

УДК616.98:578.833.29]-06:616.61-008.6]-092(571.6)

Л.М. Сомова<sup>1</sup>, Р.А. Слонова<sup>1</sup>, В.А. Фигурнов<sup>2</sup>, Н.А. Марунич<sup>2</sup>, Н.Г. Плехова<sup>1</sup>, А.В. Гаврилов<sup>2</sup>, Е.И. Дробот<sup>1</sup>,  
Е.В. Фигурнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток), <sup>2</sup> 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

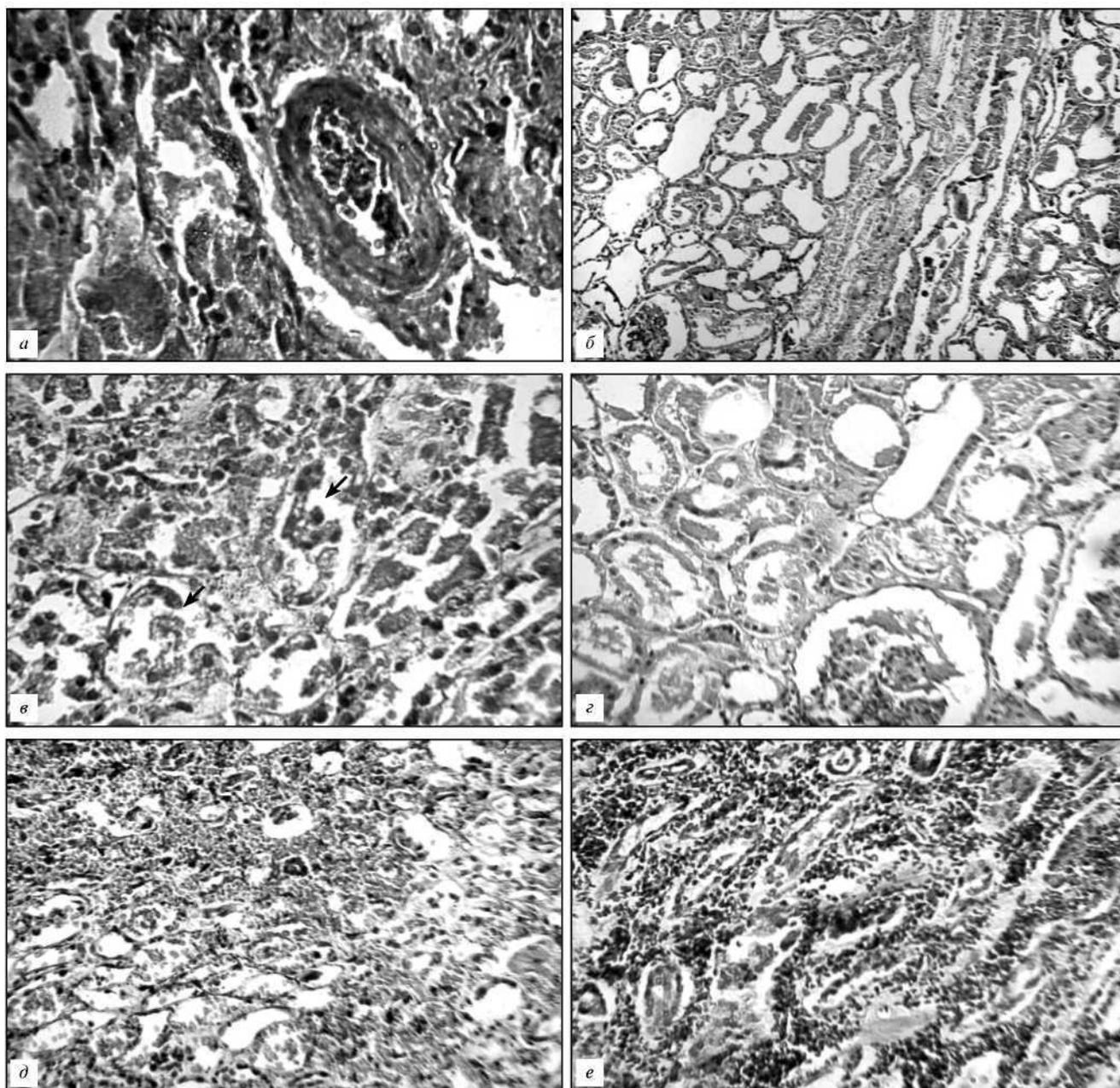


Рис. 1. Патогистологические изменения в почках больных ГЛПС, умерших в олигоанурической фазе болезни. а — эритростаз, десквамация эндотелия и фибриноидное набухание стенки венулы в корковом слое; б — внутрисосудистая агрегация крови, некротические изменения эпителия извитых канальцев; в — редукция капилляров 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 капилляров («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

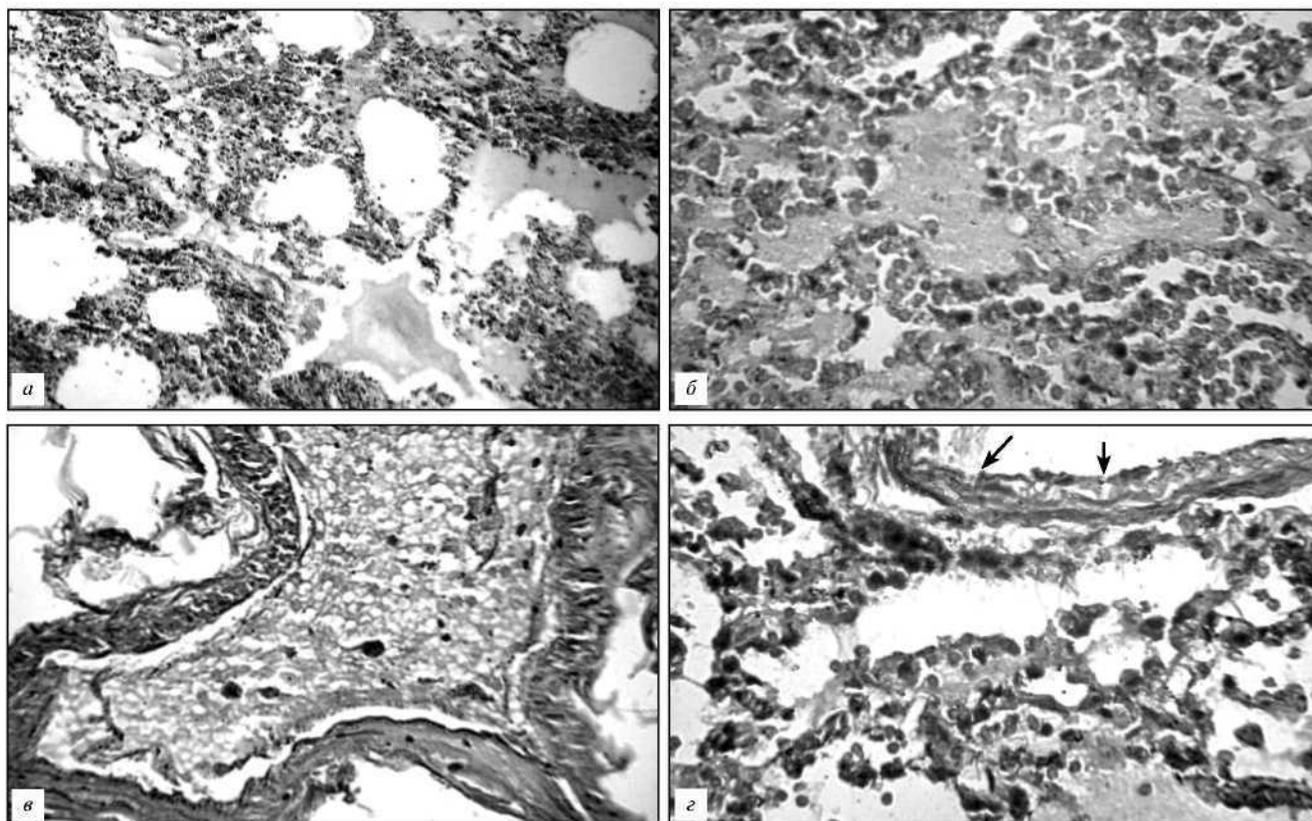


Рис. 2. Патогистологические изменения в легких больных ГЛПС, умерших в олигоанурической фазе болезни.

*а* — картина серозно-геморрагического отека; *б* — obturация 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* — разрушение стенки вены (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 процесс эпителиоцитов 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- $\alpha$ , 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].

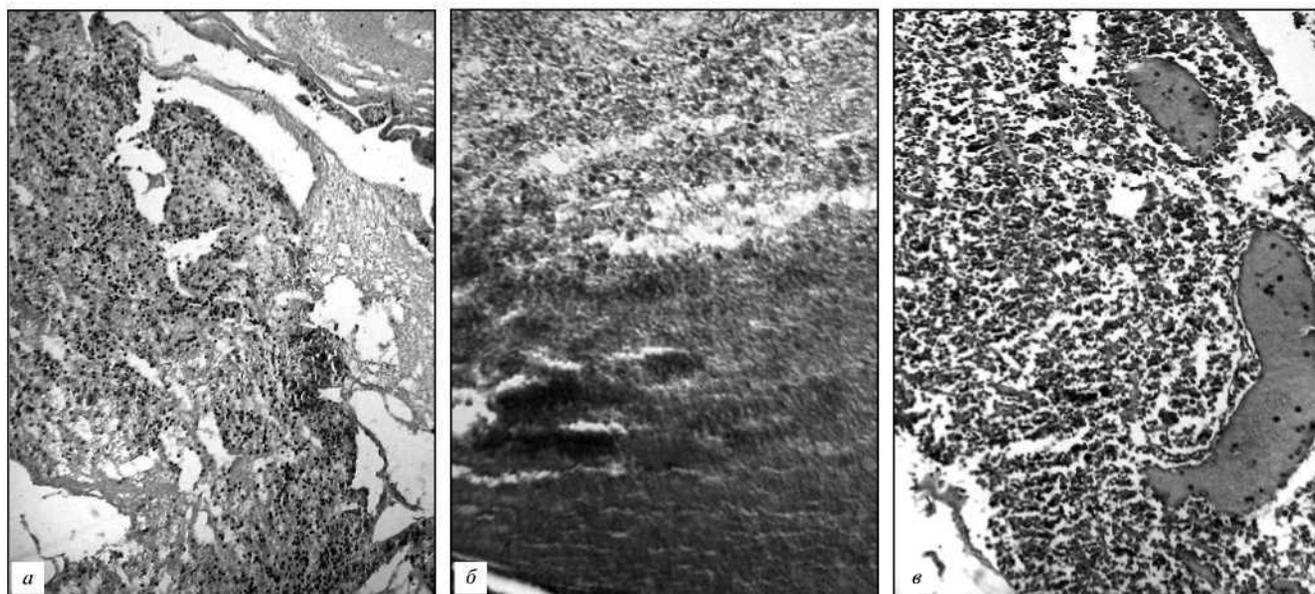


Рис. 3. Патогистологические проявления ДВС-синдрома при ГЛПС.

*a* — 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 (*a*, *в*) и по Шуленинову (*б*); *a* —  $\times 100$ , *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 у-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. // Хантавирусные 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. Let. — 2007. — Vol. 113, No. 2. — P. 117-120.
14. Yanagihara R., Silverman D. J. // Arch. Virol. — 1990. — Vol. 111. — P. 281-286.

15. Zaki S.R., Greer P. W., Coffield L.M. et al. // *Amer. J. Path.* - 1995. - Vol. 146. - P. 552-579.

Поступила в редакцию 14.05.2008.

#### PATHOMORPHOGENETIC FEATURES OF THE HEMORRHAGIC FEVER WITH NEPHRITIC SYNDROME IN FAR EAST REGION

L.M. Somova<sup>1</sup>, R.A. Slonova<sup>1</sup>, V.A. Figurnov<sup>2</sup>, N.A. Marunich<sup>2</sup>, N.G. Plehova<sup>1</sup>, A.V. Gavrilov<sup>2</sup>, E.I. Drobot<sup>1</sup>, E.V. Figurnova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Science (Vladivostok), <sup>2</sup>Amur state medical academy (Blagoveshchensk)

**Summary** — On the basis of the analysis of lethal cases the hemorrhagic fever with nephritic syndrome, observed in Primorsky Krai and the Amur area, are determined features of pathological process at this infection in Far East region. It is shown, that

basic pathogenetic path of the hemorrhagic fever with nephritic syndrome is system defeat of micro vessels, caused by expressed toxic properties of hantavirus during the period of viremia. Thus hantavirus infection renders direct cytolytic action on endothelial cells. It is marked, that the destructive necrotic changes in target organs (especially in kidneys and lungs) carry not only secondary character owing to expressed hemodynamic frustration, but also are connected to direct action of a virus. The specific features of patho-morphology of the hemorrhagic fever with nephritic syndrome is the minimal expressiveness of cellular reaction peculiar to a typical inflammation in tissue that is caused by misbalance of inflammatory cytokines developing at this infection.

**Keywords:** hantavirus infection, cytolysis, microcirculation, pathomorphogenesis.

Pacific Medical Journal, 2008, No. 2, p. 71-76.

УДК616.98:578.833.29]-06:616.61-008.6]-036.17-092

В.А. Фигурнов, Н.А. Марунич, А.В. Гаврилов, Е.В. Фигурнова

Амурская государственная медицинская академия (г. Благовещенск)

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ И НЕКОТОРЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, почки, легкое, сердце.

Представлен анализ клинического течения и исходов при тяжелом течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Выявлены некоторые закономерности патогенеза болезни, а также общие особенности в поражении почек, сердца и легких. Проанализированы макро- и микроскопические изменения основных органов-мишеней, в том числе и на основе посмертного рентгеноконтрастного исследования. Показано, что полиорганная недостаточность при ГЛПС определяется не только поражением микроциркуляторного русла, но и крупных внутриорганных сосудов.

Развитие инфекционного процесса при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) имеет сложные механизмы, связанные с непосредственным воздействием вируса на стенки мелких кровеносных сосудов всех органов, что и приводит к развитию геморрагического синдрома, инфекционно-токсического шока, острой почечной недостаточности как ведущих причин неблагоприятного исхода болезни [1–3]. Ранее нами неоднократно сообщалось о преобладании тяжелых форм ГЛПС у больных на территории верхнего Приамурья с нередкими смертельными исходами [4–6]. В настоящем сообщении представлены результаты дальнейшего исследования тяжелых форм ГЛПС на территории области, особенностей течения и причин летальных исходов у умерших, общих закономерностей полиорганной недостаточности и патогенеза болезни.

В основу исследования положены материалы 40-летнего изучения ГЛПС в регионе верхнего Приамурья (400 больных), результаты патолого-анатомических вскрытий и анализа гистологических препаратов (74 умерших), а также специального исследования головного мозга и гипофиза с помощью магнитно-

резонансной томографии. Кроме того, выполнялось посмертное рентгеноконтрастное исследование: сосудистая сеть почек, сердца и легких заполнялась смесью свинцового сурика на желатине в соотношении 8:10 с последующей рентгенографией. Этиология ГЛПС подтверждена с помощью непрямого метода флюоресцирующих антител с четырехкратной и более сероконверсией в парных сыворотках в разведении от 1:160 до 1:32000.

**Клиническое течение тяжелых форм ГЛПС.** Данная форма заболевания наблюдалась нами у 76,5% мужчин (возраст 32±2 года) и 23,5% женщин (возраст 42±2 года). У этих больных были более выражены симптомы интоксикации, наблюдались сильные постоянные боли в пояснице, боли в животе, икота, носовые, желудочные и маточные кровотечения, нарушение зрения (потемнение в глазах, темные нечеткие круги перед глазами) в спокойном (лежачем) положении. Именно в этой группе больных, особенно в олигурическом периоде заболевания, появлялись кровоизлияния в склеру, геморрагическая сыпь (сливная, линейная) в подмышечных областях, на груди, боковых поверхностях туловища, голове, спине, руках и бедрах. Возникали обширные кровоизлияния в местах инъекций, давления нательного и постельного белья, после измерения артериального давления. Именно при тяжелом течении ГЛПС мы наблюдали больных с лейкомоидной реакцией крови (до 132×10<sup>9</sup>/л) и массивной протеинурией (до 150 г/л), выделением с мочой кроваво-красных сгустков и анурией.

**Особенности поражения почек.** Острая почечная недостаточность (ОПН) — один из основных синдромов ГЛПС. Отдельные его симптомы наблюдаются