

УДК: 616.921.5-092

© Сокурєнко Л. М., 2012

МОРФОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ПАТОГЕНЕЗУ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ВІРУС ГРИПУ

Сокурєнко Л. М.

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»; Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Сокурєнко Л. М. Морфологічні основи патогенезу захворювання на вірус грипу // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 4. – С. 107-109.

В роботі ході експериментального дослідження на мишах, яким моделювали зараження вірусом грипу вивчали морфологічні особливості змін на гістологічних зрізах фіксованих препаратів легень, серця, головного мозку, селезінки, нирок та печінки. З'ясовано особливості будови дихальної системи та їх значення у патогенезі грипу. Визначено взаємозв'язок між функціональним станом організму мишей та результатами патоморфологічних досліджень, що полягає в визначенні явищ інтерстиційного запалення легень з переважним ураженням крупних бронхів та судин, дистрофічних змін в печінці та нирках, атрофії лімфоїдних фолікулів селезінки.

Ключові слова: грип, легень, головний мозок, селезінка, серце, печінка, нирки, Імунофлазид.

Сокурєнко Л. М. Морфологические основы патогенеза заболевания гриппом // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Том 10, № 4. – С. 107-109.

В работе при экспериментальном исследовании на неимбранных мышах, которым моделировали заражение вирусом гриппа, изучали морфологические особенности изменений на гистологических срезах фиксированных препаратов легких, головного мозга, селезенки, сердца, почек и печени. Выявлены особенности строения дыхательной системы и их значения в патогенезе гриппа. Определена взаимосвязь между функциональным состоянием организма крыс и результатами патоморфологических исследований, что заключалось в определении явлений воспаления интерстиция легких с преобладающим поражением крупных бронхов и сосудов, дистрофических изменений в печени и почках, атрофии лимфоидных фолликулов селезенки.

Ключевые слова: грипп, легкие, головной мозг, селезенка, сердце, печень, почки, иммунофлазид.

Sokurenko L.M. Morphological bases of flu pathogenesis // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Том 10, № 4. – С. 107-109.

In article there are experimental research on mice, the infection of flu was designed that a virus studied the morphological features of changes on lungs, brain, spleen, heart, kidneys and liver specimens. The structure features of the respiratory system and their value are found out in influenza pathogenesis. Intercommunication is certain between the functional status of rats organism and results of pathomorphological researches, that consisted in determination of the lungs interstitial fever with the large bronchi and vessels involving, dystrophic changes in a liver and kidneys, atrophy of spleen lymph follicles.

Key words: flu, lungs, brain, spleen, heart, liver, kidney, immunoflazidum.

Проведення патоморфологічної діагностики інфекційних, вірусних і паразитарних хвороб таких як герпес, ротавірусні інфекції, грип, тощо, консультація готових гістологічних препаратів забезпечує вивчення механізмів розвитку первинних і супутніх інфекцій на тканинному рівні, дозволяє встановити роль окремих ускладнень в структурі безпосередніх причин смерті.

Комплексне морфологічне дослідження матеріалу полягає у послідовному або паралельному вивченні: макроскопічної картини, цитологічного дослідження, мікроскопічної характеристики, додаткових методів гістологічного забарвлення (у т.ч. гістобактеріоскопія), імуногістохімічного дослідження для виявлення інфекційного антигена, ПЦР для виявлення ДНК інфекційного агента.

Використовуються як стандартні методи забарвлення (гематоксилін-еозин, азур II-еозин), так і додаткові гістохімічні методи: толудиноним синім, за Ван-Гізеном, за Циль-Нильсеном, еластичні, на амлоїд, а також метод імпрегнації для виявлення відростків нейронів і їх взаємодії в нервовій тканині [1]. Інфіковані клітини важко виявити в забарвлених препаратах тканини, оскільки інфекція може мати обмежений характер завдяки відсутності чутливості до вірусу у більшості клітин даного органу або захисним механізмам. Проте тільки-включення, багатоядерні гігантські клітини тощо достатньо численні, щоб бути патогномонічними ознаками деяких вірусних хвороб у людини і тварин. Наприклад тельця Негрі за сказу, гігантські ретикулоендотеліоцити (клітини Уортіна-Фінкельдей) за кору, гігантські клітини за цитомегаловірусної інфекції.

Уточнені варіанти морфологічних змін, наяв-

ність зв'язку між характером запальної реакції і змінами у формулі крові, дозволяють дати конкретні рекомендації для клініцистів і патологоанатомів [2, 3].

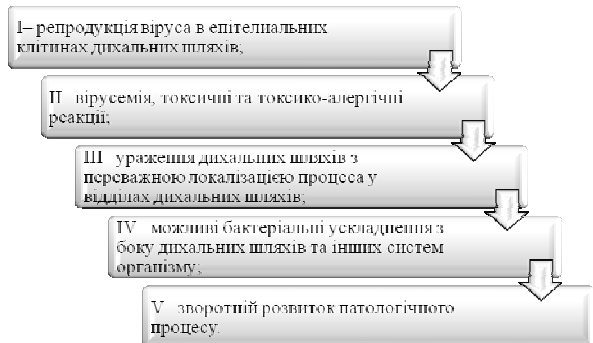
Метою даного дослідження було виявлення морфологічних особливостей органів за інфікування вірусом грипу.

Матеріали і методи. В ході експериментального дослідження використовували неімбранных мишей, що утримувалися в стандартних умовах виварію (температура повітря складала – 17-22° С; відносна вологість не перевищувала рівень 50-60%, норма штучного освітлення підтримувалася на рівні 60 лк). Для отримання моделі гриппозної пневмонії у піддослідних тварин був використаний штам вірус грипу A/FM/1/47 (H1N1), адаптований до легень білих мишей в дозі 10 LD₅₀, інфекційний титр – 4,0- 5,5 lg LD₅₀, 100 % летальність мишей спостерігалася на 5-ту добу [4].

Матеріалами досліджень послужили гістологічні зрізи фіксованих препаратів легень, головного мозку, селезінки, нирок та печінки одержаних в результаті планової експериментальної тематики: Молекулярні основи конструювання профілактики та лікування антивірусних препаратів; 2012-2013 рр. № держресстрації 0111UA002013. Препарати фіксували в розчині 12%-го формаліну на фосфатному буфері (рН=7,0-7,2). Зневоднення проводили за традиційною схемою використання батареї спиртів зростаючої концентрації від 30° до абсолютного. Парафіново-целюїдинові блоки різали, за допомогою мікротому. Забарвлювали зрізи залежно від потреб дослідження (гематоксиліном і еозином, азур II-еозином). Аналіз структурно-функціональних порушень проводили за допомогою аналізатора зображень: мікро-

скопа Olympus BX51 з цифровою камерою C-4040zoom та персонального комп'ютера.

Результати дослідження та обговорення. Найчастіше природний перебіг грипозної інфекції, яка характеризується двома основними синдромами інтоксикації і катаральним. У патогенезі грипу виділяють п'ять основних фаз патологічного процесу [5]:



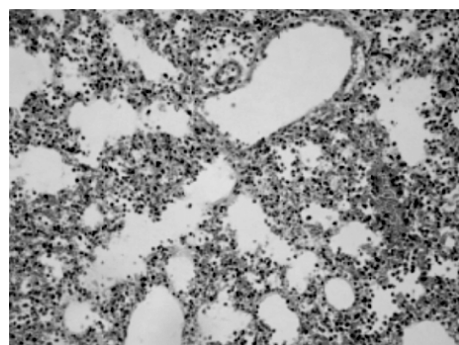
Вірус грипу вибірково вражає **епітелій респіраторного тракту** (переважно трахеї). У носовій порожнині багатошаровий плоский епітелій змінюється псевдобагатошаровим або одношаровим багаторядним вільчастим епітелієм (респіраторним), який далі вистилає трахею, бронхи і термінальні бронхіоли. Респіраторний епітелій містить численні келихоподібні клітини, що секретують слиз [6]. Слизові залози, розташовані під базальною мембраною, виділяють секрет на поверхню слизової оболонки підтримують її у вологому стані. По всій субепітеліальній основі носоглотки і трахеї містяться лімфоцити і скупчення лімфоїдної тканини, найбільші з яких утворюють мигдалики, що відіграє роль в імунній відповіді.

При грипі у людини вражаються тільки епітеліальні клітини верхніх дихальних шляхів, але при пневмонії бронхі і бронхіоли, а також в клітинах альвеол і в альвеолярні макрофаги [7]. В наших дослідженнях спостерігалось потовщення міжальвеолярних перетинків, інфільтрація лімфоцитами, на їх поверхні відкладення гіалінових структур, що ускладнюють газообмін, альвеоли розширені, посвіт вільні, судини повнокровні (рис. 1).

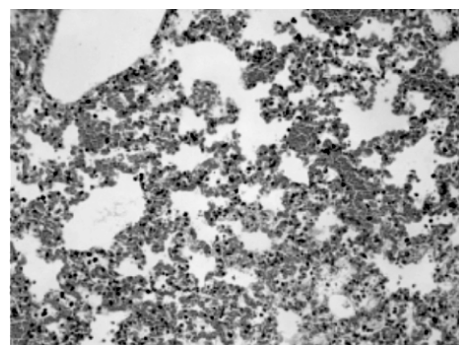
Інфікування органів дихання мікроорганізмами відбувається унаслідок пригнічення вірусом грипу адгезивної здатності епітелію трахеї і бронхів. Вірус грипу пригнічує чинники неспецифічного і специфічного антибактеріального захисту (зменшується титр лізоциму, комплемента і пропердину в крові хворих). Важкі і ускладнені форми грипу протікають з розвитком транзитної Т-клітинної імуносупресії, зниженням активності натуральних кілерів, фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові, дефіцитом інтерферону, що підвищує вірогідність розвитку бактерійних ускладнень. Виникненню бактерійних ускладнень сприяють також порушення дренажної функції бронхів, скупчення рідини в інтерстиційній тканині і в просвіті альвеол, порушення мікроциркуляції і підвищення тиску в малому колі кровообігу. Вірусна інфекція підвищує чутливість дихальних шляхів до бактерійного зараження, що обумовлено некрозом епітеліальних клітин, ексудації плазми і зниженням діяльності вії респіраторного епітелію [8].

Головною ланкою в патогенезі грипу є ураження **судинної системи**, у вигляді порушення тону, ела-

стичності і проникності судинної стінки, перш за все капілярів. Безпосередньою причиною цих змін, є активація вірусом системи протеолізу, яка призводить до пошкодження клітин ендотелію судин, їх ламкості з подальшим підвищенням проникності судинної стінки. Це спричиняє порушення мікроциркуляції і виникнення геморагічного синдрому (носові кровотечі, кровохаркання, а при важкому перебігу – крововиливу в речовину і оболонки головного мозку, в альвеоли, що виявляється синдромом інфекційно-токсичної енцефалопатії або геморагічним токсичним набряком легенів).



А



В

Рис. 1. Повнокров'я у легенях мишей (В), альвеоли інфільтровані лімфоцитами (А). Легені мишей при грипі. Мікροфотографія. Забарвлення азур II-еозином. Об. 40. Ок.20

У **серці**, окрім дистрофічних змін міокарду, іноді виявляються некротичні зміни окремих м'язових волокон або безпосередньо дією па капіляри серця токсичних продуктів вірусу.

В нашому дослідженні на гістологічних препаратах міокарда на уражених ділянках міофібрили не розрізняються (рис. 2), саркоплазма виглядає гомогенною, інтенсивно оксифільна, іноді – базофільна, підвищене зв'язування як кислих, так і лужних барвників є наслідком денатурації внутрішньоклітинних білків. В міокарді розвиваються також зміни в судинах гемомікроциркуляторного русла, особливо в капілярах та венулах: нерівномірне розширення їх просвітів з формуванням локальних проявів феномену слабка та набряк їх стінок.

Зміни при грипі в **головному мозку** і внутрішніх органах раніше трактувалися як такі що настають в результаті циркуляторних розладів і токсичної дії вірусу грипу. На гістологічних препаратах півкуль великого мозку мишей при дії вірусу грипу у нейронцитах, гліальних клітинах, гемокапілярах та нервових волокнах нами визначено комплекс складних морфологічних змін: гіперхромне забарвлення. Хроматофільна речовина має ділянки хроматолізу. Спостерігається ектопія ядра мотонейронів, розши-

рення та підвищення кровонаповнення судин гемо-мікроциркуляторного русла.

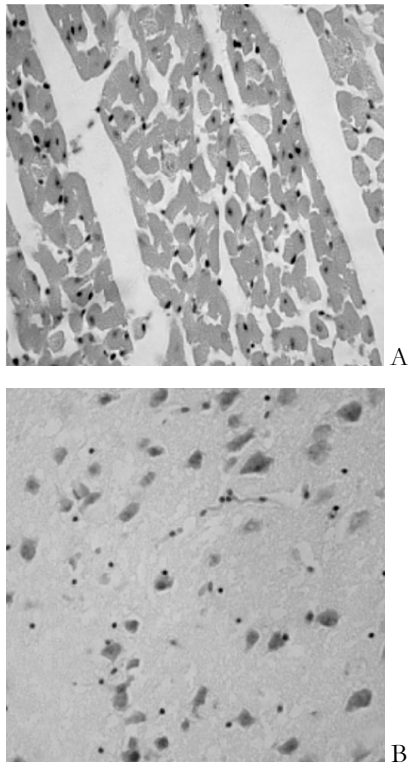


Рис. 2. Серце (А) та головний мозок (В) мишей при грипі. Мікрофотографія. Забарвлення Азур II-еозином. Об. 40.Ок.20.

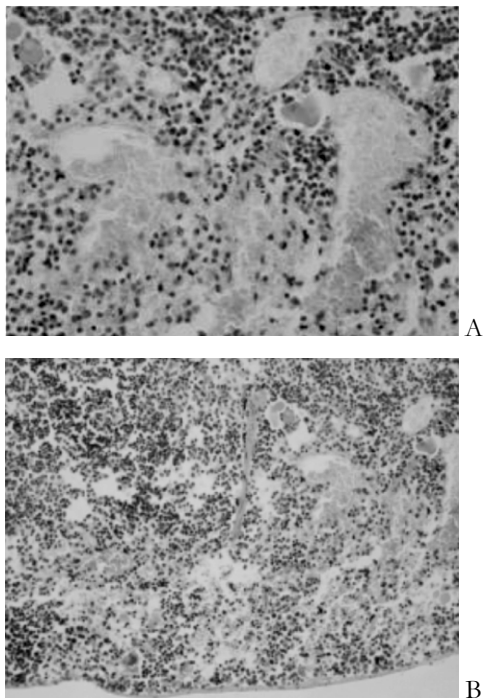


Рис. 3. Підвищене кровонаповнення у тканині селезінки мишей (А), стирання меж білої та червоної пульпи (В). Легені мишей при грипі. Мікрофотографія. Забарвлення азур II-еозином. Об. 40. Ок.20.

Генез змін ЦНС і внутрішніх органів розглядається як результат прямої дії вірусу і опосередкованого – через циркуляторні розлади, що виникають унаслідок токсичної дії вірусу грипу на судинну стінку. Мікроскопічно виявляються повнокров'я, стази, гі-

лінові тромби, іноді кільцеподібні крововиливи, дистрофія нервових клітин, іноді периваскулярні лімфо-моноцитарні інфільтрати.

Зміни **периферичних органів імуногенезу** при неускладненому грипі характеризуються припніченням морфологічних реакцій, що характеризують імуногенез, і переважанням елементів пошкодження клітин. У селезінці відмічено наявність вогнищ дисциркуляторних та набрякових змін, розпушення тканини як в червоній, так і в білій пульпі, а цитолітичні процеси в лімфоїдних клітинах та зменшення активності макрофагальної реакції з руйнуванням меж між морфологічно функціональними зонами білої пульпи (рис. 3).

Висновки:

1. З огляду розвитку вірусних інфекцій важливі наступні характеристики дихальної системи: а) наявність респіраторного епітелію, клітини якого підтримують розмноження багатьох респіраторних вірусів; б) як дифузну, так і представлена скупченнями лімфоїдна тканина, що виробляє антитіла, які поступають на поверхню епітелію; в) рух в'юок, що просуває шар слизу вгору по епітелію дихального тракту до глотки, де слиз видаляється при заковтуванні або відкашлюванні; г) гуморальні фактори.

2. Зміни функціонального стану організму мишей пояснюються результатами патоморфологічних досліджень, що полягає в визначенні явищ інтестинційного запалення легень з переважним ураженням крупних бронхів та судин, дистрофічних змін в печінці та нирках, атрофії лімфоїдних фолікулів селезінки.

Перспективи подальших досліджень. В подальших дослідженнях буде проведено аналіз морфологічних змін органів мишей при експериментальному грипі під впливом фармакологічних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Гістологія, цитологія та ембріологія. (Атлас для самостійної роботи студентів.) Ю.Б. Чайковський, Л.М. Сокурченко – Луцьк, 2007. – 150 с.
2. Трахтенберг І.М. Морфологічні аспекти патогенезу ртутної інтоксикації (огляд літератури) / І.М. Трахтенберг, Ю.Б. Чайковський, Л.М. Сокурченко // Сучасні проблеми токсикології. – 2008. – №1. – С. 11-17.
3. Computational 3D structures of drug-targeting proteins in the 2009-H1N1 influenza A virus / Du Q.S., Wang S.Q., Huang R.B., Chou K.C. // Chem. Phys. Lett. – 2010. – V.485. – P. 191-195.
4. Рыбалко С.А. Современное состояние проблемы гриппа А Н1N1 2009 Украина. / С.А. Рыбалко, Е.А. Краснобаев, Э.Н. Жеребцова и др. // Здоров'я нації. – 2010. – № 3(15). – 169-178.
5. Патогенез вирусных инфекций / Т.В. Сологуб, М.Ю. Ледванов, В.П. Малый, Н.Ю. Стукова [та ін.] // Фундаментальные исследования. – 2009. – №10. – С. 55-60.
6. Быков В.А. Частная гистология человека (краткий обзорный курс) – СПб: Сотис, 1997. – 300 с.
7. Кацапов Д.В. Клініко-інструментальні показники і стан клітинних мембран у хворих на гострі пневмонії при грипі та ГРВІ в залежності від лікування [Текст] : автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.13 / Кацапов Дмитро Володимирович; Київський науково-дослідний ін-т епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського. – К., 2001. – 22 с.
8. Рыбалко С.А. Вирусно-бактериальные ассоциации в механизмах персистенции вирусов гриппа [Текст] : автореф. дис... д. мед. наук: 03.00.06 / С. А. Рыбалко; Київський науково-дослідний ін-т епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського. – К., – 35 с.

Надійшла: 14.09.2012 р.

Рецензент: проф. С.А.Кашенко