

нова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина : заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010124218/15; заявл. 11.06.2010; опублик. 10.12.2011. Бюл. № 34.

6. Чучалин, А. Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). / А. Г. Чучалин. – М. : Атмосфера, 2006. – 160 с.

7. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.

8. Якушева, Э. В. Состояние микрокровоотока у больных хронической обструктивной болезнью легких по результатам расчетных индексов / Э. В. Якушева, Т. А. Уклистая, Л. П. Воронина, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 118–120.

**Ахминеева** Азиза Халиловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Полунина** Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

УДК 616.61-002.151-06:616.16-018-091.817

© А.А. Байгильдина, А.И. Лебедева, 2012

**А.А. Байгильдина<sup>1</sup>, А.И. Лебедева<sup>2</sup>**

### **ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздравсоцразвития России, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздравсоцразвития России, г. Уфа

Оценена степень выраженности морфологических изменений сосудистой стенки органов пищеварительного тракта при осложненном течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Аутопсийные кусочки желудка, двенадцатиперстной кишки и печени фиксировались в 10 % нейтральном формалине и после обезвоживания заливались в парафин по общепринятой методике. Срезы окрашивались по методу Маллори, по Ван-Гизону, гематоксилином и эозином. Морфологическим изменениям в равной степени подвергаются все слои стенки сосудов исследованных органов: наблюдаются интенсивная десквамация эндотелия, отек и фрагментация базальной мембраны. Обнаруживается инфильтрация периваскулярного пространства клетками воспалительного ряда. Данная сосудистая патология характеризуется как деструктивно-пролиферативный васкулит.

*Ключевые слова:* сосуды, желудочно-кишечный тракт, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

**A.A. Baygildina, A.I. Lebedeva**

### **PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF THE DIGESTIVE TRACT VESSELS AT COMPLICATED FORM OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**

The research aimed to estimate intensity of the morphological changes of the digestive tract vessels at complicated form of hemorrhagic fever with renal syndrome. Autopsy pieces of the stomach, duodenum and liver were fixed in 10% neutral formalin and after dehydration were embeded in paraffin by standard method. Mallory's, van Gieson's, hematoxylin and eosin stains were used. Morphological changes were found in all layers of the vascular wall: endothelium was intensively desquamated, basic membrane was swollen and fragmented. Perivascular space was infiltrated by inflammatory cells. This vascular pathology was characterized as destructive-proliferative vasculitis.

*Key words:* vessels, digestive tract, hemorrhagic fever with renal syndrome.

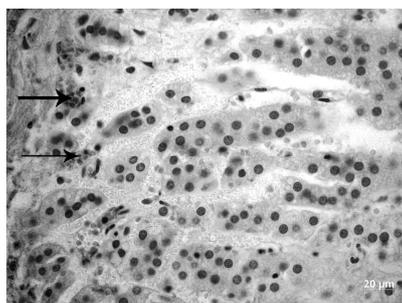
**Введение.** Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) представляет собой вирусное заболевание зоонозной природы, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек [3]. Возбудителем ГЛПС является хантавирус – представитель семейства Bunyaviridae рода Hantavirus. Заболевание является стабильно значимым в структуре инфекционной патологии на территории Республики Башкортостан и определяет 40–60 % заболеваемости ГЛПС в Российской Федерации. В Республике Башкортостан в основном циркулирует хантавирус серотипа Puumala. Основной патогенетической сущностью заболевания является поражение сосудистой стенки, обусловленное выраженной вазотропностью и токсическими свойствами хантавируса. Системное поражение гемокapилляров является причиной развития полиорганной недостаточности и тяжелых клинических проявлений ГЛПС (ДВС-синдрома, инфекционно-токсического шока, острой почечной недостаточности, остро эрозивного гастрита, острой дыхательной недостаточности, разрыва капсулы почки, геморрагического синдрома с кровоизлияниями в надпочечники и гипофиз, профузных желудочно-кишечных кровотечений), которые могут привести к летальному исходу.

Патоморфологические изменения стромы различных органов и тканей при ГЛПС уже охарактеризованы достаточно подробно [4]. Между тем детальное изучение структурных изменений стенки сосудов различных органов и систем при данном заболевании и их сопоставление не было предметом специальных исследований. В частности, в доступной литературе отсутствуют данные о состоянии сосудистой стенки органов пищеварительного тракта, несмотря на то, что достаточно частыми осложнениями болезни являются острый эрозивный гастрит и желудочно-кишечные кровотечения. Выяснение характера патологических процессов, развивающихся на уровне сосудистой стенки, является важным для понимания патогенеза развития клинических проявлений, оценки их патогенетической значимости, а также выбора оптимальной тактики ведения больных и разработки новых методов диагностики и лечения.

**Цель:** оценить степень выраженности морфологических изменений сосудистой стенки органов пищеварительного тракта при осложненном течении ГЛПС на основе изучения их гистоструктуры.

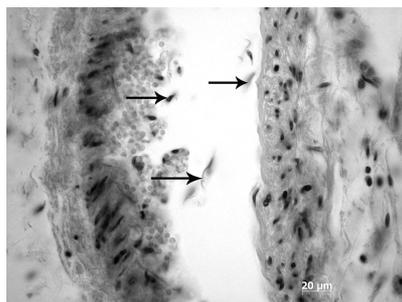
**Материалы и методы.** Морфологическое исследование проводилось на базе отдела морфологии ФГУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Минздравсоцразвития РФ» (заведующий отделом проф. С.А. Муслимов). Проанализированы аутопсийные ткани желудка, двенадцатиперстной кишки и печени 6 человек в возрасте от 38 до 44 лет (средний возраст  $41 \pm 2,3$  года) с серологически подтвержденным диагнозом ГЛПС, умерших от осложнений заболевания. Во всех случаях смерть наступила в олигоанурический или полиурический периоды (7–20 суток болезни) с выраженными органными поражениями. В клинической картине отмечались геморрагический и почечный синдромы, острая почечная недостаточность, вариант течения заболевания у всех больных был расценен как ДВС-синдром и инфекционно-токсический шок. Для гистологического исследования аутопсийные кусочки желудка, двенадцатиперстной кишки и печени фиксировали в 10 % нейтральном формалине и после обезвоживания заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы окрашивали по методу Маллори, по Ван-Гизону, гематоксилином и эозином. Микроскопические исследования проводились с использованием лазерного сканирующего конфокального микроскопа LSM 5 PASCAL фирмы «Carl Zeiss» (Германия).

**Результаты.** Микроскопическое исследование показало наличие выраженных патологических изменений сосудов во всех исследуемых органах. Значительные повреждения обнаруживаются в стенке кровеносных сосудов желудка. Как в собственной, так и в мышечной пластинках имеются разрывы стенок сосудов и кровоизлияния в ткани. В некоторых гемокapиллярах наблюдается стаз эритроцитов (рис. 1) и выраженный периваскулярный отек.



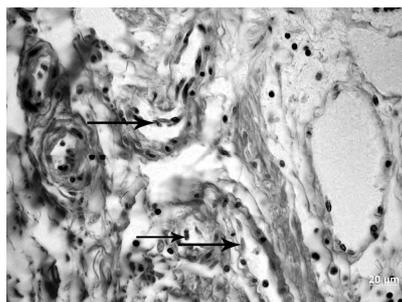
**Рис. 1.** Кровеносный сосуд слизистой оболочки желудка больного ГЛПС. Стаз эритроцитов (↑). Окраска гематоксилином и эозином

Эндотелиоциты подвергаются интенсивной десквамации, базальная мембрана местами утолщена, сильно фрагментирована и полностью лишена в внутренней выстилки (рис. 2).



**Рис. 2. Кровеносный сосуд слизистой оболочки желудка больного ГЛПС. Десквамация эндотелиоцитов (↑). Набухание стенки сосудов и ее лимфо-макрофагальная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином**

Изучение гистоструктуры стенки сосудов двенадцатиперстной кишки выявило признаки нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Кровеносные сосуды расширены, в них определяется стаз эритроцитов, отмечается выраженный периваскулярный отек, диапедез эритроцитов. Эндотелиальная выстилка сосудов практически не сохранена: она либо в виде целого пласта, либо в виде отдельных клеток полностью отходит от базальной мембраны, часть эндотелиоцитов остается соединенной с базальной мембраной только цитоплазматическим отростком. Определяются разрывы всех слоев сосудистой стенки и геморрагии (рис. 3).



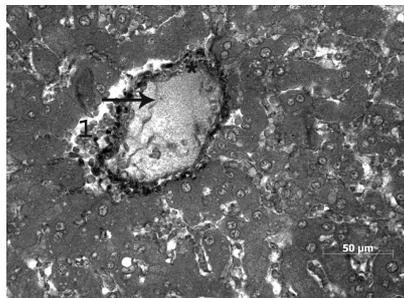
**Рис. 3. Кровеносный сосуд стенки двенадцатиперстной кишки больного ГЛПС. Десквамация эндотелиоцитов (↑), оголение базальной мембраны. Окраска по Ван-Гизону**

В подслизистой основе двенадцатиперстной кишки, представленной рыхлой волокнистой соединительной тканью, кровеносные сосуды также повреждены: их эндотелиальные клетки интенсивно слущиваются и находятся либо в просвете сосуда, либо в отрыве от оголенной базальной мембраны. В ткани выявляются периваскулярные воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов (рис. 4), то есть имеются признаки выраженного деструктивного васкулита.



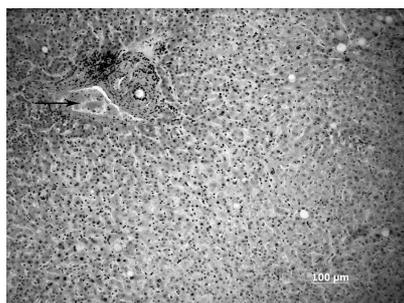
**Рис. 4. Кровеносный сосуд подслизистой оболочки двенадцатиперстной кишки больного ГЛПС. Воспалительная лимфо-макрофагальная инфильтрация стенок (↑). Окраска гематоксилином и эозином**

На гистологических срезах печени прослеживается классическое строение печеночных долек: в их строении определяется портальный тракт с терминальной ветвью воротной вены, артериолой, желчным протоком и лимфатическим сосудом. Просвет ветвей воротной вены печени расширен и заполнен мелко-козернистым содержимым, вероятно, фибрином и тромбоцитами, эритроцитами и большим количеством десквамированных эндотелиоцитов. Последние находятся в отрыве от базальной мембраны как по отдельности, так и в виде целых пластов, выявляются их деструктивные изменения (рис. 5).



**Рис. 5. Кровеносный сосуд печени больного ГЛПС. Десквамация эндотелиоцитов (↑), обнажение базальной мембраны (\*), кровоизлияние в перивазальное пространство (1). Окраска по Маллори**

Обнаженная базальная мембрана сосудистой стенки рыхлая, отечная, несколько утолщенная, местами многослойная, с участками разрывов. Перивазальное пространство расширено, в нем обнаруживаются очаги кровоизлияния. В периваскулярном пространстве определяется отек, выявляются обширные очаги круглоклеточной инфильтрации с преобладанием в них лимфоцитов, а также эритроциты, моноциты и макрофаги (рис. 6).



**Рис. 6. Печеночная долька в печени больного ГЛПС. Стаз эритроцитов в просвете кровеносного сосуда (↑) и периваскулярная лимфо-макрофагальная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином**

**Результаты и обсуждение.** Эндотелий состоит приблизительно из  $1-6 \times 10^{13}$  клеток общим весом около 1 кг и общей площадью около  $900 \text{ м}^2$  [5]. Эндотелиоциты обладают тонко отрегулированной системой приспособления и противостояния различным воздействиям, отвечая на них изменением функциональной активности. Комплекс этих изменений, обозначаемый как синдром эндотелиальной дисфункции, при длительном или массивном воздействии агрессивных факторов приводит к срыву компенсаторных возможностей эндотелиоцитов, их глубокой альтерации и гибели с последующей десквамацией. Факторами повреждения клеток интимы сосудов при ГЛПС являются как сами хантавирусы, многократно реплицирующиеся в этих клетках, так и продукты метаболизма, образующиеся в эндотелиоцитах с целью обезвреживания чужеродного агента (активные формы кислорода, NO, пероксинитрит и др.). Отслоение поврежденных клеток внутренней выстилки сосудов, содержащих хантавирусы, преследует цель воспрепятствования дальнейшему персистенции вируса в клетках эндотелия и проникновения их в клетки подлежащей ткани [2, 6]. При ГЛПС имеет место обширное повреждение не только эндотелия, но и всех остальных слоев сосудистой стенки исследованных отделов пищеварительного тракта, а также клеточная инфильтрация и отек периваскулярного пространства и геморрагии. Наличие в периваскулярном пространстве макрофагов и лимфоцитов ассоциируется с достаточно выраженной напряженностью иммунного ответа при ГЛПС, подтвержде-

нием этого служит обнаруженное ранее усиление продукции эндотелиоцитами молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа [1]. Она экспрессируется только активированным эндотелием для привлечения Т-лимфоцитов из крови с последующей их экстравазацией, трансформацией в тканях в макрофаги и миграцией при помощи макрофагальных хемоаттрактантных протеинов MCP-1 и MCP-2 к пораженным хантавирусом клеткам.

Таким образом, при осложненном течении ГЛПС морфологическим изменениям подвергаются все слои стенки сосудов исследованных органов пищеварительного тракта. Обращает на себя внимание стереотипность структурной реорганизации всех типов кровеносных сосудов: наблюдается повышение их проницаемости и ломкости, интенсивная десквамация эндотелия, отек и фрагментация базальной мембраны, инфильтрация периваскулярного пространства клетками воспалительного ряда. Подобная сосудистая патология может быть охарактеризована как деструктивно-пролиферативный васкулит. Значительное повреждение эндотелия является причиной снижения экспрессии эндотелиоцитами субстанций, обеспечивающих нормальное течение эндотелийзависимых процессов – регуляции сосудистого тонуса, тромбообразования, фибринолиза, угнетения адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке, макрофагальной активности и др. Это является патогенетическим звеном развития и прогрессирования осложнений ГЛПС, ухудшения тканевой перфузии с нарастанием ишемии внутренних органов и развитием полиорганной недостаточности.

#### **Выводы:**

1. При осложненном течении ГЛПС стенки сосудов желудка, двенадцатиперстной кишки и печени повреждаются в равной степени.

2. Наблюдается выраженное повреждение всех слоев сосудистой стенки исследуемых органов желудочно-кишечного тракта: эндотелий интенсивно десквамируется и подвергается деструктивным изменениям, базальная мембрана фрагментируется, утолщается, становится многослойной. Периваскулярное пространство инфильтрируется клетками лимфо-макрофагального ряда.

#### **Список литературы**

1. Байгильдина, А. А. Роль адгезивных молекул VCAM-1 и VE-кадгерина в развитии дисфункции эндотелия при ГЛПС / А. А. Байгильдина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 278–281.
2. Пальцев, М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов. – М. : Медицина, 1995. – 224 с.
3. Сиротин, Б. З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Б. З. Сиротин. – Хабаровск : Хабаровская краевая типография, 1994. – 300 с.
4. Сомова-Исачкова, Л. М. Патоморфогенез геморрагической лихорадки с почечным синдромом: от прошлого к будущему / Л. М. Сомова-Исачкова, Н. Г. Плехова // Хантавирусы и хантавирусные инфекции : мат-лы, посвященные к 70-летию изучения ГЛПС на Дальнем Востоке. – Владивосток : ОАО Примполиграфкомбинат, 2003. – С. 182–200.
5. Cines, D. B. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders / B. D. Cines, E. S. Pollak, C. A. Buck et al. // Blood. – 1998. – Vol. 91, № 10. – P. 3527–3561.
6. Perez-Moreno, M. Sticky business: orchestrating cellular signals at cadherens junctions / M. Perez-Moreno, C. Jamora, E. Fuchs // Cell. – 2003. – Vol. 112, № 4. – P. 535–548.

**Байгильдина** Асия Ахметовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической и биоорганической химии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Республика Башкортостан, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. тел.: (347) 272-41-73, e-mail: baigildinaasia@mail.ru.

**Лебедева** Анна Ивановна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела морфологии, ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздравсоцразвития России, Россия, Республика Башкортостан, 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1, тел.: (347) 232-70-94, e-mail: jeol02@mail.ru.