

# ПРОБЛЕМЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ИММУНОПАТОЛОГИИ, ИНФЕКЦИИ

УДК 616.24-001

## ДИФFUЗНОЕ АЛЬВЕОЛЯРНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ – ВЕДУЩИЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ГРИППЕ А/Н1N1

**А.Л. ЧЕРНЯЕВ<sup>1</sup>, О.В. ЗАЙРАТЬЯНЦ<sup>2</sup>  
А.Е. ТРУСОВ<sup>4</sup>, Л.М. МИХАЛЕВА<sup>4</sup>  
М.В. САМСОНОВА<sup>1</sup>, Е.И. КЕЛЛИ<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>НИИ пульмонологии Федерального  
Медико-Биологического Агентства  
России, г. Москва

<sup>2</sup>Московский государственный  
медико-стоматологический  
университет имени  
А.И. Евдокимова, г. Москва

<sup>3</sup>Клиническая инфекционная  
больница №1, г. Москва

<sup>4</sup>НИИ морфологии человека РАМН,  
г. Москва

e-mail: cheral12@gmail.com

Описана патологическая анатомия диффузного альвеолярного повреждения легких у умерших при тяжелых формах гриппа А/Н1N1. В работе проанализирован материал ткани легких 50 умерших, вирусная инфекция была подтверждена во всех наблюдениях при исследовании методом назофаренгиальных образцов методом ПЦР прижизненно и в тканях трахеи, легких посмертно. Проанализирована частота сопутствующей патологии. При микроскопическом исследовании проведена оценка частоты встречаемости различных признаков экссудативной и пролиферативной фаз диффузного альвеолярного повреждения. Бактериальная бронхопневмония выявлена лишь в 20% наблюдений. Поражение легких при гриппе А/Н1N1 реализуется тяжелым диффузным альвеолярным повреждением в сочетании с развитием инфекционно-токсического шока.

Ключевые слова: грипп А/Н1N1, патологическая анатомия вирусной пневмонии.

**Введение.** В середине апреля 2009 года лаборатории Мексики, США, Канады подтвердили диагноз новой вирусной инфекции. ВОЗ в последующем определил ее как пандемию гриппа, вызванного вирусом А/Н1N1. 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 фрагментов, кодирующих 11 вирусных белков. Эндемически значимыми являются два подтипа вируса гриппа А – Н3N2 и Н1N1 и вирус гриппа типа В [3].

Вирус Н1N1 («испанский грипп»), появившийся в 1918 году проделал выраженный дрейф, исходные (Hsw 1N1) и конечные (Н1N1) его варианты считаются шифтовыми. Этот вирус при пандемии 1918-1920 гг. унес около 20 млн. жизней. В 1957 году вирус гриппа А/Н1N1 исчез, перестав циркулировать среди населения планеты. В 1977 году этот вирус возвратился вновь и распространился по земному шару.



Современные вирусы гриппа А/Н1N1 обладают низкой иммуногенной активностью. Ключевая роль в патогенности вирусов гриппа принадлежит гемагглютинуину, 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/Н1N1, 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/Н1N1 58 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 дней от начала заболевания, еще 14 – в течение последующих 14 дней, 1 – на 60 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 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/Н1N1, в период от 7 до 15 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, долевые 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 – описать патологическую анатомию диффузного альвеолярного повреждения легких у умерших при тяжелых формах гриппа А/Н1N1 в Москве, Московской области, Уфе, Якутске в период октябрь 2009 – март 2011 года.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 50 умерших в г. Москве, Московской области, Уфе, Якутске, у которых прижизненно было проведено вирусологическое исследование и обнаружены антитела к вирусу А/Н1N1 методом ПЦР в назофаренгиальных образцах, в 18 наблюдениях методом ПЦР были исследованы трахея и легкие взятые во время аутопсии. Среди умерших было 34 мужчин и 16 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 50 наблюдениях были оценены микроскопические изменения в легких. Гистологические препараты легких были окрашены гематоксилином и



езином. 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.

Таблица 1

**Распределение пациентов по возрасту**

Возрастной диапазон (годы)	Число (доля) умерших
15-29	10 (20%)
30-44	17 (34%)
45-59	22 (44%)
≥60	1 (2%)

**Результаты исследования.** Клинически у всех больных имели место тяжелое течение заболевания: повышение температуры тела до 38–40°C, не снижавшаяся в течение 3 суток, одышка, проходящий 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 рентгенографии 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.

Таблица 2

**Сопутствующие и сочетанные заболевания (состояния)**

Заболевание (состояние)	Число (доля) умерших
Ожирение II-III степени	23 (46%)
Хроническая алкогольная интоксикация	18 (36%)
Хронические сердечно-сосудистые заболевания	8 (16%)
Хронические болезни почек	5 (10%)
Злокачественные новообразования	5 (10%)
Хронический панкреатит	10 (20%)
Сахарный диабет	4 (8%)
Беременность	6 (12%)
Отсутствие сопутствующей/сочетанной патологии	10 (20%)

Примечание: у 40 из 50 умерших имели место сочетание одной или нескольких видов сочетанной и сопутствующей патологии.

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. 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 сутки от начала заболевания легкие на разрезе были сочно беле-



соватые 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.



Рис. 1. Грипп А/Н1N1. 16-е сутки от начала заболевания. Макропрепарат легких. Полнокровие ткани легких с нежной белесоватой сетчатостью.

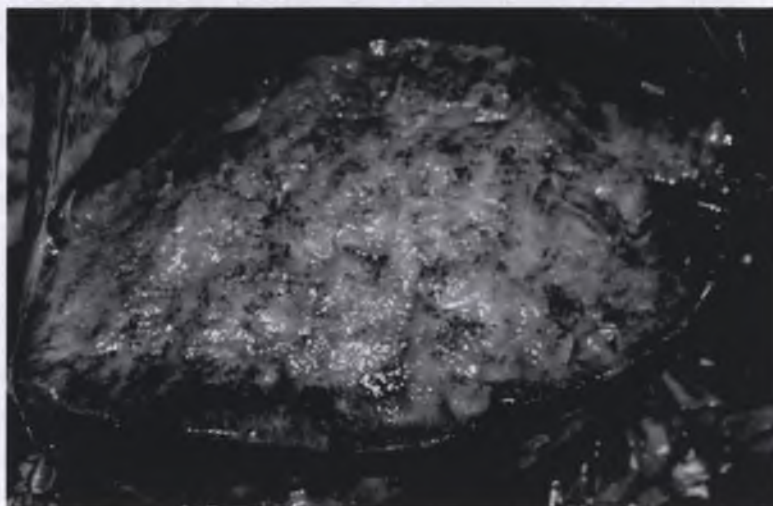


Рис. 2. Грипп А/Н1N1. 20-е сутки от начала заболевания. Макропрепарат легких. Уплотнение ткани легких с началом формирования фиброза.

Таблица 3

**Частота микроскопических изменений в ткани легких**

1	2
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%



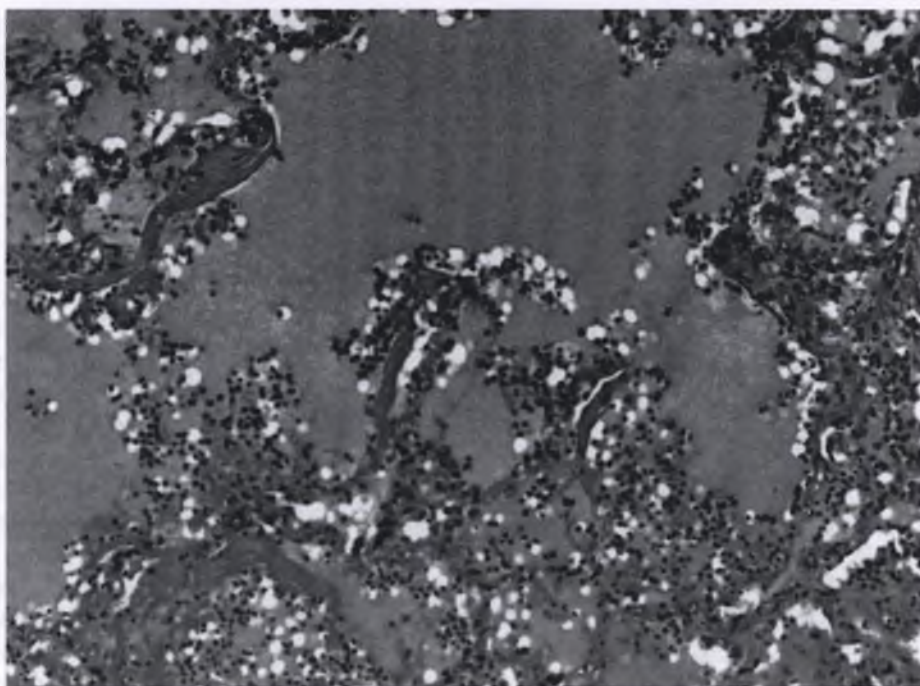
Продолжение табл. 3

1	2
Нейтрофилы в бронхах/бронхиолах/альвеолах (бронхопневмония)	20%
Десквамация эпителия трахеи/некроз/кровоизлияния	92%
Метаплазия эпителия бронхов	40%
Десквамация эпителия бронхов	80%
Метаплазия эпителия альвеол	16%
Десквамация эпителия альвеол	44%

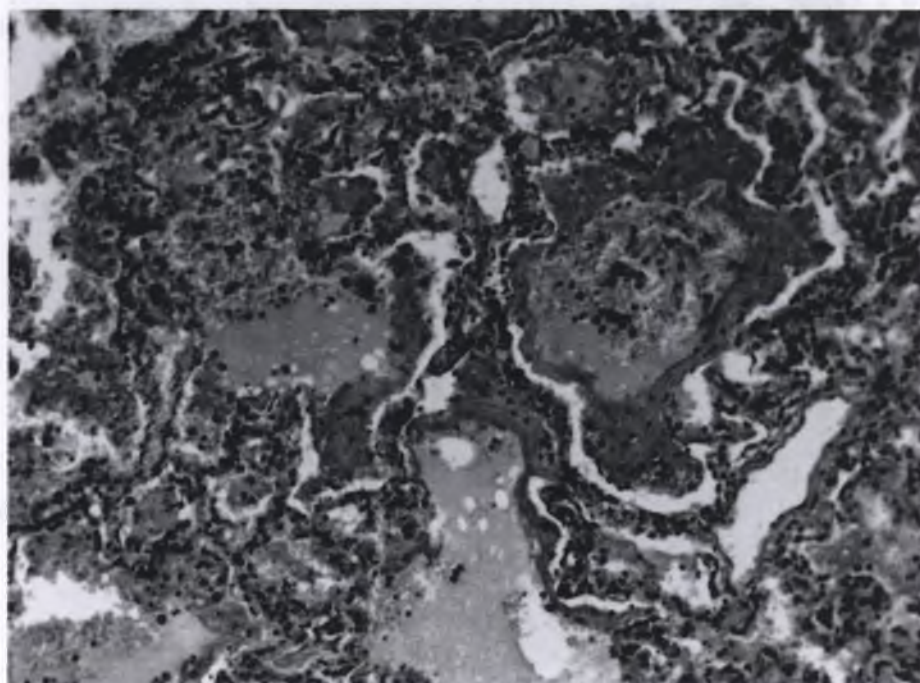
В области надгортанника, трахеи и крупных бронхов были выявлены выраженная десквамация эпителия, очаговые некрозы эпителия со слабо выраженной лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 3), в собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистом слое – большое число расширенных полнокровных сосудов по типу 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 суток от начала заболевания. Такие патологические изменения в ткани легких характеризуют экссудативную (раннюю) фазу ДАП. У погибших на 16 – 26 сутки от начала заболевания наряду с наличием небольшого числа гиалиновых мембран и менее выраженного внутриальвеолярного отека определялось большое количество фибрина в альвеолах в сочетании с наличием эритроцитов и сидерофагов, вращением в просвет альвеол и бронхиол грануляционной ткани (рис 8), а также очаги плоскоклеточной метаплазии альвеолярного (рис 9), бронхиального и бронхиолярного эпителия.



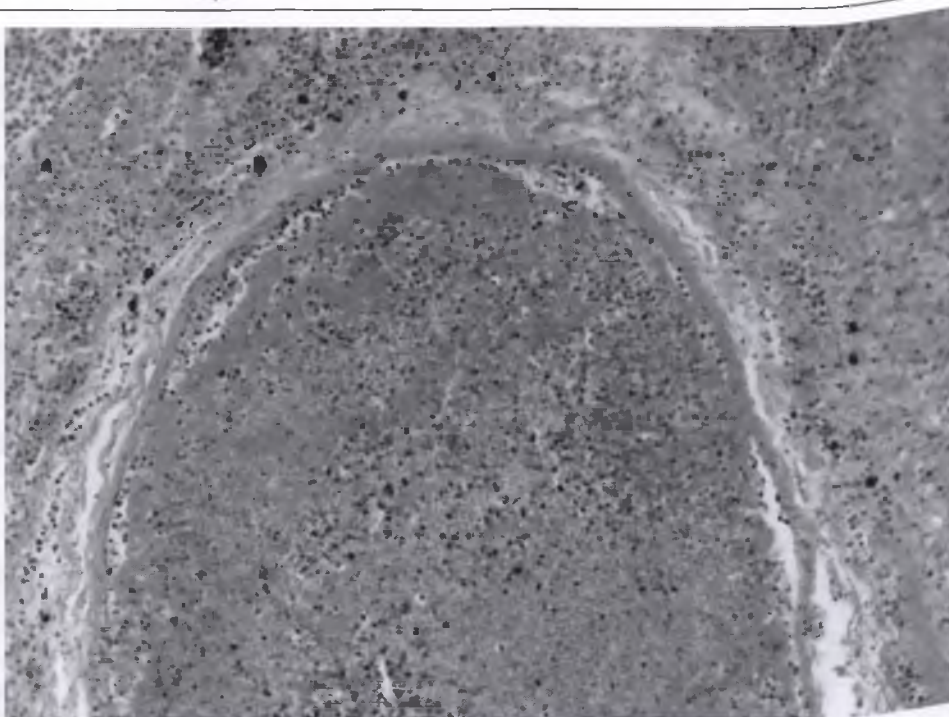
Рис. 3. Грипп А/Н1N1. 16-е сутки от начала заболевания. Некроз эпителия и собственной пластинки надгортанника. Окраска гематоксилином и эозином. ×100.



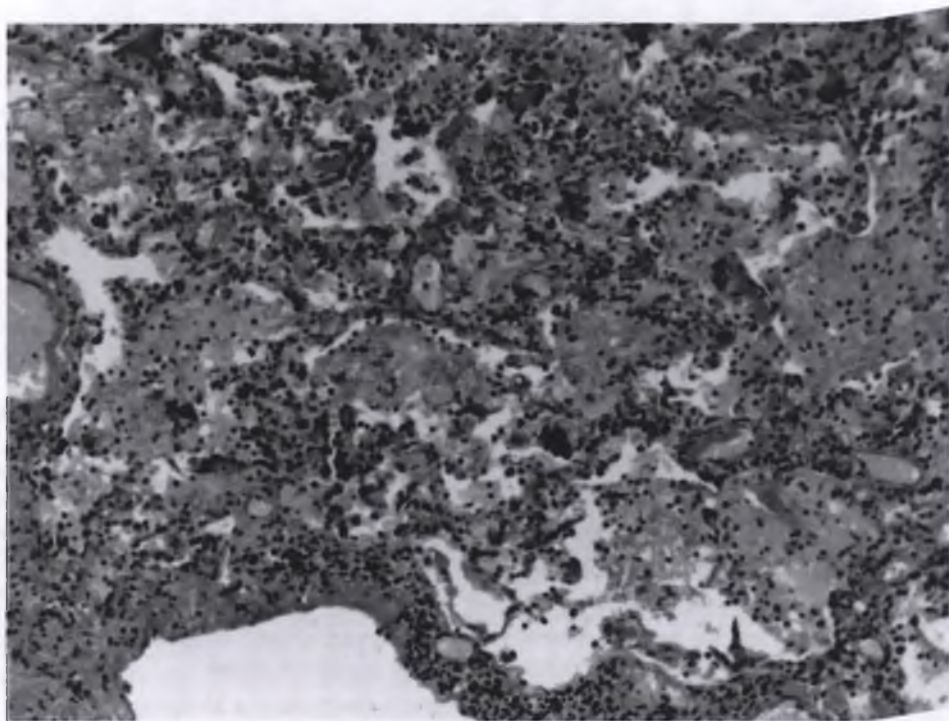
*Рис. 4.* Грипп А/Н1N1. 5-е сутки от начала заболевания.  
ДАП: гиалиновые мембраны, внутриальвеолярный отек.  
Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .



*Рис. 5.* Грипп А/Н1N1. 13-е сутки от начала заболевания.  
ДАП: гиалиновые мембраны, внутриальвеолярный отек,  
начало организации фибрина и эритроциты в просвете альвеол,  
резко выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок.  
Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .



*Рис. 6.* Грипп А/Н1N1. 16-е сутки от начала заболевания.  
ДВС-синдром: организующийся тромб в ветви легочной вены.  
Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .



*Рис. 7.* Грипп А/Н1N1. 9-е сутки от начала заболевания.  
Цитотоксический эффект в клетках альвеолярного эпителия,  
отек, интерстициальное воспаление.  
Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

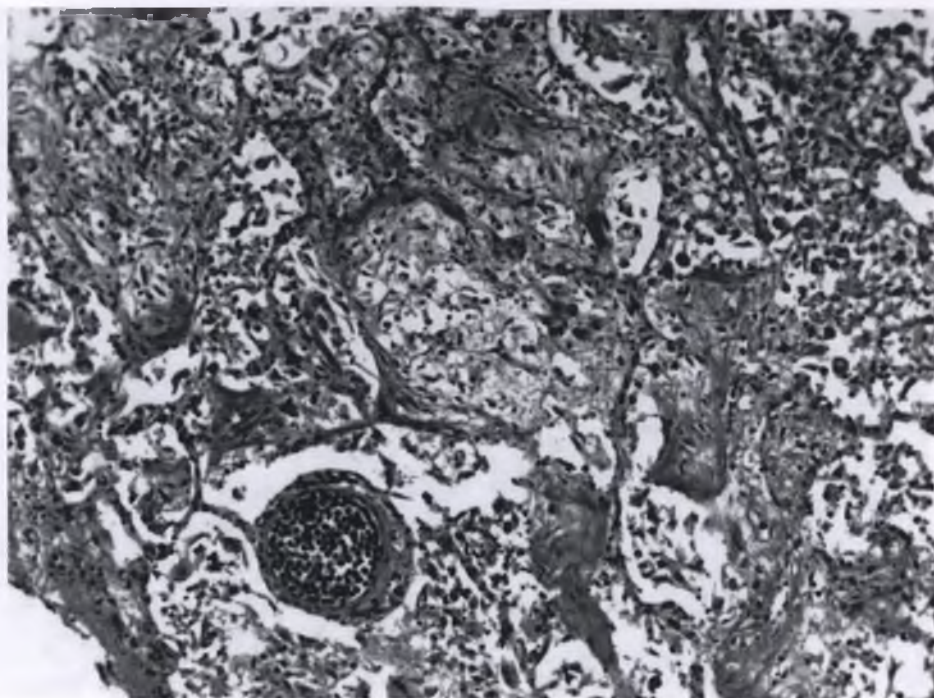


Рис. 8. Грипп А/Н1N1. 19-е сутки от начала заболевания. Организующая пневмония, обтурация просвета сосуда лейкоцитами. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .



Рис. 9. Грипп А/Н1N1. 20-е сутки от начала заболевания. Проллиферативная фаза ДАП: организующая пневмония, плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

**Обсуждение.** 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 суток имела место экссудативная фаза.





У умерших на 16 – 26 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 децентрализации 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 сколь-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 умерших и с данными Rello J. et al., 2009 [17] обнаруживших ее у одного из 8 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.

**Заключение.** Поражение легких при гриппе А/Н1N1 реализуется тяжелым диффузным альвеолярным повреждением в сочетании с развитием инфекционно-токсического шока или при наличии виремии без присоединения в течение первых 26 суток от начала заболевания вторичной бактериальной флоры, 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/Н1N1 как типичная эмерджентная инфекция (вирусологическое, клинико-эпидемиологические особенности, вопросы терапии и профилактики). – Пособие для врачей (ред. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Сологуб Т.В., Романцов М.Г.). – С.-Петербург – Харьков-Ужгород. – 2009. – 44 с.
2. Литвинова О.М., Смородинцева Е.А., Деева Э.Г. и др. // Этиология современного гриппа. Эпид. и вакцинопрофилактика. – 2001. – № 1. – С. 5-9.
3. Парусов В.Н. Патологическая анатомия, патогенез и экспериментальная терапия тяжелых форм гриппа. – Л.: Медицина. Ленинградское отделение. – 1981. – 192 с.
4. Пожарийский И.Ф. Об анатомических изменениях при «испанском гриппе». Эпидемический сборник. Работы научной комиссии по изучению инфекционных болезней при Ростовском эвакуационном пункте. Ростов на Дону. – 1921. – С. 255-270
5. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. С.-Петербург: СОТИС; 1993. – 364 с.
6. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza a (h1n1) virus in humans. N Engl J Med 2009;360. – P. 2605-2615.
7. Dominuez-Cherit G., Lapinsky S.E., Macias A.E., et al. //Critically 111 patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. JAMA 2009; 302(17). – P. 1880-1887.
8. Global Alert and Response (GAR) – pandemic (H1N1) 2009. World Health Organization Web site <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en> Accessed September 9, 2009.
9. Hers JF, Masurel N, Mulder J. Bacteriology and histopathology of the respiratory tract and lungs in fatal asian influenza. Lancet 1958. – № 2. – p. 1141-1143.



10. Lindsay MI, Jr., Herrmann EC, Jr., Morrow GW, Jr., Brown AL, Jr. Hong kong influenza: Clinical, microbiologic, and pathologic features in 127 cases. JAMA, 1970. – № 214. – p. 1825-1832.
11. Louriа DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. J Clin Invest 1959;38. – p. 213-265.
12. Mauad T., Hajjar L.A., Callegari G. de S., 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.
13. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: A review of the literature. Clin Infect Dis 2007; 44: 1084-1088.
14. Ng WF, To KF, Lam WW, Ng TK, Lee KC. The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza a subtype h5n1--a review. Hum Pathol. – 2006.-№37. – P. 381-390.
15. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza a (h1n1) in Mexico. N Engl J Med 2009;361. – p. 680-689.
16. 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.
17. Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of influenza virus infections. Annu Rev Pathol 2008; 3. – P. 499-522.

## **THE DIFFUSE ALVEOLAR DAMAGE OF LUNGS AS THE LEADING MORPHOLOGICAL SYNDROME AT INFLUENZA A/H1N1**

**A.L. CHERNIAEV<sup>1</sup>, O.V. ZAJRAT'JANC<sup>2</sup>  
A.E. TRUSOV<sup>3</sup>, L.M. MIHALEVA<sup>4</sup>  
M.V. SAMSONOVA<sup>1</sup>, E.I. KELLI<sup>3</sup>**

<sup>1)</sup>*Researching Institute of Pulmonology  
of Federal Medicobiological Agency of Russia,  
Moscow*

<sup>2)</sup>*Moscow State Medico-stomatologic University  
of a name of A.I.Evdokimov*

<sup>3)</sup>*Clinical infectious diseases hospital №1,  
Moscow*

<sup>4)</sup>*Research Institute of Human Morphology of the  
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*e-mail: cheral12@gmail.com*

The pathological anatomy of diffuse alveolar damage in patients, who died at severe influenza A/H1N1, was described. The material of lung tissue of 50 deceased was analyzed in the research; the virus infection was confirmed in all observations at exploration of the nasopharyngeal specimens by the method of Polymerase chain reaction intravitally and in tissues of trachea and lungs posthumously. The frequency of concomitant pathology was analyzed. The assessment of frequency of occurrence of various signs of exudative and proliferative phases of diffusive alveolar damage had been carried out at microscopical exploration. The bacterial bronchopneumonia was revealed only in 20% of all observations. The lung injury at the influenza A H1N1 is realized by severe diffuse alveolar damage in combination with development of infectious-toxic shock

Key words: influenza A/H1N1, pathological anatomy of virus pneumonia