вирусный гепатит. — М.: Медицина, 1967. — 172 с.
- Тимофеева Г. А., Антипова Л. А., Еронина М. Ф. и др. Современные особенности течения скарлатины у детей//Педиатрия. — 1984. — № 12. — С. 11—15.
- Тимофеева Г. А., Антипова Л. А. Инфекционные заболевания детей первого года жизни. — М.: Медицина, 1985. — 248 с.
- Трепаков Е. А., Анкирская А. С., Чумаченко Н. В., Гончарова С. А. Изучение роли микоплазм в генезе врожденных пороков развития//Вопр. охр. мат. — 1978. — № 4. — С. 72—77.
- Трифанова А., Коен М., Братоева М., Петрова Р. Шигеллы и шигеллезы. — София: Медицина и физкультура, 1985. — 180 с.
- Тюрин Н. А., Кузьменко Л. Г., Котлуков В. К. Об оценке ширины сосудистого лучка на рентгенограммах у детей разного возраста//Педиатрия. — 1983. — № 5. — С. 10—12.
- Тюрин Н. А., Артамонова Г. А., Александрова К. А. и др. Основные принципы лечения и исходы малой хорен у детей//Педиатрия. — 1985. — № 8. — С. 56—58.
- Уварова Н. Н. Клинические особенности поражения кожи при системной склеродермии у детей//Педиатрия. — 1985. — № 8. — С. 54—56.
- Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функции. — Л.: Наука, 1985. — 344 с.
- Ухов А. Я., Романов Н. В. Об этиологической структуре пневмоний у детей//Вопр. охр. мат. — 1983. — № 9. — С. 10—13.
- Фарбер Н. А., Кетиладзе Е. С., Демидова С. А. и др. Цитомегалия у новорожденных. Трудности диагностики клинически манифестных и латентных форм инфекции//Сов. мед. — 1982. — № 10. — С. 121—123.
- Федорова М. В., Калашникова Е. П. Плацента и ее роль при беременности. — М.: Медицина, 1986. — 256 с.
- Финкель Г. Болезни накопления липидов//Ранняя диагностика болезней обмена веществ: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1986. — С. 456—471.

- Хадасевич Л. С., Борзунов Л. М., Заднеулица В. П.* и др. Идиопатический генерализованный кальциноз артерий как причина синдрома внезапной смерти//Педиатрия. — 1983. — № 6. — С. 63—64.
- Хазенсон Л. Б., Чайка Н. А.* Иммунологические основы диагностики и эпидемиологического анализа кишечных инфекций. — Л.: Медицина, 1987. — 109 с.
- Харпенн С. С.* Эндокринные заболевания//Практическое медико-генетическое консультирование: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1984. — С. 256—265.
- Хейуорд А. Р.* Иммунодефициты//Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1982. — С. 175—232.
- Хмельницкий О. К.* Гистологическая диагностика поверхностных и глубоких микозов. — Л.: Медицина, 1973. — 239 с.
- Хмельницкий О. К., Аравийский Р. А., Экземпляров О. Н.* Кандидоз. — Л.: Медицина, 1984. — 200 с.
- Цинзерлинг А. В.* Этиология и патологическая анатомия острых респираторных инфекций. — Л.: Медицина, 1977. — 160 с.
- Цинзерлинг А. В.* Характер воспалительной реакции в зависимости от этиологии инфекции и некоторых особенностей макроорганизма//Арх. пат. — 1983. — № 11. — С. 58—66.
- Цинзерлинг А. В., Вуду Г. А.* Внутритрубный микоплазмоз. — Кишинев: Штиинца, 1986. — 190 с.
- Цирельников Н. И., Сумин О. В.* Клинико-морфологическое исследование плаценты при анемии беременных//Вопр. охр. мат. — 1983. — С. 72—74.
- Чебышева А. Э.* Злокачественные опухоли из лимфатических сосудов у детей//Арх. пат. — 1979. — № 2. — С. 26—31.
- Чередеев А. Н.* Популяции Т- и В-лимфоцитов при различных заболеваниях//Патология иммунной системы. Сер. Иммунология. — М., 1979. — С. 6—35.
- Ческис А. Л., Виноградов В. И., Петрова С. Н.* Хронический цистит и пиелонефрит у детей//Педиатрия. — 1974. — № 2. — С. 37—42.
- Ческис А. Л., Виноградов В. И.* Первичный везикуло-ренальный рефлюкс и пиелонефрит у детей//Педиатрия. — 1975. — № 2. — С. 56—62.
- Четкарева Р. П., Аналеева Д. Ш., Гуревич П. С.* Менингококковая инфекция. — Йошкар-Ола, 1983. — 76 с.
- Чистякова М. Б.* Морфологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций в перинатальном периоде//Арх. пат. — 1981. — № 3. — С. 66—71.
- Шабанов М. А., Пашков Ю. В., Израильская М. А.* Клинико-морфологические параллели при первичных опухолях печени//Педиатрия. — 1984. — № 2. — С. 44—51.
- Шабанов М. А., Гусев Л. И.* Гистологические и ультраструктурные особенности опухоли желточного мешка гонадной и экстрагонадной локализации у детей//Арх. пат. — 1986. — № 2. — С. 35—41.
- Шамсиев С. Ш., Шабалов Н. П.* Острая пневмония у детей раннего возраста. — Ташкент: Медицина, 1986. — 213 с.
- Шапот В. С.* О происхождении эмбриональных черт неоплазмы и прогрессии опухолей//Арх. пат. — 1977. — № 2. — С. 3—11.
- Шахбазян И. Е.* Ювенильный ревматоидный артрит — суставно-висцеральная форма//Педиатрия. — 1983. — № 11. — С. 28—31.
- Шилenkova В. И., Музыкантова В. С., Винокурова О. Н.* Клинические и морфологические аспекты внутритрубных аспирационных пневмоний//Педиатрия. — 1985. — № 9. — С. 16—19.
- Шичевич С., Филипович Д., Савич И.* и др. Патогенез муковисцидоза//Актуальные проблемы муковисцидоза. — М., 1974. — С. 9—19.
- Шулутко Б. И.* Патология почек. Клинико-морфологическое исследование. — Л.: Медицина, 1983. — 295 с.
- Эмери А.* Антенатальная диагностика генетических болезней. — Л.: Медицина, 1977. — 203 с.
- Юценко Г. В.* Кишечные иерсиниозы. — М.: Медицина, 1977. — 85 с.
- Яблокова Т. Б., Ефимова А. А.* Прошлое, настоящее и будущее противотуберкулезной вакцинации//Советская педиатрия. — М., 1985. — Вып. 3. — С. 230—256.

- Ярыгин Н. Е., Шилкина Н. П., Романов В. А.** и др. Клинические и морфологические проявления патоморфоза узелкового периаартериита//Арх. пат. — 1984. — № 10. — С. 26—31.
- Abela M., Cavallario V., Licata A.** et al. Enterite necrotizzante neonatale//Rass. ital. chir. pediat. — 1982. — Vol. 24, N 1. — P. 29—33.
- Amato G., Agozzino A., Di Giorgio M., Travia A.** Sindrome di Schoenlein Henoch. Considerazioni cliniche su 275 casi//Minerva pediat. — 1984. — Vol. 36, N 10. — P. 493—496.
- Aparicio M., Poirot P., Joannard A.** et al. Hepatocarcinomes et hepatoblastomes chez l'enfant//Rev. Pediat. — 1978. — Vol. 14. — P. 267—276.
- Astrom E., Friman G., Pilstrom L.** Human skeletal muscle in viral and mycoplasma infections//Upsala J. med. Sci. — 1977. — Vol. 82. — P. 191—194.
- Auregutzar E., Mingo L., Millan M., Regaders L.** et al. Tumorres sacrocoxigeos. Experiencia en 42 pacientes//Ann. esp. pediat. — 1983. — Vol. 18, N 4. — P. 290—295.
- Aymaro M., Salle B., Gibert R.** Infections cytomegalovirus des nourissons//Ann. Pédiat. — 1983. — Vol. 30, N 6. — P. 393—403.
- Autio-Harmainen H., Yaananen R., Rapola J.** Scanning electron microscopic study of normal human glomerulogenesis and of fetal glomeruli in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type//Kidney Int. — 1981. — Vol. 20, N 6. — P. 747—752.
- Avery M. E., Fletcher B. D., Williams R. G.** The lung and its disorders in the newborn infants. — Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1981.
- Bachman K. D.** Aktuelle Bilanz der Diphtherie//Mschr. Kinderheilk. — 1984. — Bd 132, N 12. — S. 880—885.
- Balazs M.** Electron microscopic examination of congenital cytomegalovirus hepatitis//Virchow's Arch. Abt. A. — 1984. — Bd 405, N 1. — S. 119—129.
- Balcarkova-Sebankova H., Belusa M., Wotke R.** Morfologicka subklasifikace akutai detske lymfoblasticke leukemie//Cs. Pediat. — 1984. — Vol. 39, N 2. — P. 72—74.
- Balg G.** Zur prognostischen Bedeutung der Zeitpunkt einer pränatalen Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus//Mschr. Kinderheilk. — 1977. — Bd 125, N 6. — S. 655—659.
- Batcup G., Holt P., Hambling M.** et al. Placental and fetal pathology in Coxsackie A9 virus infection//Histopathology. — 1985. — Vol. 9, N 11. — P. 1227—1235.
- Batsakis J. G.** Coccidioidomycosis of the larynx//Ann. Otol. (St. Louis). — 1984. — Vol. 93, N 5. — Pt. 1. — P. 528—529.
- Becker L.** Die Psazenta bei Totgeborenen//Fortschritte der Perinatalen Medizin//Hsg. von E. Saling. — Stuttgart, 1971. — P. 409—413.
- Becker L., Hinton D.** Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system//Hum. Path. — 1983. — Vol. 14, N 6. — P. 538—550.
- Becroft D., Osborne D.** The lungs in fetal measles infection in childhood: pathological, radiological and immunological correlations//Histopathology. — 1980. — Vol. 4, N 4. — P. 401—412.
- Bernat Y.** Yron metabolism. — Budapest: Acad. Kiado, 1983. — 415 S.
- Beyreder J., Fischer B., Garaguly F.** et al. Microlithiasis alveolaris pulmonum//Wien. med. Wschr. — 1980. — Bd 130, N 15—16. — S. 519—522.
- Blau E., Morris R., Yunis E.** Polyarteriitis nodosa in older children//Pediatrics. — 1977. — Vol. 60. — P. 227—234.
- Böhm N.** Kinderpathologie: Farbtafeln und Lehrbuch für pädiatrischen Autopsiepathologie für Studierende und Ärzte. — Stuttgart—New York: Schattauer Verlag, 1984. — 250 p.
- Braun C., Moussali L., Balanar J. L.** Xanthogranulematos pyelonephritis in children//J. Urol. — 1985. — Vol. 133, N 2. — P. 236—239.
- Brown E. R., Stark A., Sosenko J.** et al. Bronchopulmonary dysplasia: possible relationship to pulmonary edema//J. Pediat. — 1978. — Vol. 92, N 6. — P. 982—984.

- Bruguier A., Texier P., Clement M. et al.* Dermatomyosites infantiles. A propos de vingthuit observations//Arch. franc. Pediat. — 1984. — Vol. 41, N 1. — P. 9—14.
- Bundey S., Evans K.* Survivors of neuroblastoma and ganglioneuroma and their families//J. med. Genet. — 1982. — Vol. 19, N 1. — P. 16—21.
- Burch G., Chu K., Soike K.* Coxsackievirus B Nephritis in the Squirrel monkey//Brit. J. exp. Path. — 1982. — Vol. 63. — P. 680—686.
- Burch G., Chu K., Soike K.* Coxsackievirus B4 hepatitis in monkeys//J. Med. — 1983. — Vol. 14, N 1. — P. 37—45.
- Burks A., Wesley Jr., Steel R. W.* Selective IgA deficiency//Ann. Allergye. — 1986. — Vol. 57, N 1. — P. 3—10.
- Calnen G., Campognone P., Peter G.* Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in newborns//Clin. Pediat. — 1984. — Vol. 23, N 10. — P. 542—544.
- Cameron J. S., Turner D. R., Heaton J. et al.* Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis//Amer. J. Med. — 1983. — Vol. 74, N 2. — P. 175—192.
- Cantelli L., Marsilia A., Mastroianni C. et al.* La sindrome di Schönlein-Henoch. Contributo clinico-statistico//Osp. ital. Pediat. — 1983. — Vol. 18, N 4. — P. 43—51.
- Cantin A., Crystal R. G.* Interstitial pathology: An overview of the chronic interstitial lung disorders//Int. Arch. Allergy. — 1985. — Vol. 76. — Suppl. 1. — P. 83—91.
- Chamberlain D., Hislop A., Hey E., Reid L.* Pulmonary hypoplasia in babies with severe rhesus usoimmunisation: a quantitative study//J. Path. — 1977. — Vol. 122, N 1. — P. 43—45.
- Chutorian A. M., Engel M.* Diseases of Muscle//The child with disabling illness/Ed. J. A. Downey, N. L. Low. — New York, 1982. — P. 291—350.
- Cornello F., Castel Y.* La rubeole congenitale//Quest. med. — 1977. — Vol. 30. — P. 1067—1070.
- Damon G., Bourgeois Y., Berthier Y. et al.* Herpes neonatal acguis//Arch. franc. Pediat. — 1983. — Vol. 40, N 6. — P. 491—493.
- Davin J., Vandebroek M., Foidart J., Mahteu P.* Sequential measurements of the reticulo-endothelial function in Henoch-Schönlein disease of childhood//Acta paediat. scand. (Uppsala). — 1985. — Vol. 74, N 6. — P. 201—206.
- Dechelette P., Kantelip B., de Lagnillaumie B. V. et al.* Tangier disease. A histological and ultrastructural study//Path. Res. Pract. — 1985. — Vol. 180, N 4. — P. 424—430.
- Dehner L.* Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood//Hum. Path. — 1983. — Vol. 14, N 6. — P. 493—511.
- Dekaban A., Constantopolos G.* Mucopolysaccharidosis types I, II, III A//Acta neuropath. (Berl.). — 1977. — Bd 39, N 1. — S. 1—7.
- Delage G., Brochu P., Pelletier M. et al.* Giant-cell pneumonia caused by parainfluenza virus//J. Pediat. — 1979. — Vol. 94. — N 3. — P. 426—429.
- Delling G.* Skelettsystem//Pathologie. Ein Lehr- und Nachschlagebuch. Bd 3/Hrsg. W. Remmele. — Berlin, 1984. — P. 639—740.
- Dias M., Harmanl-van-Ryckevorsel G., Landrien P., Lyon O.* Prenatal citomegalovirus disease and cerebral mycrogiria//Neuropädiatric. — 1984. — Vol. 15, N 1. — P. 13—24.
- Donelly W. H., Bucciarelli R. L., Nelson R. M.* Ischemic papillary muscle necrosis in stressed newborn infants//J. Pediat. — 1980. — Vol. 96, N 2. — P. 295—300.
- Dupont B., Smithnick E. M., Oberfield S. E. et al.* Close genetic linkage HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency)//Lancet. — 1977. — Vol. 2. — P. 1309—1312.
- Durand P., Pelizza A., Borrone C., Gatti R.* L-cell Disease and pseudo-Hurler polydystrophy//Genetic errors of Glycoprotein metabolism/Ed. P. Durand, J. S. O'Brien. — Berlin, 1982. — P. 191—210.
- Englund J., Lucas R.* Cardiac complications in children with systemic lupus erythematosus//Pediatrics. — 1983. — Vol. 72, N 5. — P. 724—730.
- Farrell Ph. M.* Lung development: biological and clinical perspectives. Vol. II Neonatal respiratory distress. — New York; Acad. press, 1982.

- Fasske E.** Die Histoplasmose der Lunge//Prax. Pneumol. — 1984. — Bd 38, N 10. — S. 429—433.
- Fetal and neonatal pathology**/Ed. A. Barson. — New York, 1982. — 262 p.
- Francois P., Guyot A., Yean D.** et al. Complications de la varicelle en fonction du terrain. A propos de 103 observations//Pédiatrie. — 1985. — Vol. 40, N 2. — P. 99—106.
- Gaediche G., Drexler H.** Die klinische Bedeutung der Subklassifizierung akuter lymphatischer Leukämien//Pediat. Prax. — 1983. — Bd 29, N 1. — S. 69—78.
- Garcia E., Santos F., Suarez D.** et al. Síndrome de Schönlein-Henoch. Revisión de una serie de 142 casos//Ann. esp. Pediat. — 1985. — Vol. 22, N 8. — P. 557—563.
- Garin J. P., Piens M. A., Maisonneuve H.** Toxoplasmose congenitale//Rev. Pédiat. — 1984. — Vol. 20, N 6. — P. 279—287.
- Genetic errors of glycoprotein metabolism**/Ed P. Durand, J. S. O'Brien. — Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1982. — 213 p.
- Girardet J., Fontaine J.** De lupus erythemateux disseminé de l'enfant. A propos de 13 observations//Rev. Pédiat. — 1978. — Vol. 14, N 1. — P. 39—48.
- Goertchen R., Wiedersberg H.** Beitrag zur Morphologie der Hirnschädigung bei perinatalen Hypoxie//Zbl. allg. Path. path. Anat. — 1976. — Bd 120, N 1. — S. 34—44.
- Goodwin J. F.** Classification of the cardiomyopathies//Mod. Conc. cardiov. Dis. — 1972. — Vol. 41, N 1. — P. 41—56.
- Gosseye S., Diebold N., Gruscelli C., Nezelof C.** Severe combined immunodeficiency disease: a pathological analysis of 26 cases//Clin. Immunol. Immunopath. — 1983. — Vol. 29, N 1. — P. 58—77.
- Hall S., Miller L., Duggan E.** et al. Wegener granulomatosis in pediatric patients//J. Pediat. — 1985. — Vol. 106, N 5. — P. 739—744.
- Hardt H. von, Hoffman D.** Das Asthmasyndrom//Pädiatrische Pneumologie/Hrsg. von A. Fenner, H. von der Hardt. — Berlin, 1985. — S. 297—353.
- Herrmann V., Meerbach W., Knaape H.-H.** Zur familiären nemaline Krankheit//Wiss. Z. Fr. — Schiller-Univ. — 1985. — Bd 34, N 2—3. — S. 437—441.
- Heilmann E., Uhlenbusch R.** Die idiopathische Lungenhämosiderose//Med. Klin. — 1972. — Bd 77, N 23. — S. 680—682.
- Hesse V., Krebs W., Schmäcke W.** et al. Ophthalmologische Befunde bei angeborenen Hypo- und Athyreosen und deren Kombination mit zusätzlichen Störungen//Kinderärztl. — Prax. — 1977. — Bd 45. — S. 267—272.
- Hinsch U., Kegel J., Kegel M.** Die Syphilis des Neugeborenen. Eine unbekannte Erkrankung//Pediat. Prax. — 1978. — Bd 20, N 3. — S. 397—400.
- Hitzig W. H.** Primäre Immundefekte im Kindersalter//Kinderärztl. Prax. — 1975. — Bd 43. — S. 33—44.
- Hochberg F., Lehrich J., Richardson E.** et al. Mononucleosis-associated subacute sclerosing panencephalitis//Acta neuropath. (Berl.). — 1976. — Bd 34, N 1. — S. 33—40.
- Holingsworth D. R., Mabry C. C.** Congenital graves disease//Amer. J. Dis. Child. — 1976. — Vol. 130, N 2. — P. 148—159.
- Hopker W., Ohlendorf B.** Placental insufficiency: histomorphologic diagnosis and classification//Perinatal Pathology. — Berlin, 1979. — P. 57—81.
- Hull H., Flumhagen J., Behjamen D., Coreg L.** Herpes simplex viral pneumonitis in childhood//J. Pediat. — 1984. — Vol. 104, N 2. — P. 211—215.
- Immunodeficiency.** Report of a WHO Scientific Group. World Health Organisation. — Geneva, 1978. — 80 p.
- Jøvmærk B.** Kinderpathologie. Wege zur Diagnose. — Berlin, 1974. — 258 S.
- Jehan P., Buchman M., Odievre M.** Le traitement diététique de la tyrosinémie héréditaire. A propos de sept cas//Ann. Pédiat. — 1984. — Vol. 31, N 1. — P. 33—40.
- Jones P. G., Campbell P. E.** Tumours of infancy and childhood. — Oxford, 1976. — 975 p.
- Kaltenbach M., Loogen F., Olsen E. G.** Cardiomyopathy and myocardial biopsy. — Berlin: Springer-Verlag, 1978. — 283 p.
- Katenkamp D., Stiller D., Holzhausen H.** Morphologie des Neuroblastoms. Licht und elektronmikroskopische Untersuchungen als Beitrag zur Diagnose und

- Differentialdiagnose//Zbl. allg. Path. path. Anat. — 1983. — Bd 127, N 3—4. — S. 207—218.
- Keeling J. W.* Iatrogenic disease in the newborn//Virchow Arch. Abt. A. — 1981. — Bd 394, N 1—2. — S. 1—29.
- Keeling J., Yogh D., Hiff P.* The Pathology of non-rhesus hydrops//Diagnost. Histopath. — 1983. — Vol. 6, N 1. — P. 89—111.
- Kernbaum S.* Elements de pathologie infectieuse. — 3^e ed. — Paris: Simep/Specia, 1985. — P. 69—75.
- Kloos K., Vogel M.* Pathologia der Perinatalperiode. — Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1974. — 382 S.
- Knight D. P., Knight J. A.* Pulmonary alveolar proteinosis in the newborn//Arch. Path. Lab. Med. — 1985. — Vol. 109, N 6. — P. 529—531.
- Koke S., Yames A.* Herpes simplex virus encephalitis during childhood; Importance of brain biopsy diagnosis//J. Pediat. — 1985. — Vol. 107, N 2. — P. 212—215.
- Kölle G.* Still-Syndrom und juvenile chronische Polyarthritits//Pediat. Prax. — 1977. — Bd 18, N 4. — S. 655—664.
- Kuhn H.* Mikrobiologie, Klinik und Pathomorphologie der Viruspneumonien//Med. Klin. — 1977. — Bd 72, N 18. — S. 788—796.
- Kumar S., Marsden H.* Culabuig M. Childhood kidney tumors: in vitro studies and natural history//Virchows Arch. Abt. A. — 1984. — Bd 405, N 1. — S. 95—111.
- Kunze D.* Vorstellungen über die Pathogenese der Muskeldystrophie (Duchenne)//Wiss. Z. Fr.-Schiller-Univ. — 1980. — Bd 29, N 3. — S. 405—413.
- Larget-Piet L., Vanier M., Berthelot J. et al.* Malade de Krabbe//Pediatrie. — 1977. — Vol. 32, N 6. — P. 539—548.
- Larregue M., Canuel C., Bressieux J. et al.* Sclerodermie systemique de l'enfant//Rev. Pediat. — 1984. — Vol. 20, N 3. — P. 147—152.
- Lee L., Weston W.* New findings in neonatal lupus syndrome//Amer. J. Dis. Child. — 1984. — Vol. 138, N 3. — P. 233—236.
- Leh M., Schwesinger G.* Beitrag zur Problematik der Osteogenesis imperfecta//Wiss. Z. E. M. Arndt-Univ. Greifswald. Med. R. — 1983. — Bd 32, N 1—2. — S. 109—111.
- Lejeune B., Castel Y.* Tuberculose congenitale//Quest. med. 1977. — Vol. 30, N 15—16. — P. 1079—1082.
- Lennert K.* Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease: histology, cytology, ultrastructure immunology. — Berlin: Springer Verlag, 1977. — 833 p.
- Lischka A., Gieske M.* Ein Beitrag zur den Verlaufsformen der Mramorknochenkrankheit//Mschr. Kinderheilk. — 1982. — Bd 130, N 2. — S. 105—109.
- Littlefield J.* Genes, chromosomes and cancer//J. Pediat. — 1984. — Vol. 104, N 4. — P. 489—494.
- Lou H. C., Lassen N. A., Friis-Hansen B.* Is arterial hypertension crucial for the development of cerebral Hemorrhage in premature infants//Lancet. — 1979. — Vol. 1, N 8128. — P. 1215—1217.
- Lustman F., Sathadin A.* La lymphadenopathie angio-immunoblastique avec dysproteinemie//Rev. med. Bruxelles. — 1981. — Vol. 2, N 5. — P. 499.
- Marchband S., Gold F., Borderon J.* L'herpes du nouveau-he//Rev. Prat. — 1983. — Vol. 33, N 55. — P. 3045—3054.
- Maroteaux P., Cohen-Solal L.* L'osteogenese Letale. Definition, hétérogénéité//Sem. Hop. Paris. — 1984. — Vol. 60, N 32. — P. 2331—2335.
- Marsden H. B., Steward J. K.* Tumours in children. — Berlin: Springer-Verlag, 1976.
- Martínez-Frontanilla L., Ernster J., Haase G. et al.* Surgical complications in Henoch-Schönlein purpura//J. Pediatr. Surg. — 1984. — Vol. 19, N 4. — P. 434—436.
- Matzke E., Winkler K., Grosch-Worner J. et al.* Beitrag zur juvenilen chronischen myeloischen Leukämie (JCMML). Fallbeschreibung und Verlaufsbeobachtungen bei 9 Patienten//Klin. Pädiat. — 1980. — Bd 192, N 2. — S. 157—168.
- Mezger I., Kroczek R., Belohradsky B. et al.* Das Kawasaki Syndrom. Mukokutanés Lymphknotensyndrom//Med. Welt. — 1983. — Bd 34, N 39. — S. 1085—1090.

- Meziane F., Aguercif M., Chevallier A. et al.* Association lymphome de Burkitt-virus d'Epstein-Barr dans l'ouest Algerien. Aspects cliniques, cytologiques et serologiques a propos de 34 observations pediatriques//*Pediatrie.* — 1985. — Vol. 40, N 2. — P. 87—98.
- Miller C. A., Schulman I., Taylor C.* Demyelination with hemophagolymphohistocytosis of the CNS//*Acta neuropathol.* — 1981. — Vol. 54, N 2. — P. 153—155.
- Modai D., Pik A., Behar M. et al.* Biopsy proven evolution of post Streptococcal Glomerulonephritis to rapidly progressive glomerulonephritis of a post infectious type//*Clin. Nephrol.* — 1985. — Vol. 23, N 4. — P. 198—202.
- Mojon M.* Infections a *Pneumocystis carinii*//*Arch. franc. Pediat.* — 1985. — Vol. 42. — Suppl. 2. — P. 929—938.
- Mollaret H.-H., Omland T., Henriksen S. D. et al.* Les septicemies humaines a yersinia enterocolitica. A propos de dix-sept cas recents//*Presse med.* — 1971. — Vol. 79. — P. 345—348.
- Morville P., Mauran P., Motte J., Vouhe P.* Interet de l'echocardiographie dans le diagnostic des endocardites neonatales. A propos de trois observations//*Ann. Pediat.* — 1985. — Vol. 32, N 4. — P. 388—393.
- Musso A., Migliore G., Magliano M. et al.* Complicanze neurologiche nella parotite epidemica//*Minerva pediat.* — 1983. — Vol. 35, N 21. — P. 1073—1081.
- Nadas A. S., Fyler D. C.* *Pediatric cardiology.* 4th ed. — Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1975.
- Naves A., Gaisiner P.* Different cell populations in retinoblastoma//*Ann. Ophthalmol.* — 1981. — Vol. 13, N 9. — P. 1073—1076.
- Neville B. G., Lake B. D., Sanders M. D.* An neurovisceral storage disease with vertical supranuclear ophthalmoplegia, and its relationship to Niemann-Pick disease. A report of nine patients//*Brain.* — 1973. — Vol. 96. — P. 97—120.
- Olive D.* Epidemiologie des cancers de l'enfant//*Ann. med. Nancy.* — 1983. — Vol. 22, N 12. — P. 829—837.
- Oparil S.* Pathogenesis of ventricular hypertrophy//*J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1985. — Vol. 5, N 6. — P. 57—65.
- Orief D., Lefrancois C., Thomas R., Betremieux P.* Leuco-encephalites aiguës de la rougeola. A propos de 10 observations//*Pediatrie.* — 1985. — Vol. 10, N 1. — P. 41—47.
- Pierre-Kahn A., Hirsch J., Roux F. et al.* Intracranial ependimonas in childhood. Survival and functional results of 47 cases//*Child. Brain.* — 1983. — Vol. 10, N 3. — P. 145—156.
- Pierre-Kahn A., Zerah M.* Tumors cerebrale de l'enfant//*Rev. Prat.* — 1984. — Vol. 34, N 2. — P. 63—66.
- Pingleton F., Pingleton W., Hiche R. et al.* Type III Ag-virus pneumoniae//*Chest.* — 1978. — Vol. 73, N 4. — P. 554—555.
- Plachek M., Whitelaw A.* Early and late neonatal septicaemia//*Arch. Dis. Childh.* — 1983. — Vol. 58, N 9. — P. 728—731.
- Pongrats D., Hubner G., Deufel T. et al.* Diagnostische Bedeutung von Muskelbiopsien bei metabolischen Myopathien//*Klin. Wschr.* — 1984. — Bd 62, N 13. — S. 603—610.
- Portmann B., Mowat A., Williams R.* Liver histopathology in neonates with conjugated hyperbilirubinaemia//*Acta paediat. belg.* — 1976. — Vol. 29, N 3. — P. 139—144.
- Potter E. L., Craig J. M.* *Pathology of the fetus and the infant.* — London: Lloyd-Luke (Medical Books). — 1976. — 697 p.
- Prebleed St., Bregman D., Vernon L.* Death from varicella in infants//*Pediat. Infec. Dis.* — 1985. — Vol. 4, N 5. — P. 503—507.
- Prieur A., Bremard-Oury C., Griscelli C., Mozziconacci P.* Pronosic du forms systemaques d'arthrite chronique juvenile. — A propos de 100 cas//*Arch. franc. Pediat.* — 1984. — Vol. 41, N 2. — P. 91—97.
- Rami R., Karan S., Reddy S. V.* Neonatal gram negative pyogenic meningitis: Therapeutic evaluation//*Ind. J. Pediat.* — 1985. — Vol. 52, N 414. — P. 53.
- Rapola J., Sariola H., Ekblom P.* Pathology of fetal congenital nephrosis: Immunohistochemical and ultrastructural studies//*Kidney Int.* — 1984. — Vol. 25, N 4. — P. 701—707.

- Reinert P., Lemerle S., Kohout G., Bernaudin F.* Les complications de la rougeole et de la vaccination antirougeoleuse//Ann. Pediat. — 1984. — Vol. 31, N 6. — P. 477—480.
- Reinert P., Lemerle S., Kohout G., Bernaudin F.* Les complications de la rougeole et de la vaccination antirougeoleuse//Sem. Hop. Paris. — 1985. — Vol. 61, N 1—2. — P. 17—20.
- Rohm R., Leffell M., Leadem P.* et al. Familia third-fourth pharyngeal pouc syndrome with apparent autosomal dominant transmission//J. Pediat. — 1984. — Vol. 105, N 1. — P. 47—51.
- Rorke L. B.* Pathology of perinatal brain injury. — New York: Raven Press, 1982. — 146 p.
- Roschlau G.* Beitrag zur Häufigkeit und Morphologie der Zirrosen im Kindersalter — I, II//Zbl. allg. Path. path. Anat. — 1974. — Bd 118. — S. 409—419.
- Roschlau G.* Leberbiopsie im Kindersalter. — Jena: Veb Gustav Fischer Verlag, 1978. — 203 S.
- Rosenberg H., Vogler C., Close L., Warchaw H.* Laryngeal fibromatosis in the neonate//Arch. Otolaryng. — 1981. — Vol. 107, N 8. — P. 513—517.
- Rosenkranz M., Handrick W., Spencker F. B.* Pathogenese pulmonales hyalines Membranen bei Infektionen im Neugeborenenalter//Med. aktuell. — 1982. — Bd 8, N 1. — S. 20—21.
- Rotter Y. J., Rimoin D. L.* Heterogeneity in diabetes mellitus update: evidence for further genetic heterogeneity within juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus//Diabetes. — 1978. — Vol. 27, N 5. — P. 599—605.
- Royer P., Habib R., Mathieu H.* Nephrologie pédiatrique. — Paris, 1973.
- Saarinén U.* Severe infections in childhood leukemia//Acta paediat. scand. — 1984. — Vol. 73, N 4. — P. 515—522.
- Schaffer A. G., Avery M. E.* Diseases of the newborn. — Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1977.
- Schaller J.* The rheumatic disorders//Immunologic disorders in infants and children, 2nd ed./Ed. E. Stiehm, V. Fulginiti. — Philadelphia, 1980. — P. 518.
- Schaller J.* Pauciarticular arthritis of childhood//Ann. Pediat. — 1983. — Vol. 30, N 8. — P. 557—563.
- Schellong G., Sandmann G., Fischer K., Poschmann A.* Hämolytische Neugeborenen — Erkrankungen durch Blutfaktoren. — Unverträglichkeit ausserhalb der Rh (D) und ABO-inkompatibilität//Dtsche. med. Wschr. — 1976. — Bd 101, N 44. — S. 1591—1597.
- Schmidt D., Harms D., Lang W.* Primary malignant hepatic tumours in childhood//Virchows Arch. Abt. A. — 1985. — Bd 407, N 4. — S. 387—405.
- Schwartz R., Hepner S., Ziai M.* Incidence of acute rheumatic fever//Clin. Pediat. — 1983. — Vol. 22, N 12. — P. 798—801.
- Scotto J., Stralin H.* Ultrastructure of the liver in a case of childhood cystinosis//Virchows Arch. Abt. A. — 1977. — Bd 377, N 1. — S. 43—48.
- Shore A., Dosch H. M., Gelfand E. W.* Role of adenosin deaminase in the early stages of precursor T-cell maturation//Clin. exp. Immunol. — 1981. — Vol. 44, N 1. — P. 152—162.
- Singer J.* Neonatal thirotoxicosis//J. Pediat. — 1977. — Vol. 91, N 5. — P. 749—751.
- Sorger K.* Subtypen der akuten postinfektiosen Glomerulonephritis//Funkt. Biol. und Med. — 1985. — Bd 4, N 3. — S. 173—183.
- Stiehm E., Fulginiti V.* Immunologic disorders in infants and children. — Philadelphia, 1980. — 817 p.
- Sumaya C., Ench Y.* Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings//Pediatrics. — 1985. — Vol. 75, N 6. — P. 1003—1010.
- Sung J. H., Hayano M., Desnick R. J.* Mannosidosis: pathology of the nervous system//J. Neuropath. exp. Neurol. — 1977. — Vol. 5. — P. 274—284; 1978. — Vol. 6, N 1. — P. 46—58.
- Suzuki S.* Blood coagulation and fibrinolysis of the newborn viewed as perinatal factors//J. perinat. Med. — 1977. — Vol. 5, N 6. — P. 274—284; 1978. — Vol. 6, N 1. — P. 46—58.

- Szekely E.* Chronische Bronchitis- morphologische und bronchologische Befunde//Atemwegs- und Lungenerkrankh. — 1985. — Bd 11, N 4. — S. 151—152.
- Tattersall R. B., Fajane S. S.* A differens between the inheritance of classical juvenile-onset type diabetes of yong people//Diabetes. — 1975. — Vol. 24, N 1. — P. 44—53.
- Teilum G.* Special tumors of ovary and testis and related extragonadal lesions. — Copenhagen, 1976. — P. 186—200.
- Toda M., Berard M., Payan H.* Pathologie de la Toxoplasmas//Arch. Anat. path. — 1976. — Vol. 3. — P. 187—197.
- Trifan N., Gotia S., Gotia G.* et al. Aspecte profilactico-curative ale handicapului motor al copilului, prin retractie muscularia iatrogena//Pediatria (Bucuresti). — 1975. — Vol. 34, N 3. — P. 283—288.
- Tsujihata M., Shimomura C., Yoshimura T.* et al. Fatal neonatal nemaline myopathy: a case report//J. Neurol., Neurosurg. Psychiat. — 1983. — Vol. 46, N 9. — P. 856—859.
- Vauban G., Grimaud D., Varini J. P.* et al. Les enterocolitis aigues necrotisantes de l'adulte sans obliteration vasculaire a propos de 5 cas//Rev. mediter sci. med. — 1978. — Vol. 3, N 4. — P. 227—230.
- Vodovar M., Voyer M., Belloy C.* et al. Dysplasie bronchopulmonaire//Sem. Hop. Paris. — 1983. — Vol. 59, N 40. — P. 2759—2768.
- Venkatamaran P. S., Han Bokjung, Tsang R. C.* Secondary hyperparathyroidism and bone disease in infants receiving long term furosemide therapy//Amer. J. Dis. Child. — 1983. — Vol. 137, N 12. — P. 1157—1161.
- Volpe J.* Intracranial hemorrhage in the newborn: current understanding and dilemmas//Neurology. — 1979. — Vol. 29. — P. 632—635.
- Volpe J.* Neurology of the Newborn. — Philadelphia: WB Saunders Co, 1981. — 432 p.
- Wahn V., Kries R., Kreth H. W.* AIDS bei Kindern//Sozialpädiat. Prax. Klin. — 1986. — Bd 8, N 8. — S. 518—526.
- Waldherr R., Manz F., Hagge H.* Nierenveränderungen bei infantiler und adoleszenter (nephropathischer) Cystinose//Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft der Pathologie 66 Tagung. — Stuttgart; New York, 1982. — S. 297—303.
- Waller P., Blot P., Ivanoff B.* The placental lesions in congenital syphilis//Virchows Arch. Abt. A. — 1982. — Bd 397, N 3. — S. 313—326.
- Weinberg A., Finegold M.* Primary hepatic tumors of childhood//J. Hum. Path. — 1983. — Vol. 14, N 6. — P. 512—527.
- White C. B., Barcia P. J., Bass J. W.* Neonatal zygomycotic necrotizing cellulitis//Pediatrics. — 1986. — Vol. 78, N 1. — P. 100—102.
- Willnow V.* Das mesoblastische Nephromein bösartiger Tumor mit niedrigem Malignitätsgrad//Z. Urol. — 1981. — Bd 74, N 10. — S. 749—754.
- Wilkin P.* Pathologie du placenta. — Paris: Masson, Gie, 1965. — 215 S.
- Yagusky P., Moses S.* Neonatal Borrelia species infection (relapsing fever)//Amer. J. Dis. Child. — 1985. — Vol. 139, N 1. — P. 74—76.
- Zardawi J., Earley M.* Inclusion body fibromatosis//J. Path. — 1982. — Vol. 137, N 2. — P. 99—107.
- Zimmerman K. G., Paplanus S. H., Dong C.* et al. Congenital blood cysts of the heart valves//Hum. Path. — 1983. — Vol. 14, N 8. — P. 699—703.

СПИСОК ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Дэвис П. А., Готефорс Л. А.* Бактериальные инфекции плода и новорожденного: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1987. — 496 с.
- Исаева Л. А., Федосеева Н. А.* Легочно-плевральный синдром у детей при системной красной волчанке//Вопр. охр. мат. — 1988. — № 8. — С. 7—12.
- Морфологическая диагностика болезней печени*/Под ред. В. В. Серова, К. Лапиша. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.
- Педиатрия: Руководство*: Пер. с англ./Под ред. Р. Е. Бермана, В. К. Вога-на. — М., Медицина, 1987. — Кн. 3. — 628 с. — Кн. 4. — М., Медицина,

1988. — 528 с. — Кн. 6. — М., Медицина, 1989. — 579 с. — Кн. 7. — М., Медицина, 1989. — 544 с.
- Простой герпес* (этиология, диагностика, клинко-анатомические проявления). Сб. науч. трудов/Под ред. А. В. Цинзерлинга. — Л.: ЛПИИ, 1988. — 154 с.
- Azzini M., Maccabruni A., Marcellini M. et al.* AIDS posttranslusionale Presentazione di due casi pediatrici//Pediatr. Med. Chir. — 1987. — Vol. 9, N 6. — P. 743—744.
- Diebold J., Audonin J., Letourneau A., Caulet S.* La lymphadonite toxoplasmique. Différents aspects histopathologiques//Res. franc. lab. — 1988. — Vol. 17, N 178. — P. 83—89.
- Espanol T., Bofill A., de Buen Y. et al.* Características clínicas e inmunológicas diagnósticas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en el lactante//Ann. esp. Pediatr. — 1988. — Vol. 28, N 2. — P. 89—92.
- Frsch B., Levis S., Burkhardt R., Bartl R.* Beckenkammbiopsien klinisch interpretiert. — Berlin etc., 1987.
- Hutto C., Avin A., Jacobs R. et al.* Intrauterine herpes simplex infections//J. Pediatr. — 1987. — Vol. 110, N 1. — P. 97—101.
- Jouret-Mourin A., Van Eeckhout P., Haot J.* Valeur du granulome dans le diagnostic de la maladie de Crohn//Acta endosc. — 1986. — Vol. 49. — N 3. — P. 189—193.
- Lesgold B. A., Diamond G., Dickson D. et al.* Pediatric acquired immunodeficiency syndrome. Neurologic syndromes//Amer. J. Dis. Child. — 1988. — Vol. 142, N 1. — P. 29—35.
- Likitnukul S., Kusmicsz H., Nelson J., McCracken G.* Role of genital mycoplasmas in young infants with suspected sepsis//J. Pediatr. — 1986. — Vol. 109, N 6. — P. 971—974.
- Maloneg M., Guill M., Wray B. et al.* Pediatric acquired immune deficiency syndrome with panhypogammaglobulinemia//J. Pediatr. — 1987. — Vol. 110, N 2. — P. 266—267.
- Moreno Aznar L., Sarria Chueca A., Bueno Lozano G. et al.* Genética de la hiperplasia congénita de las suprarrenales por déficit de la enzima 21-hidroxilasa. Aspectos actuales//Ann. esp. Pediatr. — 1988. — Vol. 28, N 6. — P. 531—536.
- Nakamura Yasuhiro, Saitoh Yasuyuki, Yamamoto Imahiko et al.* Regenerative process of hyaline membrane disease. Electron microscopic, immunohistochemical, and biochemical study//Arch. Path. Lab. Med. — 1988. — Vol. 112. — N 8. — P. 821—824.
- Nezelof Ch.* Pathology of the thymus in immunodeficiency status//The human thymus histophysiology and pathology/Ed. — Berlin etc., H. K. Müller-Hermelink. — 1986. — P. 151—178.
- Pfeifer H., Wulf E., Stiller D., Mucke D.* Zur Bedeutung der IgA und IgM Bestimmung im Nabelschuurblut zur Früherfassung oder zum Ausschluss von intrauterin erworbenen Infektionen-Ergebnisse von lasernephelotrischen Immunglobulinbestimmungen bei über 2000 Neugeborenen//Pädiatr. Grenzgeb. — 1987. — Bd 26, N 2. — S. 95—101.
- Plank J.* Klassifikation der Zungenbefunde bei perinatalen Todesfällen//Zbl. allg. Path. path. Anat. — 1988. — Bd 134. — N 7. — S. 603—609.
- Qazi Q., Sheikh T., Fikrig S., Menikoff H.* Lack of evidence for craniofacial dysmorphism in perinatal human immunodeficiency virus infection//J. Pediatr. — 1988. — Vol. 112, N 1. — P. 7—11.
- Terragna A., De Maria A.* L'infezione de HIV in età pediatrica//Minerva pediatrica. — 1987. — Vol. 39, N 21. — P. 915—923.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Том 1-й.

Патологические процессы общие 8

Воспаление 17

Гиперемия венозная хроническая 14

Иммунные реакции 19

Кровоизлияния 15

Кровообращения расстройства 13

— — в микроциркуляторном русле 14

Кровотечения 15

Некроз 13

Патологические процессы общие, особенности 6

— — альтеративные 8

— — — дистрофические 8

— — компенсаторно-приспособительные 16

— — регенераторные 16

Полнокровие артериальное острое местное 14

— венозное острое местное 14

— — — общее 14

Сосудов тромбозы 15

Том 1-й. Часть I. Гл. 1.

Патологические процессы пре- и перинатального периода 22

Агенезия см. Аплазия

Алкогольный синдром 83

Аплазия 25

Атрезия 26

Бластогенеза патология 23

Гетероплазия 26

Гетеротопия 25

Гигантизм см. Макросомия

Гипертрофия врожденная 25

Гипоплазия врожденная 25

Гипотрофия врожденная 25

Двойни неразделившиеся 82

Макросомия 25

Неразделение органов 26

Патологических состояний в тератологии номенклатура 24

Персистирование 26

Плодного периода патология 23

Пороки развития врожденные 24

— — — вентрикулярной системы 42

— — — глаз 45

— — — дыхательной системы 51

— — — желчных ходов 59

— — — зубов 32

— — — кишечной трубки 54

— — — кожи и ее придатков 77—81

— — — лица 29—34

— — — мозга конечного 35—40

— — — — — вследствие нарушения миграции и дифференциации нервных клеток 39

— — — — — неразделения его 37

— — — — — несмыкания нервной трубки 35

— — — мозговой части черепа 43

— — — мозжечка 41

— — — мочевой системы 63—70

— — — мочевого пузыря 70

— — — мочеточников 69

— — — мультифакторные 27

— — — наследственные 27

— — — обонятельного анализатора 40

— — — опорно-двигательного аппарата 71—

77

— — — — — локальные 74

— — — — — системные 71

— — — органов пищеварения 54—63

— — — печени 59

— — — поджелудочной железы 59

— — — позвоночника 41

— — — половой системы 70—71

— — — почек 63—68

— — — почечных лоханок 69

— — — продолговатого мозга 40

— — — связанные с нарушением поворота

кишечника 60

— — — сердечно-сосудистой системы 45

— — — сосудистой системы желудочно-кишечного тракта 62

— — — спинного мозга 41

— — — субарахноидального пространства 42

— — — уретры 70

— — — — — ушных раковин 32—34

— — — центральной нервной системы 35

— — — — — шеи 29, 34, 35

— — — экзогенные 27

— — — эндокринных желез 81—82

Прогенеза патология 22

Стеноз 26

Удвоение 26

Эктопия 26

Эмбриогенеза патология 23

Эмбриофетопатия фенилаланиновая 85

Гл. 2. Пренатальные инфекции 86

Инфекции вирусные 87

— — — внутриутробные 91

— — — обусловленные бактериями 91

— — — спирохетами 91

Краснуха внутриутробная 87

Листерияз внутриутробный 91

Сифилис внутриутробный 97

— — врожденный поздний 101
— — ранний 97

Туберкулез внутриутробный 95

Фетопатия рубеолярная 89

Эмбриопатия рубеолярная 88

Гл. 3. Патология последа 102

Имплантация нарушения процессов 104

Плацента 104

— при анемии беременных 116
— при гипертонической болезни беременных 114
— при иммунном конфликте матери и плода 116
— при многоплодной беременности 105
— при поздних токсикозах беременности 113
— при сахарном диабете беременных 116
— при хроническом нефрите беременных 114

Плацентарной недостаточности классификация 111

— трансфузии синдром 106

Плацентации нарушения процессов 104

Плаценты диффузная ишемия 110

— инфаркт 111

— кровообращения расстройства 110

— незрелость патологическая 106

— — вариант эмбриональных ворсин 106

— — — гиповаскуляризованных хаотич-
ных ворсин 108

— — — диссоциированного развития 108

— опухоли 121

— отек 110

— патология при различных заболеваниях
матери 113

— пороки развития 104

— — — локализации 104

— — — отслойки 104

— — — формы 104

Плодных оболочек патология 123

Пуповины аномалии прикрепления 122

— патология 122

— формы сдавления 122

Пупочной артерии аплазия 123

Пупочного канатика кисты 122

Гл. 4. Перинатальная патология 124

Ангипатии при геморрагических заболева-
ниях новорожденных 200

Асфиксия плода 127

Асфиктические состояния, классификация
126

Бедренных костей переломы 165

Болезни оживленного новорожденного 227

Внутренних органов травмы 165

Гемобластозы 280

Гемолитическая болезнь новорожденных
(ГБН) 170

— анемическая форма 172, 179

— желтушная врожденная форма 172, 177

— — послеродовая 173, 178

— отечная форма 172, 174

Гемолитические заболевания, классифика-
ция 166—170

Гемолитические заболевания наследствен-
ные 182

— — — связанные с патологией гемоглоби-
на 184

— — — — эритроцитов 182, 183

Гипоксия плода симптоматическая хрониче-
ская 132

Гипоксические состояния см. Асфиктиче-
ские состояния

Гнойный менингит новорожденных 206

Дабина — Джонсона синдром 191

Желтухи новорожденных. Классификация
187

Желтухой сопровождающиеся синдромы
188

Жильбера — Лербулле синдром 188

Инттоксикация билирубиновая 180

Инфаркты при расстройстве кровообра-
щения ЦНС в перинатальном периоде 153—
159

Кефалогематома 162

Ключицы перелом 165

Коагулопатии при геморрагических заболе-
ваниях новорожденных 192

— врожденные 193

— приобретенные 193

Криглера — Найяра синдром 189

Кровоизлияние внутримозговое 150

— в мозжечок 149

— лептоменингеальные 141

— субдуральное 140, 164

— субэпендиальное 145

Кровоизлияния при расстройствах кровооб-
ращения ЦНС 140, 152

— субдуральные 164

— эпидуральные 164

Крупных вен разрывы 162

Люция — Ариаса — Дрисколла желтуха 189

Мозговой оболочки твердой разрывы дуп-
ликатур 162

Некротическая флегмона новорожденных
204

Некротический энтероколит новорожденных
200

Нервов травмы и повреждения 164

Новорожденного развития нарушения 124

— роста нарушения 124

Опухоль родовая 161

Осложнения при терапии и реанимации но-
ворожденных 211

— при интенсивной терапии 215

— при реанимации новорожденного в ро-
дильном блоке 214

— связанные с родовспоможением 213

— ятрогенные антенатального периода 211

Пемфигус новорожденных 203

Перитонит новорожденных 205

Плечевых костей переломы 165

Пневмонии новорожденных 207

— — вирусные 207

— — вызванные синегнойной палочкой 210

— — при аспирации инфицированного око-
лоплодного содержимого 208

— — ранние неонатальные 210

— — стафилококковые 210

Позвоночника родовая травма 164

Риттера эксфолиативный дерматит но-
ворожденных 203

Родовая травма 159

— — исходы 165

— — приживленность 161

Тромбоцитопатии при геморрагических за-
болеваниях новорожденных 198

— врожденные 198

— приобретенные 199

- Череп костей травма 162
- Юинга саркома 278
- Часть II.**
- Патология детского возраста 228**
- Гл. 1. Опухоли детского возраста 228**
- Астроцитомы 242
- Ганглионевринома 251
- Ганглионевробластома 251
- Гемангиома 274
- гигантская 274
- Гемангиоперицитомы доброкачественная 274
- Гемангиосаркома 275
- Гепатобластома 264
- Краниофарингиома 244
- Лейомиосаркома 269
- Медуллобластома 241
- Меланома 246
- Микроглиома 246
- Нейробластома 249
- Нефробластома (или опухоль Вильмса) 260
- Олигодендроглиомы 244
- Опухолей детского возраста классификация 238
- — — особенности злокачественного роста 237
- — — частота 229
- Опухоли детского возраста 228**
- — — из лимфатических сосудов доброкачественные и злокачественные 277
- — — коркового вещества надпочечников 267
- — — костной ткани 276
- — — менингеальные 246
- — — мягких тканей 268
- — — остроконечной ткани поджелудочной железы 267
- — — почек 260
- — — сосудистой ткани 272
- — — — злокачественные (гемангиосаркомы) 275
- — — центральной нервной системы 240
- — — щитовидной железы 267
- — — эндодермального синуса 256
- — — эндокринных желез 267
- — — эпителиальные 264
- Ретинобластома 246
- Саркома гистиоцитарная 296
- Тератомы 253
- забрюшинные 254
- интракраниальные 254
- интраторакальные 254
- крестцово-копчиковые 254
- — — тестикулярные 257
- шеи 254
- и другие герминогенные опухоли яичек и яичников 256, 259
- Фибросаркома, фиброматоз 269
- Хориальная папиллома 244
- Эмбриональные рабдомиосаркомы 268
- Эпендимома 244
- Гл. 2. Гемобласты 280**
- Гистиоцитоз Х 298
- семейный гемофагоцитарный 300
- синусовый 301
- Лейкоз 280
- врожденный 287
- — миелобластный 283
- — миеломонобластный 285
- — монобластный 285
- — острый лимфобластный 281
- Лейкозы 280
- классификация 280
- терапия современная комбинированная 288
- Лимфаденопатии 303
- Лимфаденопатия ангиоиммунобластная 297
- Лимфогранулематоз 296
- Лимфома злокачественная 292
- — с В-дифференциацией 294
- — — диффузная недифференцированная лимфобластная 292
- — иммунобластного типа 296
- — лимфобластная с Т-дифференциацией 294
- — — нодулярная 294
- Миелолейкоз хронический 287
- — — взрослого типа 287
- — — детского типа 287
- Гл. 3. Болезни сердечно-сосудистой системы 304**
- Аорто-артерит неспецифический (болезнь Такаясу, первичный артерит дуги аорты) 317
- Атеросклероз 321
- Гипертоническая болезнь 323
- Дуги аорты первичный артерит *см.* Аорто-артерит неспецифический
- Дэвиса болезнь *см.* Эндомиокардиальный фиброз 306
- Кавасаки синдром (болезнь) (кожно-слизистый лимфатический синдром) 319
- Классификация артериальная идиопатическая 316
- Кардиомиопатии 310
- Коронарных артерий отхождение от легочного ствола 313
- Миокардит 307
- идиопатический изолированный злокачественный 308
- Перикардит 312
- Такаясу болезнь. *см.* Аорто-артерит неспецифический
- Эндокарда фиброзластоз 304
- — — изолированный 305
- — — сочетанный коронарогенный 306
- Эндокардит 304
- Эндомиокардиальный фиброз (болезнь Дэвиса) 306
- Гл. 4. Болезни органов дыхания 324**
- Альвеолярный легочный микролитиаз 344
- — — протеиноз 342
- Альвеолит фиброзирующий идиопатический (синдром Хаммена — Рича) 338
- Астма бронхиальная 338
- Бронхостенозы 328
- Бронхоэктазы 329
- Вильсона — Микити синдром 339

Геморрагический пневморенальный синдром (синдром Гудпасчера) 342
Гемосидероз легочный идиопатический (синдром Целена — Геллерстедта) 340
Гипертензия малого круга кровообращения первичная 344
Гудпасчера синдром *см.* Геморрагический пневморенальный синдром

Дисплазия бронхолегочная 338

Инfiltrат легких эозинофильный (синдром Леффлера) 338

Леффлера синдром *см.* Инfiltrат легких эозинофильный

Пневмония хроническая 324

— — ограниченная 333

— — распространенная 334

Пневмофиброз 332

Редко встречающиеся заболевания легких 338

Респираторные заболевания аллергического генеза 334

Целена — Геллерстедта синдром *см.* Гемосидероз легочный идиопатический

Гл. 6. Болезни органов пищеварения 345

Аппендицит 358

Брандта синдром (acrodermatitis enteropatica) 350

Галактоземия 366

Гастрит 352

— острый 352

— хронический 353

Гепатоз жировой (стеатоз) 364

Гепатопатии лекарственные 370

— токсические 370

Гипоплазия врожденная с липоматозом (синдром Швахмана) 364

Дуоденит 354

Желудочно-кишечного тракта болезни 345

Колит язвенный неспецифический 357

Крона болезнь 355

Мальабсорбция 345

Муковисцидоз 360

Некроз печени острый массивный 73

Непереносимость белка коровьего молока 352

— лактозы (недостаточность) 348

— сахарозы 350

— фруктозы (наследственная) 366

Панкреатит 359

Пейтца — Джигерса синдром *см.* Полипоз кишки

Печени болезни 364

Поджелудочной железы болезни 359

Полипоз кишки — синдром Пейтца — Джигерса 359

Рейе синдром 367

Тирозинемия наследственная 366

Фиброз врожденный 374

— — с портальной гипертензией 376

— — с холангитом 376

Целлакия 346

Цирроз 376

— индийский детский 383

— инфекционный 377

— метаболический 379

— токсический 382

Экссудативной энтеропатии синдром 351

Язвенная болезнь 354

Гл. 6. Болезни мочевой системы 3

Ацидоз тубулярный почечный 33

Гартмана болезнь 34

Глицинурия 33

Гломерулонефрит 5

— острый 5

— подострый (быстро прогрессирующий) 7

— хронический 9

— — мезангиопролиферативный 13

— — мембранозный 9

— — мембранозно-пролиферативный (мезангиокапиллярный) 10

— — фибропластический (склерозирующий) 15

Гломерулопатии наследственные 19

— первичные 4

Глюкозурия почечная 29

Де Тони — Дебре — Фанкони болезнь 32

Диабет почечный несахарный 29

— — солевой 30

Лоу синдром 34

Нефрит наследственный (синдром Альпорта) 19

Нефроз острый некротический 24

— — осмотический 28

Нефротический синдром 15

— — наследственный 20

— — семейный 24

Окулоцеребрально-ренальный синдром *см.*

Лоу синдром

Пиелонефрит 38

— острый 41

— смешанный 41

— хронический 41

— — ксантогранулематозный 42

Тубулопатии острые приобретенные 24

— хронические наследственные 28

— — — вторичные 28

— — — первичные 28

— — — с ведущим симптомом полиурии 29

— — — с нефролитиазом 32

— — — с рахитоподобными изменениями скелета 30

Фосфат-диабет 30

Цистит хронический 45

Циститы 44

Гл. 7. Болезни эндокринной системы 46

Аденогипофиза заболевания 46

Акромегалия *см.* Мари болезнь

Гигантизм 46

— частичный или парциальный 48

Гиперпаратиреоз 65, 67

— вторичный 67

— первичный 65

Гипертиреоз 54

Гипокортицизм — недостаточность коры

надпочечников 72

- Гипопаратиреоз 67, 68
 — персистирующий врожденный 68
 Гипоталамуса заболевание 46
 Гипотиреоз 56
 — вторичный 57
 — первичный 56
 — третичный 57
 Гипофиза заболевания 46
 Гипофизарная карликовость 48

 Диабет несахарный 51
 — сахарный 79
 Диабетическая фетопатия 87
 — эмбриопатия 85
 Дистрофия адипозогенитальная 52

 Зоб 62
 — эндемический 63

 Инсулярного аппарата поджелудочной железы болезни 79
 Иценко — Кушинга болезнь 70

 Кору надпочечников гиперплазия врожденная вирилизующая 76
 Конна синдром 69
 Кушинга синдром 70

 Мари болезнь 46

 Надпочечников болезни 69
 Нефронофтиз семейный ювенильный *см.* Фанкони нефронофтиз

 Околощитовидных желез болезни 65

 Псевдогипопаратиреоз 69

 Тиреоидит 60
 — аутоиммунный 61
 — острый 60
 — подострый 61

 Фанкони нефронофтиз 36

 Щитовидной железы заболевания 54
 — — эмбриофетопатия гипертиреондная 63
 — — — гипотиреоидная 63

 Гл. 8. Болезни обмена 91

 Абдергальдена — Лигмак — Кауфмана болезнь *см.* Цистиноз 135
 Алкаптонурия 134
 Амилопектинос *см.* Гликогеноз IV типа
 Аминокислот нарушения обмена 131
 — с разветвленной цепью нарушения обмена 134
 — серосодержащих нарушения обмена 135
 Андерсена болезнь *см.* Гликогеноз IV типа
 Ароматических аминокислот нарушения обмена 132
 Аспартилглюкозаминурия 124

 Белков обмена нарушения 137

 Галактозилцерамидоз 101
 Галактоземия 130
 Ганглиозидоз CD₃ 95
 — GM₁ I типа 119
 — — II типа (ювенильная форма) 120
 — — III типа (взрослая форма, хронический) 120
 — GM₂ 93
 — GM₃ нейровисцеральный 95
 Ганглиозидозы 92
 Гиперкальциемия идиопатическая врожденная 141
 Гипергизинемия (тирозинос) 133
 Гиперфенилаланинемия 132
 Гиперхолестеринемия идиопатическая 110

 Гипо- α -липопротеинемия *см.* Танжьера болезнь
 Гликофосфатазия 141
 Гликогенез I типа 127
 — II типа 126
 — III типа 127
 — IV типа 129
 — V типа 129
 — VI типа 130
 — VII типа 130
 — VIII типа 130
 — IX типа 130
 — X типа 130
 — XI типа 130
 Гликогенозы 125
 Гликопротеинозы 120
 Гликофинголипидоз (гексозидцерамидоз) 100
 Глюкоцереброзидоз 96
 Гомоцистинурия 137
 Гоше болезнь *см.* Глюкоцереброзидоз
 Гурлер синдром *см.* Мукополисахаридоз I типа
 — псевдополидистрофия *см.* Муколипидоз III типа
 Гюнтера синдром *см.* Мукополисахаридоз II типа

 Жирных кислот обмена нарушение 111
 I-клеточная болезнь *см.* Мукополисахаридоз II типа

 Кальция обмена нарушения 132
 Кори болезнь *см.* Гликогенез III типа
 Краббе болезнь *см.* Галактозилцерамидоз

 Лейкодистрофия глобидно-клеточная *см.* Галактозилцерамидоз
 Лимитдекстриноз *см.* Гликогенез III типа
 Липидозы 92

 Мак-Ардла болезнь *см.* Гликогеноз V типа
 Маннозидоз 123
 Марото синдром *см.* Мукополисахаридоз VI типа
 Моркио синдром *см.* Мукополисахаридоз IV типа
 Муколипидоз I типа 116
 — II типа 117
 — III типа 118
 Муколипидозы 116
 Мукополисахаридоз I типа 114
 — типа II 115, 117
 — — III 115, 118
 — — IV 115, 119
 — — V 116
 — — VI 116
 — — VII 116
 — — VIII 116
 Мукополисахаридозы 112

 Ниманна — Пика болезнь *см.* Сфингомиелиноз

 Помпе болезнь *см.* Гликогеноз II типа
 Пуринов обмена нарушения 138

 Рахит 138
 Рефсума болезнь 111

 Санфилиппо синдром *см.* Мукополисахаридоз III типа 115
 Сульфатидоз ювенильный (тип Оустина) 104
 Сульфатидозы 103
 Сфингомиелиноз 104

 Танжьера болезнь 109
 Таруи болезнь *см.* Гликогеноз VIII типа
 Тезаурисмосы 91, 131
 Томсона болезнь *см.* Гликогеноз VII типа

Фабри болезнь см. Гликофинголипидоз
Фенилкетонурия 132
Фосфора обмена нарушения 138
Фукозидоз 121

Хага болезнь см. Гликогеноз IX типа
Херса болезнь см. Гликогеноз VI типа
Холестериноз инфантильный церебральный 109

Цереброзидозы 96
Церондлинфосцины 112
Цистиноз 135

Шольца метахроматическая лейкодистрофия 103
Шейе синдром см. Мукополисахаридоз V типа

Гл. 9. Болезни костно-мышечной системы 142

Гипоплазия мышечная врожденная генерализованная 155

Дисплазия фиброзная 147
Дистрофия миотоническая 156
Дистрофия мышечная прогрессирующая 148
— — — Дюшенна ранняя форма 149
— — — Ландузи — Дежерина юношеская форма 149
— — — Эрба юношеская форма 149

Кrabbe синдром см. Гипоплазия мышечная врожденная генерализованная

Миопатии 148
— врожденные непрогрессирующие 152
— митохондриальные 154
Миопатия немалиновая (нитеобразная) 153
— миотубулярная 155
— с врожденной диспропорцией типов мышечных волокон 155
— с накоплением липидов в саркоплазме 154
— центронуклеарная см. Миотубулярная
Миотонии 156

Остеогенез несовершенный 142
Остеопетроз 144

Скелета болезни диспластические 142

Хондроматоз костей 146

Центрального стержня болезнь 152

Экзостозы костно-хрящевые 146

Гл. 10. Болезни иммунной системы 157

Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой 175
Агранулоцитоз детский наследственный 188

Вилочковой железы агенезия 171
— — гипоплазия 171
— — трансформация акцидентальная 158

Гранулематозная болезнь хроническая 182

Джоба синдром 188
Дисгенезия ретикулярная 162
Дисиммуноглобулинемия 176
— с повышением уровня IgM 176
— с селективным дефицитом IgA 178

Иммунитета гуморального дефициты 175
Иммунная недостаточность приобретенная 188
Иммунодефицит с ахондроплазией 170

— с тромбоцитопенией 168
— с экземой 168
— тяжелый комбинированный 166
— — — с наличием В-лимфоцитов 166
Иммунодефицитные синдромы врожденные 161
— — — комбинированные 162
Иммунодефицитный синдром с атаксией — телеангиэктазией 172
Иммунодефициты клеточные врожденные 171
— неклассифицируемые 178
— связанные с дефектом фагоцитарной системы 182

Луи-Бар синдром см. Иммунодефицитный синдром с атаксией — телеангиэктазией 172

Тимомегалия 181

Шедиака — Хигаси синдром 186

Гл. 11. Ревматические заболевания 191

Артрит ревматоидный 198

Буйо — Сокольского болезнь 192

Васкулит геморрагический 210
Вегенера гранулематоз 212
Вислера — Фанкони субсепсис аллергический 202
Волчаночный феномен у новорожденных 205

Дерматомиозит 206

Куусмауля — Мейера болезнь 208

Панартерит нодозный 208
Периартерит нодозный 208
— узелковый 208
Полиартрит ювенильный хронический 198
— — — висцеральная системная форма 199
— — — моноартрическая форма 199
— — — олигоартрическая форма 199
— — — полиартрическая форма 199

Ревматизм 192
— острый суставной 192
Ревматизма форма 195
— — кардиоваскулярная 195
— — нодозная 197
— — полиартрическая 195
— — церебральная 197
Ревматическая лихорадка 192

Системная красная волчанка 203
Склеродермия 205
Стилла синдром 198

Шенлейна — Геноха пурпура анафилактическая 210

Часть III. Инфекционные болезни 213

Гл. 1. Острые респираторные вирусные инфекции 213

Грипп 213
— легкой формы 215
— средней тяжести 215
— тяжелой формы 215
— — с легочными осложнениями 217
— — токсической формы 216

Инфекции вирусные острые респираторные 213

Инфекция аденовирусная 225
— респираторно-синцитиальная 223

Парагрипп 220

- Гл. 2. Бактериальные и вирусно-бактериальные пневмонии** 228
- Пневмоний бактериальных разной этиологии морфологические особенности** 233
- Пневмония бактериальная** 233
- вирусно-бактериальная 241
 - вызываемая кишечной палочкой 241
 - — клебсиеллой 240
 - — палочкой имфлюэнцы 237
 - — протеем 241
 - — синегнойной палочкой 239
 - — пневмококковая 233
 - — стафилококковая 234
 - — стрептококковая 237
- Пневмопатии острые, общая характеристика** 229
- Гл. 3. Энтеровирусные Коксаки и ЕСНО-инфекции** 244
- Гл. 4. Заболевания, обусловленные вирусами герпеса** 249
- Ветряная оспа** 254
- — врожденная 259
 - — генерализованная 256
- Герпес врожденный генерализованный** 252
- — слизисто-кожный 253
 - — простой 249
- Инфекция герпетическая внутриутробная** 252
- цитомегаловирусная 266
 - — врожденная 267
 - — генерализованная 267, 268
 - — локализованная 267
 - — острая 271
- Менингоэнцефалит см. Энцефалит герпетический**
- Мононуклеоз инфекционный** 259
- атипичный 261
 - типичный 261
- Филатова болезнь см. Мононуклеоз инфекционный**
- Энцефалит герпетический** 250
- Гл. 5. Другие вирусные инфекции** 272
- Заушница см. Паротит эпидемический**
- Корь** 272
- Паротит эпидемический** 278
- Свинка см. Паротит эпидемический**
- Гл. 6. Вирусные гепатиты** 280
- Гепатит А** 280
- вирусный плода и новорожденного 290
 - В 280
 - ни А ни В 281
 - острый 282
 - с острым массивным некрозом печени 285
 - холестатический 286
 - хронический персистирующий 286
 - — активный (агрессивный) 287
 - — — плазмоматозный 288
- Гл. 7. Микоплазменная инфекция (микоплазмоз)** 292
- Гл. 8. Бактериальные инфекции** 301
- Брюшной тиф** 327
- Дифтерия** 310
- дыхательных путей 315
- Зонне дизентерия** 323
- Иерсиниозы кишечные** 332
- Интоксикация пищевая** 329
- Инфекция менигококковая** 301
- кишечная 321
 - — коли 330
 - — стафилококковая 328
- Колит катаральный** 324
- — фолликулярно-язвенный 324
 - — спастический 323
 - — хронический язвенный 324
- Менингит без менигококцемии** 306
- Менингиты бактериальные** 308
- Менигококцемия молниеносная** 303
- типичная 304
- Менингоэнцефалит без менигококцемии** 306
- Назофарингит менигококковый** 303
- Пневмония тотальная казеозная** 341
- Псевдотуберкулез** 332
- Сальмонеллезы** 324
- Сепсис** 348
- криптогенный 360
- Скарлатина** 316
- Туберкулез** 335
- вторичный 344
 - гематогенный послепервичный 342
 - лимфожелезистый 341
 - милиарный 342
 - современный первичный 344
- Эндокардит новорожденных септический инфекционный** 361
- Энтероколит**
- стафилококковый 229
 - — псевдомембранозный 330
- Гл. 9. Паразитарные заболевания** 361
- Пневмоцистоз** 363
- Токсоплазмоз** 363
- врожденный 364
 - — форма первая 365
 - — — вторая 366
 - — — третья генерализованная 368
 - приобретенный генерализованный 364
- Гл. 10. Микозы** 370
- Актиномикоз** 379
- Аспергиллез** 378
- внутриутробный 379
- Гистоплазмоз** 382
- Кандидоз** 371
- внутриутробный 375
- Кокцидиоидоз** 381
- Микозы** 370
- плесневые 378
- Мукороз** 379
- Гл. 11. Синдром внезапной смерти (СВС) детей** 384
- Гипотеза СВС иммунологическая** 385
- — инфекционная 386
 - — респираторная 385
 - — тимическая 386

PATHOLOGIC ANATOMY OF DISEASES IN FETUS AND CHILD

Ed. by *T. E. Ivanovskaya* and *L. V. Leonova*,

Moscow, Meditsina, 1989

USSR Academy of Medical Sciences

416 pp., illustr.

READERSHIP: pathoanatomists, pediatricists, infectionists

The second volume contains an up-to-date information on pathologic anatomy of metabolic, endocrine, osteomuscular, immune and rheumatic diseases in children. The monograph describes most widely spread viral infections including hepatitis. The authors present pathologic anatomy of the most important bacterial infections diseases. They introduce new sections on tuberculosis, scarlatina and diphtheria as well as on children's sudden death syndrome pathologic anatomy.

CONTENTS. Urinary system diseases. Endocrine system diseases. Metabolism diseases. Osteo-muscular system diseases. Immune system diseases. Rheumatic diseases. Infections diseases. Acute viral respiratory diseases. Bacterial and virobacterial pneumonia. Infections with Coxsacki and ECHO infections. Diseases caused by herpes viruses. Other viral infections. Viral hepatitis. Mycoplasmosis infection. Bacterial infection. Parasitic diseases. Mycosis. Syndrome of sudden death of children. References.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 6. Болезни мочевой системы. <i>Л. В. Леонова, Т. Е. Ивановская</i>	3
Приобретенные гломерулопатии	4
Острый гломерулонефрит	5
Подострый (быстро прогрессирующий) гломерулонефрит	7
Хронический гломерулонефрит (ХГН)	9
Нефротический синдром	15
Наследственные гломерулопатии	19
Приобретенные острые тубулопатии	24
Хронические наследственные тубулопатии	28
Первичные тубулопатии	29
Тубулопатии с ведущим симптомом полнурии	29
Тубулопатии с рахитоподобными изменениями скелета (почечные остеопатии)	30
Тубулопатии с нефролитиазом	32
Другие первичные тубулопатии	34
Вторичные тубулопатии	34
Пиелонефрит	38
Циститы	44
Глава 7. Болезни эндокринной системы. <i>М. М. Сегельман</i>	46
Заболевания гипофиза и гипоталамуса	46
Заболевания аденогипофиза	46
Заболевания нейрогипофиза и гипоталамуса	51
Заболевания щитовидной железы	54
Тиреоидиты	60
Фетопатии щитовидной железы	63
Болезни околощитовидных желез	65
Фетопатии околощитовидных желез	68
Врожденные болезни околощитовидных желез	68
Болезни надпочечников	69
Множественный эндокринный аденоматоз	79
Болезни инсулярного аппарата поджелудочной железы	79
Сахарный диабет	79
Диабетическая эмбриопатия	85
Диабетическая фетопатия	87
Глава 8. Болезни обмена. <i>Т. Е. Ивановская, Л. В. Леонова</i>	91
Тезауризмозы	91
Липидозы	92
Ганглиозидозы	92
Цереброзидозы	92
Гликофинголипидоз (гексозидцерамидоз), болезнь Фабри, <i>angiokeratoma corporis diffusum</i>	96
Галактозилцерамидоз (глобондно-клеточная лейкоцистрофия, болезнь Краббе)	100
Сульфатидозы	101
Сфингомиелиноз (болезнь Ниманна — Пика)	103
Другие редкие липидозы	104
Нарушения обмена жирных кислот	108
Церондлипофусцинозы	111
Мукополисахаридозы	112
Муколипидозы	112
Гликопротеинозы	116
	120

Гликогенозы	125
Галактоземия	130
Тезауризмозы при нарушениях обмена аминокислот	131
Нарушения обмена ароматических аминокислот	132
Нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью	134
Нарушения обмена серосодержащих аминокислот	135
Гомоцистинурия	137
Нарушения обмена белков	138
Нарушения пуринового обмена	138
Нарушения обмена кальция и фосфора	138
Рахит	141
Врожденная идиопатическая гиперкальциемия	141
Гипофосфатазия	142

Глава 9. Болезни костно-мышечной системы. А. А. Биркун 142

Диспластические болезни скелета	142
Несовершенный остеогенез	144
Остеопетроз	146
Хондроматоз костей	146
Костно-хрящевые экзостозы	147
Фиброзная дисплазия	148
Миопатии	148
Прогрессирующая мышечная дистрофия	152
Непрогрессирующие врожденные миопатии	156
Миотонии	156

Глава 10. Болезни иммунной системы. Т. Е. Ивановская, Л. П. Катарасонова 157

Возрастная инволюция вилочковой железы	157
Акцидентальная трансформация вилочковой железы	158
Врожденные иммунодефицитные синдромы	161
Комбинированные врожденные иммунодефицитные синдромы	162
Клеточные врожденные иммунодефициты	171
Дефициты гуморального иммунитета	175
Неклассифицируемые иммунодефициты	178
Имунодефициты, связанные с дефектом фагоцитарной системы	182
Приобретенная иммунная недостаточность (ПИН)	188
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)	189

Глава 11. Ревматические заболевания. Т. Е. Ивановская 191

Ревматизм (острый суставной ревматизм, ревматическая лихорадка, болезнь Буйо — Сокольского)	192
Ревматоидный артрит, ювенильный хронический полиартрит (ЮХПА), синдром Стилла	198
Системная красная волчанка (СКВ)	203
Склеродермия	205
Дерматомиозит	206
Нодозный периартериит (узелковый периартериит, болезнь Куссмауля — Мейера, нодозный панартериит)	208
Геморрагический васкулит (анафилактическая пурпура Шенлейна — Геноха)	210
Гранулематоз Вегенера	212

**Часть III
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ**

Глава 1. Острые респираторные вирусные инфекции. Б. С. Гусман 21

А. А. Биркун	21
Грипп	213
Парагрипп	220
Респираторно-синцитиальная инфекция	223
Аденовирусная инфекция	225

Глава 2. Бактериальные и вирусно-бактериальные пневмонии.	
<i>А. А. Биркун</i>	228
Общая характеристика острых пневмоний	228
Морфологические особенности бактериальных пневмоний разной этиологии	233
Пневмококковая пневмония	233
Стафилококковая пневмония	234
Стрептококковая пневмония	237
Пневмония, вызванная палочкой инфлюэнцы	237
Пневмония, вызванная синегнойной палочкой	239
Пневмонии, вызванные другими грамотрицательными бактериями	240
Вирусно-бактериальные пневмонии	241
Глава 3. Энтеровирусные Коксаки и ЕСНО-инфекции. <u>Б. С. Гусман</u> , <i>Т. Е. Ивановская</i>	244
Глава 4. Заболевания, обусловленные вирусами герпеса. <i>Т. Е. Ивановская</i> , <u>Б. С. Гусман</u>	249
Простой герпес	249
Ветряная оспа	254
Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова)	259
Цитомегаловирусная инфекция	266
Глава 5. Другие вирусные инфекции. <u>Б. С. Гусман</u> , <i>Т. Е. Ивановская</i>	272
Корь	272
Эпидемический паротит (свинка, заушница)	278
Глава 6. Вирусные гепатиты. <i>Л. Я. Покровская</i>	280
Глава 7. Микоплазменная инфекция (микоплазмоз). <u>Б. С. Гусман</u>	292
Глава 8. Бактериальные инфекции	301
Менингококковая инфекция. <i>П. С. Гуревич</i>	301
Бактериальные менингиты. <i>П. С. Гуревич</i>	308
Дифтерия. <i>Т. Е. Ивановская</i>	310
Скарлатина. <i>Т. Е. Ивановская</i>	316
Кишечные инфекции. <i>А. С. Еремеева</i>	321
Дизентерия	322
Сальмонеллезы	324
Брюшной тиф	327
Стафилококковая кишечная инфекция	328
Кишечная коли-инфекция	333
Кишечные иерсиниозы. <i>Л. В. Леонова</i>	332
Туберкулез. <i>А. С. Еремеева</i>	335
Сепсис. <i>Т. Е. Ивановская</i>	348
Глава 9. Паразитарные заболевания. <i>А. Ф. Сорокин</i>	361
Токсоплазмоз	361
Пневмоцистоз	368
Глава 10. Микозы. <i>Л. В. Леонова</i>	370
Кандидоз	371
Плесневые микозы	378
Актиномикоз	379
Кокцидиондоз	381
Гистоплазмоз	382
Глава 11. Синдром внезапной смерти детей. <i>П. С. Гуревич</i>	384
Список литературы	388
Список дополнительной литературы	403
Предметный указатель	405

Руководство

**Патологическая анатомия болезней
плода и ребенка**

В 2 томах

Том 2

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

ИБ 5181

Сдано в набор 22.03.89. Подписано к печати 03.08.89. Т-00457. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Бумага тип. № 1. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 26,0. Усл. кр.-отт. 26,0. Уч.-изд. л. 29,71. Тираж 33 000 экз. Заказ 984. Цена 2 р.

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

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