

ТЯЖЕЛАЯ ФОРМА ГРИППА А (H1N1) — ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ЛЕГКИХ

А. Л. Черняев¹, О. В. Зайратьянц², А. Г. Чучалин¹, Л. М. Михалева⁵, Е. И. Келли³,
К. А. Рогов⁴, М. В. Самсонова¹, В. М. Поминальная⁶, А. Е. Трусов¹, Н. А. Бухтоярова⁶

¹ ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России,

² Кафедра патологической анатомии МГМСУ,

³ Клиническая инфекционная больница № 1,

⁴ Городская клиническая больница № 4,

⁵ УРАМН НИИ морфологии человека РАМН,

⁶ Городская клиническая больница № 57

Severe Influenza A (H1N1) is the Pathological Anatomy of the Lung

A. L. Chernyaev¹, O. V. Zairatyants², A. G. Chuchalin¹, L. M. Mikhaleva⁵, Ye. I. Kelli³,
K. A. Rogov⁴, M. V. Samsonova¹, V. M. Pominalnaya⁶, A. Ye. Trusov¹, N. A. Bukhtoyarova⁶

¹ Research Institute of Pulmonology, Federal Biomedical Agency of Russia

² Department of Morbid Pathology, Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Clinical Infectious Diseases Hospital No. 1

⁴ City Clinical Hospital Four

⁵ Research Institute of Human Morphology, Russian Academy of Medical Science

⁶ City Clinical Hospital Fifty-Seven

Проанализировано 25 аутопсийных наблюдений погибших от гриппа А (H1N1) в Москве. Было обнаружено, что основные патологические изменения имеют место в трахее и легких. В легких наблюдали картину экссудативной и пролиферативной стадий острого диффузного альвеолярного повреждения. Кроме того, выявлены признаки инфекционно-токсического шока, связанного с вирусемией. Бактериальная очагово-сливная бронхопневмония обнаружена только у 20% умерших при тяжелом течении гриппа А/H1N1. *Ключевые слова:* грипп А (H1N1), диффузное альвеолярное повреждение.

Twenty-five autopsy cases of influenza A (H1N1) in Moscow were analyzed. Primary pathological changes were found in the trachea and lung. The lung showed a pattern of the exudative and proliferative stages of diffuse alveolar damage. In addition, there were signs of infectious-toxic shock associated with viremia. Bacterial bronchopneumonia with confluent foci was detected in only 20% of the dead cases. *Key words:* influenza A (H1N1), diffuse alveolar damage.

В апреле 2009 года лаборатории Мексики, США, Канады подтвердили диагноз новой вирусной инфекции. ВОЗ в последующем определил ее как пандемию гриппа, вызванного вирусом А (H1N1). Этот вирус является типичной, внезапно возникшей инфекцией. Генная структура возбудителя соответствует вирусу «свиного» гриппа, встречающегося у свиней Северной Америки. Дальнейшие исследования выявили сложную структуру нового вируса. В его состав входят гены из четырех различных источников: гены «свиного» гриппа, поражающих свиней Северной Америки, гены «свиного» гриппа, поражающие свиней Европы и Азии, гены птичьего гриппа, гены сезонного гриппа людей.

Это дало основание назвать его четырежды реассортантным вирусом [1, 2].

Вирус гриппа имеет сферическую форму, размеры 80–120 нм, сердцевина вируса представлена одноцепочечной отрицательной цепью РНК, состоящей из 8-и фрагментов, кодирующих 11 вирусных белков. Эндемически значимыми являются два подтипа вируса гриппа А — H3N2 и H1N1 и вирус гриппа типа В [3].

Вирус H1N1 («испанский грипп»), появившийся в 1918 году проделал выраженный дрейф, исходные (Hsw 1N1) и конечные (H1N1) его варианты считаются шифтовыми. Этот вирус при пандемии 1918–1920 гг. унес около 20 млн жизней. В 1957 году вирус гриппа А (H1N1) исчез, перестав циркулировать среди населения планеты. В 1977 году вирус возвратился вновь и распространился по земному шару.

Современные вирусы гриппа А (H1N1) обладают низкой иммуногенной активностью. Ключевая роль в патогенности вирусов гриппа принадлежит гемагглюти-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Черняев Андрей Львович
E-mail: samary@mail.ru

Распределение пациентов по возрасту

Возрастной диапазон (годы)	Число (доля, %) умерших
15–29	10/25 (40)
30–44	5/25 (20)
45–59	9/25 (36)
≥60	1/25 (4)

нину, нейраминидазе, белку М2, NS-1, PB1-F2. Вирус гриппа попадает в организм человека через дыхательные пути с частицами влаги и пыли. Благодаря короткому инфекционному циклу (6–8 часов) при попадании в дыхательные пути одной вирусной частицы уже через 8 часов число инфекционного потомства достигает 10^3 , а к концу суток 10^{27} . Репродукция вируса происходит в клетках эпителия слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей. Отторжение пораженных клеток приводит к тому, что продукты их распада попадают в кровь, вызывая интоксикацию. Вирус разносится по всему организму, активируя протеолиз и повреждая клетки эндотелия сосудов, что способствует повышению их проницаемости и повторному повреждению тканей. Попадание вируса в кровь вызывает изменения иммунной системы, что способствует появлению осложнений, вызванных бактериями и другими вирусами.

За период с 13 мая по 1 июля 2009 г. в Мексике было зарегистрировано 5029 больных гриппом А (H1N1), из которых умерло 97 человек (1,9%) [4]. В мире к 30 августа было выявлено 277607 заболевших гриппом, из них умерло 3205 больных, что составило 1,2% [2, 4]. По данным Dominguez-Cherit G. et al. 2009 [5] из 289 госпитализированных больных гриппом, вызванным вирусом А (H1N1) 58 человек находились в крайне тяжелом состоянии. Болезнь развивалась за 4–8 суток до госпитализации, в стационаре пациенты находились в среднем 1 койко-день. Среди описанных симптомов заболевания фебрильная температура и одышка описаны у 98% больных, мышечные и головные боли — у 60%, генерализация процесса (виремия) отмечена в 71% наблюдений. 24 пациента (41,4%) умерли от дыхательной недостаточности, 19 умерло в течение 14-и дней от начала заболевания, еще 14 — в течение последующих 14-и дней, 1 — на 60-е сутки. Средний возраст пациентов с тяжелым течением заболевания составил 44 года. 48 пациентов находились на ИВЛ. При аутопсийном исследовании умерших пациентов вторичная бактериальная пневмония была обнаружена только у 4-х пациентов (16,7%) и была вызвана *S.aureus*.

Патологическая анатомия гриппа при различных пандемиях достаточно подробно описана в большом числе статей и руководств [6–10]. По мнению И. Ф. Пожарийского [6], описавшего 188 аутопсийных наблюдений во время пандемии 1918–1920 гг., вызванной вирусом гриппа А (H1N1), в период от 7-и до 15-и суток от начала заболевания, патологоанатомические изменения при «испанском» гриппе однообразны и включают в себя резко выраженное полнокровие сосудов, кровоизлияния в легких по типу геморрагических инфарктов, доле-

вые и дольковые пневмонии, очаговый острый бронхит и альвеолит, массивный отек легких. При описании патологической анатомии современного гриппа у умерших в Бразилии наибольшие изменения также описаны в легких в виде диффузного альвеолярного повреждения (ДАП), некротического бронхиолита и выраженных кровоизлияний в легких [11].

Цель настоящего исследования — изучить патологическую анатомию легких у умерших от гриппа А (H1N1) при его тяжелом течении в Москве в период октябрь — декабрь 2009 года.

Материалы и методы

В исследование были включены 25 умерших в г. Москве, у которых прижизненно было проведено вирусологическое исследование и обнаружены антитела к вирусу А (H1N1) методом ПЦР в назофарингиальных образцах. Среди умерших было 14 мужчин и 11 женщин. Средний возраст составил $37,4 \pm 2,0$ лет (табл. 1), длительность заболевания $12,3 \pm 0,9$ суток (от 5 до 26 суток), длительность пребывания в стационаре $7,8 \pm 0,7$ койко-дней, длительность искусственной вентиляции легких у всех пациентов составила $5,6 \pm 0,7$ суток. Были проанализированы протоколы и патологоанатомические диагнозы всех аутопсий, фиксировали наличие сочетанной, сопутствующей патологии (состояний). Во всех 25-и наблюдениях были оценены микроскопические изменения в легких. Гистологические препараты легких были окрашены гематоксилином и эозином. Оценку микроскопических изменений в легких проводили по схеме, предложенной Mauad T. et al. [11]. При этом определяли наличие гиалиновых мембран в альвеолах, внутриальвеолярного фибрина, эритроцитов и сидерофагов, интерстициального отека и воспаления, цитотоксического эффекта в клетках альвеолярного эпителия, наличие инфарктов легких, микротромбов в ветвях легочных артерий и вен, наличие микроскопических признаков бронхопневмонии, метаплазии эпителия бронхов, бронхиол и альвеол, десквамации бронхиального и альвеолярного эпителия, наличие грануляционной ткани в просвете бронхиол и альвеол.

Результаты и обсуждение

Клинически у всех больных имело место тяжелое течение заболевания: повышение температуры тела до $38–40^{\circ}\text{C}$, не снижавшейся в течение 3-х суток, одышка, цианоз, непродуктивный сухой кашель, наличие крови в мокроте (в трех наблюдениях мокрота носила гнойный характер), низкое артериальное давление, сонливость, иногда летаргия, нарушения в сфере сознания, снижение диуреза, головокружение, общая слабость, головные, мышечные и суставные боли. В отдельных наблюдениях заболевание начиналось с диареи и рвоты. В клинических анализах крови выявлена анемия, лейкопения, лимфоцитопения, тромбоцитопения. При рент-

Сопутствующие и сочетанные заболевания (состояния)

Заболевание (состояние)	Число (доля, %) умерших
Ожирение II–III степени	10/25 (40)
Хроническая алкогольная интоксикация	9/25 (36)
Хронические сердечно-сосудистые заболевания	5/25 (20)
Хронические болезни почек	4/25 (16)
Злокачественные новообразования	3/25 (12)
Хронический панкреатит	3/25 (12)
Сахарный диабет	2/25 (8)
Беременность	2/25 (8)
Отсутствие сопутствующей/сочетанной патологии	3/25 (12)

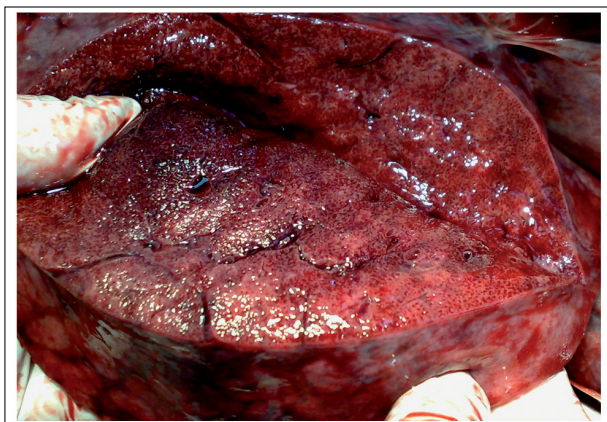


Рис. 1. Грипп А (H1N1). 16-е сутки от начала заболевания. Макропрепарат легких. Полнокровие ткани легких с нежной белесоватой сетчатостью.



Рис. 2. Грипп А (H1N1). 20-е сутки от начала заболевания. Макропрепарат легких. Уплотнение ткани легких с началом формирования фиброза.

генографии легких обнаружена однотипная картина изменений в виде обогащения сосудистого компонента и формирования множественных массивных «облаковидных» (хлопкоподобных) инфильтратов по всем легочным полям.

Сочетанная и сопутствующая патология (состояния) приведены в табл. 2.

У одного из умерших выявлено осложнение основного заболевания в виде тромбоэмболии сегментарных ветвей легочной артерии, у другого диагностирован пневмоторакс (на 9-е сутки проведения искусственной вентиляции легких).

Макроскопически у всех умерших наблюдали отек гортани и геморрагический трахеобронхит. Кровоизлияния в висцеральной и париетальной плевре обнаружены в 60%. В 76% наблюдений макроскопически изменения в органах были оценены как инфекционно-токсический шок. У женщины 31 года кроме антител к гриппу А (H1N1) были обнаружены антитела к вирусам H3N2, парагриппу 1, 2, 3 типа, т. е. имела место смешанная вирусная инфекция. Легкие во всех наблюдениях были тяжелыми, лакового вида, с поверхности синюшно-вишневого цвета. На разрезах в зависимости от давности заболевания были резко гиперемированы с прослеживающейся диффузной белесоватой сетчатостью (рис. 1), либо на фоне гиперемии определялись подплевральные геморрагические инфаркты при наличии в сосудах белесоватых и темно-красных тромбов. У умершего на 20-е сутки от начала заболевания, легкие на разрезе были сочно белесоватые с небольшой гиперемией под плеврой (рис. 2). Во всех наблюдениях жидкость из ткани легкого выдавливалась с большим трудом. Во всех наблюдениях обнаруживали шоковые почки с подчеркнутым полнокровием пирамид. Микроскопические изменения в ткани легких представлены в табл. 3.

В области надгортанника, трахеи и крупных бронхов были выявлены выраженная десквамация эпителия, очаговые некрозы эпителия со слабо выраженной лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 3), в собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистом слое — большое число расширенных полнокровных сосудов по типу ангиоматоза, в трех наблюдениях — кровоизлияния в собственной пластинке слизистой оболочки, локализующиеся параллельно оголенной и частично некротизированной базальной мембране. Характерным было наличие гиалиновых мембран по контурам альвеол (рис. 4), иногда бронхиол, наличие фибрина в просветах альвеол (рис. 5), интерстициального воспаления и внутриальвеолярного отека, микротромбов в ветвях легочных артерий и вен (рис. 6), уродливых метаплазированных клеток альвеолярного эпителия (рис. 7), иногда с точечными эозинофильными включениями (возможно, вирусными включениями). Все эти изменения обнаруживали у умерших до 16-и суток от начала заболевания. Такие патологические изменения в ткани легких характеризуют экссудативную (раннюю) фазу ДАП. У погибших на 16–26-е сутки от начала заболевания наряду с наличием небольшого

Частота микроскопических изменений в ткани лёгких, в %

Гиалиновые мембраны	92
Фибрин в альвеолах	64
Эритроциты в альвеолах	84
Сидерофаги в альвеолах	44
Интраальвеолярный отек	92
Интерстициальное воспаление	40
Цитотоксический эффект	44
Грануляционная ткань	36
Микротромбы артерий	40
Микротромбы вен	16
Нейтрофилы в бронхах/бронхиолах/альвеолах (бронхопневмония)	20
Десквамация эпителия трахеи/некроз/крововизлияния	92
Метаплазия эпителия бронхов	40
Десквамация эпителия бронхов	80
Метаплазия эпителия альвеол	16
Десквамация эпителия альвеол	44

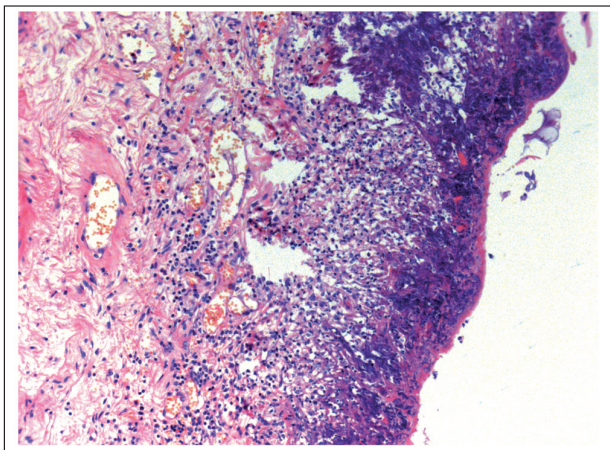


Рис. 3. Грипп А (H1N1). 16-е сутки от начала заболевания. Некроз эпителия и собственной пластинки надгортанника. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 100$.

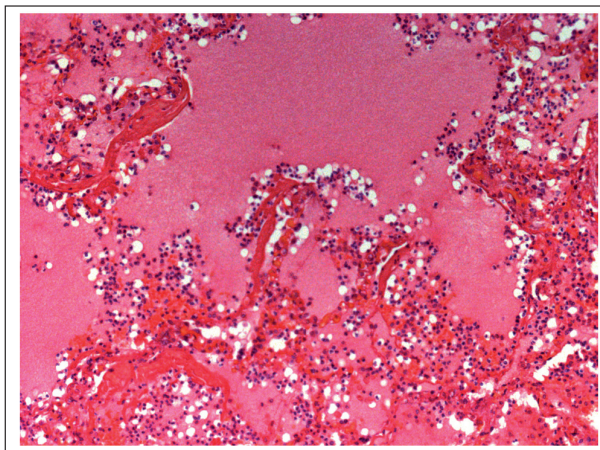


Рис. 4. Грипп А (H1N1). 5-е сутки от начала заболевания. ДАП: гиалиновые мембраны, внутриальвеолярный отек. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 100$.

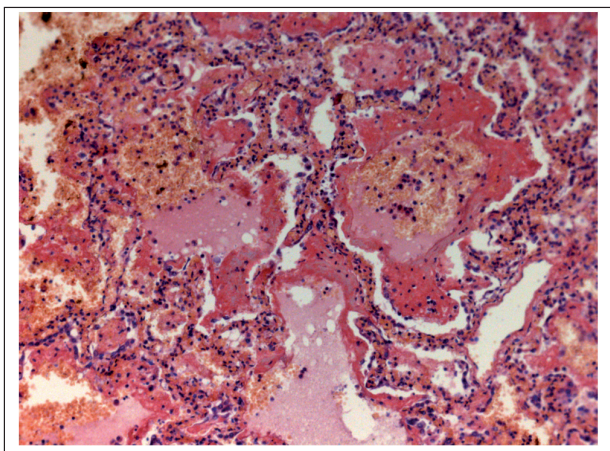


Рис. 5. Грипп А (H1N1). 13-е сутки от начала заболевания. ДАП: гиалиновые мембраны, внутриальвеолярный отек, начало организации фибрина и эритроциты в просвете альвеол, резко выраженное полнокровие капилляров межалвеолярных перегородок. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 100$.

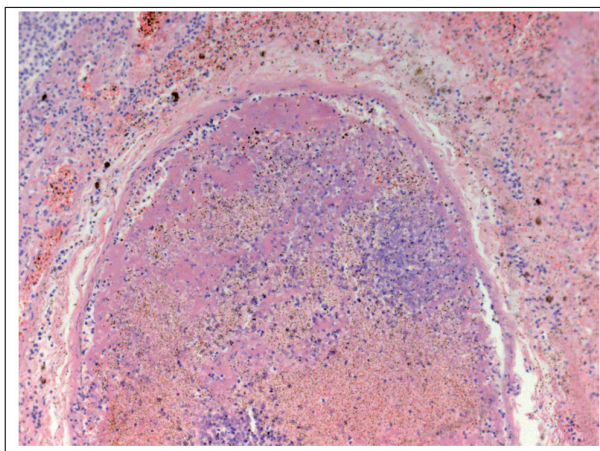


Рис. 6. Грипп А (H1N1). 16-е сутки от начала заболевания. ДВС-синдром: организующийся тромб в ветви легочной вены. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 100$.

числа гиалиновых мембран и менее выраженного внутриальвеолярного отека определялось большое количество фибрина в альвеолах в сочетании с наличием эритроцитов и сидерофагов, вращением в про-

свет альвеол и бронхиол грануляционной ткани (рис. 8), а также очаги плоскоклеточной метаплазии альвеолярного (рис. 9), бронхиального и бронхиолярного эпителия.

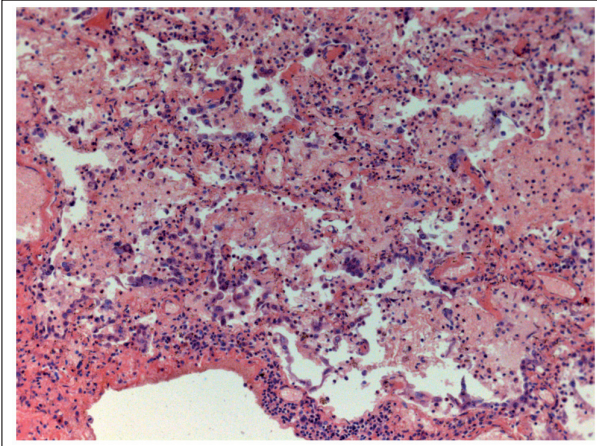


Рис. 7. Грипп А (H1N1). 9-е сутки от начала заболевания. Цитотоксический эффект в клетках альвеолярного эпителия, отек, интерстициальное воспаление. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 100$.

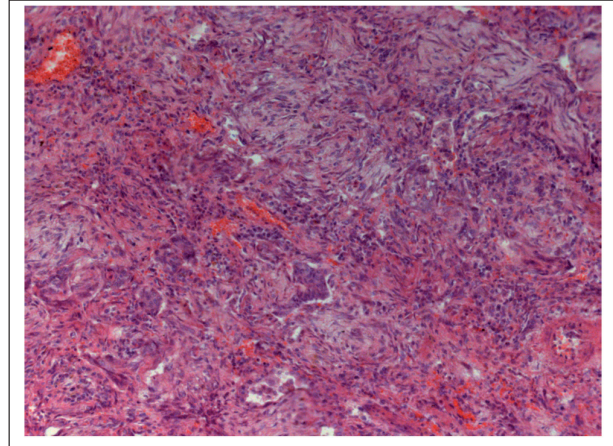


Рис. 9. Грипп А (H1N1). 20-е сутки от начала заболевания. Пролiferативная фаза ДАП: организующаяся пневмония, плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 100$.

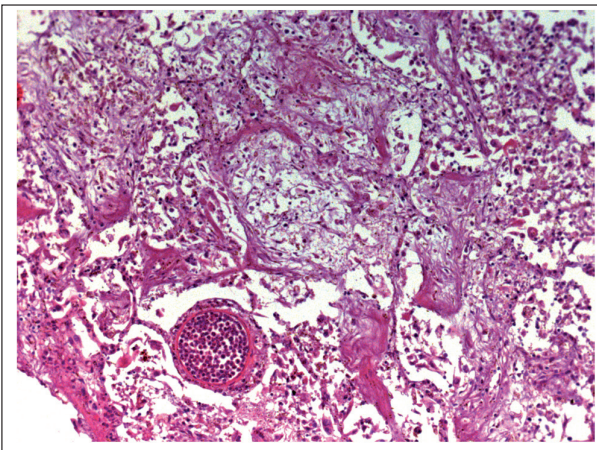


Рис. 8. Грипп А (H1N1). 19-е сутки от начала заболевания. Организующаяся пневмония, обтурация просвета сосуда лейкоцитами. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 100$.

Макро- и микроскопические изменения в легких и внутренних органах схожи с изменениями при пандемиях гриппа 1918, 1935, 1947, 1977 годов. Прежде всего, это касается геморрагическо-некротического трахеобронхита, ДАП, кровоизлияний в альвеолах, десквамации эпителия бронхов, бронхиол и альвеол и поражения других органов [12–16].

В проанализированном материале прослеживаются обе фазы развития ДАП. У погибших в первые 5–9 суток и вплоть до 16-х суток имела место экссудативная фаза. У умерших на 16–26-е сутки преобладала продуктивная фаза ДАП с организацией фибрина, появлением грануляционной ткани в альвеолах и бронхиолах в сочетании с плоскоклеточной метаплазией альвеолярного эпителия.

По нашему мнению, ДАП в сочетании с цитотоксическим действием на эпителий трахеи, бронхов, альвеол, а также эндотелий сосудов является ведущим звеном в патогенезе этого вирусного поражения с последующим развитием шока в результате децентра-

лизации кровотока, скоплением крови в микроциркуляторном русле, развитием ДВС-синдрома или же ДАП является отражением развернутой картины шока.

Основной причиной смерти при тяжелом течении нынешнего пандемического гриппа является острая дыхательная недостаточность, а в некоторых случаях и полиорганная недостаточность. Наличие ожирения крайней степени, при котором развивается альвеолярная гиповентиляция, значительно усугубляет течение диффузного альвеолярного повреждения и пациентов, страдающих ожирением, следует относить в группу риска тяжелого течения вирусной пневмонии.

Для данного вирусного поражения не характерно присоединение сколько-нибудь значимого бактериального компонента даже в поздние сроки развития заболевания (позже 1 недели), что согласуется с данными Dominguez-Cherit G. et al., 2009 [5], обнаруживших бактериальную пневмонию у четверых из 24-х умерших и с данными Rello J. et al., 2009 [17], обнаруживших ее у одного из 8-и погибших. Возможно это связано с тем, что больные получали антибактериальную терапию. Вероятно также, что это может быть свойством данного вируса, вызывающего инфекционно-токсический шок на ранних этапах заболевания. По данным литературы, при вирусных пандемиях описано сочетание вирусной инфекции с бактериальной в 21–39% наблюдений [9, 14], в нашем материале наличие бактериальной бронхопневмонии обнаружено у 20% умерших в первые две недели.

Заключение

Грипп А (H1N1) реализуется тяжелым диффузным альвеолярным повреждением в сочетании с вирусемией и инфекционно-токсическим шоком, что позволяет говорить о чисто вирусной пневмонии.

Возможно, такое течение этого вирусного заболевания в немалой степени связано с тяжелой сочетанной и сопутствующей патологией и прежде всего с выраженным общим ожирением.

Литература

1. Грипп А/ H1N1 как типичная эмерджентная инфекция (вирусологические, клинико-эпидемиологические особенности, вопросы терапии и профилактики). Пособие для врачей. Киселёв О. И., Ершов Ф. И., Соколов Т. В., Романцов М. Г. (ред.). СПб. — Харьков — Ужгород; 2009. 43.
2. Dawood F. S., Jain S., Finelli L. et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (25): 2605–2615.
3. Литвинова О. М., Смородицкая Е. А., Деева Э. Г. и соавт. Этиология современного гриппа. Эпидемиол. и вакцинопрофилактика 2001; 1: 5–9.
4. Global Alert and Response (GAR) — pandemic (H1N1) 2009. World Health Organization Web site <http://www.who.int/csr/disease/swine-flu/en> Accessed September 9, 2009.
5. Domiguez-Cherit G., Lapinsky S. E., Macias A. E. et al. Critically 111 patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. JAMA 2009; 302 (17): 1880–1887.
6. Пожарийский И. Ф. Об анатомических изменениях при «испанском гриппе». Эпидемический сборник. Работы научной комиссии по изучению инфекционных болезней при Ростовском эвакуопункте. Ростов-на-Дону; 1921. 255–270.
7. Парусов В. Н. Патологическая анатомия, патогенез и экспериментальная терапия тяжелых форм гриппа. Л.: Медицина; 1981. 192.
8. Цинзерлинг А. В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. СПб.: СОТИС; 1993. 27–51.
9. Myers K. P., Olsen C. W., Gray G. C. Cases of swine influenza in humans: A review of the literature. Clin. Infect. Dis. 2007; 44 (8): 1084–1088.
10. Perez-Padilla R., de la Rosa-Zamboni D., Ponce de Leon S. et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza a (h1n1) in Mexico. N. Engl. J. Med. 2009; 361 (7): 680–689.
11. Mauad T., Hajjar L. A., Callegari G. et al. Lung pathology in fatal novel human influenza a (h1n1) infection. ARJCCM Articles in Press. Published on October 29, 2009 as doi:10.1164/rccm.200909-1420OC.
12. Hers J. F., Masurel N., Mulder J. Bacteriology and histopathology of the respiratory tract and lungs in fatal asian influenza. Lancet 1958; 2 (7057): 1141–1143.
13. Lowria D. B., Blumenfeld H. L., Ellis J. T. et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957–1958. II. Pulmonary complications of influenza. J. Clin. Invest. 1959; 38 (1 Pt 2): 213–265.
14. Lindsay M. I., Herrmann E. C., Morrow G. W., Brown A. L. Hong Kong influenza: Clinical, microbiologic, and pathologic features in 127 cases. JAMA 1970; 214 (10): 1825–1832.
15. Ng W. F., To K. F., Lam W. W. et al. The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza a subtype h5n1 — a review. Hum. Pathol. 2006; 37 (4): 381–390.
16. Taubenberger J. K., Morens D. M. The pathology of influenza virus infections. Annu. Rev. Pathol. 2008; 3: 499–522.
17. Rello J., Rodriguez A., Ibanez P. et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1) v in Spain. Crit. Care 2009; 13 (5): R148.

Поступила 21.01.10