

УДК 616.98:578.833.29]-06:616.61-008.6]-092(571.6)

Л.М. Сомова¹, Р.А. Слонова¹, В.А. Фигурнов², Н.А. Марунич², Н.Г. Плехова¹, А.В. Гаврилов², Е.И. Дробот¹,
Е.В. Фигурнова²

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток), ² Амурская государственная медицинская академия (г. Благовещенск)

ПАТОМОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ РЕГИОНЕ

Ключевые слова: хантавирус, цитоллиз, микроциркуляция, патоморфогенез.

На основании анализа летальных случаев геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), наблюдавшихся в Приморском крае и Амурской области, определены особенности патологического процесса при этой инфекции в Дальневосточном регионе. Показано, что основной патогенетической сущностью ГЛПС является системное поражение сосудов микроциркуляторного русла, обусловленное вазотропностью и выраженными токсическими свойствами хантавируса в период вирусемии. При этом хантавирус оказывает прямое цитолитическое действие на эндотелиальные клетки. Отмечено, что деструктивно-некротические изменения в органах-мишенях (особенно в почках и легких) носят не только вторичный характер вследствие выраженных гемодинамических расстройств, но также связаны с прямым действием вируса. Особенностью патоморфологии ГЛПС является минимальная выраженность свойственной типичному воспалению клеточной реакции в тканях, что обусловлено развивающимся при этой инфекции дисбалансом провоспалительных цитокинов.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) как основная форма проявления хантавирусной инфекции в Российской Федерации остается стабильно значимой в инфекционной патологии дальневосточного региона. За последнее десятилетие в Приморском крае тяжелые и осложненные формы ГЛПС в 31,1% случаев были связаны с вирусами *Hantaan* (геновариант *Far East*) и *Amur*, при которых показатель летальности колебался от 1,2 до 7,8% [1]. В 76,2% случаев летальные исходы заболеваний, ассоциированных с этими хантавирусами, наступали в период кульминации инфекционного процесса — на 8–12-й день болезни [5]. Как отмечают авторы, непосредственными причинами смерти явились синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), профузные желудочно-кишечные кровотечения, острая почечная недостаточность и уремия, острый респираторный дистресс-синдром и/или пневмония.

Хотя патоморфологическая картина, свойственная дальневосточному варианту ГЛПС, детально охарактеризована [6], остается целый ряд недостаточно осмысленных аспектов патологического процесса, понимание которых чрезвычайно важно для диагностики и усовершенствования патогенетической терапии этой болезни. В первую очередь это касается механизма системного поражения сосудов микроциркуляторного русла, что лежит в основе развития характерной органопатологии при ГЛПС. По мнению Т.А. Башкирева и Ю.С. Забусовой (1980), первичным звеном патоморфогенеза ГЛПС является

генерализованный иммунокомплексный васкулит, протекающий с признаками гиперчувствительности немедленного типа, который приводит к резкому повышению проницаемости сосудов и развитию серозно-геморрагического воспаления в тканях и органах [6]. Эта точка зрения имеет наибольшее число сторонников, при этом иммунопатологические механизмы рассматриваются как следствие вазотропного действия вируса в тесной связи с патогенным действием иммунных комплексов.

Полученные в последние годы данные по иммунопатогенезу ГЛПС [1] и хантавирусного легочного синдрома, вызываемого вирусом *Sin Nombre* и регистрируемого в США, свидетельствуют о развитии цитокиноопосредованных повреждений при хантавирусной инфекции [8, 12, 14].

Нами проанализирован аутопсийный материал от 12 больных ГЛПС в возрасте от 21 до 51 года, погибших в Приморском крае и Амурской области. Во всех случаях смерть наступила в олигоанурический период (7–12-е сутки болезни) с выраженными органными поражениями. В клинической картине отмечались геморрагический и легочный синдромы с явлениями геморрагической пневмонии и желудочно-кишечными кровотечениями, острая почечная недостаточность. Вариант течения заболевания у большинства больных был расценен как инфекционно-токсический шок и ДВС-синдром. Гистологическая обработка материала проведена по общепринятым методикам с заливкой в парафин и окраской срезов гематоксилином и эозином, а также выборочно — по Шуенинову на фибрин.

Обобщенный анализ полученных результатов свидетельствовал во всех случаях о типичной патоморфологической картине с наличием резких изменений со стороны сосудов микроциркуляторного русла и деструктивно-некротических изменений с вовлечением почек, легких, гипофиза, сердца, печени. Не детализируя патологический процесс в целом, мы сочли целесообразным остановиться на некоторых патоморфогенетических особенностях ГЛПС, которые носят дискуссионный характер и недостаточно полно освещены в литературе.

В настоящее время не вызывает сомнения, что основной патогенетической сущностью ГЛПС, как и хантавирусных инфекций вообще, является поражение сосудистой стенки, обусловленное вазотропностью и выраженными токсическими свойствами

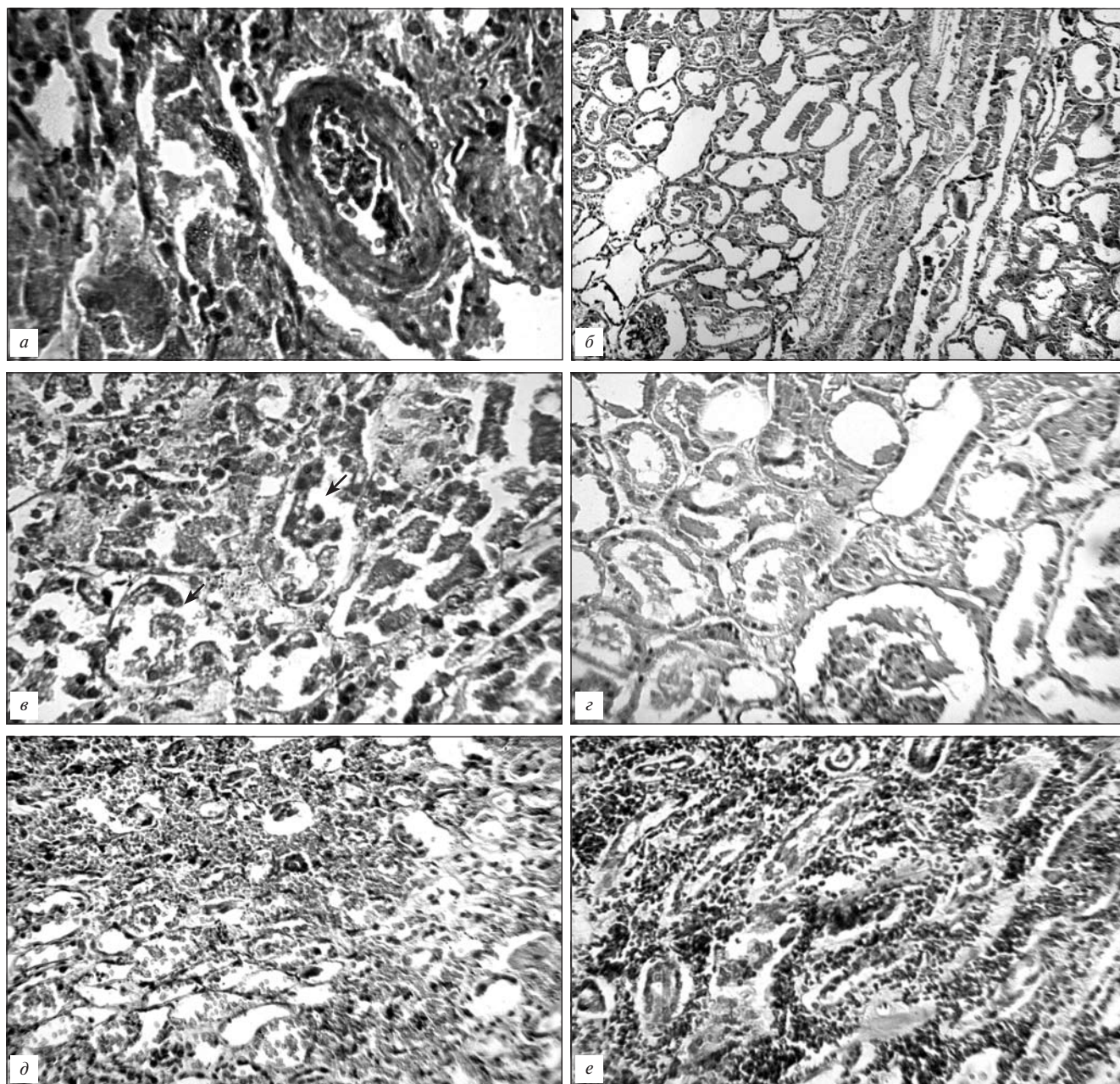


Рис. 1. Патогистологические изменения в почках больных ГЛПС, умерших в олигоанурической фазе болезни.

а — эритростаз, десквамация эндотелия и фибриноидное набухание стенки венулы в корковом слое; *б* — внутрисосудистая агрегация крови, некротические изменения эпителия извитых канальцев; *в* — редукция капилляров клубочкового аппарата (стрелка); *г* — некроз эпителия извитых канальцев с наличием клеточного детрита и цилиндров в их просвете; *д* — обширное кровоизлияние в мозговом слое; *е* — имbibция кровью и некроз почечных пирамид. Окраска гематоксилином и эозином; *а, д, е* — $\times 200$, *б* — $\times 100$, *в, г* — $\times 400$.

хантавируса, быстрым развитием вирусемии. В этой связи вызывают сомнение высказывания ряда авторов [10, 13, 15] об отсутствии при хантавирусном легочном синдроме цитопатического действия вируса на эндотелиальные клетки при его сильном тропизме к ним. Наличие такого действия подтверждается результатами наших исследований, показавших распространенный цитоллиз эндотелиального слоя микрососудов, особенно посткапиллярных венул и капилляров, начиная с первых дней болезни (рис. 1, а, б; 2, в, г). На прямой повреждающий эффект хантавируса на микрососуды указывает, по всей вероятности, и факт появления так называемых редуцированных капил-

ляров («культы сосудов») у больных ГЛПС, выявленный при помощи фотобиометрии конъюнктивы [4], а также в наших наблюдениях при заполнении сосудов почки контрастной массой.

Согласуется с вышеуказанным вопрос о взаимодействии хантавируса с клетками моноцитарного происхождения. Как установлено нами ранее [3], моноциты/макрофаги являются одной из клеток-мишеней для хантавируса, в которых происходит его размножение. При этом в макрофагах развивается острая литическая форма продуктивной инфекции, когда в процессе репродукции полноценного вируса происходит накопление структурных вирусных

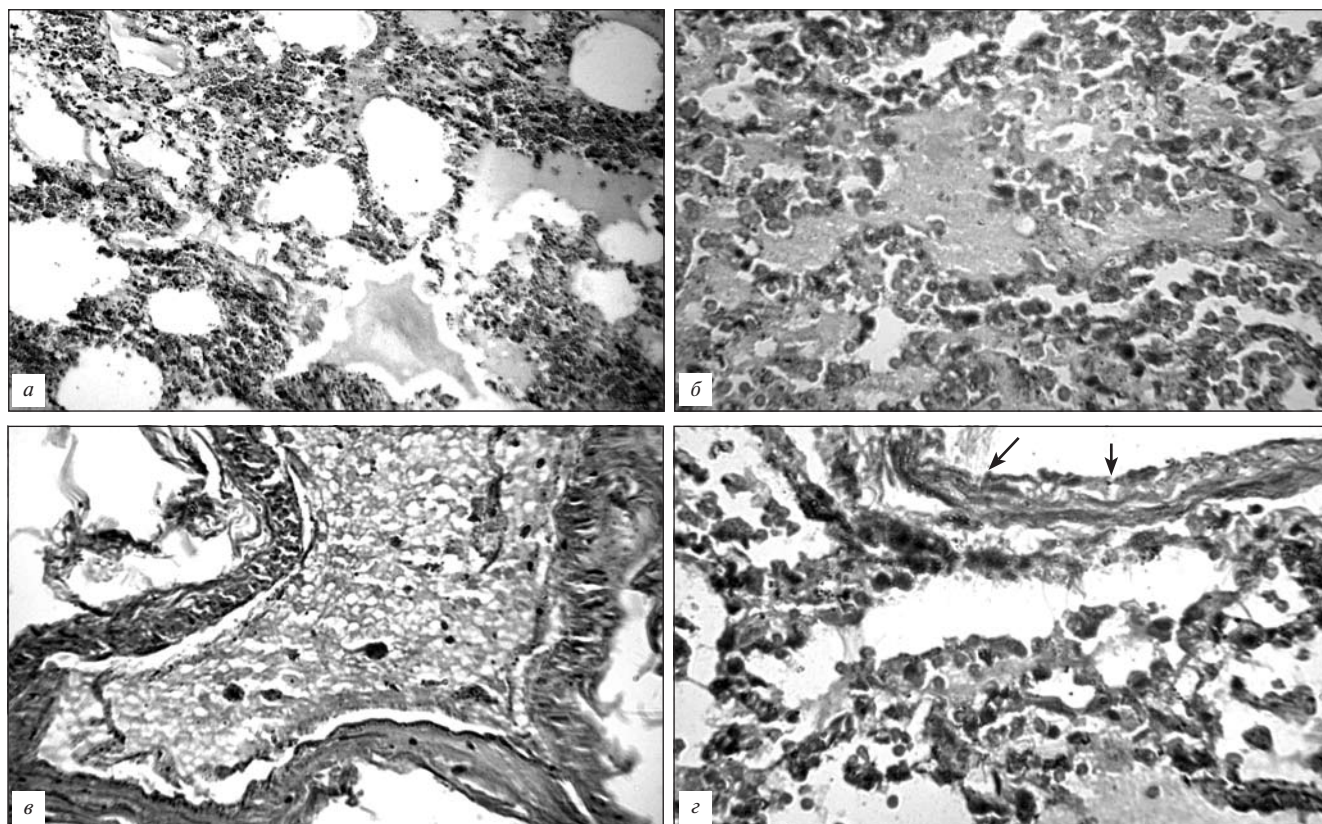


Рис. 2. Патогистологические изменения в легких больных ГЛПС, умерших в олигоанурической фазе болезни.

а — картина серозно-геморрагического отека; б — obturation просвета альвеол эозинофильными массами с примесью слущенных эпителиоцитов; в — сосуд венозного типа с набуханием и плазматическим пропитыванием стенки, десквамация эндотелиального пласта, в просвете фибрин и единичные мононуклеарные клетки; г — деструкция стенки венулы (стрелка), повреждение альвеол, содержащих в просвете слущенные клетки и белковый материал. Окраска гематоксилином и эозином; а — $\times 100$, б — $\times 200$, в, г — $\times 400$.

компонентов, оказывающих токсическое и механическое повреждение непосредственно на макрофаги. В такой ситуации при инфицировании организма можно достаточно определенно считать, что хантавирус оказывает прямое цитопатическое влияние на эндотелиальные клетки, с которыми взаимодействует циркулирующий пул клеток периферической крови.

Деструктивно-некротические изменения клеток органов и тканей, наиболее выраженные в почках и легких, традиционно расценивают как повреждения вторичного характера, обусловленные системным нарушением микроциркуляции. Наряду с этим мы считаем, что некротический компонент патологического процесса при ГЛПС также (а скорее всего, в первую очередь) связан с прямым цитолитическим действием вируса на клетки паренхиматозных органов. Это убедительно демонстрируют патогистологические изменения, обнаруженные в наших наблюдениях (рис. 1). Обращает на себя внимание чрезвычайно распространенный цитолитический эффект вируса на клетки канальцевого аппарата почек на всех уровнях нефрона в пределах как коркового, так и мозгового слоев, в которых имеют место дифференцированные нарушения микроциркуляции (обескровливание коркового и резкое полнокровие мозгового слоя). Во всех случаях, наряду с повреждением канальцев, выявлялось повреждение сосудистых клубочков разной

степени тяжести (рис. 1, в, г). Подтверждением прямого участия вируса Хантаан в поражении почек являются электронно-микроскопические исследования Т. Ханга (1991), который с помощью иммуноколлоидного золота обнаружил в почках больных, умерших от ГЛПС в олигурической фазе заболевания, типичные хантавирусные вирионы и большое количество преципитатов специфического комплекса «антиген — антитело» [7]. В наших наблюдениях, наряду с почками, постоянно наблюдались изменения в легких, проявлявшиеся в виде серозно-геморрагического отека, деструкции сосудов микроциркуляторного русла и кровоизлияний, а также участков ателектаза и некротических изменений альвеолярного эпителия, что напоминало картину «шокового легкого» (рис. 2).

В генезе некротических изменений эндотелия сосудов и клеток паренхиматозных органов наряду с цитолитическим действием самого хантавируса, по всей вероятности, немаловажное значение имеет гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в первую очередь тумор-некротического фактора- α , способного оказывать цитотоксическое действие на клетки-мишени. Исследованиями последних лет установлено значительное (в 6 раз) повышение уровня этого цитокина у больных ГЛПС начиная с ранних сроков болезни [1], и с высокой его активностью связывают «капиллярную протечку» (capillary leakage) [11, 14].

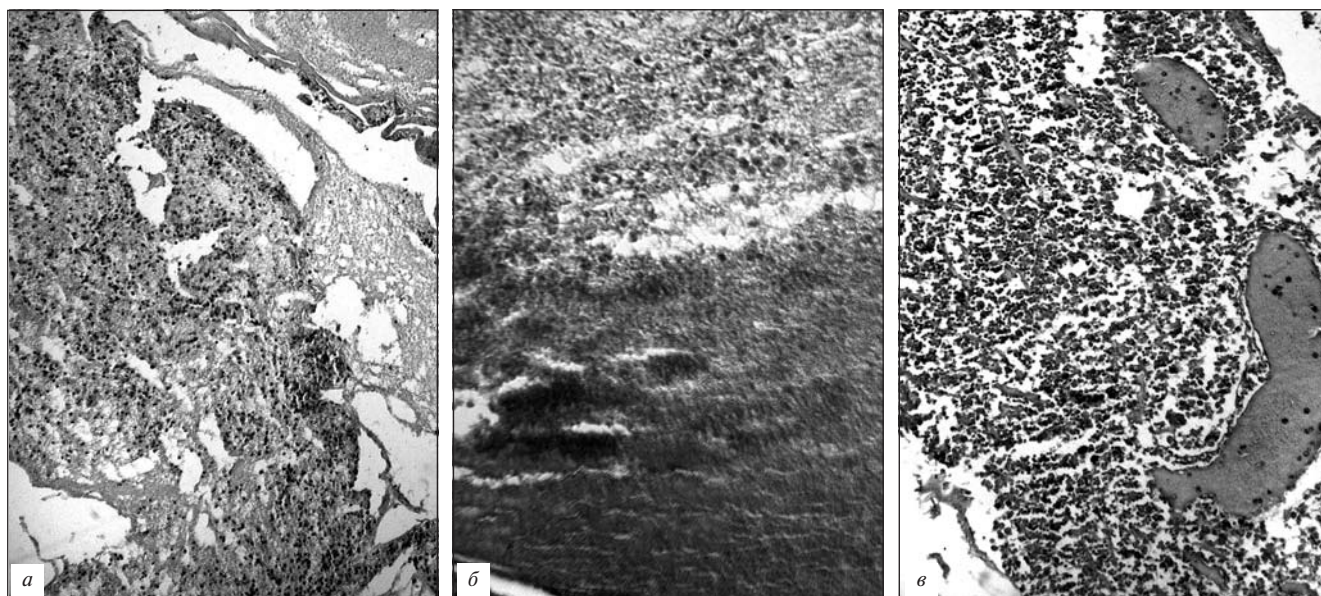


Рис. 3. Патогистологические проявления ДВС-синдрома при ГЛПС.

а — сгусток крови из полости сердца, состоящий из эритроцитов, фибрина, тромбоцитов и большого количества лейкоцитов; *б* — тромботическая масса из сердца с положительной окраской на фибрин; *в* — гиалиновые тромбы в просвете расширенных венул селезенки. Окраска гематоксилином и эозином (*а*, *в*) и по Шуенинову (*б*); *а* — $\times 100$, *б*, *в* — $\times 200$.

Своеобразие патоморфологической картины ГЛПС составляет скудность воспалительных изменений в стенке кровеносных сосудов и паренхиме внутренних органов, на что обращал внимание еще А.Г. Кестнер (1960), сказав, что при этом заболевании «нет ни нефроза, ни нефрита» [4]. Эта же особенность отмечена в случаях ГЛПС, наблюдавшихся в Хабаровском крае [4]. Как указано нами ранее [6], отсутствие заметной клеточной инфильтрации непосредственно связано с супрессией гиперергических реакций замедленного типа в структуре воспалительного процесса и развивающимся при этом заболевании дисбалансом цитокинового статуса. Последнее проявляется в резком снижении продукции γ -интерферона на фоне экспрессии другого провоспалительного цитокина — интерлейкина-1, что ингибирует пролиферативную способность макрофагов и лимфоцитов [1]. Эта особенность отличает дальневосточный вариант ГЛПС от хантавирусного легочного синдрома, описанного в США, при котором в большинстве летальных случаев на фоне гемоциркуляторных нарушений отмечается картина интерстициальной пневмонии [9, 15].

В заключение считаем целесообразным обратить внимание исследователей на необходимость анализа механизмов развития инфекционно-токсического шока при ГЛПС, который часто отмечают клиницисты, характеризуя ДВС-синдром. В наших случаях его проявления выражались в виде распространенных геморрагических повреждений в органах и образования микротромбов (рис. 1–3). Следует отметить, что до последнего времени инфекционно-токсический (или септический) шок, включая ДВС-синдром, по-прежнему ассоциируется преимущественно с тяжело протекающими бактериальными инфекциями [2].

Литература

1. Иванис В.А. Иммунопатогенез, клиника, иммунокорректирующая терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом в регионе циркуляции разных серотипов хантавируса : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Владивосток, 2004.
2. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия : учебник. — М. : Медицина, 2001.
3. Плехова Н.Г., Сомова-Исачкова Л.М., Слонова Р.А. и др. // Цитология. — 2003. — Т. 45, № 8. — С. 770–779.
4. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Хабаровск, 1994.
5. Слонова Р.А., Ткаченко Е.А., Иванис В.А. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Владивосток : Примполиграфкомбинат, 2006.
6. Сомова-Исачкова Л.М., Плехова Н.Г., Компанец Г.Г. и др. // Хантавирусы и хантавирусные инфекции. — Владивосток, 2003. — С. 182–200.
7. Ханг Т. // Междунар. симп. по геморрагической лихорадке с почечным синдромом : тез. докл. — Ленинград, 1991. — С. 14.
8. Colby T.V., Zaki S.R., Feddersen R.M. et al. // Arch. Path. Lab. Med. — 2000. — Vol. 124, No. 10. — P. 1463–1466.
9. Kanerva M., Mustonen J., Vaheri A. // Rev. Med. Virol. — 1998. — Vol. 8. — P. 67–86.
10. Kraukauer T., Leduc J.W., Kraukauer H. // Viral. Immunol. — 1995. — Vol. 8, is. 2. — P. 75–79.
11. Markotic A. // Acta Med. Croatica. — 2003. — Vol. 57, No. 5. — P. 407–414.
12. Pensiero M.N., Sharefkin J.B., Dieffenbach C.W., Hay J. // J. Virol. — 1992. — Vol. 66. — P. 5929–5936.
13. Terajima M., Hayasaka D., Maeda K., Ennis F. // Immunol. Lett. — 2007. — Vol. 113, No. 2. — P. 117–120.
14. Yanagihara R., Silverman D.J. // Arch. Virol. — 1990. — Vol. 111. — P. 281–286.