

МОРФОЛОГИЯ НЕБНЫХ МИНДАЛИН ПРИ БЕССИМПТОМНОЙ
СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.Д. Вартазарян, Г.Л. Давтян

/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
кафедра патологической анатомии /
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: небные миндалины, бессимптомный стрептококк, инфекционная тонзиллопатия

Широкое распространение стрептококков является причиной многократного инфицирования организма человека в течение всей жизни. Основной ареной взаимодействия хозяин-микроб является зев, слизистые глотки и верхних дыхательных путей. Под воздействием внешней среды инфекционный процесс проявляется большим разнообразием — от бессимптомной формы до тонзиллярной болезни (хронический тонзиллит и аденоидиты), синдромов и сопряженных заболеваний. Бессимптомный период взаимодействия организма-носителя со стрептококком (carrier state) мало изучен [11]. В одном случае носительство стрептококка протекает локальными иммунными реакциями в условиях "здоровья", в другом — формируется очаг хронической инфекции.

Основными элементами глотки, участвующими в иммунной и барьерной функции против инфекции, являются миндалины как лимфоидные структуры, ассоциированные со слизистой оболочкой глотки [6]. Они играют ключевую роль в инициальных иммунных реакциях против антигенов, внедренных из слизистой оболочки в тонзиллярные крипты [7,8]. Однако механизмы, регулирующие функциональную полноценность барьера миндалин, включая эпителий, соединительную и лимфоидную ткани, их адекватную взаимосвязанную реакцию на инфекцию, мало изучены. Все исследования в этой области в основном ограничивались изучением морфогенеза инфекционного процесса и местных тканевых изменений при тонзиллярной болезни. С биологической и медицинской точек зрения, наиболее перспективным является изучение местных клеточных и тканевых изменений в небных миндалинах при "carrier state", т.к. именно в этом периоде инфекции проявляются те локальные клеточные и тканевые сдвиги, которые формируют естественный иммунитет и барьеры, предохраняя организм от инвазии возбудителя. Взаимодействие со стрептококком происходит в основном в глубоких разветвлениях крипт. Здесь, в микроокружении крипт, осуществляется важная функция миндалин как лимфоэпителиального органа [1,18]. Формируются зоны лимфоэпителиального симбиоза (ЛЭС) — участки взаимодействия лимфоцитов с эпителиоцитами. В криптах миндалин, аналогично пейеровым бляшкам кишечника, происходит представление антигена лимфоцитам [1,9]. В результате лимфоцитарной инфильтрации эпителий трансформируется, подвергается ретикуляции, образуя сеть из отростчатых эпителиоцитов [7,10]. Вследствие трансформации полигональных эпителиоцитов в ретикулярные клетки под влиянием лимфоцитов меняется фенотип кератина [17,18].

В зону ЛЭС, в микроокружении крипт, где наряду с лимфоцитами обнаруживаются М-клетки [7], часто проникают стрептококки при инвазии. При внедрении микробов зона ЛЭС превращается в участок более сложного взаимодействия — зону микробно-клеточного симбиоза с участием крипталльного эпителия, лимфоцитов, М-клеток, макрофагов и лейкоцитов. Иммунные и защитные реакции осуществляются при тесной взаимосвязи всех функционирующих элементов слизистых оболочек и криптолимфонозов миндалин. Как показали наши исследования, при хроническом тонзиллите, а также при здоровом носительстве стрептококка в результате микробной инвазии в миндалинах лимфоцитарного кольца формируются внутритканевые стрептококковые очаги (ВСО) и ко-

лони, поддерживающие очаг хронического воспаления [2]. В зависимости от индивидуальной реакции организма на стрептококк величина персистирующих ВСО варьирует, максимально нарастая при тонзиллярной болезни. Крипты при этом остаются главными участками взаимодействия (рис.1а), однако в результате микробной инвазии в процесс вовлекаются криптомимфоны, перикрипальная соединительная ткань и стенки сосудов.

Для целостного представления о механизмах взаимодействия при carrier state, о процессах естественной иммунизации, пато- и морфогенезе очаговой инфекции, принципиально важное значение имело изучение структурных и гистохимических сдвигов в миндалинах не только у больных хроническим тонзиллитом или аденоидитом, но и у практически здоровых людей-носителей стрептококка. Сопоставляя результаты бактериологического и морфологического исследования слизистой оболочки глотки и миндалин удалось определить характер местных тканевых и клеточных реакций при инвазии стрептококка и его внутритканевой локализации. При этом учитывалось, что выявленные тканевые сдвиги в миндалинах являются следствием действия не только стрептококков, но и других персистирующих микроорганизмов с их синергическими и/или антагонистическими взаимоотношениями и ассоциативными связями [5]. При этом главной ареной взаимодействия стрептококков с клетками хозяина остается система разветвленных крипт, образованная из ветвящихся инвагинатов покровного эпителия.

Нам удалось установить, что при наличии стрептококков в зоне ЛЭС в микроокружении крипт обнаруживаются их короткие, длинные цепочки, отдельные кокки или же мелкие колонии. В связи с контактом микробов с клетками зона ЛЭС превращается в зону микробно-клеточного симбиоза, где высокое содержание цАМФ в лимфоцитах сочетается с заметной активностью аденилатциклазы (АЦ) и простагландинсинтазы (ПГС) в макрофагах. В миндалинах больных хроническим тонзиллитом и аденоидитом содержание цАМФ и активность АЦ снижены при сохранении ПГС-активности макрофагов, инфильтрирующих эпителий (рис.2а) и подлежащие ткани [3]. Что касается редких полиморфноядерных лейкоцитов, то они, располагаясь диффузно, содержат лизосомально-катионные белки и фагоцитированные микробы, что особенно заметно в миндалинах больных хроническим тонзиллитом.

Результаты наших исследований позволяют процесс взаимодействия хозяин-стрептококк в пределах миндалин при бессимптомной инфекции разделить на следующие последовательно развивающиеся фазы:

1. *Фаза начальных или инициальных сдвигов*, зависящих от функциональной совершенности и целостности механизмов местной защиты. В условиях "здоровья" в стенках крипт лимфоциты вызывают ретикуляцию эпителия, образуя зоны ЛЭС с участием М-клеток, макрофагов и трансформированных ретикулярных эпителиоцитов. В ответ на микробные ассоциации крипт и их антигены путем ретикулярной трансформации эпителия фактически формируется первый активно функционирующий лимфоэпителиальный барьер на пути инфекции.

2. *Фаза инвазии*. Стрептококки преодолевают эпителиальный барьер крипт, проникая в зону ЛЭС и в подэпителиальную ткань. При наличии микробов зона ЛЭС превращается в зону микробно-клеточного симбиоза, который в основном неустойчив. В большинстве крипт при наличии патогенных стрептококков повреждение эпителия приводит к нарушению в системе локальной клеточной регуляции, способствуя внедрению микробов в подлежащую ткань. Важное значение здесь имеют факторы вирулентности стрептококков. В инициальной фазе колонизации как М-позитивные, так и М-негативные штаммы одинаково колонизируют слизистые оболочки. В дальнейшем уровень колонизации снижается лишь для М-негативных стрептококков, что подчеркивает потенциальную роль М-протеина в персистирующей колонизации [14]. В таких миндалинах наступает диффузная и очаговая макрофагальная инфильтрация перикрипальной лимфоидной и соединительной ткани с отложением секреторных IgA, Ср-протеина, комплемента (рис.1 б, в, г) и фибрина. Макрофаги с высокой активностью ПГС инфильтрируют лимфоидную ткань, преимущественно в мантийной зоне фолликулов. Формируются микроочаги воспаления, которые постоянно обнаруживаются в миндалинах практически здоровых людей, документируя динамический процесс защитной и иммунной адекватной реакции

хозяина. На эти очаги обратил внимание И.В. Давыдовский [4], оценивая их как микроангины, постоянно обнаруживаемые у практически здоровых людей. Однако микроочаговое воспаление, будучи непрерывным процессом как в условиях нормы, так и при тонзиллярной болезни не всегда приводит к ликвидации стрептококков. Оно часто ограничивается восстановлением лишь нарушенных симбиотных отношений хозяина и стрептококка, тем самым регулируя естественные механизмы иммунитета и защиты.

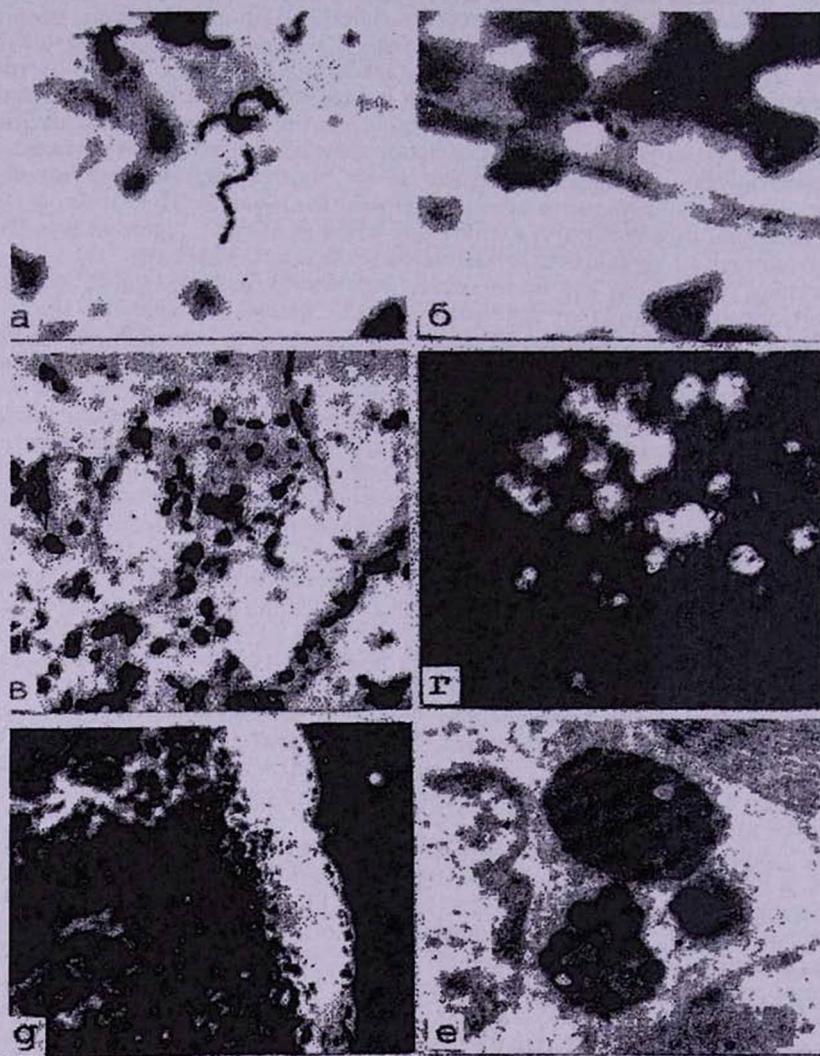


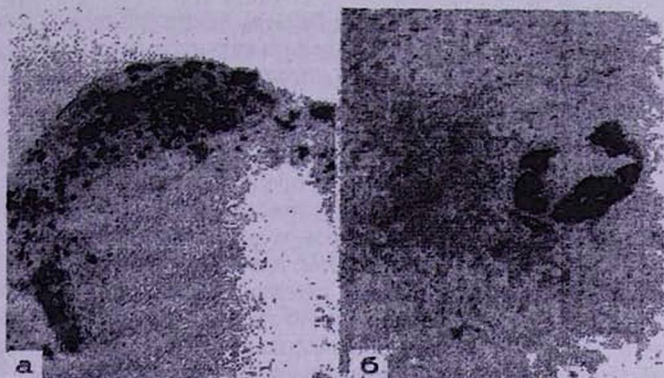
Рис.1. Небные миндалины при микробной тонзиллопатии.

а — стрептококки в просвете крипты небной миндалины, $\times 1000$; б — прилипшие к эндотелию сосуда стрептококки, $\times 1000$; в — высокая активность аденилатциклазы в клетках ЛЭС зоны криптального эпителия "здорового" носителя стрептококка, $\times 400$; г — свечение цАМФ в клетках, инфильтрирующих эпителий крипты (непрямая реакция иммунофлуоресценции, $\times 400$); д — депозиты С3 компонента комплемента в стенке крипты (прямая реакция иммунофлуоресценции, $\times 400$); е — тельца апоптоза в лимфоидной фолликуле миндалины (электроннограмма, $\times 1600$).

а,б — окраска по Грам-Вейгерту

Рис. 2. Простагландинсинтеза в тканях небной миндалины при хроническом тонзиллите.

а — высокая активность фермента в клетках, инфильтрирующих эпителий крипты (в лимфоидной ткани реакция отрицательная, $\times 1600$); б — повышение активности фермента в высоком эндотелии посткапиллярной вены, $\times 400$



3. Фаза микробной тонзиллопатии. Эта фаза выделяется нами, исходя из структурно-функциональных принципов взаимоотношений хозяин-стрептококк, основанных на адаптации макро- и микроорганизма. В условиях бессимптомной инфекции появляются персистирующие внутритканевые стрептококки и их колонии не только в стенках крипт, в перикрипальной лимфоидной и соединительной ткани, но и в фолликулах и трабекулах. В светлых центрах лимфоидных фолликулов усиливается апоптоз (рис.1.е) по сравнению с нормой. ВСО увеличиваются, играя ключевую роль в морфогенезе инфекционного процесса. Внеклеточные стрептококки и их мелкие колонии повреждают соединительную и лимфоидную ткань, а также стенки мелких сосудов с внедрением их в просвет (рис.1.б.). Ответная воспалительная реакция в большинстве случаев отсутствует. В этой фазе инфекционного процесса проникшие в микроциркуляторное русло миндалин стрептококки еще не поступают в общий кровоток, задерживаясь и инактивируясь в пределах эндотелия сосудов. В осуществление барьерной функции включается терминальное звено микроциркуляции — вены междоликулярной лимфоидной ткани с высоким эндотелием. Циркулирующие в крови стрептококки задерживаются путем прилипания к поверхности высоких эндотелиальных клеток. Создается круг циркуляции микробов и их задержки в пределах миндалин с локализацией и формированием персистирующих очагов хронической инфекции. Как известно, основной функцией венул лимфоидной ткани миндалин с высоким эндотелием является транссосудистая миграция лимфоцитов из крови в ткань [12,13,19]. Наши данные позволяют считать, что включение венул междоликулярной лимфоидной ткани в барьерную функцию миндалин в условиях внутритонзиллярной инфекции является показателем полифункциональности их эндотелия, на поверхности которого обнаруживаются межклеточные адгезивные молекулы [15,16]. Такую реакцию венул с высоким эндотелием на стрептококк можно считать проявлением одного из главных внутритонзиллярных механизмов задержки и инактивации микробов. При длительной персистенции внутритканевой инфекции, в междоликулярной лимфоидной ткани число венул с высоким эндотелием заметно увеличивается, сопровождаясь резким повышением активности ПГС в эндотелиоцитах (рис.2, б). Увеличение количества венул с высоким эндотелием в междоликулярной лимфоидной ткани является ответной реакцией терминального звена микроциркуляторного русла миндалин на внутритканевые стрептококки как морфологическое проявление адаптивных процессов, закрепляющих компенсацию барьера при персистирующей инфекции. Однако они развиваются на фоне общего снижения активности ПГС и АЦ в элементах лимфоидной ткани при параллельном уменьшении числа клеток, содержащих цАМФ. При истощении барьерных механизмов и недостаточности адгезивных свойств эндотелиоцитов включается дополнительный механизм задержки стрептококков путем локальной надэндотелиальной коагуляции плазмы, фиксирующей микробы.

В результате недостаточности внутритонзиллярных компенсаторных механизмов, задерживающих стрептококки в пределах миндалин, наступает периодический выход стрептококков и их антигенов в общий кровоток. Появляются клинические признаки тонзиллярной болезни в виде хронического тонзиллита и аденоидита. При функциональной недоста-

точности лимфоэпителиального барьера крипт усиливается ретикуляция эпителия. Наряду с лимфоцитами и макрофагами здесь появляются плазматические клетки и единичные лейкоциты с высоким содержанием в цитоплазме лизосомальных катионных белков.

Усиливается отложение секреторного IgA, Сr-белка и фибрина. Наряду с колонизацией стрептококков в криптах наблюдается десквамация эпителиоцитов с прилипшими к ним стрептококками. Эти данные указывают, что пассивная задержка микробов в просветах крипт не является совершенным процессом, так как для их инвазии, персистенции и развития хронического воспаления, помимо прямого повреждения возбудителем, немаловажное значение имеет также не прямое повреждение эпителия, опосредованное самим хозяином [10]. В результате в просветах крипт появляются эозинофильные бесструктурные массы вместе с сохранными и распавшимися микробами. Фактически тканевые изменения при хроническом тонзиллите мало отличаются от изменений, наблюдаемых при микробной тонзиллопатии. Микробная инвазия, вызывающая повреждение, в силу местных иммунных реакций во всех случаях приводит к увеличению в тканях иммунных лимфоцитов. Причем, тотальное количество *Streptococcus Pyogenes* на грамм веса миндалин у детей позитивно коррелирует с количеством Т-супрессоров. При этом не наблюдается корреляции между частотой выявления иммуноглобулинсодержащих клеток в эпителии крипт и в окружающей лимфоидной ткани. Поэтому наличие депозитов иммуноглобулинов в просветах крипт, скорее всего, является не результатом местного синтеза, а активной трансфузии плазменных белков из микроциркуляторного русла, связанной с локальным микроочаговым воспалением. Эти изменения, по-видимому, связаны с определенной физиологической функцией крипт, основанной как на общебиологических закономерностях воспаления, так и инактивации возбудителя. Параллельно наблюдаются рост ВСО и изменения микроциркуляторного русла, прежде всего в межфолликулярной лимфоидной ткани миндалин.

Таким образом, микробная тонзиллопатия является растянутым во времени периодом бессимптомной стрептококковой инфекции, когда формируются персистирующие ВСО. Внутритонзиллярные защитные и адаптационные процессы, развиваясь, постепенно истощаются. Она является фазой становления и поддержания тонзиллярной болезни, основанной на недостаточности местных иммунных и защитных механизмов лимфоидных структур, ассоциированных со слизистой глотки. Формируется своеобразная скрытая, клинически еще не проявляющаяся латентная инфекция, когда нарастают персистирующие ВСО. Наблюдается заметная индивидуальная вариабельность величины ВСО, слабо выраженные воспалительные и клеточные реакции, не всегда коррелирующие со степенью повреждения, при котором микробная тонзиллопатия переходит в тонзиллярную болезнь. Из этого следует, что регулирующим процессом в развитии и поддержании микробной тонзиллопатии является воспаление, при котором создаются возможности не только ограничения, но и ликвидации микробов. Фактически микробную тонзиллопатию следует рассматривать обязательным звеном в цепи процесса, лежащим в основе хронической очаговой инфекции. Она может проявляться неодинаково у лиц разного возраста, т.к. в отличие от взрослых в миндалинах детей (до 8 лет), удаленных по поводу хронического тонзиллита, макрофагальная реакция имеет более выраженный и диффузный характер. В связи с этим ВСО редко имеют большие размеры. Формируется очаг хронической инфекции, и каждое новое обострение в итоге может завершаться частичным уменьшением ВСО. Об этом говорят данные, полученные при анализе результатов исследования небных миндалин, удаленных у больных непосредственно в период выздоровления после перенесенной ангины. При хроническом тонзиллите, где крипты миндалин содержат нейтрофильные лейкоциты с фагоцитированными микробами, внутритканевые стрептококки обнаруживаются редко. Неполную ликвидацию и сохранение микробной популяции во внутритонзиллярных стрептококковых очагах после каждого обострения тонзиллита можно считать основной для дальнейшего нарастания микробной тонзиллопатии.

Можно выделить 2 формы микробной тонзиллопатии: 1) бессимптомная, или доклиническая, охватывающая период становления хронической очаговой инфекции; 2) рецидивная, поддерживающая уже сформированный очаг инфекции при тонзиллярной болезни. Выявить и оценить истинную природу микробной тонзиллопатии возможно лишь при сопоставлении данных клинического, бактериологического, иммуноло-

гического и морфологического исследований. При этом в силу variabilityности взаимоотношений хозяин-паразит наступает переход состояния физиологического симбиоза в патологический с периодами бактериемии, представляющей как бы многоступенчатый процесс. Все это следует рассматривать с позиций "типичного" анатомического процесса по И.В. Давыдовскому [4], для которого необходим известный цикл, охватывающий целый ряд предварительных процессов макро- и микробиологического порядка, обеспечивающих нарушение иммунного гомеостаза.

Поступила 09.06.99

ՔՄԱՅԻՆ ՆՇԻԿՆԵՐԻ ԶԵՎԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՆՍԻՄՊՏՈՍ ՍՏՐԵՊՏՈԿԿԱԿԱՅԻՆ ՎԱՐԱԿԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ն.Դ. Վարդապետյան, Գ.Լ. Դավթյան

Ստրեպտոկոկի առողջ վարակակիրների մոտ, որոնք մահացել են վնասվածքի պատճառով, կատարվել է ընկալիչ լորձաթաղանթի և ճշկների մանրէաբանական ու ձևաբանական ուսումնասիրություն: Ձուգահեռաբար հետազոտվել են խրոնիկական տոնզիլիտով և աղեմոխիտով տառապող հիվանդներից հետազոտված ճշկները:

Պարզվել է, որ ստրեպտոկոկի վարակաբույժական ժամանակ օրգանիզմի և մանրէի փոխհարաբերությունը տեղի է ունենում ճշկների կոդայտաների խոր հատվածներում: Էպիթելը պատկերվել է անվնաս ցանցաձևան ռետիկուլային բջիջների, առաջացնելով լիմֆոպիթելային սինդրոմի (ԼԷՍ) գոտիներ: Ստրեպտոկոկի ներկայությունը ԼԷՍ գոտում դարձնում է նրան մանրէբջջային սինդրոմի գոտի՝ ռետիկուլային Մ բջիջների, լիմֆոցիտների և մակրոֆագների մասնակցությամբ: Բջիջներում ավելանում է ցԱՄՖ-ը, բարձրանում է աղեմոխաղիկազ և պրոստագլանդինսինթետազ ֆերմենտների ակտիվությունը: Ամսիմպտոս վարակի ժամանակ, օրգանիզմ-ստրեպտոկոկ փոխհարաբերությունը ճշկների մակարդակով անցնում է հետևյալ փուլեր. 1) նախնական տեղաշարժերի շրջան, երբ առողջ անհատի մոտ ձևավորվում է ԼԷՍ գոտիներից կազմված առաջին ակտիվ ֆունկցիոնալ պատնեշը; 2) թափանցման շրջան, երբ ստրեպտոկոկերը տեղակայվում են ԼԷՍ գոտիներում և ենթադրյալ հյուսվածքներում; 3) մանրէային ճշկների (ՄՆ) շրջան, երբ ամսիմպտոս վարակի պայմաններում ձևավորվում են ներհյուսվածքային ստրեպտոկոկային օջախներ:

MORPHOLOGY OF PALATINE TONSILS AT ASYMPTOMATIC STREPTOCOCCAL INFECTION

N.D. Vartazaryan, G.L. Davtyan

In healthy carriers of streptococcus, who had died in result of traumas, the pharyngeal mucosa and palatine tonsils were investigated by the bacteriologic and morphologic methods.

The palatine tonsils of patients with chronic tonsillitis served as a control.

It has been established that in streptococcal infection the host - microbe interaction takes place in the deep branchings of tonsillar crypts. The epithelium here undergoes reticulation, forming zones of lymphoepithelial symbiosis (LES). The presence of streptococci in LES zones turns them into zones of microbial-cellular symbiosis with participation of reticulocytes, M-cells, lymphocytes and macrophages. The content of cAMP, the activity of adenylate cyclase and prostaglandin synthetase increase.

At asymptomatic infection the host - streptococcus interaction at tonsillar level has the following stages: 1) initial, when at healthy crypts the first active barrier, consisting of LES zones, is formed; 2) invasion, when streptococci penetrate into LES zones and neighbouring tissues; 3) microbial tonsilopathy, when asymptomatic interstitial streptococcal foci are formed in the tonsils.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быкова В.П. Арх. патол., 1996, 3, с. 23.
2. Вартазарян Н.Д. Арх. патол., 1981, 43, 5, с. 10.
3. Вартазарян Н.Д. Арх. патол., 1988, 50, 7, с. 31.
4. Давыдовский И.В. Учение об инфекции. М., 1956.
5. Зильфян А.В. Мед. наука Армении, 1996, т. XXXVI, 3-4, с. 154.
6. Barchet C., Moller P. Laryngorhinotologie, 1990, 69, 10, p. 515.
7. Belz G.T., Heath T.J. Anat. Rec., 1996, 245, 1, p. 102.
8. Bernstein J.M. Respiration, 1992, 59, 3, p. 3.
9. Brandtzaeg P., Bierke I. Digestion, 1990, 46, Suppl. 2, p. 262.
10. Cole P.J. Clin. Ther., 1991, 13, 1, p. 194.
11. Fishetti V.A. Streptococcus and the Host. Ed. Hraud et al., Plenum Press, New York, 1997.
12. Girard J.P., Springer T.A. J. Biol. Chem., 1996, 271, 8, p. 4511.
13. Holibka V. Acta Univ. Palacki Olmus Fac. Med., 1991, 130, p. 71.
14. Hollingshead S.K., Simecka J.W., Michalek S.M. Infect. Immun., 1993, 61, 6, p. 2277.
15. Perry M.E. J. Anat., 1994, 185 (Pt. 1), p. 111.
16. Perry M.E., Brown K.A., von Gaudecker B. Cell Tissue Res., 1992, 268, 2, 317.
17. Reibel J., Sorensen C.H. APMIS, 1991, 10, p. 905.
18. Sato Y., Wake K., Watanabe I. Arch. Histol. Cytol., 1990, 53, 1, p. 41.
19. Tohya K., Kimura M. Kaibogaku-Zasshi., 1994, 69, 5, p. 661.