

лечения в Москву в клинику Е. М. Тареева, где диагноз дерматомиозита был подтвержден биопсией.

Литературные данные и наши наблюдения, свидетельствующие о трудности диагностики больших коллагенозов, заставляют нас рекомендовать шире знакомить врачей различных специальностей с диагностикой данных заболеваний с целью выработки у них настороженности в отношении коллагенозов. В тех случаях, когда заболевание протекает длительно, с повышением температуры, суставными и кожными проявлениями, стойко высокой РОЭ, изменением белковых фракций крови в сторону увеличения  $\gamma$ -глобулинов, особенно необходимо подумать о той или иной форме коллагеноза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Н. Г., Тареев Е. М. В кн.: Коллагеновые болезни и ревматизм. Медгиз, М., 1962.
2. Нестеров А. И., Сигидин Я. А. Клиника коллагеновых болезней. Медгиз, М., 1961.
3. Тареев Е. М. Коллагенозы. Медицина, М., 1965.
4. Тареев Е. М., Виноградова О. М. Тер. арх., 1964, 10.

УДК 616—002.77—616.432

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОФИЗА ПРИ РЕВМАТИЗМЕ

Г. С. Буравлев

*Кафедра патологической анатомии (зав. — проф. А. Н. Никитова)  
Ижевского медицинского института*

В литературе подробно описаны разнообразные проявления ревматизма в клиническом и морфологическом аспектах. Широкое применение гистохимических методов в последние годы дало возможность глубже изучить прогрессирующую дезорганизацию соединительной ткани в различных органах, являющуюся основой ревматического процесса (А. И. Струков, А. А. Тустановский, Г. В. Орловская, Т. И. Сучкова и др.). Многие исследователи обратили внимание на то обстоятельство, что изменения соединительной ткани, развивающиеся при действии стрептококковых аллергенов, в значительной степени зависят от функционального состояния гипофизарно-адреналовой системы в экспериментальном моделировании ревматизма (В. Б. Розен и соавт., М. И. Ундринцов и соавт., В. И. Астраускас и соавт., Г. Селье). Эти данные подтверждены клиницистами и морфологами, отметившими при ревматизме резкое угнетение коры надпочечников в секрети глюкостероидных гормонов (Я. И. Коц и Г. С. Колосова, З. В. Кочанова, А. Г. Ибрагимова, Г. В. Ордынец, А. З. Давлеткильдеева, В. Г. Назимова, Т. П. Никитина, Биркэ и Плантин, Роскам и Ван-Каувэнберге и др.), а также глубокие морфологические изменения в корковом веществе адреналовых желез (С. К. Лапин, И. И. Миронов, Р. И. Савина, Л. И. Аруин).

Однако работы, посвященные изменениям гипофиза при ревматизме, единичны (И. И. Миронов, Б. И. Монастырская и др.).

В силу этого несомненный интерес представляет тщательное изучение гипофизарно-адреналовой системы при ревматизме с применением современных гистологических и гистохимических методов. В настоящем сообщении, являющемся частью комплексного исследования гипофиза и коры надпочечников при ревматизме, рассматриваются различные изменения в гипофизе.

Гипофизы 50 больных, умерших от ревматизма в возрасте от 8 до 67 лет, мы взвешивали с точностью до 5 мг, фиксировали в нейтральном формалине, центрифугировали в жидкости Карнуа, заливали в целлоидин и парафин. Срезы гипофиза окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, фукселином, альдегидфуксином по методу Хальми — Дыбана, импрегнировали азотнокислым серебром по Тибор — Пап. Ставили также гистохимические реакции с реактивом Шиффа, реакции Фельгена и Браше. В случаях гистохимических реакций применяли контроль с соответствующими реактивами.

Для более точного определения степени активности ревматического процесса тщательному анализу подвергались истории болезни и морфологические изменения в различных отделах сердца. При этом также использовались все необходимые гистологические и гистохимические методики.

На основании клинико-анатомического изучения весь материал был разбит на две группы: I — ревматизм в фазе обострения; II — ревматизм в фазе ремиссии.

В первую группу вошло 35 больных, умерших от ревматизма в возрасте от 8 до 61 года. Клиническая картина у этих больных соответствовала активно текущему ревмокардиту (характерный анамнез, данные осмотра и лабораторные показатели, среди которых наиболее постоянными были лейкоцитоз с нейтрофилезом в периферической крови, ускоренная РОЭ, положительная дифениламиновая проба, наличие С-реактивного протеина и др.). Причиной смерти большинства больных являлась нарастающая сердечная-сосудистая недостаточность. На вскрытии чаще встречались бордавчатый и возвратно-бордавчатый эндокардит митрального клапана, развивающийся преимущественно на фоне сформированного порока. Иногда в процесс вовлекались аортальные и трехстворчатые клапаны.

При гистологическом и гистохимическом исследовании различных отделов сердца найдены четкие признаки дезорганизации соединительной ткани в виде мукоидного набухания, фибриноидных изменений, склероза и гиалиноза. Гранулемы Ашоф — Талалаева обнаружены более чем у 50%. Изредка, главным образом у детей, выявлен также диффузный неспецифический миокардит.

Вес гипофиза в этой группе умерших колебался от 220 до 950 мг (в среднем — 540 мг). Форма гипофиза не отличалась от обычной. Капсула гипофиза была несколько утолщенной. Коллагеновые волокна были набухшими. При окраске пикрофуксином участки интенсивной фуксинофилии сочетались с пикринофилией. Нередко наблюдалась гамма-метахромазия при окрашивании толуидиновым синим и гнездное усиление окраски реактивом Шиффа. В некоторых случаях отмечались и склеротические процессы, выражавшиеся в заметном огрубении и разрастании коллагеновых и аргирофильных волокон. Эластические волокна в капсуле гипофиза были в небольшом количестве. Лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты с небольшой примесью плазматических клеток встречались довольно часто, а у одного больного мы видели в капсуле гипофиза типичную гранулему Ашоф — Талалаева с большим содержанием РНК в крупных клетках с базофильной цитоплазмой.

Морфологические изменения в аденогипофизе были весьма разнообразны и зависели от многих факторов, в частности от длительности и тяжести заболевания, возникающих осложнений и т. д. Когда больные погибали во время короткой, но бурно протекавшей атаки ревматизма, клетки гипофиза располагались преимущественно разобщенно, небольшими ячейками, хорошо ограниченными друг от друга. При этом в передних и центральных отделах (в меньшей степени в задних) выявлялось заметное увеличение базофилов, располагающихся либо гнездно, либо в виде небольших железок. Количество клеток с базофильной цитоплазмой увеличивалось также и в промежуточной доле, где они образовывали железистые структуры. Среди базофилов преобладали крупные клетки с широкой сочной цитоплазмой, окрашивающейся альдегид-фуксином в бледно-сиреневый цвет с зеленоватым оттенком (дельта-базофилы). В их цитоплазме встречались различной величины вакуоли, в ядрах были хорошо видны фигуры митозов. При окраске реактивом Шиффа определялась в различной степени выраженная дегрануляция базофилов со скоплением секрета в просвете железок, причем удавалось четко проследить переходные стадии, свидетельствующие как о начальном, так и о почти полном освобождении клеток от секрета. В некоторых базофилах наблюдалось накопление Шик-положительных гранул, а в просвете железок они еще не обнаруживались. Такие изменения в аденогипофизе удостоверяют повышение его функции (Е. И. Тарakanов, Е. В. Строганова, Б. И. Монастырская, О. А. Уварова, Я. И. Лашене). Интересны и колебания в содержании ДНК и РНК, тем более что по данным Гэсс, Корригэн и Ходак количество РНК является критерием функции клеток гипофиза. В большей части базофилов было установлено значительное содержание ДНК и РНК, и только в полностью дегранулировавшихся и сморщенных клетках реакция становилась намного слабее. Ацидофилы, которые в норме хорошо выражены в задне-боковых отделах аденогипофиза, появлялись и в других местах, располагаясь в виде небольших полей или вместе с другими железистыми элементами формируя ячейки. Количество ДНК и РНК в них также было значительным. Число хромофобных клеток слегка уменьшалось. Некоторые из них увеличивались в размере, в их цитоплазме образовывалась слабо базофильная зернистость и Шик-положительные гранулы, т. е. такие главные клетки становились базофилоподобными. По данным В. В. Алешина, они служат источником формирования базофилов и отличаются особенно большим содержанием РНК. В промежуточной доле констатировано накопление Шик-положительного секрета. Железистые полости были выражены хорошо. Почти во всех случаях мы могли отметить полнокровные капилляры аденогипофиза, а иногда и различной величины кровоизлияния. Прилегающие к этим участкам клетки нередко подвергались атрофии, утрачивали зернистость, иногда некротизировались. В строге гипофиза были явления отека и некоторое огрубение.

При возвратных ревмокардитах, особенно при частых ревматических атаках с тяжелым и длительным течением клетки аденогипофиза, как правило, располагались компактно. Базофилы увеличивались сильнее, присутствуя в большом количестве и в промежуточной доле, откуда они тяжами или отдельными железками внедрялись в заднюю долю. Цитоплазма преобладающего числа базофилов была заметно вакуолизована. Шик-положительные гранулы обнаруживались в скудном количестве. В некоторых случаях при длительном непрерывно рецидивирующем течении ревма-

тзма наблюдалась атрофия всех клеток, полная дегрануляция базофилов, часто их некроз. Такие состояния мы расценивали как глубокую атрофию железы с угнетением ее секреторной функции. Аналогичные данные имеются и в литературе (И. И. Финкель, Е. В. Строганова, Е. И. Тараканов, Б. И. Монастырская, О. А. Уварова). Строма гипофиза в этих случаях подвергалась более заметному огрубению. Аргирофильные волокна выявлялись в виде широкопетлистой сети, иногда в виде отдельных фрагментов. Изредка в аденогипофизе встречались соединительнотканые рубцы и небольшие преимущественно лимфоидные инфильтраты.

В задней доле гипофиза при активно текущем ревмокардите наступала диффузная и очаговая гиперплазия глиозных элементов, огрубение стенок сосудов и стромы. Количество нейросекрета колебалось в широких пределах.

Вторая группа состояла из 15 больных с неактивным ревматизмом, умерших в возрасте от 22 до 67 лет. В клинической картине у этих больных преобладали симптомы сердечно-сосудистой декомпенсации, явившейся причиной смерти 10 больных. Остальные 5 больных умерли от различных интеркуррентных заболеваний. На секции в этой группе умерших были резко выражены хронические поражения клапанного аппарата сердца. При микроскопическом исследовании обнаружены различной величины участки склеротических процессов в эндокарде и миокарде, сочетающиеся с гипертрофией и дистрофией мышечных волокон.

Вес гипофиза в этой группе больных колебался от 430 до 800 мг (в среднем — 590 мг), причем ни в этой группе, ни в предыдущей мы не смогли выявить четкой зависимости между весом гипофиза и возрастом, на что указывали М. Лопец, М. Пицца.

При микроскопическом исследовании определялось резкое утолщение и огрубение капсулы гипофиза, которая во многих местах подвергалась гиалинозу. Сосуды капсулы были также со склерозированными стенками.

У больных, погибших при явлениях длительной и стойкой декомпенсации, в аденогипофизе наблюдалось преимущественно компактное расположение клеток. Базофилы выявлялись в значительном количестве не только в различных отделах аденогипофиза, но и в нейрогипофизе. Среди них преобладали клетки небольших размеров, с низким содержанием Шик-положительных гранул, ДНК и РНК. Изредка встречались гипертрофированные формы с признаками повышения их секреторной функции. Среди ацидофилов и хромофобов также превалировали атрофичные формы. В промежуточной доле железистые полости были весьма крупными.

Аргирофильная строма гипофиза у умерших этой группы была резко огрубевшей. Почти у всех найдены множественные поля склероза. Располагающиеся среди соединительнотканых тяжелой единичные эпителиальные клетки аденогипофиза были атрофичны. Нередко в строме передней доли гипофиза имелась весьма интенсивная, преимущественно лимфоидная инфильтрация. Аналогичные склеротические процессы в аденогипофизе Ю. И. Микляев и С. А. Степанов наблюдали при гипертонической болезни и атеросклерозе, а Лопец и Пицца полагают, что их выраженность зависит и от возраста.

В задней доле гипофиза определялись выраженные склеротические и дистрофические изменения глиозных клеток. Нейросекрет, как правило, выявлялся в незначительном количестве.

У больных ревматизмом, погибших от присоединившихся острых осложнений (пневмония, перитонит и др.), в гипофизе на фоне склеротических и атрофических процессов обнаруживалась гипертрофия и гиперплазия базофильных клеток, некоторое увеличение ацидофилов и хромофобов. Гистохимические данные свидетельствовали о повышении функции аденогипофиза.

Таким образом, у больных, умерших от ревматизма в так называемом «холодном периоде», в гипофизе преобладали признаки хронической атрофии с угнетением его секреторной функции, на фоне чего заметны некоторые компенсаторные проявления, главным образом в виде очаговой гиперплазии базофилов и их внедрения в нейрогипофиз.

У 14 больных для лечения применялись стероидные гормоны. В случаях, когда гормональные препараты назначались за 3—6 месяцев до смерти в небольших дозах (200—300 мг преднизолона), мы не смогли отметить какие-либо характерные сдвиги в структуре гипофиза, так как небольшие дозы, по данным Шустер и Вильямс, не угнетают гипофизарно-адреналовую систему. Большая же часть больных погибла в период лечения. При этом в гипофизе наблюдалось некоторое увеличение количества ацидофилов и уменьшение базофилов. Последние становились мелкими, ДНК и РНК выявлялись в них в незначительном количестве, Шик-положительные гранулы исчезали. Наши данные согласуются с результатами экспериментов О. А. Уваровой, В. В. Некачалова, Коэтзи и Уэллс, Коста. Е. В. Строганова сообщает, что применение АКГГ и кортизона у животных вызывает в гипофизе появление большого количества ацидофилов и базофилов в состоянии активной секреторной деятельности, а иногда преобладание ацидофилов и уменьшение базофилов. При применении больших доз преднизолона (в пределах 500—700 мг) в гипофизе отмечалось увеличение количества бета-базофилов, которые нередко подвергались гиалинозу. Аналогичные данные имеются и в литературе (Б. П. Угрюмов, Езрин и соавт., Беннэ). У девочки 12 лет с рецидивирующим ревмокардитом, принявшей в течение месяца около 400 ЕД АКГГ,

гипофиз весил 250 мг (вес нормального гипофиза в этом возрасте, по данным В. И. Пузик, превышает 330 мг), цитоплазма базофилов была сильно вакуолизирована, ШИК-положительные гранулы отсутствовали.

Таким образом, лечение больных ревматизмом гормональными препаратами вызывает в гипофизе определенные гистологические и гистохимические изменения, которые не всегда бывают однотипными. Это можно в какой-то степени объяснить тем, что лечение преднизолоном и АКТГ проводилось по поводу заболевания ревматизмом, который сам по себе вызывает глубокие нарушения структуры гипофиза.

## ВЫВОДЫ

1. При ревматизме наряду с поражением сердца наблюдаются также выраженные изменения со стороны гипофиза, зависящие как от самого заболевания, так и от возникающих осложнений.

2. В случаях, когда больные погибали во время коротких, но бурных ревматических атак, в гипофизе преобладали признаки повышения его функций, а при длительном и особенно непрерывно рецидивирующем течении заболевания гистологические и гистохимические изменения свидетельствовали о глубоком угнетении секреции аденогипофиза.

3. При хронических формах ревматизма в гипофизе чаще определяется склеротическая атрофия железистых элементов, на фоне чего обнаруживаются и некоторые компенсаторные процессы.

4. Применяемые с терапевтическими целями стероидные гормоны вызывают в гипофизе определенные сдвиги, что необходимо учитывать при лечении больных ревматизмом этими препаратами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алешин В. В. В кн.: Современные вопросы эндокринологии. Вып. 1, Медгиз, М., 1960.
2. Аруин Л. И. Арх. патол., 1964, 11.—3. Астрадаускас В. И., Мишкините Г. А., Свичулис А. К., Краснодомскене А. И., Лятукеке Е. В., Ордынец Г. В. Тр. ин-та экспериментальной медицины АН Лит. ССР, том 7. Ревматизм, 2. Вильнюс, 1961.—4. Давлеткильдеева А. З. Тр. Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина, том 14, Казань, 1959.—5. Ибрагимова А. Г. Казанский мед. ж., 1963, 4.—6. Коларов С. Ревматизм в детском возрасте. София, 1964.—7. Коц Я. И. и Колосова Г. С. Тр. госпитальной терап. клиники Оренбургского мед. ин-та. Вопросы ревматизма и кортикостероидной терапии. Оренбург, 1964.—8. Лапин С. К. В кн.: Гистохимия в патологической анатомии. Медицина, М., 1964.—9. Лашене Я. И. Probl. эндокрин. и гормонотерапии, 1963, 2.—10. Микляев Ю. И. Врач. дело, 1963, 10.—11. Мионов И. И. Научн. тр. Рязанского мед. ин-та, т. 14. Вопросы патогенеза и клиники ревматизма. Рязань, 1963.—12. Монастырская Б. И. В кн.: Возрастная и функциональная морфология эндокринной системы. Медицина, Л., 1964.—13. Назимова В. Г. Мат. научн. конф. по проблеме «Ревматизм». Саратов, 1963.—14. Незлин В. Е. Патология и клиника ревматизма. Медгиз, М.—Л., 1940.—15. Некачалов В. В. Тр. Ленинградского научн. о-ва патологоанатомов. Вып. 5, 1964.—16. Нестеров А. И. и Сигидин Я. А. Клиника коллагеновых болезней. Медгиз, М., 1961.—17. Орловская Г. В. Архив пат., 1958, 10; Вопр. ревмат., 1964, 3.—18. Розен В. Б., Мягкая Г. Л., Рассохина И. И., Орловская Г. В., Тустановский А. А., Ундрцов М. И. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1963, 6.—19. Савина Р. И. Тр. Таджикского мед. ин-та, том 57, вып. 2. Душанбе, 1962.—20. Строганова Е. В. Probl. эндокринологии и гормонотерапии, 1960, 1.—21. Струков А. И., Бегларян А. Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. Медгиз, М., 1963.—22. Струков А. И. Арх. патол., 1961, 7.—23. Сучкова Т. И. В кн.: Гистохимия в патологической анатомии. Медицина, М., 1964.—24. Талалаев В. Т. Острый ревматизм. Медгиз, М., 1932.—25. Тараканов Е. И. Арх. анат., гистол. и эмбриол., 1960, 11.—26. Тустановский А. А., Орловская Г. В. Вопр. ревмат., 1961, 1.—27. Угрюмов Б. П. Руководство по патологической анатомии, том I, Медгиз, М., 1963.—28. Ундрцов М. И., Розен В. Б., Чернин Л. С. Вопр. ревм., 1964, 1.—29. Финкель И. И. Probl. эндокринологии и гормонотерапии, 1963, 1.—30. Юренин П. Н. Ревматический кардит. Медицина, М., 1964.