

А.Н. Евсеев

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГИПОФИЗЕ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Дальневосточный государственный медицинский университет,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Структурные изменения в гипофизе при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) характеризуются некротическими и дистрофическими изменениями в аденоцитах, поражением мелких сосудов, которые могут существенно влиять на течение и прогноз заболевания [2-5].

В настоящей работе проведено более углубленное и многостороннее исследование патоморфологических изменений в данном органе при разной продолжительности течения ГЛПС.

### Материалы и методы исследования

Во время вскрытия после извлечения головного мозга долотом отсекали спинку турецкого седла с задней поверхности и производили забор гипофиза. Во всех случаях определялась масса гипофиза. Выделенный гипофиз изучали под лупой, взвешивали на аналитических весах, а затем разрезали на 2 половины, отмечая цвет, кровенаполнение. Анализ структур гипофиза производили в гистологических срезах, полученных со срединной части железы в сагиттальной плоскости.

Кусочки ткани гипофиза фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином (по Ван Гизону), проводили PAS-реакцию, реакции хромотропом 2В, альциановым синим.

Применяли непрямой метод флюоресцирующих антител (МФА) в модификации [6]. Часть свежемороженых криостатных срезов ткани гипофиза толщиной до 6 мкм фиксировали в холодном ацетоне, высушивали, обрабатывали растворами, содержащими мышьяные специфические антиГЛПС-антитела к нескольким сероварам вируса-Хантаан, и наносили антивидовую люминесцирующую сыворотку против глобулинов белой мыши с последующим просмотром в «ЛЮМАМ-3». Для контроля специфичности свечения использовали сыворотку, не содержащую антител к антигену вируса ГЛПС.

Электронно-микроскопическое исследование ткани гипофиза, надпочечников проведено в 12 случаях: в 4 наблюдениях на 10 сут от начала заболевания, в 5 наблюдениях — до 20 сут, в 4 — свыше 20 сут болезни. Ультратонкие срезы исследовались в электронном микроскопе JEM-1200 EX-II (Япония) при увеличении 5000-20000.

При определении объемно-долевых отношений компонентов аденогипофиза использовалась стереометрическая сетка на 100 точек для цитологических исследований при увеличении 200 [1]. В каждом случае определялись удельные объемы следующих структур в процентах: 1) базофильных клеток; 2) ацидофильных клеток; 3) хромофобных клеток; 4) некротизированных клеток; 5) кровоиз-

### Резюме

В статье описаны морфологические изменения в аденогипофизе у погибших от геморрагической лихорадки с почечным синдромом в различные периоды болезни. Выявлены сосудистые нарушения, динамика некротических и дистрофических изменений в аденоцитах с одновременной компенсаторной гиперплазией ультраструктур сохранившихся клеток паренхимы. В более поздние сроки болезни отмечено нарастание склеротических и кистозно-атрофических процессов в аденогипофизе, что является морфологическим субстратом фазы истощения функции гипофиза.

*Ключевые слова:* аденогипофиз, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, склероз, кисты, электронная микроскопия.

A.N. Evseyev

### PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN PITUITARY GLAND IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

### Summary

Morphological changes in anterior pituitary gland at various stages of hemorrhagic fever with renal syndrome were studied. Vascular disorders were identified and necrotic and degenerative changes in adenocytes with concurrent compensatory hyperplasia of ultrastructures of surviving parenchyma cells were observed in dynamics. The later stages of the disease are presented with an increase in the intensity of sclerotic, cystic, and atrophic processes in anterior pituitary gland that seemed to be a morphological basis for deterioration of pituitary gland function.

*Key words:* anterior pituitary gland, hemorrhagic fever with renal syndrome, sclerosis, cysts, electron microscopy, morphometry.

лияния (экстравазаты); 6) микрососудов; 7) стромального компонента (волокнистые структуры); 8) микрокист.

Результаты обработаны статистически с применением параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни. Для анализа взаимосвязи количественных нормально распределенных признаков использовали параметрический линейный корреляционный анализ Пирсона. Если распределение количественных признаков не являлось нормальным, то использовали непараметрический метод корреляции Спирмена.

### Морфометрические показатели аденогипофиза группы сравнения и погибших от ГЛПС

Показатели	Группа сравнения (n=20), M±S	Погибшие от ГЛПС в сроки до 10 дн. (n <sub>1</sub> =30), M±S	Погибшие от ГЛПС в сроки от 11 до 20 дн. (n <sub>2</sub> =30), M±S	Погибшие от ГЛПС в сроки свыше 21 дн. (n <sub>3</sub> =20), M±S
Масса (мг)	560,0±30,34	772,7±95,20**	804,08±73,49**	773,93±96,86**
Базофильные клетки (%)	21,59±4,98	24,82±4,02	26,86±2,09	26,77±1,83
Ацидофильные клетки (%)	31,60±3,209	18,08±3,20*	17,42±2,51*	17,66±3,00*
Хромобобные клетки (%)	32,80±3,95	16,25±3,27	16,81±2,87*	14,58±2,59*
Некротизированные клетки (%)	2,05±0,92	10,82±2,07*	9,07±1,78*	9,47±1,44*
Кровоизлияния (экстравазаты) (%)	2,52±1,33	7,09±1,57*	5,4087±1,39	4,93±1,40
Микрососуды (%)	3,47±1,41	8,84±1,49*	7,6261±1,44*	7,08±1,34
Строма (%)	4,68±0,97	9,18±1,19	12,2783±2,13*	12,88±1,99*
Микрокисты (%)	1,28±0,62	4,91±1,26*	6,1174±1,30*	6,64±1,27*

Примечания. \* — отличие от контроля статистически значимо (p<0,05), \*\* — отличие от контроля статистически значимо (p<0,001). Цифровые данные в таблице представлены в виде: M — средние величины, S — стандартное отклонение, n, n<sub>1</sub>, n<sub>2</sub>, n<sub>3</sub> — количество наблюдений.

Всего проанализированы гипофизы у 80 погибших в различные периоды ГЛПС в возрасте от 19 до 54 лет. Группой контроля явились гипофизы 20 погибших от черепно-мозговой травмы в возрасте от 18 до 21 г.

### Результаты и обсуждение

Морфологические изменения в гипофизе при ГЛПС носят довольно стереотипный характер. В ранние сроки болезни (до 3, 4, 6 и 10 сут от начала заболевания) отмечены набухание, статистически значимое увеличение массы гипофиза, полнокровие, кровоизлияния в капсулу. Макроскопически некрозы в гипофизе локализовались в передней доле, имели желатинозный вид серо-желтого цвета. При обзорной микроскопии также отмечались отек, кровоизлияния и некрозы в паренхиме, нередко они носили сливной характер. При детальном изучении выявлены некрозы (кариопикноз, кариорексис), дегрануляция и вакуолизация цитоплазмы клеток, полнокровие синусоидов, нередко нарушение трабекулярного строения аденогипофиза. Встречались псевдофолликулярные структуры, содержащие PAS-положительный коллоид. В промежуточной зоне встречались кисты, содержащие коллоид, отек стромы, кровоизлияния. В нейрогипофизе — отек, полнокровие сосудов. Отмечено утолщение капсулы за счет отеков, кровоизлияний.

Ультраструктурный анализ аденогипофиза также выявил повреждение ядер аденоцитов в виде конденсации хроматина, иногда в виде пикноза, вакуолизации. Отмечено расширение перинуклеарного пространства, одновременно выявлен парциальный коагуляционный некроз цитоплазмы. В цитоплазме аденоцитов отмечены электронно-плотные гранулы различной формы и размеров, часть из них с разрывами мембран. В митохондриях найдены деструкция крист, просветление митрикса. Цистерны эндоплазматической сети расширены, отмечено снижение количества рибосом. Определялись лизосомы различных размеров и электронной плотности. В цитоплазме отдельных клеток обнаруживались аутофагосомы с фрагментами мембран, разрушенных органелл. Выявлялись гранулы липофусцина, миелоноподобные структуры, эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, набухшие, с признаками виллезной трансформации, деструкции митохондрий, скопление миелоноподобных структур, в просветах сосудов — эритроциты.

При использовании непрямого метода флуоресцирующих антител (НМФА) отмечена (17 набл.) мелкогранулярная специфическая люминесценция антигена хантавируса в перинуклеарной зоне отдельных аденоцитов и эндотелиальных клетках аденогипофиза. В более поздний период болезни (от 11 до 20 сут от начала болезни) масса и объем гипофиза оставались увеличенными, макроскопически отмечены набухание, полнокровие, кровоизлияния и некрозы. При гистологическом исследовании выявлялись отек, кровоизлияния в капсулу, гиперемия синусоидов, дисконфлексация трабекулярного строения аденогипофиза, вакуолизация клеток, увеличение количества внутриклеточного и внеклеточного коллоида, некрозы клеток и отдельных трабекул. На границе с промежуточной зоной найдены участки кровоизлияний, расширение и полнокровие синусоидных капилляров, участки серозного отека прослоек соединительной ткани. В задней доле гипофиза морфологические изменения были менее выраженными. У ряда больных на границе передней и промежуточной зон на фоне некрозов отмечено формирование кист различных размеров с вакуолизированным эозинофильным коллоидом.

Электронно-микроскопическое исследование аденогипофиза обнаружило пикноз ядер аденоцитов гипофиза, вакуолизацию и коагуляционный некроз цитоплазмы, некоторое уменьшение количества электронно-плотных гранул. В митохондриях найдены набухшие и укороченные кристы, уплотнения матрикса, нередко участки просветления. Цистерны эндоплазматической сети расширены, количество лизосом и аутофагосом было увеличено по сравнению с предыдущим периодом болезни. Местами в цитоплазме выявлялись миелоноподобные структуры, гранулы липофусцина. Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов набухшие, в просветах сосудов эритроциты, отмечено увеличение количества коллагеновых волокон. В 8 случаях при использовании НМФА выявлены антигены хантавируса в аденоцитах и капиллярах.

В более поздние сроки (свыше 21 дн. от начала болезни) масса и объем гипофиза оставались увеличенными, микроскопически — кровоизлияния, очаговые и субтотальные некрозы, полнокровие синусоидов, дисконфлексация трабекулярного строения аденогипофиза, увеличение PAS-положительного коллоида, формирование псевдофолликулов, образование круп-

ноячеистых кривозных структур. У части погибших были обнаружены кисты различных размеров, что, по-видимому, является началом кистозно-коллоидной дегенерации гипофиза. По периферии кистозных образований — усиление очагового склероза, дистрофического обызвествления.

Электронно-микроскопическое исследование аденогипофиза в этом периоде выявило нарастающие признаки повреждения ультраструктур аденоцитов и эндотелиальных клеток с увеличением количества коллагеновых волокон. Для этого периода болезни характерно истощение функции гипофиза. В 4 случаях при использовании НМФА обнаружены антигены вируса Хантаан в аденоцитах и капиллярах.

Морфометрический анализ выявил статистически значимое увеличение массы гипофиза при ГЛПС в различные периоды болезни, уменьшение процентной доли базофильных, эозинофильных клеток аденогипофиза по сравнению с группой сравнения, а хромофобов — только в сроки свыше 21 сут (таблица). Также демонстративным оказалось сравнение удельных объемов некротизированных клеток, микрососудов, стромы и микрокист в основной группе по сравнению со значениями этих показателей в группе сравнения (таблица).

Корреляционный анализ выявил внутрigrупповые связи между исследованными параметрами аденогипофиза. При этом обнаруживались корреляционные связи средней силы (положительные и отрицательные) между массой гипофиза и объемной плотностью базофильных клеток ( $r_s=+0,49$ ), некротизированных клеток и хромофобов в сроки болезни до 10 дн. ( $r=-0,53$ ). В последующие сроки заболевания (до 20 сут) преобладали отрицательные связи между относительными объемами базофильных и ацидофильных клеток ( $r=-0,49$ ), некротизированных клеток и хромофобов ( $r_s=-0,51$ ), хромофобов и стромы ( $r_s=-0,71$ ). В более поздний период, свыше 21 сут, выявлена положительная сильная связь между массой гипофиза и объемами некротизированных клеток ( $r=-0,75$ ).

## Выводы

Таким образом, морфологические изменения гипофиза в остром периоде ГЛПС характеризуются сосудистыми нарушениями и альтерацией аденоцитов с одновременной компенсаторной гиперплазией ультраструктур сохранившихся клеток паренхимы аденогипофиза. Эти изменения преобладают в сроки 11-20 дн. от начала заболевания. В более поздние сроки отмечаются признаки неполной регенерации на различных структурных уровнях: в первую очередь — склеротические процессы и кистозно-атрофические изменения паренхимы, что, в сочетании с ультраструктурными изменениями, является морфологическим субстратом фазы истощения функции гипофиза.

## Л и т е р а т у р а

1. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. - М.: Медицина, 1980. - 216 с.
  2. Захарченко В.И. К патоморфологии гипоталамо-гипофизарной области при геморрагическом нефрозо-нефрите // Природно-очаговые инфекции на Дальнем Востоке. - Хабаровск, 1978. - С. 4-8.
  3. Зеленский А.И., Захарченко В.И., Кислицын В.П. и др. Патоморфология и гистохимия почек и гипофиза при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // XIV Тихоокеанский научный конгресс (г. Хабаровск, август 1979). - Хабаровск, 1979. - С. 33-34.
  4. Новикова Л.Б. Церебральные нарушения при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Башкортостане: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Пермь, 2000. - 41 с.
  5. Сиротин Б.З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: монография. - Хабаровск: Изд-во «РИОТИП», 2005. - 194 с.
  6. Ткаченко Е.А. Применение культурального антигена для серодиагностики ГЛПС с помощью метода флюоресцирующих антител: мет.рек. - М., 1984. - 20 с.
- Координаты для связи с автором:** Евсеев Алексей Николаевич — канд. мед. наук, заведующий кафедрой патологической анатомии ДВГМУ, тел.: 98-01-21.

