

Волгоградский научный центр РАМН и Администрации Волгоградской
Области
Волгоградский государственный медицинский университет
ГУЗ “Волгоградское областное патологоанатомическое Бюро”

Писарев В.Б., Голуб Б.В, Григорьева Н.В., Поройская А.В., Белик Т.А.,
Шмидт М.В., Глухов В.А.

**ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА
(КЛИНИКО - ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Рекомендовано центральным методическим советом Волгоградского государственного медицинского университета и Ученым Советом Волгоградского Научного Центра РАМН и Администрации Волгоградской Области в качестве пособия для врачей инфекционистов, патологоанатомов и слушателей центров повышения квалификации по специальности патология.

Волгоград 2008

«УТВЕРЖДАЮ»

Зам. Главы Администрации
Волгоградской области
Председатель Комитета по
здоровоохранению

Е.А. Анищенко

«11» октября 2008 г.



УДК 616.9 (07)

Рецензент:

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией с тропической
медициной Е.А. Иоанниди,

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой детских инфекционных болезней В.А. Петров.

Авторский коллектив:

Член корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ,

д-р.мед.наук, профессор В.Б. Писарев,

д-р мед. наук Н.В. Григорьева,

глав. врач ВоПАБ Б.В. Голуб,

к-т мед. наук А.В. Поройская,

к-т мед. наук Т.А.Белик,

к-т мед. наук М.В. Шмидт,

аспирант В.А. Глухов

Патоморфология Лихорадки Западного Нила: учебное пособие/ Писарев В.Б., Григорьева Н.В., Голуб Б.В., Поройская А.В., Белик Т.А., Шмидт М.В., Глухов В.А.- Волгоград: Изд-во ,2007.- 39 с.

Учебное пособие “Патоморфология Лихорадки Западного Нила” составлено в соответствии с практическими наблюдениями, на основании клинико-морфологических исследований. В основу положены материалы изучения данного инфекционного процесса как при вспышках 1999-2002 годов, так и наблюдения наших дней.

Для врачей-инфекционистов, врачей-патологоанатомов, вирусологов, эпидемиологов, врачей-интернов и врачей-ординаторов.

Волгоградский государственный
медицинский университет, 2008

ГУЗ “ВоПАБ”, 2008

Список сокращений:

ЛЗН- Лихорадка Западного Нила

ЦНС-Центральная нервная система

РНК- рибонуклеиновая кислота

ТИФА – твердофазный иммуноферментный анализ

РН- реакция нейтрализации

РСК- реакция связывания комплемента

РТГА – реакция торможения гемагглютинации

Общая характеристика.

Арбовирусы – вирусы, сохраняющиеся в природе благодаря биологической передаче между чувствительными позвоночными хозяевами через кровососущих членистоногих. Известно несколько видов арбовирусов, которые вызывают клинические и субклинические инфекции у людей. Большинство этих вирусов существует в зоонозных циклах и переносятся комарами и клещами. Арбовирусы классифицируются по семействам и родам, из которых наиболее известны *Togaviridae*, *Bunuviridae*, *Flaviviridae*. Вирус Западного Нила считается на сегодняшний день один из самых распространенных флавивирусов. Вирус Западного Нила относится к семейству *Flaviviridae*, роду *flavivirus*. Вирус представляет собой вирион сферической формы диаметром около 45 нм, имеет оболочку и содержит линейную РНК с молекулярной массой 4×10^6 . Вирус хорошо сохраняется в замороженном и высушенном состоянии. Погибает при температуре 56°C в течении 30 минут. Инактивируется эфиром и дезоксихолатом. (Львов Д.К., Бутенко А.М., Вышемирский О.И. и др., 2000). Вирус лихорадки Западного Нила в природных очагах циркулирует среди позвоночных животных, среди которых основное значение имеют птицы. Птицы осуществляют интраконтинентальную интродукцию вирусных популяций лихорадки Западного Нила. Переносчиком инфекции являются комары рода *Culex*. Наибольшее количество комаров рода *Culex* отмечается в июле-августе, когда и отмечается пик заболеваемости среди людей, которым обычно предшествуют вспышки эпизоотии среди диких и домашних птиц.

Лихорадка Западного Нила – природно-очаговая, трансмиссивная, летно-осенняя арбовирусная инфекция, которая протекает у человека в виде острого лихорадочного заболевания, с симптомами общей интоксикации, с головными и мышечными болями, часто с развитием серозного менингита и менингоэнцефалита.

В июле-сентябре 1999-2000 гг. в Волгоградской области, Краснодарском крае и Астраханской области имела место эпидемическая вспышка заболеваний, протекающих как серозный менингит или менингоэнцефалит с многими летальными исходами. Проведенные иммунологические исследования выявили у 80% больных в 1999 г. антитела к вирусу лихорадки Западного Нила (Львов Д.К. и др., 2000; Петров В.А. и др., 2001). Достаточно много работ посвященных эпидемиологии, распространению и другим аспектам исследования ЛЗН, но работ, в которых представлены материалы морфологических исследований органов при лихорадке Западного Нила крайне мало, в единичных работах представлены описания морфологической картины менингоэнцефалитов на экспериментальном и секционном и материале. В связи с этим представляет особый интерес изучение морфологических особенностей и динамики

морфологических изменений в органах и системах человека (аутопсийный материал) и животного (экспериментальный материал) при лихорадке Западного Нила с уточнением некоторых механизмов патогенеза и путей распространения инфекции в организме.

Эпидемиология

На основании вирусологических и серологических исследований, проведенных центром экологии вирусов МЗ РФ было показано, что ареал распространения вируса Западного Нила охватывает юг европейской части России, а в Западной Сибири – Алтайский край. Из стран СНГ в него входят: Молдова, Украина, Беларусь, Армения, Азербайджан, Грузия, Казахстан, Таджикистан, Киргизия, Туркменистан. Исследования последних лет, проводимые в Нижнем Поволжье, подтвердили наличие существующих источников и переносчиков арбовирусной инфекции, что и объясняет вспышку в 1999 , 2000 годах в Волгоградской области, Краснодарском крае и Астраханской области и подтверждает иммунологически наличие антител к вирусу лихорадки Западного Нила.

Арбовирусы классифицируются по семействам и родам, из которых наиболее известны Togaviridae, Bunyaviridae, Flaviviridae. Известны несколько арбовирусов, которые вызывают клинические и субклинические инфекции у людей. Большинство этих вирусов существует в зоонозных циклах и переносится клещами и комарами.

Патогенез

Большинство авторов считают, что инфекционный процесс при ЛЗН развивается вследствие внедрения вируса и взаимодействия его с организмом человека. Эти взаимодействия определяются путем внедрения, свойствами и дозой возбудителя, а также резистентностью и реактивностью макроорганизма. Вирус Западного Нила проникает в организм человека в естественных условиях через кожу при присасывании комара или клеща. Вирус может распространяться гематогенно, вызывая поражение эндотелия сосудов и микроциркуляторные расстройства. Кроме того, вирус западного Нила тропен к клеткам центральной нервной системы. В связи с этим ведущим в клинической практике является поражение оболочек и вещества мозга, приводящее к развитию менингеального, общемозгового синдромов и развитию очаговой симптоматики. Источником инфекции и главным резервуаром вируса ЗН в природе являются птицы. Таким образом, перелетные птицы способствуют появлению вируса в зонах Евразии с умеренным климатом во время весенних миграций. Зараженные перелетные птицы способствуют перемещению вируса на значительные расстояния, тем самым в эпидемический процесс могут вовлекаться все новые территории, в том числе и в странах с умеренным климатом. Основными

переносчиками вируса ЗН являются кровососущие орнитофильные комары, преимущественно рода Culex. Таким образом, в природных очагах циркуляция вируса осуществляется между птицами и комарами, которые реализуют эффективное заражение домашних животных и прежде всего синантропных птиц. Специфический вирус может сохраняться в самках комаров, находящихся в зимней спячке, трансвариально инфицированном потомстве или хронически инфицированных позвоночных хозяевах, следовательно поскольку вирус ЛЗН может длительно существовать в организме комаров, то они не только переносчики, но и источники инфекции.

Клиника

Со времени первых клинико-эпидемиологических исследований в 1050 – 1970 гг., было выработано определенное стереотипное представление о данной арбовирусной инфекции. Лихорадку Западного Нила описывали как общее острое инфекционное заболевание, с полиаденизмом, кожными экзантемами, в части случаев – энцефалитом.

В большинстве случаев (до 90%) заражения вирусом ЛЗН развивается инapparантное течение без клинических симптомов, но с образованием антител. В случаях выраженной клинической картины могут развиваться лихорадочные состояния, головная боль, менингиты, менингоэнцефалиты. Заболевание обычно заканчивается благоприятно. Более тяжелые формы с летальным исходом развиваются чаще у пожилых людей.

Был проведен детальный анализ течения инфекционного процесса при ЛЗН, который позволил выделить клинические варианты течения этой инфекции.

1. Стертые формы. Стертые формы протекают в виде одно-двухдневной лихорадки с длительной астенизацией. Диагностика стертых форм ЛЗН возможна только при серологической верификации диагноза.
2. ЛЗН без поражения ЦНС (острое лихорадочное заболевание с общеинтоксикационным синдромом). Протекает как острое лихорадочное заболевание с обще-интоксикационным синдромом. Характерна длительная лихорадка, гиперемия и зернистость слизистых оболочек, упорная головная боль и мышечные боли, гиперестезия кожи. Реже встречаются полиморфные высыпания, склерит.
3. ЛЗН с поражением ЦНС (серозные менингиты и серозные менингоэнцефалиты). Клиническая картина серозных менингитов у больных характеризовалась острым началом с повышения температуры до 39-40 С, головной и мышечной болью, слабостью, тошнотой и рвотой. Клиническая картина серозных менингоэнцефалитов характеризуется более острым началом, гипертермией,

интоксикацией, нарастающей спутанностью сознания, психомоторным возбуждением, судорогами различных групп мышц. В особо тяжелых случаях обще-мозговые симптомы бурно нарастали, возникали клонико-тонические судороги, развивалась глубокая мозговая кома и больные погибали при явлениях нарушения дыхания.

Диагностика ЛЗН

Для верификации диагноза важна лабораторная диагностика. Широко применяются традиционные стандартные методы, направленные на выделение вируса ЗН, обнаружение его антигенов или антител к нему. Материалом для исследования служат объекты внешней среды (органы птиц, других носителей, или суспензии переносчиков) и от человека – спинномозговая жидкость, сыворотка крови; из секционного материала – мозговые ткани, печень, селезенка. Для поиска вирусов наиболее эффективной является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Амплификация РНК позволяет в течение нескольких часов размножить нуклеотидную последовательность в количестве, превышающем исходное в 10^9 раз, то есть обнаружить единичные вирусы. Поиск антигенов и антител к вирусу ЗН проводится с применением твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА). Для обнаружения специфических антител обычно используют: реакцию нейтрализации (РН), реакцию связывания комплемента (РСК), реакцию торможения гемагглютинации (РТГА).

В современной доступной нам литературе имеется достаточное количество работ, посвященных описанию этиологии, эпидемиологии, клинической картины лихорадки Западного Нила, имеются так же экспериментальные работы, посвященные выделению различных штаммов вируса у птиц и комаров. Так же представляет особый интерес изучение морфологических особенностей и динамики морфологических изменений в органах и системах организма человека (аутопсийный материал) и животных (экспериментальный) при Лихорадке Западного Нила с уточнением некоторых механизмов патогенеза и путей распространения в организме.

Материал

С целью изучения патоморфологической картины и выявления закономерностей развития лихорадки Западного Нила нами был изучен аутопсийный материал патологоанатомических отделений Волгоградского областного патологоанатомического бюро за 1999-2002 гг. и экспериментальный материал, полученный при

экспериментальном воспроизведении лихорадки Западного Нила на белых беспородных мышах.

Экспериментальная часть.

Моделирование Лихорадки Западного Нила воспроизводилось в лаборатории биологии и индикации арбовирусов в НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН. При проведении эксперимента руководствовались базисными нормативными документами, Рекомендациями Комитета по экспериментальной работе с использованием животных при Минздраве России, рекомендациям ВОЗ. 22 беспородных мыши массой 10 г. В возрасте 1 мес. были заражены вирусом Западного Нила (штамм 986) внутрибрюшинно по 0,3 мл. На основании наблюдения за состоянием и поведением зараженных мышей все животные были разделены на несколько групп.

1 группа - животные в инкубационном периоде (3-5-е сутки после заражения, 6 животных).

2 группа - животные в период разгара клинических проявлений заболевания (6-9-е сутки после заражения), умершие животные (4 животных)

3 группа - животные в период разгара клинических проявлений, не погибшие, больные животные (6 животных).

4 группа - зараженные животные, которые не имели клинических признаков заболевания (по 16-е сутки эксперимента, 6 животных).

В качестве контроля были использованы 3 здоровые белые беспородные мыши в возрасте 1 мес., не зараженные вирусом Западного Нила и содержащиеся в лабораторных условиях аналогичных тем, в которых содержались зараженные животные.

Изучение экспериментального материала во всех случаях включало в себя морфологическое исследование головного мозга, миокарда, легких, селезенки, печени, почек, лимфатических узлов, поджелудочные железы, надпочечников.

Аутопсийный материал.

Аутопсийный материал включал 35 случаев острого серозного менингоэнцефалита в период зафиксированной вспышки лихорадки Западного Нила в г.Волгограде и Волгоградской области и 2 контрольных случая герпетического менингоэнцефалита. Были изучены истории болезни умерших и протоколы патологоанатомических исследований, при анализе которых учитывали клинический и патологоанатомический диагноз, особенности течения и продолжительности заболевания, морфологическую картину изучаемого заболевания. Распределение аутопсийного материала по полу и возрасту умерших больных представлено в таблице 1.

При анализе поло-возрастных характеристик аутопсийного материала обращало на себя внимание преобладание лиц пожилого возраста, а в возрастной группе умерших старше 70 лет - преобладание мужчин.

Характеристика аутопсийного материала по длительности заболевания у умерших мужчин и женщин представлена в таблице 2.

Таблица 1

Распределение по полу и возрасту секционных наблюдений, изученных с помощью гистохимических и иммуногистохимических методов исследований

Пол	Возраст (в годах)						
	до 20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 и старше
Мужчины	1	1	3	1	-	7	10
Женщины	-	-	-	-	1	5	6
Всего	1	1	3	1	1	12	16

Таблица 2

Распределение по полу и длительности заболевания секционных наблюдений, изученных с помощью гистохимических и иммуногистохимических методов исследований

Длительность заболевания	Мужчины	Женщины	Всего
1 сутки	-	-	-
до 3-х суток	-	-	-
от 3-х до 5 суток	2	-	2
от 5 до 7 суток	3	2	5
от 7 до 10 суток	8	4	12
свыше 10 суток	10	6	16

Изучение аутопсийного материала во всех случаях включало в себя морфологическое исследование головного мозга, печени, легких, миокарда и почек, в 13-ти случаях - поджелудочной железы, в 9-ти случаях - надпочечников, в 11-ти случаях - селезенки и в 7 случаях - лимфатических узлов.

Методы исследования:

Фрагменты тканей головного мозга и внутренних органов (аутопсийный и экспериментальный материал) исследовались с помощью гистологических, гистохимических и морфометрических методов.

Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин по стандартной методике с использованием батареи восходящих спиртов и хлороформа.

Парафиновые срезы после депарафинизации окрашивали) гематоксилином и эозином, азуром и эозином, по Ван Гизону, по Нислю, по Браше на РНК, по Фельгену на ДНК; срезы тканей печени и почек (экспериментальный материал), приготовленные на замораживающем микротоме, окрашивали суданом III, сульфатом нильского голубого.

Иммуногистохимически определяли экспрессию антигена вируса ЛЗН методом двойных антител, по стандартной методике с докраской срезов гематоксилином. Исследование препаратов проводили методом световой микроскопии на микроскопе ZEISS (Германия).

Для иммуногистохимического исследования лимфатических узлов животных (экспериментальный материал) с целью определения Т- и В-лимфоцитов использовали моноклональные мышиные антитела фирмы ДАКО: для выявления В-лимфоцитов – СД 20 клон L 26, для выявления Т-лимфоцитов - CD 45RO клон UCHL1. Результаты иммуногистохимического выявления Т- и В- лимфоцитов в лимфатических узлах подвергали качественной и количественной оценке при исследовании препаратов методом световой микроскопии на микроскопе ZEISS (Германия).

Гистологические препараты фотографировали на микроскопе ZEISS (Германия) с использованием фотонасадки фотоаппаратом Contax на цветную фотопленку AGFA VISTA и KODAK чувствительностью 100 единиц.

Патоморфология лихорадки Западного Нила.

Морфологическая характеристика аутопсийного материала при лихорадке Западного Нила.

Морфологическая характеристика мягкой мозговой оболочки и головного мозга (аутопсийный материал) при лихорадке Западного Нила.

В мягких мозговых оболочках отмечался выраженный отек, полнокровие и стазы в мелких сосудах, диффузная инфильтрация лимфоцитами с примесью макрофагов, единичных эозинофилов, плазматических клеток и лейкоцитов, в отдельных участках – скопления эритроцитов.

В веществе мозга отмечались резко выраженные явления периваскулярного и перицеллюлярного отека, носившего в большинстве случаев резко выраженный характер. Наблюдались поражения стенок мелких сосудов (артериол) в виде как незначительные дистрофические изменения (очаги фибриноидного набухания), так и выраженные изменения в виде фибриноидного некроза, периваскулярно имелись очаговые скопления микроглиальных элементов. Наиболее выраженные явления васкулитов наблюдались в белом веществе больших полушарий мозга, сопровождавшиеся тяжелой дистрофией и некрозом отдельных нервных клеток. В нервных клетках III-IV слоев коры, стриопаллидарной системы, таламических ядер, лимбической системы наблюдались выраженные дистрофические изменения, во многих случаях - скопления "синих шаров". В перивентрикулярных зонах, где имели место явления гиперхроматоза, лизиса, нейронофагии, выявлялись участки, в которых нейроны практически отсутствовали, Более выраженными были изменения в нейронных скоплениях продолговатого мозга, в отдельных клетках которого отмечалось тяжелые дистрофические изменения в виде гиперхроматоза ядер нейрональных скоплений, отмечались периваскулярные скопления

значительного количества микроглиальных элементов. В коре больших полушарий головного мозга (лобные, теменные, височные, затылочные области) отмечались преимущественно дистрофические и очаговые некротические изменения нервных клеток, однако васкулитов практически не наблюдалось. Дистрофические изменения нервных клеток коры больших полушарий мозга заключались в набухании клеточного тела, лизиса тигроида и смещения ядра к периферии. В одних нервных клетках отечная дистрофия сочеталась с частичным перинуклеарным просветлением цитоплазмы, в других - превалировала резко выраженная вакуолизация с гиперхроматозом, эктопией и деформацией ядер. В отдельных клетках коры больших полушарий головного мозга

выявлялись гиперхроматичные, слегка уменьшенные ядра, которые имели неправильную угловатую форму соответственно форме тела клетки - иногда треугольно-вытянутую, иногда даже палочковидную, что свидетельствует от тяжелых ишемических изменения нервных клеток, причиной которой может является гипоксемия. При исследовании базальных ядер головного мозга также отмечались ишемические изменения нервных клеток в виде гиперхроматоза, вакуолизации цитоплазмы и ядра, с эктопией и деформацией ядра. Выраженные дистрофические изменения наблюдались и в клетках Пуркинью мозжечка. В отдельных клетках ретикулярной формации головного мозга отмечалась выраженная форма острого набухания нервных клеток, которое характеризовалось равномерным набуханием клеточного тела со всеми отростками, вследствие чего дендриты становятся видны на значительном протяжении. При иммуногистохимическом исследовании экспрессия антигенов вируса выявлялась в эндотелии сосудов, цитоплазме нервных клеток, покровных клетках сосудистых сплетений боковых желудочков мозга, в лимфоцитах и макрофагах мягкой мозговой оболочки. Наиболее выраженная экспрессия антигенов вируса Западного Нила наблюдалась в участках со значительными морфологическими изменениями в виде васкулитов и повреждения нервных клеток.

Таким образом, морфологическая картина менингоэнцефалита при лихорадке Западного Нила характеризуется экспрессией антигенов вируса Западного Нила в эндотелиальных клетках сосудов, покровных клетках сосудистых сплетений, лимфоцитах и макрофагах мягкой мозговой оболочки, нервных клетках, преимущественно продолговатого мозга, ретикулярной формации, гипопокампа, белого вещества больших полушарий мозга в сочетании с разнообразными дистрофическими, некробиотическими и некротическими изменениями нервных клеток и развитием продуктивных васкулитов на фоне нарушений кровообращения и дистрофических изменений стенок сосудов.

Морфологическая характеристика печени (аутопсийный материал) при лихорадке Западного Нила.

В печени наблюдались явления нарушений кровообращения в виде полнокровие центральных вен и синусоидов, явлений периваскулярного отека, отек и расширение пространств Диссе. В стенках сосудах (артериол) отмечались дистрофические изменения в виде очагового, а местами диффузного фибриноидного набухания, очаговые некротические изменение в виде фибриноидного некроза. Выявлялась очаговая и диффузная инфильтрация перисинусоидальных и перипортальных пространств лимфоцитами, с примесью макрофагов и плазматических клеток, в одном случае у

мужчины 72 лет - явления внутри- и внеклеточного холестаза. Вокруг клеточных инфильтратов наблюдалась гиперплазия клеток Купфера, в гепатоцитах определялась как зернистая или гидропическая, так и в большинстве случаев мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия, явления липофуциноза. В отдельных участках отмечались очаговые внутридольковые некрозы. При иммуногистохимическом исследовании выявлялась выраженная экспрессия антигенов вируса в цитоплазме значительного количества гепатоцитов, а в участках внутридольковых некрозов экспрессия антигенов вируса Западного Нила выявлялась и в местах разрушенных гепатоцитов.

Таким образом, морфологическая картина поражения печени у умерших больных при лихорадке Западного Нила характеризуется выраженной экспрессией антигенов вируса Западного Нила в цитоплазме гепатоцитов, в сочетании с разнообразными дистрофическими и очаговыми некротическими изменениями гепатоцитов, с развитием продуктивных васкулитов на фоне нарушений кровообращения и дистрофических изменений стенок сосудов.

Морфологическая характеристика легких (аутопсийный материал) при лихорадке Западного Нила.

Во всех случаях в ткани легких отмечались явления ателектаза и дистелектаза, утолщение межальвеолярных перегородок за счет инфильтрации их макрофагами и лимфоцитами, в просветах альвеол скопления эозинофильной жидкости со значительным количеством крупных, одноядерных клеток, альвеолярных макрофагов с примесью лимфоцитов, эритроцитов, единичных лейкоцитов. Скопления гранул гемосидерина обнаруживались как внеклеточно, так и внутриклеточно в сидерофагах. Эпителий бронхов и бронхиол подвергался очаговому отторжению, перибронхиально и периваскулярно отмечались скопления лимфоцитов с примесью макрофагов. В сосудах легких отмечались явления полнокровия, очаговые стазы, в одном случае - тромбозы мелких сосудов с явлениями очаговых геморрагических инфарктов. В большинстве случаев наблюдалось развитие пневмонии, при которой в альвеолах наблюдались скопления значительных количеств сегментоядерных и палочкоядерных лейкоцитов с примесью макрофагов, в отдельных участках с разрушением межальвеолярных перегородок и формированием микроабсцессов. Развитие пневмоний можно объяснить длительным течением заболевания с возможным присоединением вторичной бактериальной инфекции.

Иммуногистохимическое исследование выявило выраженную экспрессию антигенов вируса Западного Нила в альвеолярных макрофагах межальвеолярных перегородок легких.

Таким образом, морфологическая картина поражения легких при лихорадке Западного Нила у умерших больных характеризуется выраженной экспрессией антигенов вируса Западного Нила в альвеолярных макрофагах межальвеолярных перегородок в сочетании с инфильтрацией межальвеолярных перегородок лимфоцитами и макрофагами на фоне нарушений кровообращения, а в отдельных случаях - и с развитием вторичных бактериальных (гнойных) пневмоний, что могло в свою очередь ухудшать состояние больных и способствовать развитию летального исхода.

Морфологическая характеристика почек (аутопсийный материал) при лихорадке Западного Нила.

Выраженные изменения наблюдались в почках: имелись клубочки с значительными скоплениями эритроцитов в мочевом пространстве, вокруг таких клубочков имелись скопления лимфоцитов и единичных макрофагов, в части клубочков отмечались очаговые и диффузные явления фибриноидного некроза, во всех клубочках - резко выраженное полнокровие капилляров капилляров. В эпителии канальцев определялись явления резко выраженной белковой дистрофии, очаговый и в 2-х случаях практически диффузный кариолизис в клетках эпителия канальцев, в просветах канальцев - белок, цилиндры. Кроме того наблюдалась картина острого очагового тубуло-интерстициального нефрита в виде очаговой интерстициальной лимфомакрофагальной инфильтрации ткани почек. При иммуногистохимическом исследовании выявлялась экспрессия антигенов вируса в эндотелии сосудов стромы, капилляров почечных клубочков и клетках эпителия почечных канальцев.

Таким образом, морфологическая картина поражения почек при лихорадке Западного Нила у умерших больных характеризуется выраженной экспрессией антигенов вируса в эндотелиальных клетках почечных клубочков и клетках эпителия почечных канальцев в сочетании дистрофическими изменениями клеток нефротелия на фоне выраженных нарушений кровообращения и явлениями острого очагового тубуло-интерстициального нефрита.

Морфологическая характеристика миокарда (аутопсийный материал) при лихорадке Западного Нила.

В миокарде (аутопсийный материал) помимо мелко- и крупноочагового склероза наблюдались: выраженный межмышечный отек, явления полнокровия, стаза и микротромбоза в сосудах микроциркуляторного русла, периваскулярные, очаговые инфильтраты из лимфоцитов с примесью единичных макрофагов и плазматических клеток. Со стороны кардиомиоцитов отмечались признаки белковой дистрофии и липофуциноза, при поляризационной микроскопии выявлялись признаки субсегментарных и сегментарных контрактур, явления очагового миоцитолитоза. При иммуногистохимическом исследовании выявлялась значительная экспрессия антигенов вируса Западного Нила в кардиомиоцитах умерших больных.

Морфологическая характеристика лимфатических узлов и селезенки (аутопсийный материал) при лихорадке Западного Нила.

В лимфатических узлах и селезенке, у умерших больных, отмечались морфологические изменения в виде практически полного стирания гистологической картины селезенки за счет гиперплазии красной пульпы и резкого уменьшения белой пульпы с отсутствием даже единичных лимфоидных фолликулов. В лимфатических узлах наблюдалась атрофия лимфоидной ткани вследствие выраженного склероза и отложения пигмента черного цвета, так как все лимфатические узлы взяты во время патологоанатомического вскрытия из зоны бифуркации трахеи, поскольку лимфатические узлы других групп были в состоянии выраженной атрофии и макроскопически не определялись. Иммуногистохимическое исследование ткани селезенки выявило экспрессию антигенов вируса Западного Нила в лимфоцитах и макрофагах, что в сочетании с выраженными изменениями гистологического строения селезенки и лимфатических узлов в виде практически полного исчезновения элементов белой пульпы могло иметь существенное значение в развитии тяжелого течения инфекционного заболевания с последующим наступлением летального исхода.

Морфологическая характеристика надпочечников (аутопсийный материал) при лихорадке Западного Нила.

В надпочечниках умерших больных отмечались 2 группы изменений: 1) сосудистые расстройства в виде полнокровия сосудов микроциркуляторного русла и очаговых кровоизлияний и 2) дистрофические изменения клеток пучковой зоны с очаговыми некрозами в области сетчатой зоны.

Морфологическая характеристика поджелудочной железы (аутопсийный материал) при лихорадке Западного Нила.

В поджелудочной железе умерших больных отмечались: очаговый интерстициальный отек с рассеянной лимфоцитарной инфильтрацией стромы, дистрофические изменения клеток островков Лангерганса, местами с разрушением островков и скоплением в этих участках лимфо-макрофагальных инфильтратов, причем клинически у больных не отмечалось признаков сахарного диабета в анамнезе.

Головной мозг: экспериментальное исследование.

Проведенное морфологическое исследование коры головного мозга мышей при заражении вирусом ЗН выявило:

- в 1-ой группе (инкубационный период) - 3-4 сутки – практически во всех отделах коры головного мозга мышей отмечались дистрофические процессы в нейронах, нарушение микроциркуляции в сосудах, умеренное полнокровие и отек нейропиля. Наиболее выраженные изменения выявлены в лобных и височных областях.

- во 2-ей группе (погибшие животные в разгар заболевания) - 5-6 сутки во всех отделах коры головного мозга мышей преобладали явления полнокровия и отека. Дистрофические изменения нервных волокон носили, диффузный характер и преимущественно это выражалось, в набухании нервных клеток.

- в 3-ой группе (заболевшие животные, но не погибшие) - 7-8 сутки – для этой группы животных была характерна мозаичность морфологических изменений, что выражалось наличием дистрофических измененных нейронов и гипертрофированных нейронов. Однако более выраженные дистрофические процессы отмечались в лобных и височных областях коры головного мозга мышей.

- в 4 группе (не заболевшие животные) - 11, 14 сутки – во всех отделах головного мозга мышей отмечались незначительные дистрофические изменения нервных клеток.

Проведенное морфологическое исследование структур и ядерных образований базальной части конечного мозга мышей при заражении вирусом ЗН выявило, довольно пеструю (мозаичную) картину. Наряду с умеренно выраженными дистрофическими изменениями нервных клеток, которые проявлялись в виде набухания нейронов, частичной вакуолизацией ядер и цитоплазмы, кариоцитопикноза единичных клеток, нейронофагии обнаруживались нейроны, характеризующиеся повышенной

функциональной активностью, что проявлялось гипертрофией ядрышкового аппарата, четкой структурой базофильного вещества, распределенного по клетке и увеличением размеров нейронов, а также глиальных элементов.

Проведенное морфологическое исследование ядер гипоталамической области мышей при заражении вирусом ЛЗН выявило во 1-ой, в 2-ей, в 3-ой и в 4-ой группах повышение функциональной активности нейронных ансамблей, как переднего, так и среднего и заднего гипоталамуса. С морфологической точки зрения это проявлялось: увеличением объема ядер, увеличением размеров клеточных тел и увеличением базофильного вещества. Явления дистрофического характера были незначительны.

Проведенное морфологическое исследование гиппокампа головного мозга мышей при заражении вирусом Западного Нила характеризовалось повышением функциональной активности, что проявлялось в виде гипертрофии нейронов, клеточного ядра и появлением двухядрышковых ядер. Отмечались дистрофические процессы в нейронах разной степени выраженности.

Проведенное морфологическое исследование заднего мозга мышей при заражении вирусом ЗН выявило довольно пеструю картину. В мозжечке: дистрофические изменения нервных клеток сочетались с гипертрофией, гиперплазией и некрозом клеток Пуркинье.

Проведенное морфологическое исследование продолговатого мозга мышей при заражении вирусом ЛЗН характеризовалось разнообразными по степени выраженности дистрофическими и некротическими изменениями в нейронах. Отмечались периваскулярные скопления лимфоцитов в разной степени выраженности на фоне полнокровия сосудов микроциркуляторного русла. Клетки рыхло расположены, мелких размеров. Нейроны в основном имеют полигональную форму и небольшие размеры перикарионов. Большинство нейронов содержат округлое центрально расположенное ядро, в котором иногда обнаруживается нежный базофильный фибриллярный материал. Отмечается преобладание моонуклеарных ядер с центральным расположением ядрышка небольших размеров в нуклеоплазме. Ядерная оболочка на светооптическом уровне выглядит ровной, не образуя инвагинаций. Цитоплазма перикариона формирует узкий базофильный ободок вокруг ядра. Гранулы субстанции Ниссля очень мелкие. В нейронах отмечаются признаки вакуольной дистрофии, а также хроматолиза. У небольшой части нейронов наблюдаются грубые изменения. Размеры значительно уменьшены, форма овальная. Ядра имеют бобовидную форму. В структуре ядра визуализируются 1-2 гипертрофированных, слабо базофильных ядрышка. В некоторых случаях ядрышко не определяется за счёт большого количества гетерохроматина. Цитоплазма перикариона гиперхромная, гомогенная за счёт мелко распылённой субстанции Ниссля. Со стороны

нейронов, ядерных образований вентральной группы, отмечались умеренные морфологические изменения (гидропическая дистрофия, хроматолиз, набухание и деформация клеточных тел), носящие очаговый характер. При окраске по методу Ниссля выявляется хроматолиз с выраженным просветлением и кривозностью цитоплазмы клеток.

Экспрессия антигенов вируса выявляется как в эндотелии сосудов, так и в цитоплазме нервных клеток, в отдельных участках (в области продолговатого мозга) отмечалось очаговое разрушение нервных клеток с экспрессией антигенов вируса в зоне разрушенных клеток. При окраске по Фельгену на ДНК выявлялись значительные периваскулярные скопления клеток с повышенным содержанием ДНК в ядрах.

В отличие от описанных выше изменений в группе незаболевших зараженных животных выявлялась слабо выраженная экспрессия антигенов вируса в нервных клетках и лишь незначительно выраженные явления полнокровия сосудов микроциркуляторного русла без образования каких-либо микроглиальных инфильтратов и дистрофических изменений нервных клеток.

Таким образом, поражение головного мозга при экспериментальном воспроизведении лихорадки Западного Нила выражается в развитии васкулитов в сочетании с дистрофическими изменениями нервных клеток на фоне тяжелых расстройств кровообращения в виде полнокровия и отека мозговой ткани в сочетании с экспрессией антигенов вируса Западного Нила в клеточных элементах головного мозга. Наиболее выраженные изменения головного мозга наблюдались у умерших животных в области базальных отделов головного мозга, гиппокампа, ретикулярной формации, продолговатого мозга.

Печень: экспериментальное исследование.

1 группа - в печени мышей в инкубационный период отмечалось полнокровие внутридольковых кровеносных капилляров, явления умеренно выраженной белковой и жировой дистрофии гепатоцитов. Имелись очаговые инфильтраты в различных отделах долек, состоящие из лимфоцитов и макрофагов, отмечалась гипертрофия и гиперплазия единичных клеток Купфера. Иммуногистохимически экспрессия антигенов вируса Западного Нила определялась в макрофагах перисинусоидальных пространств, в эндотелии капилляров и в цитоплазме отдельных гепатоцитов. При окраске по Браше на РНК выявлялись незначительные периваскулярные скопления лимфомакрофагальных элементов с повышенным содержанием РНК, хотя в цитоплазме гепатоцитов содержание РНК не отличалось от такового в группе контрольных животных.

Во 2 группе животных - в период разгара заболевания в ткани печени умерших мышей отмечалось выраженное полнокровие внутридольковых и центральных вен, кровоизлияния, явления мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии во всех отделах печеночной долики, среди жиров преобладали жирные кислоты. Со стороны сосудов наряду с явлениями полнокровия и стаза отмечались плазматическое пропитывание и очаговые фибриноидные некрозы стенок сосудов. Воспалительные инфильтраты локализовались преимущественно вокруг центральных вен, в портальных трактах и внутри долек. Иммуногистохимически экспрессия антигена вируса Западного Нила нарастала и выявлялась в цитоплазме большинства гепатоцитов. При окраске по Браше на РНК выявлялись незначительные единичные периваскулярные скопления лимфомакрофагальных элементов с повышенным содержанием РНК, в цитоплазме гепатоцитов содержание РНК было резко снижено, и лишь в ядрах выявлялось некоторое количество РНК.

В 3 группе животных - заболевших, но не погибших мышей, отмечалось полнокровие центральных вен долек, очаговые дистрофические и некротические изменения со стороны стенок сосудов. В состоянии жировой дистрофии находилось до 1/2 всех гепатоцитов, расположенных преимущественно на периферии долек, среди жиров в гепатоцитах преобладали жирные кислоты. Воспалительные инфильтраты в умеренном количестве, располагались в центральных отделах и внутри долек, отмечалась выраженная гиперплазия клеток Купфера. Иммуногистохимически экспрессия антигена вируса Западного Нила была выражена слабее, чем в группе умерших животных.

В 4 группе животных, зараженных вирусом ЛЗН, но без клинических проявлений болезни, выявлялась умеренно выраженная экспрессия антигенов вируса, отмечалась незначительная белковая дистрофия единичных гепатоцитов при отсутствии жировой дистрофии их, умеренно выраженное полнокровие центральных вен и капилляров и очаговыми периваскулярными скоплениями умеренного количества лимфоцитов и макрофагов, имела место гиперплазия клеток Купфера. При окраске по Браше на РНК выявлялись умеренные периваскулярные скопления лимфомакрофагальных элементов с повышенным содержанием РНК, в цитоплазме гепатоцитов отмечалось повышенное содержание количества РНК.

Таким образом, при экспериментальном воспроизведении лихорадки Западного Нила в ткани печени мышей помимо явлений нарушения кровообращения, дистрофических изменений в стенках сосудов имели место очаговые скопления лимфоцитов и макрофагов, реактивная гиперплазия клеток Купфера, жировая и белковая дистрофия гепатоцитов. Результаты иммуногистохимического изучения экспрессия

антигенов вируса ЛЗН в эндотелии сосудов, цитоплазме гепатоцитов являются свидетельством гепатотропности вируса.

Легкие: экспериментальный материал.

В ткани легких животных 1 группы инкубационного периода отмечалось полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, десквамация альвеолярных макрофагов в просветы альвеол, слабовыраженная экспрессия антигенов вируса Западного Нила в альвеолярных макрофагах межальвеолярных перегородок.

В легких умерших животных 2 группы наблюдалось резко выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок и сосудов легких, в альвеолах - скопления эозинофильной жидкости, на фоне которых определялись выраженные очаговые и диффузные интерстициальные лимфомакрофагальные инфильтраты, очаговые ателектазы и участки острой эмфиземы. При окраске по Браше в межальвеолярных перегородках выявлялось значительное количество клеток с повышенным содержанием РНК.

В легких больных животных 3 группы в период разгара заболевания наряду с явлениями полнокровия и стаза в капиллярах межальвеолярных перегородок и сосудах микроциркуляторного русла имела место умеренно выраженная очагово-диффузная интерстициальная лимфомакрофагальная инфильтрация. При иммуногистохимическом исследовании отмечалась умеренно выраженная экспрессия антигенов вируса в стационарных макрофагах легкого.

У животных, зараженных вирусом Западного Нила, но не имевших клинических признаков заболевания 4 группы, также отмечалась умеренно выраженная иммуногистохимическая экспрессия антигенов вируса в стационарных макрофагах легкого, однако в отличие от животных с клиническими проявлениями заболевания перибронхиально и периваскулярно в ответ на антигенную стимуляцию определялись скопления значительного количества макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток (рис.20), в которых при окраске по Браше отмечалось повышенное содержание РНК.

Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют о нарастании иммуногистохимической экспрессии антигенов вируса Западного Нила в стационарных макрофагах легких от слабой экспрессии в группе животных инкубационного периода до выраженной экспрессии в группе умерших животных, которые сочетаются с нарастающей лимфомакрофагальной интерстициальной инфильтрацией легких на фоне тяжелых расстройств кровообращения в виде полнокровия сосудов и развития альвеолярного отека легких. Обращает на себя внимание образование значительных по клеточному составу

лимфомакрофагальных инфильтратов в перибронхиальных и периваскулярных зонах у незаболевших зараженных животных, которые сочетались с умеренной выраженной экспрессией антигенов вируса в альвеолярных макрофагах с слабо выраженными нарушениями кровообращения в виде полнокровия капилляров межальвеолярных перегородок.

Почки: экспериментальное исследование.

В почках животных в 1 группе в инкубационный период отмечалось полнокровие капилляров клубочков и сосудов стромы, в клетках эпителия канальцев имела место слабо выраженная мелкокапельная жировая дистрофия, при иммуногистохимическом исследовании выявлялась слабо выраженная экспрессия антигенов вируса в эпителии почечных канальцев периваскулярных зона.

Во 2 группе умерших животных в период разгара заболевания в почках на фоне выраженного полнокровия капилляров клубочков и сосудов стромы наблюдалась очагово-диффузная интерстициальная лимфомакрофагальная инфильтрация, характерная для морфологической картины острого тубуло-интерстициального нефрита в сочетании с выраженной жировой дистрофией эпителия почечных канальцев. При иммуногистохимическом исследовании выявлялась более выраженная по сравнению с больными животными экспрессия антигенов вируса в эпителии почечных канальцев.

В группе больных животных в 3 группе в период разгара заболевания в почках на фоне полнокровия капилляров клубочков и сосудов стромы наблюдалась очаговая интерстициальная лимфомакрофагальная инфильтрация в сочетании с умеренно выраженной жировой дистрофией эпителия почечных канальцев. При иммуногистохимическом исследовании выявлялась умеренно выраженная экспрессия антигенов вируса в эпителии почечных канальцев.

В 4 группе животных, зараженных вирусом, но без клинических признаков заболевания, наряду с иммуногистохимической экспрессией антигенов вируса в эпителии канальцев имели место значительные интерстициальные очаговые скопления лимфоцитов и макрофагов, на фоне умеренно выраженного полнокровия капилляров и при отсутствии дистрофических изменений в клетках эпителия канальцев.

Таким образом, иммуногистохимически определялось нарастание экспрессии антигенов вируса Западного Нила в клетках эпителия канальцев от слабо выраженной в группе животных в инкубационном периоде до умеренно выраженной реакции в группе животных с клиническими признаками заболевания и у умерших животных. Кроме того была характерна картина острого тубуло-интерстициального нефрита в группе больных и

умерших животных в сочетании с нарастающими дистрофическими изменениями эпителия канальцев в виде жировой дистрофии на фоне выраженных нарушений кровообращения в виде полнокровия сосудов.

Миокард: экспериментальное исследование.

В миокарде животных 1 группы в инкубационном периоде наблюдалось выраженное полнокровие капилляров, белковая дистрофия кардиомиоцитов, при иммуногистохимическом исследовании выявлялась слабо выраженная экспрессия антигенов вируса в цитоплазме субэндокардиальных кардиомиоцитов.

Во 2 группе в миокарде умерших животных в период разгара заболевания наблюдались наиболее тяжелые изменения: на фоне выраженного полнокровия сосудов и межмышечного отека отмечались очагово-диффузные лимфомакрофагальные инфильтраты, в кардиомиоцитах наблюдались дистрофические изменения преимущественно в виде белковой дистрофии, очаговые повреждения кардиомиоцитов в виде субсугментарных контрактур и реже - фрагментация и очаговый миоцитоллиз мышечных волокон. При окраске по Браше в миокарде выявлялись очаговые интерстициальные и периваскулярные скопления клеток с повышенным содержанием РНК. При иммуногистохимическом исследовании выявлялась выраженная экспрессия антигенов вируса в цитоплазме кардиомиоцитов.

В миокарде больных животных 3 группы в период разгара заболевания наблюдались выраженные дистрофические изменения кардиомиоцитов с появлением выраженной эозинофилии отдельных кардиомиоцитов на фоне выраженных нарушений кровообращения в сосудах в виде полнокровия и стаза в отдельных участках отмечались незначительные очаговые интерстициальные лимфомакрофагальные инфильтраты. При иммуногистохимическом исследовании выявлялась очаговая экспрессия антигенов вируса в субэндокардиальных кардиомиоцитах. При окраске по Фельгену отмелись периваскулярные скопления клеточных элементов с повышенным содержанием ДНК.

В 4 группе зараженных животных без клинических признаков заболевания в ткани миокарда наблюдались очаговые периваскулярные лимфомакрофагальные инфильтраты, периваскулярные скопления клеток, содержащих повышенное количество ДНК, при иммуногистохимическом исследовании - слабо выраженная экспрессия антигенов вируса в цитоплазме кардиомиоцитов.

Таким образом, у экспериментальных животных имела место нарастающая по стадиям заболевания экспрессия антигенов вируса в субэндокардиальных кардиомиоцитах, в которых помимо явлениях белковой дистрофии, выраженного

межмышечного отека наблюдались признаки повреждения, наиболее выраженные в группе умерших животных, в виде субсегментарных контрактур, отмечалась очаговая инфильтрация лимфомакрофагальными элементами наиболее выраженная в группе умерших животных.

Надпочечники: экспериментальное исследование.

В надпочечниках животных 1 группы инкубационного периода наблюдались явления умеренно выраженного полнокровия сосудов микроциркуляторного русла и очаговые кровоизлияния, снижение количества липидов в клетках пучковой зоны, вакуолизация и очаговый лизис клеток сетчатой зоны.

Во 2 группе в надпочечниках умерших животных в период разгара заболевания наблюдались очагово-диффузные кровоизлияния, дистрофические изменения клеток сетчатой зоны, значительные лимфомакрофагальные инфильтраты.

В надпочечниках больных животных в 3 группе в период разгара заболевания отмечались явления выраженного полнокровия сосудов с развитием очаговых периваскулярных кровоизлияний, дистрофические изменения клеток сетчатой зоны, скопления лимфомакрофагальных элементов.

В 4 группе в надпочечниках незаболевших зараженных животных на фоне нерезко выраженного полнокровия сосудов и некоторого снижения липидов в клетках пучковой зоны отмечались выраженные лимфомакрофагальные инфильтраты.

При иммуногистохимическом исследовании антигены вируса в тканях надпочечников не определялись.

Поджелудочная железа: экспериментальное исследование.

В поджелудочной железе при морфологическом исследовании экспериментального материала наибольшие изменения происходили в ткани железы умерших животных и заключались в образовании очаговых периваскулярных лимфомакрофагальных инфильтратов на фоне выраженного полнокровия сосудов. В ткани поджелудочной железы незаболевших зараженных животных отмечались значительные периваскулярные скопления лимфомакрофагальных элементов (рис.27). При иммуногистохимическом исследовании антигены вируса в ткани поджелудочной железы не определялись.

Интересными оказались данные при изучении морфологических изменений органов иммунной системы.

Лимфатические узлы.

Нами были изучены брыжеечные лимфатические узлы, бифуркационные лимфатические узлы, лимфатические узлы средостения, парааортальные лимфатические узлы (брюшной отдел аорты), лимфатические фолликулы тонкой кишки. Во всех группах лимфатических узлов наблюдались сходные морфологические изменения.

В 1 группе животных инкубационного периода наблюдались два типа морфологических изменений в лимфатических узлах. У одних животных в лимфатических узлах обнаруживались четкие лимфоидные фолликулы с выраженными светлыми центрами размножения, в клетках лимфоидных фолликулов отмечалось умеренное содержание РНК, количество Т-лимфоцитов составляло $8,2 \pm 0,9\%$, количество В-лимфоцитов достигало $84,2 \pm 1,2\%$, экспрессия антигенов вируса Западного Нила была невысокой. У других животных инкубационного периода в лимфатических узлах отмечалась выраженная экспрессия антигенов вируса Западного Нила в лимфоцитах и макрофагах, которая сопровождалась очаговой гибелью клеточных элементов, повышенным содержанием РНК и ДНК в клетках лимфатических узлов, количество Т-лимфоцитов достигало $22,6 \pm 1,3\%$.

В лимфатических узлах умерших животных 2 группы отмечалось отсутствие границы между корковым и мозговым слоями. Кроме того в расширенных просветах синусов наблюдались дистрофически измененные макрофаги, большое количество активированных макрофагов определялось преимущественно в выносящих синусах лимфатических узлов, наблюдался феномен «прилипания» малых и средних лимфоцитов к активированным макрофагам с формированием причудливых розеток из лимфоцитов, расположенных на поверхностях макрофагов, встречались митотически делящиеся клетки. При иммуногистохимическом исследовании выявлялась выраженная экспрессия антигенов вируса в лимфоцитах и макрофагах. В клетках лимфатических узлов отмечалось пониженное содержание РНК и ДНК в клетках; количество Т-лимфоцитов достигало $89,1 \pm 1,0\%$, В-лимфоцитов - снижалось до $8,3 \pm 0,9\%$.

В 3 группе в лимфатических узлах больных животных отмечалось значительная клеточность мозговых тяжей, наблюдалось значительное количество макрофагов, плазматических клеток, в отдельных случаях отмечалась гибель значительного числа клеточных элементов путем апоптоза, наблюдалось достаточно высокое содержание РНК в клетках, количество Т-лимфоцитов достигало $31,9 \pm 1,5\%$, В-лимфоцитов - $30,6 \pm 1,7\%$ иммунопозитивно окрашенных клеток. Выявлялась умеренно выраженная экспрессия антигенов вируса в лимфоцитах и макрофагах.

В 4 группе у животных без клинических признаков заболевания фолликулы были четкие, а в выносящих синусах обнаруживались активированные макрофаги без признаков дистрофии. Иммуногистохимически отмечалась слабо выраженная экспрессия антигенов вирусов в лимфоцитах и макрофагах. Количество Т-лимфоцитов было $19,7 \pm 1,3\%$, количество В-лимфоцитов достигало $30,6 \pm 1,7\%$. Содержание РНК и ДНК в клетках лимфатических узлов было умеренным.

Селезенка

В селезенке животных 1 группы инкубационного периода наблюдались следующие изменения. Так, у животных наблюдались выраженные лимфоидные фолликулы, отмечалась умеренно выраженная мегакариоцитарная реакция, в лимфоцитах и макрофагах отмечалась достаточно выраженная экспрессия антигенов вируса. В клетках селезенки выявлялось повышенное содержание РНК и ДНК

Во 2 группе в селезенке умерших животных наблюдалась выраженная мегакариоцитарная реакция на фоне резкого снижения количества клеточных элементов и опустошения ткани селезенки, при иммуногистохимическом исследовании наблюдалась умеренно выраженная экспрессия антигенов вируса в лимфоцитах и макрофагах. В клетках селезенки отмечалось резкое снижение как РНК, так и ДНК.

В 3 группе в селезенке больных животных отмечалось усиление мегакариоцитарной реакции, стирание гистологической структуры за счет практически отсутствующих лимфоидных фолликулов. В клетках селезенки выявлялось умеренное содержание РНК и несколько пониженное содержание РНК, в лимфоцитах и макрофагах выявлялась умеренная экспрессия антигенов вируса.

В 4 группе незаболевших зараженных животных, несмотря на значительное количество мегакариоцитов выявлялось достаточное количество лимфоидных фолликулов как со светлыми центрами размножения, так и без; содержание РНК и ДНК в клетках было достаточно высоким, иммуногистохимически выявлялась слабо выраженная экспрессия антигенов в клетках селезенки.

Таким образом, морфологическая картина лимфатических узлов и селезенки больных, и особенно умерших животных, характеризуется угнетением иммуногенеза, а у незаболевших зараженных животных - активацией иммуногенеза.

Тимус.

В тимусе животных 1 группы инкубационного периода наблюдалось выраженное увеличение количества макрофагов и эпителиальных клеток, увеличивалось количество

тимических телец, в клетках отмечалось повышенное содержание РНК и ДНК, у некоторых животных отмечалась очаговая гибель клеточных элементов.

В тимусе умерших животных во 2 группе наблюдались наиболее выраженные изменения: отмечалось резкое опустошение тимуса за счет массовой гибели лимфоидных клеток путем апоптоза, имелись как новообразованные тимические тельца, так и тельца с дистрофическими изменениями в центре. В клетках тимуса отмечалось выраженное снижение количества ДНК и РНК.

В тимусе больных животных в 3 группе отмечалась очаговая нарастающая гибель лимфоцитов корковой зоны, в отдельных группах клеток отмечалось снижение количества ДНК и РНК.

В 4 группе в тимусе незаболевших зараженных животных отмечалось четкое разделение вещества на корковое и мозговое, отмечалось наличие как макрофагов, так и эпителиальных клеток.

При исследовании костного мозга в группе умерших животных наблюдалось резкое уменьшение клеток с повышением количества мегакариоцитов, в клеточном составе в основном преобладали лимфоциты с примесью незначительного количества различных лейкоцитов; в группе незаболевших зараженных животных отмечались единичные мегакариоциты, среди клеток - преобладали созревающие формы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутенко А.М., Чумаков М.П., Башкирцев В.Н. и др. Выделение штамма вируса Западного Нила в Астраханской области из комаров и вороны.// Этиология, эпидемиология и клиника Крымской геморрагической лихорадки и лихорадки Западного Нила. - Астрахань., 1969. - С.39-40.
2. Бутенко А.М., Ковтунов А.И., Хуторецкая Н.В. и др. Выделение штамма Аст 901 вируса Западного Нила из крови больного человека в Астраханской области в 2000 г.// Вопр. Вирусол. - 2001. - № 4. - С. 31-32.
3. Ковтунов А.И., Колобухина Л.В., Москвина Т.М. и др. Заболеваемость и заражаемость населения Астраханской области лихорадкой Западного Нила в 2002 г.// Вопр. Вирусол. - 2003. - № 5. - С. 9-11.
4. Львов Д.К. Лихорадка Западного Нила.// Вопр. Вирусол. - 2000. - № 2. - С. 4-9.
5. Львов Д.К., Бутенко А.М., Вышемирский О.И. и др. Выделение вируса лихорадки Западного Нила от больных людей в период эпидемической вспышки в Волгоградской и Астраханской областях.// Вопр. Вирусол. - 2000. - № 3. - С. 9-12.
6. Львов Д.К., Бутенко А.М., Гайдамович С.Я. и др. Эпидемические вспышки менингита и менингоэнцефалита в Краснодарском крае и Волгоградской области, вызванные вирусом Западного Нила (предварительное сообщение) // Вопр. Вирусол. - 2000. - № 1. - С. 37-38.
7. Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. - М., 1989.
8. Львов Д.К., Писарев В.Б., Петров В.А., Григорьева Н.В. Лихорадка Западного Нила.- 2004.
9. Петров В.А., Краснова Е.М., Львов Д.К. и др. Клиника и эпидемиология лихорадки Западного Нила в Волгоградской области (1999 и 2000 гг).// Вопр. Вирусол. - 2000. - № 4. - С. 22-26.
10. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза. - Санкт-Петербург., 2002.