

УДК 616.981.42+616.8

Н. Д. ВАРТАЗАРЯН, М. Г. КЮРЕГЯН

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ АНТИТЕЛА К ТКАНЯМ ГОЛОВНОГО,
СПИННОГО МОЗГА И СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА
У БОЛЬНЫХ НЕЙРОБРУЦЕЛЛЕЗОМ

Изучалось содержание циркулирующих антител к антигенам нервной ткани в сыворотке больных, страдающих хроническим бруцеллезом. Обнаружены антитела к структурам головного, спинного мозга и седалищного нерва в непрямой реакции иммунофлюоресценции. Установлено, что изучение аутоиммунных сдвигов в отношении нервной ткани параллельно с динамикой клинических симптомов и кожно-аллергических реакций может послужить основой для уточнения механизмов развития нейробруцеллеза.

Установлено, что бруцеллез как инфекционное заболевание часто сопровождается иммунологическими [1, 2, 6] и аутоиммунными реакциями [9] с поражением различных отделов центральной и периферической нервной системы. Поэтому изучение антител к аутогенным детерминантам тканевых структур головного, спинного мозга и периферических нервов у больных бруцеллезом как при клинически выраженном поражении нервной системы, так и без заметных неврологических признаков заболевания может иметь важное значение для выяснения ряда механизмов, лежащих в основе этой патологии.

В настоящей работе поставлена задача выявить циркулирующие в крови аутоантитела к тканям различных отделов центральной и периферической нервной системы с целью выяснения их роли в сложной цепи патогенетических механизмов развития нейробруцеллеза и определить их значимость в оценке степени и характера поражения.

Содержание циркулирующих антител к антигенам нервной ткани определялось непрямой реакцией иммунофлюоресценции в сыворотке крови 80 больных, страдающих бруцеллезом. В качестве антигена использовали срезы толщиной 4—5 мк из ткани головного, спинного мозга, а также седалищного нерва быка и человека 0 (1) группы, приготовленные в криостате при температуре -20°C . Наличие антител определяли непрямой методом иммунофлюоресценции с использованием чистых антител к LgA, LgM и LgG человека. Проводилось титрование сывороток исследованных больных на изучаемых нами срезах, которое показало максимальное разведение, вызывающее интенсивное свечение (+++ и ++++). В качестве контроля использовали сыворотки 10 здоровых людей—доноров. Для освобождения от неспецифической

реакции сыворотки предварительно адсорбировали порошком мышинной печени, исследовали в разведениях от 1 : 2 до 1 : 512. Для контроля специфичности испытуемые сыворотки адсорбировали гомогенатом из ткани головного, спинного мозга и седалищного нерва быка и человека. Изучали также срезы с нанесением лишь люминесцирующей кроличьей антисыворотки к глобулинам человека. Наличие в исследуемой сыворотке антител к различным структурным элементам нервной ткани и мозговых оболочек регистрировалось при специфическом ярко-зеленом свечении, которое оценивалось определенным числом положительных знаков.

Исследования показали, что в сыворотке крови больных с различными клиническими проявлениями нейробруцеллеза обнаруживаются аутоантитела, реагирующие в основном с антигенами клеток микроциркуляторного русла, в частности со стенкой мелких сосудов и эндотелиальными клетками всех слоев коры больших полушарий головного мозга, оболочек и хориоидального сплетения. Нередко диффузная и очаговая люминесценция наблюдалась со стороны стенок мелких артерий. Адсорбция сывороток гомогенатом ткани головного, спинного мозга и седалищного нерва резко ослабляла интенсивность реакции. Важно отметить, что реакция сывороток с мелкими сосудами головного мозга, а также с интерстициальной тканью хориоидальной оболочки устанавливалась лишь на срезах, приготовленных из головного и спинного мозга быка. Свечения со стороны микроциркуляторного русла и соединительнотканых структур тканей человека ни в одном случае не наблюдалось. Эти данные, указывающие на наличие циркулирующих антител к неизменным тканям, свидетельствуют об аутоиммунном процессе. Причиной такого отличия в реакции люминесценции на срезах тканей человека и быка является то, что антигены человека в норме недоступны для антител, а у животных они расположены более поверхностно, как это считает И. М. Лямперт [7], используя реакцию иммунофлюоресценции при изучении антикардиальных антител у больных ревматизмом.

У 5 больных с клиническими признаками арахноидита наблюдалось свечение единичных нервных клеток коры, преимущественно III слоя, которое особенно часто обнаруживалось у больных с положительной и резко положительной кожно-аллергической реакцией Бюрне. Эти показатели, документирующие наличие в сыворотке крови больных аутоантител к структурам нервной ткани в условиях сенсibilизации организма к бруцеллезной инфекции, дают основание думать о более глубоком повреждении. Как считает Н. Д. Беклемишев [1], наиболее тяжелые случаи болезни обусловлены аллергическими реакциями. При этом наблюдалась диффузная люминесценция на территории цитоплазмы клеток. Ядра не светились. Интенсивное (++++) свечение отмечалось лишь в срезах, обработанных анти-JgG сывороткой в непрямой реакции иммунофлюоресценции, что говорит о принадлежности аутоантител к классу JgG. Эти данные, свидетельствующие о включении в

процесс аутоиммунных реакций, протекающих на фоне выраженной бактериальной аллергии, указывают на аутоаллергический механизм поражения нервной ткани. Принадлежность аутоантител к JgG в сыворотке крови больного является также показателем активности инфекционного процесса как при остром, так и хроническом бруцеллезе [10, 11]. При этом наиболее высокое содержание антител к клеткам коры и сосудов головного мозга до разведения сыворотки 1 : 128 отмечалось у 3 больных с хроническим бруцеллезом с частыми рецидивами арахноидита и у 9 больных с пояснично-крестцовым радикулитом. В 4 случаях в сыворотках содержались антитела, реагирующие с сосудами коры больших полушарий головного мозга (рис. 1 а, б), где выявлялась сосудистая сеть в виде яркого линейного свечения (++++) в разведениях до 1 : 128. Сыворотка таких больных реагировала также с эндотелиальными клетками сосудов мягкой мозговой оболочки и хориоидального сплетения. В таких случаях часто светились клетки нейроглии с отсутствием люминесценции со стороны ядер. У 36 больных из 41, страдающих бруцеллезом без клинических признаков поражения нервной системы (таблица), сыворотки не реагировали с клетками головного мозга или же наблюдалось слабое свечение (++) единичных клеток нейроглии в малых разведениях сыворотки.

Таким образом, при испытании всех 80 сывороток больных бруцеллезом на срезах из тканей головного мозга быка и человека в 20 случаях (таблица) констатировались циркулирующие аутоантитела, реагирующие с отдельными нервными клетками головного мозга и мелкими сосудами. Клинические признаки поражения нервной системы выявлялись у 15 из этих больных.

При испытании сывороток, нанесенных на срезы из спинного мозга, люминесценция имела некоторые особенности. Сыворотки 12 больных с пояснично-крестцовым радикулитом и одного больного с арахноидитом диффузно реагировали с отдельными двигательными нейронами передних рогов (рис. 1в). Однако, выявляясь в основном в разведениях сывороток от 1 : 64 до 1 : 256, свечение имело непостоянный и очаговый характер. Наряду с этим имело место свечение мелких сосудов в сером и белом веществе, а также в мозговых оболочках спинного мозга быка. Сыворотки 4 больных реагировали лишь с эндотелиальными и адвентициальными клетками мелких сосудов, в то время как нервные и глиальные клетки не люминесцировали. В срезах спинного мозга здорового человека аналогичной реакции не наблюдалось. Наличие в сыворотке крови больных антител, реагирующих с элементами сосудов и в отдельных случаях с нервными клетками спинного, а также головного мозга, прежде всего дает основание думать о первичном повреждении микроциркуляторного русла. Что касается наличия в сыворотке крови циркулирующих антител к нервным клеткам, то они не отличались органоспецифичностью, являясь лишь тканевоспецифическими. Это, по-видимому, следует считать результатом вторичного повреждения нерв-

ной ткани, о чем говорит также коррелятивная связь уровня антител с выраженностью клинических проявлений болезни.

При испытании сывороток контрольной группы доноров положительные реакции к мозговой ткани и к элементам микроциркуляторного русла головного, спинного мозга и сосудистого сплетения было обнаружено только в одном случае в разведении 1:2 с умеренным свече-

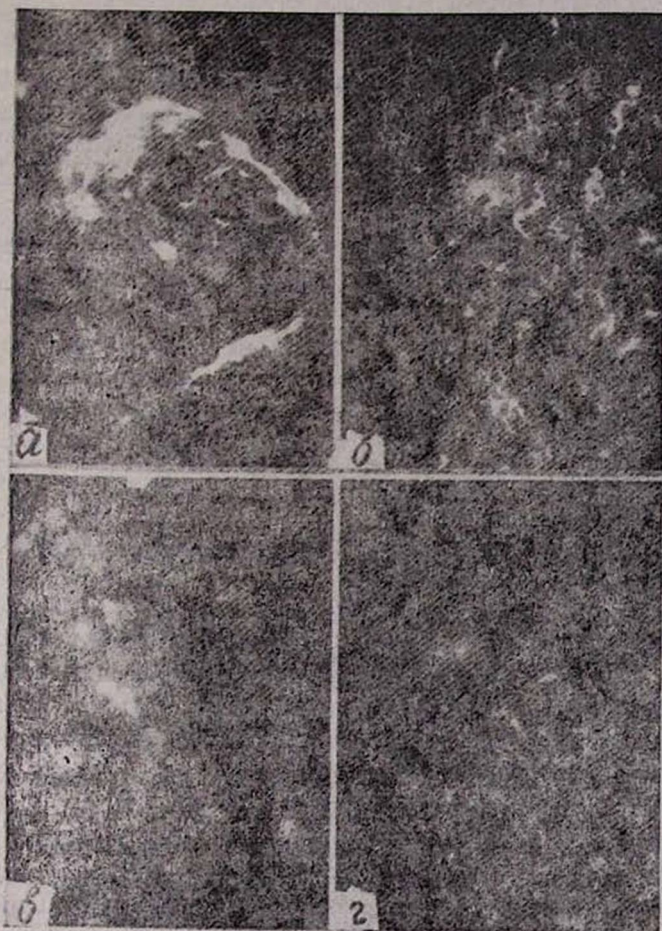


Рис. 1. Циркулирующие аутоантитела в крови больных бруцеллезом в непрямой реакции иммунофлюоресценции. а) срез головного мозга быка; реакция антител со стенкой сосудов мягкой мозговой оболочки и единичными клетками молекулярного слоя головного мозга; б) тот же срез: реакция антител с мелкими сосудами коры; клеточные элементы не люминесцируют; в) срез спинного мозга здорового человека, погибшего от травмы; наблюдается свечение ядер клеток переднего рога; г) срез седалищного нерва быка; отмечается свечение в зоне оболочек нервных волокон и ядер швановских клеток; осевые цилиндры не люминесцируют. а, б— обработка срезов сывороткой больных бруцеллезным арахноидитом; в, г— обработка срезов сывороткой больного бруцеллезным пояснично-крестцовым радикулитом. Об. $\times 40$, гомель $\times 3$.

нием. Реакция сывороток (++++) с клеточными элементами спинного мозга отмечалась у 11 из 33 больных пояснично-крестцовым радикулитом. Данные показатели, документирующие наличие тканевоспецифических аутоантител в крови, по-видимому, обусловлены и тем, что поражение поясничных нервных стволов у этих больных не носит изолированный характер, охватывая также отдельные структуры спинного мозга и корешки.

Таблица

Циркулирующие антитела к нервной ткани в сыворотке больных хроническим бруцеллезом (реакция иммунофлюоресценции)

Разведение сыворотки*	Без клинических симптомов поражения нервной системы (41 больной)				С клинически выраженными симптомами поражения нервной системы (39 больных)			
	число больных	головной мозг	спинной мозг	седалищный нерв	число больных	головной мозг	спинной мозг	седалищный нерв
1:4	2	2	1	—	—	—	—	—
1:8	3	1	—	3	2	—	1	2
1:16	1	—	—	1	2	2	1	3
1:32	2	1	2	2	10	3	2	8
1:64	1	1	1	1	6	2	2	5
1:128	—	—	—	—	16	8	7	12
се го	9	5	4	7	36	15	13	30

* Учитывается то максимальное разведение сыворотки, которое обеспечивает интенсивное (++++) свечение.

При изучении срезов из седалищного нерва, обработанных сыворотками крови всех 80 больных бруцеллезом, антитела выявлялись у 13 с признаками поражения центральной нервной системы и пояснично-крестцовым радикулитом, а также у 4 лиц без клинически установленных неврологических симптомов. В срезах из седалищного нерва быка, обработанных сыворотками 2 больных арахноидитом и 10 больных пояснично-крестцовым радикулитом, наблюдалось свечение в области оболочек нервных волокон, швановских клеток и ядер отдельных соединительнотканых клеток, расположенных между нервными волокнами (рис. 1 г). Ни в одном случае со стороны осевых цилиндров нервных волокон, а также мягкотных оболочек люминесценции не наблюдалось. Яркая люминесценция отдельных швановских клеток с диффузным краевым свечением нервных волокон наблюдалась главным образом в срезах, обработанных сывороткой больных, страдающих пояснично-крестцовым радикулитом несколько лет с частыми обострениями процесса в течение года. Антитела, одинаково взаимодействующие с нервными клетками головного, спинного мозга и седалищного нерва, выявлялись на срезах, приготовленных как у человека, так и у быка.

Результаты исследования, приведенные в таблице, показывают что из всех 80 больных хроническим бруцеллезом антитела в сыворотке:

крови к структурам нервной ткани обнаруживаются у 45 человек, в том числе у 36 с признаками нейробруцеллеза. Из лиц, страдающих хроническим бруцеллезом без клинических симптомов поражения нервной системы (41), лишь у 9 определялись аутоантитела. В 6 случаях наблюдалась люминесценция ткани седалищного нерва, а в 5—головного мозга. Одновременно свечение ткани головного, спинного мозга и седалищного нерва имело место лишь у 2 больных. Наличие циркулирующих аутоантител у определенного количества больных бруцеллезом наводит на мысль, что иммунные нарушения, сопровождающиеся продукцией антител, могут иметь место еще до начала заметных клинических проявлений поражения нервной системы. В дальнейшем в связи с протрессированием процесса указанные аутоиммунные реакции проявляются более отчетливо. Как видно из таблицы, аутоантитела к нервной ткани удалось выявить у 36 из 39 больных нейробруцеллезом. При этом в подавляющем большинстве случаев (30) имелось свечение со стороны седалищного нерва, особенно в случаях с выраженными клиническими признаками пояснично-крестцового радикулита. У 13 больных отмечалось параллельное свечение структур головного, спинного мозга, свидетельствующее о появлении аутоантител как результата повреждения нервной системы. Такая картина в основном наблюдалась при испытании сывороток лиц с признаками активации бруцеллезной инфекции, что позволяло предполагать зависимость содержания аутоантител в сыворотках от степени активности бруцеллеза и поражения нервной системы. Это отчетливо проявлялось при затяжном течении болезни.

На основании вышеизложенного можно считать, что наличие аутоантител к элементам различных отделов нервной системы в сыворотках больных нейробруцеллезом независимо от локализации патологического процесса направлено к антигенным детерминантам главным образом мелких сосудов и отдельных нервных клеток центральной нервной системы, а также шванновским оболочкам нервных волокон седалищного нерва. Эта специфичность выражена четче в случаях с заметными клиническими проявлениями повреждения нервной системы и является показателем активности бруцеллезной инфекции. Не исключается также, что в механизме появления циркулирующих иммуноглобулинов к нервной ткани определенное значение имеет преодоление естественной иммунологической толерантности к тканевым антигенам под влиянием бруцелл, что имеет сходство со стрептококковой инфекцией при ревматизме [7, 8].

Поэтому важным признаком, документирующим поражение собственно нервной ткани при бруцеллезной инфекции у больных, страдающих хроническим бруцеллезом, следует считать наличие антител к нервным клеткам и стенкам мелких сосудов вне зависимости от локализации процесса. В этой связи изучение аутоиммунных сдвигов в отношении нервной ткани при бруцеллезе параллельно с динамикой клинических симптомов и кожно-аллергических реакций, характеризую-

ших течение нейроинфекции, может послужить основой для выяснения и уточнения механизмов возникновения и течения нейробруцеллеза.

Кафедра патанатомии Ереванского
медицинского института,
3 медобъединение г. Ленинакана

Поступила 3 VI 1980 г.

Ն. Դ. ՎԱՐԴԱԶԱՐՅԱՆ, Մ. Գ. ԿՅՈՒՐԵԴՅԱՆ

ՆԵՅՐՈՐԵՐՈՒՑԵԼՅՈՋՈՎ ՏԱՌԱՊՈՂ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ
ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ, ՈՂՆՈՒՂԵՂԻ ԵՎ ՆՍՏԱՆՅԱՐԴԻ ՆԿԱՏՄԱՄԲ
ՇՐՋՈՂ ՀԱԿԱՄԱՐՄԻՆՆԵՐԸ

Խրոնիկական բրուցելյոզով տառապող 80 հիվանդներից 45-ի մոտ իմունոլոգումինեսցենցիայի անուղղակի ռեակցիայի շնորհիվ պերիֆերիկ արյան մեջ հայտնաբերվել են գլխուղեղի, ողնուղեղի, նրանց թաղանթների անոթների ու նստանյարդի անտիգենների նկատմամբ հակամարմիններ: Միաժամանակ հայտնաբերվել է ուղեղի կեղևի, ողնուղեղի առաջնային եղջյուրների առանձին բջիջների, նստանյարդի նյարդաթելերի ու նրանց թաղանթների կողմից սպեցիֆիկ լյումինեսցենցիա, որը վկայում է բակտերիալ ալերգիայի պայմաններում ընթացող աուտոիմուն ռեակցիաների և աուտոալերգիկ մեխանիզմով նյարդային համակարգի վնասման մասին:

Անոթների, ինչպես նաև առանձին նյարդային բջիջների ու նյարդաթելերի նկատմամբ արյան շիճուկում սպեցիֆիկ հակամարմինների առկայությունը հիմք է տալիս մտածելու, որ առաջնային ախտահարումը տեղի է ունենում մանր անոթներում, որին և հետևում է նյարդային հյուսվածքի վնասումը:

Հետևաբար, արյան մեջ շրջող աուտոհակամարմինների առկայությունը խրոնիկական բրուցելյոզով տառապող հիվանդների մոտ պետք է գնահատել որպես նյարդային համակարգի ախտահարման կարևոր ցուցանիշ, որը համապատասխան նյարդաբանական ախտանիշների առկայության դեպքում խոսում է պրոցեսի տարածվածության և խորության մասին:

N. D. VARTAZARIAN, M. G. KYOUREGHIAN

CIRCULATING ANTIBODIES TO THE BRAIN, SPINAL CORD AND
SCIATIC NERVE TISSUES IN PATIENTS WITH
NEUROBRUCELLOSIS

The content of circulating antibodies to the nervous tissue antigens has been studied in the blood serum of patients with chronic brucellosis.

In indirect reaction of immunofluorescence there have been revealed antibodies to the brain, spinal cord and sciatic nerve structures. It is established that the study of autoimmune shifts concerning the nervous tissues, parallel with the dynamics of clinical symptoms and skin-allergic reactions, allows to refine the neurobrucellosis mechanism of development.

1. Веклемишев Н. Д. Труды НИИ краевой патологии. Алма-Ата, 1971, стр. 3.
2. Вершилова П. А., Грекова Н. А. Вопросы инфекционной патологии и иммунологии, вып. 5. М., 1976, стр. 42.
3. Грекова Н. А. ЖМЭИ. М., 1973, 3, стр. 157.
4. Драновская Е. А., Дуйсенов К. Д. Ж. гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии, 1976, 20, 3, стр. 324.
5. Дуйсенов К. Д. Канд. дисс. М., 1971.
6. Курманова К. Б., Серикова Л. Г., Цирельсон Л. И., Шлекенова Р. З. Труды Казахского НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней, т. X. Алма-Ата, 1975, 10, стр. 178.
7. Лямперт И. М. Вопросы ревматизма, 1977, 4 стр. 68.
8. Лямперт И. М. Этиология, иммунология и иммунопатология ревматизма. М., 1972.
9. Назармухаммедова М. Н. Мед. ж. Узбекистана, 1977, 7, стр. 54.
10. Чернышева М. И., Дуйсенов К. Д., Князева Э. Н., Шербак Ю. Ф. Материалы меж-институтской конференции по бруцеллезу. Алма-Ата, 1971, стр. 80.
11. Reddin J. L., Anderson R. K., Jenness R., Spink W. W. New Engl. J. Med., 272, 1965c, 1263, 16.