

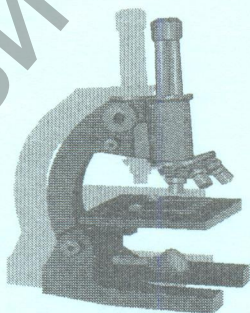
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
«ГОМЕЛЬСКОЕ ОБЛАСТНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ  
ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЕ БЮРО»

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ  
МОРФОЛОГИИ**

Материалы научно-практической конференции  
с международным участием памяти профессора  
Олега Анатольевича Голубева  
(Гомель, 4–5 мая 2010 года)



Гомель  
ГГМУ  
2010

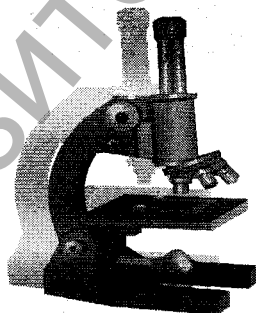
**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
«ГОМЕЛЬСКОЕ ОБЛАСТНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ  
ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЕ БЮРО»**

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ  
МОРФОЛОГИИ**

**Материалы научно-практической конференции  
с международным участием памяти профессора  
Олега Анатольевича Голубева  
(Гомель, 4-5 мая 2010 года)**



**Гомель  
ГГМУ  
2010**

Представлены материалы докладов научно-практической конференции с международным участием памяти профессора Олега Анатольевича Голубева.

Сборник посвящен актуальным вопросам экспериментальной и клинической морфологии.

Предназначен для врачей-патологоанатомов, судебных экспертов, онкологов, инфекционистов, невропатологов, терапевтов и врачей других специальностей, а также студентов медицинских вузов.

**Редакционная коллегия:** **А. Н. Лызиков** — доктор медицинских наук, профессор, ректор; **В. П. Ситников** — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе; **А. Л. Калинин** — д.м.н. доцент декан медико-диагностического факультета; **В. Я. Латышева** — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации и психиатрии; **Е. И. Барановская** — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии; **Э. С. Питкевич** — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии; **Т. М. Шаршакова** — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения; **С. Н. Бордак** — кандидат филологических наук доцент, зав. кафедрой общественно-гуманитарных наук; **В. Н. Боргнивский** — кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой общей гигиены, экологии и радиационной медицины; **З. А. Дундаров** — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней № 2 с курсом детской хирургии; **И.А. Новикова** — доктор медицинских наук доцент, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики; **Т. С. Угольник** — кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой патологической физиологии; **Г. И. Вергейчик** — кандидат медицинских наук, зав. отделом научно-медицинской информации.

**Рецензенты:** доктор медицинских наук, профессор **А. И. Грицук**, кандидат медицинских наук, доцент **Л. А. Мартмянова**, кандидат медицинских наук, доцент **Э. А. Нальров**

УДК 616-091 : 576.3

© Учреждения образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет», 2010

*Голубеву Олегу Анатольевичу  
профессору, учителю, патологоанатому и Человеку посвящается*



С уважением ученик **О. А. Голубева**  
*С. Н. Нимер*



Опухолевые клетки с внутриядерными герпетическими включениями I типа составили  $13,01 \pm 0,28$  в пяти полях зрения, внутриядерные герпетические включения II типа —  $20,03 \pm 0,21$  в пяти полях зрения. В опухолевой ткани рецидивов эндением были обнаружены симпласты  $4,68 \pm 0,51$  в пяти полях зрения.

При сравнении морфологической структуры рецидивов глиобластом, астроцитом, олигодендроглиом и эпендимом, контаминированных вирусом простого герпеса становится понятным, что все эти опухоли рецидивуют на фоне обострения хронического воспаления, так как во всех случаях исследуемых рецидивов нами обнаружена периваскулярная лимфолейкоцитарная инфильтрация.

Корреляционный анализ между количеством вновь образованных сосудов и наличием внутриядерных герпетических включений в рецидивах глиобластом, астроцитом, олигодендроглиом и эпендимом, контаминированных вирусом простого герпеса и количеством внутриядерных герпетических включений I типа в таких опухолях показал, что имеется положительная корреляционная взаимосвязь между количеством включений I типа и количеством вновь образованных сосудов в пересчете на пять полей зрения.

#### Заключение

Рецидивы опухолей нейроэпителиального ряда: глиобластомы, астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, контаминированные вирусом простого герпеса имеют ряд общих морфологических особенностей, таких как: наличие внутриядерных герпетических включений I и II типа, лимфолейкоцитарной периваскулярной инфильтрации, наличие симпластов в опухолевой ткани рецидива.

Рецидивы глиобластомы, астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы характеризуются большим количеством вновь образованных сосудов. Расчет коэффициента корреляции (R) между количеством внутриядерных включений I-го типа и количеством вновь образованных сосудов в рецидивах глиальных опухолей, доказал наличие сильной связи между этими показателями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Achen, M. C. Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4) / M. C. Achen, M. Jeltsch, E. Kukk // Proc Natl Acad Sci USA. — 1998. — № 5. — P. 418–428.
2. Therapy of angiostatin / A. Chiocca [et al.] // Center for Molecular Medicine. — 2003. — № 3. — P. 286–291.
3. AdvHSV-tk Gene Therapy with Intravenous Ganciclovir. Improves Survival in Human Malignant Glioma / I. Art [et al.] // Molecular Therapy. — 2004. — № 5. — P. 181–191.
4. Жукова, Т. В. Особенности рецидивирования глиобластом, контаминированных вирусом простого герпеса. Т. В. Жукова, М. К. Недзьведь // Поленовские чтения. — СПб., 2005. — С. 228.
5. Недзьведь, М. К. Морфологическая характеристика внутриядерных включений в клетках головного мозга при герпетической инфекции у взрослых / М. К. Недзьведь, А. М. Недзьведь // Сб. тез. I съезда Междунар. союза ассоциаций патологоанатомов. — М., 1995. — С. 109.

УДК 616.37:616.523

### ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Зубрицкий М. Г., Недзьведь М. К.

Учреждение здравоохранения  
«Гродненское областное патологоанатомическое бюро»  
г. Гродно, Республика Беларусь

Учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет»  
г. Минск, Республика Беларусь

#### Введение

Вирусы простого герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2) вызывают разнообразные инфекционные заболевания, поражающие слизистые оболочки и кожные покровы, центральную

нервную систему, внутренние органы. Они активно колонизируют клетки крови, эпителия и слизистых оболочек. Герпетическая инфекция оказывает влияние на активность многих ферментов, участвующих в основных процессах клеточного метаболизма. При генерализованной герпетической инфекции возникает выраженный интоксикационный синдром, лейкоцитоз, развитие ДВС-синдрома, формирование синдрома полиорганной недостаточности. Поражение поджелудочной железы проявляется клиникой сахарного диабета либо хронического рецидивирующего панкреатита, вплоть до развития геморрагического панкреонекроза. Имеются публикации о способности вирусов семейства герпеса вызывать эндотелииты, которые протекают с картиной, сходной с васкулитами [1, 2, 3]. Эндотелий секретирует ряд вазоактивных субстанций (эндотелин, простагландин, оксид азота, ангиотензин I), а также факторы свертывающей и противосвертывающей систем крови, благодаря чему регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. В патогенезе и клинике гипергликемии одним из важных аспектов считается нарушение структуры и функции эндотелия. В настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов. Патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции доказана при гипергликемических состояниях [4, 5].

#### Цель

Определить морфологические критерии оценки герпетического поражения сосудов поджелудочной железы при генерализованной герпетической инфекции.

#### Методы

Из поджелудочной железы в 47 наблюдениях первично генерализованной герпетической инфекции (22 мужчины и 25 женщин в возрасте 25–87 лет) для гистологического исследования бралось по 3–4 кусочка, изготавливались срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином. Выявление вируса простого герпеса проводилось путем обнаружения антигенов ВПГ с помощью иммуногистохимического окрашивания с антителами к вирусу простого герпеса I типа (наборы реактивов фирмы Dako). Морфометрическое исследование проводилось на микроскопе «Аxioplan» (ув. 20, ок. 10). В каждом случае подсчитывали количество клеток с внутриядерными герпетическими включениями в эндотелии в 50 полях зрения в разных отделах поджелудочной железы. Взаимосвязь между порядковыми показателями определялась методом непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ), различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Кроме непосредственного цитолитического действия ВПГ на эндотелиоциты, возникает нейроаллергический феномен поражения сосудов. На 2–3 неделе течения заболевания присоединяются периваскулярные круглоклеточные инфильтраты, фибриноидный некроз стенок кровеносных сосудов, тромбоз микроциркуляторного русла. Вне зависимости от гистологической картины в ядрах островковых, ацинарных клеток и эндотелиальных клеток определяются включения I и II типов, феномен «тутовой ягоды». Ядра клеток могут быть округлыми, овальными, с умеренным содержанием хроматина. Иногда встречаются отдельные гигантские клетки выпянутой формы. Инфильтраты периваскулярных муфт состоят, как правило, из лимфоцитов, макрофагов, единичных плазматических клеток и нейтрофилов. При наличии ядер клеток увеличенных размеров, в которых отмечается базофилия и вакуолизация, создается картина ядерного полиморфизма. Существует мнение, что пролиферация сосудов МЦР является вирусиндуцированной [1, 4]. Отмечено, что наблюдаются явления ангиопатии, характеризующиеся структурными изменениями сосудов, проявляющиеся гипертрофией сосудов, варикозным расширением вен, сопровождающихся склеротическими дистрофическими изменениями сосудистых стенок.



В патогенезе и клинике гипергликемии различного генеза (в том числе и герпетического) одним из важных аспектов считается нарушение структуры и функции эндотелия. Положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системе и тканевом кровотоке. Именно эти клетки первыми встречаются с гипергликемией, которая активирует процессы перекисного окисления, угнетающие сосудорасширяющую функцию эндотелия. С другой стороны, дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития инсулинорезистентности и связанных с ней состояний (гипергликемии, дислипидемии). Для того чтобы соединиться со своими рецепторами инсулин должен пересечь эндотелий и попасть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается. В таком случае инсулинорезистентность будет вторичной по отношению к эндотелиопатии. Эндотелиальная дисфункция является первым звеном в развитии инсулинорезистентности. Гипергликемия усугубляет дисфункцию эндотелиальных клеток, вызывая повреждение сосудистой стенки, прежде всего, в ее эндотелиальном слое.

В патогенезе гипергликемии не последнюю роль играют воспалительная реакция. В течение последних лет ведется поиск инфекционных агентов, ответственных за инициацию воспаления. Одним из кандидатов на сегодняшний день является вирус простого герпеса. Вирусы могут размножаться внутри эндотелиальных клеток и макрофагов, вызывая локальное воспаление. При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Кроме того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия. Гистологическая картина напоминает вялотекущий васкулит. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами вируса простого герпеса типа I обнаруживает наличие их в эндотелиоцитах.

Таблица 1 — Морфологические изменения поджелудочной железы при ГГИ (n = 47)

Признак	Степень выраженности признака			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Артериосклероз	n	8	17	5
	%	17,0	36,2	10,6
Тромбоз МЦР	n	24	4	6
	%	51,1	8,5	12,7
Фибриноидный некроз стенок артериол	n	15	17	0
	%	31,9	36,2	0
Фибриноидный некроз стенок венул	n	22	16	0
	%	46,8	34,0	0
Мелкоочаговые кровоизлияния	n	13	12	7
	%	27,7	25,5	14,9
Крупноочаговые кровоизлияния	n	29	6	4
	%	61,7	12,7	8,5
Периваскулярная воспалительная инфильтрация	n	13	18	8
	%	27,7	38,3	17,0

Примечание: 0 баллов — отсутствие признака; 1 балл — слабая выраженность признака; 2 балла — умеренная выраженность признака; 3 — резкая степень выраженности признака.

Тонкая соединительнотканная оболочка может быть повреждена в результате того, что содержащиеся вблизи оболочки макрофаги и тучные клетки вырабатывают протеиназы, которые разрушают защитный интерстициальный матрикс. Нарушение целостности эндотелия приводит к формированию тромба. Выделение тромбоцитами vaso-

активных субстанций может привести к спазму артерии. В результате развивается мелкоочаговые кровоизлияния (при пристеночном тромбозе артерий).

Как видно из таблицы 1, артериосклероз выявлен у 83 % умерших, причем в возрасте старше 49 лет он был в 100 % случаях. В 17 (36,2 %) наблюдениях — он был слабо выражен, в 17 (36,2 %) — умеренно, в 5 (10,6 %) — резко выражен. Тромбоз МЦР имел место в 72,3 % наблюдений. В 4 (8,5 %) случаях он был слабо выражен, в 13 (27,7 %) — умеренно, в 6 (12,7 %) — резко выражен. Фибриноидный некроз стенок артериол был слабо выражен в 17 (36,2 %) наблюдениях, в 15 (31,9 %) случаях — умеренно выражен. Фибриноидный некроз стенок венул отмечен в 25 (53,2 %) случаях, он был слабо выражен в 16 (34 %) наблюдениях, в 9 (19,2 %) случаях — умеренно выражен. Мелкоочаговые кровоизлияния были слабо выражены в 13 (27,7 %) наблюдениях, в 12 (25,5 %) случаях — умеренно выражены, и в 7 случаях (14,9 %) — резко. Крупноочаговые кровоизлияния отмечены в 18 (38,3 %) наблюдениях, они были слабо выражены в 6 (12,7 %) наблюдениях, в 8 (17 %) случаях — умеренно выражены, и в 4 (8,5 %) случаях — резко. Периваскулярные воспалительные изменения обнаружены в 72,3 % наблюдений. В 18 (38,3 %) случаях — признак был слабо выражен, в 8 (17 %) случаях — умеренно, и в 8 (17 %) — резко выражен.

Таблица 2 — Внутрядерные герпетические включения в клетках островков Лангерганса и эндотелиоцитах поджелудочной железы при ГГИ

Внутрядерные герпетические включения	Количество герпетических включений на 100 клеток островка Лангерганса	Количество герпетических включений на 100 эндотелиоцитов
Включения I типа	10,4 ± 4,07	7,78 ± 2,88
Включения II типа	47,6 ± 16,43	25,0 ± 3,33
«Туповые ягоды»	6,1 ± 2,23	3,2 ± 1,15

Примечание: p < 0,01.

Как видно из таблицы 2, 2/3 клеток островка и каждый третий эндотелиоцит поражены вирусом. Внутрядерные герпетические включения встречаются в ядрах эндотелиоцитов в 18 (38,3 %) наблюдениях поражения поджелудочной железы при первично генерализованной герпетической инфекции. В 5 (27,8 %) наблюдениях герпетические внутрядерные включения выявлялись в единичных клетках, умеренно выражен признак был в 4 (22,2 %) случаях, в 9 (50,0 %) наблюдениях — включения определялись в большом количестве.

Проведен корреляционный анализ по Спирмену морфологических изменений в поджелудочной железе при ГГИ. У умерших установлены прямые корреляционные связи между герпетическими включениями в эндотелиоцитах и герпетическими включениями в островковых клетках ( $r_s = 0,445$ ;  $p < 0,001$ ), между герпетическими включениями в экзокринных клетках и герпетическими включениями в эндотелиоцитах ( $r_s = 0,457$ ;  $p < 0,001$ ), герпетическими включениями в эндотелиоцитах и воспалительными изменениями ( $r_s = 0,505$ ;  $p < 0,001$ ), между панкреонекрозом и герпетическими включениями в эндотелиоцитах ( $r_s = 0,578$ ;  $p < 0,001$ ).

#### Заключение

В генезе гипергликемии при первично генерализованной герпетической инфекции несомненную роль играют морфологические изменения в стенках сосудов поджелудочной железы, обусловленных репродукцией вируса простого герпеса в их ядрах. Морфологическим маркером поражения сосудов вирусом простого герпеса является появление внутрядерных герпетических включений в эндотелиоцитах, также отмечается фибриноидный некроз стенок кровеносных сосудов, тромбоз микроциркуляторного русла, кровоизлияния.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алимбарова, Л. М. Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций / Л. М. Алимбарова, М. М. Гараев под ред. Л. М. Алимбаровой. — М.: Медицина, 2004. — 125 с.
2. Архипова, Е. И. Социальная значимость распространения герпеса и ВИЧ-инфекции. Современные подходы к профилактике и лечению / Е. И. Архипова, В. А. Исаков // Материалы научной сессии НИЦ СЗО РАМН: редкол. Е. И. Архипова [и др.] — В. Новгород: Медицина, 2003. — Т. 2. — С. 66–76.
3. Современная терапия герпесвирусных инфекций: рук-во для врачей / В. А. Исаков [и др.]; под общ. ред. В. А. Исакова. — СПб.: ООО «Тактик-Студия», 2004. — 167 с.
4. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / M. T. Johnston [et al.] // *Circulation*. — 1993. — № 88. — P. 2510–2516.
5. Lusher, T. F. Biology of the endothelium / T. F. Lusher, M. Barton // *Clin. Cardiol.* — 1997. — № 10 (suppl 11). — P. 3–10.