

УДК 616.12:616.981.21

Н. Д. ВАРТАЗАРЯН

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА У КРЫС, ИНФИЦИРОВАННЫХ
А-СТРЕПТОКОККОМ

В сердце у крыс после внутривенного введения живой культуры А-стрептококка 1-, 12-го типов, а также культур, выделенных у больных острым нефритом, ревматизмом и стрептококковым аллергическим васкулитом кожи обнаруживается фиксированный стрептококковый антиген в пристеночном эндокарде, парусах предсердно-желудочковых клапанов и по ходу сарколеммы мышечных волокон.

Под эндокардом у основания парусов митрального клапана начиная с 14-го дня обнаруживаются гранулемы, содержащие фиксированный глобулин, напоминая своей структурой ревматические гранулемы. Они отличаются от клеточных скоплений миокарда и являются характерными лишь для 1-го типа А-стрептококка и культуры, выделенной у больного острым ревматизмом.

Вопрос патогенеза множественных клинических форм стрептококковой инфекции и по настоящее время остается маловыясненным. Особое внимание уделяется иммунным отношениям между организмом и микробом [3—6]. Имеются данные о наличии нефритогенных типов А-стрептококка [10, 13—16]. Что касается других проявлений хронической стрептококковой инфекции, то этот вопрос остается малоизученным. Поэтому для решения данной проблемы весьма существенным является выявление специфических особенностей инфекционного процесса, вызванного различными серологическими типами А-стрептококка. Необходимо учесть, что на уровне целостного организма в условиях взаимодействия с тканями хозяина каждая культура может проявить специфические особенности, определяя нозологическую форму стрептококковой инфекции. Как считает И. М. Лямперт [7], для решения этого вопроса на современном этапе исследований необходимо определение специфических взаимоотношений микроба и хозяина, характерных для ревматизма в отличие от других стрептококковых инфекций.

В настоящей работе была поставлена задача проверить в эксперименте действие различных культур А-стрептококка на сердце, учитывая при этом иммунные сдвиги.

Материал и методы

Опыты ставились на крысах линии Вистар весом 100—120 г. Животным I группы вводили культуру А-стрептококка 1-го типа (штамм 2/49), II—культуру 12-го типа (штамм 22/59; культуры получены из

института эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалея АМН СССР). Животные III группы получали культуру А-стрептококка, выделенную у больного острым гломерулонефритом, IV группы—у больного ревматизмом и V группы—у больного стрептококковым аллергическим васкулитом кожи. Использовали суточные бульонные культуры А-стрептококка, промытые 8—10 раз стерильным физиологическим раствором.

Необходимым условием для правильной оценки полученных данных и сравнительного их изучения явилось введение штаммов стрептококка, максимально близких своими культуральными особенностями и вирулентностью. Поэтому штамм 22/59, который отличался токсичностью и часто приводил к гибели животных, перед введением продерживался в термостате при $t\ 56^\circ$ в течение 10—15 мин. Остальные штаммы, наоборот, для повышения вирулентности многократно пересеивались и проводились через организм мышей. Для опыта использовались лишь те штаммы А-стрептококка, которые при внутривенном введении в количестве 15 млрд микробных тел вызвали гибель 50% крыс в течение недели. После внутривенного введения 4-миллиардной взвеси крысы погибали в различные сроки (2,24 часа, 7, 14, 30 дней). Животные, находящиеся под наблюдением в течение 14 и 30 дней, спустя 7 и 15 дней от начала опытов получили инъекцию стрептококка в той же дозе.

В сыворотке крови, взятой непосредственно перед декапитацией, определяли антитела к антигену Ленофильд А-стрептококка, к водно-солевому экстракту из сердца интактных крыс по реакции связывания комплемента (РСК) на холоду по В. И. Иоффе и реакцией пассивной гематтлютинации (РПГА), а также титр АСЛ-О. При определении антител к экстракту из сердца интактных крыс сыворотки предварительно адсорбировались равным объемом осадка, полученного из взвеси инaktivированных стрептококков группы А в течение 1 часа при $t\ 37^\circ$ и 18 часов при $t\ 4^\circ$. Срезы из ткани сердца, приготовленные в криостате, исследовались иммунолюминесцентным методом [2, 8, 9, 13].

В непрямой реакции использовалась кроличья антистрептококковая сыворотка I-го типа, которая в контрольных препаратах испытывалась на срезах сердца интактных крыс.

Для устранения перекрестной реакции антистрептококковых антител с миокардом сыворотка истощалась гомогенатом из ткани сердца, что приводило к резкому снижению титра. В прямой реакции иммунолюминесценции срезы обрабатывались кроличьей меченой сывороткой против крысиных глобулинов. Контрольные реакции ставились с нормальной кроличьей сывороткой и антистрептококковой сывороткой, адсорбированной взвесью инaktivированных стрептококков I-го типа. Для выявления биогенных аминов пользовались люминесцентным методом Фалька [10]. Парафиновые срезы из ткани сердца окрашивались гематоксилин-эозином, толуидиновым синим и по Грам-Вейгерту.

Результаты и обсуждение

У всех животных спустя 7 дней после заражения в крови определялись антитела к солянокислому экстракту гемолитического стрептококка, которые достигали на 30-й день 1:20—1:40 по РСК и 1:1024 по РПГА в основном у животных I, II, IV групп. Параллельно наблюдалось повышение в крови АСЛ-О, средний титр которого на 7-й день составлял $490,2 \pm 87,01$, а на 30-й день — $1:730,0 \pm 442,44$. В этом отношении особенно отличались животные IV группы, у которых статистически достоверное повышение в титре на 30-й день по сравнению с 7-ым не было установлено (контроль $129,0 \pm 40,99$).

Следует отметить, что ни в одной группе опытов антитела к экстракту сердца интактных крыс в РСК не выявлялись. Их удалось обнаружить в РПГА в низких титрах (1:16—1:32) на 30-й день эксперимента лишь у животных, инфицированных 12-ым типом А-стрептококка и культурой, выделенной у больных ревматизмом. Возможно, что наличие в низких титрах антикардиальных антител в сыворотке крови связано с повреждением сердца и вторичным появлением аутоантигенов в результате действия указанных культур А-стрептококка. Этого не наблюдалось у животных I, III и V групп, у которых адсорбция сывороток крови стрептококком полностью снимала реакцию с антигенами из сердца и сосудов. Данный факт свидетельствует о наличии в сыворотке лишь антистрептококковых антител, перекрестно реагирующих с тканевыми антигенами.

Исследование срезов из ткани сердца показало, что в непрямой реакции иммунофлюоресценции у всех групп животных в строме сердца и в периваскулярной ткани обнаруживаются единичные крупные клетки, реагирующие с антистрептококковой сывороткой. Местами диффузно, местами очагово сыворотка реагировала с волокнистыми структурами парусов предсердно-желудочковых клапанов и пристеночным эндокардом преимущественно животных I и IV групп опытов. Нередко со 2-го дня отмечалось интенсивное свечение стенок мелких ветвей коронарных артерий, которое особенно часто выявлялось на 14-й, а иногда и на 30-й день эксперимента (рис. 1). Интенсивность свечения по направлению к адвентиции постепенно уменьшалась, тогда как интима и, особенно, пролиферирующие эндотелиальные клетки проявляли ярко-зеленую люминесценцию. Выраженное свечение со стороны стенок коронарных сосудов и пролиферирующих эндотелиальных клеток наблюдалось у животных, инфицированных культурой больного острым гломерулонефритом и стрептококковым аллергическим васкулитом. В эндокарде и в строме миокарда у подопытных животных этой группы антиген обнаруживался редко, что позволяет думать о преимущественном ангиотропном действии испытуемой культуры.

В коронарных сосудах и строме сердца методом Фалька было обнаружено интенсивное свечение биогенных аминов в отличие от срезов из сердца контрольных животных, у которых свечение наблюдалось преимущественно в гранулах единичных тучных клеток.

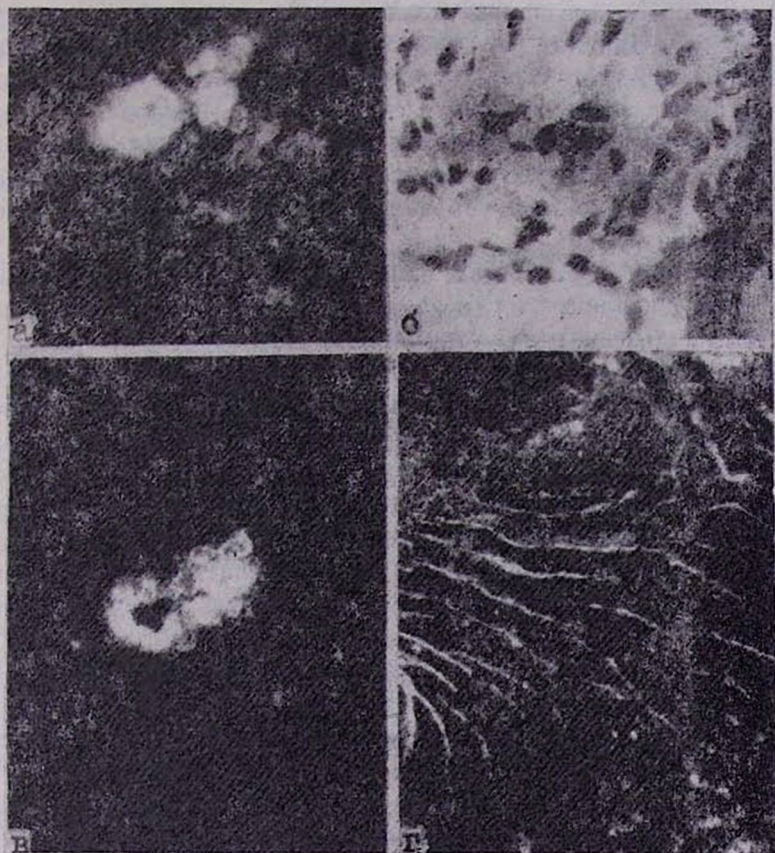


Рис. 1. Изменения в сердце крыс, инфицированных А-стрептококком. а. Связанные глобулины в грануле у основания клапана спустя 30 дней после введения культуры А-стрептококка 1-го типа. б. Та же гранулема, окрашенная гематоксилин-эозином. Об. $\times 40$, гомаль $\times 3$. в. Свечение эндотелиальных клеток и стенки коронарного сосуда на 30-й день введения культуры А-стрептококка, выделенной у больного острым нефритом. г. Свечение в эндокарде и по ходу сарколеммы мышечных волокон сердца у животных, инфицированных на 14-й день культурой 12-го типа. в—г. Срезы обработаны антистрептококковой сывороткой 1-го типа непрямым методом иммунолюминесценции. Об. $\times 40$, гомаль $\times 3$.

У крыс II группы, а иногда и V, с 14-го дня опытов антистрептококковая сыворотка диффузно реагировала с эндокардом, стромой сердца по ходу сарколеммы мышечных волокон. Адсорбция сыворотки культурой стрептококка как 1-го, так и 12-го типов снимала реакцию, что позволяет думать о наличии в описанных структурах стрептококковых антигенов. Не исключено, что в указанных структурах обнаруживаются комплексные антигены тканевой и микробной природы [1, 18] или же иммунные комплексы. В пользу такого предположения говорит также тот факт, что описанные изменения были выявлены у животных, забитых после 14-го дня эксперимента. Возможно, что определенную роль игра-

ют также процессы, связанные с «обнажением» скрытых перекрестно-реагирующих детерминант [6], до этого не реагирующих с антистрептококковой сывороткой. Однако во всех случаях эти антигены вызывали иммунопатологические реакции, в связи с чем в эпикарде, эндокарде, а нередко и в клапанном аппарате сердца обнаруживался фиксированный глобулин. При окраске толудиновым синим в этих участках наблюдалось диффузное мукоидное набухание межленточного основного вещества соединительной ткани.

Характерной особенностью изменений, наблюдаемых у животных I и IV групп, явились клеточные скопления в эндокарде и, особенно, фиброзном кольце митрального клапана. По своей структуре они напоминали ревматические гранулемы, клетки которых в отмытых фиксированных срезах диффузно реагировали с антиглобулиновой сывороткой. Такие гранулемы отличались от клеточных скоплений, обнаруживаемых в строме сердца, которые не содержали фиксированный глобулин.

Приведенные данные позволяют наблюдаемую клеточную реакцию с локализацией гранул под эндокардом в области фиброзного кольца считать характерной лишь для стрептококка 1-го типа и культуры, выделенной у больного ревматизмом. Отсутствие аналогичных изменений у животных, инфицированных стрептококком 12-го типа и культурами, выделенными у больных острым гломерулонефритом и васкулитом, дает основание считать, что в испытанной дозе А-стрептококка поражение клапанов сердца, а также гранулематозная реакция под эндокардом нехарактерны для всех стрептококков группы А.

Сказанное позволяет прийти к выводу о совершенно неодинаковом проявлении инфекционного процесса, вызванного различными культурами А-стрептококка, где в характере локализации патологического процесса и развитии изменений в сердце, наряду с биологическими особенностями возбудителя, важное значение имеет также его тропизм к сосудам и ткани сердца.

Кафедра патологической
анатомии Ереванского медицинского
института

Поступила 27/V 1974 г.

Ն. Դ. ՎԱՐՏԱԶԱՐՅԱՆ

ՄՐՏԻ ԱՆՏԱՀԱՆՈՒՄԸ Ա-ՍՏՐԵՊՏՈԿՈԿՈՎ ՎԱՐԱԿԱՆ ՍՈՆԵՏՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա մ փ ո փ ո մ

Ներերակային ճանապարհով կատարվել է առնետների վարակում Ա-ստրեպտոկոկի 1 և 12 տիպերով, ինչպես նաև սուր նեֆրիտով, ռևմատիզմով ու ստրեպտոկոկային ալերգիկ վասկուլիտով տառապող հիվանդներից անջատված ստրեպտոկոկի կուլտուրաներով: Փորձարկման ենթակա կենդանիների սրտի առաջատային էնդոկարդում, նախասիրտ-փորորային փականներում և մկնաթեղերի սարկոլեմայի վրա իմունոլոյումինեսցենտային մեթոդով հակաստրեպտոկոկային շիճուկով հայտնաբերվել է ֆիրսված անտիգեն:

Ի տարբերություն միոկարդի զրանուլոմաների, փորձի 14-րդ օրվանից զրանուլոմաներ են հայտնաբերվում էնդոկարդի տակ և միտրալ փականների հիմքի շրջանում, որոնք պարունակում են ֆիբրիլյոզ գլոբուլիններ և իրենց կառուցվածքով նման են ռեմատիզմի ժամանակ հայտնաբերվող զրանուլոմաներին:

Նշված ռեակցիան բնորոշ է եղել միայն փորձարկված А-ստրեպտոկոկի 1 տիպին և ռեմատիզմով հիվանդի բկանցքից անջատված կուլտուրային:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Адо А. Д. Вестник АМН СССР, 1967, 2, стр. 11.
2. Данилова Т. А. Автореф. канд. дисс. М., 1966.
3. Иоффе В. И. Иммунология ревматизма. Л., 1962.
4. Иоффе В. И. Клиническая и эпидемиологическая иммунология. Л., 1968.
5. Лямперт И. М. В кн.: Современные проблемы ревматологии. М., 1965, стр. 29.
6. Лямперт И. М. Материалы III Всесоюзной конференции по иммунопатологии. Л., 1969, стр. 16.
7. Лямперт И. М. Этиология, иммунология и иммунопатология ревматизма. М., 1972.
8. Михайлов Н. Ф. Флюоресцирующие антитела и методы их применения. М., 1968.
9. Серов В. В. Архив патологии, 1971, 9, стр. 3.
10. Falck B. Acta physiol. Scand., 1962, 52, Suppl. 197.
11. Johnson J. C., Stofferan G. H. Ann. Rev. Med., 1969, 20, 315.
12. Kaplan M. H. J. Immunol., 1963, 90, 595.
13. Nairn R. C. Fluorescent Protein Tracing. London, 1964.
14. Rammelkamp C. H., Weaver R. C. J. Clin. Invest., 1953, 32, 345.
15. Stollerman G. H. Circulation, 1971, 43, 515.
16. Treser G., Semar M., Mc Vicar M., Franklin M., Ty A., Sagel I., Longe K. Science, 1969, 163, 673.
17. Wahl R. Presse Med., 1955, 15, 1366.
18. Waldmann G. Zur pathogenese des Myocarditis Rheumatica. Berlin, 1971.