

4.2. Моделирование хронического клещевого энцефалита у обезьян (М.П. Фролова, В.В. Погодина)

Изучение условий развития хронического клещевого энцефалита составляет часть комплексных исследований, посвященных персистенции вируса клещевого энцефалита в эксперименте и клинике [Погодина В.В. и др., 1981а, б, 1986; Маленко Г.В., 1981; Маленко Г.В. и др., 1982; Фокина Г.И. и др., 1982; Фролова М.П., Погодина В.В., 1984].

85 обезьян макака резус были заражены различными штаммами вируса клещевого энцефалита в мозг и под кожу. У зараженных вирусом КЭ обезьян был моделирован хронический процесс со стойкими параличами конечностей и фазой восстановления двигательных функций. Показана способность вируса клещевого энцефалита длительно персистировать в организме зараженных обезьян. Представлены данные по патоморфологии подостротекущего и хронического процесса в ЦНС обезьян. Подострый воспалительно-дегенеративный процесс в ЦНС обнаружен у 7 обезьян, обследованных на 15-24-й дни после заражения, хронический процесс – у 5 обезьян, сроки обследования – 45, 90, 279, 383 и 783 дней после заражения. У 11 обезьян выявленные патологические изменения в ЦНС коррелировали с клинической картиной подострого и хронического энцефалита. У одной обезьяны хронический процесс в ЦНС был выявлен при бессимптомном течении инфекции. Патоморфологическая картина в ЦНС обезьян характеризовалась прогрессирующим развитием изменений, сочетанием очагов поражения различной давности.

В исследованиях В.И. Ильенко и др. (1974, 1975), Н.И. Команденко и др. (1972) хроническое заболевание у обезьян развивалось преимущественно при заражении штаммом Васильченко. В наших экспериментах были использованы штаммы, выделенные от больных хроническим клещевым энцефалитом – Айна и 41/65, а также штамм Васильченко. Кроме того, был использован штамм Пан и его варианты, полученные методом химического мутагенеза – Пан 1М-Н1М, Пан 114-АПХ. Использование указанных вариантов было важно для определения способности слабопатогенных штаммов к персистенции и развитию хронического процесса.

Подострый воспалительный процесс выявлен у 5 обезьян, зараженных в мозг мутантами штамма Пан, и у 2 – штаммом Васильченко. Подострая форма клещевого энцефалита у обезьян характеризовалась удлиненным инкубационным периодом заболевания (8-11 дней), замедленным течением и гибелью животных на 15-24-й дни. Патологический процесс в ЦНС этих животных сопровождался медленным темпом развития воспалительных изменений, постепенным вовлечением в процесс поражаемых при КЭ областей головного и спинного мозга, меньшей выраженностью инфильтративно-экссудативных явлений.

Хронический клещевой энцефалит у обезьян характеризовался пролонгированным инкубационным периодом, прогрессирующим развитием неврологических симптомов в течение одного месяца с последующим сохранением

параличей конечностей, появлением новых неврологических симптомов или иногда с частичным восстановлением двигательных функций. У обезьян с хронической формой клещевого энцефалита, зараженных штаммом Васильченко и мутантом штамма Пан, обследованных в сроки 45, 90, 383, 783 дней после заражения, в ЦНС был выявлен хронический патологический процесс. Патоморфологическая картина характеризовалась прогрессирующим развитием изменений, что определялось длительно текущим воспалительным процессом, включающим сосудисто-инфильтративную реакцию, поражение нервных клеток и пролиферацию глии в разной степени выраженности. В отличие от подострого клещевого энцефалита, где структура патологического процесса имела небольшую динамику, очаги поражения в ЦНС при хроническом клещевом энцефалите были различной давности. При наличии старых заместительных процессов, развитии глиосклероза в участках гибели и значительного выпадения нейронов, определялись свежие формирующиеся нейронофагические узелки, гиперплазия и гипертрофия микроглии, периваскулярная инфильтрация.

Несмотря на общую диффузность процесса в ЦНС, наблюдалась известная избирательность в локализации воспалительной реакции и некротических изменений паренхимы мозга. Значительные очаги поражения с наличием тяжелых нейрональных изменений, гибелью и выпадением нейронов выявлялись в коре головного мозга, зрительных буграх, черной субстанции среднего мозга, ядрах и коре мозжечка, передних рогах шейного и поясничного отделов спинного мозга. Также здесь определялись периваскулярные «муфты», состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов и плазматических клеток, глиальные узелки и очаги инфильтрации мозгового вещества. Полиморфноядерные лейкоциты обнаруживались редко в формирующихся нейронофагических узелках. Во всех отделах головного мозга выявлялись резко измененные (сморщенные, васкулолизированные) нейроны, отмечался перичеллюлярный и периваскулярный отек. Картина длительно текущего воспалительно-дегенеративного процесса имела у обезьян, обследованных на 45, 90, 383-й дни после заражения. У этих обезьян процесс протекал вяло. О наличии развивающегося процесса в ЦНС свидетельствовали свежие очаги поражения нейронов, активная нейронофагия, обильная околосоудистая и диффузная инфильтрация мозгового вещества. Процесс в коре мозжечка и спинном мозге всегда имел черты большей давности, чем в других отделах ЦНС. Об этом свидетельствовали отсутствие здесь лейкоцитарной инфильтрации и глиальная реакция заместительного характера. Активные очаги выявлялись на фоне изменений, имеющих определенную давность, обширных полей выпадения нейронов. В зависимости от срока наблюдения отмечалось постепенное нарастание тяжести и широты распространения изменений в головном и спинном мозге, сочетание очагов поражения различной давности.

Особенно тяжелые и полиморфные по сроку давности изменения наблюдались у обезьяны, вскрытой на 383-й день после заражения штаммом Васильченко, у которой сохранялся стойкий паралич правой передней конечности. Из спинного мозга этой обезьяны был изолирован высоковирулентный штамм вируса клещевого энцефалита [Маленко Г.В. и др., 1982]. Сильнее всего были поражены мозжечок и спинной мозг в шейном отделе справа. Интересно, что в

мозжечке, как нигде, очаги поражения демонстрировали различную давность процесса. Это объяснялось тем, что мозжечок при клещевом энцефалите изменяется уже в самом раннем периоде заболевания. В коре мозжечка отмечено отсутствие значительного количества клеток Пуркинье, поля опустошения занимали целые дольки. На месте погибших клеток Пуркинье наблюдалась сотовидность; спонгиозная дегенерация распространялась на зернистый слой, где отмечалось резкое разрежение клеток зерен. В этих областях отчетливо выявлялся вал пролиферирующей бергмановской глии, была резко выражена пролиферация астроцитов. Гипертрофированные ветвящиеся отростки их образовывали густую волокнистую сеть в молекулярном слое. Сохранившиеся клетки Пуркинье были резко изменены, атрофированы. Одновременно со старыми, уже в определенной мере репаративными, заместительными изменениями, в коре и особенно в ядрах мозжечка обнаруживались свежие очаги воспаления с периваскулярной инфильтрацией, нейронофагией, очаговой пролиферацией микро- и олигодендроглии. В мягких мозговых оболочках наблюдались отдельные мононуклеарные инфильтраты. Характер морфологических изменений свидетельствовал о наличии длительно текущего прогрессирующего патологического процесса в ЦНС, что позволяло определить эту форму заболевания у обезьян как хроническую форму экспериментального клещевого энцефалита.

Следует отметить, что процесс в ЦНС при хроническом течении клещевого энцефалита становился со временем менее диффузным, стабилизировался в определенных участках. В более поздние сроки у обезьяны, обследованной в стадии выздоровления на 783-й день после заражения штаммом Васильченко, также были обнаружены хронические изменения – утолщение мягких мозговых оболочек, поля выпадения клеток Пуркинье в мозжечке и мотонейронов в спинном мозге, выраженная репаративная реакция. Свежих воспалительных очагов в ЦНС не наблюдалось. В мозжечке этой обезьяны методом иммунофлюоресценции обнаружено присутствие вирусного антигена; инфекционный вирус выделен только с помощью метода эксплантации из мозжечка, подкорковых ганглиев и внутренних органов [Погодина В.В. и др., 1981б]. Вирус, изолированный из ткани селезенки, был более вирулентным для белых мышей массой 5-6 г (титр вируса $10^{4.6} LD_{50}/мл$), чем вирус, локализовавшийся в ЦНС.

У всех обезьян, имевших хронический патоморфологический процесс в ЦНС, установлена персистенция вируса клещевого энцефалита. Кроме того, персистенция вируса и вирусного антигена отмечена у 12 обезьян, зараженных вирусом клещевого энцефалита подкожно.

Выявленный факт персистенции вируса клещевого энцефалита в организме обезьян [Погодина В.В. и др., 1981а] и представленные патоморфологические данные, указывающие на хроническое, прогрессивное развитие патологического процесса в ЦНС этих животных, имеют принципиальное значение для понимания патогенеза инфекции. Характер и динамика морфологических изменений отражают особенности патогенеза хронических форм клещевого энцефалита.

Как показали исследования, проведенные при клещевом энцефалите на секционном и большом экспериментальном материале, предпосылки к хроническому прогрессивному течению процесса в ЦНС заложены также в патоморфологических особенностях данной инфекции, проявляющихся уже в острой стадии ее развития.

Проведенные исследования показали, что один и тот же штамм вируса клещевого энцефалита может вызывать различные формы инфекционного процесса (острую, подостро текущую, хроническую). В опытах на обезьянах установлена возможность развития медленно-прогрессирующего хронического воспалительно-дегенеративного процесса в ЦНС, прослежена его динамика, выявлены особенности патоморфологии.

DOI: 10.26100/4EN3-QW69

4.3. Экспериментальная персистентная инфекция *(Т.В. Фролова, М.П. Фролова, Л.М. Сомова, В.В. Погодина)*

Изучение возможности персистенции вирусов в организме тесно связано с решением многих аспектов проблемы хронических, латентных и медленных вирусных инфекций и, в частности, с решением ряда вопросов патогенеза и патоморфологии различных нейроинфекций. Хронические формы клещевого энцефалита известны давно, и они играют значительную роль в инфекционной патологии человека. Однако многие аспекты патогенеза этих инфекций остаются неясными.

В экспериментах на сирийских хомяках (около 1500 животных 4-5-недельного возраста массой 60-80 г, полученных из питомника «Столбовая») было проведено сравнительное исследование острой и инаппарантной форм инфекции, вызванной штаммами В-383 и Васильченко вируса клещевого энцефалита. Для моделирования персистентной инфекции выбранные штаммы вируса КЭ были изучены в предварительных опытах острой и инаппарантной инфекции. Результаты вирусологических и серологических исследований этого материала подробно представлены в кандидатской диссертации Т.В. Фроловой (1984).

Особенности острой и инаппарантной инфекции у сирийских хомяков, вызванной штаммами В-383 и Васильченко вируса клещевого энцефалита

При заражении сирийских хомяков штаммом В-383 (доза вируса 10^2 - 10^3 LD₅₀/мл) острая форма заболевания проявлялась развитием парезов и параличей передних и задних конечностей, парезом шейных мышц и век. Инкубационный период составил при заражении в мозг 7-9 дней, при заражении под кожу – 12-17 дней. При обоих способах заражения клинически выраженное заболевание закончилось гибелью животных в 95% случаев в течение 1-3 суток. В ЦНС погибших сирийских хомяков обнаружены диффузно распространенные воспалительно-дегенеративные изменения, максимально выраженные в коре больших полушарий головного мозга, мозжечке, передних рогах шейного и поясничного отделов спинного мозга (рис. 121, 122).

При заражении сирийских хомяков штаммом Васильченко инкубационный период составил 12 дней при введении вируса в мозг и 15-17 дней – при введении под кожу с продолжительностью заболевания 2-5 суток. Развивалась аналогичная симптоматика заболевания, но не столь бурно, как при заражении штаммом В-383. При патоморфологическом исследовании головного и спинного мозга у всех заболевших сирийских хомяков выявлены характерные для