

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. Somova¹, R.A. Slonova¹, V.A. Figurnov², N.A. Marunich², N.G. Plehova¹, A.V. Gavrilov², E.I. Drobot¹, E.V. Figurnova²

¹Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Science (Vladivostok), ²Amur 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, легкие, 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 132×10⁹/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

при всех формах заболевания, но особенно это проявляется при тяжелом течении. Прогностическими признаками развития ОПН являются повышение артериального давления в конце лихорадочного — начале олигурического периода, высокий лейкоцитоз, низкий (менее 1,010) удельный вес мочи, резкое увеличение в осадке мочи количества эритроцитов, понижение в ней концентрации калия, мочевины, креатинина, кальция, магния, хлоридов. Крайне прогностически неблагоприятным является появление кислой реакции мочи ($\text{pH} < 6,0$).

Одним из редко наблюдаемых осложнений ОПН является развитие эклампсии, проявляющейся нарушением сознания, судорогами и высоким артериальным давлением. Подобное осложнение мы наблюдали у 7 больных (девочка 6 лет, мальчик 12 лет и 5 мужчин в возрасте от 21 до 38 лет). Смертельные исходы зарегистрированы у 2 взрослых больных. Вероятным механизмом этого осложнения было глубокое поражение мелких кровеносных сосудов, кровоизлияния в ткань головного мозга. При этом вес сухого остатка ткани головного мозга (кора, подкорковые ядра, белое вещество) и содержание в нем основных электролитов (натрия и калия) не изменялись.

По нашим наблюдениям основными особенностями ОПН при ГЛПС являются сочетание признаков поражения почек с геморрагическим синдромом, непродолжительность олигоанурии и резкое увеличение концентрации калия в крови. Несмотря на повышение артериального давления, со стороны глазного дна какой-либо патологии не отмечалось, и даже при массивном геморрагическом синдроме видимых кровоизлияний на глазном дне не обнаружено.

При патолого-анатомическом исследовании регистрировалось увеличение почек в размерах, орган мог достигать массы 555–650 г. В околопочечной клетчатке и особенно в области лоханок обнаруживались обширные кровоизлияния. Корковое вещество было расширено, дряблое, серо-розового цвета. Пирамиды четко контурированы, темно-красного цвета, местами в области сосочков — кровоизлияния. Слизистая оболочка лоханок содержала множественные кровоизлияния.

В результате патогистологического исследования в почках выявлено неравномерное кровенаполнение, особенно в мозговом слое. На границе коркового и мозгового вещества имелись очаговые кровоизлияния. В мозговом слое сосочки были богаты гомогенным межуточным веществом, которое отделяло друг от друга дистальные каналы и капилляры мозгового слоя. Эпителий дистальных отделов нефрона претерпевал дистрофические изменения, в проксимальном отделе обнаруживались явления некробиоза. В корковом слое иногда были видны некротические очаговые скопления лимфоидных и плазматических клеток. Извитые каналы и клубочки — в состоянии некробиоза. Эпителий извитых канальцев набухал. Сохранились только прямые каналы. Регистри-

ровалась выраженная дистрофия эпителия капсулы Шумлянского, в котором появлялись зернистые включения, иногда в ее просвете возникали полулуния, состоявшие из зернистой массы и некротически измененного слущенного эпителия. Отмечалось утолщение базальной мембраны клубочков, при окраске по Ван-Гизону — выраженная фуксинофилия межуточного коркового слоя. Определялось резкое утолщение капсулы клубочков и стенки артериол за счет накопления ШИК-позитивного материала.

При рентгеноконтрастном исследовании хорошо прослеживались крупные артериальные стволы, более прямолинейные, чем у здорового человека. Отсутствовал переход от крупных сосудов к мелким, отсутствовала мелкая разветвленная сеть в области коркового вещества. Корковое вещество почки несколько увеличивалось в размере, и мелкая разветвленная артериальная сеть прослеживалась в виде нечетких прямых линий. Местами и в корковом, и в мозговом веществе отмечаются участки просветления, вероятно, за счет закупорки сосудов. Доказательством здесь служило и то, что многие артерии обрывались в виде «культи». Видны точечные и более крупные кровоизлияния. Таким образом, у умерших от ГЛПС наибольшие нарушения артериальной сосудистой сети почки наблюдались в области мелких сосудов коркового слоя.

Крупные венозные стволы были расширены, между ними имелись участки просветления (вероятно, за счет закупорки сосудов). Отсутствовала мелкая разветвленная сеть сосудов в корковом слое, отдельные венозные стволы оканчивались «культей». При анализе венозной сосудистой системы почки складывалось впечатление о массивном застое крови в крупных сосудах и непроходимости мелких.

Сердечно-сосудистая система. Из всех наблюдаемых нами больных только 18 предъявили жалобы на колющие боли в области сердца, в 8 случаях отмечалось расширение границ сердца и в 3 — мерцательная аритмия. По уровню и динамике артериального давления больные разделились на три группы. В первой (60–67% наблюдений) давление было нормальным во все периоды болезни и заболевание заканчивалось благоприятным исходом. У больных второй группы (8–10% наблюдений) в конце лихорадочного — начале олигурического периода болезни регистрировалось низкое артериальное давление. У этих больных наблюдались тахикардия, высокий (более $35\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$) лейкоцитоз, низкий показатель (60000–80000) уровня тромбоцитов. У больных третьей группы (25–30% наблюдений) в конце лихорадочного — начале олигурического периодов отмечалось увеличение артериального давления, что является одним из факторов риска развития ОПН и эклампсии.

Если клинические проявления поражения сердца при ГЛПС скудны, то данные функционального исследования его разнообразны. В лихорадочном периоде болезни изменения электрокардиограммы отмечались лишь у единичных больных в виде смещения

интервала ST от изоэлектрической линии, замедления внутрижелудочковой проводимости, частичной блокады правой ножки пучка Гиса, гипоксии миокарда и снижения его сократительной способности, замедления атриовентрикулярной проводимости.

Наиболее значительные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы выявлялись в олигурическом периоде заболевания. У трети пациентов определялись резко выраженные признаки гипертрофии миокарда желудочков, синусовая брадикардия и аритмия, у половины больных регистрировалось снижение сократительной способности миокарда. У 2 больных зарегистрирована инфарктоподобная электрокардиограмма. В период ранней реконвалесценции вышеперечисленные нарушения оставались, а изменения со стороны миокарда предсердий и желудочков встречались чаще, чем в лихорадочном периоде. Зарегистрированные изменения обуславливались интоксикацией и повышенной проницаемостью сосудов. Через 1–2 года после болезни наблюдалась положительная динамика, которая проявлялась прежде всего нормализацией зубца T. Через 2 года и более каких-либо изменений со стороны сердца мы не находили.

У всех умерших на аутопсии обнаруживались точечные кровоизлияния под перикардом и эндокардом, иногда массивные кровоизлияния под эндокард и в сосочковые мышцы левого желудочка. В половине случаев регистрировались массивные кровоизлияния в правое предсердие и ушко сердца, причем в клинической симптоматике у этих больных преобладала острая сердечная недостаточность в начале олигурического периода болезни, от которой больные погибали. При гистологическом исследовании определялись нарушение кровообращения в микроциркуляторной сети миокарда, полнокровие, отек стромы, мелкие и крупные кровоизлияния, деструкция мышечных волокон и гистиолимфоцитарная очаговая инфильтрация. В эпикарде — кровоизлияния, полнокровие, лейкоцитозы. Найдены обширные участки фрагментации миокарда в левом желудочке. Стенки мелких артерий были гомогенизированы, отмечался умеренный полиморфизм ядер кардиомиоцитов. При заполнении венечных сосудов контрастной массой с последующей рентгенографией выявлены массивное кровоизлияние в области отхождения правой венечной артерии, отсутствие мелкой разветвленной сети, многие сосуды оканчивались «культей» за счет тромбоза.

Легкие. У больных с тяжелым течением ГЛПС наблюдались влажный кашель, одышка, боли в грудной клетке. У 42% пациентов при рентгенографии выявлены «застойные легкие», в 13% наблюдений обнаружены признаки пневмонии. У 19,2% больных развился отек легких, у 5% — явления плеврита, в 2 случаях на вскрытии обнаружены инфаркты легких. При патогистологическом исследовании у всех умерших отмечались полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека, участки ателектаза и эмфиземы, спазм

мелких бронхов, кровоизлияния, отсутствие мелкой сосудистой сети по периферии органа и закупорка сосудистых стволов с резким нарушением кровообращения, в альвеолах — экссудат.

Гипофиз. У всех умерших от ГЛПС наблюдались различной степени выраженности (от мелкоочечных до массивных) кровоизлияния в гипофиз, у отдельных больных кровоизлияния были обнаружены и в ткань в области турецкого седла. По результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга и гипофиза регистрировались следующие изменения: наружная гидроцефалия, уменьшение размеров гипофиза, нарушение его дифференциации на переднюю и заднюю доли (т.е. выявлены признаки «синдрома турецкого седла» и мелкоочаговых изменений гипофиза, характерных для кровоизлияния). Эти изменения выявлялись и через 28 лет после перенесенного заболевания.

Таким образом, наблюдающаяся у больных ГЛПС полиорганная недостаточность в разной степени выраженности определяется поражением сосудистого русла органов не только на уровне мелких артерий и вен, но и более крупных сосудов. Это приводит не только к нарушению микроциркуляции, но и к выключению из системы кровообращения части органа с последующим формированием некроза.

Литература

1. Евсеев А. Н. // Дальневосточный журн. инфек. патол. - 2002. - №1. - С. 61-62.
2. Загидуллин И. М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (эпидемиология, клиника, осложненная острой почечной недостаточностью): автореф. дисс. д-р мед. наук. — Уфа, 2001.
3. Сиротин Б. З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. — Хабаровск: Хабаровское книжное издательство, 2005.
4. Фигурнов В. А., Жаворонков А. А., Пирогов А. Б. и др. // Тер. архив. - 1987. - №8-С. 69-70.
5. Фигурнов В. А., Королев Р. В. // Клин. мед. — 1974. — М10. - С. 133-134.
6. Фигурнов В. А., Крыжановский В. И., Пирогов А. Б. и др. // Клин. мед. - 1985. - №4-С. 111-114.

Поступила в редакцию 23.05.2008.

FEATURES OF CLINICAL SIGNS AND PATHOGENESIS AT SEVERE HEMORRHAGIC FEVER WITH NEPHRITIC SYNDROME

V. A. Figurnov, N. A. Marunich, A. V. Gavrilov, E. V. Figurnov
Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk)

Summary — The analysis of clinical features and outcomes at severe hemorrhagic fever with nephritic syndrome is submitted. Some pathogenetic features of illnesses and as the common features in kidneys, hearts and lung lesions are revealed. Macro- and microscopic changes of the basic target-organs including on the posthumous X-rays are analyzed. It is shown, that multi-organ insufficiency at hemorrhagic fever with nephritic syndrome is determined not only by micro-vessels lesions, but also by large intraorgan vessels.

Keywords: the hemorrhagic fever with nephritic syndrome, kidneys, lungs, heart.

Pacific Medical Journal, 2008, No. 2, p. 76-78.