

А. Г. БЕГЛЯРЯН, Н. Д. ВАРТАЗАРЯН

НЕКОТОРЫЕ ИММУНО-ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ «ЗДОРОВОМ» НОСИТЕЛЬСТВЕ БЕТА- ГЕМОЛИТИЧЕСКОГО СТРЕПТОКОККА

Для активной борьбы со стрептококковыми заболеваниями и организации научно-обоснованной профилактики ревматизма и других коллагеновых болезней большое значение имеют вопросы, связанные с патогенезом очаговой стрептококковой инфекции. Особенно важным является выявление механизмов становления инфекционного процесса в наиболее ранних стадиях его развития.

Для решения данной задачи представляет интерес комплексное изучение «здорового» носительства гемолитического стрептококка, которое отличается латентным течением и имеет много общего с другими проявлениями стрептококковых заболеваний.

Материал и методы. Материалом для данного исследования послужили слизистая оболочка глотки, носа, основной, лобных, гайморовых пазух, ячеек решетчатого лабиринта, глоточная, нёбные, язычная миндалины и заглоточные лимфоузлы 100 трупов практически здоровых людей в возрасте от 4 мес. до 85 лет, умерших от травмы. Бактериологическими и иммунофлуоресцентными методами в перечисленных участках и тканях выявлен гемолитический стрептококк. Одновременно с групповой принадлежностью у выделенных культур стрептококка определяли гиалуронидазную и фибринолитическую активность. Как правило, исследуемый материал брали у лиц без каких-либо патологических процессов, установленных при вскрытии.

Материал фиксировали в жидкости Карнуа и в холодном этаноле. Парафиновые срезы обрабатывались гематоксилин-эозином, пикрофуксином, толудиновым синим, по Грам-Вейгерту, по Браше на РНК, импрегнация серебром по Гомори, на эластические волокна по Вейгарту с одновременным применением методов гисто-энзиматического анализа (гиалуронидаза, коллагеназа, рибонуклеаза). Контролем служили 10 пар нёбных миндалин, взятых у больных с простым хроническим тонзиллитом, непосредственно после тонзиллэктомии.

Параллельно в крови определяли титры антистрептолизина—0, антистрептогиалуронидазы, антитела к С полисахаридному антигену стрептококка, находящемуся в R-фазе и стрептококковый антиген.

Результаты и обсуждение. Бактериологическим методом гемолитический стрептококк был выделен у 26 трупов. Методом флуоресцирующих антител удалось выявить еще в 16 случаях (итого 42). Установлено, что, кроме поверхности слизистых оболочек, стрептококковые очаги в

основном обнаруживаются в подэпителиальной рыхлой соединительной ткани слизистой глотки, носа, в криптах, в трабекулах и диффузной лимфоидной ткани глоточной и нёбных миндалин, в секреторных отделах и протоках слизистых желез. В придаточных пазухах носа стрептококк обнаруживался редко.

Было выявлено, что морфологические и гистохимические сдвиги со стороны слизистых оболочек носа, глотки и лимфаденоидного аппарата имеют комплексный характер, охватывая эпителий, соединительную и лимфоидную ткань.

Гистохимические сдвиги в основном сводились к изменениям мукополисахаридов подэпителиальной рыхлой соединительной ткани слизистой глотки, носа, в трабекулах и строме лимфоидной ткани миндалин. При обработке срезов толудиновым синим в межуточном основном веществе (МОВ) соединительной ткани обнаруживались участки мукоидного набухания с выраженной β и γ метакромазией. Изменения МОВ в преобладающем большинстве случаев имели очаговый характер. Диффузное набухание всех слоев соединительной ткани слизистой глотки, носа и миндалин с увеличением количества кислых мукополисахаридов (МПС) наблюдалось сравнительно редко и часто сопровождалось увеличением внутритканевых микробных очагов.

Было выявлено, что реакция соединительной ткани различных отделов верхних дыхательных путей и миндалин к стрептококку по своей интенсивности различна с наибольшим проявлением со стороны слизистых носоглотки и носа.

В очагах наиболее яркой метакромазии МОВ при окрашивании срезов по Грам-Вейгерту наблюдалось изменение тинкториальных свойств стрептококков и наличием неравномерно окрашенных цепочек и единичных кокков.

Толудиновым синим и реакцией по Браше особенно хорошо выявлялись тучные клетки, которые распределялись вдоль сосудов и капилляров подэпителиальной рыхлой соединительной ткани слизистой глотки и миндалин, в диффузной лимфоидной ткани, в соединительнотканной строме железистых комплексов и вокруг протоков слизистых желез. Довольно часто наблюдали также незрелые и зрелые плазматические клетки, которые в основном локализовались под покровным эпителием глотки, в эпителии крипт миндалин, в диффузной лимфоидной ткани, вокруг протоков слизистых желез, а также в собственном соединительнотканном слое носа.

Известно, что плазматическая клетка является основным морфологическим субстратом иммуногенеза [1, 2, 7—11]. В то же время плазматическая реакция полностью не может отражать состояние антистрептококкового иммунитета. Последнее особенно относится к титрам антител, к различным парциальным антигенам гемолитического стрептококка, изучение которых вместе с морфологическими показателями даст возможность правильно характеризовать истинную природу наблюдаемых тканевых сдвигов.

В каждом случае мы, по В. И. Иоффе [3], определяли иммунологический фон и на основе сравнительного-иммунологического анализа оценивали характер тканевых сдвигов в очагах инфекции.

На изученном нами материале мы не имели возможность определить давность микробного очага и величину антигенного раздражения, которое исследованные лица получали в течение жизни, однако о латентном течении инфекции мы судили на основании морфо-гистохимических показателей и отсутствии в крови микробного антигена. О реактивных возможностях организма судили на основании характерной клеточной реакции и уровня антител к С полисахаридному антигену стрептококковой клетки.

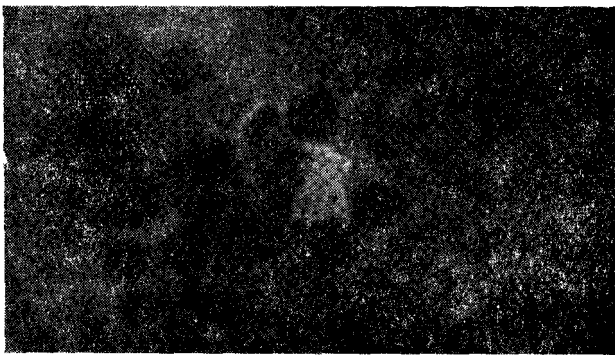


Рис. 1. Стрептококковый очаг в лимфоидной ткани небной миндалины. Прямой метод флуоресцирующих антител. Об. $\times 90$, ок. $\times 7$.

Результаты исследования выявили, что характер наблюдаемых морфо-гистохимических изменений тканей глотки, носа и лимфаденоидного глоточного кольца, при латентной стрептококковой инфекции зависит от иммунологической реактивности организма, что позволяет говорить о тесной связи этих явлений с иммунитетом.

Проведенный сравнительный иммунологический анализ показал, что при малых внутритканевых стрептококковых очагах у 26 носителей в крови имеются средние и высокие титры антител к группоспецифическому антигену стрептококка, что является показателем удовлетворительной и высокой иммунологической реактивности организма. При сопоставлении полученных данных с результатами морфо-гистохимических исследований выяснилось, что у детей данной группы наблюдалась выраженная макрофагальная и плазмоклеточная реакция в соединительной и лимфоидной ткани миндалин. Одновременно отмечалась гиперплазия лимфоидных фолликул, с наличием множественных больших пиренинофильных клеток, а также выраженная плазмоклеточная реакция под эпителием крипт и слизистой оболочки глотки. У таких лиц стрептококки обнаруживались в криптах и в ткани, непосредственно соприкасающейся с содержимым крипт. В глубоких слоях стрептококки не обнаружи-

вались. Очаги мукоидного набухания МОВ соединительной ткани наблюдались редко.

У остальных 22 носителей данной группы наблюдалась слабая фагоцитарная реакция при наличии очагов мукоидного набухания МОВ соединительной ткани. В то же время у 8 из них тканевые сдвиги были идентичные с данными контрольной группы—больных простым хроническим тонзиллитом, у которых наблюдались расширенные, наполненные некротической массой крипты, содержащие большое количество микроорганизмов, наличие рубцовых полей в ткани миндалин, а также присутствие стрептококка в светлых зонах фолликул.

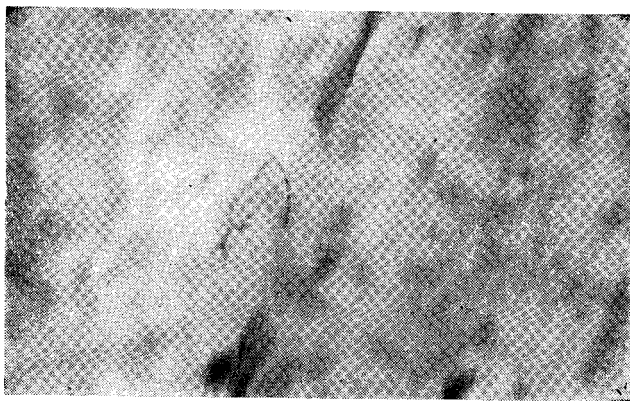


Рис. 2. Стрептококки в подэпителиальной рыхлой соединительной ткани носоглотки без соответствующей клеточной реакции. Окраска по Грам-Вейгерту. Об. $\times 90$, ок. $\times 7$.

9 носителей (вторая группа), у которых стрептококковые очаги в тканях имели большие размеры, антитела к С полисахаридному микробному антигену в крови отсутствовали или же обнаруживались в низких титрах и наблюдалось повышение титров АСЛ-О, были оценены как угрожающие в отношении развития хронического очагового инфекционного процесса, если учесть «плохое» сочетание иммунологических показателей.

В 8 случаях этой группы в МОВ соединительной ткани глоточной и небных миндалин, и особенно слизистой оболочки носоглотки наблюдали выраженный отек. Толуидиновым синим выявлялась слабо выраженная диффузная метахромазия МОВ, повышение тканевой и сосудистой проницаемости, появление стрептококков в просвете сосудов. Предварительная обработка срезов раствором коллагеназы привела к ослаблению фуксинофилии коллагеновых волокон, что свидетельствует об ослаблении, но еще неполном разобщении фаз коллагенового комплекса. В этих случаях в соединительной ткани и вокруг сосудов отмечалось наличие большого количества дегранулируемых и ортохроматически окрашенных тучных клеток.

Описанные иммунологические и морфологические показатели, полученные у носителей стрептококка данной группы, мы считаем выражением аллергической тканевой реакции на гемолитический стрептококк, что согласуется с данными, описанными К. Фаркашом [12].

У носителей данной группы с описанной аллергической тканевой реакцией в соединительнотканной строме миндалин, ротоглотки и носоглотки мы наблюдали множественные лимфатические сосуды, блокированные лимфоцитами и тромбами.

Блокаду лимфатических сосудов и лимфостаз, приводящие к фиксации патогенного возбудителя в очаге инфекции, подробно описали А. Г. Мамуровский [5] и V. Menkin [13]. По их мнению, возбудитель в очаге воспаления путем блокады задерживается, его распространение по лимфатическим сосудам и лимфоузлам не наступает. Поэтому наблюдаемые нами сдвиги со стороны лимфатических сосудов, которые имеют место при воспалении, мы рассматривали как включенные в процесс очередных барьерных механизмов, задерживающие в очаге инфекции стрептококк. Последнее, по-видимому, появляется при обострении внутритканевой латентной инфекции, вследствие истощения барьерной функции МОВ, или же при инфицировании вирулентным стрептококком иного серологического типа.

У 3 носителей данной группы обнаружены признаки, характерные контрольной группе больных с хроническим тонзиллитом, на основании которых мы считали больными с хроническим очаговым инфекционным процессом. В то же время наличие выраженной аллергической тканевой реакции и больших внутритканевых стрептококковых очагов, при отсутствии пружих деструктивных и склеротических изменений в тканях вовсе не исключало возможности клинически выраженной очаговой инфекции также у остальных 6 носителей данной группы. Поэтому такое разделение имело относительный характер и всех носителей второй группы мы считали угрожающими в отношении развития очаговой инфекции.

Из всех 42 носителей гемолитического стрептококка мы выделили также третью самостоятельную группу (7 носителей), у которых, несмотря на наличие умеренно выраженных реактивных тканевых сдвигов, титры антител в крови к различным парциальным антигенам стрептококка были на низком уровне.

На основании этих показателей мы предполагаем, что в данных случаях имело место недавнее заражение стрептококком, и обнаруженные иммунологические и морфологические показатели объясняются «адаптивной» фазой иммуногенеза [2], когда еще выход антител в кровоток не наблюдается.

Полученные данные свидетельствуют о том, что реакция организма, особенно местные изменения, связанные с проникновением стрептококка во внутреннюю среду, представляют собой чрезвычайно сложный процесс, непосредственно затрагивающий все тканевые структуры верхних дыхательных путей и лимфоидные элементы глотки. В то же время как непосредственная среда, обеспечивающая взаимодействие макро-

Биологический журнал Армении, XX, 12—3

и микроорганизма, МОВ часто реагирует на микробный фактор, что особенно наглядно у лиц со слабой макрофагальной реакцией.

Таким образом, если сопоставить ряд фактов, как очаговое накопление мукоидных веществ в участках скопления гемолитических стрептококков, увеличение количества активно функционирующих тучных клеток с заметной дегрануляцией метакроматических зерен, характерное изменение тинкториальных свойств стрептококков, связь этих процессов с иммунологическим состоянием организма, то можно допустить, что в этой стадии инфекционного процесса наличие кислых МПС в микробных очагах является неперенным условием, обеспечивающим способность организма противостоять инвазивному воздействию стрептококка. Как было показано на нашем материале, в подавляющем большинстве случаев в очагах мукоидного набухания мы не наблюдали аггирофилию МОВ. Последнее можно объяснить разжижением МОВ в связи с высвобождением кислых МПС из белковых связей, так как появление аггирофилии в очагах мукоидного набухания является результатом более глубокого повреждения МОВ соединительной ткани и коллагеновых волокон, что имеет место при патологии [6]. Следовательно, мукоидное набухание МОВ в микробных очагах, по-видимому, является результатом перераспределения кислых МПС в МОВ соединительной ткани, что приводит к химической изоляции стрептококка в очаге инфекции. Более того, в наших опытах по определению гиалуронидазной и фибринолитической активности выделенного стрептококка из внутритканевых микробных очагов мы не нашли корреляции данных показателей с тканевыми сдвигами, что дает основание объяснить наблюдаемые изменения, главным образом, ответной реакцией организма.

Кроме того, поскольку в таких участках тканевые сдвиги к стрептококку связывались с иммунологическим состоянием организма, то можно предполагать, что в этой стадии инфекционного процесса, когда имеются, возможно, длительно существующие внутритканевые микробные очаги, и когда стрептококк адаптировался во внутренней среде организма, стрептококковая гиалуронидаза проявляет или только незначительное деполимеризирующее действие на свободную гиалуроновую кислоту, чем и ингибируется, или же ее действие ограничивается только лишь проявлением слабого антигенного воздействия. Следовательно, можно полагать, что мукоидное набухание, гидратация МОВ и скопление кислых МПС в латентных стрептококковых очагах является своеобразным химическим барьером с целью изоляции и инактивации стрептококка и его токсинов. Последнее, по-видимому, является также одним из многочисленных адаптационных механизмов, который действует также с обратной стороны, по типу «физиологической изоляции» антигена от иммунологически компетентных клеток неантигенными субстанциями [4]. Следующей стадией, наступающей в силу вирулентности стрептококка и истощения химического барьера является макрофагальная реакция, которая при высокой общей иммунологической реактивности организма приводит к ликвидации микробного очага. Важнейшим условием, обеспечиваю-

щим образование персистирующих форм, является подавление макрофагальной реакции. На этом фоне нарушение взаимодействия регуляторных механизмов организма принимает характер адаптации, где основной регулирующей системой является МОВ соединительной ткани. Барьерная функция основного вещества, ее физико-химическое состояние, зависящее от иммунологической реактивности организма, играет важную роль в изоляции и инаktivации стрептококка в тканевых структурах. В то же время истощение защитных и приспособительных механизмов, деполимеризация кислых МПС в микробных очагах на фоне нарушения иммунитета, приводит к обострению процесса с развитием аллергической тканевой реакции. При этом повышается тканевая и сосудистая проницаемость, в барьерные функции включается уже третий механизм—блокада лимфатических сосудов клеточными элементами и тромбами, которые путем лимфостаза препятствуют распространению стрептококка из очага инфекции.

Данная схема, изображающая процесс взаимодействия человека и стрептококка, действует преимущественно в ее ранних стадиях, когда клинически выраженный инфекционный процесс еще не развивался.

Ереванский медицинский институт,
кафедра патологической анатомии

Поступило 6.VI 1967 г.

Ա. Հ. ԲԵՊԱՐՅԱՆ, Ն. Դ. ՎԱՐԴԱՋՈՐՅԱՆ

ՄԻ ՔԱՆԻ ԻՄՈՒՆՈ-ՀԻՍՏՈՔԻՄԻԱԿԱՆ ԶՈՒԳԱԶԵՌՆԵՐ ԲԵՏԱ-ՀԵՄՈԼԻՏԻԿ ՍՏՐԵՊՏՈԿՈԿԻ «ԱՌՈՂՋ» ՎԱՐԱԿԱԿՐՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո ռ մ

Մեր նպատակն է եղել պարզել հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկի «առողջ» վարակահրույթյան հարցը և օջախային ինֆեկցիայի վաղ շրջանի զարգացման մեխանիզմը:

Ուսումնասիրվել են տրավմայից մահացած 100 գործնականորեն առողջ մարդկանց դիակներ, որոնցից 42-ի մոտ բակտերիոլոգիական և իմունոֆլուորեսցենտային մեթոդներով հայտնաբերվել է հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկ:

Հմայանի լիմֆադենոիդ ապարատի բոլոր էլեմենտների, քթի և հարթթային ծոցերի լորձաթաղանթների մորֆո-հիստոքիմիական և արյան շիճուկի սերոլոգիական ուսումնասիրությունների շնորհիվ պարզվել է, որ օրգանիզմի և ստրեպտոկոկի փոխհարաբերության պրոցեսն ընթանում է ներհյուսվածքային լատենտ ինֆեկցիայի առկայության պայմաններում, որի ընթացքը սխեմատիկորեն բաժանվում է 3 շրջանի՝

ա) միջբջջային նյութում թթու մոկոպոլիսախարիդների կուտակման շրջան, բ) մակրոֆագալ ռեակցիայի շրջան, գ) լիմֆատիկ անոթների բլոկադայի շրջան:

Այս մեխանիզմը գործում է վաղ շրջանում, երբ ինֆեկցիոն պրոցեսը դեռ չունի իր կլինիկական արտահայտությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гиндин А. Г. и Форштер Х. К. Гистохимические методы в нормальной и патологической морфологии. М., 1958.
2. Здродовский П. Ф. Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии. М., 1963.
3. Иоффе В. И. Иммунология ревматизма. Л., 1962.
4. Лямперт И. М., Белецкая Л. В., Грызлова О. Н. Актуальные вопросы иммунологии. М., 1964.
5. Мамуровский А. Г. Цит. по Абрикосову А. И. и Струкову А. И. Патологическая анатомия, ч. I, 1953.
6. Тустановский А. А. и Орловская Г. В. Архив патологии, 3, 32, 1953.
7. Шумакова Г. В. и Гурвич Г. А. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 24, 11, 66—72, 1958.
8. Coons A., Leduc E., Connolly J. J. Exp. Med., 102, 61, 1955.
9. Ehrlich W. E. a. Harris T. N. J. Exp. Med., 76, 335, 1942.
10. Joffey J. M. a. Courtice F. C. Lymphatics, lymph and lymphoid tissue, London, 1956.
11. Fagreus A. Acta med. Scandinav., Suppl. 204, 1948.
12. Фаркаш К. Аллергия, Будапешт, 1966.
13. Menkin V. Динамика воспаления. М., 1948.