

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ СИНДРОМЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ГРИППА А/Н1N1 В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

¹Кафедра патологической анатомии;

²кафедра патологической физиологии

ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия Росздрава»,
Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, тел. (3022) 321859. E-mail: lenap75@mail.ru

Исследованы патоморфологические изменения внутренних органов 57 умерших от эпидемического гриппа А/Н1N1 в Забайкальском крае. Показано, что большинство умерших – лица от 18 до 45 лет. У всех погибших обнаружены патоморфологические признаки геморрагическо-некротического трахеобронхита и острого диффузного повреждения легких, что подтверждает тропность вируса гриппа А/Н1N1 к клеткам как верхних, так и нижних дыхательных путей. В 24,5% случаев к вирусной пневмонии присоединялась бактериальная коинфекция, основным возбудителем которой был *Staphylococcus aureus*. Изменения в других органах носили неспецифический характер и были обусловлены развитием системной воспалительной реакции, инфекционно-токсического шока и ДВС-синдрома.

Ключевые слова: грипп А/Н1N1, патологическая анатомия, острое диффузное повреждение легких.

N. N. CHARTORIZHSKAYA¹, A. V. SEPP¹, E. V. PRUTKINA²

PATHOLOGIC ANATOMY OF THE INNER ORGANS CHANGES IN THE ACUTE DIFFUSE LUNG DAMAGE ASSOCIATED WITH FLU A/H1N1 IN ZABAICAL REGION

¹Pathologic anatomy department;

²pathologic physiology department of Chita state medical academy,
Russia, 672090, Chita, Gor'kogo, 39a, tel. (3022) 321859. E-mail: lenap75@mail.ru

Pathomorphological changes of the inner organs of 57 deceased from epidemic Flu A/H1N1 in Zabaikal region were investigated. The majority of the deceased were from 18 to 45 years of age. Pathomorphological sings of hemorrhagic necrotic tracheobronchitis and acute diffuse lung damage were found in all the deceased. It confirms the tropism of A/H1N1 virus to the cells of both upper and lower respiratory tract. In 24,5% cases viral pneumonia was accompanied by bacterial co-infection, caused by *Staphylococcus aureus*. Changes in other organs had non-specific character and were due to the development of the systemic inflammatory reaction, infections toxic shock and disseminated intravascular coagulation.

Key words: flu A/H1N1, pathological anatomy, acute diffuse lung damage.

Эпидемическая ситуация по заболеваемости гриппом А/Н1N1 и острыми респираторными вирусными инфекциями, сложившаяся в Забайкальском крае осенью 2009 года, была расценена Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека как тяжелая (третья) степень развития пандемии [1]. За период эпидемии переболело 11,5% от совокупного населения края. Заболевания высокопатогенным гриппом протекали преимущественно в среднетяжелой форме (66,3%), удельный вес тяжелых форм составил 23,3%. В крае было зарегистрировано 57 летальных исходов от гриппа А/Н1N1, подтвержденного лабораторно, при этом показатель летальности составил 6,8% [3].

Во время эпидемии подавляющее большинство пациентов стационаров края составили больные пневмониями. Заболевание имело свои отличительные характеристики: большой процент тотального либо субтотального поражения легких, а также необычно частое развитие явлений синдрома острого повреждения легких (СОПЛ) и его наиболее тяжелой формы – острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Целью настоящего исследования явилось изучение патоморфологических изменений внутренних органов умерших от эпидемического гриппа А/Н1N1 в Забайкальском крае.

Методика исследования

В исследование были включены 57 умерших, среди которых было 19 мужчин в возрасте от 20 до 70 лет и 38 женщин в возрасте от 18 до 71 года (соотношение 1:2). Диагноз пандемического гриппа А/Н1N1 у большинства из них был верифицирован прижизненно: путем обнаружения вируса в назофарингиальных мазках (методом полимеразной цепной реакции – ПЦР) либо в случае нарастания в сыворотке крови титра антител к антигенам вируса (определялось реакцией непрямой гемагглютинации) в лабораториях г. Читы. У всех больных диагноз был подтвержден посмертно путем обнаружения в секционных образцах тканей антигенов вируса методом ПЦР в лабораториях ФГУ «Центр Госсанэпиднадзора по Забайкальскому краю» г. Читы и ФГУП «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора» г. Новосибирска.

Были проанализированы протоколы патолого-анатомических исследований и патолого-анатомические диагнозы всех аутопсий, учитывалось наличие сочетанной, фоновой и сопутствующей патологии. Во всех наблюдениях были оценены макро- и микроскопические изменения во внутренних органах: легких, головном мозге, сердце, почках и надпочечниках. Для гистологического исследования производился забор фрагментов органов, материал фиксировался в 10%-ном нейтральном формалине, затем заливался в парафин. Гистологическое исследование проводилось на парафиновых срезах с окраской гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, по Грам-Вейгерту. Во всех случаях выполнялось постмортальное бактериологическое исследование легких с целью идентификации этиологического фактора бактериальной пневмонии.

Результаты исследования

Смерть больных наступала в разные сроки госпитализации, но большинство погибло после 7-го дня болезни (41 случай, что составило 72%). Досуточная летальность отмечена в 10 наблюдениях (17,5%), смерть при транспортировке и на дому – в 2 случаях (3,5%). Во время эпидемии гриппа умирали в основном лица в возрасте от 18 до 45 лет – 38 человек, что составило 67% от общего числа умерших.

В органах дыхания нами обнаружены следующие изменения. Макроскопически у всех умерших наблюдались отек и гиперемия глотки, слизистая которой была синюшно-багровая, особенно в области дужек и гортаноглотки; также наблюдался отек гортани. На слизистой регистрировались множественные мелкоточечные очаговые и сливные кровоизлияния, придающие ей «пылающий» вид. В трахее и крупных бронхах были отмечены изменения, характерные для геморрагического трахеобронхита (рис. 1). В просвете трахеи в большинстве случаев обнаруживалось

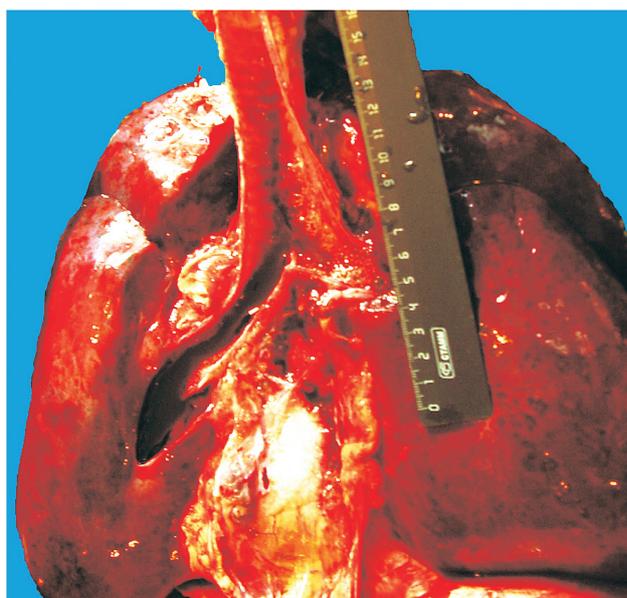


Рис. 1. Макропрепарат органов дыхания (6-е сут. заболевания): геморрагический трахеобронхит; полнокровные, отечные легкие «пестрого» вида

умеренное количество слизи желтовато-красного цвета и мелкопенистой красновато-розовой жидкости; в просвете крупных бронхов – вязкая слизь.

У всех умерших легкие были резко увеличены в размерах, тяжелые, синюшно-красного цвета с цианотичным оттенком, на их поверхности были видны отпечатки ребер. У погибших на 6-е сутки и позднее ткань легких приобретала «пестрый» вид за счет множественных очаговых кровоизлияний под плеврой (рис. 1).

Почти на всем протяжении легочная паренхима имела «резиновую» консистенцию, ее плотность была большей в прикорневых отделах, а в передних отделах она была тестоватая, сохраняла отпечатки пальцев при надавливании. При разрезе с поверхности легкого стекало большое количество темной геморрагической жидкости. На разрезах паренхима была пестрая, неравномерного кровенаполнения. Отмечались пневмонические фокусы: очаги светло-серого, серо-красного цветов с зернистой поверхностью, которые несколько выбухали над линией среза окружающей ткани. Отмечалась межлунговая эмфизема.

При гистологическом исследовании легких во всех наблюдениях были выявлены различной степени выраженности следующие изменения. В 100% случаев выявлялись резко выраженные признаки циркуляторных нарушений. В сосудах микроциркуляторного русла встречались все варианты тромбов, но значительно чаще наблюдались агрегация, сладж и агглютинация форменных элементов крови. Максимально был выражен интерстициальный компонент отека легочной паренхимы, также отмечался диффузный, но неравномерно выраженный альвеолярный отек (рис. 2).

В просветах мелких бронхов и бронхиол помимо комплекса воспалительных изменений отмечалась трансформация покровного эпителия: клетки мерцательного эпителия «облысевшие», оплывшей формы, с наложениями фибриновых пленок, слизи, с эритроцитарно-лейкоцитарной примесью (рис. 3). Поражение альвеолярного эпителия носило субтотальный или тотальный характер: наблюдались его повреждение, очаговая пролиферация альвеолоцитов II типа (увеличение их в размерах с относительным уплощением, нередко фигурами митозов), инфильтрация стенок альвеол клетками воспалительного ряда, а также многочисленные участки разрушения перегородок с формированием гемодинамических ателектазов. Зачастую в просвете альвеол отмечались гиалиновые мембраны, обнаруживались интраальвеолярные кровоизлияния и отечная жидкость (рис. 4).

Необходимо отметить, что все перечисленные изменения носили гетерогенный, но фазный характер. На ранних стадиях (с 3–9-х суток, в ряде случаев до 16-х суток) имела место экссудативная фаза диффузного альвеолярного повреждения (ДАП). В более поздний период (чаще на 9–11-е сутки) преобладала продуктивная фаза: наряду с явлениями организации в альвеолах и бронхиолах наблюдалась плоскоклеточная метаплазия альвеолярного и бронхиального эпителия, а в случаях присоединения вторичной инфекции – очаги пневмонии с абсцедированием и процессы фиброза (рис. 5).

Присоединение бактериальной пневмонии в подавляющем числе случаев отмечалось уже на 5–6-е сутки заболевания. При этом она носила гнойно-геморрагический характер. Нередко в процесс вовлекалась и плевра, что проявлялось серозным или фибринозным плевритом с выраженным геморрагическим компонентом.

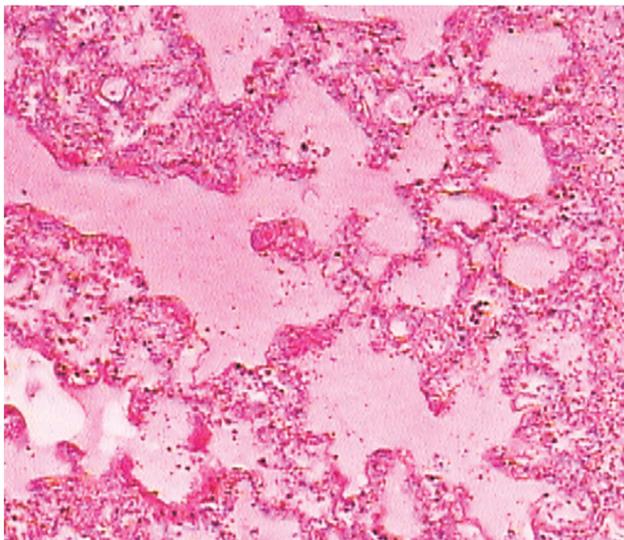


Рис. 2. Микрофото паренхимы легких (3-и сут. заболевания) – экссудативная фаза ДАП: диффузный внутриальвеолярный отек, полимеризация фибрина. Окраска гематоксилином и эозином, x100

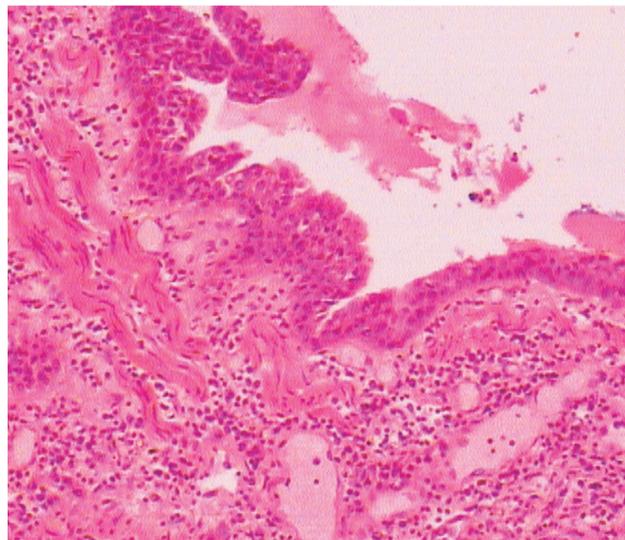


Рис. 3. Микрофото паренхимы легких (6-е сут. заболевания) – финал экссудативной фазы ДАП: разрешение от диффузного внутриальвеолярного отека, плоскоклеточная метаплазия эпителия терминальной бронхиолы, накопление лимфоцитарно-плазматитарно-макрофагальных инфильтратов в интерстиции. Окраска гематоксилином и эозином, x200

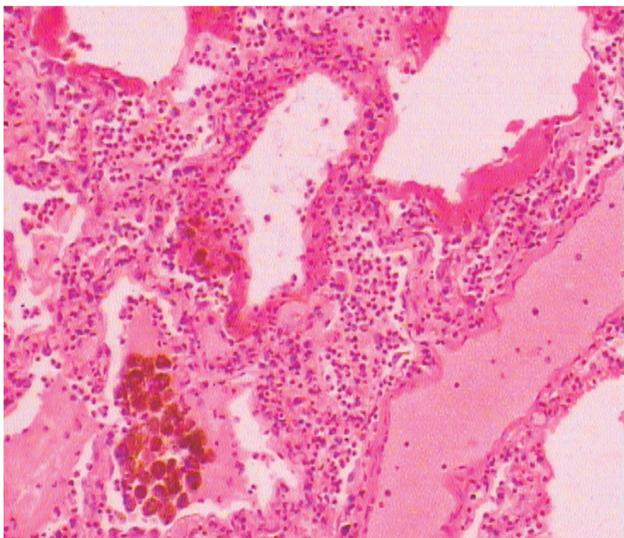


Рис. 4. Микрофото паренхимы легких (6-е сут. заболевания) – финал экссудативной (острой) фазы ДАП – разрешение от диффузного внутриальвеолярного отека, формирование гиалиновых мембран и накопление лимфоцитарно-плазматитарно-макрофагальных инфильтратов в интерстиции. Окраска гематоксилином и эозином, x200

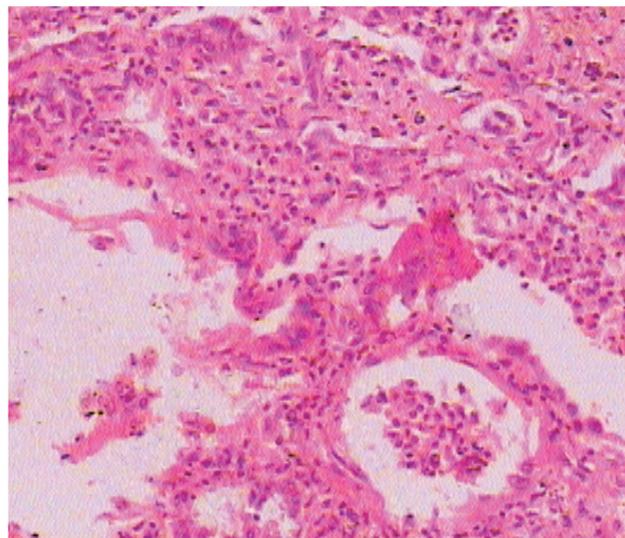


Рис. 5. Паренхима легких (10-е сут. заболевания) – начало пролиферативной (поздней) фазы ДАП: пролиферация фибробластов преимущественно в интерстиции, фагоцитоз и лизис гиалиновых мембран альвеолярными макрофагами. Окраска гематоксилином и эозином, x200

Альвеолы фрагментов, взятых из пневмонических фокусов, в просвете содержали гнойно-фибринозный или фибринозно-гнойно-геморрагический экссудат, ме-

жалвеолярные перегородки были инфильтрированы лейкоцитами, отмечались гнойное расплавление части из них и формирование множества фокусов микроаб-

сцедирования с накоплением лейкоцитарно-ядерного детрита. Пневмония с поражением нескольких долей легких встречалась в 50%, нижних долей – в 25%, тотальное поражение обоих легких – в 4% случаев.

В ходе посмертных микробиологических исследований легких в 7 случаях был выявлен *Staphylococcus aureus* (50% от общего числа вирусно-бактериальных пневмоний), в 1 случае – *Streptococcus pneumoniae*, в 2 наблюдениях – *Candida albicans*, также регистрировались миксты: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus* и *Candida albicans* – 1 случай; *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Candida albicans* – 3 случая. Таким образом, вирусная пневмония была выявлена у 43 человек (75%), вирусно-бактериальная – в 14 наблюдениях (24,5%).

При макроскопическом исследовании масса головного мозга соответствовала возрастной норме в 35% случаев, в 65% превышала таковую в среднем на 250 граммов, а его оболочки и паренхима несли признаки выраженного отека в 100% случаев. Артерии и вены мозговых оболочек, а также интроорганного отдела церебрального бассейна характеризовались выраженной дистонией. Многие сосуды на поперечном разрезе имели неправильную форму, в части из них (в 25%) отмечалось плазматическое пропитывание стенки. Эритроциты в сосудах представлялись увеличенными в размере, плотно прилежали друг к другу. В отдельных наблюдениях создавалось впечатление, что просвет артерий и вен заполнен бледно-розовой пенистой жидкостью. В части сосудов артериального и венозного типов выявлялись тромбы. В большинстве наблюдений в ткани мозга обнаруживались кровоизлияния петехиального и мелкоочагового характера. Среди свежих кровоизлияний встречались и «старые», окруженные валом демаркации.

При микроскопическом исследовании изменения нервных клеток носили мозаичный характер: отмечались признаки гидропической дистрофии невроцитов, процессы вакуолизации, гиперхроматоз и укрупнение ядер; причем отмечалась их неравномерная окраска, нередко матовый вид, хроматин в части клеток располагался крупными глыбками, часть нервных клеток подвергалась сморщиванию. Обнаруживались погибшие нейроны, вокруг которых находились фагоцитирующие их макрофаги. Аналогичные, но значительно менее выраженные изменения обнаруживались в клетках глии.

Повреждения сердца, как правило, были представлены расстройствами кровообращения в виде субэпикардиальных кровоизлияний, выраженность которых в значительной мере зависела от перенесенных реанимационных мероприятий (массажа сердца). В случаях развития вторичного миокардита (10 наблюдений, 17,5%) масса сердца и его размеры в целом, а также отдельных камер были увеличены, полости желудочков дилатированы с расширением фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов. Последний признак являлся основным и характерным. Миокард был дряблый, на разрезе тусклый, набухший, «вареного» вида, серовато- или желтовато-коричневый. При микроскопии выявлялись лейкоциты и микротромбы (преимущественно фибриновые) во всех отделах миокарда, а также кровоизлияния, локализующиеся субэндокардиально. Кроме того, в миокарде отмечались такие неспецифические признаки, как контрактурные повреждения

и глыбчатый распад миофибрилл. Следует отметить: морфологически не отмечалось ярких признаков собственно «миокардита», что, возможно, связано с ранней смертью больных в связи с молниеносным развитием инфекции.

Макроскопически почки, как правило, были увеличены в размерах до 450–510 г, капсула напряжена. Мозговое вещество темно-красного цвета, корковое вещество бледное («шоковые» почки). Поражение почек в части наблюдений было в виде преренальной формы острой почечной недостаточности, характеризующейся гипоперфузией и ишемией коры с тубулярными некрозами, а также ренальной формы острой почечной недостаточности, клинико-морфологическим проявлением которой служил интерстициальный нефрит.

В корковом слое надпочечников умерших отмечалось некоторое утолщение коры с уменьшением в ней липидов, встречались очаговая дисконфлексация и кровоизлияния в кору. Мозговой слой был резко полнокровен, иногда с очагами кровоизлияний.

Обсуждение

Возрастной состав умерших от эпидемического гриппа А/Н1N1 в Забайкалье был в среднем таким же, как в других регионах России и за рубежом: прежде всего это люди трудоспособного возраста, от 18 до 45 лет [4, 8, 9, 10]. Во всех наблюдениях были выявлены разной степени выраженности патоморфологические маркеры острого диффузного альвеолярного повреждения или ОРДС взрослых [2], что также совпадает с данными других авторов [4, 9, 10]. Развитие в большинстве наблюдений острого повреждения легких при гриппе А/Н1N1 делает эту инфекцию схожей с «птичьим» гриппом А/Н5N1 и отличает их от обычного сезонного гриппа [6, 7, 10]. Однако столь частое поражение воздухоносных путей по типу геморрагически-некротического трахеобронхита, которое наблюдалось во время эпидемии гриппа А/Н1N1 во всех странах (Забайкальский край не стал исключением), ранее считалось характерным признаком фатальных случаев сезонного гриппа [6, 10].

Сочетанное поражение трахеобронхиального дерева и альвеол (т. е. верхних и нижних дыхательных путей), наблюдаемое при гриппе А/Н1N1, можно объяснить особенностями нового вируса. Исследования с использованием специфических противовирусных антител и электронной микроскопии показали, что антигены вируса в подавляющем большинстве случаев определялись в клетках дыхательной системы. Нуклеопротеины вируса были обнаружены в ядрах и цитоплазме эпителиальных клеток, подслизистых железах воздухоносных путей, а также в пневмоцитах. Кроме этого вирусные антигены были идентифицированы в гиалиновых мембранах, в редких случаях – в эндотелиальных клетках легочных капилляров. Было показано, что основной мишенью вируса А/Н1N1 являются пневмоциты, преимущественно II типа, и реже макрофаги. Внеклеточные вирусные частицы локализовались в альвеолярном пространстве. В клетках других органов и тканей вирусные антигены не обнаруживались [10].

Как известно, альвеолоциты II типа синтезируют сурфактант и играют наиболее важную роль в регенерации ткани легкого при повреждении. Прямое цитопатическое действие вируса гриппа А/Н1N1 на эти клетки индуцирует СОПЛ, что объясняет столь частое его развитие. Отсутствие антигенов гриппа А/Н1N1 в клетках

других органов опровергает версию их повреждения непосредственно вирусом. Механизм изменений в них, которые регистрировались и в нашем, и в других исследованиях [4, 5, 8, 10], по-видимому, можно объяснить следующим образом.

Считается, что ключевым механизмом развития вторичного СОПЛ и ОРДС «внелегочной» этиологии (например, при шоках, ожогах, тяжелой травме, сепсисе) являются системный воспалительный ответ и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС) [2]. Развитие тяжелой вирусной пневмонии при гриппе А/Н1N1 с СОПЛ, на наш взгляд, меняет последовательность событий: повреждение легких инициирует синтез медиаторов воспаления, которые способны активировать систему свертывания крови путем воздействия как на эндотелий, так и на тромбоциты и, безусловно, запускать внешний путь активации коагуляционного гемостаза.

Одновременно возникает недостаточность в системе антикоагулянтов и механизмах дезагрегации тромбоцитов. В итоге развивается повсеместное сладжеобразование, разворачивается ДВС-синдром, которые, в свою очередь, приводят к кризису микроциркуляции в остальных органах и тканях. Попадание сладжей в венозную систему при восстановлении кровообращения приводит к эмболизации микрососудов легких, что замыкает порочный круг.

В нашем исследовании обращает на себя внимание более частое развитие бактериальной коинфекции на фоне вирусной пневмонии (в 24,5% случаев) по сравнению с данными аутопсий в Москве и Московской области (единичные случаи) [4]. При этом количество вторичных бактериальных пневмоний в Забайкальском крае было в среднем такое же, как при развитии аналогичной эпидемии в Мексике и США: в этих странах присоединение бактериальной, преимущественно коковой, инфекции описывается в 26–30% наблюдений, причем мы также обнаружили более частое инфицирование *Staphylococcus aureus* [9, 10]. При пандемии гриппа А/Н2N2 в 1958 году вторичную бактериальную пневмонию считали самым частым осложнением: она регистрировалась более чем в 75% летальных исходов [10]. Можно предположить, что такое изменение характера осложнений связано с тем, что больные согласно

принятым стандартам лечения уже на ранних этапах развития заболевания получали современные антибиотики широкого спектра действия. Возможно также, что это свойство вируса А/Н1N1, вызывающего инфекционно-токсический шок и смерть пациентов уже на ранних этапах заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об усилении мероприятий в группах риска в период пандемического распространения гриппа // Письмо Роспотребнадзора от 01.11.2009 № 01/16326-9-23.
2. Острый респираторный дистресс-синдром: Практическое руководство / Под ред. Б. Р. Гельфанда, В. Л. Кассиля. – М.: Литтера, 2007. – 232 с.
3. Родина Н. Н., Скрипченко Е. М., Дорожкова А. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А (H1N1)/09 // Итоги эпидемии гриппа А/Н1N1: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с межд. участ., Чита, 26–27 окт. 2010 г. – Чита: ЧГМА, 2010. – С. 165–167.
4. Чучалин А. Г., Черняев А. Л., Заиратьянц О. В. и др. Патологическая анатомия легких при гриппе А (H1N1), по данным аутопсий // Пульмонология. – 2010. – № 1. – С. 5–11.
5. Gill James R., Sheng Zong-Mei, Ely S. F. et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections // Arch. pathol. lab. med. – 2010. – Vol. 134. – P. 235–243.
6. Guarner J., Shieh W. J., Dawson J. et al. Immunohistochemical and in situ hybridization studies of influenza A virus infection in human lungs // Am. j. clin. pathol. – 2000. – Vol. 114. – P. 227–233.
7. Korteweg C., Gu J. Pathology, molecular biology, and pathogenesis of avian influenza A (H5N1) infection in humans // Am. j. pathol. – 2008 – Vol. 172. – P. 1155–1170.
8. Lee E. H., Wu C., Lee E. U. et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city // Emerging infections. – 2010. – № 50 (I June). – P. 1498–1504.
9. Perez-Padilla R., de la Rosa-Zamboni D., Ponce de Leon S. et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico // N. engl. j. med. – 2009. – Vol. 361. – P. 680–689.
10. Shieh Wun-Ju, Blau M. D., Denison A. M. et al. 2009 pandemic H1N1 influenza. Pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States // Amer. j. of pathology. – 2010. – Vol. 177. – P. 166–175.

Поступила 25.10.2010

Е. В. ЯКОВЛЕВА

ВЛИЯНИЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ НА АГРЕГАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Кафедра факультетской терапии Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: jakovleva_e@mail.ru

Проведен анализ особенностей нарушения агрегационных свойств тромбоцитов у больных ревматоидным артритом (РА) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) на фоне многокомпонентной (комбинированной антигипертензивной и противовоспалительной) терапии. Полученные нами результаты обосновывают рациональность применения комбинации «амлодипин и индапамид» для пациентов с данной сочетанной патологией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, агрегация тромбоцитов, лечение.