

УДК 616.24-008.4: 616.921.5(571.55)

Н.Н.Чарторижская^{1,2}, А.В.Сепп^{1,2}, Е.В.Пруткина¹, Н.Н.Цыбиков¹**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГРИППЕ А/Н1N1 В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ**¹ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, Чита,²ГУЗ Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро, Чита**РЕЗЮМЕ**

Исследованы патоморфологические изменения дыхательной системы 57 умерших от эпидемического гриппа А/Н1N1 в Забайкальском крае. Показано, что большинство умерших – лица от 18 до 45 лет. У всех погибших обнаружены патоморфологические признаки геморрагическо-некротического трахеобронхита и острого диффузного повреждения легких, что подтверждает тропность вируса гриппа А/Н1N1 к клеткам как верхних, так и нижних дыхательных путей. В 24,5% случаев к вирусной пневмонии присоединялась бактериальная ко-инфекция, основным возбудителем которой был *Staphylococcus aureus*.

Ключевые слова: грипп А/Н1N1, патологическая анатомия легких, пневмония, острое диффузное повреждение легких.

SUMMARY

N.N. Chartorizhskaya, A.V. Sepp, E.V. Prutkina, N.N. Tsybikov

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF RESPIRATORY SYSTEM AFFECTION AT INFLUENZA A/H1N1 IN ZABAIKAL REGION

Pathomorphological changes of the respiratory system of 57 deceased from epidemic flu A/H1N1 in Zabaikal Region were investigated. The majority of the deceased were from 18 to 45 years old. Pathomorphological signs of hemorrhagic necrotic tracheobronchitis and acute diffuse lung damage were found in all the deceased. It confirms the tropism of A/H1N1 virus to the cells of both upper and lower respiratory tract. In

24,5% of cases viral pneumonia was accompanied by bacterial co-infection, caused by *Staphylococcus aureus*.

Key words: influenza virus A/H1N1, pathological anatomy of lungs, pneumonia, acute diffuse lung damage.

Эпидемия высокопатогенного гриппа А/Н1N1 в Забайкальском крае в 2009 году имела следующие характеристики: значительная продолжительность (длительность только первой волны составила 3 месяца); высокая заболеваемость населения (переболело 15,4% населения Читы, 11,5% от численности населения края); заболевание протекало преимущественно (в 66,3%) в форме средней степени тяжести, удельный вес тяжелых форм болезни составил 23,3%. В крае было зарегистрировано 57 летальных исходов от гриппа А/Н1N1, подтвержденного лабораторно, при этом показатель летальности составил 6,8% [1]. В связи с чем эпидемическая ситуация, сложившаяся в Забайкальском крае в 2009 году, была расценена Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека как тяжелая (третья) степень развития пандемии [2].

Во время эпидемии подавляющее большинство пациентов стационаров края составили больные гриппом, осложненным развитием пневмоний. Заболевание имело свои отличительные характеристики: большой процент тотального либо субтотального поражения легких, а также необычно частое развитие явлений синдрома острого повреждения легких и его наиболее тяжелой формы – острого респираторного дистресс-синдрома.

Целью настоящего исследования явилось изучение патоморфологических изменений дыхательной сис-

темы умерших от эпидемического гриппа А/Н1N1 в Забайкальском крае.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 57 умерших, в том числе 19 мужчин в возрасте от 20 до 70 лет и 38 женщин в возрасте от 18 лет до 71 года (соотношение 1:2). Диагноз гриппа А/Н1N1 у большинства из них был верифицирован прижизненно в лабораториях г. Читы, путем обнаружения вируса в назофарингеальных мазках методом полимеразной цепной реакции, либо в случае нарастания в сыворотке крови титра антител к антигенам вируса при проведении реакции непрямой геммагглютинации. У всех больных диагноз был подтвержден посмертно путем обнаружения в секционных образцах тканей антигенов вируса методом полимеразной цепной реакции в лабораториях ФГУ Центра Госсанэпиднадзора по Забайкальскому краю г. Читы и ФГУП Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора г. Новосибирска.

Были проанализированы протоколы патологоанатомических исследований и патологоанатомические диагнозы всех аутопсий, учитывалось наличие сочетанной, фоновой и сопутствующей патологии. Во всех наблюдениях были оценены макро- и микроскопические изменения в легких. Для гистологического исследования производили забор фрагментов органов, материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем заливали в парафин. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах с окраской гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, по Грам-Вейгерту. Во всех случаях выполняли постмортальное бактериологическое исследование легких с целью идентификации этиологического фактора бактериальной пневмонии.

Результаты исследования и их обсуждение

Смерть больных наступала в разные сроки госпитализации, но большинство погибло после 7 дня болезни (41 случай, что составило 72%). Досуточная летальность отмечена в 10 наблюдениях (17,5%), смерть при транспортировке и на дому в двух случаях (3,5%). Во время эпидемии гриппа умирали в основном лица в возрасте от 18 до 45 лет – 38 человек, что составило 67% от общего числа умерших (табл.).

Таким образом, возрастной состав умерших от эпидемического гриппа А/Н1N1 в Забайкалье был в среднем таким же, как в других регионах России и за рубежом: прежде всего это люди трудоспособного возраста от 18 до 45 лет [4, 8, 9, 10].

Макроскопически у всех умерших наблюдались отек и гиперемия глотки, слизистая которой была синюшно-багровая, особенно в области дужек и гортаноглотки, также наблюдался отек гортани. На слизистой регистрировались множественные мелкоочаговые и сливные кровоизлияния, придающие ей «пылающий» вид. В трахее и крупных бронхах были отмечены изменения, характерные для геморрагического ларинготрахеобронхита (рис. 1, 2).

Таблица
Возрастно-половой состав больных, умерших от гриппа А/Н1N1

Возраст, лет	Женщины	Мужчины	Всего
15-20	3	1	4
21-25	5	1	6
26-30	4	1	5
31-35	5	3	8
36-40	5	2	7
41-45	6	2	8
46-50	0	4	4
51-55	5	2	7
56-60	3	1	4
61-65	1	1	2
66-70	0	1	1
71-75	1	0	1
Всего	38	19	57



Рис. 1. Макропрепарат гортани (6 сут. заболевания): геморрагический ларингит.



Рис. 2. Макропрепарат трахеи (6 сут. заболевания): геморрагический трахеит.

У всех умерших легкие были резко увеличены в размерах, тяжелые, синюшно-красного цвета с цианотичным оттенком, на их поверхности были видны отпечатки ребер. У погибших на 6 сутки и позднее ткань

легких приобретала «пестрый» вид за счет множественных очаговых кровоизлияний под плеврой. Почти на всем протяжении легочная паренхима имела «резиную» консистенцию, ее плотность была большей в прикорневых отделах, а в передних отделах она была «тестоватая», сохраняла отпечатки пальцев при надавливании. При разрезе с поверхности легкого стекло большое количество темной геморрагической жидкости. На разрезах паренхима была пестрая, неравномерного кровенаполнения. Отмечались «классические» пневмонические фокусы: очаги светло-серого, серо-красноватого цвета с зернистой поверхностью, которые несколько выбухали над линией среза окружающей ткани, а также межуточная эмфизема. В 24,5% случаев (14 наблюдений) зарегистрировано развитие двусторонней тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии с формированием неполных геморрагических инфарктов легочной ткани (рис. 3, 4).

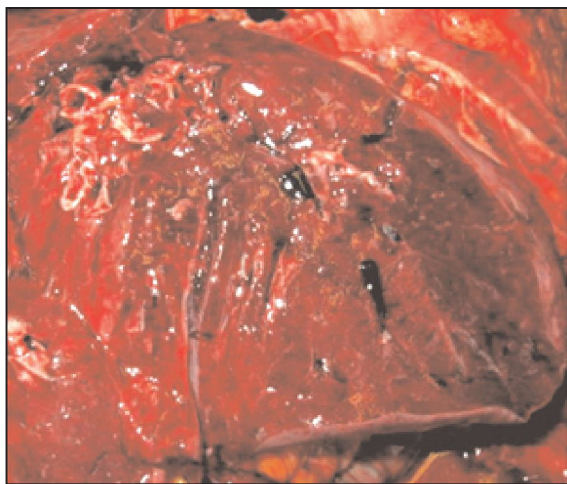


Рис. 3. Макропрепарат легких (5 сут. заболевания): полнокровие и резкий отек паренхимы.



Рис. 4. Макропрепарат легких (6 сут. заболевания): полнокровие, геморрагические инфаркты, резкий отек паренхимы.

При гистологическом исследовании легких во всех наблюдениях были выявлены признаки диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) различной степени выраженности. В 100% случаев выявлялись резко выраженные признаки циркуляторных нарушений. В со-

судах микроциркуляторного русла встречались все варианты тромбов, но значительно чаще наблюдались агрегация, сладж и агглютинация форменных элементов крови. Максимально был выражен интерстициальный компонент отека легочной паренхимы, также отмечался диффузный, но неравномерно выраженный альвеолярный отек (рис. 5).

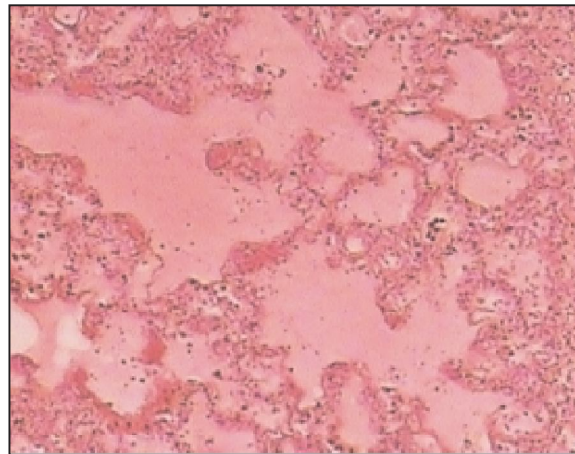


Рис. 5. Микрофото паренхимы легких (3 сут. заболевания): эксудативная фаза ДАП – диффузный внутриальвеолярный отек, полимеризация фибрина. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 100.

В просветах мелких бронхов и бронхиол, помимо комплекса воспалительных изменений, отмечалась трансформация покровного эпителия – клетки мерцательного эпителия «облысевшие», «оплывшей» формы, с наложениями фибриновых пленок, слизи с эритроцитарно-лейкоцитарной примесью (рис. 6).

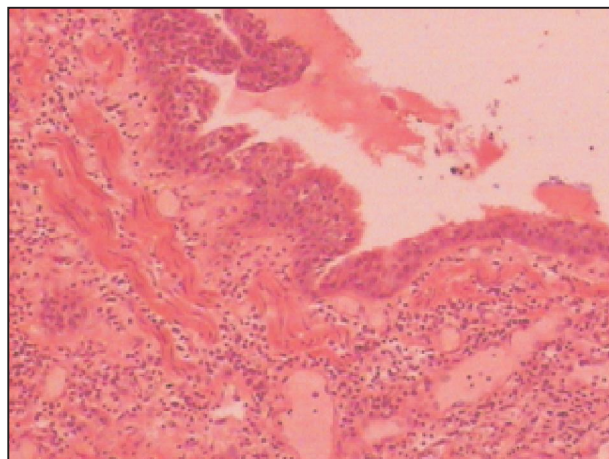


Рис. 6. Микрофото паренхимы легких (6 сут. заболевания): финал эксудативной фазы ДАП – разрешение от диффузного внутриальвеолярного отека, плоскоклеточная метоплазия эпителия терминальной бронхиолы, накопление лимфоцитарно-плазматарно-макрофагальных инфильтратов в интерстиции. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 200.

Поражение альвеолярного эпителия носило субтотальный или тотальный характер: наблюдались его повреждение, очаговая пролиферация альвеолоцитов II типа (увеличение их в размерах с относительным

уплощением, нередко фигурами митозов), инфильтрация стенок альвеол клетками воспалительного ряда, а также многочисленные участки разрушения перегородок с формированием гемодинамических ателектазов. Зачастую в просвете альвеол отмечались гиалиновые мембраны, обнаруживались интраальвеолярные кровоизлияния и отечная жидкость (рис. 7).

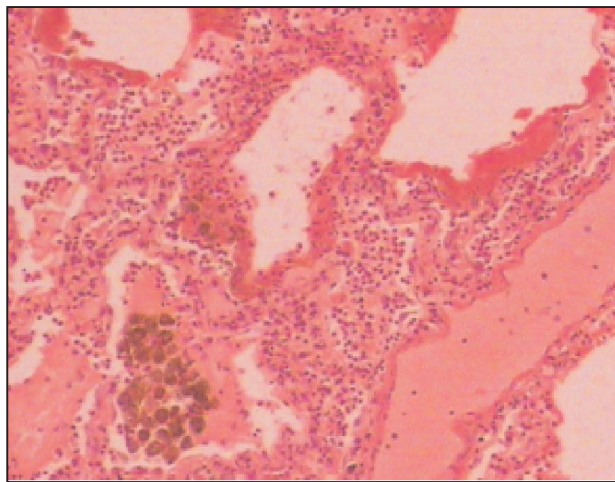


Рис. 7. Микрофото паренхимы легких (6 сут. заболевания): финал экссудативной (острой) фазы ДАП – разрешение от диффузного внутриальвеолярного отека, формирование гиалиновых мембран и накопление лимфоцитарно-плазматично-макрофагальных инфильтратов в интерстиции. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 200.

Необходимо отметить, что все перечисленные изменения носили гетерогенный, но фазный характер. На ранних стадиях (с 3-9 суток, в ряде случаев до 16 суток) имела место экссудативная фаза ДАП. В более поздний период (чаще на 9-11 сутки) преобладала продуктивная фаза: наряду с явлениями организации в альвеолах и бронхиолах, наблюдалась плоскоклеточная метаплазия альвеолярного и бронхиального эпителия и начинающиеся процессы фиброзирования – организации. В случаях присоединения вторичной инфекции формировались очаги пневмонии с абсцедированием (рис. 8).

Таким образом, во всех наблюдениях нами были выявлены разной степени выраженности патоморфологические маркеры острого ДАП или острого респираторного дистресс-синдрома взрослых [3], что совпадает с результатами подобных исследований в других регионах нашей страны и за рубежом [4, 9, 10]. Развитие в большинстве наблюдений острого повреждения легких при гриппе А/Н1N1, делает эту инфекцию схожей с «птичьим» гриппом А/Н5N1 и отличает их от «обычного» сезонного гриппа, при котором это осложнение развивается крайне редко [6, 7, 10]. Однако, столь частое поражение воздухоносных путей по типу геморрагическо-некротического трахеобронхита, которое наблюдалось во время эпидемии гриппа А/Н1N1 во всех странах (Забайкальский край не стал исключением), ранее считалось характерным признаком фатальных случаев сезонного гриппа [5, 6, 10].

Сочетанное поражение трахеобронхиального дерева и альвеол (т. е. верхних и нижних дыхательных путей), наблюдаемое при гриппе А/Н1N1, можно объяснить, на наш взгляд, особенностями нового вируса.

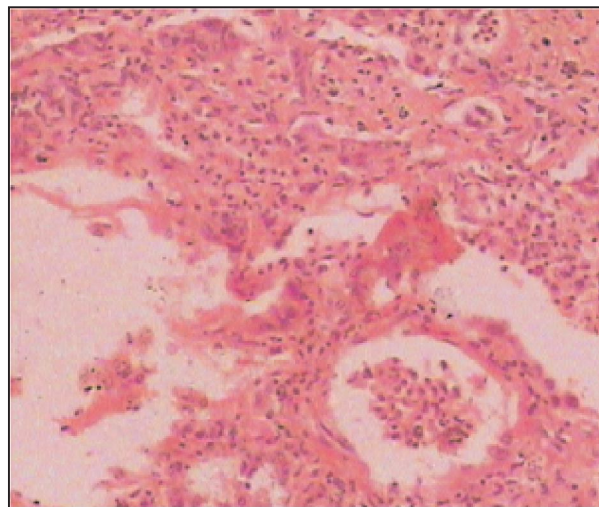


Рис. 8. Микрофото паренхимы легких (10 сут. заболевания): начало пролиферативной (поздней) фазы ДАП – пролиферация фибробластов преимущественно в интерстиции, фагоцитоз и лизис гиалиновых мембран альвеолярными макрофагами. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 200.

Исследования с использованием специфических противовирусных антител и электронной микроскопии показали, что антигены вируса в подавляющем большинстве случаев определялись в клетках дыхательной системы. Нуклеопротеины вируса были обнаружены в ядрах и цитоплазме эпителиальных клеток, подслизистых железах воздухоносных путей, а также в пневмоцитах. Кроме этого вирусные антигены были идентифицированы в гиалиновых мембранах, в редких случаях – в эндотелиальных клетках легочных капилляров. Было показано, что основной мишенью вируса А/Н1N1 являются пневмоциты, преимущественно II типа, и реже – макрофаги. Внеклеточные вирусные частицы локализовались в альвеолярном пространстве. В клетках других органов и тканей вирусные антигены не обнаруживались [10].

Как известно, альвеолоциты II типа синтезируют сурфактант и играют наиболее важную роль в регенерации ткани легкого при повреждении. Прямое цитопатическое действие вируса гриппа А/Н1N1 на эти клетки индуцирует острое повреждение легких, что и объясняет столь частое его развитие в прошедшую эпидемию.

У умерших от высокопатогенного гриппа А/Н1N1 в Забайкальском крае присоединение бактериальной пневмонии в подавляющем числе случаев отмечалось уже на 5-6 сутки заболевания. При этом она носила гнойно-геморрагический характер. Нередко в процесс вовлекалась и плевра, что проявлялось серозным или фибринозным плевритом с выраженным геморрагическим компонентом. Альвеолы фрагментов, взятых из пневмонических фокусов, в просвете содержали

гноино-фибринозный или фибринозно-гноино-геморрагический экссудат, межальвеолярные перегородки были инфильтрированы лейкоцитами, отмечалось гнойное расплавление части из них и формирование множества фокусов микроабсцедирования с накоплением лейкоцитарно-ядерного детрита. Пневмония с поражением нескольких долей легких встречалась в 50%, нижних долей – в 25%, тотальное поражение обоих легких – в 4% случаев.

В ходе постмортальных микробиологических исследований легких в 7 случаях был выявлен *Staphylococcus aureus* (50% от общего числа вирусно-бактериальных пневмоний), в 1 случае – *Streptococcus pneumoniae*, в 2 наблюдениях – *Candida albicans*, также регистрировались миксты: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus* и *Candida albicans* – 1 случай; *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Candida albicans* – 3 случая. Таким образом, вирусная пневмония была выявлена у 43 (75%) человек, вирусно-бактериальная в 14 (24,5%) наблюдениях.

В нашем исследовании обращает на себя внимание более частое развитие бактериальной ко-инфекции на фоне вирусной пневмонии (в 24,5% случаев) по сравнению с данными аутопсий в Москве и Московской области (единичные случаи) [4]. При этом количество вторичных бактериальных пневмоний в Забайкальском крае было в среднем такое же, как при развитии аналогичной эпидемии в Мексике и США: в этих странах присоединение бактериальной, преимущественно кокковой, инфекции описывается в 26-30% наблюдений, причем мы также обнаружили более частое инфицирование *Staphylococcus aureus* [9, 10].

При пандемии гриппа А/Н2N2 в 1958 году вторичную бактериальную пневмонию считали самым частым осложнением: она регистрировалась более чем в 75% летальных исходов [6, 10]. Можно предположить, что такое изменение характера осложнений во время эпидемии гриппа А/Н1N1 в 2009 году связано с тем, что больные, согласно принятым стандартам лечения, уже на ранних этапах развития заболевания получали современные антибиотики широкого спектра действия. Возможно также, что это свойство вируса А/Н1N1, вызывающего инфекционно-токсический шок и смерть пациентов уже на ранних этапах заболевания.

Выводы

1. У всех умерших от гриппа А/Н1N1 в Забайкаль-

ском крае при патологоанатомическом исследовании регистрировалось поражение как верхних, так и нижних дыхательных путей.

2. У всех умерших обнаружены патоморфологические маркеры острого диффузного альвеолярного повреждения или острого респираторного дистресс-синдрома взрослых.

3. Вирусная пневмония выявлялась в 75%, вирусно-бактериальная – в 24,5% случаев. Наиболее частой причиной ко-инфекции являлся *Staphylococcus aureus*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А(Н1N1)/09 в городе Чите / Лапа С.Э. [и др.] // Итоги эпидемии гриппа А/Н1N1: сборник трудов Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Чита, 26-27 октября 2010 г: ЧГМА, 2010. С.152–154.
2. Об усилении мероприятий в группах риска в период пандемического распространения гриппа // Письмо Роспотребнадзора №01/16326-9-23 от 01.11.2009. URL: <http://www.38.rospotrebnadzor.ru/documents/rosletters/11728/> (дата обращения: 17.11.2010).
3. Острый респираторный дистресс-синдром: практическое руководство / под ред. Б.Р.Гельфанда, В.Л.Кассиля. М.: Литтера. 2007. 232 с.
4. Патологическая анатомия легких при гриппе А(Н1N1), по данным аутопсий / Чучалин А.Г. [и др.] // Пульмонология. 2010. №1. С.5–11.
5. Pulmonary Pathologic Findings of Fatal 2009 Pandemic Influenza A/H1N1 Viral Infections / Gill J.R. [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. 2010. Vol.134. P.2325–243.
6. Immunohistochemical and in situ hybridization studies of influenza A virus infection in human lungs / Guarner J. [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. 2000. Vol.114. P.227–233.
7. Korteweg C., Gu J. Pathology, molecular biology, and pathogenesis of avian influenza A (H5N1) infection in humans // Am. J. Pathol. 2008. Vol.172. P.1155–1170.
8. Fatalities Associated with the 2009 H1N1 Influenza A Virus in New York City / Lee E.H. [et al.] // Clin. Infect. Dis. 2010. Vol.50, №11. P.1498–1504.
9. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico / Perez-Padilla R. [et al.] // N. Engl. J. Med. 2009. Vol.361. P.680–689.
10. 2009 Pandemic H1N1 Influenza. Pathology and Pathogenesis of 100 Fatal Cases in the United States / Shieh W.J. [et al.] // Am. J. Pathol. 2010. Vol.177. P.166–175.

Поступила 28.12.2010

Наталья Николаевна Чарторижская, зав. кафедрой патологической анатомии,
672090, г. Чита, ул. Горького, 39-А;
Natalia N. Chartorizhskaya,
39-A Gorkogo Str., Chita, 672090;
E-mail: pochta@medacadem.chita.ru