

# Оглавление

Авторы .....	ix
Благодарности .....	xi
Предисловие к юбилейному изданию .....	xiii
Список сокращений .....	xv
Краткие и полные названия биологических видов .....	xix

## ЧАСТЬ II Системная патология

11 Кровеносные сосуды .....	553
12 Сердце .....	601
13 Болезни лейкоцитов, лимфатических узлов, селезенки и тимуса .....	667
14 Болезни эритроцитов и геморрагические заболевания .....	725
15 Легкие .....	769
16 Голова и шея .....	837
17 Желудочно-кишечный тракт .....	865
18 Печень и желчные протоки .....	945
19 Поджелудочная железа .....	1013
20 Почки .....	1029
Предметный указатель .....	П-1

## Острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром

Острое повреждение легких (ОПЛ) (также называемое *некардиогенным отеком легких*) проявляется внезапной значительной гипоксемией и диффузной легочной инфильтрацией при отсутствии сердечной недостаточности [2]. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является тяжелым ОПЛ. ОПЛ и ОРДС характеризуются увеличенной сосудистой проницаемостью и гибелью эпителиальных и эндотелиальных клеток, ассоциированными с воспалительным процессом. Гистологически эти состояния проявляются *диффузным альвеолярным повреждением*. В большинстве случаев ОПЛ связаны с сепсисом. ОПЛ неустановленной этиологии обозначают термином «острая интерстициальная пневмония».

ОРДС — хорошо распознаваемое осложнение различных заболеваний, возникающее вследствие прямого повреждения легких и при системных нарушениях (табл. 15.2). Во многих случаях ОРДС развивается вследствие сочетания различных предрасполагающих факторов (например, шока, кислородотерапии и сепсиса). В тяжелых случаях может возникнуть дисфункция не только легких, но и других органов.

**Морфология.** В острой стадии заболевания легкие плотные, красного цвета и заполнены жидкостью. При микроскопическом исследовании в них обнаруживаются полнокровие, интерстициальный и внутриальвеолярный отеки, воспаление, отложение фибрина и диффузное альвеолярное повреждение. Альвеолы покрыты восковидными гиалиновыми мембранами (рис. 15.3), морфологически похожими на те, которые выявляются при болезни гиалиновых мембран у новорожденных (см. главу 10). Гиалиновые мембраны образованы конденсированной отечной жидкостью, богатой фибрином, смешанным с цитоплазматическими и липидными остатками некротизированных эпителиальных клеток. В стадии организации наблюдаются пролиферация пневмоцитов II типа и образование грануляционной ткани в стенках и просветах альвеол. В большинстве случаев грануляционная ткань элиминируется, но остаются минимальные функциональные нарушения. Иногда наблюдается фиброзное утолщение альвеолярных стенок в результате пролиферации интерстициальных клеток и отложения коллагена. При летальных исходах часто обнаруживаются признаки бронхопневмонии.

**Патогенез.** Альвеолярная мембрана состоит из двух слоев — сосудистого эндотелия и альвеолярного эпителия. При ОРДС целостность этого барьера нарушается в результате повреждения эндотелия либо эпителия (чаще и того и другого одновременно) [3]. В сыворотке крови могут присутствовать в высоких концентрациях маркеры повреждения и активации эндотелия — эндотелин и фактор Виллебранда. На ранних стадиях патологического состояния также выявляют признаки повреждения эпителия (набухание клеток, вакуолизация, образование пузырьков) вплоть до некроза. Вследствие повреждения альвеолярных мембран по-

**ТАБЛИЦА 15.2** Состояния, ассоциированные с острым респираторным дистресс-синдромом

### Инфекции

Сепсис\*  
Диффузные легочные инфекции (вирусные, микоплазменные и пневмоцистные пневмонии, милиарный туберкулез)\*  
Аспирация желудочного содержимого\*

### Физическое повреждение

Механические травмы, в т.ч. травмы головы\*  
Контузии легких  
Утопления  
Переломы с жировой эмболией  
Ожоги  
Ионизирующая радиация

### Ингаляционные агенты

Кислород  
Дым  
Раздражающие газы и химические вещества

### Химическое повреждение

Героин, передозировка метадона  
Ацетилсалициловая кислота  
Передозировка барбитуратов  
Паракват

### Гематологические факторы

Множественные трансфузии  
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

### Панкреатит

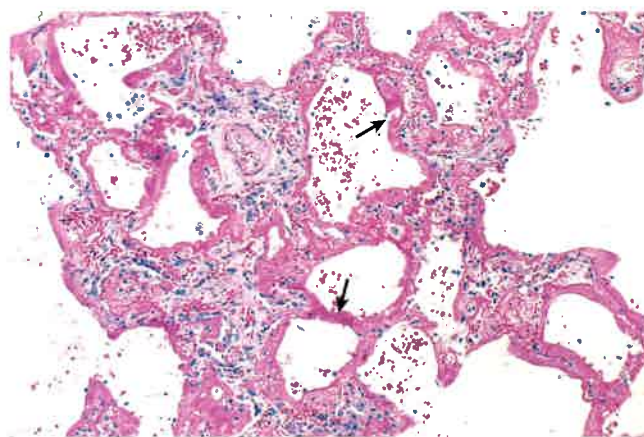
### Уремия

### Экстракорпоральное кровообращение

### Реакции гиперчувствительности

Органические растворители  
Наркотики

\* Более 50% случаев острого респираторного дистресс-синдрома.



**РИС. 15.3** Острый респираторный дистресс-синдром (диффузное альвеолярное повреждение). Некоторые из альвеол спавшиеся, другие расширены; поверхность многих покрыта гиалиновыми мембранами (стрелки).

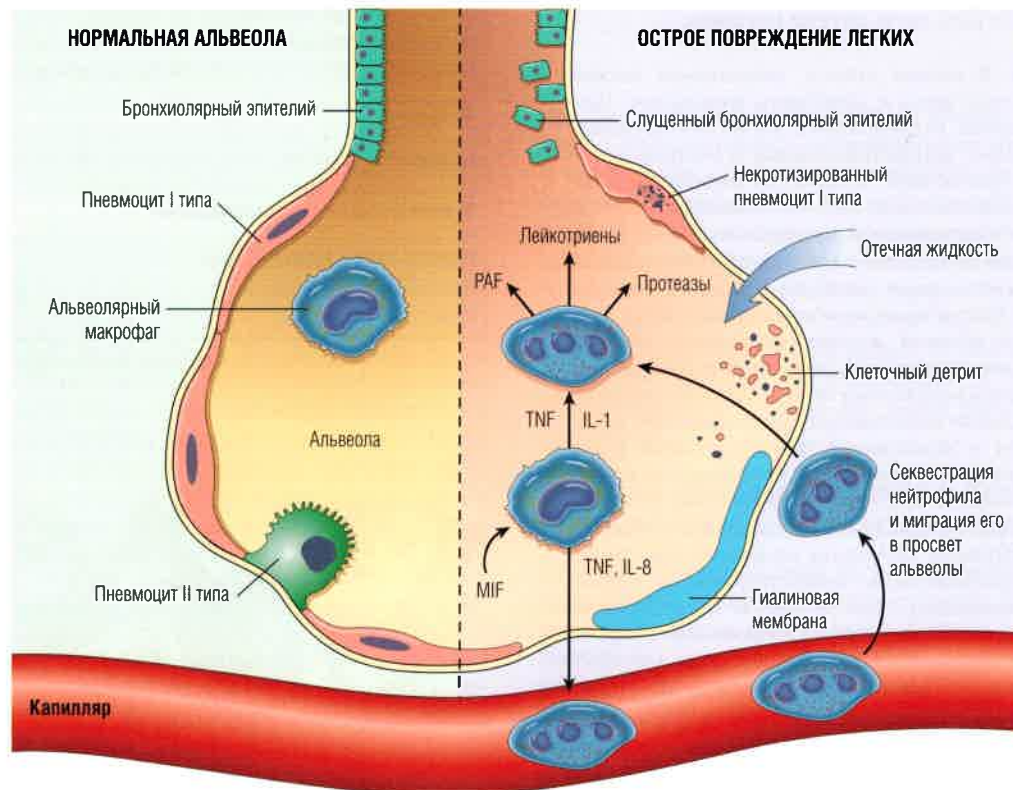
вышается их проницаемость, усиливается альвеолярный отек, теряется диффузионная способность, а также возникает дефицит сурфактанта, вызванный повреждением пневмоцитов II типа. Повреждение эндотелия приводит к образованию микротромбов, что добавляет к картине диффузного альвеолярного повреждения ишемическое повреждение легочной паренхимы (рис. 15.4). Гиалиновые мембраны, характерные для ОПЛ/ОРДС, образуются в результате концентрации богатой белком отечной жидкости и захвата фрагментов некротизированных альвеолярных эпителиальных клеток.

Клеточная биология и молекулярные механизмы ОПЛ/ОРДС остаются областью активного научного исследования. Уже известно, что повреждение легких при ОРДС вызвано дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных медиаторов [4], однако инициирующий сигнал, ведущий к неконтролируемой острой воспалительной реакции, еще не установлен. Вероятным кандидатом, сдвигающим баланс в сторону провоспалительных цитокинов, считают фактор транскрипции NF-κB, активация которого жестко регулируется при нормальных условиях. Уже через

30 мин после острого воздействия альвеолярные макрофаги усиливают синтез IL-8 — мощного хемотаксического фактора и фактора, активирующего нейтрофилов. Секретция IL-8 и подобных соединений (IL-1 и TNF) приводит к активации эндотелия, а также секвестрации и последующей активации нейтрофилов в капиллярах легких.

Нейтрофилы, как полагают, играют важную роль в патогенезе ОРДС. Гистологическое исследование легких в начале заболевания показывает увеличение числа нейтрофилов в сосудистом пространстве, интерстиции и альвеолах. Как нейтрофилы накапливаются в легких — еще не совсем понятно. Вероятно, есть 2 механизма.

Во-первых, нейтрофилы, активированные такими цитокинами, как IL-8 и TNF, экспрессируют молекулы адгезии, позволяющие нейтрофилам связываться с их лигандами на активированных эндотелиальных клетках. Во-вторых, активированные нейтрофилы, становясь более «жесткими» и менее подверженными деформации, застревают в узкой капиллярной сети легких. Активированные нейтрофилы секретируют



**РИС. 15.4** Нормальная альвеола в сравнении с поврежденной альвеолой на ранней стадии острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухоли (TNF), продуцируемые макрофагами, вызывают краевое стояние нейтрофилов в легочных капиллярах и экстравазацию этих клеток в просвет альвеол, где клетки активируются. Активированные нейтрофилы секретируют множество факторов, таких как лейкотриены, оксиданты, протеазы и фактор активации тромбоцитов (PAF), которые способствуют местному повреждению тканей, накоплению отечной жидкости в воздушном пространстве, инактивации сурфактанта и формированию гиалиновых мембран. Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), секретируемый местно, поддерживает продолжающийся провоспалительный ответ. Впоследствии продукция макрофагами фиброгенных цитокинов, таких как TGF-β и PDGF, стимулирует рост фибробластов и отложение коллагена на стадии репарации повреждения [Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1334, 2000].

множество продуктов (например, оксиданты, протеазы, факторы активации тромбоцитов, лейкотриены), которые повреждают альвеолярный эпителий и поддерживают воспалительный каскад. Сочетанное повреждение эндотелия и эпителия приводит к повышению проницаемости капилляров, а потеря сурфактанта блокирует расправление альвеол.

Следует отметить, что деструктивным факторам, высвобождаемым нейтрофилами, могут противодействовать эндогенные антипротеазы, антиоксиданты и противовоспалительные цитокины (например, IL-10), активируемые провоспалительными цитокинами.

Для ОРДС также характерно нарушение регуляции системы коагуляции. В сыворотке крови и в бронхио-лоальвеолярном лаваже повышается уровень тканевого фактора, а уровни антикоагулянтов и С-белка снижаются. Сам каскад коагуляции является мощным провоспалительным сигналом. Тромбин, например, способствует адгезии нейтрофилов к эндотелию. Следует подчеркнуть, что баланс между деструктивными и защитными факторами и определяет степень повреждения тканей и клиническую тяжесть ОПЛ/ОРДС.

В исходе ОРДС наступает его разрешение, которое заключается в рассасывании экссудата, удалении мертвых клеток и репарации ткани с заменой погибших клеток новыми эндотелиальными и альвеолярными эпителиальными клетками. Удаление экссудата и тканевого детрита осуществляют макрофаги (как при любом другом повреждении ткани). Эпителиальные клетки регенерируют за счет пролиферации сохранившихся пневмоцитов II типа, которые покрывают оголенную базальную мембрану. Недавно было обнаружено, что в репарации участвуют стволовые клетки бронхоальвеолярного эпителия. Пневмоциты II типа дифференцируются в пневмоциты I типа, составляющие большинство клеток альвеолярной выстилки. Репарация эндотелия происходит как за счет миграции эндотелиальных клеток из неповрежденных капилляров, так и за счет костномозговых эндотелиальных клеток-предшественников (см. главу 3); последние могут быть обнаружены в кровотоке в фазу восстановления после ОРДС.

**Клинические признаки.** Лиц с ОПЛ, как правило, госпитализируют вследствие развития одного из проявлений заболевания (см. ранее). Тяжелая одышка и тахипноэ являются предвестниками ОПЛ. Вслед за ними развиваются, постепенно усиливаясь, цианоз, гипоксемия, дыхательная недостаточность. При рентгенографии определяются двухсторонние диффузные инфильтраты. Гипоксемию не всегда удается скорректировать с помощью кислородотерапии из-за вентиляционно-перфузионного несоответствия, тем самым создаются условия для развития респираторного ацидоза. На ранних стадиях заболевания легкие становятся «жесткими» из-за потери сурфактанта. У небольшого количества пациентов экссудат и тканевый детрит не рассасываются, что в конечном итоге приводит к фиброзу легких. В таких случаях интерстициальный фиброз является причиной уплотнения легочной ткани и хронической легочной недостаточности.

При ОПЛ наблюдаются функциональные нарушения всей легочной ткани разной степени тяжести в отдельных участках. В легких могут быть как участки с уплотнением ткани, воспалительным инфильтратом и коллапсом (в связи с этим плохо вентилируемые, со сниженной эластичностью), так и сохраненные участки, имеющие почти нормальные перфузию и вентиляцию. Перфузия плохо вентилируемых областей сохраняется, что приводит к вентиляционно-перфузионному несоответствию и гипоксемии. Благодаря усовершенствованию терапии сепсиса, искусственной вентиляции легких и поддерживающей терапии смертность при ОПЛ снизилась с 60 до 40% (в год в США регистрируют 190 тыс. новых случаев ОПЛ) [5]. Большинство летальных исходов при ОПЛ обусловлено сепсисом, полиорганной недостаточностью, а в отдельных случаях — прямым повреждением легких [6].

### ОСТРАЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ

«Острая интерстициальная пневмония» — клинко-патологический термин, который используют для описания распространенного и быстро прогрессирующего ОПЛ неизвестной этиологии. Это редкое заболевание развивается, как правило, в возрасте 50 лет, одинаково часто у мужчин и женщин. У пациентов в течение ≈ 3 нед наблюдается острая дыхательная недостаточность, напоминающая инфекцию верхних дыхательных путей. Рентгенографические и патологические особенности идентичны стадии фиброза при ОПЛ. Летальность колеблется от 33 до 74%, при этом большинство смертей происходит в течение 1–2 мес от начала заболевания [7]. У выживших пациентов может наступить рецидив и развиться хроническая интерстициальная болезнь легких [8–10].

### Классификация хронических диффузных болезней легких

На основании исследования функции легких хронические диффузные болезни легких (неинфекционные) могут быть классифицированы на две группы: (1) *обструктивные болезни легких* (или *болезни дыхательных путей*), характеризующиеся увеличением сопротивления потоку воздуха из-за частичной или полной обструкции дыхательного дерева на любом уровне, начиная от трахеи и крупных бронхов до терминальных и респираторных бронхиол; (2) *рестриктивные болезни легких*, характеризующиеся сниженным объемом легочной паренхимы и уменьшением жизненной емкости легких.

У лиц с обструктивными болезнями легких функциональные пробы свидетельствуют о максимальном снижении объема форсированного выдоха за 1 сек. Экспираторная обструкция может быть вызвана различными причинами (табл. 15.3). Как будет показано далее, точные различия установить не всегда удастся.

В противоположность этому рестриктивные болезни легких идентифицируют по сниженной жизненной

- *острых грибковых инфекций* (включая мукоромикоз; см. главу 8), особенно у пациентов с сахарным диабетом и иммунодефицитом;
- *гранулематоза Вегенера* (см. главу 11);
- заболевания, называемого *злокачественной гранулемой носа* или *полиморфным ретикулезом*, которое, по современным данным, является лимфомой из НК-клеток на фоне инфекции EBV (см. главу 14) [36]. Частые осложнения этого заболевания — образование язв и присоединение бактериальной инфекции. Раньше достаточно быстро наступал летальный исход, обусловленный неконтролируемым ростом лимфомы и ее пенетрацией в кости черепа, а также некрозом опухоли на фоне ее вторичного инфицирования и гематогенной генерализацией инфекции. В настоящее время очаговые поражения эффективно контролируются лучевой терапией, однако при распространении процесса лечение малоэффективно и большинство пациентов умирают.

## Носоглотка

Слизистая оболочка носоглотки, а также связанные с ней лимфоидные образования и железы поражаются при многих специфических инфекциях (например, при дифтерии и инфекционном мононуклеозе), а также могут быть основой развития различных новообразований. В этом разделе мы рассмотрим лишь неспецифические воспалительные заболевания носоглотки; опухоли будут описаны отдельно.

### ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

На фоне многочисленных вирусных инфекций верхних дыхательных путей часто возникают *фарингит* и *тонзиллит*. Наиболее частыми возбудителями этих заболеваний являются разнообразные риновирусы, ЕСНО-вирусы и аденовирусы, реже — респираторно-синцитиальные вирусы и различные штаммы вируса гриппа. В типичных случаях отмечаются покраснение и умеренный отек слизистой оболочки носоглотки с реактивным увеличением соседних лимфоидных образований.

Бактериальная флора может наслаиваться на вирусную инфекцию или выступать в качестве причины воспаления. Самыми частыми возбудителями являются β-гемолитические стрептококки, иногда возбудителем выступает *S. aureus* или другой патоген. Воспаленная слизистая оболочка носоглотки может быть покрыта экссудативной мембраной (псевдомембраной), а носовая и небные миндалины могут увеличиваться и также покрываться экссудатом. В типичных случаях миндалины увеличены, гиперемированы (в связи с реактивной гиперплазией лимфоидной ткани), на их поверхности есть точечные скопления экссудата, выделяющегося из миндалинных крипт (*фолликулярный тонзиллит*).

Большое внимание, уделяемое стрептококковому фарингиту, обусловлено его отдаленными последстви-

ями, такими как ревматическая болезнь сердца (см. главу 12) и гломерулонефрит (см. главу 20).

Приводят ли повторяющиеся эпизоды острого тонзиллита к развитию хронического тонзиллита, до сих пор является предметом дискуссии (истинный хронический тонзиллит наблюдается крайне редко). Однако результатом таких эпизодов является увеличение объема лимфоидной ткани носоглотки, что привлекает внимание оториноларинголога во время физического осмотра.

## Опухоли носа, придаточных пазух носа и носоглотки

Опухоли этих локализаций достаточно редки, однако включают полный спектр как мезенхимальных, так и эпителиальных новообразований [36, 37]. Далее кратко описаны наиболее характерные из них.

**Ангиофиброма носоглотки.** Эта хорошо васкуляризованная опухоль обычно наблюдается у подростков мужского пола. Образование доброкачественное, однако может вызывать серьезные осложнения, связанные с профузными кровотечениями во время хирургического вмешательства.

**Синоназальная папиллома.** Это доброкачественное образование, называемое также *папилломой Шнейдера*, развивается из слизистой оболочки придаточных пазух носа и состоит из плоского или цилиндрического эпителия. Причины появления такой папилломы до сих пор не ясны, но в ее клетках был обнаружен папилломавирус человека 6-го и 11-го типов.

Опухоль может быть *экзофитной* (самая частая форма), *инвертированной* (наиболее важная с клинической точки зрения форма) и *цилиндрической*. Здесь описана только инвертированная папиллома в связи с ее особыми агрессивными свойствами.

Инвертированные папилломы являются доброкачественными образованиями с местным деструктивным ростом, которые развиваются как в носовой полости, так и в придаточных пазухах. Сосочковые разрастания плоского эпителия направлены не в просвет полости (что характерно для экзофитной папилломы и цилиндрической папилломы), а в глубину слизистой оболочки, т.е. инвертированы (рис. 16.10). При полном иссечении образование часто рецидивирует и может приводить к осложнениям, например прорастанию опухоли в глазницу или кости черепа. В редких случаях вероятно ее малигнизация.

**Обонятельная нейробластома.** Эта редкая злокачественная опухоль, называемая также *эстезионойробластомой*, состоит из мелких округлых клеток, напоминающих нейробласты и формирующих дольчатые гнездовые скопления, которые окружены хорошо васкуляризованной соединительной тканью. Чаще всего опухоль развивается в верхних или боковых отделах носовой полости из нейроэндокринных клеток, разбросанных в обонятельной зоне слизистой оболочки. Следует отличать обонятельную нейробластому от других мелкоклеточных опухолей (см. главу 10), таких



**РИС. 16.10** Инвертированная папиллома. Массы плоского эпителия растут в глубину слизистой оболочки (отсюда — инвертированная) [предоставлено Dr. James Gulizia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

как лимфома, саркома Юинга и эмбриональная рабдомиосаркома [38]. В клетках опухоли при электронной микроскопии выявляют окруженные мембраной секреторные гранулы. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживают, что клетки экспрессируют нейрон-специфическую энолазу, синаптофизин, CD56 и хромогранин. Хотя название образований указывает на то, что они являются примитивными нейроэктодермальными опухолями, в клетках большинства из них отсутствуют типичные для саркомы Юинга (см. главу 26) и других примитивных нейроэктодермальных опухолей транслокация 11;22 и продукты слияния генов. В клетках некоторых из этих опухолей обнаруживают трисомию по 8-й хромосоме. В зависимости от стадии и степени злокачественности новообразования используют различные сочетания хирургической, лучевой и химиотерапии, в результате разброс 5-летней выживаемости составляет от 40 до 90% [39].

**Карцинома носоглотки.** Эта опухоль характеризуется тесным контактом с лимфоидной тканью и ассоциируется с инфицированием EBV [40].

Классификация карциномы носоглотки постоянно меняется. В настоящее время считают, что заболевание может проявляться в виде одной из трех морфологических форм: (1) ороговевающей плоскоклеточной карциномы; (2) неороговевающей плоскоклеточной карциномы; (3) недифференцированной карциномы с обширными неопухолевыми лимфоцитарными инфильтратами (другого, описательного названия этой формы — *лимфоэпителиома* — следует избегать).

В развитии карциномы носоглотки основную роль играют 3 фактора: (1) наследственность; (2) возраст; (3) инфицирование EBV.

Карцинома носоглотки распространена в некоторых регионах Африки, где она является самой частой злокачественной опухолью у детей. Напротив, в Южном Китае эта опухоль очень часто возникает у взрослых и редко у детей. В США карцинома носоглотки — боль-

шая редкость как среди детей, так и среди взрослых. В развитии опухоли определенную роль играют пища, богатая нитрозаминами (например, консервы и соленая рыба), а также такие факторы, как курение и атмосферные загрязнения. Фрагменты генома EBV (EBNA-1) обнаруживаются в эпителиальных клетках (но не в лимфоцитах) большинства недифференцированных и неороговевающих плоскоклеточных карцином носоглотки, особенно при исследовании методом флуоресцентной гибридизации *in situ* [41].

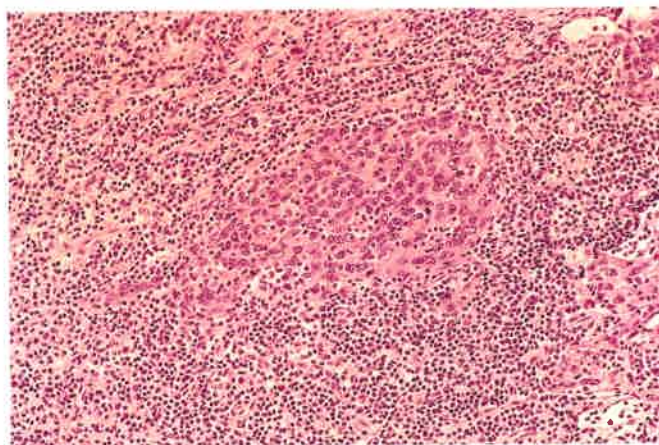
**Морфология.** Гистологическая картина при ороговевающих и неороговевающих плоскоклеточных карциномах носоглотки напоминает таковую типичных высоко- и низкодифференцированных плоскоклеточных карцином других локализаций. Недифференцированная карцинома состоит из крупных эпителиальных клеток с овальными или круглыми ячеистыми ядрами, крупными ядрышками и нечеткими границами отдельных клеток, сгруппированных в синцитиоподобные скопления (рис. 16.11). Между эпителиальными клетками находятся многочисленные морфологически нормальные зрелые лимфоциты с преобладанием Т-клеток.

Первичная карцинома носоглотки часто не имеет симптомов в течение длительного времени и проявляется метастазами в шейные лимфатические узлы в 70% наблюдений.

Лучевая терапия — стандартное лечение таких опухолей, обеспечивающее 3-летнюю выживаемость в 50–70% случаев. Недифференцированная карцинома является самой чувствительной к лучевой терапии, тогда так ороговевающая плоскоклеточная карцинома наименее чувствительна к ней.

## Гортань

Самой частой патологией гортани является ее воспаление. Опухоли гортани встречаются редко, их успешно резецируют, но платой нередко является потеря голоса.



**РИС. 16.11** Недифференцированная карцинома носоглотки. Синцитиоподобные скопления эпителиоцитов окружены лимфоцитами [предоставлено Dr. James Gulizia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ларингит может быть результатом аллергического, вирусного, бактериального или химического поражения гортани, однако чаще он является компонентом генерализованной инфекции верхних дыхательных путей или следствием серьезного воздействия внешних токсических факторов, таких как табачный дым. Также ларингит может возникать при *гастроэзофагеальном рефлюксе* в результате повреждающего действия желудочного сока. Кроме того, гортань может поражаться и при системных инфекциях, например туберкулезе и дифтерии.

Несмотря на то что большинство инфекционных процессов в гортани являются самокупирующимися, в некоторых случаях, особенно в грудном и детском возрасте, они могут приводить к серьезным осложнениям, когда в результате гиперемии слизистой оболочки, ее отека и обильной экссудации происходит обструкция гортани.

В частности, *ларингоэпиглоттит*, вызванный респираторным синцитиальным вирусом, *H. influenzae* или  $\beta$ -гемолитическим стрептококком у грудных детей и детей раннего возраста, дыхательные пути которых имеют очень узкий просвет, может приводить к внезапному отеку надгортанника и голосовых связок, что является жизнеугрожающим состоянием. Эта форма заболевания крайне редко наблюдается у взрослых, т.к. просвет гортани у них значительно шире, а вспомогательные дыхательные мышцы — сильнее. *Крупом* называют ларинготрахеобронхит у детей, при котором сужение дыхательных путей из-за воспаления приводит к инспираторному стридору, так пугающему родителей.

Воспаленный эпителий, который часто наблюдается у курящих лиц, склонен к плоскоклеточной метаплазии и иногда — развитию карциномы гортани.

## РЕАКТИВНЫЕ УЗЕЛКОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

Иногда на голосовых связках появляются реактивные узелковые образования. Обычно они наблюдаются во взрослом возрасте у курящих мужчин (*полипы*) или лиц, сильно нагружающих свои голосовые связки (*певческие узелки*) (рис. 16.12). Принято считать, что певческие узелки — двухсторонние образования, а полипы — односторонние. Узелковые образования представляют собой гладкие округлые выросты не более нескольких миллиметров в диаметре на широком основании или на ножке, обычно расположенные на истинных голосовых связках. Чаще всего узелки покрыты многослойным плоским эпителием с участками ороговения, гиперкератоза или даже легкой дисплазии. Центральная часть узелка состоит из рыхлой миксоидной соединительной ткани, иногда фиброзированной или содержащей многочисленные сосуды. Если расположенные на противоположных связках узелки соприкасаются друг с другом, покрывающая их слизистая оболочка может изъязвляться. Особенности локализации узелков, а также присоединившееся воспаление меняют у человека голос и даже приводят к его потере. Узелки никогда не малигнизируются.

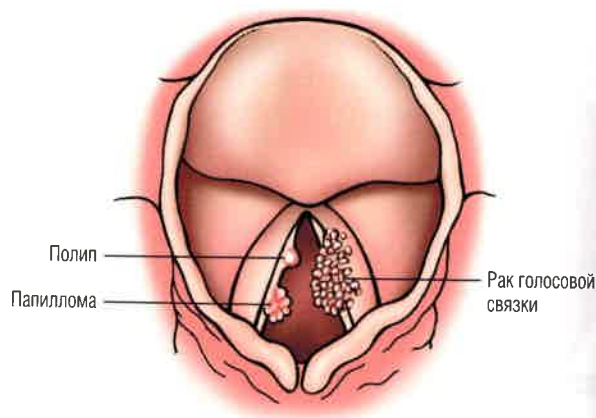


РИС. 16.12 Сравнение полипа, доброкачественной папилломы и экзофитно растущего рака голосовой связки.

## ПЛОСКОКЛЕТОЧНАЯ ПАПИЛЛОМА И ПАПИЛЛОМАТОЗ

Плоскоклеточные папилломы гортани — это доброкачественные новообразования, обычно расположенные на истинных голосовых связках, представляющие собой мягкие разрастания в виде ягод малины и редко достигающие более 1 см в диаметре (см. рис. 16.12). При гистологическом исследовании папилломы выглядят как многочисленные узкие пальцевидные выросты с фиброваскулярными стержнями, покрытые многослойным плоским эпителием. Если папилломы расположены на свободных краях голосовых связок, постоянное травмирование папиллом может привести к изъязвлению, которое иногда сопровождается кровохарканием.

У взрослых папилломы обычно единичны, тогда как у детей — множественны и носят название *ювенильных папиллом гортани* [42]. Однако множественные рецидивирующие папилломы также могут наблюдаться у взрослых. Причина папиллом — вирус папилломы человека 6-го и 11-го типов. Во многих случаях папилломы спонтанно регрессируют в пубертатном периоде, но до этого момента многие пациенты переносят множество хирургических вмешательств, поскольку папилломы склонны к рецидивированию. Крайне редко возможна малигнизация образования.

## КАРЦИНОМА ГОРТАНИ

**Гиперплазия–дисплазия–карцинома.** Для эпителия гортани характерны различные изменения: *гиперплазия, атипичная гиперплазия, дисплазия, карцинома in situ* и *инвазивный рак* [43]. Макроскопические признаки также различны: от гладких белых или красных участков утолщения слизистой оболочки, иногда шероховатых из-за ороговения, до неправильной формы бородавчатых или изъязвленных бело-розовых образований, характерных для карциномы.

В истинных голосовых связках могут иметь место все степени гиперплазии эпителия, и вероятность

развития карциномы в данном случае будет прямо пропорциональна уровню клеточной атипии, определенному при первом исследовании.

Обычно гиперплазия не подвергается злокачественной трансформации, однако риск последней возрастает на 1–2% через каждые 5–10 лет существования умеренной дисплазии и на 5–10% — при тяжелой дисплазии эпителия. Степень выраженности изменений эпителия можно точно оценить только после гистологического исследования.

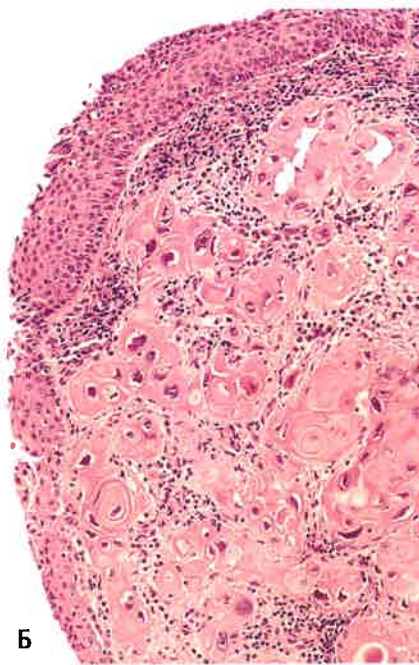
Описанные изменения чаще всего связаны с воздействием табачного дыма, причем риск увеличивается пропорционально стажу и интенсивности курения. Действительно, до момента трансформации в злокачественную опухоль все изменения эпителия могут регрессировать после отказа от курения.

Еще одним доказанным фактором риска является употребление алкоголя. Алкоголь и курение при совместном воздействии значительно повышают риск развития рака гортани. Другими факторами, увеличивающими риск развития злокачественной опухоли, являются некоторые особенности питания, воздействие асбеста и ионизирующего излучения, а также папилломавирусная инфекция [44, 45].

**Морфология.** До 95% наблюдений карциномы гортани — это ее плоскоклеточные формы. Опухоль обычно возникает непосредственно на голосовых связках, но может развиваться над или под ними, на надгортаннике или черпаловидно-надгортанных складках, а также в грушевидных синусах. Опухоль, рост которой огра-

ничен собственно гортанью, называют *внутренней*; опухоль, вышедшую за границы гортани, — *внешней*. Микроскопическая картина плоскоклеточной карциномы гортани идентична таковой при плоскоклеточной карциноме других локализаций. Сначала появляются образования *in situ*, которые в дальнейшем превращаются в жемчужно-серые морщинистые бляшки на поверхности слизистой оболочки. Затем бляшки изъязвляются и грибовидно разрастаются (рис. 16.13). Степень анаплазии опухолей гортани значительно варьирует. Иногда наблюдаются крупные гигантские опухолевые клетки и многочисленные фигуры атипичного митоза. Как и следует ожидать от новообразований, появившихся в результате повторяющегося воздействия внешних канцерогенов, в прилегающей к опухоли слизистой оболочке выявляются участки плоскоклеточной гиперплазии с очагами дисплазии или карциномы *in situ*.

Клинически карцинома гортани проявляется стойкой потерей голоса. На момент выявления ≈ 60% опухолей ограничены гортанью. Прогноз для пациентов с такими новообразованиями лучше, чем для тех, у кого опухоль распространилась на прилегающие структуры. На поздних стадиях рак гортани может проявляться болевым синдромом, нарушением глотания и кровохарканьем. Также больные подвержены вторичному инфицированию язвенных поражений. Хирургическое лечение, лучевая и комбинированная терапия могут быть эффективными, однако ≈ 30% пациентов умирают. Типичными причинами смерти являются инфекция нижележащих отделов дыхательных путей или распространение метастазов и раковая кахексия.



**РИС. 16.13** (А) Карцинома гортани. Крупное изъязвленное грибовидное образование, захватывающее голосовую связку и грушевидный синус. (Б) При гистологическом исследовании выявлена плоскоклеточная карцинома гортани. Обратите внимание на атипию поверхностного эпителия и ороговевающие опухолевые клетки в подслизистом слое.



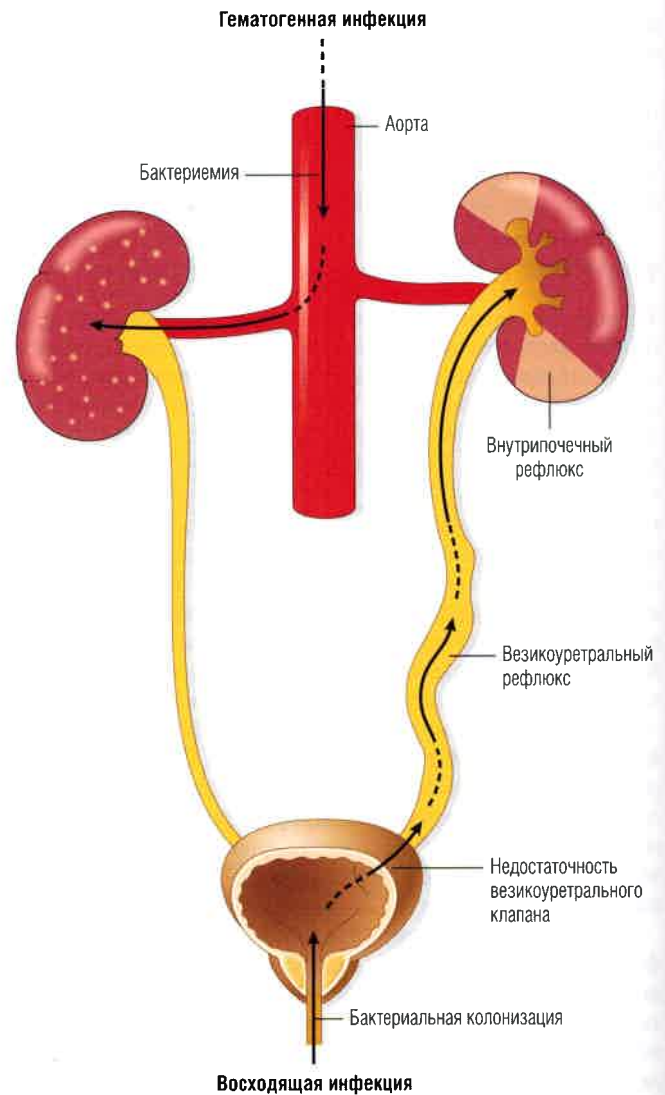
**Этиология и патогенез.** Более 85% инфекций мочевыводящих путей вызваны грамотрицательными бактериями, обитающими в ЖКТ в норме [63], в основном *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. (в порядке убывания частоты). Инфицировать мочевыводящие пути и почки могут *S. faecalis*, также имеющие кишечное происхождение, а также стафилококки и другие бактерии или грибы. Таким образом, в большинстве случаев пиелонефрит является эндогенной инфекцией.

У иммунокомпрометированных пациентов, особенно после трансплантации органов, инфекция почек может быть вызвана вирусами, например полиомавирусом, цитомегаловирусом и аденовирусом.

Бактерии попадают в почки двумя путями: (1) через кровоток (гематогенная инфекция); (2) через нижние мочевыводящие пути (восходящая инфекция) (рис. 20.26). *Гематогенная инфекция* наблюдается редко и является результатом попадания в почки микроорганизмов из отдаленных очагов при септицемии или инфекционном эндокардите. Гематогенная инфекция возникает преимущественно при обструкции мочевыводящих путей, у ослабленных пациентов и больных, получающих иммуносупрессивную терапию, и обусловлена в основном некишечными микроорганизмами (например, стафилококками, некоторыми грибами и вирусами). *Восходящая инфекция* — самая частая причина пиелонефрита. В норме мочевой пузырь и моча стерильны.

Для развития инфекции мочевыводящих путей необходим ряд условий:

- *колонизация дистального отдела уретры и преддверия влагалища (у женщин) бактериями группы кишечной палочки.* Колонизация обусловлена способностью бактерий к адгезии на эпителии слизистой оболочки уретры. Адгезию обеспечивают специфические молекулы — *адгезины*, расположенные на Р-фимбриях бактерий и взаимодействующие с рецепторами на поверхности уротелия (см. главу 8). Например, с инфекцией ассоциируются адгезины, кодируемые геном, который контролирует пиелонефрит-ассоциированные пили {*pap*} [64]. Кроме того, некоторые типы фимбрий обуславливают тропизм к почке, персистирующую инфекцию или усиленную воспалительную реакцию [64];
- *проникновение микроорганизмов из уретры в мочевой пузырь при катетеризации или других инструментальных вмешательствах.* Длительная катетеризация значительно повышает риск инфицирования. У женщин риск инфицирования мочевыводящих путей намного выше, чем у мужчин, что обусловлено более короткой уретрой, отсутствием эндогенных антибактериальных веществ, содержащихся, например, у мужчин в секрете простаты, гормональными изменениями, в результате которых повышаются адгезивные свойства бактерий к слизистой оболочке, травмой уретры при половом акте или комбинацией этих факторов;



**РИС. 20.26** Два пути инфицирования почек: через кровоток (в результате бактериемии) и через нижние мочевыводящие пути. Чаще наблюдается восходящая инфекция (сочетание инфекции мочевого пузыря, везикоуретрального рефлюкса и внутрипочечного рефлюкса).

- *обструкция мочевыводящих путей и стаз мочи.* В норме бактерии, попадающие в мочевой пузырь, удаляются постоянно пульсирующим током мочи и антибактериальными механизмами. Однако обструкция мочевыводящих путей или неполное опорожнение мочевого пузыря приводит к увеличению объема остаточной мочи, в которой попавшие в мочевой пузырь бактерии могут беспрепятственно размножиться, не подвергаясь удалению или разрушению. Так инфекции мочевыводящих путей часто развиваются при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, опухолях или камнях мочевыводящих путей, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, вызванной сахарным диабетом или травмой спинного мозга;
- *везикоуретральный рефлюкс.* В норме в месте соединения мочеточника с мочевым пузырем располагается везикоуретральный клапан, предот-

вращающий ретроградный пассаж мочи, особенно во время мочеиспускания, когда повышается внутрипузырное давление. Недостаточность этого клапана приводит к везикоуретральному рефлюксу (рис. 20.27), что позволяет инфекции распространиться из мочевого пузыря в мочеточник, а затем в почечную лоханку. Недостаточность везикоуретрального клапана, как правило, обусловлена врожденным отсутствием или укорочением интрамурального отдела мочеточника, поэтому мочеточник не сдавливается при мочеиспускании. Кроме того, инфекция мочевого пузыря сама по себе может вызвать или усилить везикоуретральный рефлюкс, особенно у детей (вероятно, в результате влияния на сократимость мочеточника бактериальных и воспалительных продуктов). Везикоуретральный рефлюкс выявляют у 1–2% здоровых детей [65]. У взрослых приобретенный везикоуретральный рефлюкс может быть результатом атонии мочевого пузыря из-за повреждения спинного мозга. Последствия везикоуретрального рефлюкса сходны с последствиями обструкции мочевыводящих путей: в обоих случаях после мочеиспускания увеличивается объем остаточной мочи, что приводит к росту бактериальной флоры;

- **внутрипочечный рефлюкс.** Недостаточность везикоуретрального клапана и везикоуретральный рефлюкс могут стать причиной попадания ин-



**РИС. 20.27** Везикоуретральный рефлюкс, выявленный при цистоуретрографии. Введенное в мочевой пузырь через расширенные мочеточники контрастное вещество заполняет лоханки и чашечки.

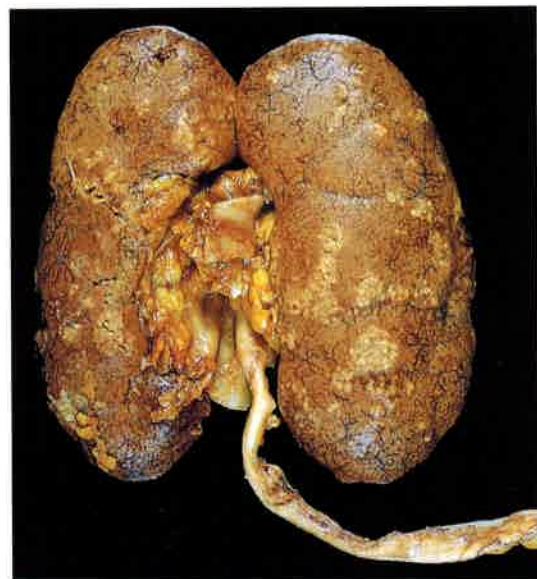
фицированной мочи в лоханку и паренхиму почки через открытые каналы верхушки сосочка почки, что называют *внутрипочечным рефлюксом*. Внутрипочечный рефлюкс наиболее часто происходит в верхнем и нижнем полюсах почки, где верхушки сосочков более плоские или вогнутые, а не выпуклые остроконечные, характерные для центральной зоны. Внутрипочечный рефлюкс можно диагностировать с помощью цистоуретрографии: в мочевой пузырь через уретру вводят контрастное вещество, снимок делают в момент мочеиспускания. Везикоуретральный рефлюкс выявляют у  $\approx 30\%$  младенцев и детей, страдающих инфекцией мочевыводящих путей (см. рис. 20.27).

В отсутствие везикоуретрального рефлюкса инфекция обычно локализуется в мочевом пузыре и большинство пациентов с повторной или персистирующей бактериальной колонизацией мочевыводящих путей страдают *циститом* и *уретритом* (инфекцией нижних мочевыводящих путей), а не пиелонефритом.

#### **Острый пиелонефрит**

Острый пиелонефрит — острое гнойное воспаление почки, вызываемое бактериями и иногда вирусами (например, полиомавирусом), попадающими в почку гематогенно при септицемии или восходящим путем при везикоуретральном рефлюксе [66].

**Морфология.** Патогномоничными для острого пиелонефрита являются очаговое гнойное (субпуративное) воспаление интерстиция, внутриканальцевые скопления нейтрофилов и тубулярный некроз. Нагноение представляет собой отдельные очаговые абсцессы, поражающие одну или обе почки (рис. 20.28), и, захватывая обширные области, приобретает клиновидную форму. Распространение таких абсцессов непредска-



**РИС. 20.28** Острый пиелонефрит. Кортикальный слой с серовато-белыми очагами воспаления и формирующимися абсцессами.