

(для внутрикафедрального пользования)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра патологической анатомии

Утверждено на заседании кафедры
протокол № 8 от «31» августа 2020
Заведующий кафедрой патологической
анатомии, доцент

Л.А.Мартемьянова

**СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.
РЕВМАТИЗМ. ПРИОБРЕТЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА.
РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ.**

Учебно-методическая рекомендация
для студентов 3 курса всех факультетов
по дисциплине «Патологическая анатомия»

Автор:
ассистент М.Ю.Жандаров

Гомель, 2020

РЕВМАТИЗМ. ПРИОБРЕТЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА. РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ.

(общее время занятия – 3 академических часа)

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

В последние десятилетия ревматические болезни привлекают к себе внимание повсеместно – в развивающихся странах вследствие высоких показателей первичной заболеваемости и смертности от пороков сердца, а в развитых – из-за распространения хронических заболеваний суставов и позвоночника, сопровождающихся временной и стойкой утратой трудоспособности. По обобщенным данным ВОЗ более чем в 30% случаев временная нетрудоспособность и в 10% общая инвалидность обусловлены ревматическими болезнями. Статистические данные, полученные в различных странах мира, свидетельствуют о безусловном значении ревматических болезней в состоянии здоровья населения, поскольку от 16 до 23% его в возрасте старше 15 лет страдают различными заболеваниями этой группы. Несмотря на постоянное снижение смертности от ревматизма, большое социальное значение ревматических болезней определяется не только их распространенностью, но и развитием у значительного числа больных временной и стойкой нетрудоспособности (инвалидности), преимущественно в молодом возрасте: средний возраст инвалидов, страдающих ревматизмом – 40-43 года, болезнью Бехтерева – 44-47 лет, ревматоидным артритом – 52 года.

Знание морфологических особенностей ревматических болезней как структурной основы их патогенеза необходимо врачам различных специальностей для умения грамотно и своевременно поставить диагноз, проводить эффективную терапию, обеспечить профилактику развития заболеваний этой группы и/или их рецидивов.

ЦЕЛИ ЗАНЯТИЯ

Изучить патоморфологию и патогенез ревматизма. Указать, что ревматизм является наиболее часто встречающейся нозологической формой коллагеновых болезней и характеризуется системной прогрессирующей дезорганизацией соединительной ткани и микроциркуляторного русла. Обратит внимание на инфекционно-аллергический характер происхождения ревматизма, подчеркнут особую роль β -гемолитического стрептококка. Отметить значение повторных ангин, перенесенных инфекций (скарлатины), охлаждения в развитии заболевания. Разобрать характер дезорганизации соединительной ткани при ревматизме (мукоидное, фибриноидное набухание, склероз, гиалиноз, клеточные реакции) с преимущественным поражением сердца. Изучить гистогенез ревматической гранулемы. Рассмотреть разновидность ревматического клапанного эндокардита (диффузный, острый бородавчатый, возвратно-бородавчатый, фибропластический), его исходы и возможные осложнения. Разобрать особенности ревматического миокардита и перикардита. Охарактеризовать клинико-анатомические

формы ревматизма (кардиоваскулярная, полиартритическая, церебральная, нодозная), указав на особое значение кардиоваскулярной формы как наиболее частого клинико-анатомического варианта болезни.

Разобрать виды клапанных пороков ревматической природы (стеноз, недостаточность, комбинированный) и понятие компенсированного и декомпенсированного порока, а также характеризующие их морфологические признаки.

Подчеркнуть особую роль ревматизма в происхождении приобретенных пороков сердца, упомянув о редких случаях пороков неревматической этиологии (атеросклероз, сифилис, септический эндокардит). Проанализировать причины смерти больных, страдавших ревматизмом и пороками сердца.

Разобрать этиопатогенез заболеваний, входящих в группу ревматических болезней (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, узелковый периартериит, дерматомиозит, болезнь Бехтерева, синдром Шегрена). Рассмотреть особенности их общих черт и морфологические различия. Проанализировать причины смерти больных.

ЗАДАЧИ

1. Уметь дать определение ревматических болезней, перечислить заболевания, составляющие эту группу.
2. Выделить основы этиопатогенеза ревматических болезней.
3. Объяснить морфогенез ревматических болезней.
4. Уметь различать основные клинико-анатомические формы ревматизма.
5. Разобрать патологоанатомическую диагностику различных форм ревматического эндокардита, миокардита и перикардита на основании их макро- и микроскопической характеристики.
6. Уметь объяснить осложнения и исходы различных форм ревматизма.
7. Изучить патоморфологические особенности ревматоидного артрита, системной красной волчанки, осложнения и причины смерти.
8. Изучить патоморфологические особенности системной склеродермии, узелкового периартериита, дерматомиозита, болезни Бехтерева, синдрома Шегрена, их осложнения и причины смерти.

ОСНОВНЫЕ УЧЕБНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Понятие о ревматических болезнях. Заболевания, входящие в группу ревматических болезней.
2. Этиопатогенез ревматизма. Характер дезорганизации соединительной ткани при ревматизме.
3. Клинико-анатомические формы ревматизма.
4. Особенности поражения сердца при кардиоваскулярной форме ревматизма.
5. Понятие о пороках сердца. Причины приобретенных пороков сердца. Понятие о компенсированных и декомпенсированных пороках, их морфологическая характеристика.

6. Виды ревматических миокардитов, их морфологическая характеристика. Ревматическая гранулема, стадии развития, морфологическое строение.
7. Изменения суставов при полиартритической форме ревматизма.
8. Причины смерти больных ревматизмом.
9. Морфологические изменения при ревматоидном артрите.
10. Системная красная волчанка. Основные патоморфологические изменения органов и тканей.
11. Редкие ревматические болезни.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ПО ТЕМЕ

- МАКРОПРЕПАРАТЫ:**
1. Острый бородавчатый эндокардит.
 2. Митральный стеноз.
 3. Возвратно-бородавчатый эндокардит.

- МИКРОПРЕПАРАТЫ:**
1. Острый бородавчатый эндокардит (№ 133).
 2. Возвратно-бородавчатый эндокардит (№ 134).
 3. Кардиоваскулярный цирроз печени (№ 136).
 4. Мускатная печень (№ 1).
 5. Ревматический миокардит (№ 137).
 6. Гемосидероз селезенки (№ 14).
 7. Мукоидное набухание клапана сердца при ревматизме (окр. пикрофуксином) (№ 139).

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЗА УСВОЕНИЕМ ТЕМЫ

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

В понятие «ревматические болезни» включены разнообразные по происхождению заболевания преимущественно системного, реже – локального характера, протекающие со стойким или преходящим суставным синдромом.

Теоретическим обоснованием объединения этих многочисленных болезней в одну группу явилось то обстоятельство, что их основу составляет преимущественное поражение соединительной ткани, как плотной, к которой относят дерму, сухожильно-связочный аппарат, хрящевую, костную ткань, так и ее специальных типов (синовиальные и серозные оболочки, базальные мембраны сосудов и эпителия и др.).

Ревматические болезни являются древнейшей патологией человека, однако только в XVIII-XIX вв. из обобщенного понятия «ревматизм» (термин предложен Галеном) стали выделять ревматическую лихорадку (ревматизм Сокольского-Буйо), болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит) и др. В настоящее время в эту группу болезней входят:

- ревматизм;*
- ревматоидный артрит (РА);*
- системная красная волчанка (СКВ);*

**системная склеродермия (ССД);
узелковый периартериит и другие системные васкулиты;
дерматомиозит;
болезнь (синдром) Шегрена;
болезнь Бехтерева.**

Для ревматических болезней характерно:

1. Наличие хронического очага инфекции (вирусной, микоплазменной; стрептококковой и др.).
2. Нарушения иммунного гомеостаза, представленные реакциями ГНТ с развитием экссудативно-некротических проявлений и ГЗТ с образованием клеточных инфильтратов, диффузных или очаговых (гранулематозных).
3. Генерализованные васкулиты, возникающие в сосудах МЦР. Капилляриты, венулиты и артериолиты могут быть деструктивными (проявление реакции ГНТ) и деструктивно-пролиферативными.
4. Системная прогрессирующая дезорганизация соединительной ткани, представленная мукоидным набуханием, фибриноидными изменениями, клеточными реакциями и склерозом.
5. Хроническое волнообразное течение с чередованием периодов обострений и ремиссии.

РЕВМАТИЗМ

Ревматизм – системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе, развивающееся в связи с острой инфекцией (бета-гемолитическим стрептококком группы А) у предрасположенных лиц, главным образом детей и подростков (7-15 лет). При эпидемии стрептококковых ангинов ревматизмом заболевает 1-3%, то есть только при наличии определенной предрасположенности, сцепленной с X-хромосомой.

Rheuma – от лат. теку (Гален) – вследствие летучести поражения суставов. Ревматизм долгое время (до конца 18 в.) рассматривался как чисто суставное поражение. Первым предположил наличие поражения сердца английский врач Питкертн, затем Сокольский и Буйо первыми описали ревматический вальвулит, Полуниин – миокардиты, Ромберг – гранулемы и поражение коронарных сосудов, Ашофф – повторно открыл гранулемы, считая их результатом внедрения какого-то инфекта, Талалаев, изучая процесс в динамике доказал, что вначале развивается дезорганизация соединительной ткани, а затем формируется гранулема. Большое значение имели работы школы А.И.Струкова.

Особенности воздействия этиологического фактора – бета-гемолитического стрептококка группы А заключаются в том, что он выделяет ряд токсинов и ферментов, которые могут повреждать ткани организма:

- 1) гиалуронидазу – повышение сосудисто-тканевой проницаемости, проникновение стрептококка
- 2) стрептолизин S – повреждение соединительной ткани сосудов;
- 3) стрептолизин O – повреждение соединительной ткани сердца;
- 4) С-полисахарид – обладает перекрестной антигенностью по отношению к соединительной ткани сердца и ретикулоэпителию тимуса;

5) М-протеин – обладает повреждающим действием на кардиомиоциты, вплоть до некроза.

Несмотря на то, что нейтрофильные полиморфноядерные лейкоциты обладают повышенной тропностью к стрептококку, фагоцитоз в них незавершенный, это обуславливает длительную персистенцию антигена в организме и ведет к истощению иммунной системы. В последней возникают поломки, тем более что процесс сопровождается повреждением тимического ретикулоэпителия, приводящим к развитию Т-хелперной недостаточности. Вследствие этого продукция антител против антигена стрептококка недостаточна. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) вызывают повреждение МЦР с развитием стадийных реакций. ЦИК индуцируют реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ), а из поврежденных тканей формируются аутоантигены с развитием реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

Органная морфология ревматизма.

А. Кардиоваскулярная форма.

Сердце. Страдают все три оболочки – эндокард, миокард и перикард:

1. Поражения эндокарда – эндокардиты, по локализации могут быть:

- а) клапанные
- б) пристеночные
- в) хордальные

По частоте поражения клапанов на 1-ом месте находится митральный (65-70%), на 2-ом – одновременное поражение митрального и аортального (25%), на 3-ем – аортальный (5-10%). Клапаны правой половины сердца поражаются редко и, как правило, в сочетании с поражением слева.

По морфологии:

а) простой эндокардит (вальвулит Талалаева) – в толще эндокарда возникают очаги мукоидного и фибриноидного набухания. При своевременной адекватной терапии процесс обратимый, может остаться лишь незначительное утолщение. Если патологический процесс не купирован, то развивается

б) острый бородавчатый эндокардит – развивается на неизменном клапане, по линии смыкания клапанов формируются эрозии, на них откладывается фибрин с последующей организацией; происходит постепенное склерозирование клапана, а в исходе развивается васкуляризация (в норме в клапанах кровеносных сосудов нет);

в) возвратный бородавчатый эндокардит – развивается на измененном клапане при повторных атаках ревматизма. При этом может наблюдаться сращение клапанов по линии смыкания и склероз свободного края + укорочение хордальных (сухожильных) нитей, в результате чего соответственно формируется стеноз устья и/или недостаточность клапанов.

г) фибропластический эндокардит – по современным представлениям не является исходом диффузного эндокардита, а представляет собой самостоятельную форму, которая наблюдается при затяжных и латентных формах ревматизма, когда мукоидные и фибриноидные изменения в клапане минимальны, но резко выражена фибропластическая реакция. Клапан постепенно утолщается и укорачивается – развивается недостаточность клапанов в чистом виде.

Макропрепарат «Возвратно-бородавчатый эндокардит». Сердце увеличено в размере и массе. Створки митрального клапана утолщены, склерозированы, представлены плотной непрозрачной гиалинизированной тканью, сращены между собой. Хорды укорочены и утолщены. Левое атриовентрикулярное отверстие сужено, преобладает стеноз. По краю склерозированного клапана, на поверхности, обращенной в предсердие, видны мелкие свежие тромботические наложения - бородавки.

Макропрепарат «Митральный стеноз». Сердце увеличено в объеме и массе. Стенка левого желудочка утолщена до 2 см. Створки митрального клапана резко утолщены, деформированы, представлены плотной непрозрачной тканью; хорды значительно укорочены и утолщены. Местами в створках отмечается обызвествление, створки сращены, что значительно суживает просвет левого атриовентрикулярного отверстия, оно становится щелевидным. Значительно расширена полость левого предсердия.

Макропрепарат «Острый бородавчатый эндокардит». Сердце обычного размера. Створки митрального клапана тусклые, хорды тонкие. По свободному краю створок на поверхности, обращенной в предсердие, видны мелкие, серо-розовые рыхлые наложения - бородавки.

Микропрепарат «Острый бородавчатый эндокардит» (окраска гематоксилин-эозином). Клапан с участками эозинофилии, характерной для мукоидного набухания, с участками фибриноидного некроза. Видна деструкция эндотелия на поверхности клапана, к участку деструкции прилежат свежие тромботические массы - белые тромбы. Клапан, особенно у основания, инфильтрирован лимфомакрофагальными элементами.

Микропрепарат «Возвратно-бородавчатый эндокардит» (окраска гематоксилин-эозином). Клапан резко утолщен, представлен гиалинизированной тканью. На фоне склероза очаги свежей дезорганизации соединительной ткани в виде мукоидного и фибриноидного набухания и деструкции эндотелия, на которых видны свежие тромботические массы. В толще клапана диффузная лимфомакрофагальная инфильтрация, неоваскуляризация.

2. Поражения миокарда – миокардиты, если преобладают реакции ГНТ – экссудативные, очагового или диффузного характера, если ГЗТ – продуктивные с формированием гранул (в современных условиях редко).

Выделяют следующие морфологические варианты ревматического миокардита:

- узелковый, продуктивный (гранулематозный);
- диффузный межленточный экссудативный;
- очаговый межленточный экссудативный.

Узелковый продуктивный миокардит характеризуется образованием в периваскулярной соединительной ткани миокарда ревматических гранул. Гранулемы рассеяны по всему миокарду, наибольшее их число встречается в ушке левого предсердия, в межжелудочковой перегородке и задней стенке левого желудочка. Гранулемы находятся в различных фазах развития: «цветущие»

(зрелые) - наблюдаются в период атаки ревматизма, «увядающие» или «рубцующиеся» - в период ремиссии.

В центре зрелой гранулемы располагается очаг фибриноидного некроза, по периферии - крупные гистиоциты - клетки Аничкова. Обострение миокардита при ревматизме может привести к острой сердечной недостаточности. В исходе развивается диффузный кардиосклероз.

3. Перикардит.

Может быть серозным, фибринозным, серозно-фибринозным. В исходе перикардита происходит организация экссудата с образованием спаек. Иногда происходит полная облитерация полости перикарда с обызвествлением фибринозных наложений («панцирное» сердце).

Поражения *сосудов* преимущественно МЦР с развитием разного рода васкулитов (экссудативных, экссудативно-пролиферативных, продуктивных). Видимых дисциркуляторных расстройств, в том числе инфарктов, обычно не наблюдается, потому, что страдает МЦР. В крупных сосудах первые изменения развиваются в *vasa vasorum*.

Б. Полиартритическая форма.

страдают преимущественно крупные сочленения, клиническая манифестация наблюдается при экссудативной форме. Особенность заключается в том, что никогда не поражаются суставные хрящи, следовательно, не развиваются анкилозы (как при рематоидном артрите). В околосуставной ткани формируются очаги фибриноида с лимфомакрофагальной реакцией, напоминающие ревматические гранулемы (ревматические узелки).

В. Церебральная форма.

ревматическое поражение протекает в 2-х вариантах:

а) ревматические васкулиты с соответствующими циркуляторными нарушениями и клиникой;

б) малая хорея – неврологическое нарушение с непроизвольными, бесцельными, быстро происходящими движениями; механизм развития не ясен, страдают ядра стриопаллидум, сосуды, как правило, не вовлечены. Кроме того, васкулиты могут развиваться в любом возрасте, хорея – только у детей.

Г. Нодозная форма.

Характеризуется появлением под кожей в околосуставных тканях безболезненных узелков, представленных очагами фибриноидного некроза, окруженных лимфоидно-макрофагальным инфильтратом (по строению напоминают Ашофф-Талалаевские гранулемы.). В коже возникает эритема в виде ограниченного, немного приподнятого, красноватого пятна-папулы, которое прогрессивно увеличивается; имея тенденцию к распространению в виде «купального костюма», но может также встречаться на бедрах, голени, лице.

При благоприятном течении на месте узлов остаются небольшие рубчики.

Особенности ревматизма у детей:

1. Наряду с эндокардитом, частое вовлечение в воспалительный процесс миокарда «Ревматизм лижет суставы, но кусает сердце» (Лаэннек).

2. Преобладание экссудативных форм.

3. Поражение центральной нервной системы. Малая хорья – печальная привилегия детей.

Осложнения ревматизма чаще связаны с поражением сердца. В исходе эндокардита возникают пороки сердца. Бородавчатый эндокардит может служить источником *тромбоэмболий* сосудов большого круга кровообращения, в связи с чем развиваются инфаркты в почках, селезенке, сетчатке, очаги размягчения в головном мозге, гангрена конечностей и др. Осложнением ревматизма могут стать также *спаечные процессы* в полостях (облитерация полости плевры, перикарда и т.д.).

Смерть от ревматизма может наступить во время атаки от тромбоэмболических осложнений, но чаще больные умирают от декомпенсированного порока сердца.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит — хроническое системное соединительнотканное заболевание с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита.

РА регистрируется во всех странах мира и всех климато-географических зонах с частотой от 0.6 до 1.3%. Повсеместно чаще болеют женщины (3-4 : 1).

Этиология и патогенез. Поражение соединительной ткани (преимущественно суставов) является следствием иммунопатологических процессов (аутоагрессии). Обращают внимание на роль вирусной инфекции, особенно вируса Эпштейна-Барра, обладающего способностью нарушать синтез иммуноглобулинов. Роль генетических факторов подтверждается повышением частоты заболевания РА у родственников больных и монозиготных близнецов, более частым обнаружением у больных РА антигенов HLA локусов D и DR. Причиной иммунокомплексного поражения при РА считают нарушение регуляции иммунного ответа вследствие дисбаланса функции T- и B-лимфоцитов (дефицит системы T-лимфоцитов, приводящий к активации B-лимфоцитов и неконтролируемому синтезу плазматическими клетками антител - IgG). IgG при РА измененный, обладающий аутореактивностью, вследствие чего против него вырабатываются антитела классов IgG и IgM (ревматоидные факторы). При взаимодействии ревматоидных факторов и IgG образуются иммунные комплексы, которые запускают ряд цепных реакций (активацию системы свертывания, системы комплемента, выделение лимфокинов и т.д., см. Общую часть). Клинико-иммунологические исследования показали, что, чем сложнее иммунные комплексы, тем тяжелее протекают васкулит и внесуставные процессы.

Патоморфология. Патологический процесс развивается преимущественно **в суставах и околосуставных тканях**. Воспалительный процесс в синовиальной оболочке приобретает хронический характер и сопровождается разрушением хряща с последующим развитием фиброзного и костного анкилоза. Процесс имеет стадийный характер.

1. Ранняя стадия характеризуется повышением сосудисто-тканевой проницаемости, отеком, полнокровием, мукоидным набуханием, выпотеванием фибрина и развитием очагов фибриноида. В сосудах картина продуктивных васку-

литов, тромбоваскулитов с преимущественным поражением венул. Отмечается гиперплазии ворсин синовии. Пролиферирующие синовиоциты иногда занимают палисадообразное расположение по отношению к наложениям фибрина.

2. Следующая стадия характеризуется разрастанием грануляционной ткани в субсиновиальном слое, богатым сосудами, лимфоидными и плазматическими клетками. Отмечается очаговое, чаще периваскулярное, расположение лимфоцитов, формирующих лимфоидные фолликулы со светлыми центрами и плазматической реакцией по периферии. Грануляционная ткань, растущая со стороны краев синовиальной оболочки, наползает на хрящ в виду паннуса. Хрящ разрушается с образованием узур, трещин и секвестров, погружающихся в субхондральную кость. Макроскопически отмечается сухость, зернистость хрящевой поверхности, желтизна, иногда полное разрушение суставных поверхностей.

3. В конечной стадии созревание грануляционной ткани приводит к тому, что поврежденные суставные поверхности покрываются фиброзной тканью, сближаются, суставная щель суживается, образуются фиброзные спайки. Одновременное разрастание костных балок с переходом их с одного конца сустава на другой приводит к образованию фиброзно-костного анкилоза.

Внесуставные поражения. Характерные для РА *ревматоидные узелки* представляют собой ограниченные или сливающиеся очаги фибриноидного некроза, окруженные крупными гистиоцитами с пиронинофильной цитоплазмой; иногда наблюдается примесь гигантских многоядерных клеток. Далее к периферии узелка располагаются лимфоидные и плазматические клетки, фибробласты, нейтрофилы. Вокруг узелка формируется фиброзная капсула с новообразованными сосудами. Формирование узелка заканчивается склерозом, часто с отложением солей кальция.

Васкулиты при РА, как и при других РБ, имеют генерализованный характер и очень полиморфны: от умеренной пролиферации эндотелия и инфильтрации наружной оболочки до некроза средней оболочки сосуда. Поражаются сосуды всех калибров, но чаще мелкие сосуды кожи, скелетной мускулатуры, внутренних органов. Наиболее часты продуктивные васкулиты и тромбоваскулиты.

Поражение *сердца* (ревматоидный кардит) с развитием в соединительной ткани очагов фибриноида, неспецифических экссудативно-пролиферативных реакций, характерных ревматоидных узелков, поражения мышечных волокон дистрофического характера, изменений сосудов и склероза как возможного исхода всех процессов. По частоте поражения на первом месте стоит перикард, затем миокард и эндокард.

Поражение *легких и плевры* чаще всего проявляется сухим плевритом с незначительным фибринозным выпотом. Организация фибрина ведет к образованию спаек. В легочной ткани процесс развивается по типу хронической межточной пневмонии, очагового или диффузного пневмосклероза, сопровождается наличием ревматоидных узелков.

Почки при РА поражаются в 60% случаев. Поражения разнообразны: амилоидоз, гломерулонефрит (мембранозный или мембранозно-пролиферативный),

нефроангиосклероз, хронический интерстициальный нефрит, острый и подострый пиелит, ангиит. Наиболее частое проявление - амилоидоз, развитие которого обусловлено появлением клона амилоидобластов под действием длительной антигенной стимуляции в условиях угнетения клеточного иммунитета.

Амилоидоз может поражать также печень, желудочно-кишечный тракт и другие внутренние органы.

Осложнения. Подвывихи и вывихи мелких суставов, ограничение подвижности, фиброзные и костные анкилозы, остеопороз, амилоидоз почек.

Смерть часто наступает от почечной недостаточности в связи с амилоидозом или от сопутствующих заболеваний - пневмонии, туберкулеза и др.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка — хроническое полисиндромное заболевание преимущественно молодых женщин и девушек, развивающееся на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к неконтролируемой продукции антител к собственным тканям и их компонентам с развитием аутоиммунного и иммунокомплексного хронического воспаления.

Заболеваемость СКВ составляет 48-50 случаев на 100 тыс. населения, смертность — 5.8 на 1000000 (при этом 4.7 - женщины).

Этиология и патогенез окончательно не установлены. Среди факторов внешней среды, провоцирующих выявление СКВ, общепризнанным является избыточная инсоляция, а также переохлаждение, стрессовые ситуации, физические перегрузки и др. Имеется наследственная предрасположенность - встречается более часто при наличии определенных типов HLA - DR2, DR3, A9, B18. Гормональный фактор: чаще у молодых женщин (высокий уровень эстрогенов). Могут играть роль некоторые лекарственные препараты. Имеются косвенные данные о роли хронической вирусной инфекции (повышение титров к ряду РНК- и ДНК-содержащих вирусов).

Решающую роль в патогенезе играют иммунные нарушения в виде недостатка Т-супрессоров, преобладания среди Т-лимфоцитов Т-хелперов и повышения активности В-лимфоцитов. Для СКВ характерно развитие иммунного ответа по отношению к компонентам ядер и цитоплазмы клеток — антинуклеарных антител (АНА), особенно к нативной (двухспиральной) ДНК, которые обнаруживаются у 50-60% больных. Патогенетическое значение АНА состоит в их способности формировать ЦИК, которые, откладываясь в структурах различных органов, могут вызывать их повреждение.

Патоморфология. При СКВ наблюдается системная дезорганизация СТ с преобладанием фибриноидных изменений и генерализованное поражение МЦР. Особенностью СКВ является выраженная патология ядер клеток, особенно мезенхимальных, которая проявляется их деформацией, обеднением хроматином, кариопикнозом, кариолизисом, кариорексисом. Примесь хроматинового материала к фибриноиду придает ему базофильный оттенок при окрашивании гематоксилином и эозином. Скопление хроматинового материала в тканях и просвете сосудов, образование гематоксилиновых телец и “волчаночных” (LE)-

клеток считается патогномоничным для СКВ. Гематоксилиновые тельца имеют примерно размер ядра, округло-овальной формы, бесструктурны, плотность их меньше, чем у обычного ядра, при окраске гематоксилином и эозином они имеют цвет от пурпурного до розовато-голубого, дают положительную реакцию при окраске по Фельгену. По данным ЭМ они являются продуктом деградации клеточных ядер. Волчаночные клетки образуются в результате фагоцитирования ПМЯЛ и макрофагами клеток с поврежденными ядрами.

Классическая **диагностическая триада** - дерматит, артрит, полисерозит.

Поражение кожи. Наиболее типичны при СКВ эритематозные высыпания на лице в области скуловых дуг и спинки носа («бабочка»). Эти высыпания имеют большое диагностическое значение. Гистологически отмечается некоторая атрофия эпидермиса, явления гиперкератоза с формированием кератотических пробок. Гиперкератоз в области волосяных сумок ведет к атрофии и выпадению волос. В дерме дезорганизация СТ с фибриноидными изменениями, единичные гематоксилиновые тельца, продуктивные и продуктивно-деструктивные изменения, выраженная патология ядер в клетках инфильтратов, эндотелия сосудов. Отложение IgG и IgM в области дермо-эпидермального соединения имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение, потому что коррелирует с клинико-лабораторной активностью процесса и наличием поражения почек.

Поражение серозных оболочек - наблюдается у 90% больных. Особенно часто поражаются плевра, перикард, реже - брюшина. Клинические проявления - боли, шум трения перикарда, плевры, брюшины над областью селезёнки и печени.

Поражение суставов - артрит (синовит) - наблюдается у 80-90% больных, обычно в виде мигрирующих артралгий или артритов, реже - стойкого болевого синдрома с болевыми контрактурами. Поражаются преимущественно мелкие суставы кистей, лучезапястные, голеностопные. При биопсии синовиальной оболочки выявляется острый или подострый синовит с бедной клеточной реакцией, выраженной патологией ядер и гематоксилиновыми тельцами. В суставном хряще и костной ткани эпифизов отмечаются изменения тинкториальных свойств основного вещества, дистрофические изменения хондроцитов и остеоцитов, вплоть до некроза, однако без пышной и активной грануляционной ткани, разрушающей хрящ. У ряда больных может развиваться деформация мелких суставов, сопровождаемая мышечной атрофией. Суставному синдрому обычно сопутствуют упорная миалгия, миозит.

Поражение сердечно-сосудистой системы весьма характерно для СКВ (около 50% больных). При люпус-кардите поражаются все оболочки сердца (редко одновременно); обычно регистрируется воспаление отдельных оболочек или их последовательное вовлечение в процесс. *Перикардит* - наиболее частый признак СКВ. Массивный выпот при этом наблюдается редко. *Атипичный бо-родавчатый эндокардит Либмана-Сакса*, считавшийся ранее только патолого-анатомической находкой, сейчас, благодаря эхокардиографическому методу, стал диагностироваться значительно чаще, является характернейшим патоморфологическим признаком СКВ и относится к категории признаков высокой ак-

тивности болезни. Характеризуется наложением тромботических масс не только по краю клапана, но и на его поверхности, а также в местах перехода клапанного эндокарда в пристеночный. Микроскопическая картина эндокардита при СКВ характеризуется дистрофией и гибелью эндотелия и образованием на поверхности розовой бесструктурной массы с примесью ядерного детрита, либо наличием тромботических масс, содержащих большое количество фибрина. Отмечается та или иная степень склероза пристеночного и клапанного эндокарда, иногда с формированием недостаточности митрального клапана, диагностируемой в клинике. **Миокардит** при СКВ обычно носит очаговый характер, в инфильтратах содержатся гистиоциты, мононуклеары, плазматические клетки, иногда лейкоциты.

Поражение легких. Макроскопически легкие уплотнены, поверхность разреза имеет зеркальный блеск, в области корней отмечается тяжесть и сетчатость легочной ткани. Микроскопически отмечается диффузное утолщение альвеолярных перегородок за счет фибриноидного набухания, инфильтрации их лимфоцитами, пролиферации септальных клеток. На внутренней поверхности альвеол определяются гиалиновые мембраны (фибриноидный материал). В системе МГЦР деструктивно-продуктивные васкулиты. Сочетание изменений обуславливает развитие альвеолярно-капиллярного блока и дыхательной недостаточности. Часто присоединяется вторичная инфекция, вплоть до формирования абсцессов.

Поражения ЦНС и периферической НС в виде альтеративно-экссудативного менингоэнцефаломиелита и альтеративно-продуктивного радикулита, неврита, плексита обусловлены преимущественно васкулитами в системе МЦР. Для СКВ характерны рассеянные очажки микронекрозов с локализацией в подкорковых ядрах. Клинически проявляется астено-вегетативным синдромом, полиневритами, лабильностью эмоциональной сферы, иногда бредовыми состояниями, слуховыми или зрительными галлюцинациями, эпилептиформными припадками и др.

Поражение почек (волчаночный нефрит, люпус-нефрит) - классический иммунокомплексный экстра- и интракапиллярный гломерулонефрит, наблюдается в 50% случаев. Клинически встречаются различные варианты поражения почек - изолированный мочево́й синдром, нефритический и нефротический; у больных, леченных кортикостероидами и цитостатиками - пиелонефритический. Типичный волчаночный нефрит характеризуется феноменом «проволочных петель», отложением фибриноида в петлях клубочков, гиалиновыми тромбами, формированием гематоксилиновых телец. Неспецифическими признаками являются утолщение и расщепление базальных мембран капилляров клубочка, пролиферация гломерулярных клеток, склероз капиллярных петель, образование спаек (синехий) между капиллярами и капсулой клубочка. Рецидивирующий характер СКВ придает почкам пестрый вид с наличием острых и хронических изменений. В канальцах, особенно извитых, выделяют различную степень дистрофии, в просвете - цилиндры с базофильным оттенком. В строме лимфоидно-клеточные и плазматические инфильтраты. Наибольшее значение

в распознавании волчаночной природы гломерулонефрита имеет биопсия почек.

Поражение селезенки и лимфатических узлов - отмечается генерализованная лимфаденопатия, увеличение селезенки и печени, патогномоничны изменения в селезенке, выражающиеся в атрофии лимфоидных фолликулов, выраженной плазматизации, развитии концентрических периваскулярных склерозов (феномен “луковичной шелухи”) и отложении иногда гомогенных белковых преципитатов, не дающих положительной реакции на амилоид.

Печень может вовлекаться в патологический процесс как орган РЭС, что выражается инфильтрацией стромы лимфоидными, плазматическими клетками, макрофагами. Часто выявляется жировая дистрофия печени, а также коагуляционный некроз гепатоцитов.

Осложнения. Наиболее опасные из них связаны с поражением почек - развитием их недостаточности на почве люпус-нефрита. Осложнениями стероидной и цитостатической терапии являются гнойные инфекции, “стероидный” туберкулез, гормональные нарушения.

Смерть наступает чаще всего от почечной недостаточности (уремии) или инфекции (сепсис, туберкулез).

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системная склеродермия — это системное заболевание соединительной ткани и мелких сосудов, характеризующееся распространенными фиброзно-склеротическими изменениями кожи, стромы внутренних органов и симптоматикой облитерирующего эндартериита в форме распространенного синдрома Рейно.

Известна только первичная заболеваемость в США - 12 случаев на 1 млн населения в год, женщины болеют в 3-7 раз чаще, возрастной пик - 30-60 лет.

Этиология и патогенез. Этиология ССД неизвестна. В развитии ССД играет роль работа, связанная с длительным охлаждением, вибрацией, полимеризацией винилхлорида. Известны иммуногенетические маркеры, такие как A9, B8 и B27, B40, DR5 (подострое течение) и DR3 (хроническое течение). Центральным звеном фиброзирующего процесса являются фибробласт и другие коллагенообразующие клетки (гладкомышечные клетки сосудистой стенки) с повышением продукции ими коллагена I и III типа, фибронектина, биополимеров соединительной ткани (протеогликанов и гликопротеинов). Важным фактором патогенеза ССД является нарушение микроциркуляции, обусловленное поражением сосудистой стенки и изменением внутрисосудистых, плазменных и клеточных свойств крови. В результате отмечается избыточный синтез растворимых форм коллагена, повреждение эндотелия и замещение его гладкомышечными коллагенсинтезирующими клетками, повышение способности к спазму и гиперплазия внутренней оболочки сосудов. Повреждение эндотелия ведет к адгезии и агрегации клеточных элементов крови - лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, стазу, внутрисосудистой коагуляции, микротромбозу. Все это реализуется в клинической картине **генерализованным синдромом Рейно** (трехфазная вазоспастическая реакция после охлаждения, волнений, переутомления -

побеление, цианоз, гиперемия). Основу патогенеза составляют безудержное коллагенообразование и сосудистые процессы в сочетании со своеобразным, почти бесклеточным, воспалением.

Патоморфология. Поражение *кожи* обычно протекает стадийно:

1. Стадия *плотного отека* микроскопически характеризуется атрофией эпидермиса с признаками вакуольной дистрофии, слаженность сосочков и утолщение дермы с признаками мукоидного и фибриноидного набухания, умеренные экссудативно-пролиферативные клеточные реакции.

2. Стадия *индурации* (склероза), в которой меняется окраска кожи (чередование депигментации и гиперпигментации), становится отчетливым сосудистый рисунок, появляются телеангиоэктазии на лице и груди. Микроскопически нарастают дис- и атрофические изменения в эпидермисе, склероз сетчатого слоя дермы, редукция сосудистого русла со склерозом и облитерацией просвета сосуда.

3. Стадия *атрофии* сопровождается характерным натяжением кожи, ее блеском, заострением носа, появлением кисетообразных складок вокруг рта с затруднением его полного открывания. На пальцах и кистях рук развиваются сгибательные контрактуры, в дальнейшем склеродактилия и акросклероз, а также укорочение пальцев за счет остеолиза отдельных фаланг. Микроскопически атрофия эпидермиса, сосочкового слоя дермы, выраженный склероз.

Суставной синдром - один из наиболее частых и ранних признаков ССД. Макроскопически отмечается уменьшение количества синовиальной жидкости. Синовиальная оболочка плотная с бледной блестящей поверхностью. На ранних стадиях отмечается множественный тромбоз поверхностной капиллярной сети, диагностически информативный признак - полоса фибриноида на поверхности синовии и набухание внутренней оболочки сосудов с концентрическим сужением просвета.

Поражение сердца - основной признак висцеральной патологии при ССД, отмечается у 2/3 больных. Макроскопически отмечается та или иная степень гипертрофии, расширение полостей (иногда с формированием аневризмы), утолщение и белесоватость пристеночного эндокарда, краевой склероз клапанов, преимущественно митрального, в миокарде - кардиосклероз разнообразного характера: мелкоочаговый, в виде крупных белесоватых тяжей, субэндокардиальных рубчиков; на эпикарде встречаются белесоватые очажки уплотнения, напоминающие глазурь. Микроскопически мукоидное и фибриноидное набухание преимущественно в эндокарде, слабая клеточная реакция. Клиническую симптоматику обуславливают атрофия, дистрофия, мелкие очаги некроза кардиомиоцитов и склеротические процессы (периваскулярный, диффузный интерстициальный, очаговый кардиосклероз).

Поражение легких - основное проявление - пневмосклероз, занимающий обычно базальные отделы легких и сопровождающийся развитием бронхоэктазов и участков эмфиземы. Макроскопически легкие плотны на ощупь, тяжелы, с хорошо заметным тяжистым рисунком. Два вида склероза: кистовидный (с образованием субплевральных полостей) и компактный (обширные поля склероза и гиалиноза).

Поражение почек. При малосимптомной клинической картине нефропатии морфологически определяют набухание, гомогенизацию, оголение междольковых сосудов, иногда в сочетании с периваскулярным склерозом, утолщение интерстиция, очаговую лимфоидную инфильтрацию. При тяжелом варианте нефропатии, субстратом которой является истинно склеродермическая почка, морфологически в корковом веществе отмечаются изменения атрофического и некротического характера, вплоть до образования массивных участков некроза, в междольковых артериях - мукоидное набухание, разволокнение стенки, пролиферация и сдувание в просвет клеток эндотелия, внутрисосудистая коагуляция. Приводящие артериолы, как правило, в состоянии фибриноидного некроза. В клубочках гомогенизация и набухание отдельных петель, фибриноидные изменения, частичный склероз и гиалиноз. При обоих вариантах отмечаются дистрофические и атрофические изменения канальцев, утолщение и склероз стромы мозгового слоя.

Аналогичные морфологические изменения обнаруживаются в *желудочно-кишечном тракте, печени.*

Неврологическая симптоматика связана с развитием склеродермической ангиопатии, фиброзированием и дистрофическими изменениями.

Осложнения. Недостаточность тех органов или систем, в которых наиболее развиты склеротические изменения.

НОДОЗНЫЙ (УЗЕЛКОВЫЙ) ПОЛИАРТЕРИИТ

Нодозный полиартериит — системный некротизирующий васкулит по типу сегментарного поражения артерий мелкого и среднего калибра с образованием аневризматических выпячиваний. Болеют преимущественно мужчины молодого возраста, заболеваемость составляет 2-3 случая на 1 млн населения в год.

Этиология. НП развивается после перенесенных острых респираторных (включая стрептококковые) инфекций, введения вакцин и сывороток, лекарственной непереносимости и др. Придают значение вирусу гепатита В, поскольку у 30% больных обнаруживается высокий титр HBs-антиген и антитела к нему. Сочетание НП с волосатоклеточным лейкозом позволило считать, что в развитии НП могут играть роль опухолевые антигены в составе ЦИК.

В *патогенезе* НП основную роль играют процессы иммунокомплексного воспаления, выраженные гемореологические нарушения с развитием ДВС-синдрома.

НА большей частью начинается остро, реже постепенно с симптомов общего характера - повышение температуры, тахикардия, мышечные боли и быстро нарастающее похудание, отсутствие аппетита, потливость.

Патоморфология. Наиболее характерным морфологическим признаком НП является поражение артерий мышечного типа мелкого и среднего калибров в области их разветвления. Особенность НП - одновременное поражение эндотелия сосудов (отложение иммунных комплексов), внутренней эластичной мембраны (полиморфно-клеточное воспаление - лимфоидные клетки, макрофаги, эпителиоидные клетки, нейтрофилы, фибробласты) и периваскулярной тка-

ни (клеточная инфильтрация и рубцевание). Эти изменения в конечном итоге приводят к облитерации сосуда и развитию инфарктов. Характерной морфологической особенностью НП являются четкообразные утолщения пораженных артерий (они обусловили название болезни), обнаруживаемые чаще всего в сосудах почек, сердца, ЦНС, органов брюшной полости.

Поражение сосудов различных внутренних органов определяет клинику. Наиболее частым признаком НП является **поражение почек** (80-90% больных). В почках часто наблюдается гломерулонефрит (острый и хронический мезангиальный), а также инфаркты почек, разрывы аневризм. Поражение почек является наиболее частой причиной смерти больных НП.

Поражение **нервной системы** у 50% больных проявляется множественными несимметричными чувствительными и двигательными невритами в связи с патологическим процессом в сосудах, питающих тот или иной нерв. Вовлечение в процесс ЦНС наблюдается у 25% больных НП. Клинически проявляется симптоматикой менингоэнцефалита, а также очаговыми поражениями мозга в связи с тромбозами внутричерепных сосудов, разрывами аневризм. **Поражение глаз** (аневризмы артерий глазного дна, периваскулярные инфильтраты, тромбоз центральной артерии сетчатки) может быть одним из ранних симптомов болезни.

Абдоминальный синдром наблюдается примерно у 50% больных НП. Характерны остро возникающие боли в животе, связанные с патологией брыжеечных артерий, обуславливающей развитие ишемии или некрозов кишечника. Может развиваться картина острого аппендицита, холецистита, панкреатита. Перфорация того или иного отдела кишки приводит к развитию перитонита.

Поражение сердца наблюдается у 30-40% больных. Наиболее часто поражаются коронарные сосуды, что сопровождается приступами стенокардии, инфарктом миокарда. Изредка развивается гемоперикард вследствие разрыва аневризмы или экссудативный перикардит при поражении мелких сосудов.

Дерматомиозит

Дерматомиозит - ревматическое заболевание, главным и ведущим клинико-морфологическим проявлением которого является системное поражение поперечно-полосатой, в меньшей степени гладкой мускулатуры и кожи.

Причины неизвестны. В настоящее время дерматомиозит считается мультифакториальным заболеванием. Так как ДМ чаще встречается в южноевропейских странах, и заболеваемость увеличивается в весеннее и летнее время — не исключена роль инсоляции. Однако, наибольшее значение придается в настоящее время инфекционным агентам. Эпидемиологические исследования указывают на частое наличие инфекционных заболеваний в течение 3-х месяцев, предшествующих дебюту ДМ. В качестве этиологически значимых рассматривают вирусы гриппа, парагриппа, гепатита В, пикорнавирусы, парвовирус, а также простейшие (токсоплазма). Среди бактериальных возбудителей подчеркивают роль боррелиоза и β -гемолитического стрептококка группы А. К другим предполагаемым этиологическим факторам относят некоторые вакцины

(против тифа, холеры, кори, краснухи, паротита) и лекарственные вещества (Д-пеницилламин, гормон роста).

Выделяют первичную (идиопатическую) и вторичную (опухолевую) формы дерматомиозита. Каждая из этих форм может иметь острое, подострое, непрерывно-рецидивирующее и хроническое течение.

Морфологические изменения

1. В скелетной мускулатуре, в мышцах глотки, гортани, диафрагмы, глазных мышцах обнаруживаются дистрофические и некротические изменения, петрификаты. В соединительно-тканной строме - отек и воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Отмечается пролиферация и десквамация эндотелия сосудов.

2. В сердце, легких, желудочно-кишечном тракте отмечаются воспалительные дистрофические и склеротические изменения.

3. В лимфоузлах и селезенке - гиперплазия лимфоидной ткани и плазматическая трансформация.

Среди осложнений наиболее опасна пневмония, которая в детском возрасте часто является причиной смерти.

Болезнь Бехтерева

Анкилозирующий спондилоартрит (Ankylosing Spondylitis, болезнь Штрюмпелля-Бехтерева-Мари) или болезнь Бехтерева — хроническое системное заболевание суставов с преимущественной локализацией процесса в крестцово-подвздошных сочленениях, суставах позвоночника и паравертебральных мягких тканях.

В тканях мелких суставов позвоночника и межпозвоночных дисков возникают деструктивно-воспалительные изменения, сходные с изменениями при ревматоидном артрите.

Характерны метаплазия соединительной ткани в костную с развитием костных анкилозов суставов.

Может нарушаться функция сердца и легких, иногда развивается легочная гипертензия.

В аорте, сердце, легких наблюдается хроническое воспаление и очаговый склероз, развивается амилоидоз с преимущественным поражением почек.

БОЛЕЗНЬ ШЕГРЕНА (ПЕРВИЧНЫЙ СИНДРОМ ШЕГРЕНА, СУХОЙ СИНДРОМ)

Системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением секретирующих эпителиальных (экзокринных) желез организма.

Наряду с болезнью Шегрена как самостоятельным заболеванием (первичный синдром Шегрена по терминологии западных авторов) существует и вторичный синдром Шегрена, который нередко сопутствует многим аутоиммунным заболеваниям: ревматоидному артриту, системной красной волчанке, системной склеродермии, хроническому активному гепатиту, билиарному циррозу печени, аутоиммунному тиреоидиту и другим.

Болеют преимущественно женщины (до 95%) в возрасте 20-50 лет. Среди аутоиммунных ревматических заболеваний синдром Шегрена по распространенности уступает лишь ревматоидному артриту.

Этиология и патогенез. Этиология болезни Шегрена не установлена. В патогенезе заболевания важная роль придается эндокринным нарушениям в организме, способствующим развитию аутоиммунных процессов.

Основным морфологическим признаком болезни Шегрена является лимфоплазмноклеточная инфильтрация экзокринных желез. Это приводит к нарушению функции железистого аппарата и постепенному замещению паренхимы. Подобная инфильтрация может принимать генерализованный характер с вовлечением в процесс внутренних органов, мышц, ретикулоэндотелиальной системы.

Клинические признаки:

сухой кератоконъюнктивит (поражение слезных желез).

ксеростомия - поражение слюнных желез.

сухость носоглотки с образованием сухих корок в носу, просвете евстахиевой трубы может провоцировать развитие отита. Нередко у больных возникают трахеобронхиты, синуситы, чему также способствует сухость слизистых оболочек глотки, гортани, трахеи, бронхов.

Из патологии желудочно-кишечного тракта при болезни Шегрена следует отметить хронический атрофический гастрит с секреторной недостаточностью, хронический холецистит, дискинезию желчевыводящих путей по гипокинетическому типу, снижение внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

У трети больных имеют место поражения апокриновых желез наружных половых органов, что проявляется сухостью влагалища, нередко жгучими болями и зудом.

Среди внежелезистых системных проявлений болезни Шегрена наиболее типично наличие рецидивирующего неэрозивного артрита или полиартралгий, миозита, генерализованной лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии, интерстициального пневмонита, легочного фиброза, гломерулонефрита, синдрома Рейно, рецидивирующей гипергамма- и криоглобулинемической пурпуры, язвенно-некротического васкулита, периферической полинейропатии, полиневрита, невритов лицевого и тройничного нервов, цереброваскулита.

ТЕМЫ СУРС

1. «Синдром Шегрена».
2. «Узелковый периартериит».
3. «Иммуноморфология системных заболеваний соединительной ткани».

ЛИТЕРАТУРА

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов, Ю. В. Основы патологической анатомии : учеб. пособие для студ. учрежд., обеспечивающих получение высш. мед. образ. / Ю. В. Крылов, А. Ю. Крылов. - Витебск, 2014. - 179 с. - Допущено Министерством образ. РБ.
2. Недзьведь, М. К. Патологическая анатомия : учеб. для студ. учрежд. высш. образ. по мед. спец. / М. К. Недзьведь, Е. Д. Черствый. - Минск : Вышэйшая школа, 2015. - 678 с., [16] цв. вкл. : ил., табл. - Утверждено Министерством образ. РБ.
3. Струков, А. И. Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов ; под ред. В. С. Паукова. - 6-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 878 с. : ил., цв. ил.
4. Klatt, E. C. Robbins and Cotran Atlas of Pathology : [with Student Consult Online Access] / Edward C. Klatt. - third edition. - Philadelphia : Elsevier, 2015. - 587 p. : il.
5. Robbins Basic pathology / [ed. by] Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. - 9th ed. - [Philadelphia] : Elsevier ; Saunders. - 910 p. : ill., scheme, tab.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Жандаров, М. Ю. Болезни системы кроветворения : учеб. - метод. пособие для студ. лечеб. и мед.диагност. фак. мед. вузов, врачей стажёров патологоанатомов / М. Ю. Жандаров, Л. А. Мартемьянова. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 29 с.
2. Крылов, Ю. В. Краткое практическое руководство по патологической анатомии с элементами судебной медицины : для врачей-клиницистов (хирургов, онкологов, терапевтов, акушеров-гинекологов и организаторов здравоохранения) / Ю. В. Крылов, С. В. Малашенко, А. Ю. Крылов. - Изд. 3-е, доп. - Витебск : ВГТУ, 2016. - 346 с. : ил., цв. портр., табл.
3. Нимер, С. Н. Клинические задачи по патологической анатомии=Clinikal cases for pathological anatomy : учеб.-метод. пособие по патологической анатомии для студ. 3 курса фак. по подг. спец. для зарубеж. стран мед. вузов / С. Н. Нимер ; УО "ГомГМУ", Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 53 с. - Утв. и рек. НМС УО "ГомГМУ".
4. Нимер, С. Н. Основы общей патоморфологии=Basis of general pathomorphology : учеб. - метод. пособие по патологической анатомии для студ. 3 курса фак. по подг. спец. для зарубеж. стран мед. вузов / С. Н. Нимер ; УО "ГомГМУ", Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 120 с. : табл. - Утв. и рек. НМС УО "ГомГМУ"
5. Нимер, С.Н. Основы системной патоморфологии = Basic of systemic pathomorphology : учеб. - метод. пособие по патологической анатомии для студ. 3 курса фак. подготовке спец. для зарубеж. стран. мед. вузов. / С. Н. Ни-

мер ; УО "ГомГМУ" ; Каф. патлогической анатомии с курсом судебной медицины. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 165 с.

6. Патоморфология туберкулеза : учеб.-метод. пособие для студ. 3 курса лечеб. и мед.-диагност. фак. мед. вузов, врачей-интернов патологоанатомов / УО"ГомГМУ", Каф. патологической анатомии ; [С.Ю. Турченко [и др.]]. - Гомель : ГомГМУ, 2017. - 29 с.

7. Ситуационные задачи по патологической анатомии : учеб. - метод. пособие для студ. 3 курса лечеб., мед. - диагност. фак. мед. вузов и врачей - стажёров патологоанатомов / Министерство здрав. РБ, УО "ГомГМУ" , ГУ "РНПЦ РМ и ЭЧ», Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины ; авт. : И. Ф. Шалыга, М. Ю, Жандаров, С. Ю. Турченко, Л, А. Мартемьянова. – Гомель : ГомГМУ, 2015. - 66 с.

8. Тестовые задания по патологической анатомии : учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечеб. и мед.-диагност. фак. мед. вузов, врачей-стажеров патологоанатомов / М-во здравоохранения РБ, УО "ГомГМУ", Каф. патологической анатомии ; [Т. В. Козловская [и др.]]. - Гомель : ГомГМУ, 2017. - 84 с.

НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

1. Приказ Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 111 от 01.06.1993 года «О дальнейшем совершенствовании патологоанатомической службы Республики Беларусь»

ЭЛЕКТРОННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ

1. Консультант врача. Электронная медицинская библиотека = Consultant of the doctor. Electronic medical library [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/>. – Дата доступа: 09.05.2017.

2. Консультант студента. Электронная библиотека медицинского вуза = Student consultant. Electronic library of medical high school [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа: 09.05.2017

3. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU = Scientific electronic library eLIBRARY.RU [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/>. – Дата доступа: 09.05.2017.

4. Oxford Medicine Online [Electronic resource] / Oxford University Press. – Access mode: www.oxfordmedicine.com. – Date of access: 09.05.2017.

5. Springer Link [Electronic resource] / Springer International Publishing AG. – Access mode: <https://link.springer.com>. – Date of access: 09.05.2017.