



1-й том издания медицинской электронной библиотеки

Под редакцией профессора К.А. Лебедева

ИММУНОЛОГИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

1996

ОГЛАВЛЕНИЕ

- 00.1. Предметный указатель
- 00.2. Список основных сокращений
- 00.3. Предисловие к электронному изданию
- 00.4. Предисловие к книге "Иммунограмма в клинической практике"
- 00.5. Введение

Часть I **ТЕОРИЯ И МЕТОДОЛОГИЯ ПРИКЛАДНОЙ ИММУНОЛОГИИ**

- 1.0 Глава 1. **Иммунная система организма и ее клеточная основа**
/К.А.Лебедев/
- 1.1. Основные определения и понятия
- 1.1.1. Определение иммунной системы
- 1.1.2. Компоненты иммунной системы
- 1.1.2.1. Иммунокомпетентные клетки
- 1.1.2.2. Гуморальные факторы
- 1.1.3. Место образования и транспорт иммунокомпетентных клеток
- 1.1.4. Специфическое и неспецифическое в иммунной системе
- 1.2. Физиология иммунокомпетентных клеток - лейкоцитов
- 1.2.1. Лимфоциты

- 1.2.1.1. В-лимфоциты
- 1.2.1.2. Т-лимфоциты
- 1.2.1.3. Естественные (нормальные) киллеры
- 1.2.2. Моноциты
- 1.2.3. Нейтрофилы
- 1.2.4. Эозинофилы
- 1.2.5. Базофилы
- 1.3. Функционирование иммунной системы
- 1.3.1. Основные принципы работы иммунной системы
- 1.3.2. Иммунная реакция на внедрение в организм чужеродного
- 1.3.2.1. Понятие нормы в функционировании иммунной системы
- 1.3.2.2. Воспаление
- 1.3.3. Общие закономерности функционирования иммунной системы
- 1.3.4. Характер функционирования иммунной системы и заболевание
- 1.3.4.1. Функционирование иммунной системы, нормальное в своей основе
- 1.3.4.2. Патологическое функционирование, вызванное дефектом специфических компонентов иммунной системы
- 1.3.4.3. Патологическое функционирование, вызванное врожденным или приобретенным дефектом компонентов или звеньев
- 1.3.4.4. Заключение

2.0. Глава 2. Методология и техника лабораторного анализа **/И.Д.Понякина/**

- 2.1. Важнейшие методы анализа ядросодержащих клеток крови
- 2.1.1. Количественная оценка популяций лейкоцитов крови
- 2.1.2. Определение субпопуляций иммунокомпетентных клеток
- 2.1.2.1. Оценка субпопуляций по рецепторам и антигенам на поверхности клеток
- 2.1.2.2. Цитотоксический тест (реакция цитолиза)
- 2.1.3. Оценка функциональной активности клеток
- 2.1.3.1. Реакция бласттрансформации лимфоцитов
- 2.1.3.2. Определение содержания иммуноглобулинов
- 2.1.3.3. Цитотоксическая активность лимфоцитов
- 2.1.3.4. Реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМ)
- 2.1.3.5. Фагоцитоз
- 2.1.3.6. Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-ТЕСТ)
- 2.1.4. Нагрузочные тесты
- 2.1.5. Возможности и ограничения применения иммунологических методов в клинике
- 2.2. Технология лабораторного определения комплекса показателей клеток периферической крови(иммунограммы)
- 2.2.1. Основное оборудование, материалы, реактивы
- 2.2.1.1. Оборудование
- 2.2.1.2. Материалы
- 2.2.1.3. Реактивы
- 2.2.2. Технология определения иммунограммы
- 2.2.2.1. Взятие крови
- 2.2.2.2. Определение содержания лейкоцитов и формулы клеток крови (лейкограммы)
- 2.2.2.3. Определение комплекса показателей розеткообразования и фагоцитоза
- 2.2.2.4. Определение содержания иммуноглобулинов
- 2.2.3. Возможные дефекты постановки комплекса методов розеткообразования и фагоцитоза и пути их устранения
- 2.2.4. Организация работ по определению иммунограммы

3.0. Глава 3. Иммунограмма здоровых людей **/И.Д.Понякина/**

- 3.1. Нормативы иммунологических показателей здоровых людей

- разного возраста
- 3.2. Изменения иммунологических параметров под действием различных факторов
- 3.3. Практические выводы

Часть II

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИММУНОГРАММЫ В КЛИНИКЕ

Введение

- 4.0. Глава 4. **Основные правила интерпретации иммунограммы /К.А.Лебедев/**
- 5.0. Глава 5. **Клиническая характеристика изменения отдельных показателей иммунограммы /К.А.Лебедев,И.Д.Понякина/**
 - 5.1. Лейкоциты
 - 5.2. Лимфоциты, их субпопуляции и продукты
 - 5.2.1. Суммарные лимфоциты
 - 5.2.2. Т-лимфоциты
 - 5.2.3. В-лимфоциты
 - 5.2.4. Плазматические клетки
 - 5.2.5. Иммуноглобулины
 - 5.2.6. Нулевые клетки
 - 5.2.7. Т-хелперы, Т-супрессоры и их соотношение
 - 5.3. Моноциты
 - 5.4. Нейтрофилы и их физиологическая активность
 - 5.5. Эозинофилы
 - 5.6. Базофилы
 - 5.7. Индекс нагрузки
 - 5.8. Скорость оседания эритроцитов
- 6.0. Глава 6. **Динамика и типы иммунограммы при воспалительном процессе /К.А.Лебедев/**
 - 6.1. Схема динамики иммунограммы при воспалительном процессе
 - 6.2. Иммунограмма на отдельных стадиях воспалительного процесса
 - 6.3. Особенности иммунограммы при хроническом воспалительном процессе182
 - 6.3.1. Фаза клинической ремиссии сформировавшегося хронического воспалительного процесса
 - 6.3.2. Фаза обострения хронического воспалительного процесса
 - 6.4. Классификация иммунограмм
- 7.0. Глава 7. **Иммунограмма при патологиях и атипиях функционирования иммунной системы /К.А.Лебедев/**
 - 7.1. Характеристика основных типов патологий и атипий функционирования иммунной системы
 - 7.1.1. Иммунопатологии инфекционной природы
 - 7.1.2. Лейкопролиферативные неопластические заболевания
 - 7.1.3. Врожденные генетические дефекты иммунной системы
 - 7.1.4. Аллергические и аутоиммунные заболевания иммунной системы
 - 7.1.5. Атипичность функционирования и иммунная недостаточность, обусловленная поражением иммунной системы
 - 7.1.6. Атипичность функционирования иммунной системы на фоне изменения метаболической активности организма
 - 7.1.7. Физиологические атипичности функционирования иммунной системы

- 7.1.8. Атипичность функционирования иммунной системы в условиях угнетения и истощения ее резервов при тяжелых воспалительных процессах
- 7.2. Возможности иммунограммы при решении клинических задач
 - 7.2.1. Диагностика и дифференциальная диагностика иммунопатологических заболеваний
 - 7.2.2. Прогнозирование течения воспалительного процесса у людей с дефектной, но функционально-компенсированной иммунной системой
 - 7.2.3. Раннее выявление формирования в организме иммунной недостаточности
 - 7.2.4. Прогнозирование течения воспалительных процессов у больных с развитой иммунной недостаточностью
 - 7.2.5. Заключение

8.0. Глава 8. Иммунограмма для оптимизации иммунотерапии /К.А.Лебедев/

- 8.1. Основные принципы иммунотерапии
- 8.2. Дозированная иммунотерапия при хронических воспалительных процессах
- 8.3. Дозированная иммунотерапия при недостаточности функционирования иммунной системы

Часть III ЗАДАЧИ РЕШАЕМЫЕ С ПОМОЩЬЮ ИММУНОГРАММЫ

9.0. Глава 9. Особенности использования иммунограммы в различных подразделениях системы здравоохранения /Н.В.Козаченко,И.Д.Понякина/

- 9.1. Поликлиники
- 9.2. Многопрофильные больницы
- 9.3. Специализированные узкопрофильные клиники
- 9.4. Диспансерное и массовое иммунологическое обследование населения

10.0. Глава 10. Иммунограмма при заболеваниях органов пищеварения /К.А.Лебедев,Э.В.Львова/

11.0. Глава 11. Иммунограмма в хирургической клинике /С.В.Лохвицкий,К.А.Лебедев/

- 11.1. Влияние операционного воздействия и наркоза
- 11.2. Послеоперационные воспалительные осложнения
- 11.3. Аппендицит
- 11.4. Абсцесс, флегмона
- 11.5. Остеомиелит

12.0. Глава 12. Иммунограмма в хирургической стоматологии /Т.Г.Робустова/

- 12.1. Периодонтит
- 12.2. Периостит
- 12.3. Остеомиелит
- 12.4. Абсцесс, флегмона, лимфаденит
- 12.5. Актиномикоз

13.0. Глава 13. Иммунограмма при заболеваниях крови

/Ю.Э.Виноградова,К.А.Лебедев/

14.0. Глава 14 Иммуноterapia хронических и рецидивирующих заболеваний / К.А.Лебедев,В.С.Авдеева/

15.0. Глава 15. Организация лабораторной службы иммунограммы в различных подразделениях системы здравоохранения /И.Д.Понякина/

- 15.1. Оптимальная служба иммунограммы
- 15.1.1.Трудовое обеспечение
- 15.1.2.Материальное обеспечение
- 15.1.3.Организация службы
- 15.1.4.Организация службы в крупной больнице
- 15.1.5.Межбольничная лаборатория города или района
- 15.1.6.Лаборатория поликлиники,медсанчасти предприятия
- 15.1.7.Лаборатория малого лечебного учреждения
- 15.1.8.Кабинет семейного врача
- 15.1.9.Передвижная лаборатория

16.0. Глава 16. Иммунограмма в экологической иммунологии /И.Д.Понякина,К.А.Лебедев/

- 16.1. Основные задачи экологической иммунологии и принципы их решения
- 16.2. Сдвиги в иммунограмме при изменениях в экологическом окружении

Л.Л.Л. Литература

ПРИЛОЖЕНИЯ

17.0. Приложение 1 Очистка организма от токсических веществ как способ нормализации функционирования иммунной системы Лебедев К.А.,Понякина И.Д.,Саган Л.Г. и др
Физиология человека,1995. Т.21. № 5

- 17.1. Возникновение интоксикации и естественная очистка организма от токсинов
- 17.2. Основные принципы очистки организма при острой и хронической интоксикации
- 17.3. Лабораторные критерии интоксикации организма
- 17.4. Практическое купирование хронической интоксикации
- 17.5. Влияние детоксикации на функционирование иммунной системы
- 17.6. Заключение

18.0. Приложение 2 Принципы работы систем организма человека и их применение в практической медицине. Лебедев К.А., Понякина И.Д

Сообщение 1: Физиология человека,1991. Т.17. № 4.

Сообщение 2: Физиология человека,1991. Т.17. № 6.

- 18.1. Неоднозначность реакции системы в однотипных условиях
- 18.2. Многокомпонентность и многосвязность систем организма
- 18.3. Разнообразие связей и регуляторных взаимоотношений между компонентами системы
- 18.4. Конечный эффект работы системы достигается коллективным функционированием ее компонентов
- 18.5. Дублирование компонентами системы одних и тех же функций

- 18.6. Конкретность понятия нормы при оценке функционирования системы и ее частей
- 18.7. Гомеостаз организма обеспечивается динамизмом компонентов и их взаимоотношений
- 18.8. Монотонное изменение какого-либо фактора, как правило, не вызывает пропорциональных изменений характеристики параметров системы
- 18.9. Основные принципы функционирования систем организма - исходная позиция в работе практика (дозированная иммунотерапия)
- 19.0. Приложение 3 **Иммунологические нарушения у населения Курской области через 6 лет после Чернобыльской катастрофы и пути их коррекции.**
Лебедев К.А., Понякина И.Д., Саган Л.Г. и др.
Физиология человека, 1994.Т.20.№2.
- 20.0. Приложение 4 **Понятие нормы в оценке иммунного статуса человека**
Лебедев К.А., Понякина И.Д., Козаченко Н.В.
Физиология человека, 1989.Т.15.№6.
- 20.1. Методика
- 20.2. Результаты исследования и их обсуждение
- 20.3. Заключение
- 21.0. **Информация об услугах и продукции, предлагаемых Центром прикладной иммунологии и фирмой “Электронная медицинская книга”**

00.1. ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

- Абсцесс, иммунограмма
- бедра
 - брюшины
 - челюстно-лицевой области 1,2
 - легкого
- Авитаминозы, иммунограмма
- Агравант, иммунограмма
- Агаммаглобулинемия
- возрастная у детей
 - врожденная
- Агранулоцитоз
- лекарственный
- Адаптация, баланс иммунной системы
- Актиномикоз, иммунограмма 1,2,3
- Аллергия, дефект иммунной системы
- Ангина, иммунограмма

Антигены

- мембранные 1,2,3

Антитела 1,2,3

- методы анализа
- моноклональные, анализ субпопуляций лимфоцитов

Аппендицит, иммунограмма

- острый 1,2,3
- хронический 1,2

Атипичности функционирования иммунной системы

- обусловленные изменением метаболической активности организма 1,2
- обусловленные химическими и физическими воздействиями 1,2
- обусловленные истощением резервов организма 1,2

Аутоиммунные заболевания, дефект иммунной системы 1,2**Б**Базофилы

- здоровых людей 1,2
- кинетика
- клиническая значимость
- метод определения
- морфология
- при воспалении
- функциональная характеристика

Белки острой фазы, С-реактивный белокБласттрансформация лимфоцитов

- митогены

Бронхиальная астма, иммунограммаБронхопневмония, иммунограмма

- хроническая
- острая 1,2

Бронхит хронический, иммунограмма 1,2,3**В**Взятие крови 1,2ВИЧ, носительство, иммунограммаВоспаление

- очаг
- транспорт ИКК
- хронизация 1,2

ГГайморит, иммунограмма

- острый
- хронический 1,2

Гельминтозы, иммунограммаГеморрой, иммунограммаГепатит вирусный, иммунограмма

- иммуноглобулины
- Т-хелперы/Т-супрессоры

Герпес половых органов, иммунограммаГонорея, иммунограммаГрадиент плотности

Гранулоциты

- типы

Грипп, иммунограмма 1,2Грыжа паховая, иммунограмма 1,2**Д**Детоксикация для нормализации
иммунной системыДизентерия, иммунограммаДискинезия желчных путей, иммунограммаДистрофия**З**Зоб диффузно-токсический, иммунограмма 1,2**И**Иммунная амнезияИммунная недостаточностьИммунная система

- компоненты
- взаимосвязи
- гуморальные факторы
- иммунокомпетентные клетки
- определение
- специфическое и неспецифическое
- функционирование
 - закономерности
 - нормальное
 - спокойное 1,2
 - активное 1,2
 - патологическое 1,2
 - принципы
 - системная характеристика 1,2,3

Иммуноглобулины- классы

- IgA
- IgD
- IgG
- IgE
- IgM

- клиническая значимость- методы анализаИммунодефекты, особенности иммунограммы- врожденные

- алимфоцитоз (синдром Незелофа)
- аплазия тимуса врожденная (синдром Ди Джорджи)
- болезнь Брутона
- болезнь Гедона-Шейдегера 1,2
- гипогаммаглобулинемия детского возраста транзиторная
- гипопротеинемия идиопатическая семейная 1,2

- гранулематоз хронический
- дефицит
 - антител при гиперглобулинемии
 - иммуноглобулинов
 - с тимомой (синдром Гуда) 1,2
 - миелопероксидазы
 - транскобаламина
 - туфцина
- дисбаланс иммуноглобулинов G и M
- дисгенезия ретикулярная 1,2
- лимфоцитоз (Швейцарский тип) 1,2
- недостаточность
 - аденозидеаминазы
 - пуриннуклеозидфосфорилазы
- нейтропения
- синдром
 - Блюма
 - Вискотта-Олдрича
 - Гуда
 - Джоба
 - Ди Джорджи
 - лейкоцитарный вялый
 - Луи-Бар
 - Незелофа
 - Чедиака-Хигаси
- семейно-конституциональная эозинофилия
- приобретенные
 - связанные со злокачественным перерождением клонов ИКК
(лейкопролиферативными заболеваниями)
 - аллергические заболевания
 - аутоиммунные заболевания
 - СПИД

Иммунодиффузия

- линейная
- постановка реакции
- радиальная

Иммунный статус

- история исследования
- здоровых людей

Иммунограмма, классификация

- история
- нейтрофильно-лимфоцитарный тип
- нейтрофильный тип
- лимфоцитарный тип

Иммунокомпетентные клетки

Иммунопатология

Иммунологическое обследование

- массовое 1,2,3,4

Иммуномодуляторы

Иммунотерапия 1,2,3,4

- детоксикация 1,2,3,4
- дозированная 1,2,3
- контроль проведения
- острых воспалительных процессов
- хронических заболеваний 1,2

Имунофлюоресценция, метод

- лазерной проточной цитофлуориметрии
- люминесцентно-серологический

Индекс нагрузки

- здоровых людей 1,2

- определение

К

Кахексия, лейкоциты

Клетки иммунологической памяти

- B-лимфоциты

- T-лимфоциты

Колит язвенный, иммунограмма

Комплемент, пути активации

Кровоток 1,2,3

Корь, иммунограмма

Коллагенозы, иммунограмма

Костный мозг

- костномозговая полипотентная стволовая
крововетворная клетка 1,2,3,4

Л

Ларинготрахеит хронический

Лейкоз острый недифференцированный, иммунограмма

- миелобластный

Лейкоциты 1,2

- выделение 1,2

- здоровых людей 1,2,3

- клиническая значимость

-- лейкопения 1,2

-- лейкоцитоз 1,2

- разделение

- типы

- методы анализа

Лейкопролиферативные заболевания,

особенности иммунограммы 1,2,3,4,5,6

- лимфогранулематоз

- острые лейкозы 1,2,3

- парапротеинемические гемобластозы

- хронические лейкозы 1,2,3,4

Лимфоаденопатии

Лимфаденит острый, иммунограмма

Лимфаденит абсцедирующий, иммунограмма

Лимфолейкоз хронический, иммунограмма 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10

Лимфоциты 1,2

- большие гранулярные

- выделение

- здоровых людей 1,2

- клиническая значимость

- методы анализа 1,2

- морфология 1,2

- с убопуляции

-- B-лимфоциты 1,2

--- здоровых людей 1,2

--- кинетика

--- клиническая значимость

--- методы анализа 1,2

--- функциональная характеристика

-- естественные киллеры

--- методы анализа

- нулевые клетки
 - здоровых людей
 - клиническая значимость
 - метод определения
- T-лимфоциты 1,2
 - здоровых людей
 - кинетика
 - клиническая значимость
 - функциональная характеристика
- T-лимфоциты-супрессоры 1,2
 - клиническая значимость
 - методы анализа
 - функциональная характеристика
- T-лимфоциты-хелперы 1,2
 - клиническая значимость
 - методы анализа
 - функциональная характеристика

Лучевая болезнь, лейкоциты

M

Макрофаги 1,2

- типы
- фактор торможения миграции 1,2
- функциональная характеристика

Малярия, иммунограмма 1,2

Маркеры поверхности клеток

Миелолейкоз хронический 1,2

Миелома, иммуноглобулины

Миелофиброз

Мононуклеоз, иммунограмма 1,2,3

Моноциты 1,2

- здоровых людей 1,2,3
- кинетика
- клиническая значимость 1,2,3
- методы анализа
- морфология
- функциональная характеристика

H

Нагрузочные тесты 1,2,3,4

- индекс нагрузки 1,2
- методы постановки

Нейтропения аутоиммунная

Нейтрофилы 1,2,3

- здоровых людей 1,2
- кинетика
- клиническая значимость
- методы анализа
- морфология
- функциональная (адгезивная и фагоцитарная) активность 1,2,3
 - здоровых людей 1,2
 - клиническая значимость

О

Ожоговая болезнь, иммунограмма
ОРЗ, иммунограмма 1,2,3,4,5,6
Остеомиелит острый, иммунограмма 1,2
Остеомиелит хронический, иммунограмма 1,2,3
Отравление пищевое, иммунограмма 1,2

П

Панкреатит хронический, иммунограмма
Пельгеровская аномалия, иммунограмма
Периодонтит острый, иммунограмма
Периодонтит хронический, иммунограмма 1,2
Периостит острый, иммунограмма
Перитонит, иммунограмма 1,2
Пельгеровская аномалия, иммунограмма
Пиодермия хроническая, иммунограмма
Плеврит гнойный, иммунограмма
Пневмония острая, иммунограмма 1,2,3,4
Пневмония хроническая, иммунограмма 1,2,3
Послеоперационный гнойник в кишечнике, иммунограмма 1,2
Продрома, иммунограмма

Р

Радиационное поражение
Радиоиммунологический анализ
Рассеянный склероз, иммунограмма
Рак, иммунограмма

- желудка 1,2
- кожи
- лимфоузла
- молочной железы
- пищевода
- прямой кишки
- щитовидной железы

Реконвалесценция, иммунограмма
Розеткообразование

- нагрузочные тесты

С

Саркома Капоши, иммунограмма
Сахарный диабет с воспалительным осложнением, иммунограмма 1,2
Сепсис, иммунограмма 1,2,3
Синдром Луи-Бара, иммунограмма
Системная красная волчанка, иммуноглобулины
Спаечная болезнь, иммунограмма
СПИД, иммунограмма 1,2,3

- лейкоциты
- лимфоциты
- соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры

СПИД+ саркома Капоши, иммунограмма
Стенозирующий ларинготрахеит острый, иммунограмма

Т

Тимус

Тиреотоксикоз, иммунограмма

Тонзиллит, иммунограмма 1,2,3,4

Трахеобронхит, иммунограмма

Туберкулез легких, иммунограмма

Ф

Фагоцитоз 1,2,3

- при воспалительном процессе

- методы анализа

- стадии 1,2

Физиологическая активность клеток 1,2

- анализ

Флегмона, иммунограмма

- бедра

- челюстно-лицевой области 1,2

- шеи

Функциональная активность клеток

Х

Хемотаксис 1,2

- стадии фагоцитоза

- факторы

Хирургические вмешательства, иммунограмма

Холера, плазматические клетки

Холецистит хронический, иммунограмма 1,2

Ц

Цитостатическая болезнь, иммунограмма

Э

Экологическая иммунология

- задачи

- принципы

Эозинофилы 1,2,

- здоровых людей 1,2

- кинетика

- клиническая значимость 1,2,3

--зря выздоровления

- методы анализа

- морфология

- функциональная характеристика

Эритроциты

Я

Язвенная болезнь желудка, иммунограмма 1,2

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, иммунограмма 1,2,3,4,5

00.2. Список сокращений

АГ -	Антиген
АТ -	Антитело
Б -	Базофилы
Бл-	Бласты
В -	В-лимфоциты
ВИЧ -	Вирус иммунодефицита человека
Д -	Дрожжевые клетки
ДИСГ -	Дефект иммунной системы генетический
Е-РОЛ -	Розеткообразующие лимфоциты, выявляемые в тесте спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Т-лимфоциты)
Е-РОН -	Розеткообразующие нейтрофилы , выявляемые в том же тесте
ИКК -	Иммунокомпетентные клетки
ИН -	Индекс нагрузки, определяемый как соотношение количеств розеткообразующих лимфоцитов и нейтрофилов в серии нагрузочных тестов (имеет сильную отрицательную корреляцию с сопряженностью компонентов иммунной системы)
Кон А -	Конканавалин А
Л -	Лимфоциты
Ле -	Лейкоциты
М -	Моноциты
Мб-	Миелобласты

Ми-	Миелоциты
МИФ -	Фактор торможения миграции лейкоцитов
Мм-	Метамиелоциты
М-РОЛ -	Розеткообразующие лимфоциты, определяемые в тесте опонтанного розеткообразования с эритроцитами мыши (В-лимфоциты)
МФС -	Мононуклеарно-фагоцитарная система
Н -	Нейтрофилы
НСТ -	Нитросиний тетразолий
0 -	Нулевые лимфоциты (лимфоциты, не выявляемые в тестах как Т и В- клетки)
П -	Палочкоядерные нейтрофилы
Плазм. -	Плазматические клетки
РО -	Розеткообразование
РОК -	Розеткообразующие клетки
РТМЛ -	Реакция торможения миграции лейкоцитов
С -	Сегментоядерные нейтрофилы
СКЛ -	Смешанная культура лимфоцитов
СПИД -	Синдром приобретенного иммунодефицита
Т -	Т-лимфоциты
Тс -	Т-лимфоциты- супрессоры
Тф.р. -	Теофиллин-резистентные клетки (устойчивые к инкубации с теофиллином)
Тф.ч. -	Теофиллин-чувствительные клетки (чувствительные к инкубации с теофиллином)
Тх -	Т-лимфоциты- хелперы
Тх/Тс -	Соотношение Т хелперов и Т супрессоров
Фа -	Фагоцитоз нейтрофильный (фаза адгезии), определяется как Е-РОН
ФГА -	Фитогемагглютинин
Фз -	Фагоцитоз нейтрофильный (фаза захвата), определяется в тесте фагоцитоза дрожжевых клеток
Э -	Эозинофилы
Ю -	Юные нейтрофилы
Fc-рецепторы -	Рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобуленов
HLA -	Система главного комплекса гистосовместимости человека (человеческий лейкоцитарный антиген)
Ig -	Иммуноглобулины (5 классов: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM)

00.3. ПРЕДИСЛОВИЕ

к электронному изданию книги

“Иммунология в клинической практике”.

Данная электронная книга посвящена вопросам интерпретации иммунограммы, дающей врачу ответ о функционировании системы защиты организма – иммунной системы. В книге разбираются вопросы, касающиеся практического определения иммунограммы и использования ее в клинической практике, а так же методы иммунотерапии при различных острых и хронических воспалительных заболеваниях.

Лечение заболеваний, связанных с генетическими и приобретенными поломками иммунной системы, в настоящем издании практически не разбирается (мы останавливаемся лишь на методах их диагностики), ибо врачи неспециализированных клиник и поликлиник, на которых рассчитано в основном данное издание книги, сталкиваются с ними крайне редко, а если и встречаются, должны отправлять таких больных в специализированные лечебные учреждения.

Первое издание этой книги под названием “Иммунограмма в клинической практике (введение в прикладную иммунологию)” вышло в издательстве “Наука” в серии “Наука

- практике". Это обусловило определенные особенности в построении представленного материала: основное внимание было уделено теоретическим основам прикладной иммунологии, подробному анализу процессов в организме, обуславливающих изменение показателей иммунограммы в динамике заболевания, обоснованию принципов трактовки иммунограммы, методологии ее определения. Приведенные примеры из практики лишь иллюстрировали те или иные положения.

Вместе с тем многие клиницисты-практики, ознакомившиеся с книгой, выразили пожелание уделить больше внимания описанию трактовки иммунограммы на конкретных примерах из практики, а также организации практической лабораторной постановки иммунограммы. В связи с этим книга была переработана. За счет сокращения теоретической части книги в нее введена практическая часть, состоящая из специальных клинических глав, в которых на конкретных примерах показаны особенности трактовки иммунограммы при различных заболеваниях; введены главы, посвященные иммунотерапии и практической организации внедрения иммунограммы в службу здравоохранения. В этом издании книги мы существенно расширили все, что касается приобретения добротных практических навыков интерпретации иммунограммы и проведения под ее контролем иммунотерапии на примерах самых разнообразных случаев из практики. Новая, практическая часть книги, в которой показаны возможности иммунограммы в различных областях клиники, написана совместно с известными учеными-клиницистами и врачами-практиками.

В книгу также введен раздел, посвященный организации службы иммунограммы в конкретных подразделениях здравоохранения. Мы надеемся, что он поможет клинико-лабораторной службе не только внедрить новые показатели анализа крови, но и повысить качество анализов.

Мы уверены, что в целом основной путь внедрения современной иммунологии в широкую клинико-диагностическую практику найден правильно и основные положения надежно отработаны. Вместе с тем при широком практическом использовании какие-то положения, возможно, окажутся недостаточно эффективными, и напротив, некоторые второстепенные, на наш сегодняшний взгляд, положения могут оказаться значительно более важными. Поэтому не вызывает сомнений, что книга должна будет дорабатываться. В связи с этим 1 раз в год книга будет переиздаваться. Все, кто приобрел эту книгу, смогут бесплатно обменять свой экземпляр книги на обновленный.

00.4. ПРЕДИСЛОВИЕ к книге "Иммунограмма в клинической практике".

В конце прошлого и начале нашего века П. Эрлих (1891), А.А. Максимов (1915), И.И. Мечников (1917) обосновали важность для клинических целей оценки состава клеточных элементов периферической крови - лейкограммы. Широкое использование лейкограммы в практической работе началось лишь в 30-е годы нашего века. Внедрению лейкограммы в клинику способствовал фундаментальный труд В. Шиллинга (1931). Основой практического успеха этой монографии явилось то, что ее автор отобрал самые информативные и простые из многочисленных критериев, предложенных к тому времени для анализа клеток крови различными исследователями, и четко сформулировал основные общие закономерности динамики показателей лейкограммы при различных патологиях человека.

Использование лейкограммы, по существу, впервые позволило врачам оценивать

иммунный статус человека, хотя многие иммунологи до сих пор считают, что оценка общего функционирования иммунной системы проводится в клинике лишь с 70-х годов. В лейкограмму входят все типы клеток, составляющих систему защиты организма: фагоцитирующие клетки моноциты и нейтрофилы; эозинофилы и базофилы, организующие очаг воспаления; лимфоциты разных типов, определяющие строгую специфичность иммунных реакций.

Оценка иммунного статуса человека на основе лейкограммы приносит большую пользу клиницисту, позволяя диагностировать и прогнозировать течение самых разнообразных заболеваний человека. Однако в последние десятилетия прогностическая значимость традиционного анализа крови снизилась. Это связано с тем, что в век антибиотикотерапии течение инфекции и воспалительных процессов резко изменилось, стало более “смазанным”. Поэтому анализ крови в том виде, в котором он был запущен в практику в 30-е годы, стал в значительной части случаев “молчать”, что привело к появлению в последних монографиях и учебниках описаний в основном диагностической значимости анализа крови и почти к полному отсутствию анализа прогностической значимости лейкограммы при воспалительном процессе. Книги, в которых рассматривается прогностическая значимость анализа крови, вышли несколько десятилетий назад и являются в настоящее время библиографической редкостью (например, монографии: Коган, Бобров, 1949; Яновский, 1957).

Во второй половине XX в. иммунологами были сделаны принципиально новые открытия, касающиеся гистогенеза иммунной системы. В популяции лимфоцитов были обнаружены разные субпопуляции с принципиально различающимися функциями в иммунных реакциях - Т- и В-лимфоциты, Т-хелперы и Т-супрессоры и др. Благодаря этому стало ясно, почему клиническая значимость лимфоцитов в лейкограмме была наименьшей по сравнению со значимостью лейкоцитов других типов.

Н. Винер (1965) в шутку говорил о феномене среднебольничной температуры: когда в палате у одного больного температура тела составляла 35,2°, у другого 38,6°, средняя температура больных была нормальной - 36,9°. С аналогичной ситуацией мы встретились и при определении суммарных лимфоцитов в анализе крови, поскольку разные типы лимфоцитов имеют разный гистогенез и динамику циркуляции в крови в процессе реакции иммунной системы на чужеродное. Все это указывает на то, что настало время расширить лейкограмму основными показателями, отражающими успехи иммунологии второй половины XX в. Это подтверждает и опыт использования такой расширенной лейкограммы (иммунограммы), накопленный нами в последние годы в клиниках разного профиля (Лебедев и др., 1989; Лебедев, Понякина и др., 1989а; Виноградова, Лебедев, 1989; и др.).

В настоящее время положение в клинической иммунологии напоминает состояние дел в гематологии начала века. Имеются сотни различных методов и их модификаций для определения клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы, и лишь небольшое их число годится для практики. Иммунологи увлечены поиском иммунодефицитов при самых разнообразных патологиях.

Даже в фундаментальных монографиях по клинической иммунологии (например, трехтомник “Клиническая иммунология” под ред. Л. Йегера (1986) имеется лишь перечень частных сдвигов иммунологических показателей при отдельных патологиях, не анализируются общие закономерности сдвигов показателей, характерные для разных фаз заболевания.

Настоящая книга ставит перед собой следующие задачи:

1. Дополнить лейкограмму (иммунограмму) новыми важнейшими показателями им-

мунокомпетентных клеток, считая главным минимизацию и отбирая при одинаковой информативности наиболее простые показатели.

2. Дать технологию определения иммунограммы, пригодную для использования в широкой сети поликлиник и стационаров.

3. Раскрыть основные общие закономерности изменения иммунограммы при широком круге патологий.

4. Описать физиологию и общие закономерности функционирования иммунокомпетентных клеток для обоснования динамики изменения всех показателей иммунограммы при различных заболеваниях.

Книга адресована прежде всего практическим врачам, поэтому ее основная цель - помощь им в реальной практической работе. Именно из этого мы исходили при построении книги: неоднократно рассматривали основные положения с разных позиций и в разном контексте, возвращались к обсуждению важнейших вопросов при изложении той или иной темы, включили многочисленные примеры из практики. Все это направлено на то, чтобы клиницист не только понял основы интерпретации иммунограммы, но и сумел применить на практике.

Книга состоит из отдельных глав, которые мы старались построить так, чтобы врач, прочитав любую из них, мог иметь целостное впечатление о разбираемом в главе вопросе, хотя, конечно, лишь полное ознакомление со всеми разделами книги может дать законченное представление о смысле изменений, наблюдаемых в иммунограмме, о ее возможностях и ограничениях.

00.5. ВВЕДЕНИЕ

Этот короткий раздел ставит своей задачей осветить главные принципы, которые легли в основу данной книги. Мы надеемся, что она послужит читателю вступлением ко всем другим частям книги, в которых каждый из разделов рассматривается более детально. Чтобы облегчить пользование книгой, мы приводим здесь ссылки на соответствующие главы книги.

В начале второй половины нашего столетия в иммунологии был сделан ряд фундаментальных открытий (лимфоцит как клетка, определяющая специфичность, Т- и В-системы иммунитета, толерантность), которые осветили работу иммунной системы принципиально поновому. Теоретикам-иммунологам удалось в считанные годы конкретизировать и детализировать эти новые базисные положения, что не только привело к серии новых блестящих открытий (гистогенеза Т- и В-лимфоцитов, роли тимуса, структуры иммуноглобулинов, системы гистосовместимости, медиаторов иммунного ответа - лимфокинов, рецепторов иммунокомпетентных клеток и др.), но и внесло большой вклад в практическую медицину (трансплантация органов и тканей и их типирование, получение и применение моноклональных антител, выделение в отдельные группы патологий ауто-иммунных заболеваний, врожденных и приобретенных иммунодефицитов). Однако до настоящего времени, во всяком случае в нашей стране, реальных сдвигов в практическом использовании этих открытий в клинике для общей оценки иммунного статуса человека не произошло, хотя доказано, что применение иммунограмм периферической крови принципиально улучшает возможности диагностики, прогнозирования течения и контроля эффективности лечения широкого круга заболеваний. Поэтому основная задача настоящей книги - помочь врачам в скорейшем внедрении в широкую практику здравоохранения иммунограммы периферической крови. При этом мы рассматриваем иммунограмму не как изолированное новое, что практикуется иммунологами в последнее время, а лишь как принципиальное дополнение и расширение лейкограммы (по сути - иммунограммы 30-х годов), широко используемой более полувека для оценки иммунного статуса.

Для того чтобы эффективно пользоваться иммунограммой, клиницисты должны знать те теоретические, в основном физиологические, основы иммунологии, которые могут объяснить с точки зрения сегодняшнего уровня знаний динамику сдвигов иммунокомпетентных клеток периферической крови человека на разных этапах иммунной реакции организма в норме и при патологии. Обсуждению теоретических основ иммунофизиологии посвящена гл. 1 книги.

В этой главе описаны основные типы иммунокомпетентных клеток, их гистогенез, кинетика образования и транспорта к очагу чужеродного, эффекторные функции. Показаны основные механизмы регуляции, обеспечивающие функционирование всех иммунных компонентов (и специфических, и неспецифических) как единого высокоспецифического целого. В данной главе мы пытались обосновать **ПЯТЬ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ**, которые, на наш взгляд, являются основополагающими для понимания сути сдвигов иммунограммы крови в процессе различных заболеваний человека.

1. Иммунная система (система защиты) - это система организма, которая контролирует постоянство клеточного и гуморального (биохимического) состава организма. т.е. уничтожению иммунной системой подлежит не только генетически чужеродное (Чужеродное - это все то, что генетически не запрограммировано в данном организме. К чужеродному относятся клетки (клетки другого организма, поврежденные клетки собственного организма, микробные клетки) и молекулы, к которым при введении их в организм образуются антитела.), но и генетически свое, которое становится старым, модифицируется, повреждается или денатурируется либо представляет клетки или белки начальных этапов эмбрионального развития организма. К компетенции иммунной системы относятся не только ситуации, связанные с внедрением в организм инфекта или развитием опухолей, но и уничтожение поврежденных клеток и де-

натурированных белков собственного организма, которые возникают в условиях нормального, физиологического функционирования организма и в резко увеличенных количествах - при травмах. При любом состоянии организма (как нормы, так и патологии) иммунная система постоянно работает, хотя и с разной степенью активности.

2. Иммунная система многокомпонентна, но работает как единое целое. Она включает в себя и многочисленные эволюционно древние, малоспецифические в своей основе компоненты, и эволюционно новые элементы, определяющие высокую специфичность иммунных реакций. Все эти компоненты работают в тесной взаимосвязи, и, что особенно важно, каждый неспецифический компонент за счет связей системы функционирует, по сути, как специфический.

Основной клеткой организма, определяющей работу иммунной системы (и производящей большинство иммунологически активных молекул), является лейкоцит во всем многообразии его популяций и субпопуляций.

Специфичность иммунной реакции определяется лимфоцитами и продуцируемыми ими специфическими иммуноглобулинами (антителами). Неспецифические функции уничтожения чужеродного выполняют клетки моноцитарного и гранулоцитарного рядов, а также неспецифические лимфоциты (и многочисленные гуморальные факторы, синтезируемые этими клетками).

Количественно неспецифические элементы защиты во много раз превосходят специфические. Специфические иммунные компоненты лишь в небольшой части сами осуществляют конечную эффекторную функцию. Основную часть работы по элиминации чужеродного осуществляют и организуют неспецифические компоненты, однако эту работу инициируют, направляют, активируют и контролируют специфические элементы системы. По выражению А. Райта (цит. по: Зильбер, 1948), на каждом этапе иммунной реакции неспецифика соединена со спецификой, т.е. опсонизирована, и работает с ней фактически как единое целое. Поэтому **оценивать функционирование иммунной системы можно лишь в комплексе всех ее основных компонентов, по ее конечной эффективности, т.е. по клиническому эффекту.**

3. Функционирование иммунной системы включает два процесса:

А. Новообразование иммунокомпетентных клеток и их гуморальных продуктов для распознавания и уничтожения чужеродного. Процесс новообразования всех иммунокомпетентных клеток происходит в основном в кроветворных органах. Образование лимфоцитов, несущих специфичность в отношении распознавания чужеродного, **происходит в ответ на появление этого чужеродного в организме каждый раз заново**, в основном в лимфоидных органах, регионарных к месту его вторжения. Образование неспецифических иммунокомпетентных клеток не идет в костном мозге постоянно и лишь изменяется по своей интенсивности в зависимости от активности борьбы иммунной системы с чужеродным.

Б. Эффекторной функцией иммунной системы является распознавание чужеродного (или дефектного своего) и его уничтожение. Происходят эти процессы преимущественно в локальном участке (очаге) внедрения или появления чужеродного. Иммунокомпетентные клетки поступают из места образования в местный очаг воспаления через кровоток. В свою очередь, из очага воспаления через лимфоток и кровоток в места образования иммунокомпетентных клеток поступают чужеродный антиген и различные медиаторы, регулирующие новообразование этих клеток. В кровоток выбрасывается также вся сумма регуляторных веществ (как стимуляторов, так и супрессоров) из воспалительного очага и из органов кроветворения, а также гормоны, которые влияют на процессы новообразования, функциональной активации и скорость миграции иммунокомпетентных клеток к очагу воспаления.

Таким образом, **кровь является транзитом иммунокомпетентных клеток, в котором проявляется суммарный эффект изменения активности иммунной системы в процессе борьбы с чужеродным.** Именно поэтому кровь с ее клеточными и гуморальными компонентами (к тому же легко получаемая для анализа) является незаменимым материалом для полу-

чения информации о принципиальной полноценности работы иммунной системы как целого и оценки эффективности борьбы организма с чужеродным при самых разнообразных заболеваниях человека. Вместе с тем необходимо помнить, что на состояние клеток крови влияет масса других причин, не имеющих прямого отношения к иммунной системе, очагу воспаления или органу образования этих клеток.

4. Основной целью функционирования иммунной системы является контроль над постоянством клеточной и гуморальной среды организма, уничтожение всего генетически чужеродного или дефектного своего. Поэтому представить иммунную систему в полностью нерабочем, неактивном состоянии невозможно даже у безмикробных животных. И все же работа иммунной системы у здорового человека, находящегося в оптимальных условиях, принципиально отличается от работы иммунной системы у больного при наличии в организме патологического очага с активно развивающимся инфектом. При патологии активность работы иммунной системы многократно возрастает, соотношения и связи между ее компонентами резко изменяются. Однако не вызывает сомнения, что в большинстве случаев такой активной работы иммунная система организма полноценна. При полноценной работе иммунной системы даже самые большие изменения ее параметров по сравнению с нормой здоровых будут характеризовать не патологические изменения в иммунной системе, а переход ее на новый, активный режим работы. И именно изменения этих показателей будут характеризовать стадию, тяжесть и характер течения патологического процесса.

Таким образом, любые сдвиги иммунограммы человека (как повышение, так и снижение ее показателей), имеющие место в острой фазе заболевания, в подавляющем большинстве случаев свидетельствуют о степени и характере активации полноценной иммунной системы в процессе борьбы с чужеродным, а не о дефицитах компонентов или дефектах функционирования системы.

5. Основным интегральным эффекторным механизмом работы иммунной системы человека является воспаление в локальных очагах органов, тканей, кровов. Воспалительная реакция проходит последовательный ряд этапов, в которых принимают участие многочисленные иммунные компоненты. Каждый из этих этапов имеет специфические особенности, определяемые в значительной степени миграцией из крови в определенном порядке и соотношении лейкоцитов разных типов и выбросом в кровотоки из очага воспаления в соответствии с каждым этапом и характером процесса медиаторов и токсических продуктов широкого спектра, влияющих как на пролиферативную активность клеток костного мозга, так и на активность циркулирующих клеток. Все это в сумме определяет сдвиги в клеточном составе лейкоцитов и их физиологической активности в периферической крови в процессе воспаления. Сдвиги эти имеют четкие закономерности, что является основой использования иммунограммы для оценки течения местного патологического процесса.

Все описанное выше касалось в основном течения воспалительного процесса при нормальной структуре и функционировании иммунной системы, что, впрочем, не исключает возможности развития временной недостаточности (из-за подавленности системы токсинами инфектов или лекарственными препаратами, истощения резервов и др.), которая после устранения вызвавших ее причин может спонтанно устраняться. Однако некоторые заболевания связаны с наличием патологических нарушений в самой иммунной системе, ее компонентах или звеньях. Эти дефекты четко проявляются в сдвигах иммунограммы (дефициты компонентов, появление клеточных элементов, связанных с лейкопролиферативными процессами и т.д.), снятой в спокойном состоянии организма. При таких нарушениях течение воспалительного процесса, конечно, изменится, что находит свое отражение в нехарактерных изменениях иммунограммы.

В книге выделено три типа функционирования иммунной системы, которым соответствуют три группы заболеваний:

I. Иммунная система функционирует нормально (подавляющее большинство заболеваний: инфекционные и воспалительные, в том числе хронические и рецидивирующие).

II. Иммунная система функционирует нормально, но на ряд определенных антигенов имеется извращенная реакция - усиление (аллергия, аутоиммунные заболевания) или ослабление (онкологические заболевания) реакции, т.е. поврежден специфический в отношении определенного антигена компонент иммунной реакции.

III. Имеются глубокие нарушения тех или иных компонентов или звеньев иммунной системы (врожденные и приобретенные иммунодефекты).

Для клинициста главное состоит в том, чтобы установить эффективность работы целостной иммунной системы, определяющей характер течения патологического процесса. Знание механики этого процесса важно лишь для выявления причин тех или иных сдвигов или нарушений (как вторичная информация). Поскольку книга призвана показать возможность оценки работы иммунной системы по сдвигам ее компонентов, находящихся в периферической крови, теоретическая и практическая ее части направлены преимущественно на изучение иммунных компонентов периферической крови.

Во второй главе части 1 книги на фоне краткого описания основных методов клинической иммунологии подробно освещены и максимально детализированы самые простые методы анализа иммунокомпетентных клеток, для осуществления которых разработана технология, пригодная для широкого практического использования. В комплексе этих методов - определение в периферической крови как показателей, уже используемых в клинике (содержания лейкоцитов и формулы основных популяций этих клеток), так и показателей, которые до настоящего времени использовались преимущественно в лабораториях медицинских научно-исследовательских учреждений (количество Т- и В-лимфоцитов, оценка субпопуляций Т-лимфоцитов, фагоцитарная и адгезивная активность нейтрофилов, характеристика физиологической активности клеток на основании нагрузочных тестов, содержание иммуноглобулинов). Анализируются трудности и возможные ошибки, которые могут встретиться при налаживании технологии постановки данного комплекса методов в лабораторных условиях медицинских учреждений. Помимо перечисленных показателей, имеется большое количество других иммунологических параметров, важное клиническое значение которых доказано в многочисленных научных исследованиях. Однако методы их определения пока сложны и трудоемки, что не дает возможности их широкого практического использования. Краткое описание большинства этих методов приводится в книге для того, чтобы работники лабораторий имели представление об имеющихся резервах расширения иммунограммы и исследованиях, которые могут проводиться в специализированных узкопрофильных клиниках, занимающихся патологией иммунной системы, отдельных ее органов и звеньев.

Для правильной оценки иммунограммы важно иметь четкое представление о норме, поэтому гл. 3 части 1 книги специально посвящена нормативам иммунологических показателей у здоровых людей, а в других главах постоянно обсуждаются вопросы нормы и патологии в теоретическом и клиническом аспектах. Во-первых, и это очевидно, важно знать уровни показателей, которые встречаются у здоровых людей, а также пределы их колебаний под влиянием биологических ритмов, экзогенных и эндогенных нагрузочных факторов и других причин. Во-вторых, необходимо определить понятие нормы в работе иммунной системы, для того чтобы иметь теоретическую основу для трактовки иммунограмм у пациентов. Здесь, как мы уже отмечали, важно четко представлять себе, что **нормальным является не только спокойное функционирование иммунной системы у здоровых людей, но и активная работа ее при большинстве заболеваний (если, конечно, они не связаны с особыми дефектами, которые могут быть в самой иммунной системе)**, хотя в обоих случаях, конечно, могут быть временные отклонения в работе системы от оптимума, которые обычно самопроиз-

вольно исчезают после устранения причины. Многокомпонентность и мультивариантность функционирования часто позволяют иммунной системе компенсировать возможные врожденные дефекты отдельных компонентов или звеньев и таким образом обеспечить полноценное выполнение ею своих функций в поддержании здоровья человека или эффективной борьбе с вторгшимся чужеродным. По-видимому, такие компенсированные состояния также правомерно считать генетическими вариантами нормы иммунной системы.

Понятие нормы иммунной системы не совпадает с понятием нормы организма в целом. Главным критерием последней является клиническое здоровье человека. Этот критерий довольно субъективен, поскольку клиническому здоровью человека соответствуют и периоды ремиссии хронических и рецидивирующих заболеваний. Вместе с тем имеется объективный критерий нормы - это связанность компонентов иммунной системы (напряженность системы). У здоровых людей, не имеющих никаких хронических заболеваний, связанность компонентов обычно минимальна (и резко возрастает при возникновении острого заболевания, в период активной работы системы), в то время как у больных хроническими и рецидивирующими заболеваниями в фазе клинического здоровья - ремиссии - связанность постоянно держится на очень высоком уровне (и не поднимается, а зачастую даже снижается при обострении заболевания). В настоящее время разработан простой критерий оценки величины связанности компонентов иммунной системы, который основан на использовании нагрузочных тестов. Этот критерий входит в иммунограмму.

Для успешного внедрения иммунограммы в повседневную деятельность клинических учреждений необходимо освоение клиницистами основных правил трактовки и закономерностей изменений иммунограммы, а также понимание возможностей и ограничений их информативности. Последнее особенно важно, поскольку сегодня перегрузка клинико-диагностических лабораторий связана со слишком большим количеством анализов, назначаемых клиницистом без достаточных к тому показаний, т.е. ненужных для клиники и лежащих бессмысленным грузом в истории болезни. Внедрение в клинико-диагностические лаборатории любых новых анализов без реального освоения их врачами приведет к резкой перегрузке лабораторий, что, в свою очередь, повлечет за собой резкое снижение качества анализов и последующую дискредитацию лабораторных методов в глазах клиницистов.

Вторая часть книги посвящена описанию и обсуждению основных закономерностей сдвигов в иммунограмме при патологиях, выявленных в результате многолетнего клинического опыта как нашего, так и других клиницистов-иммунологов, анализу возможностей и ограничений их интерпретации. В основе общих принципов анализа иммунограмм лежит базисное положение о том, что **сдвиги в иммунограмме в большинстве своем (за исключением истинных иммунодефицитов и лимфопролиферативных заболеваний) являются отражением нормальной реакции иммунной системы и всего организма на внедрение чужеродного, ее интенсивности и этапов развития.** Приводятся примеры использования иммунограммы в различных областях медицины при разнообразных патологиях, призванные проиллюстрировать и закрепить основные принципы анализа иммунограмм. Конечно, мы привели наиболее демонстративные случаи, четко подтверждающие те или иные положения использования иммунограмм. Спектр иммунограмм, получаемых повседневно в клинике, значительно шире и разнообразнее, чем все представленные здесь. Зачастую эти иммунограммы отличаются смазанностью критериев или необычным сочетанием значений параметров, что вполне закономерно, поскольку отражает многообразие реакции целостной системы защиты организма на воздействие внешней среды, переменное качественно и количественно. Именно поэтому клиницист не должен обольщаться тем, что он сразу же после прочтения данной книги автоматически станет высококвалифицированным специалистом по трактовке иммунограмм. Лишь большой практический опыт в клинике с анализом исследуемых случаев заболевания совместно с врачом-лаборантом позволит стать клиницисту истинно компетентным в данном вопросе.

Анализируемая в данной книге иммунограмма представляет собой лишь частичную оценку системы иммунитета. Следовательно, эта книга не является учебником или полной монографией по клинической иммунологии. Она преследует весьма узкую цель даже в отношении вопросов прикладной иммунологии: показать возможности анализа иммунокомпетентных клеток периферической крови для практической клинки. Для достижения этой цели в книге в определенном смысле абсолютизируется значение иммунограммы в клинике, хотя мы ясно понимаем, что любой лабораторный тест (так же, как и любой другой метод исследования - перкуссия, аускультация, определение пульса, кровяного давления, кардиограммы, температуры тела, рентгенограммы и т.д.) позволяет лишь получать дополнительные показатели, облегчающие работу клинициста по постановке диагноза или составлению прогноза течения заболевания у конкретного больного.

Предназначая данную книгу для врачей-клиницистов, мы надеемся, что она будет полезной также клиническим иммунологам-теоретикам как общего профиля, так и специализированных областей клинки. Эта польза будет состоять не только в осознании особенностей клинической иммунологии по сравнению с теоретической, но и в понимании необходимости возвращения теоретической иммунологии, вставшей на новый уровень знаний, от сугубо узкой направленности на специфичность иммунной системы к изучению иммунной системы с позиции ее целостности, включающей все компоненты защиты от чужеродного независимо от их специфичности.

Одним из важнейших положений настоящей книги является то, что иммунограмма даже при наличии самых резких сдвигов не может дать окончательного ответа при диагностике или прогнозировании течения заболевания без глубокого сопоставления ее с клинической картиной заболевания у данного больного. Поэтому мы настаиваем на обязательном совместном анализе иммунограммы врачом-лаборантом и врачом-клиницистом, ведущим больного (т.е. на восстановлении тех принципов, которые были обязательными для анализа картины крови до 40-х годов во всех отечественных клиниках). Огромная вариабельность силы процесса, связанная как с инфектом, так и с многообразием ответа живого организма, выражающаяся в многоплановости иммунограмм, их своеобразии в каждом конкретном случае, поразившими авторов этой книги, подробно изучивших более десятка тысяч иммунограмм, приводит к заключению о том, что для получения должного эффекта необходимо полагаться не на формальное заключение врача-лаборанта или компьютера, а на подробный анализ иммунограммы в совокупности с клиническим статусом пациента. Индивидуальность иммунограмм, сравнимая лишь с индивидуальностью течения заболевания у каждого пациента, заставила существенно пересмотреть позиции иммунологов, суть которых заключается в тайной надежде найти новый, самый информативный иммунологический метод, составить универсальную прогностическую таблицу, получить новый иммуномодулятор, обладающий точечным действием, составить компьютерную программу, позволяющую однозначно поставить любой диагноз и рекомендовать врачу комплекс лечебных мероприятий, т.е. найти универсальный способ диагностики, прогнозирования или лечения заболевания, исключая творческую работу клинициста с каждым отдельным пациентом. К сожалению, подобные надежды заканчиваются, как правило, разочарованиями. Залогом успеха может стать индивидуальная творческая работа врача с каждым больным, основанная не только на фактах и знаниях, но и на интуиции и прозрениях!

Все эти положения, так же как и положение о необходимости для реального суждения о патологическом процессе целостной оценки всей системы защиты организма, а не одной ее части (например, специфического звена), быть может даже очень важной, возможно, будут встречены теоретиками-иммунологами, в том числе клиническими, неоднозначно. Однако, признав то, что иммунные процессы в целостном организме резко отличаются от процессов, исследуемых в пробирке, теоретики-иммунологи должны будут признать в определенной степени и ценность системного подхода, что, по сути, является основной идеей данной книги.

Все основные положения нашей книги не являются чем-то совершенно новым, неизвестным. Они были в своей основе определены еще классиками иммунологии И. И. Мечниковым и М.-Ф. Бернетом, их поддерживали общие патологи и иммунологи И.В.

Давыдовский, В.И. Иоффе, Л.А. Зильбер, Н.Ф. Гамалея и другие, они развиты и конкретизированы сегодня с учетом открытий в иммунологии последних 25 лет и общих принципов системного подхода. Именно они необходимы для внедрения иммунограммы в реальную клинику. Увлечение одной лишь специфичностью было в последнее десятилетие заимствовано рядом наших ведущих иммунологов у блестящих зарубежных теоретиков-иммунологов, которые разработали и расширили понимание гистогенеза и молекулярных основ иммунных реакций, что чрезвычайно важно для эффективной разработки узких теоретических проблем, но не смогли охватить общесистемное понимание работы целостной системы защиты организма.

Данная книга является первым опытом подобного осмысления клинической иммунологии, и поэтому в ней, возможно, присутствуют спорные выводы. Однако мы абсолютно уверены в том, что в целом основной путь внедрения современной иммунологии в широкую клинко-диагностическую практику найден правильно и основные положения надежно отработаны.

Часть I Теория и методология прикладной иммунологии

1.0. Глава 1 ИММУННАЯ СИСТЕМА ОРГАНИЗМА И ЕЕ КЛЕТочНАЯ ОСНОВА

1.1. ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ПОНЯТИЯ

1.1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Иммунную систему организма наиболее полно можно охарактеризовать как систему, контролирующую качественное постоянство генетически преддетерминированного клеточного и гуморального состава организма.

Иммунная система обеспечивает:

а) защиту организма от внедрения чужеродных клеток и от возникших в организме модифицированных клеток (например, злокачественных);

б) уничтожение старых, дефектных и поврежденных собственных клеток, а также клеточных элементов, не характерных для данной фазы развития организма;

в) нейтрализацию с последующей элиминацией всех генетически чужеродных для данного организма высокомолекулярных веществ биологического происхождения (белков, полисахаридов, липополисахаридов и т.д.).

По мере развития иммунологии как науки учеными постепенно осознавалась вся широта и универсальность работы системы защиты организма, что находило свое отражение в формулировках определения иммунной системы. Во времена Л. Пастера иммунную систему определяли лишь как систему защиты организма от инфекций. Далее И.И. Мечников (1951) показал, что иммунная система выполняет более широкие функции, поскольку осуществляет макрофагальную элиминацию поврежденных старых или детерминированных для другого этапа развития организма собственных клеток. Дальнейшее развитие иммунологии, связанное с появлением работ по специфичности иммунных реакций и с открытием антител (начатых Э. Берингом, Л. Эрлихом и др.), оттеснило рассмотрение задач иммунной системы, связанных с элиминацией собственных тканей организма, из общепризнанного круга изучаемых функций иммунной системы, поскольку объяснить отторжение своего (генетически нечужеродного) в норме с общепринятыми позиций специфической регуляции иммунитета было трудно (Гамалея, 1928; Зильбер, 1948).

Следующий этап развития представлений об иммунной системе связан с именем М.-Ф. Бернета, который, в частности, сформулировал понятие толерантности, суть которого состоит в том, что иммунная система имеет запрет на уничтожение клеток и тканей своего собственного организма, хотя они и обладают антигенными свойствами. Таким образом, иммунная система контролирует постоянство генетического состава внутренней среды организма. Сейчас хорошо известно, что толерантность проявляется преимущественно в отношении поверхностных структур клеток (именно на поверхности клеток выявляются и HLA-антигены). В процессе развития организма толерантность в отношении антигенов, характерных для определенных фаз развития организма, изменяется. Например, в отношении антигенов, исчезнувших из организма к определенному периоду времени, толерантность отсутствует как на эмбриональный специфический раковый антиген (Абелев, 1974)].

Понимание клиницистом основ работы иммунной системы в указанном широком спектре направлений ее функционирования (по сути, сохранение постоянства внутренней среды организма путем уничтожения не только всего генетически чужеродного, но и поврежденного или старого своего) дает ему теоретическую основу для осознания механизмов реакций иммуно-компетентных клеток, наблюдаемых в клинике в условиях различных септических воспалительных процессов, при новообразованиях, а также при травмах, операциях, родах, когда имеет место массивное разрушение собственных тканей и клеток организма. В настоящее время в практической медицине система защиты организма традиционно оценивается преимущественно по неспецифическим клеточным компонентам иммунной системы - популяционному и субпопуляционному составу лейкоцитов периферической крови.

1.1.2. КОМПОНЕНТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В широком смысле в число компонентов иммунной системы необходимо включить все клетки и гуморальные факторы (молекулы), принимающие участие в защите организма от чужеродного или недоброкачественного (старого, дефектного, поврежденного) своего.

К основным клеточным иммунным компонентам относятся все лейкоциты крови - иммунокомпетентные клетки (ИКК).

Участие в иммунной защите принимают также клетки кожного и слизистого покровов, создающие механический барьер на пути чужеродного и вырабатывающие иммунологически активные вещества (например, секреторный компонент IgA), клетки различных органов, которые синтезируют разнообразные иммунологически активные вещества (например, клетки сальных желез, вырабатывающие жирные кислоты; слюнных желез, синтезирующие муцин, лизоцим и др.; слезных желез, вырабатывающие лизоцим, и т.д.).

К гуморальным иммунным компонентам относят самые разнообразные иммунологически активные молекулы, от простейших до весьма сложных, которые вырабатыва-

ются иммунокомпетентными и другими клетками и участвуют в защите организма от чужеродного или дефектного своего. Среди них особо выделяют вещества белковой природы - иммуноглобулины, систему компонентов комплемента, ферменты - лизоцим и лактопероксидазу, интерферон, острофазные белки (С-реактивный белок и др.) и некоторые другие. К гуморальным иммунным компонентам относятся также ингибиторы ферментов организма, которые подавляют ферментативную активность бактерий, ингибиторы вирусов, многочисленные низкомолекулярные вещества, являющиеся медиаторами иммунных реакций (гистамин, серотонин, простагландин и др.), регуляторные факторы, выделяемые иммунокомпетентными клетками, вещества, обладающие бактерицидным действием (молочная кислота, ненасыщенные жирные кислоты и др.), муцин, лактоферрин и т.д. Огромное значение для эффективной защиты организма имеют насыщенность тканей кислородом, рН среды, наличие Ca^{++} , Mg^{++} и других ионов, микроэлементы, витамины и т.д.

Перед тем как кратко остановиться на основных иммунных компонентах, подчеркнем, что все они работают в тесной связи с многочисленными клеточными элементами и гуморальными факторами (продуктами метаболизма клеток), не принимающими непосредственного участия в иммунных реакциях.

Кроме защитной, иммунные компоненты могут выполнять в организме другие функции (к примеру, имеются данные о том, что лимфоциты принимают участие в кишечном пищеварении за счет содержащейся в них липазы, участвуют в образовании белков плазмы крови, осуществляют транспорт ДНК к тканям).

Таким образом, иммунная система не имеет четких границ в смысле задействованных в ней компонентов, это прежде всего функциональная система, которая может для выполнения главной цели - защиты организма - привлекать в определенных пределах очень многие компоненты различных систем организма.

1.1.2.1. ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ

Основными иммунокомпетентными клетками (ИКК) являются лейкоциты во всем многообразии их популяций и субпопуляций. Определяя столь широко понятие иммунокомпетентных клеток, мы сознательно не отдаем предпочтения тем клеткам, которые в широкой иммунологической литературе трактуются как главные ИКК - лимфоцитам.

Исторически, начиная с Э. Беринга и И. И. Мечникова, было установлено, что эффективное функционирование иммунной системы обеспечивается тесным единством специфических (тогда - антител) и неспецифических (тогда - фагоцитов) факторов системной защиты. В дальнейшем эти исследования расширялись и затем были воплощены в открытие ретикулоэндотелиальной системы как комплексной клеточной системы, ответственной за защиту организма - иммунитет. Именно в этом направлении развивались до 40-х годов все школы иммунологов, в том числе отечественных - А.А. Максимова, Н.Н. Аничкова, А.А. Богомольца, Л.А. Зильбера, В.И. Иоффе, Н.Ф. Гамалеи, П.Ф. Здродовского и других. Практическим результатом этого было внедрение в клинику лейкограммы периферической крови, показывающей соотношение клеток разных популяций. Многое дало и исследование специфических иммунных реакций организма, но не с позиций их уникальности, а как части всей системы иммунитета: сегодня в медицинской практике широко используются серологические методы, позволяющие определять специфические антитела к различным антигенам.

На следующем этапе развития иммунологии, в 50-70-е годы, увлечение ученых исследованиями специфичности иммунных реакций оторвало их от общих системных представлений и выдвинуло на первый план специфическое в иммунной системе и лимфоцит как носитель этого специфического. Практическим результатом этого было открытие и определение отличительных особенностей аутоиммунных заболеваний, врожденных и приобретенных иммунодефектов, что, в свою очередь, позволило разработать новые подходы к диагностике и лечению этих заболеваний. Именно на этом этапе возникли понятия "ИКК" и "иммунный статус организма", однако в соответствии с преобладавшим тогда направлением развития иммунологии им придавалось односто-

роннее значение, в котором решающая роль отводилась лимфоциту и продуктам его жизнедеятельности - иммуноглобулинам.

Однако в последнее десятилетие такое одностороннее увлечение спецификой стало тормозом не только в дальнейшем осознании законов функционирования иммунной системы как целого, но и в практической деятельности клинического иммунолога. Поэтому появились попытки изменить существующее положение предпочтения специфического, "лимфоцитарного" иммунитета и рассматривать иммунную систему с позиции неразрывной целостности специфического и неспецифического (Алмазов и др., 1979; Купер, 1980; Петров, Лебедев, 1981; Лебедев, Понякина, 1986). По-видимому, именно такое интегральное развитие иммунологии, состоящее в объединении на новом уровне знаний, полученных на предшествующих этапах, о специфическом и неспецифическом звеньях иммунной системы, должно привести к новым достижениям не только в теоретической, но и в практической клинической иммунологии.

В соответствии с этим, оценка иммунной системы с позиции системности, целостности функционирования ее компонентов заставляет акцентировать внимание не на отдельном ее звене (например, специфическом), а на коллективном эффекте всех ее компонентов. Отсюда следует, что в понятие ИКК необходимо включить все лейкоциты, не выделяя лимфоциты в качестве главных. Далее нужно признать, что оценка иммунного статуса организма включает как первый необходимый этап определение лейкограммы (по сути, иммунограммы), которая используется в практике с 30-х годов. Современная иммунология внесла большой вклад в оценку иммунного статуса, существенно расширив лейкограмму за счет введения в нее показателей субпопуляционного состава клеток, и сейчас встала задача практического осуществления синтеза старых и новых показателей иммунограммы.

Зрелые лейкоциты объединяют пять основных типов, или популяций, клеток: лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы и базофилы.

Клетки этих типов имеют принципиальные морфологические и цитохимические отличия, связанные с различием функций, выполняемых ими в системе защиты, что позволяет идентифицировать их на основе простых методов окраски анилиновыми красителями. Однако, как выяснилось за последние три десятилетия, клетки, находящиеся в пределах одной популяции, различаются по своей физиологической активности и субпопуляционному составу. Например, популяция морфологически однотипных лимфоцитов на самом деле является смесью клеток нескольких субпопуляций (Т-, В- и нулевых лимфоцитов), различающихся по гистогенезу и имеющих принципиально различные иммунные функции. Каждая субпопуляция, в свою очередь, представлена клетками, которые осуществляют частично или принципиально различающиеся функции (Т-хелперы и Т-супрессоры, В-хелперы и В-супрессоры, цитотоксические и естественные киллеры и т.д.). Идентификация субпопуляций возможна лишь на основе определения физиологической активности или поверхностного антигенного либо рецепторного состава этих клеток, т.е. иммунологических реакций.

1.1.2.2. ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ

Важнейшим компонентом иммунной системы является фракция растворимых сывороточных белков гамма-глобулинов, выполняющих функцию антител, специфических к определенным антигенам (т.е. гуморальных носителей специфичности), которые продуцируются плазматическими клетками. На основании различий в молекулярной массе, химических свойствах и биологической функции выделяют пять классов иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgE и IgD.

В основе строения всех иммуноглобулинов лежит квазисимметричный димер, состоящий из двух одинаковых легких и двух одинаковых тяжелых цепей, связанных ковалентными дисульфидными связями. В иммуноглобулинах всех классов обнаруживают два типа легких цепей (K и λ). Для каждого класса иммуноглобулинов характерны тяжелые цепи, обозначаемые соответствующими буквами греческого алфавита (γ , μ , α , δ , ϵ), придающие иммуноглобулинам данного класса определенные биохимические и функциональные особенности. Иммуноглобулины классов А и М встречаются в виде полимеров, они имеют дополнительную J-цепь. В настоящее время расшифрована аминокислотная последовательность иммуноглобулинов, определена их пространственная структура (образование петель за счет дисульфидных связей внутри цепей).

В молекуле IgG содержится 1320 аминокислот, причем обе тяжелые цепи содержат по 446 аминокислот, обе легкие - по 214. У IgM тяжелые цепи содержат по 576 аминокислот; к тяжелым

цепям молекулы присоединены олигосахаридные фрагменты (подробнее см.: Мецлер., 1980). Разные участки цепей иммуноглобулинов неравноценны. Участок всех цепей, находящийся у N-концов, имеет аминокислотные последовательности, сильно различающиеся для разных антител (их называют вариабельными). Дальше идет константный участок цепей, практически постоянный для разных антител.

Цельная молекула иммуноглобулина (или его мономера, как в случаях А и М) состоит из трех фрагментов: двух Fab-фрагментов, каждый из которых включает вариабельный участок тяжелой цепи и связанную с ним легкую цепь (на концах Fab-фрагментов находятся гипервариабельные участки, формирующие активные центры связывания антигенов), и одного Fc-фрагмента, состоящего из двух константных участков тяжелых цепей. Такая структура обуславливает особенности функционирования иммуноглобулинов. Активные участки Fab-фрагментов специфически связывают антигены, причем, поскольку их два, одно антитело может связываться с двумя антигенами (двухвалентность антител). Fc-фрагмент обеспечивает соединение иммуноглобулинов с поверхностью различных клеток (в частности, лейкоцитов), имеющих к нему соответствующие рецепторы, и комплементом.

Иммуноглобулины класса G составляют около 75% всех иммуноглобулинов сыворотки крови человека. Молекулярная масса IgG минимальна - 150000 дальтон, что обеспечивает ему возможность проникновения через плаценту от матери к плоду. Молекулы IgG - наиболее долгоживущие из всех (период полураспада IgG в организме составляет 23 сут).

У человека находят IgG четырех субклассов: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, различающиеся по аминокислотному составу тяжелых цепей (соответственно γ_1 , γ_2 , γ_3 , γ_4). IgG - главный опсонизирующий иммуноглобулин для нейтрофилов и моноцитов. Fc-рецепторы этих клеток присоединяют в первую очередь IgG1, в меньшей степени - IgG3. IgG1, IgG2 и IgG3 осуществляют активацию комплемента по классическому пути, что обуславливает их важнейшую роль в образовании иммунных комплексов антиген-антитело и нейтрализацию токсинов. IgG3 и IgG4 участвуют в инициации аллергических реакций немедленного типа, присоединяясь, так же как IgE, к тучным клеткам, базофилам и эозинофилам.

IgM - эволюционно самый старый класс иммуноглобулинов. Содержание его в сыворотке крови составляет 5-10% от общего количества иммуноглобулинов. IgM синтезируется при первичном иммунном ответе: в начале ответа появляются антитела класса IgM, и лишь через 5 сут. начинается синтез антител класса IgG. Молекулярная масса сывороточного IgM 900000 дальтон. Это объясняется наличием его в сыворотке в виде пентамера, состоящего из 5 субъединиц мономерного IgM, расположенных радиально с Fc-фрагментами в центре и соединенных J-цепью. Период полураспада IgM 5 сут.

Молекулы IgM в виде мономеров присутствуют на поверхности зрелых B-клеток. IgM способен к активации комплемента, в связи с чем служит посредником в цитотоксических реакциях. IgM имеет большое значение в возникновении и поддержании аутоиммунных заболеваний.

IgA, составляющий 10-15 % от всех иммуноглобулинов сыворотки крови, является обычно преобладающим иммуноглобулином секретов (слизистых выделений дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, слюны, слез, молозива и молока). Секреторный IgA находится в виде димера, состоящего из двух молекул IgA, соединяющей их J-цепи и полипептида, называемого секреторным компонентом. Секреторный компонент закрывает Fc-концевые участки димера, что резко повышает резистентность секреторного IgA к протеолитическим ферментам слюны, желудочно-кишечного и других секретов. Молекулярная масса IgA около 400000 дальтон. У людей существуют два субкласса IgA, определяемые двумя типами тяжелых цепей.

Время жизни IgA в крови человека существенно ниже, чем IgG (период полураспада составляет около 6 сут), при этом уровень его образования в организме несколько ниже уровня образования IgG, но существенно выше, чем Ig E, M и D.

Синтез и функционирование секреторного IgA особенно интересны. Секреторный компонент образуется в эпителиальных клетках и выходит на их поверхность, где присутствует в качестве рецептора. IgA, выходя из кровотока через капиллярные петли и проникая через эпителиальный слой, соединяется с секреторным компонентом. Образовавшийся секреторный IgA остается на поверхности эпителиальной клетки или сползает в слой слизи над эпителием. Здесь он осуществляет свою основную эффекторную функцию, состоящую в агрегации микробов и сорбции этих агрегатов на поверхности эпителиальных клеток с одновременным угнетением размножения микробов, чему способствует лизоцим и в меньшей степени комплемент. В процессе слущивания эпителия агрегаты микроорганизмов сбрасываются в просвет, откуда удаляются. В то же время к собственной микрофлоре имеется толерантность и она размножается в этом слое, поскольку антител к ней не образуется.

Новорожденным в первые дни жизни секреторный IgA поступает с молозивом матери, защищая их бронхолегочный и желудочно-кишечный тракты до тех пор, пока не сформируются собственный механизм образования секреторного IgA и собственная микрофлора. Следует заметить, что секреторный компонент активно образуется в эпителии новорожденных и находится на

поверхности эпителиальных клеток в качестве рецептора. Секреторный компонент делает IgA высокорезистентным к перевариванию протео-олиголитическими ферментами, в связи с чем он может функционировать на разнообразных слизистых поверхностях, богатых этими ферментами. Вместе с тем в слюне и толстом кишечнике обнаружены особые протеолитические ферменты, способные активно разрушать секреторный IgA. По-видимому, разрушение молекул секреторного IgA, выполнивших свою функцию или ушедших с поверхности слизистой оболочки, целесообразно для организма. То есть важными являются не только процессы синтеза секреторного IgA, но и процессы его распада.

IgE является минорным классом иммуноглобулинов: его содержание составляет всего около 0,2 % от всех сывороточных иммуноглобулинов. Молекулярная масса IgE около 200000 дальтон. IgE накапливается преимущественно в тканях слизистых и кожных оболочек, где сорбируется за счет Fc-рецепторов на поверхности тучных клеток, базофилов и эозинофилов. В результате присоединения специфического антигена происходит дегрануляция этих клеток и выброс биологически активных веществ. Период полураспада IgE составляет 2,5 сут

IgD также представляет минорный класс иммуноглобулинов. Его молекулярная масса, как и у IgG, 180000. Отличается он от IgG только в тонких деталях структуры молекулы. Период его полураспада в организме 3 сут. О гуморальных эффекторных функциях этого иммуноглобулина известно мало. Наряду с IgM, IgD является поверхностным иммуноглобулином зрелых В-клеток.

Подробнее об иммуноглобулинах см.: Иммунология, 1987; Стефани, Вельтищев, 1977.

Среди неспецифических гуморальных факторов иммунитета особое место занимает **комплемент** - термолabileльная система 11 белков сыворотки, составляющих 9 ведущих компонентов комплемента.

Большое число этих компонентов синтезируется в макрофагах. Стимулом для каскадной активации комплемента являются иммуноглобулины (антитела) в комплексе с антигеном. Имеется два пути активации комплемента: быстрый - классический и более медленный - альтернативный. Основной, классический путь запускается всегда комплексом антиген-антитело, т.е. является полностью специфическим для данного антигенного стимула. Активация начинается в результате присоединения комплекса АГ-АТ к белкам С1-компонента комплемента с образованием фермента С1-эстеразы. Далее активация идет в последовательности С4-С2-С3-С5-С6-С7-С8-С9.

Меньшая часть комплемента в организме запускается по альтернативному пути антигенными продуктами и агрегированными иммуноглобулинами, которые реагируют с пропердином, активирующим факторы D (аналог С1) и В (аналог С2), включающие в реакцию, в свою очередь, С3-компонент комплемента. Остальные этапы аналогичны классическому пути активации комплемента. Таким образом, этот путь активации также контролируется специфическими антителами, но может идти и без них. Необходимо заметить, что в особых условиях пробирочных опытов активация комплемента может осуществляться самыми разнообразными продуктами биохимической цепи метаболизма организма, в том числе фибринолитической, калликреин-кининовой, свертывающей системой, С-реактивным белком и т.д.

По-видимому, неспецифический путь активации комплемента важен при уничтожении фагоцитами стареющих или поврежденных клеток организма, когда атака начинается с неспецифической сорбции иммуноглобулинов и комплемента на поврежденной клеточной мембране.

Активированная система комплемента представляет собой комплекс со свойствами протеаз, эстераз и других ферментов. Этот ферментный комплекс может активно включаться в свертывающую систему крови, он определяет разрушение белков и других непереваренных продуктов питания, в том числе с антигенными свойствами. Но наиболее важной функцией комплемента является усиление иммунных реакций организма. В комплексе с антителами комплемент может связываться с антигеном, он может убивать и лизировать клетки и, что особенно важно, активировать фактически все виды ИКК, усиливать их хемотаксис к очагу воспаления и уничтожение ими чужеродных клеток. Как активация собственной системы, так и проявление эффекторных функций возможны без участия не только специфических антител, но и общих иммуноглобулинов, однако при участии специфических антител процесс идет значительно интенсивнее, он имеет специфическую окраску своего действия. В реальных условиях организма человека специфический путь активации и эффекторного действия комплемента является преобладающим.

Подробнее о комплементе см. в кн. „Клиническая иммунология“, 1986.

Среди факторов неспецифической резистентности важная роль принадлежит **пропердину** - белку с молекулярной массой 230000, который, как полагают, является нормальным антителом. Важнейшая роль пропердина состоит в активации комплемента по альтернативному пути. В комплексе с другими гуморальными факторами пропердин обладает бактерицидной, гемолитической, вируснейтрализующей активностью.

Лизоцим представляет собой термостабильный фермент с молекулярной массой 14600. Он содержится в слезах, слизи носа, слюне, сыворотке крови. Продуцируется макрофагами и клетками эпителия крипт слизистых оболочек (клетками Панета). Обладает бактерицидной активностью в отношении грамположительных бактерий (стафилококков, стрептококков) и в меньшей степени в отношении грамотрицательных бактерий. Взаимодействуя с антителами и комплементом, лизоцим может вызывать лизис бактерий, устойчивых к другим воздействиям.

Цитокины - это полипептидные молекулы, синтезируемые иммунокомпетентными и другими клетками организма, в основном активированными. Часто их делят на лимфокины и монокины, но это деление условно, поскольку большинство из них продуцируется и воспринимается одновременно клетками нескольких типов, а не только лимфоцитарного или моноцитарного ряда. Цитокины имеют важное значение в регуляции иммунных процессов, с их помощью клетки "переговариваются" друг с другом. Поэтому их часто называют медиаторами иммунных реакций, или коммуникативными соединениями. К ним относятся интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующий и другие факторы.

Интерлейкинами с присвоением порядковых номеров принято называть те цитокины, у которых расшифрована аминокислотная последовательность - сейчас их уже более десятка (ИЛ 1, ИЛ 2, ИЛ 3 и т.д.). Остальные цитокины пока сохраняют тривиальные названия, обычно соответствующие их биологическим свойствам. Наиболее изучены ИЛ 1 и ИЛ 2. ИЛ 1 (лимфоцитаактивирующий фактор, эндогенный пироген) продуцируется активированными макрофагами, а кроме того - В-лимфоцитами, большими гранулярными лимфоцитами, эпителиальными клетками, кератиноцитами и др. Играют важную роль в воспалении, активируют иммунокомпетентные клетки. ИЛ 2 синтезируется в основном Т-лимфоцитами, активированными ИЛ 1, участвует в воспалительных реакциях.

Интерфероны - это группа термостабильных белков с молекулярной массой около 100000 обладающих в основном неспецифической противовирусной активностью. Продуцируются лейкоцитами, активированными вирусами, бактериями или веществами (полисахаридами, белками и др.), называемыми интерферогенами. Интерферон принимает участие в регуляции иммунного ответа.

С-реактивный белок и другие **белки острой фазы** появляются в крови при острых воспалительных заболеваниях разнообразной этиологии. С-реактивный белок имеет молекулярную массу около 120000 и включает 5-6 полипептидных субъединиц. Он усиливает подвижность лейкоцитов, связывается с Т-лимфоцитами, влияя на их функциональную активность, способен инициировать реакции преципитации, агглютинации, фагоцитоза, связывания комплемента

Подробнее о неспецифических гуморальных факторах, участвующих в иммунологических реакциях см.: (Михайлова, Михеева, 1974; Сохин, 1984).

1.1.3. МЕСТО ОБРАЗОВАНИЯ И ТРАНСПОРТ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК

ИКК можно обнаружить практически во всех участках организма, однако сконцентрированы они преимущественно в местах своего образования - кроветворных, первичных и вторичных лимфоидных органах. Они постоянно рециркулируют между этими органами в кровотоке и лимфотоке или транспортируются к месту внедрения чужеродного. В дальнейшем будет описана динамика образования ИКК в ответ на антигенный стимул (внедрение в организм чужеродного) и динамика транспорта в кровотоке этих клеток. Здесь же мы остановимся на основных кроветворных и лимфоидных органах в свете образования в них ИКК.

Первичным местом образования всех ИКК является орган кроветворения - костный мозг, в очагах кроветворения которого образуются и проходят полный цикл дифференцировки моноциты и все гранулоциты (а также эритроциты и тромбоциты), в них начинается дифференцировка лимфоцитов.

Лейкоциты всех типов происходят от единой костномозговой полипотентной стволовой кроветворной клетки, популяция которой является самоподдерживающейся. Направление дифференцировки стволовых клеток определяется специфическим микроокружением их в очагах костномозгового кроветворения и продукцией специфических индукторов дифференцировки (Фриденштейн, Лурия, 1980). Разные очаги костномозгового кроветворения имеют строго одинаковый качественный состав и объем всех пулов стволовых клеток (начиная с полипотентной стволовой клетки и кончая более дифференцированными стволовыми клетками разных типов) благодаря их постоянной рециркуляции между этими очагами через кровотоки. Объем пулов стволовых клеток крайне мал (1-4 стволовые клетки на 10^6 клеток костного мозга), а рециркулирует, как полагают, лишь 0,1 % из них. Поэтому количество этих клеток в кровотоке ничтожно мало и обнаружить их прямыми методами (например, в мазке) практически невозможно.

Если В-лимфоциты весь цикл дифференцировки до зрелых В-клеток проходят в костном мозге, то Т-лимфоциты на стадии пре-Т-лимфоцитов мигрируют из него по кровотоку в первичный лимфоидный орган - тимус, в котором заканчивается их дифференцировка с образованием всех клеточных форм зрелых Т-клеток.

По-видимому, при дифференцировке Т-клеток в тимусе и В-лимфоцитов в костном мозге происходит не только антигенезависимая стадия их созревания, но и осуществляется элиминация большинства клонов лимфоцитов, имеющих детерминанты к антигенам собственного организма, в результате контакта со стромальными и макрофагальными элементами, экспрессирующими эти антигены на своей поверхности. Таким способом контролируется основной механизм толерантности к клеточным антигенам своего организма. Вторая ступень образования толерантности к собственным антигенам осуществляется во вторичных лимфоидных органах путем подавления клонов лимфоцитов, специфичных к антигенам организма, за счет подачи избыточного количества этих антигенов, пролиферации клеток под их воздействием и усиленной работы клеток-супрессоров.

После созревания ИКК выходят в кровотоки, по которому моноциты и гранулоциты мигрируют в ткани, а лимфоциты направляются во вторичные лимфоидные органы, где происходит антигенезависимая фаза их дифференцировки.

Гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) после созревания в костном мозге несут только эффекторную функцию, после однократного выполнения которой гибнут. Моноциты после созревания в костном мозге оседают в тканях, где образовавшиеся из них тканевые макрофаги также выполняют преимущественно эффекторную функцию, но в процессе более длительного периода жизнедеятельности многократно; кроме того, при определенных условиях они способны к размножению. В отличие от всех этих клеток лимфоциты после созревания их в костном мозге (В-клетки) или тимусе (Т-клетки) поступают во вторичные лимфоидные органы, где основной их функцией является размножение в ответ на антигенный стимул с появлением специфических эффекторных клеток и клеток памяти.

Вторичные лимфоидные органы разбросаны по всему организму; их регионарное расположение связано с обслуживанием всех органов, тканей и участков поверхности организма. К вторичным лимфоидным органам относятся селезенка, лимфатические узлы, органные скопления лимфоидной ткани у слизистых оболочек - аппендикс, пейеровы бляшки, миндалины и другие образования глоточного лимфоидного кольца, солитарные лимфоидные фолликулы стенок кишечника и влагалища, а также диффузные скопления лимфоидных клеток в субэпителиальных пространствах всех слизистых оболочек организма и новообразованные очаги лимфоидной ткани в грануляционной ткани вокруг хронических очагов воспаления.

Во вторичных лимфоидных органах Т- и В-лимфоциты впервые контактируют с чужеродными для организма антигенами. Такой контакт осуществляется преимущественно в лимфоидной ткани, регионарной к месту поступления антигена. После контакта происходит размножение клонов Т- и В-клеток, специфичных к данному антигену, и дифференцировка большей части клеток этих клонов в конечные эффекторные короткоживущие клетки (Т-эффекторы из Т-лимфоцитов и плазматические клетки из В-лимфоцитов). Часть Т- и В-лимфоцитов этих специфических к антигену клонов размножается, не переходя в короткоживущие эффекторные клоны (клетки иммунологической памяти). Эти клетки частично мигрируют в другие вторичные лимфоидные органы, в результате чего и в них появляется повышенный уровень лимфоцитов, специфичных к антигену,

атаке которого организм подвергся хотя бы раз. Этим создается иммунологическая память на антиген во всей иммунной системе.

Постоянная рециркуляция лимфоцитов в кровотоке приводит к единству и определенному постоянству клеточного состава вторичной лимфоидной ткани организма в его нормальном, спокойном состоянии. Однако при внедрении в организм чужеродного агента основные изменения происходят в лимфоидных органах, регионарных к месту внедрения и дальнейшего распространения чужеродного.

Основным типом клеток, присутствующих во всех вторичных лимфоидных органах, являются лимфоциты. Каждый вторичный лимфоидный орган в спокойном состоянии имеет строго характерный размер и клеточный состав, чем отличается от органов кроветворения (очагов костномозгового кроветворения) и первичных лимфоидных органов (тимуса), где имеется не только стабильный, но и однотипный состав клеток.

Так, в селезенке и пейеровых бляшках кишечника преобладают лимфоциты, ответственные за развитие гуморального иммунитета (В-лимфоциты), в то время как в периферических лимфоузлах, регионарных к кожным покровам, большинство составляют Т-лимфоциты (в основном их регуляторные и цитотоксические субпопуляции). Еще сильнее выражены различия в локализации популяций эффекторных клеток. Так, IgA-секретирующие плазматические клетки располагаются в основном в солитарных лимфоидных образованиях и диффузных скоплениях лимфоидной ткани слизистых оболочек. Клетки, продуцирующие IgE - в лимфоузлах, регионарных к слизистым оболочкам и коже; клетки, секретирующие IgG и IgM - в селезенке и лимфоузлах, регионарных к внутренним органам.

Эти различия обеспечивают преимущественный тип ответа на чужеродное, наиболее эффективный в данном регионе организма. К примеру, для борьбы с чужеродным на поверхности слизистых оболочек наиболее важно образование антител именно класса IgA, поскольку секреторная форма IgA наиболее резистентна к ферментам, расщепляющим белки. Другим примером может служить нелимфоидный орган - печень, в которой по ходу сосудов оседают макрофаги (купферовские клетки), способные лишь к захвату и разрушению высокомолекулярных продуктов, не расщепленных пищеварительными ферментами, но не к запуску каскада иммунных механизмов, характерных для очага воспаления.

Поступление лимфоцитов из кровотока во вторичные лимфоидные органы жестко контролируется. Существенная часть зрелых Т- и В-лимфоцитов постоянно циркулирует в кровотоке между лимфоидными органами (так называемые рециркулирующие лимфоциты). Они попадают в кровотоки из лимфоузлов по отводящим лимфоидным сосудам (а в лимфоузлы - из посткапиллярных венул кровеносных сосудов). Другая часть лимфоцитов постоянно находится в ткани лимфоидных органов (так называемый нециркулирующий пул лимфоцитов). Среди рециркулирующих лимфоцитов большей скоростью циркуляции обладают Т-лимфоциты и клетки иммунологической памяти обоих типов.

Лимфоциты, циркулирующие в крови, специфически связываются со стенкой специализированных сосудов, расположенных в лимфоидных органах - посткапиллярных высокоэндотелиальных венул (ВЭВ) и далее мигрируют через эти эндотелиальные клетки в лимфоидную ткань. Такое специфическое связывание происходит благодаря наличию на поверхности эндотелиальных клеток определенных молекул и соответствующих им рецепторов на Т- и В-лимфоцитах. Этот механизм обеспечивает избирательное накопление в лимфоузлах и других вторичных лимфоидных органах лимфоцитов определенных популяций. Так, в пейеровых бляшках содержится около 70 % В-лимфоцитов и 10-20 % Т-лимфоцитов, в то время как в периферических лимфоузлах, напротив, около 70% Т- и 20% В-клеток. Многие Т- и В-лимфоциты, активированные антигеном, покидая место, где они были активированы, после циркуляции в кровотоке возвращаются в те же или близкие им лимфоидные органы. Это явление лежит в основе местного иммунитета органов и тканей.

Лимфатический узел состоит из корковой зоны, в которой располагаются фолликулы, проходящие разные фазы своей активации, и мякотных шнуров. В каждом участке лимфоузла (как и других лимфоидных органов) преобладает определенный тип лимфоцитов. Т-лимфоциты располагаются в диффузной корковой зоне лимфоузла (или в периартериальных лимфатических муфтах селезенки). В-клетки частично располагаются в фолликулах корковой зоны (здесь они активно размножаются), частично - на границе между корковой зоной и мякотными шнурами (эти лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, которые затем плотно заполняют мякотные шнуры). Во всех областях лимфоузла имеется небольшое, но постоянное "засорение" популяций Т- и В-лимфоцитов друг другом. По-видимому, эти клетки осуществляют регулирующее воздействие на основную популяцию лимфоцитов, находящуюся в данной области.

Наконец, остановимся на кровотоке, поскольку кровь - основной источник получения прямых данных о компонентах иммунной системы в клинике. **Кровоток - это ос-**

новая маги-страль транспорта и рециркуляции иммунных компонентов, в частности ИКК. Моноциты и гранулоциты, находящиеся в крови, представляют собой клетки, направляющиеся из органа кроветворения в органы, ткани, к месту вторжения чужеродного; по сути, эти клетки еще не имели контактов с чужеродным, не реализовали свою функцию. Лимфоциты мигрируют из костного мозга по кровяному руслу в тимус и вторичные лимфоидные органы, кроме того, рециркулируют между вторичными лимфоидными органами или направляются к месту вторжения чужеродного. Эти клетки весьма гетерогенны: они могут быть разной степени зрелости, до и после контакта с чужеродным (короткоживущие эффекторы или долгоживущие клетки иммунологической памяти). В целом необходимо четко помнить, что в крови в основном не происходит никаких иммунологических реакций; кровоток лишь доставляет клетки к месту их функционирования.

Подробнее см.: (Иммунология, 1987).

1.1.4. СПЕЦИФИЧЕСКОЕ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ

В иммунной системе организма человека присутствуют и активно работают все компоненты защиты, возникшие на разных этапах эволюции. Все свои эффекторные свойства иммунная система воплощает при помощи клеточных элементов, в основном ИКК (клеточный иммунитет) или химических продуктов метаболизма преимущественно этих же клеток (гуморальный иммунитет). Чем более филогенетически поздними являются указанные факторы иммунитета, тем более тонкими и специфичными являются механизмы их действия.

Наиболее филогенетически старым элементом клеточного иммунитета является фагоцитирующая клетка, представленная у человека моноцитами (макрофагами разных типов) и нейтрофилами. Сами по себе макрофаги и нейтрофилы не обладают специфичностью своей фагоцитарной активности. Однако реально их действие в организме практически всегда прямо или косвенно направляется высокоспецифическими клеточными и гуморальными факторами иммунитета. Так, специфические антитела, присоединяясь к Fc-рецепторам макрофага или в комплексе с чужеродными антигенами, активируют и специфически направляют действия фагоцитов (специфическая опсонизация).

Более эволюционно поздним проявлением клеточного иммунитета является одна из субпопуляций лимфоцитов - естественные (нормальные) киллеры. Эти клетки также не обладают высокой специфичностью, они имеют цитотоксическое действие на все чужеродные клетки.

Наиболее высокоспецифическим действием в отношении чужеродных клеток обладают Т- и В-лимфоциты, возникшие на наиболее позднем этапе эволюции. Однако и здесь следует отметить, что специфичностью (эффекторного действия, как Т-лимфоциты, или способностью к синтезу антител, как В-клетки) обладают не все, а лишь меньшая часть образующихся клеток указанного типа, во всяком случае, в отношении того чужеродного антигена, в ответ на внедрение которого они возникли.

Базофилы и эозинофилы, участвующие вместе с другими клеточными и гуморальными факторами в организации местного очага воспаления, появились на том этапе эволюции, когда возникло разделение на специализированные органы. Они определили появление воспалительного процесса и очага воспаления с границами локализации и максимальной концентрацией защитных факторов в ответ на чужеродное.

Хотя все факторы защиты, действующие в организме, разнообразны как по своим свойствам, так и по специфичности, все они действуют коллективно, как единое целое. При этом в данной кооперации даже полностью неспецифические факторы приобретают черты высокой специфичности.

В условиях высшего организма специфические факторы иммунной системы, соединяясь с неспецифическими, по сути, превращают их в комплексы, специфически реагирующие на чужеродное. Количественно неспецифических факторов клеточной и гуморальной природы в организме существенно больше, чем специфических. Например, содержание в крови лимфоцитов обычно в 1,5-2 раза ниже, чем остальных ИКК, причем лишь небольшая часть всех лимфоцитов представляет клетки, специфически реагирующие на чужеродный антиген. Даже при наиболее интенсивном (вторичном) иммун-

ном ответе, т.е. с включенной иммунологической памятью, специфичностью к данному антигену обладают не более трети всех образовавшихся в это время антител.

В процессе эволюции происходило образование все более сложных форм жизни, но они не заменяли собой предыдущие, а развивались на их основе. Так, мы вполне можем представить себе жизнь на Земле, состоящую из одних микробов, но мы не можем представить сегодня жизни самого сложного организма - млекопитающего без окружения низших организмов, таких, как микробы (Гробстайн, 1968). Точно так же на примере простейших мы можем представить себе иммунную систему, состоящую из одних лишь фагоцитирующих клеток, но не можем представить успешной защиты организма человека с помощью одних лишь специфически реагирующих на чужеродное Т- и В-лимфоцитов. Это представление лишь в небольшой степени исходит из того, что для начала специфической реакции Т- и В-лимфоцитов антиген должен быть существенно переработан макрофагами и передан ими с определенными стимуляторами Т- и В-лимфоцитам. Главное в том, что ни одна из главных функций иммунной системы не может быть выполнена без кооперации специфических и неспецифических факторов. Так, нейтрализация микробного токсина антиоксидескими веществами приводит к образованию комплекса антиген - антитело, который без его быстрого метаболизма макрофагами может вызвать патологические реакции либо распасться с появлением токсических свойств.

Клеток, обладающих специфичностью к данному антигену, обычно бывает очень мало. Для усиления специфической реакции эти специфические клетки индуцируют себе подобные интактные клетки или выделяют вещества, вовлекающие в реакцию ИКК других типов. Так, показано, что очень небольшое количество лимфоцитов, специфически реагирующих на данный антиген (добавление к неиммунным лимфоцитам всего 0,5% суспензии лимфоцитов от иммунного животного), в совокупности с неиммунными лимфоцитами приводило к оптимальной выработке фактора торможения миграции макрофагов (David et al., 1964). Иными словами, малое количество специфически реагирующих на данный антиген лимфоцитов активировало продукцию фактора торможения миграции макрофагов большим количеством неспецифических лимфоцитов. Данная инициация продукции этого фактора специфическими лимфоцитами указывает также на придание фагоцитозу сугубо специфического направленного действия, поскольку специфические клетки приходят к месту внедрения чужеродного раньше фагоцитирующих элементов, в результате активации вырабатывают факторы, усиливающие хемотаксическое действие продуктов жизнедеятельности чужеродных микроорганизмов, привлекающие макрофаги к месту патологического очага и способствующие уничтожению чужеродной мишени. Другим примером может служить процесс отторжения трансплантата: вал лимфоцитов, образующийся вокруг него, состоит преимущественно из неспецифических к данному трансплантату лимфоцитов, активированных немногими клетками, обладающими специфичностью.

В целостном организме позвоночных в результате мощной кооперации всех факторов неспецифические компоненты фактически приобретают высокую степень специфичности - этим они отличаются от аналогичных неспецифических факторов организмов, находящихся на более низких этапах эволюции. Например, макрофаг за счет опсонизации объекта фагоцитоза специфическими антителами приобретает специфичность функции. Специфический лимфоцит продуцирует в своем микроокружении армирующий фактор, усиливающий активность соседствующего макрофага. Это относится и к клеточным покровам тела, которые, по сути, являются местными неспецифическими факторами. Эпителиальная клетка продуцирует белковую молекулу (секреторный компонент), которая, соединяясь с двумя молекулами IgA, придает данному иммуноглобулину повышенную устойчивость к воздействию протеолитических ферментов. Такое взаимодействие происходит на поверхности эпителиальной клетки, и большая часть полученных молекул секреторного IgA фиксируется на ее поверхности. В связи с этим эпителиальная клетка приобретает мощный специфический рецептор к определенному антигену и выполняет роль не только механического препятствия на пути микроба, но и специфически сорбирует на своей поверхности соответствующие микробы и удаляет их в процессе десквамации эпителия.

Таким образом, несмотря на всю сложность взаимодействия специфического и неспецифического в иммунном процессе, можно сделать заключение о том, что **конечный результат уничтожения чужеродного достигается совместными действиями самых разных факторов, причем в развитии иммунного процесса специфические факторы выполняют роль инициаторов, включающих далее мощные силы неспецифики.**

1.2. ФИЗИОЛОГИЯ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК - ЛЕЙКОЦИТОВ

Все лейкоциты происходят из единой мультипотентной стволовой кроветворной клетки (рис. 1).

Популяция стволовых кроветворных клеток является самоподдерживающейся и имеет постоянный уровень за счет жесткого самоконтроля. Часть этих клеток постоянно рециркулирует через кровяное русло между различными очагами кроветворения в костной ткани. Из мультипотентной стволовой клетки образуются пролифференцированные пулы стволовых клеток, от которых берут начало лимфоидный, моноцитарный, гранулоцитарный, эритроцитарный и тромбоцитарный ростки клеток. Пулы этих предшественников также обладают высокой степенью самоподдержания и регуляцией постоянства объема. Повидимому, они также могут циркулировать через кровь от одного очага кроветворения к другому. Идентификация этих клеток и анализ их физиологической активности в настоящее время затруднены даже в экспериментальных работах.

В крови человека содержится в среднем 4-7 тыс. лейкоцитов (клеток белой крови) в 1 мм^3 . На один лейкоцит приходится приблизительно 1 тыс. эритроцитов.

Морфологически различают пять типов лейкоцитов: лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы и базофилы.

Лимфоциты и моноциты имеют незернистую цитоплазму (хотя сейчас известно, что они все-таки содержат небольшое количество гранул), поэтому их называют незернистыми лейкоцитами (агранулоцитами). Нейтрофилы, эозинофилы и базофилы содержат цитоплазматические гранулы, которые окрашиваются разными красителями (соответственно нейтральными, кислыми или основными), поэтому их называют зернистыми лейкоцитами, или гранулоцитами.

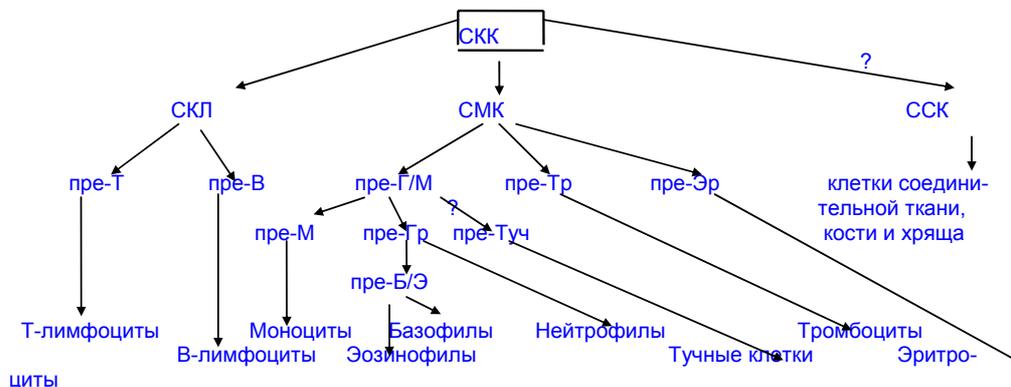


Рис. 1. Схема дифференцировки стволовой кроветворной клетки (Воробьев, Чертков, 1973)
 СКК - полипотентная стволовая кроветворная клетка; СКЛ - стволовая коммитированная лимфоидная клетка; СМК - стволовая коммитированная миелоидная клетка; ССК - стволовая коммитированная стромальная клетка; пре-Т - стволовая коммитированная предшественница Т-лимфоцитов; пре-В - стволовая коммитированная предшественница В-лимфоцитов, пре-Г/М - стволовая коммитированная предшественница гранулоцитов и моноцитов; пре-Б/Э - стволовая

коммитированная предшественница базофилов и эозинофилов; пре-Гр - стволовая коммитированная предшественница гранулоцитов: про-Туч - стволовая коммитированная предшественница тучных клеток; пре-Тр - стволовая коммитированная предшественница тромбоцитов; пре-Эр - стволовая коммитированная предшественница эритроцитов; пре-М - стволовая коммитированная предшественница моноцитов

Лейкоциты обладают подвижностью, что обеспечивает их проникновение через стенки кровеносных сосудов и эпителий; этому способствует имеющийся в них сократительный аппарат и свойство образовывать псевдоподии (узкие выросты цитоплазмы). Они имеют на своей поверхности большое количество рецепторов и антигенов. Большинство из них являются общими для всех этих клеток или их групп (что, вероятно, обуславливает их кооперацию в иммунных реакциях). Меньшая часть поверхностных маркеров характерна для клеток определенных субпопуляций и связана, по-видимому, с выполнением клетками тех или иных функций. Эти рецепторы и антигены имеют важнейшее значение, поскольку с их помощью можно идентифицировать клетки разных субпопуляций. В этой главе мы остановимся на тех из них, функциональное значение которых хорошо изучено.

Рецепторы и антигены, имеющиеся на поверхности клеток, находятся не в фиксированном положении, а в подвижном, "плавающем", причем достаточно быстро сбрасываются (через 2-12 ч). Подвижность рецепторов дает возможность концентрироваться им на одном участке мембраны (эффект шапочки), что способствует усилению контактов клеток между собой. Быстрое сбрасывание рецепторов и антигенов подразумевает их постоянное новообразование в клетке. В связи с этим и под влиянием различных внешних и внутренних факторов уровень рецепторов и антигенов на поверхности индивидуальных клеток резко колеблется, вплоть до полного исчезновения. По-видимому, именно из-за этого рецепторы выявляются обычно далеко не на всех клетках и достаточно непостоянно.

В отличие от эритроцитов и тромбоцитов, **лейкоциты в русле крови не выполняют никаких функций, кровотоку служит лишь для их транспорта: функционируют лейкоциты в органах и тканях, куда они мигрируют. В кровотоке находится ничтожная часть всех лейкоцитов организма (не более 1-2%).**

Клетки каждой популяции и субпопуляции лейкоцитов, циркулирующие в кровотоке, неравноценны и различаются по функциональной активности. Эти различия определяются каскадом общих регуляторных воздействий целостной иммунной системы, суммирующей свое действие в костном мозге (в виде микроокружения) и сосудистом русле, обусловленным наличием и течением патологического процесса в организме. Количества и функциональная активность лейкоцитов всех популяций у каждого индивида зависят от многих факторов и варьируют в соответствии с биологическими ритмами и воздействием разнообразных нагрузочных факторов.

Выполняя свои эффекторные функции, все ИКК организма действуют комплексно, коллективно. Фактически каждая популяция и субпопуляция лейкоцитов выполняют регуляторные функции в отношении иммунных реакций ИКК других типов. Отличие заключается лишь в том, что для клеток одних популяций и субпопуляций эта регуляторная роль является основной, а для других - второстепенной, хотя при определенных условиях она может выдвигаться и на первый план.

1.2.1. ЛИМФОЦИТЫ

Общая характеристика. Лимфоциты - это популяция ИКК, определяющая высокую специфичность ответа иммунной системы на чужеродное. Содержание их в среднем составляет $1-4 \times 10^9$ клеток в 1 л крови. Имеются два основных типа лимфоцитов, обладающих различным гистогенезом и конечной эффекторной функцией: Т-лимфоциты, обеспечивающие клеточный иммунитет, и В-лимфоциты, ответственные за антителообразование. Принципиально отличается от них особый тип лимфоцитов - естественные (нормальные) киллеры.

В отличие от всех остальных ИКК малые лимфоциты, циркулирующие в кровотоке, способны к интенсивной пролиферации и дифференцировке в ответ на антигенный стимул. В кровотоке находится не более 1% всех лимфоцитов организма.

Лимфоциты, циркулирующие с кровью, являются в основном зрелыми клетками, дифференцированными на субпопуляции: Т-хелперы (помощники), Т-супрессоры, В-лимфоциты (предшественники плазматических клеток) и др. Они могут выполнять целый ряд эффекторных функций. Однако наиболее важно то, что в ответ на антигенное раздражение лимфоциты могут, оседая в лимфоидной ткани, активно размножаться и дифференцироваться в конечные эффекторные клетки (в плазматические клетки из В-лимфоцитов и цитотоксические - из Т-лимфоцитов). Количество таких образованных специфически реагирующих на антиген клеток на несколько порядков превышает число первоначально имевшихся клеток специфического к данному антигену клона, имевшихся в организме до его поступления, что определяет мощный специфический ответ иммунной системы организма. Все конечные клетки-эффекторы имеют короткий жизненный цикл.

Морфология. Морфологически лимфоциты периферической крови в основном одноклеточны.

По размеру их подразделяют на малые, средние и большие.

В процессе деления и дифференцировки в ответ на антигенный стимул лимфоцит морфологически проходит стадии лимфобласта, большого, среднего и малого лимфоцита (в случае В-лимфоцита - стадии лимфобласта, юной и зрелой плазматической клетки). В периферической крови встречаются обычно малые и редко - средние лимфоциты (их количество при септическом процессе возрастает).

Малые лимфоциты - это округлые клетки диаметром 5-8 мкм с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением. Они имеют круглое или овальное ядро с плотно агрегированным хроматином и обычно узкий ободок цитоплазмы без отчетливых гранул.

Большие и средние лимфоциты - это округлые клетки диаметром соответственно 12-15 и 8-12 мкм. Их ядра напоминают ядра малых лимфоцитов, но имеют менее плотный хроматин и более выраженные ядрышки. Ободок цитоплазмы у них несколько шире, чем у малых лимфоцитов.

В крови могут встречаться лимфоциты, имеющие разный объем цитоплазмы и размеры ядра. Не вызывает сомнения, что соотношение содержания в крови лимфоцитов разного размера (так же, как соотношение палочко- и сегментоядерных нейтрофилов) отражает состояние активации иммунной системы. В 20-30-е годы делались интенсивные попытки использования градации лимфоцитов по их размеру для клинических целей (Шиллинг, 1931), но их результаты не вошли в практику, поскольку, во-первых, четкое определение размеров лимфоцитов визуально затруднительно, во-вторых, получаемая информация при использовании в клинике во многом дублировала информацию, которую давало определение аналогичного сдвига нейтрофилов. В последние годы интерес к определению размеров лимфоцитов периферической крови был возрожден благодаря работам В.И. Говалло и соавт. (1987). Конечно, надежды на специфическую информацию этого показателя для диагностики злокачественного роста не оправдались. Однако вопрос о клинической ценности определения размеров лимфоцитов как одного из показателей иммунограммы для оценки общей реакции иммунной системы на чужеродное сегодня не может быть отброшен без серьезной проверки, тем более что в настоящее время разработаны недорогие приборы, позволяющие четко определять размер клеток.

Преобладающие в крови малые лимфоциты являются метаболически инертными клетками с незначительными энергетическими затратами. Четких гистохимических критериев различия лимфоцитов разных типов до настоящего времени не найдено, поскольку наборы ферментов и других биологически активных веществ в клетках разных субпопуляций различаются несущественно. Хотя в Т-лимфоцитах отмечено более высокое содержание кислой фосфатазы и β -глюкуронидазы, а в В-клетках выше уровень гликогена, четкая идентификация этих клеток по присутствию в них указанных веществ невозможна из-за больших колебаний их количества в клетках других субпопуляций. Поэтому для идентификации лимфоцитов разных субпопуляций используются физиологические методы, основанные на определении поверхностных маркеров или функциональной активности клеток.

1.2.1.1. В-ЛИМФОЦИТЫ

Кинетика. В-лимфоциты образуются у взрослого человека в костном мозге, а в эмбриогенезе - в эмбриональной печени. Формирование и дифференцировка первичного пула зрелых В-лимфоцитов целиком происходит в костном мозге и не зависит от присутствия антигена. Далее в периферической лимфоидной ткани пул зрелых В-клеток поддерживается за счет деления под контролем антигенных стимулов. Все пулы

В-клеток разной степени дифференцированности постоянно рециркулируют в крови между очагами костного мозга и лимфоидными органами. Поскольку зрелых лимфоцитов на много порядков больше, нежели их предшественников, то в периферической крови среди В-клеток, составляющих 2-6% всех лейкоцитов, абсолютно подавляющее большинство составляют зрелые В-лимфоциты

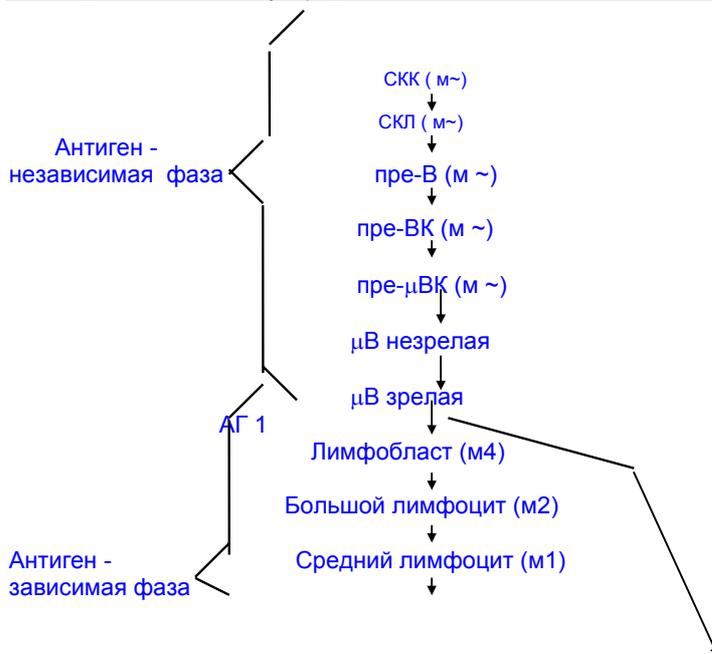
Пул стволовых В-клеток происходит из общего пула стволовых лимфоидных клеток (рис. 2). Морфологически клетки этого пула идентичны большому лимфоциту. Они имеют всего один антигенный маркер, характерный для В-лимфоцитов.

Под влиянием микроокружения костного мозга происходит дифференцировка стволовой В-клетки в пре-В-лимфоцит. Эта клетка отличается тем, что в ее цитоплазме начинается синтез тяжелых цепей IgM, а через ряд делений - и легких цепей иммуноглобулинов. Параллельно этому появляются молекулы иммуноглобулинов и на поверхности клеток. На этой стадии дифференцировки, называемой стадией незрелой В-клетки, лимфоциты активно делятся, количество молекул иммуноглобулинов на их поверхности увеличивается. На поздней стадии незрелой В-клетки экспрессируется значительное число рецепторов, характерных для зрелой В-клетки, хотя и в меньшем количестве, чем на зрелой.

Наименее зрелые В-лимфоциты имеют на своей поверхности молекулы IgM. По мере их созревания на поверхности клетки наряду с увеличением количества основных рецепторов (к Fc-фрагментам иммуноглобулинов и C3-компоненту комплемента) появляются IgD, а затем у части клеток происходит переключения на продукцию IgG, IgA или IgE (или одновременно молекул нескольких типов).

Цикл дифференцировки В-лимфоцитов в костном мозге составляет 4-5 сут. Зрелые В-лимфоциты заселяют периферические лимфоидные органы и ткани. Именно здесь в селезенке, лимфатических узлах, солитарных образованиях слизистых оболочек (пейеровых бляшках, аппендиксе, миндалинах, диффузных скоплениях субэпителиальных лимфоидных элементов, гранулемах в очагах хронического воспаления) происходит антигензависимый этап дифференцировки В-лимфоцитов.

Под влиянием антигена и при помощи Т-лимфоцитов и макрофагов (потомков моноцитов) зрелая В-клетка, имеющая рецепторы к данному антигену, активируется и превращается в лимфобласт, который делится 4 раза и превращается в юную плазматическую клетку, превращающуюся после 4 делений в зрелую плазматическую клетку, гибнущую после 24-48 ч функционирования. Со второго деления в лимфобласте начинается синтез иммуноглобулинов, специфических к данному антигену (антител). Интенсивность синтеза антител нарастает по мере дифференцировки плазматических клеток в зрелые формы. Таким образом, из одной зрелой В-клетки-предшественницы образуется более 400 клеток-продуцентов антител. Каждая генерация образовавшихся клеток функционирует 4-5 дней. При первичном контакте с определенным антигеном синтез иммуноглобулинов в новообразованном клоне начинается через трое суток, при повторном - к концу первых суток. В процессе борьбы организма с внедрившимся чужеродным агентом подобные циклы дифференцировки происходят в лимфоидной ткани циклично и многократно, вплоть до исчезновения чужеродного антигена.



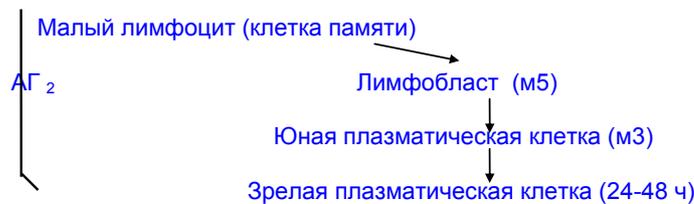


Рис. 2. Схема дифференцировки В-лимфоцитов

СКК - стволовая полипотентная кроветворная клетка, СКЛ - стволовая коммитированная лимфоидная клетка; АГ - антиген; m - митоз (в скобках указано количество митозов; - - много), 24-48 ч - время жизни клетки

Параллельно с образованием под влиянием антигена плазматических клеток часть специфических к данному антигену В-лимфоцитов, активируясь, превращается в лимфобласты, далее в большие и малые лимфоциты, сохраняющие специфичность. Это так называемые клетки иммунологической памяти - долгоживущие (годы) лимфоциты, которые, рециркулируя в кровотоке, заселяют все периферические лимфоидные органы. Эти клетки способны более быстро активироваться антигеном данной специфичности, что и определяет большую скорость вторичного иммунного ответа. Поскольку у взрослого человека имелись многочисленные контакты с чужеродными антигенами, то можно считать, что у него значительная часть В-лимфоцитов периферической крови - это клетки памяти разной специфичности.

Подробнее см.: (Лебедев и др., 1971; Фриденштейн, Лурия, 1980; Иммунология, 1987).

Зрелый В-лимфоцит имеет на своей поверхности множество различных рецепторов. Благодаря им он может взаимодействовать с антигеном, другими лимфоидными клетками и различными веществами, стимулирующими активацию и дифференцировку В-клеток.

Главными рецепторами клеточной мембраны В-лимфоцита являются специфические иммуноглобулиновые детерминанты, с помощью которых клетка соединяется с определенным антигеном и стимулируется.

Активация В-клеток антигеном осуществляется при помощи стимулированного этим же антигеном специфического Т-лимфоцита (такая помощь Т-клеток обязательна при воздействии Т-зависимых антигенов и резко усиливает процесс активации при воздействии Т-независимых антигенов). Для узнавания В-лимфоцитом активированной Т-клетки служат Ia-антигены (HLA-DR-антигены) на его поверхности. Помимо этого, на мембране В-лимфоцита имеются рецепторы непосредственно для специфических антигенов Т-лимфоцита, при помощи которых осуществляется специфический контакт Т- и В-клеток. При контакте В-лимфоцитов с Т-хелперами последние передают им серию стимулирующих факторов; к каждому из этих факторов на поверхности В-лимфоцитов имеется соответствующий рецептор (к фактору роста В-лимфоцитов, интерлейкину-2, фактору дифференцировки В-клеток, антигенспецифическому хелперному фактору и т.д.).

Важнейшим рецептором В-лимфоцита является рецептор к Fc-фрагменту иммуноглобулинов (Fc-ре-цептор), благодаря которому клетка связывает на своей поверхности молекулы иммуноглобулинов разной специфичности. По-видимому, способность присоединять иммуноглобулины является важным свойством В-клетки, определяющим ее антителозависимую цитотоксичность, которая проявляется только в том случае, если клетка специфически или неспецифически сорбировала на своей поверхности иммуноглобулины. Эффект антителозависимой клеточной цитотоксичности требует наличия комплемента; в соответствии с этим на поверхности В-лимфоцита имеется рецептор к C3-компоненту комплемента (C3-рецептор).

Образование В-лимфоцитов и их активация находятся под общей гормональной регуляцией организма. В этом процессе важная роль принадлежит кортикостероидам, к которым на В-лимфоцитах также имеются рецепторы.

В регуляции образования и функционирования В-лимфоцитов принимают участие многочисленные гуморальные факторы разнообразной природы. Регулирующие факторы не только дозозависимо влияют на конечный эффект; резкое количественное изменение того или иного фактора зачастую может давать противоположный эффект [например, кортизол в больших дозах подавляет антителообразование, в малых - стимулирует (Бетц, 1961)].

Функциональная характеристика. Основной эффекторной функцией В-лимфоцитов (точнее, плазматических клеток, в которые они дифференцируются) является продукция антител. В ответ на антигенный стимул происходит новообразование клона В-лимфоцитов, специфического к этому антигену, и их дифференцировка в плазматические антителообразующие клетки. Происходит это преимущественно в лимфо-

идных органах, регионарных к месту внедрения в организм чужеродного. В разных органах накапливаются клетки, продуцирующие иммуноглобулины разных классов. Так, клетки, продуцирующие антитела классов М и G, находятся преимущественно в лимфоузлах и селезенке, а классов А и Е - в пейеровых бляшках и других лимфоидных образованиях слизистых оболочек. Необходимо отметить, что контакт с любым антигеном стимулирует образование иммуноглобулинов всех пяти классов, однако в результате включения сложных регуляторных процессов в конкретных условиях начинают преобладать иммуноглобулины определенного класса.

В ответ на любое антигенное раздражение происходит стимуляция процессов пролиферации и дифференцировки преимущественно клонов клеток, специфичных с вводимому антигену. Однако параллельно всегда идет сопряженная активация клонов клеток, образующих антитела другой специфичности. Хотя активация каждого на этих клонов идет в очень малых объемах, в сумме они дают обычно большую часть продуцируемых иммуноглобулинов. Это обуславливает постоянное присутствие в организме небольших количеств "нормальных антител" фактически ко всем существующим антигенам. В крови новорожденного также присутствуют нормальные антитела, полученные им от матери.

По-видимому, наличие нормальных антител определяет первичное специфическое связывание чужеродных антигена или клеток. Этот процесс продолжается и усиливается и после появления большого количества антител в процессе развития иммунного ответа. Подобная специфическая опсонизация фактически инициирует и активизирует эффекторные действия, осуществляемые клетками, не имеющими детерминант, специфических к антигену, но имеющими Fc-рецептор, при помощи которого они прикрепляются к чужеродным антигену или клетке, соединенным с молекулой антитела. Это относится к процессам фагоцитоза и киллинга нейтрофилами и макрофагами, дегрануляции базофилов и тучных клеток, цитотоксичности неспецифических Т-, В-лимфоцитов и естественных киллеров. Таким образом, все эти неспецифические эффекторные процессы окрашиваются антителами в специфический к данному чужеродному агенту тон (даже в ранние сроки внедрения в организм чужеродного).

Антитела наиболее эффективны для нейтрализации токсинов, продуцируемых чужеродными клетками. Важную роль в этом процессе играет комплемент, активация которого определяется в основном комплексом антиген-антитело.

Необходимо четко представлять себе, **что с помощью одних лишь антител, без включения других факторов, нейтрализация токсина для организма не может быть эффективной.** С одной стороны, комплекс антиген-антитело неустойчив и может распадаться с повторным появлением свойств токсина. С другой стороны, накопление комплексов антиген-антитело в организме ведет к возникновению тяжелых сосудистых и других патологий (см. подробнее: Холл, и др., 1983). Поэтому образовавшийся комплекс антиген-антитело должен быть немедленно захвачен и переварен фагоцитирующими клетками (для этой цели важны Fc-рецепторы этих клеток).

Другим направлением эффекторного действия антител является лизис клеток антителами в комплексе с активированным комплементом.

Этот эффект четко показан в пробирочных опытах, но его реальная роль в целостном организме неясна. Во всяком случае, можно считать, что в очаге воспаления цитотоксический эффект макрофагов, неспецифических Т- и В-лимфоцитов и естественных киллеров, опосредованный антителами, прикрепленными к чужеродным клеткам, усиливается описанным выше механизмом (по-видимому, для этого на всех перечисленных ИКК имеются рецепторы к компонентам комплемента).

Образование антител в количествах, превышающих необходимые для обеспечения нормального течения воспалительного процесса, может привести к тяжелой патологии (аллергические реакции). Поэтому **в организме имеется жесткая система регуляции (остановки) антителообразования после прекращения действия антигена.**

Начавшееся антителообразование в плазматических клетках, образованных из В-лимфоцитов, по принципу обратной связи тормозит выход в дифференцировку новых В-клеток. Последние не выйдут в дифференцировку до тех пор, пока в данном лимфоузле не начнется гибель антителопродуцирующих клеток, и лишь при условии, что в нем еще будет антигенный стимул (т.е. продолжающаяся агрессия чужеродного). Данный механизм нейтрализации активации В-клеток высокой концентрации антител в совокупности с коротким жизненным циклом плазматической клетки осуществляет четкий контроль за ограничением синтеза антител до уровня, необ-

ходимого для эффективной борьбы с чужеродным. Таким способом иммунная система осуществляет **принцип достаточности**, в данном случае антител (Лебедев, и др., 1971).

Часть зрелых В-лимфоцитов способна оказывать супрессивное действие на функционирование Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток, а через них на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов. Другая часть В-клеток способна, напротив, стимулировать эти субпопуляции. Вероятно, этот тип регуляции является добавочным, дублирующим путь регуляции пролиферации и дифференцировки В-клеток при помощи антител (описанный выше) или при помощи Т-хелперов и Т-супрессоров (приведенный ниже).

Изучение всего реального комплекса процессов регуляции на уровне целостной иммунной системы - дело будущих исследователей. Сейчас важно четко понимать, что **любой механизм регуляции в иммунной системе многократно повторяется и дублируется на разных уровнях, что является одним из основных принципов работы иммунной системы**. Вопрос о том, работают ли они все вместе или какие-либо из них находятся в резерве, остается пока неисследованным.

Подробнее о В-лимфоцитах см.: (Иммунология, 1987).

1.2.1.2. Т-ЛИМФОЦИТЫ

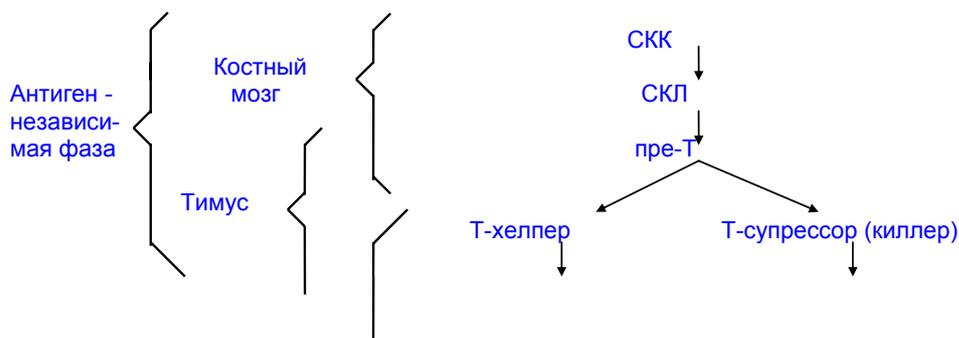
Кинетика. Образование Т-лимфоцитов - процесс наиболее сложный и многоступенчатый по сравнению с образованием ИКК других типов. Так же как у В-клеток, он включает две фазы: антигеннезависимую и антигензависимую (рис. 3).

Антигеннезависимая фаза образования Т-клеток осуществляется последовательно в двух органах: в костном мозге и в тимусе.

В очагах костномозгового кроветворения из пула полипотентных стволовых кроветворных клеток образуется общий пул стволовых лимфоидных клеток. Из этого пула, в свою очередь, образуется пул предшественников Т-клеток (пре-Т-клеток): у этих клеток появляется общий антиген, характерный для всех Т-лимфоцитов. Все эти пулы имеют неограниченную способность к самоподдержанию и рециркулируют через кровоток между различными очагами костного мозга, чем поддерживают эквивалентность пулов этих клеток во всех очагах кроветворения.

Пре-Т-клетки мигрируют из костного мозга в тимус, где происходит их окончательная дифференцировка в зрелые Т-лимфоциты под влиянием гормонов, образуемых эпителиальными клетками этого органа.

В тимусе происходит четкое разделение Т-лимфоцитов на две субпопуляции - Т-хелперы (помощники) и Т-супрессоры/цитотоксические клетки. Каждая из этих двух субпопуляций имеет свои специфические антигенные поверхностные маркеры и несет принципиально различные эффекторные функции. Время образования и число делений, происходящих на разных этапах созревания этих клеток, пока не изучено, хотя известно, что на всех этапах дифференцировки они активно делятся. В процессе созревания эти клетки контактируют с антигенами своего организма, представленными на эпителиальных и макрофагальных клетках тимуса, в результате чего те клоны, которые имеют рецепторы к антигенам своего организма, гибнут. Во всяком случае, в тимусе обнаруживаются многочисленные обломки лимфоцитов, частично захваченных макрофагами.



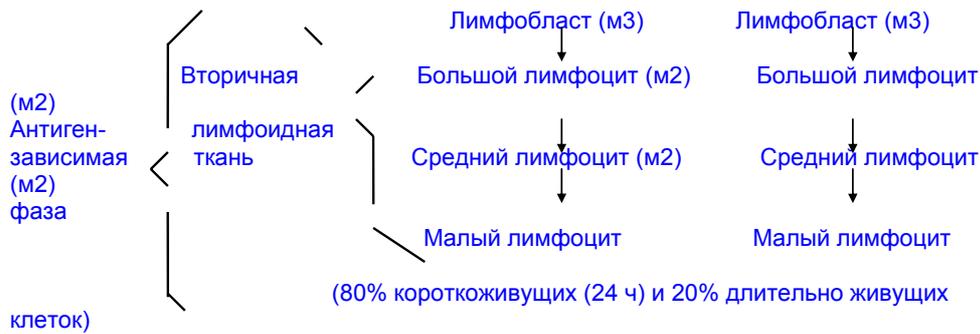


Рис. 3. Схема дифференцировки Т-лимфоцитов

СКК - стволовая полипотентная кроветворная клетка; СКЛ- стволовая коммитированная лимфоидная клетка; пре-Т - предшественник Т-лимфоцитов; м- митоз (в скобках указано количество митозов)

Созревшие Т-лимфоциты мигрируют из тимуса через кровотоки во вторичные лимфоидные органы, где проходит антигензависимая фаза дифференцировки Т-клеток. Здесь в ответ на антигенный стимул происходит активация и пролиферация Т-лимфоцитов с преимущественным размножением клона клеток, имеющих рецепторы к внедрившемуся антигену. Это приводит к резкому увеличению специфического клона Т-лимфоцитов на 4-5 сут (первичный иммунный ответ) или на 3-4 сут (вторичный иммунный ответ) после внедрения в организм чужеродного.

Специфические Т-клетки образуются из зрелых форм Т-лимфоцитов тимусного происхождения, проходя последовательно стадии лимфобласта (4 деления), большого (2 деления) и среднего (1 деление) лимфоцита и превращаясь, наконец, в малые лимфоциты - эффекторнeе клетки, имеющие короткий (24 ч) жизненный цикл. Часть образующихся Т-лимфоцитов, имеющих ту же специфичность к антигену и морфологически не отличающихся от эффекторных клеток, представляет собой долгоживущие (месяцы и годы) клетки памяти,

способные более быстро реагировать пролиферацией на повторное введение этого же антигена.

Следует отметить, что из тимуса, а возможно, и из лимфоузлов выходит большое количество Т-лимфоцитов, не окончательно дифференцированных в Т-хелперы и Т- супрессорные/цитотоксические клетки. Во всяком случае, эти клетки постоянно присутствуют в крови в значительных количествах. При стимулирующем воздействии разных факторов, в том числе активированных Т-хелперов, они могут превращаться в Т-супрессорные /цитотоксические клетки. Такие юные недодифференцированные клетки обычно выявляются в крови человека вместе с популяцией Т-хелперов по антигенам CD 4.

В периферической крови Т-лимфоциты составляют в среднем 10-30% всех лейкоцитов. Клетки, циркулирующие в кровотоке, имеют различную степень активности (к примеру, в составе Т-хелперов может содержаться от 5 до 90% клеток в активном функциональном состоянии).

Функциональная характеристика. Т-лимфоциты выполняют в организме две основные функции: эффекторную и регуляторную.

Основной эффекторной функцией Т-лимфоцитов является специфическая цитотоксичность в отношении чужеродных клеток, наиболее четко проявляющаяся при отторжении трансплантата, опухолевом росте, аутоиммунных процессах и вирусных заболеваниях, когда атакуются собственные клетки организма, зараженные вирусом. Главная роль в цитотоксическом эффекте принадлежит цитотоксическим Т-лимфоцитам (Т-лимфоцитам-киллерам), имеющим специфические рецепторы к антигенам чужеродных (или дефектных своих) клеток. В организме имеются долгоживущие Т-киллеры, которые, по-видимому, используются на начальном этапе воспаления, до образования в ответ на антигенный стимул большого количества короткоживущих эффекторных клеток, специфических к данному антигену и исчезающих вскоре после его уничтожения.

Т-киллеры разрушают клетки-мишени без помощи антител или комплемента, при непосредственном контакте с мишенью. Специфический рецептор Т-клетки входит в контакт с антигеном клетки-мишени, что индуцирует выброс лимфоцитом серии окислительных ферментов, которые приводят в конечном итоге к гибели и лизису клетки-мишени. Т-киллеры выделяют в окружающую среду лимфотоксины, которые, по-видимому, также участвуют в этом процессе. В опытах *in vitro* концентрат лимфотоксинов вызывал гибель клеток-мишеней, но в организме этот процесс в чистом виде кажется маловероятным.

Количество погибших клеток-мишеней обычно превышает число специфических Т-киллеров. Поэтому делается вывод о том, что одна Т-клетка может разрушить несколько мишеней. Не исключая такой возможности, отметим хотя бы частичную зависимость этого от свойства Т-киллеров стимулировать и активировать к киллерному эффекту пришедшие к месту атаки макрофаги, Т-киллеры, не имеющие рецепторов к данному антигену, и естественные киллеры. Из Т-клеток даже выделен фактор, осуществляющий подобную активацию. Для активации клеток необходимо его достаточная концентрация, которая реально может быть достигнута лишь в микроокружении активированных специфических Т-клеток, что и имеет место в регионе воспалительного очага. Поэтому клетки, сами не имеющие специфических рецепторов, но активированные специфическими Т-лимфоцитами, реально будут работать против чужеродного лишь в этом очаге.

Небольшая часть Т-лимфоцитов киллеров имеет на своей поверхности Fc-рецепторы. Не имея специфических рецепторов к чужеродным клеткам, эти клетки, аналогично В-лимфоцитам и макрофагам, выполняют роль специфических цитотоксических клеток опосредованно, через опсонизацию клеток-мишеней антителами (антителозависимая клеточная цитотоксичность). Таким образом, хотя главная эффекторная функция Т-лимфоцитов связана с клетками клона Т-киллеров, специфического к антигенам чужеродных клеток, не вызывает сомнений, что в ее осуществлении принимает участие также значительное число Т-клеток, не имеющих этой специфичности, но контролируемых специфическими Т-лимфоцитами и антителами.

Включение в эффекторную функцию большого количества зрелых лимфоцитов, имеющих в организме, за счет малого числа клеток специфического клона регулируется на нескольких уровнях. Важнейшую роль в этой регуляции играют Т-лимфоциты.

Одной из важных регуляторных функций Т-лимфоцитов специфических клонов, активированных антигеном, является способность вырабатывать различные биологически активные вещества - факторы хемотаксиса и торможения миграции нейтрофилов и макрофагов, фактор переноса, армирующий фактор и др.

Т-лимфоциты, появляясь в начале воспалительного процесса в очаге, помогают не только максимально быстро привлечь сюда другие лейкоциты, но и остановить их в месте формирования очага. В начале ответа на чужеродное Т-лимфоцитов, специфически реагирующих на антиген, крайне мало, особенно при первичной встрече организма с данным антигеном. Такое число клеток не в состоянии выработать достаточное количество молекул факторов хемотаксиса и торможения миграции. Однако его, по-видимому, вполне хватает для того, чтобы стимулировать большинство присутствующих здесь неспецифических Т-лимфоцитов к продукции ими в месте формирования очага воспаления факторов привлечения и остановки лейкоцитов и включения их в эффект киллинга чужеродных клеток. Для такой стимуляции специфические Т-клетки вырабатывают лимфокин, который называют "фактором переноса". Вероятно, фактор переноса имеет специфические рецепторы Т-клеток, которые, присоединяясь к мембране зрелого лимфоцита, индуцируют на нем данную специфичность. Именно эта особенность вовлечения в процесс специфическими Т-лимфоцитами большого количества неспецифических зрелых Т-клеток и определяет то, что уже с первых часов вторжения чужеродного из кровотока к очагу устремляется большое число Т-лимфоцитов.

Т-лимфоциты-хелперы, активированные антигеном, выделяют "армирующий фактор", стимулирующий фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. По-видимому, для достижения необходимой концентрации молекул этого фактора требуется значительное количество специфических Т-хелперов, которые в организме реально могут скапливаться лишь в очаге воспаления. С другой стороны, введение в организм Т-митогенов и других неспецифических стимуляторов (БЦЖ, левамизол, препаратов, тимуса и др.) вызывает тотальную активацию всех Т-клеток и выброс ими этих факторов. В этом случае стимуляция макрофагов и нейтрофилов может, по-видимому, происходить не только в очаге воспаления, но и во всем организме.

В индукции специфического иммунного ответа важнейшая регуляторная роль принадлежит непосредственно Т-клеткам, точнее, двум их регуляторным субпопуляциям - Т-хелперам и Т-супрессорам.

Т-лимфоциты-хелперы способны стимулировать к пролиферации и дифференцировке антителообразующие клетки в ответ на антигенный стимул. Ответ В-клеток на

большинство белковых антигенов полностью зависит от помощи Т-лимфоцитов (такие антигены называют тимусзависимыми). По отношению к другим антигенам (растворимым полисахаридам, бактериальным липополисахаридам) стимуляция В-клеток и антителообразование могут происходить и без участия Т-хелперов, однако и в этих случаях присутствие клеток данной популяции усиливает процесс.

Действие Т-хелперов может осуществляться по крайней мере двумя способами. Первый способ состоит в прямом взаимодействии Т-хелперов с В-клетками. Т-хелперная клетка узнает детерминанты антигена, находящегося на поверхности В-лимфоцита, при помощи имеющегося на ней специфического рецептора. Одновременно она распознает HLA-DR-антигены, экспрессированные на В-клетке и клетке, передающей В-лимфоциту антиген (макрофагах, клетках Лангерганса, Купфера или дендритных). Макрофаги стимулируют Т-хелперы посредством передачи интерлейкина-1. Второй способ активации В-клеток может осуществляться в результате образования Т-хелперами растворимых неспецифических факторов - лимфокинов. К ним относятся интерлейкин-2, фактор, регулирующий пролиферацию В-клеток в ответ на стимуляцию антигеном, фактор дифференцировки В-клеток и др.

Какой из этих двух механизмов и когда реально используется в организме при реализации иммунного ответа, до настоящего времени неясно. Можно думать, что первый контакт В-клеток с антигеном требует контактной активации, а повторный, в котором участвуют клетки иммунологической памяти, более чувствительные к антигену, может ограничиться стимуляцией Т-хелперов гуморальными продуктами. Однако для осуществления любого механизма требуется достаточная концентрация Т-хелперов, которая может создаваться в регионе микроокружения лимфоузла, в сопредельных районах микроокружения органа или в очаге воспаления, а не вообще в жидкостях организма. Нельзя забывать также, что В-лимфоциты и сами могут вырабатывать стимулирующие факторы, заменяющие факторы Т-хелперов. Но они синтезируются в В-лимфоцитах существенно в более низких количествах.

Т-лимфоциты-супрессоры способны угнетать иммунный ответ. Активация Т-супрессоров проходит ряд фаз, в которых принимают участие и Т-хелперы. Эта активация может быть связана с чужеродным антигеном (специфическая) или не связана с ним (неспецифическая). Активированные Т-супрессоры подавляют активность Т-хелперов. Таким образом, сами Т-хелперы при резком увеличении своего количества стимулирует образование Т-супрессоров, которые, в свою очередь, подавляют активность Т-хелперов. Имеются данные о возможности непосредственного угнетающего действия Т-супрессоров на В-лимфоциты и Т-киллеры, но этот путь действия Т-супрессоров менее изучен.

Таким образом, в организме имеется четкая регуляторная система Т-хелперы - Т-супрессоры, которая осуществляет контроль интенсивности развития специфической реакции иммунной системы на чужеродное.

Необходимо добавить, что функции Т-лимфоцитов этим не ограничиваются. **Т-клетки продуцируют ряд биологически активных веществ.** К ним в первую очередь относится интерферон, угнетающий активность вирусов и являющийся мощным регулятором пролиферации и дифференцировки всех кроветворных клеточных элементов. Массовый приход Т-лимфоцитов в локальный очаг пролиферации клеток и множественная их гибель там высвобождают обломки готовых молекул ДНК и РНК для реутилизации, способствуя ускорению пролиферативных процессов. Важной функцией Т-лимфоцитов является продукция ими серии неспецифических пептидов, которые стимулируют образование общих пулов предшественников кроветворных клеток и макрофагов, а также образование и дифференцировку стромальных клеточных элементов. Последнее особенно важно для регенерации ткани при окончании воспаления, ибо в начале регенерации образуется строма.

Подробнее о Т-лимфоцитах см.: (Иммунология, 1987).

1.2.1.3. ЕСТЕСТВЕННЫЕ (НОРМАЛЬНЫЕ) КИЛЛЕРЫ

Содержание в крови естественных киллеров невелико и составляет 4-5% от всех лимфоцитов. Морфологически они мало отличаются от зрелых Т- и В-лимфоцитов.

Имеются сведения, что естественными киллерами обогащена фракция больших гранулярных лимфоцитов периферической крови.

Кинетика. Естественные киллеры образуются из стволовых предшественников Т-лимфоцитов в костном мозге, где они и созревают, после чего выходят в кровотоки и постепенно мигрируют в ткани организма. Хемотаксические медиаторы Т-лимфоцитов резко усиливают и направляют к очагу воспаления естественные киллеры. Жизненный цикл этих клеток, регуляция их образования и функционирования изучены пока недостаточно.

Функциональная характеристика. Основной эффекторной функцией естественных киллеров является цитотоксическое действие на чужеродные клетки. Особенно хорошо изучено их действие на опухолевые клетки, а также клетки тканей и органов, имеющих иной, нежели в организме, набор HLA-антигенов. Поэтому сейчас нормальным киллерам придается важная роль в опухолевом иммунитете.

В опытах *in vitro* показано, что естественные киллеры, не имея жесткой клональной специфичности к отдельным антигенам, подобно моноцитам и гранулоцитам, могут различать чужеродные клетки по антигенам, экспрессированным на их поверхности, после чего они иницируют цепочку биохимических реакций, аналогичную запускаемой Т-лимфоцитами-киллерами, что приводит к гибели и лизису клетки-мишени. На поверхности нормальных киллеров найдены рецепторы к Fc-фрагменту IgM и C3-компоненту комплемента, т.е. те же, что присутствуют на всех лейкоцитах, способных осуществлять киллинг и фагоцитоз клеток-мишеней. Было четко показано, что даже минимальные количества антител и комплемента резко усиливают цитотоксический эффект этих клеток.

Исходя из положений, высказанных ранее (1.1.1.4, 1.2.1.1), можно считать, что в целостном организме человека естественные киллеры осуществляют свою функцию в результате запуска специфическими антителами и под их постоянным контролем и наведением на чужеродное. Распознавание чужеродного непосредственно самими нормальными киллерами, по-видимому, представляет резервный механизм, отражающий эволюционно старые возможности и не элиминированные в результате эволюции из организма высших животных для выполнения **принципа избыточности количества механизмов защиты, обеспечивающего надежность гомеостаза и эффективность иммунных реакций организма.**

1.2.2. МОНОЦИТЫ

Моноциты - это популяция ИКК, являющаяся основой всей моноцитарно-фагоцитарной системы организма. В периферической крови в норме содержится обычно от $0,2-0,8 \times 10^9$ клеток в 1 л.

Происхождение тканевых макрофагов из моноцитов периферической крови было обосновано еще И.И. Мечниковым (1917). Впоследствии было показано, что целая группа клеток тканей и органов имеет единое происхождение из моноцита крови. Все эти клеточные элементы раньше объединялись под общим термином "ретикулоэндотелиальная система". В последние годы все большее распространение приобретает термин "моноцитарно-фагоцитарная система" (МФС), которым мы и будем пользоваться в дальнейшем.

Основной клеткой данного ряда является моноцит, который образуется в костном мозге, после чего выбрасывается в кровь и разносится по всем органам и тканям. В тканях из моноцитов образуется ряд клеточных элементов, которые практически не способны к последующему выходу в кровотоки и рециркуляции. Все они, местно выполняя свои эффекторные функции, гибнут. Время их жизни достаточно велико.

Наиболее многочисленной и функционально важной из клеток МФС является **тканевой макрофаг**, обладающий высокой фагоцитарной активностью и подвижностью в тканях. Другим типом является **эпителиоидная клетка**, которая наиболее широко представлена в гранулемах; она обладает меньшей фагоцитарной активностью и слабой подвижностью. Третий тип клеток -

многоядерные гигантские клетки, образующиеся в основном за счет слияния отдельных макрофагов (а не деления ядра клетки). Имеется два подтипа таких клеток: клетки Лангерганса с небольшим числом ядер на периферии цитоплазмы и так называемые "гигантские клетки инородного тела", у которых множество ядер расположено по всей цитоплазме. Четвертый тип - **Купферовы клетки** - представляют собой оседлые макрофаги печени, расположенные по ходу сосудов, преимущественно вен, идущих от желудочно-кишечного тракта. Эти клетки неподвижны, но они активны к пиноцитозу и в меньшей степени - к фагоцитозу. Важнейшей функцией этих клеток является физиологическое поглощение и деградация растворенных веществ из портальной крови; они несут физиологическую функцию очистки кровотока от множества потенциально вредных биологических материалов, включая бактериальные эндотоксины, растворимые иммунные комплексы, в том числе токсины, нейтрализованные антителами. Пятый тип клеток моноцитарного ряда - **альвеолярные макрофаги**, которые выстилают альвеолы легких и являются первыми иммунными клетками, поглощающими вдыхаемые патогены. Наконец, среди потомков моноцитов имеется ряд клеток, фагоцитарная функция которых почти полностью отсутствует. К ним относятся **клетки Лангерганса** в коже, **вуалевые клетки** афферентной лимфы и **отростчатые клетки** ретикулума в лимфоузлах. На их поверхности находят те же рецепторы, что и у всех остальных клеток семейства МФС. Эти клетки выполняют в основном вспомогательную функцию презентации антигена для Т- и В-лимфоцитов и активации последних. По-видимому, к этой же группе относятся и **дендритные клетки**, часто встречающиеся в центрах размножения вторичных фолликулов лимфоузлов.

Кинетика. Моноциты образуются в костном мозге из клеток стволового самоподдерживающегося пула предшественников моноцитарно-гранулоцитарного ряда. Дифференцировка их включает стадии монобласта, промоноцита и, наконец, моноцита, который поступает в кровоток.

Монобласты - это активно делящиеся клетки, способные к самоподдержанию пула. Промоноциты после двух делений в костном мозге дифференцируются в моноциты, которые мигрируют в кровоток. Значительных резервов созревших моноцитов в костном мозге нет. Время созревания моноцитов в костном мозге составляет 2-3 сут.

Полупериод пребывания моноцитов в периферической крови в среднем составляет 24 ч. Из кровотока моноциты выходят через стенки капилляров и мигрируют во все ткани организма, где превращаются в конечные эффекторные клетки.

Возможность размножения моноцитов в тканях доказана, но реально осуществляется крайне редко. Конечные дифференцированные элементы (макрофаги и др.) практически не делятся. Поэтому основное количество клеток МФС в тканях и органах определяется числом моноцитов, пришедших из кровотока.

Если нет воспалительного очага, моноциты мигрируют в ткани диффузно, хаотично. В случае внедрения чужеродного в этом участке появляется хемотаксический сигнал, направляющий и ускоряющий движение туда моноцитов из кровотока и окружающей ткани. Макрофаги и другие клетки МФС в ткани живут около 2 мес., а исходные субпопуляции - многие годы. По-видимому, этими долгоживущими клетками и определяется пожизненная фиксация татуировки и "черное легкое" курильщиков.

Внесосудистый пул клеток МФС более чем в 25 раз превышает по объему число моноцитов, циркулирующих в крови. Наиболее богаты ими печень, легкие и селезенка. Однако в большинстве тканей (например, в мышечных) плотность расположения макрофагов крайне низка. Поэтому не нужно думать, что скопление моноцитов в очаге воспаления определяется клетками, находившимися в данной ткани до внедрения чужеродного. Напротив, эти клетки составляют ничтожную долю, а основную массу макрофагов воспалительного очага составляют моноциты, пришедшие туда из кровотока.

Регуляция продукции моноцитов осуществляется при помощи гуморальных факторов. Сами макрофаги выделяют фактор, стимулирующий образование стволовых миелоидных клеток-предшественников и фактор, стимулирующий более поздние формы дифференцировки моноцитов в костном мозге. Важную роль в регуляции содержания моноцитов в крови играют гормоны. Например, глюкокортикостероиды тормозят выброс созревших моноцитов из костного мозга в кровь и миграцию их в воспалительный очаг.

Обычно усиление продукции моноцитов при воспалении менее значительно, нежели лейкоцитов других типов. По-видимому, это связано с высокой длительностью их жизненного цикла, многократностью эффекторной функции каждого макрофага.

Функциональная характеристика. Можно выделить 5 основных функций клеток МФС:

1. Секреция биологически активных веществ, регулирующих образование других ИКК.

2. Защита организма от чужеродных микроорганизмов путем киллинга (убийства) и переваривания их; особенно это касается облигатных внутриклеточных микроорганизмов.
3. Роль клеток-"мусорщиков", убивающих и разрушающих собственные клетки организма - поврежденные, дефектные или старые, а также разрушающих неметаболизированные органические материалы.
4. Киллинг и разрушение собственных клеток организма, несущих на своей поверхности генетически чужеродную информацию (неопластических или зараженных вирусом).
5. Участие в двусторонних клеточных регуляторных взаимодействиях с лимфоцитами и презентация им чужеродного антигена.

Регуляция функционирования клеток МФС осуществляется при помощи разнообразных медиаторов, образуемых лимфоидными и другими ИКК.. Стимулирующий антигенный сигнал, специфический передающийся макрофагу через комплекс антиген-антитело, так же как кооперация с лимфоцитами, осуществляется посредством разнообразных и многочисленных рецепторов и антигенов, находящихся на поверхности клеток МФС. Главными из них являются: 1) рецепторы к Fc-фрагменту IgG; 2) C3-рецепторы; 3) Ia-антигены; 4) специфические антигены, характерные для моноцитарного ряда. Экспрессия рецепторов на макрофагах разных субпопуляций (супрессорных, хелперных и др.) неодинакова.

Значительная часть эффекторной функции макрофагов осуществляется за счет разнообразных медиаторов, ферментов и других биологически активных веществ, продуцируемых самими макрофагами. По количеству продуцируемых соединений они стоят наравне с гепатоцитами, выполняящими в организме основную функцию по переработке продуктов пищеварения.

К числу наиболее важных веществ, секретируемых макрофагами, относятся ферменты (лизоцим, активатор плазминогена, коллагеназа, эластаза, кислые гидролазы, протеиназы, липазы, рибонуклеазы, фосфатазы, гликозидазы, сульфатазы); ингибиторы ферментов (α -микроглобулины, ингибитор плазмина); компоненты комплемента (C1, C2, C3, C4, C5, факторы В и D, пропердин, инактиватор C3b); связывающие белки (трансферрин, транскобаламин II, фибронектин); эндогенные пирогены, реакционноспособные метаболиты кислорода (перекись водорода и др.); биологически активные липиды (метаболиты арахидоновой кислоты, простагландин E₂, лейкотриен, факторы, активирующие тромбоциты и др.); медиаторы, регулирующие активность других клеток (факторы, стимулирующие репликацию: лимфоцитов - интерлейкин-1, миелоидных предшественников - КСФ, фибробластов; факторы, угнетающие репликацию лимфоцитов и опухолевых клеток); факторы, активирующие тромбоциты и нейтрофилы, хемотаксические факторы нейтрофилов. Из этого далеко не полного перечня соединений видно, что наряду с синтезом многих ферментов макрофаг не менее интенсивно продуцирует ингибиторы этих ферментов. То же относится к комплементу, который макрофаги продуцируют, активируют, но могут и разрушать.

Различные антигены, комплексы антиген - антитело и др. стимулируют, а другие вещества или воздействия угнетают продукцию макрофагом различных соединений. Кроме того, продукция тех или иных веществ идет преимущественно на разных фазах процесса, сменяясь в одних и тех же клетках под воздействием химических стимулов, исходящих из других ИКК, гормонов и чужеродных клеток, концентрирующихся в микроокружении очага воспаления.

Фагоцитоз и цитотоксичность. Основной фагоцитирующей клеткой МФС является макрофаг, у которого эта функция выражена наиболее сильно. Фагоцитоз включает 6 последовательных фаз: **1)** опсонизация объекта, **2)** направленное движение фагоцита к объекту (хемотаксис), **3)** прикрепление к объекту (адгезия), **4)** захват объекта (собственно фагоцитоз), **5)** убийство (киллинг) живого объекта, **6)** переваривание.

Опсонизация. Подготовка к фагоцитозу начинается с опсонизации чужеродной клетки. Инициатором этого процесса является образование на поверхности клетки комплекса антиген-антитело. Для его образования необходимо крайне мало молекул антител, которые всегда присутствуют в организме в качестве "нормальных антител". Возможна и неспецифическая сорбция иммуноглобулинов на поверхности поврежденной клетки или чужеродной частицы. Те частицы, которые плохо сорбируют белки на своей поверхности, фагоцитируются крайне плохо.

Наличие антител на поверхности чужеродной клетки стимулирует активацию и присоединение к ним комплемента. Образовавшийся комплекс действует как активатор всех остальных стадий фагоцитоза, стимулирует (прямо или через посредство других

клеток) образование других веществ, усиливающих эффект опсонизации чужеродной клетки.

Хемотаксис. Опсонизированная чужеродная клетка посылает в окружающую среду хемотаксический сигнал, в направлении которого (по сути в направлении чужеродной клетки, т.е. очага воспаления) фагоцит начинает двигаться.

В качестве хемотаксических факторов работает целый ряд веществ, в том числе продукты метаболизма микроорганизмов. Вероятно, на ранних этапах эволюции каждый из этих факторов действовал самостоятельно. У высших же организмов (в том числе у человека) все они действуют в комплексе, последовательно включаясь и усиливая друг друга, причем затравочным фактором является комплекс антиген-антитело, который и определяет высокую специфичность суммарного хемотаксического сигнала. Таким образом, в ответ на чужеродное образуется комплекс хемотаксических факторов, который активирует комплемент, в свою очередь усиливающий хемотаксический сигнал. Именно на этот сигнал приходят первые фагоцитирующие элементы, которые, активируя другие ИКК, стимулируют их к выработке медиаторов, усиливающих хемотаксис. Далее хемотаксический потенциал воспалительного очага усиливается за счет новообразованных антител и усиления образования комплексов антиген-антитело, а также ряда факторов, образующихся при разрушении макрофагами сосудов и тканей в этом очаге. Это хемотаксический сигнал второго порядка - развитого очага воспаления, который обеспечивает поддержание в нем активной работы за счет поступления новых порций ИКК. Исчезновение в очаге воспаления чужеродного антигена, начало регенераторных процессов ведут не только к резкому уменьшению хемотаксического стимула, но и к появлению продуктов, обладающих отрицательным хемотаксическим сигналом. В результате этого новые фагоциты перестают мигрировать в очаг, а оставшиеся жизнеспособные рассеиваются по всей ткани.

Таким образом, сумма веществ хемотаксического сигнала на всем протяжении своей реальной работы в очаге воспаления несет строго специфические черты, определяемые наличием комплекса антиген-антитело. После уничтожения чужеродного весь хемотаксический сигнал начинает работать в противоположном направлении, рассеивая ИКК из очага.

Достигнув очага воспаления, макрофаг останавливается под влиянием фактора торможения миграции лейкоцитов (МИФ), вырабатываемого Т-лимфоцитами-хелперами. Основным смыслом действия этого медиатора заключается в ограничении зоны воспаления и концентрации в ней лейкоцитов. Механизм этого действия весьма интересен. Обычно для реального торможения миграции клеток требуется относительно высокая концентрация этого фактора, в то время как низкая концентрация вызывает обратный эффект (из этого видно, что название фактора отражает историю его открытия, а не суть эффекта). По-видимому, в этом заложен важный физиологический смысл, сводящийся к тому, что на первом этапе воспаления необходимо всю зону внедрения чужеродного объёма с избытком, чтобы иметь гарантию "невыскальзывания" чужеродного из первичной зоны его внедрения. На первом этапе воспалительной реакции в очаге находится очень мало специфических Т-хелперов, что и обеспечивает обратное основному действие вырабатываемого ими фактора. В сформированном очаге воспаления концентрация этого фактора повышается из-за увеличения количества специфических Т-хелперов и начинает тормозить расселение пришедших макрофагов. При окончании воспаления в очаге уменьшается количество Т-хелперов, в соответствии с этим вырабатывается меньшее количество МИФ, что способствует расселению оставшихся макрофагов.

Адгезия. Акт адгезии включает две фазы: распознавание чужеродного (специфический процесс) и прикрепление, или собственно адгезию (неспецифический процесс).

Собственно адгезия определяется суммой общих физических и химических факторов, наличием кальциевых и магниевых мостиков, микро-pH поверхности клетки, электростатическим зарядом клетки, распластыванием поверхностной мембраны и конфигурацией поверхностных структур, суммарно регулируемых уровнем метаболической активности клетки и воздействием внешних факторов.

Распознавание чужеродного определяется специфическим рецептором к Fc-фрагменту IgG. В принципе адгезия фагоцитирующей клетки к объекту фагоцитоза может происходить и без этого специфического компонента, но в этом случае она идет крайне медленно. По-видимому, у высших организмов, в том числе у человека, адгезия практически всегда идет с включением этого специфического компонента, тем более что для активации этого процесса нужно очень небольшое количество иммуноглобулинов (а они всегда присутствуют в организме как нормальные антитела). По-видимому, этот компонент специфичности присутствует и в случае адгезии макрофага на собственных поврежденных или гибнущих клетках за счет неспецифической сорбции на них иммуноглобулинов.

Захват. Этап захвата (собственно фагоцитоза) частиц контролируется в организме специфическим компонентом иммунной реакции. Важная роль в этом принадлежит опсонизации. В пробирочных опытах было показано, что захват неопсонизированных частиц идет крайне медленно, причем часть из них вообще не фагоцитируется. Наиболее сильными опсонинами являются антитела (иммуноглобулины). Усиливают опсонизацию компоненты комплемента. Не случайно на фагоцитах имеются Fc- и C3-рецепторы, причем в эволюции эти рецепторы появляются лишь у позвоночных животных. Поэтому акт фагоцитоза становится высокоспецифичным лишь у высших животных, когда появляется способность к антителообразованию. Таким образом, эволюционно специфичность иммунной системы появляется как новый компонент иммунной реакции, но не изолированный, а как надстройка, физиологически связанная с уже имеющейся иммунной системой.

В процессе фагоцитоза плазматическая мембрана макрофага при помощи образованных ею выпячивающихся складок захватывает объект фагоцитоза, с которым клетка соприкасается, и обволакивает его. Небольшая вакуоль, образующаяся в этом случае при слиянии обхвативших частицу складок, называется фагосомой. Далее фагосома отрывается от поверхности мембраны и перемещается в цитоплазму.

Киллинг (убийство). В фагосоме захваченная клетка гибнет. Для успешного осуществления ее убийства макрофаг должен быть активирован. В неактивированном макрофаге могут длительно жить различные микроорганизмы (гонококки, микробактерии туберкулеза и др.); при активации макрофага они гибнут. Специфические Т-хелперы в присутствии соответствующего антигена выделяют армирующий фактор, активирующий киллинг - эффект макрофага. В одних случаях (при ряде инфекций, при киллинге нефагоцитированных клеток, например опухолевых) наличие армирующего фактора для киллинга абсолютно необходимо, в других - процесс может идти и без этого фактора, хотя и менее эффективно. Целый ряд веществ может стимулировать продукцию данного фактора Т-клетками: вещества эти имеют преимущественно липополисахаридную природу (например, вакцина БЦЖ).

Активированный макрофаг начинает убивать и другие, незахваченные, чужеродные клетки при контакте с ними (так называемая антителозависимая цитотоксичность макрофагов).

Для осуществления киллинга макрофаг продуцирует и секретирует в фагосому или в окружающее пространство серию реакционноспособных производных кислорода - это в большинстве своем короткоживущие молекулы, в высокой степени активные биохимически.

Переваривание. Последний этап фагоцитоза - переваривание захваченного и убитого материала. Для этого с фагосомой, содержащей объект фагоцитоза, объединяется лизосома. Лизосома содержит более 25 различных ферментов, в число которых входит большое количество гидролитических энзимов: кислая фосфатаза, катепсин и др. В фагосоме происходит активация всех этих ферментов, так называемый метаболический взрыв, в результате которого фагоцитированный объект переваривается. Важно, что часть молекул антигена разрушается при этом не полностью: напротив, происходит усиление их антигенной активности. Далее фагосома с остаточным антигеном выбрасывается на поверхность клетки, высвобождая высокоиммуногенный антиген, что имеет важное значение для индукции лимфоцитами специфического иммунного ответа.

Взаимодействие с лимфоцитами. Для активации пролиферации и дифференцировки специфических клонов лимфоцитов при внедрении некоторых антигенов, в первую очередь при вторичном иммунном ответе, бывает вполне достаточно взаимодействия Т- и В-лимфоцитов разных субпопуляций. Однако такая активация обычно слаба, а для многих антигенов, особенно при первичном антигенном стимуле, вообще невозможна без участия клеток МФС. Участие макрофагов в этом процессе состоит в разрушении клеток до антигенов в максимально иммуногенной форме; презентации этих антигенов непосредственно Т-и В-клеткам; выделении факторов, активирующих Т- и В-лимфоциты, получившие антиген.

Презентацию антигена и активирующих факторов клетки МФС осуществляют преимущественно при непосредственном контакте с лимфоцитами. Важную роль в этом процессе играет сила адгезии. Антиген может сорбироваться на мембране макрофага после переваривания и активации его в процессе фагоцитоза. Растворимые антигены могут непосредственно сорбироваться

на поверхности эпителиоидных, вуалевых и отростчатых клеток ретикула после поступления их в лимфоузлы с лимфотоком. Все эти клетки МФС, содержащие на своей поверхности антиген, адгезируют с лимфоцитами.

В процессе этой адгезии имеется важный специфический этап распознавания лимфоцитами клеток МФС за счет наличия на их мембране HLA-DR антигенов и рецепторов к ним на лимфоцитах. Для осуществления этого этапа крайне важна экспрессия HLA-DR антигенов на поверхности макрофагов. В основе регуляции этой экспрессии лежит активация макрофага присоединившимся к его поверхности антигеном. В этой регуляции прямо или косвенно участвуют и активированные Т-лимфоциты.

Лимфоциты, адгезированные с клетками МФС, получают от них антиген в иммуногенном состоянии, частично в комплексе с HLA-DR-антигеном поверхности макрофага. Этот комплекс является мощным стимулятором Т-лимфоцитов. Параллельно макрофаг передает лимфоциту интерлейкин-1, являющийся стимулятором продукции Т-лимфоцитами интерлейкина-2. По-видимому, секретлируемый макрофагами интерлейкин-1 может стимулировать лимфоциты не только при непосредственном контакте клеток, но и на расстоянии, в регионе микроокружения лимфоузла.

Описывая макрофаги, мы привели далеко не все известные факторы регуляции, вырабатываемые клетками МФС; ясно также, что сегодня мы знаем лишь часть из них. Важно то, что МФС жестко связана взаимной регуляцией с лимфоцитами и лейкоцитами других типов на всех уровнях образования и функционирования и является компонентом единого целого - иммунной системы.

В заключение необходимо отметить, что макрофаги в своем функционировании связаны не только с лимфоцитами, но и со многими другими клетками, во всяком случае, с теми, которые происходят от единой стволовой полипотентной кроветворной клетки. Так, макрофаги продуцируют факторы, регулирующие образование фибробластов, стромальных элементов (включая костеобразующие), тромбоцитов, эритроцитов. Кроме того, они активно уничтожают старые эритроциты и транспортируют железо для реутилизации при образовании новых клеток.

Подробнее о МФС см.: (Алмазов и др., 1979; Иммунология, 1989).

1.2.3. НЕЙТРОФИЛЫ

Нейтрофилы (полиморфоядерные лейкоциты) - это наиболее объемная популяция лейкоцитов: содержание этих клеток в крови обычно составляет в среднем $3-6 \times 10^9$ в 1 л крови. В норме в кровотоке циркулируют неспособные к делению зрелые формы этих клеток - палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы. Популяция нейтрофилов неоднородна, клетки различаются по физиологической активности (способности к фагоцитозу, адгезии и ферментативной активности) и по рецепторному составу мембран.

Кинетика. У взрослого человека местом образования нейтрофилов является костный мозг. Нейтрофилы образуются из стволовой мультипотентной кроветворной клетки через клетку, прекоммитированную в направлении миелопоэза, из которой, в свою очередь, образуется пул миелоидных предшественников (митотический пул). Миелоидные предшественники проходят последовательно следующие фазы развития: миелобласта, промиелоцита и миелоцита. Конечные этапы дифференцировки нейтрофилов включают 3 фазы созревания, которые идут без деления: метамиелоцит, палочкоядерная и сегментоядерная формы нейтрофила.

Контроль за гранулоцитопозсом осуществляется при помощи сбалансированного действия стимулирующих и тормозящих факторов. Во-первых, это колониестимулирующий фактор, продуцируемый преимущественно моноцитами и тканевыми макрофагами, который осуществляет свое влияние на ранней стадии дифференцировки предшественников гранулоцитов. Стимулированные лимфоциты выделяют фактор, который регулирует пролиферацию нейтрофилов на более поздних этапах их дифференцировки (промиелоцита и миелоцита). С другой стороны, зрелые нейтрофилы выделяют фактор типа кейлона, который тормозит пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов. По-видимому, этим не ограничивается внутренняя система регуляции нейтрофилопоэза. Например, из нейтрофилов выделен лактоферрин, который тормозит действие колониестимулирующего фактора. Аналогичное действие осуществляют простагландины серии E, продуцируемые эозинофилами. Лимфоциты, активированные антигенами, выделяют фактор,

тормозящий продукцию моноцитами колониестимулирующего фактора. Необходимо подчеркнуть, что все эти факторы образуются в системе лейкоцитов.

Помимо указанных факторов, в систему баланса регуляции входит и группа общеорганизменных регуляторных факторов, важнейшими из которых являются гормоны. Глюкокортикостероиды в малых дозах увеличивают скорость созревания гранулоцитов, а в больших - тормозят пролиферацию нейтрофилов. Андрогены способны стимулировать гранулоцитопозэ.

В норме баланс всех этих биологически активных веществ, обладающих как стимулирующим, так и супрессивным действием, определяет высокую стабильность поддержания в организме пула нейтрофилов. Сложность системы регуляции многократно усложняется еще тем, что один и тот же фактор, находясь в разных концентрациях, действует в противоположных направлениях.

Длительность цикла дифференцировки нейтрофилов от предшественницы до зрелой клетки составляет в зависимости от степени активности процесса от 7 до 10 дней. В этот срок входит 3-4 суточное депонирование созревших нейтрофилов в синусах костного мозга. Созревшие нейтрофилы попадают в кровоток. Общий пул нейтрофилов в кровотоке составляет не более 10% от всех созревших нейтрофилов, среди которых 70% клеток не циркулируют, а прикреплены к эндотелию сосудов (так называемый маргинальный пул, или секвестрированные нейтрофилы).

Пул циркулирующих в кровотоке нейтрофилов находится в динамическом равновесии с пулом секвестрированных нейтрофилов. Последний отвечает за кратковременные физиологические реакции нейтрофилов в ответ на прием пищи, физическую нагрузку, суточные ритмы, определяемые гормональными сдвигами, первую реакцию на травму, когда значительная часть секвестрированных нейтрофилов начинает циркулировать в кровотоке. В некоторых ситуациях, напротив, может отмечаться кратковременная нейтропения, связанная с увеличением маргинального пула нейтрофилов за счет циркулирующих.

Большинство из факторов регуляции гранулоцитопозэ участвуют в регуляции выброса в циркуляцию секвестрированных нейтрофилов. Иницирующая роль в этих регуляторных действиях принадлежит многочисленным хемотаксическим веществам, которые определяют скорость и направление выхода нейтрофилов из сосудистого русла.

Завершая обсуждение вопроса о регуляции образования и кинетике нейтрофилов, отметим, что сегодня мы знаем лишь часть регуляторных факторов разного уровня. Подтверждением этому является обнаружение практически каждый год все новых факторов. Вместе с тем необходимо признать, что в настоящее время мы не можем оценить количественный вклад в конечный эффект каждого из регуляторных факторов. Даже если мы будем знать количества различных факторов, мы не в состоянии посредством простого их суммирования определить реальный конечный их эффект в организме. Поэтому единственный путь наблюдения изменения этих факторов состоит в оценке динамики клеток и определении их функциональной активности, отражающих суммарное влияние на клетки регуляторов разного уровня.

Срок пребывания нейтрофилов в кровотоке исчисляется в среднем 6,5 ч. Далее нейтрофилы, проникая через эпителий сосудов при помощи амёбовидного движения, попадают в ткани, где и заканчивают свое существование в течение 3-5 дней, осуществляя свои эффекторные функции. Значительная часть нейтрофилов приходит к эпителию слизистых оболочек и, проникая через него, заканчивает свой жизненный цикл в слизистом надэпителиальном слое; срок жизни данных нейтрофилов исчисляется часами.

При появлении в организме чужеродного миграция нейтрофилов из кровяного русла в ткани резко ускоряется, в связи с чем срок пребывания нейтрофилов в кровотоке сводится к минимуму. Однако при воспалительных патологиях абсолютная нейтропения наблюдается крайне редко. Обычно при заболеваниях абсолютное количество нейтрофилов либо увеличено, либо находится в пределах нормы спокойного состояния организма. Это достигается в течение первых 2-3 дней за счет резерва зрелых нейтрофилов, имеющегося в костном мозге, который более чем в 10 раз превышает общий пул нейтрофилов в кровотоке. Усиление пролиферации и дифференцировки нейтрофилов из костномозговой стволовой клетки может существенно сказываться на общем количестве нейтрофилов в периферической крови лишь через двое суток.

Функциональная характеристика. Основной функцией нейтрофила является уничтожение чужеродных клеток или агрегатов путем фагоцитоза. Параллельно с этой функцией нейтрофил осуществляет киллинг чужеродных клеток, как захваченных им внутрь (фагоцитированных), так и контактирующих с его оболочкой. Эти эффекторные

функции нейтрофилы осуществляют после выхода их из сосудистого русла; исключение из этого правила составляют лишь острый сепсис и воспаление сосудистой стенки.

Процесс фагоцитоза нейтрофилами, так же как и макрофагами, состоит из шести этапов: **опсонизации, хемотаксиса, адгезии, захвата, киллинга и переваривания**. Осуществление этих этапов для всех фагоцитирующих клеток в основном аналогично описанным ранее (1.2.2). Отличие состоит в том, что **нейтрофил может совершать свою эффекторную функцию (фагоцитоз) один раз, после чего он обычно гибнет** (в отличие от макрофага, который фагоцитирует многократно; после переваривания объекта он вновь способен к эффекторной функции).

Так же как и у макрофага, каждый этап фагоцитоза нейтрофилов проходит крайне медленно или вообще не осуществляется без активации всей биохимической системы нейтрофила, причем для каждого этапа в значительной степени специфической. На всех уровнях фагоцитоза включается крайне гетерогенный спектр факторов - стимуляторов активности нейтрофилов. Они представлены как факторами, образованными ИКК, так и факторами общей гуморальной регуляции организма, включая гормоны. Наиболее важно то, что на всех этапах фагоцитоза ведущую роль играют факторы, выделенные специфически сенсibilизированными лимфоцитами в присутствии антигена. То есть сам нейтрофил, неспособный к специфическому распознаванию чужеродного, но имеющий примитивную способность бороться с ним у низших животных (например, простейших), на уровне высших животных (млекопитающих) приобретает в своей эффекторной функции специфичность, действуя в кооперации с лимфоцитами и их продуктами, несущими эту специфичность.

В основе опсонизации лежит наличие у нейтрофила Fc- и C3-рецепторов. Именно через процесс опсонизации проявляется специфичность фагоцитоза нейтрофилов млекопитающих. Показано, что резкое усиление фагоцитоза при опсонизации может достигаться и в том случае, если в сыворотке имеется хотя бы минимальное количество антител к объекту фагоцитоза. Это условие фактически всегда выполняется в организме, поскольку в крови имеются нормальные антитела практически к любому антигену. Чем меньше концентрация антител, тем более сильными для эффективного фагоцитоза должны быть другие (неспецифические) компоненты опсонизации объекта фагоцитоза и активации самого нейтрофила. Основным неспецифическим опсонизирующим фактором является комплемент. Мощными компонентами опсонизации являются альфа-глобулины, фибриноген, С-реактивный и другие острофазные белки, которые, как правило, усиливают специфический компонент опсонизации. Необходимо понимать, что правило необходимости наличия специфического компонента в фагоцитозе человека неабсолютно, встречаются исключения. Так, у многих микробов (стафилококк, стрептококк, пневмококк и др.) имеются белковые факторы, неспецифически комплексирующиеся с IgG, и в этом случае опсонизация за счет иммуноглобулинов формально не несет специфичности (т.е. нет реакции антиген-антитело). Аналогичный факт имеет место при неспецифической сорбции иммуноглобулинов на инертные частицы.

Хемотаксис нейтрофилов определяется в основном продуктами, выделяемыми бактериями, или денатурированными белками разрушенных клеток самого организма, т.е. всеми клеточными единицами, подлежащими уничтожению, - в этом проявляется специфичность данной стадии фагоцитоза. Суммарный хемотаксический эффект усиливается многочисленными факторами разнообразной природы, активирующимися в начале процесса разрушения чужеродного (к ним относятся, например, комплексы антиген-антитело и компоненты комплемента). Сам нейтрофил при своей активации и начале фагоцитоза также выделяет ряд хемотаксических факторов. Вероятно, этим достигается каскадное усиление хемотаксического действия, способствующее привлечению к месту атаки большого количества нейтрофилов.

Миграция нейтрофилов к очагу вторжения чужеродного заканчивается их остановкой на месте атаки из-за воздействия МИФ, который вырабатывается Т-лимфоцитами. Этот процесс также является высоко-специфичным, ибо, хотя он, как отмечалось выше (п. 1.2.1), и определяется всем пулом присутствующих в очаге лимфоцитов, контролируется он небольшим количеством специфических лимфоцитов. Важно еще раз подчеркнуть неоднозначность направленности действия факторов в зависимости от их концентрации. Так, МИФ действует как тормозящий фактор лишь в больших концентрациях, в малых же концентрациях он, напротив, стимулирует миграцию клеток.

Проявление самого акта фагоцитоза и его активность связаны с активацией всей биохимической системы цитоплазмы и мембраны нейтрофила. Такая активация происходит в результате адгезии на нейтрофиле опсонизированного объекта фагоцитоза. Весьма важен исходный фон активации нейтрофила, который предшествует адгезии. Здесь участвует целый комплекс факторов, главными из которых являются, по-видимому, цитофильные иммуноглобулины крови (более половины иммуноглобулинов, циркулирующих в кровотоке, находится не в свободном состоянии, а сорбированы на поверхности клеток - их называют цитофильными) и комплемент. Эти факторы, а также каскад различных медиаторов и гормоны суммарно определяют уровень активности нейтрофила в смысле готовности к осуществлению акта фагоцитоза и киллинг-эффекта. Здесь вновь необходимо подчеркнуть, что столь сложная многофакторная кооперативная регуляция не дает

нам возможности по отдельным компонентам судить о конечном эффекте действия всей системы на нейтрофил.

Важнейшей функциональной характеристикой нейтрофилов является формирование вместе с другими ИКК очага воспаления. Нейтрофилы как наиболее подвижные клетки первыми приходят к месту вторжения чужеродного и стимулируют приход в данный очаг других элементов (моноцитов, эозинофилов, лимфоцитов). Выбрасывая свои гранулы в ближайшее окружение, нейтрофилы влияют фактически на все основные механизмы воспалительной реакции.

Во-первых, нейтрофилы за счет протеолитических ферментов модифицируют и активируют ряд компонентов комплемента - C1, C3, C4, C5. Во-вторых, нейтрофилы расщепляют иммуноглобулины, захватывая их в составе иммунных комплексов (антиген-антитело) до Fab и Fc-фрагментов, которые выступают как факторы избирательного хемотаксиса В-лимфоцитов. В-третьих, нейтрофилы являются важными продуцентами в системе кининообразования. В-четвертых, нейтрофилы являются одними из продуцентов ряда факторов свертывания крови (в частности, тромбопластина); часть медиаторов нейтрофилов действует на систему свертываемости через каскад других факторов. В-пятых, нейтрофилы участвуют в системе фибринолиза как за счет прямого протеолиза, так и косвенно через активатор плазминоген.

Выше мы показали, что в регуляции образования и функционирования нейтрофилов принимают участие практически все другие ИКК. В свою очередь, нейтрофилы, выделяя разнообразные химические вещества, участвуют в регуляции образования и функционирования ИКК других типов.

Так, нейтрофилы выделяют митоген, активирующий бласттрансформацию В-лимфоцитов, а также хемотаксическое вещество, специфически действующее на моноциты и эозинофилы. По-видимому, значение этих регуляторных факторов, образуемых нейтрофилами, состоит в определении последовательности фаз реакции ИКК на чужеродное (как после первого этапа борьбы нейтрофилов с чужеродным - активации в региональных лимфоузлах продукции иммуноглобулинов плазматическими клетками, являющимися производными В-лимфоцитов). Кроме того, нейтрофилы оказывают влияние на выброс тромбоцитами серотонина.

Подробнее о нейтрофилах см.: (Алмазов и соавт., 1979; Маянский А.И., Галиуллин А.Н., 1984 г.).

1.2.4. ЭОЗИНОФИЛЫ

У здоровых лиц количество эозинофилов; циркулирующих в крови, колеблется в основном в пределах от $0,12$ до $0,3 \times 10^9$ клеток в 1 л крови.

Кинетика. Эозинофилы образуются в костном мозге и там же проходят все стадии дифференцировки до зрелой клетки. Кинетика их образования изучена недостаточно. Эозинофилы происходят из стволовой клетки-предшественницы, общей для эозинофилов и базофилов. Этапы прохождения ими в процессе созревания морфологически различимых стадий такие же, как для нейтрофилов:

миелобласт → промиелоцит → миелоцит → юный → палочкоядерный → сегментоядерный эозинофил. Клетки первых трех этапов являются активно пролиферирующими. Точный модус их дифференцировки изучен недостаточно. Общее время созревания эозинофила из клетки-предшественницы составляет 3-4 сут. После созревания эозинофилы остаются в костном мозге еще 3-4 сут. В течение этого времени растет подвижность этих клеток, что, по-видимому, важно для выхода их в кровоток.

Количество эозинофилов, циркулирующих в кровотоке, не превышает 1% от общего числа этих клеток в организме. В крови эозинофилы находятся в среднем около 10 ч, затем мигрируют в ткани.

В "спокойном" организме переход эозинофилов в ткани осуществляется хаотически, диффузно. После внедрения чужеродного клетки мигрируют в направлении очага, дающего хемотаксический сигнал.

Механизмы регуляции образования и кинетики эозинофилов изучены недостаточно. Известен фактор, образуемый Т-хелперами, который стимулирует пролиферацию эозинофилов. Ряд гормонов (адренокортикотропные гормоны, кортикостероиды, адреналин) ускоряют миграцию эозинофилов в очаг повышенной концентрации этих веществ, вызывая резкое сокращение содержания эозинофилов в кровотоке. Медленное повышение концентрации этих гормонов в организме приводит, наоборот, через 2-3 сут к эозинофилии за счет ускорения выброса эозинофилов из депо костного мозга. Лишь очень большие дозы глюкокортикоидов при длительном применении вызывают в крови стойкую эозинопению.

Большая часть вышедших из кровотока эозинофилов оседает диффузно в тканях; основные скопления этих клеток обнаруживаются в слизистых оболочках. В тканях эозинофил живет обычно не более 48 ч, затем гибнет после дегрануляции.

В ответ на вторжение чужеродного или различные воздействия эозинофилы, так же как и нейтрофилы, способны быстро уходить из кровотока и концентрироваться в больших количествах в патологическом очаге. Несмотря на то что оба типа клеток имеют мощное депо в костном мозге, динамика их при воспалительном процессе различна: если абсолютное и относительное количество нейтрофилов в кровотоке начинает расти, то содержание эозинофилов быстро и резко уменьшается, причем восстановление их числа обычно задерживаются на достаточно длительный срок. Эти принципиальные различия связаны с двумя факторами.

Во-первых, в кровяном русле циркулирует лишь меньшая часть нейтрофилов, большинство из них секвестрированы на стенках венул. Это обеспечивает стабилизацию уровня нейтрофилов в кровотоке при начале усиленного ухода их в ткани. О наличии секвестрированных эозинофилов ничего не известно. Возможно, именно следствием отсутствия эозинофилов, депонированных на стенках сосудов, является резкое уменьшение количества этих клеток в кровотоке на начальном этапе реакции на чужеродное. Во-вторых, в ответ на раздражение депо дифференцированных нейтрофилов в костном мозге может быстро сокращаться, в то время как увеличение скорости выхода эозинофилов из такого депо незначительно. Связано это с тем, что эозинофилы не могут выйти в кровоток раньше, чем приобретут подвижность. По-видимому, запаздывание выхода основного числа эозинофилов из депо костного мозга и, следовательно, нарастание количества эозинофилов в очаге воспаления через определенный интервал времени биологически целесообразно и связано с основной функцией этих клеток - гашением активности экссудативной фазы воспалительного процесса. Вместе с тем длительный положительный стимул образования и выброса эозинофилов приводит к мощному и стойкому возрастанию их количества в крови, как, например, при аллергиях и глистных инвазиях.

Функциональная характеристика. Эозинофилы являются регуляторами сосудисто-инфильтративной фазы воспаления, контролируя выделение гистамина и других биологически активных веществ базофилами и тучными клетками и нейтрализуя избыточное количество выброшенного активированного гистамина. Они продуцируют ряд ферментов, участвующих в образовании веществ, ограничивающих очаг воспаления.

В любом очаге воспаления или аллергической реакции с самых первых этапов до окончания процесса обнаруживается значительное количество эозинофилов. Особенно много этих клеток выявляется при аллергических реакциях с резко выраженным сосудисто-инфильтративным компонентом. Это вполне понятно, поскольку инфильтрация и сосудистые компоненты воспаления запускаются гистамином и другими биологическими активными соединениями.

Регуляцию этих веществ эозинофилы осуществляют несколькими путями. Во-первых, они продуцируют один или несколько факторов, тормозящих дегрануляцию базофилов и тучных клеток. Во-вторых, эозинофилы способны захватывать гранулы этих клеток, содержащие гистамин и другие вещества. Далее они сорбируют на своей поверхности гистамин при помощи соответствующих рецепторов, пиноцитируют его и затем разрушают за счет имеющегося в них фермента - гистаминазы.

Эозинофилы обладают способностью к фагоцитозу и киллингу чужеродных клеток. По-видимому, это далеко не первостепенная функция этих клеток. Однако считается, что в процессе защиты организма при гельминтозах эта функция эозинофилов важна.

Вопросы регуляции функциональной активности эозинофилов в очаге воспаления изучены недостаточно. Основные имеющиеся сведения касаются регуляции движения и концентрации этих клеток в воспалительном очаге (хемотаксиса). Известно более 30 различных факторов, обладающих положительными хемотаксическими свойствами.

Эозинофилы обладают рецепторами к гистамину, которые обнаруживаются практически на всех клетках. На 20-30% клеток выявляются рецепторы к Fc-фрагменту IgE, реже - IgG. Более 30% всех клеток имеют C3-рецепторы.

Гистамин является мощным хемотаксическим фактором для эозинофилов. Действие его зависит от концентрации вещества. Низкие концентрации гистамина оказывают положительный хемотаксический эффект, высокие - тормозят его. Механизм действия гистамина напоминает механизм действия МИФ. Низкая концентрация гистамина на периферии очага воспаления стимулирует направленное движение эозинофилов. При подходе эозинофила к очагу воспаления концентрация гистамина растет, клетки останавливаются и начинают разрушение этого вещества. По-видимому, гистамин является одним из ведущих факторов регуляции эозинофилов.

Положительным хемотаксическим эффектом в отношении эозинофилов обладают иммунные комплексы (преимущественно с антителами, относящимися к классу E). Сенсibilизированные Т-лимфоциты в присутствии антигена выделяют фактор хемотаксиса эозинофилов. Можно думать, что основное участие этого специфического фактора осуществляется на втором этапе воспалительного процесса, когда в очаге появляется большое количество сенсibilизированных Т-лимфоцитов и антител, а основная задача самого процесса сводится к продуктивным процессам и регенерации (когда действие биологически активных веществ и гистамина должно быть полностью остановлено). К основным факторам регуляции эозинофилов следует отнести и большое количество факторов, образуемых базофилами, тучными клетками, нейтрофилами и др., которые суммируются в очаге воспаления.

Сами эозинофилы являются регуляторами функции базофилов и тучных клеток - точно так же, как Т-хелперы и Т-супрессоры регулируют специфические реакции В-лимфоцитов на чужеродное. Как мы уже указывали, эта функция эозинофилов является основной. Однако в ряде ситуаций или на разных этапах процесса на первый план могут выходить другие эффекторные функции этих клеток. Например, иммунная реакция в отношении гельминтов и других паразитов проходит в основном при участии эозинофилов, которые наиболее эффективны в их уничтожении и фагоцитозе.

Подробнее об эозинофилах см.: (Гриншпун, Виноградова, 1982; Иммунология, 1989).

1.2.5. БАЗОФИЛЫ

В крови здорового человека содержится $0,025-0,055 \times 10^9$ базофилов в 1 л, т.е. базофилы являются минорной популяцией среди других лейкоцитов периферической крови.

Кинетика. Базофилы развиваются в костном мозге из самостоятельного стволового пула, общего для базофилов и эозинофилов, который, в свою очередь, выделяется из пула стволовых клеток, дифференцированных в гранулоцитарно-моноцитарный ряд. Образование и все этапы дифференцировки базофила проходят стадии миелобласта → промиелоцита → миелоцита → метамиелоцита → палочкоядерного → сегментоядерного базофила. Клетки всех стадий дифференцировки до палочкоядерного базофила представляют собой активно делящиеся формы. Начиная со стадии промиелоцита, у клеток выявляются четкие признаки дифференциации в базофильный ряд - появляются гранулы с метахроматической окраской.

Из того же миелоидного предшественника, что и базофилы, происходят тучные клетки, присутствующие в тканях. Юные, малодифференцированные формы тучных клеток через кровотоки (их по сравнению с другими клетками крови ничтожное количество) попадают в ткани, где они, активно делясь, дифференцируются, превращаясь в зрелые тучные клетки.

Время дифференцировки зрелого базофила из предшественника составляет 1,5-5 сут. Задержка созревших базофилов в синусах костного мозга если и происходит, то на существенно более короткий срок, чем нейтрофилов и эозинофилов. Следовательно, резерв базофилов в костном мозге существенно меньше объема циркулирующих клеток.

Кроме общего регулятора пролиферации предшественников лейкоцитов - колониестимулирующего фактора, продуцируемого моноцитами, специфические факторы регуляции продукции базофилов пока не выявлены, хотя многочисленные косвенные данные указывают на наличие множества таких факторов, вырабатываемых лейкоцитами разных популяций и субпопуляций (в том числе Т-клетками). Малый объем популяции базофилов затрудняет экспериментальные ис-

следования в этом направлении. Эстрогены усиливают образование базофилов, что приводит к увеличению их количества в кровотоке. Прогестерон и кортикостероиды, напротив, вызывают в крови базофилопению.

Созревшие базофилы поступают в кроваток, где период их полужизни составляет около 6 ч. Далее базофилы переходят в ткани, в которых через 1-2 сут после осуществления основной эффекторной функции (дегрануляции и выброса гистамина и других биологически активных веществ) гибнут.

Количество базофилов в кровотоке резко уменьшается в начале любого воспалительного процесса и особенно аллергических реакций (крапивнице, приступах бронхиальной астмы и других заболеваний с острым проявлением гиперчувствительности немедленного типа) за счет резкого ускорения перехода базофилов из кровотока в ткани.

При развитии септического процесса через 2-3 сут количество базофилов в кровотоке снова увеличивается за счет усиленной их продукции в костном мозге. Резкие сдвиги базофилов в периферической крови определяются малым резервным пулом этих клеток и относительно коротким циклом их дифференцировки из предшественников. Однако слишком низкое содержание базофилов в крови по сравнению с содержанием других лейкоцитов существенно затрудняет клиническое использование динамики их изменений.

Функциональная характеристика. Основной функцией базофилов, так же как и тучных клеток, является выброс гистамина, гепарина, серотонина в участке скопления чужеродного, что способствует формированию воспалительного очага, в первую очередь сосудистой и экссудативной фаз воспаления. Если тучные клетки осуществляют эту функцию на месте, то базофилы, приходя к месту внедрения чужеродного из кровотока, усиливают в данном очаге реакции, начатые тучными клетками.

Индукторами дегрануляции базофилов и тучных клеток являются антигены или их комплексы с антителами класса E, реже - классов G1 и G4. На поверхности этих клеток имеются соответствующие Fc-рецепторы. Дегрануляция наступает в ответ на присоединение антигена к молекуле IgE, прикрепленной к клетке за счет данного рецептора, или присоединение комплекса антиген-антитело к поверхности клетки опять же через этот рецептор. Это фактически определяет специфичность дегрануляции базофилов (тучных клеток) в ответ на внедрение чужеродного с последующим формированием в месте его внедрения очага воспаления. Этот процесс вторично стимулируется целым рядом веществ организма, а в пробирке даже может запускаться неспецифическими к антигену веществами, например комплементом. Но, по-видимому, в обычных условиях целостного организма все эти факторы лишь усиливают феномен дегрануляции базофилов (тучных клеток), в основе же его лежит специфическая "затравка" - комплекс антиген-антитело (из этого правила, конечно, есть исключения, например холодовая аллергия).

Базофилы и тучные клетки концентрируются в очаге воспаления благодаря хемотаксическим факторам, которые направляют и стимулируют движение этих клеток. Ведущим хемотаксическим фактором является лимфокин, продуцируемый T-лимфоцитами, сенсibilизированными к данному антигену. Таким образом, и на этой стадии процесса проявляется специфичность. Усиление специфического хемотаксиса базофилов в очаг вторжения чужеродного индуцируется и другими, неспецифическими факторами (например, компонентом комплемента C5a).

Большое распространение в окружающей среде аллергенов и их попадание в организм приводят к развитию патологических аллергических реакций, при которых дегрануляция базофилов (тучных клеток) носит по своей силе и неадекватности в отношении чужеродного ярко выраженный патологический характер (как при крапивнице, бронхиальной астме, сенной лихорадке, контактных дерматитах, экземах и др.). В этих ситуациях дегрануляция базофилов (тучных клеток) определяет основной патологический симптомокомплекс (повышенную сосудистую проницаемость, отек ткани и повреждение мельчайших сосудов).

Важной, хотя и не главной функцией базофилов является их влияние на свертываемость крови (агглютинация тромбоцитов и активация отложения фибрина). Этим базофилы вносят добавочный вклад в формирование и ограничение очага воспаления.

Таким образом, реакции, определяемые базофилами (тучными клетками), необходимы для формирования воспалительного процесса как главной реакции иммунной системы на чужеродное. Если же эти реакции выходят за пределы адекватности, то они начинают нести элемент патологии (гиперчувствительность немедленного типа). Эти аллергические реакции сегодня крайне широко распространены. Несмотря на это, следует помнить, что нормальное участие базофилов (тучных клеток) в функционировании

иммунной системы несравненно более широко, нежели их гиперфункционирование при аллергических заболеваниях.

Подробнее о базофилах см.: (Алмазов и др., 1979).

1.3. ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

1.3.1. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ РАБОТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Иммунная система - это большая биологическая система, имеющая сложную иерархическую структуру организации.

Иммунная система обладает всеми характеристиками больших систем. Она многокомпонентна: в ее состав входят клетки и молекулы, обладающие разными свойствами, функциями и специфичностью. Функционирование компонента, выделенного из системы, отличается от его поведения в целостной системе. Все компоненты иммунной системы работают во взаимосвязи, как единое целое, а сама система обладает целостностью и сложностью поведения. Иммунная система имеет мультивариантную регуляцию, что подразумевает множество оптимальных вариантов функционирования, приводящих к достижению одного и того же конечного эффекта.

Иммунная система - это открытая система, она тесно связана с другими системами организма (гормональной, нервной, эндокринной и др.), которые не только определяют условия ее существования, но и участвуют в регуляции ее функционирования. Так, общая регуляция образования и жизнедеятельности лейкоцитов в значительной части обеспечивается гормональной системой организма. Активность функционирования иммунной системы определяется наличием и силой возмущающих факторов, поступающих из внутренней среды организма и внешней среды.

Цель иммунной системы - контроль над постоянством клеточной и гуморальной среды организма, надежная защита организма от генетически чужеродного, а также неполноценного, дефектного или старого своего. Надежность достижения этой цели определяется сложностью и многогранностью структуры иммунной системы, точностью направленности эффекторной функции и взаимозаменяемостью компонентов, подсистем и механизмов. Основными условиями работы иммунной системы являются эффективность и экономность. Выполнение этих условий лежит в основе главных принципов функционирования иммунной системы.

1. Принцип локального эффекторного действия. Основой эффекторной функции иммунной системы является воспалительная реакция, которая реализуется в локальном месте вторжения чужеродного или появления недоброкачественного своего. В результате формируется очаг воспаления, где скапливаются и активно функционируют все компоненты иммунной системы с целью уничтожения агента.

К месту вторжения чужеродного устремляются лейкоциты разных типов, циркулирующие в кровотоке. В это же время в регионарной к месту вторжения лимфоидной ткани начинается интенсивная пролиферация клонов лимфоцитов, специфических к внедрившимся антигенам. Специфические Т-лимфоциты, подойдя к чужеродному агенту, убивают его, выделяя вещества, которые привлекают, останавливают и активируют в области внедрения чужеродного лейкоциты, не имеющие специфических детерминант. В результате формируется очаг, где развивается многоэтапный воспалительный процесс, в который последовательно включаются все элементы клеточных и гуморальных иммунных факторов. По-видимому, важнейшим условием развития воспалительной иммунной реакции является наличие определенной (выше критической) плотности ИКК, которая во много раз превышает их плотность в кровотоке. После уничтожения чужеродного очаг воспаления исчезает.

Суммарно эффекторный иммунный механизм - воспаление - включает последовательно несколько этапов работы системы: наличие предсуществовавших элементов, новообразование элементов, разрушение, ограничение, пролиферацию, регенерацию.

2. Принцип каскадного действия (цепной реакции). Небольшое количество специфических компонентов запускает основную массу неспецифических компонентов иммунной реакции.

В спокойном состоянии, без специфического стимула, клеточные и гуморальные компоненты иммунной системы образуются постоянно, в относительно небольшом количестве. Т- и В-

лимфоциты имеют в своем составе многочисленные клоны, представленные относительно небольшим количеством клеток, которые за счет своих специфических детерминант имеют сродство к разнообразным чужеродным антигенам. После контакта с чужеродным лимфоциты соответствующей специфичности начинают интенсивно размножаться, образуя большое количество короткоживущих эффекторных Т- или В-клеток, продуцирующих антитела к поступившему антигену. Что же касается ИКК остальных типов, то внедрение в организм чужеродного приводит просто к повышению интенсивности их образования.

Количество образованных специфических к данному антигену элементов (эффекторных Т-лимфоцитов и антител, продуцируемых В-клетками) даже в период интенсивной борьбы с чужеродным недостаточно для того, чтобы самостоятельно ликвидировать чужеродное. Однако они являются инициаторами цепной иммунной реакции, направленно вовлекая в процесс огромное количество неспецифических клеточных и гуморальных факторов, направляя их к месту появления агента и активируя в отношении него (по сути придавая неспецифической природе действия этих компонентов характер специфичности). Эту активацию неспецифических клеток определяет наличие на их поверхности рецепторов к носителям специфичности - иммуноглобулинам (Fc-рецепторов).

3. Принцип быстроты и сбалансированности активации и торможения иммунных реакций. В основе работы иммунной системы лежит двуликий принцип регуляции, включающий, с одной стороны, быстрое развитие ответа на внедрение чужеродного, с другой - резкое торможение этого ответа после его ликвидации.

Быстрое развитие ответа удается реализовать следующим образом. В спокойном состоянии организма ИКК находятся в депо (например, лимфоциты в тканях и вторичных лимфоидных органах, макрофаги - в тканях), и лишь небольшая часть клеток находится в кровяном русле (на транспортной магистрали). Однако в момент вторжения чужеродного все эти клетки начинают быстро целенаправленно двигаться к месту вторжения, где их концентрация увеличивается многократно. Спустя несколько часов усиливается продукция новых ИКК в кроветворных органах. После уничтожения чужеродного эффекторные клетки гибнут, и система быстро переключается на режим спокойного функционирования.

Нарушение скорости разгона и торможения иммунологических реакций приводит к возникновению соответствующих патологий. Так, низкая скорость развития иммунной защиты снижает эффективность борьбы с чужеродным, что грозит хроническим, затяжным или прогрессирующим течением заболевания. Замедленное торможение активно идущей иммунной реакции после уничтожения чужого обуславливает развитие аллергий и аутоиммунных процессов.

4. Принцип возрастания эффективности с приобретением опыта (иммунологическая память после контакта с чужеродным). Специфические лимфоциты образуются в результате антигенного стимула из клонов клеток, преддетерминированных к данному антигену. После исчезновения антигена клетки этих клонов в большинстве своем гибнут. Однако часть таких специфических лимфоцитов, представляющих собой длительно живущие клетки, остается. Именно эти лимфоциты обуславливают иммунологическую память к данному антигену, обеспечивая при вторичном появлении его в организме более интенсивное по скорости размножение с образованием большого числа специфических клеток.

5. Принцип избыточности механизмов защиты (многократное дублирование функций компонентами иммунной системы). Высокая надежность и эффективность работы иммунной системы достигается за счет функционирования компонентов и подсистем, во многом дублирующих друг друга. Такое дублирование представлено фактически на всех уровнях системы. Так, на уровне специфики имеются специфические клеточные (эффекторные Т-лимфоциты) и гуморальные (антитела пяти классов иммуноглобулинов) компоненты, которые так или иначе нейтрализуют антиген, активируют неспецифические реакции. На уровне неспецифики также имеются клеточные (естественные киллеры, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, макрофаги) и гуморальные (система комплемента, интерферон, лизоцим и др.) компоненты, которые разрушают чужеродное. Все это обуславливает мультивариантность механизмов защиты, когда один и тот же оптимальный эффект может достигаться многими путями, включающими различные количественные и качественные сочетания компонентов, а выбор пути зависит от конкретных условий.

1.3.2. ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ НА ВНЕДРЕНИЕ В ОРГАНИЗМ ЧУЖЕРОДНОГО

1.3.2.1. ПОНЯТИЕ НОРМЫ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Нормальным состоянием иммунной системы организма, призванной распознавать и уничтожать все чужеродные или свои дефектные и модифицированные клетки и вещества, является состояние постоянной ее работы с разной степенью активности.

Ясно, что полностью спокойного, "нерабочего" состояния иммунной системы быть не может, поскольку в организме все время появляются дефектные и отмирающие собственные клетки. Покровы организма постоянно контактируют с нормальной микрофлорой, часть которой проникает внутрь из-за дефектов кожи и слизистых оболочек. В процессе пищеварения через кишечную стенку проходит часть белков и липополисахаридов (т.е. антигенов), не расщепленных пищеварительными ферментами. Все эти дефектные или чужеродные клетки и чужеродные антигены подвергаются атаке ИКК и разрушаются. Подобная "нормальная", спокойная, физиологическая работа иммунной системы крайне важна для поддержания ее в тренированном состоянии, способном к быстрой активации. По-видимому, для организма исключительно важна постоянная слабая антигенная нагрузка, создаваемая окружающей организм нормальной вариабельной микрофлорой, поскольку она обуславливает широкий спектр "нормальных антител", столь важных для инициации иммунного ответа.

Безмикробные животные и люди, длительное время находившиеся в замкнутом пространстве, при попадании в нормальное вариабельное антигенное окружение Земли в первый период времени не могут эффективно справляться с этой множественной антигенной нагрузкой (микробный шок у гнотобионтов, "болезнь первого порта" у людей после выхода из длительного пребывания в замкнутом пространстве) (Лебедев, Петров, 1971).

Однако эта постоянная "спокойная" работа, осуществляемая иммунной системой в периоде клинического здоровья человека, по своей интенсивности никак не может сравниться с активным функционированием системы в период ее реакции на чужеродное при самых разнообразных заболеваниях, в первую очередь воспалительных процессах. Иммунная система начинает интенсивно работать при внедрении в организм чужеродных антигенов, клеток (вирусов, микробов, простейших, паразитов) и при образовании и размножении в организме неопластических клеток с чужеродной генетической программой. Активно работает она при травме, в том числе хирургической, в процессе регенерации, когда имеется большое количество поврежденных и разрушенных клеток собственных тканей, подлежащих уничтожению и элиминации.

Таким образом, необходимо ясно представлять, что **функционально нормальная иммунная система может находиться в двух принципиально различных рабочих состояниях - спокойного функционирования (и поддерживающейся готовности к активации) и активной работы.**

Возникновение и течение заболевания зависит, с одной стороны, от количества, патогенности, инвазивности и прочих характеристик внедрившихся чужеродных клеток, с другой - от подготовленности нормальной иммунной системы к встрече организма с данным антигеном, определяемой, в частности, наличием и содержанием в организме клеток иммунологической памяти.

Здесь полезно вспомнить определение развития септического процесса, которое дал

Р. Дюбо: "Возникновение заболевания - это двухсторонний скоростной процесс, определяющийся количеством и патогенностью микробов, влияющих на скорость их внедрения и размножения в организме, с одной стороны, и скоростью активации защитных сил организма - с другой" (Дюбо, 1948).

Значительно реже заболевание определяется врожденными и приобретенными дефектами работы самой иммунной системы. Клиницист в подавляющем большинстве случаев своей практической деятельности не сталкивается с патологией иммунной системы как таковой (хотя с появлением СПИДа такие случаи становятся отнюдь не казуистикой).

В начале активной борьбы с чужеродным нормальной иммунная система проходит целый ряд стадий, каждая из которых характеризуется определенным сдвигом в количестве и соотношении лейкоцитов разных популяций и субпопуляций в кровотоке. Это дает возможность по иммунограмме периферической крови контролировать и прогнозировать течение заболевания.

При приобретенных и врожденных дефектах иммунной системы существенные сдвиги в иммунограмме имеются, как правило, и у клинически здоровых людей. В таких случаях анализ иммунограммы при воспалительных заболеваниях позволит выявить отклонения в динамике изменений показателей дефектно функционирующей иммунной системы по сравнению с нормальной реакцией на патоген.

Если место эффекторного функционирования иммунной системы, как правило, всегда конкретно (это те или иные органы и ткани), то способ действия зависит от степени ее активации, которую во многом определяет количество и качество внедрившегося патогена.

Для элиминации малых количеств чужеродного (например, единичных клеток) достаточно клеточных и гуморальных факторов, имеющихся в органах и тканях в каждый момент времени при спокойном, обыденном функционировании кроветворных и лимфоидных органов. Если же количество чужеродного выше определенных критических значений, то для оптимальной работы иммунной системе необходима активация, основой которой является организация очага воспаления и повышение интенсивности функционирования лимфоидных органов и органов кроветворения.

Врачу важно знать, как развивается иммунная реакция организма на чужеродное не в ее отдельных механизмах, а как целостная реакция системы. Огромный интерес представляет изучение воспаления как основного типа комплексной активной реакции иммунной системы на чужеродное и очага воспаления как особой структуры, организуемой иммунной системой для реализации этой реакции.

1.3.2.2. ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление - основной тип реакции иммунной системы на чужеродное.

Еще И. И. Мечников в книге "Лекции по сравнительной патологии воспаления" (1917) писал, что "воспаление является важнейшим проявлением иммунитета организма". Воспалительный процесс важен не только сам по себе, но и как генератор процессов, направленных на борьбу с чужеродным, в других органах и тканях организма.

В процессе борьбы с чужеродным наряду с интенсивной местной реакцией (образовании **очага воспаления** и развитием воспалительной реакции) в активную работу включаются регионарные лимфоидные образования, в которых происходят интенсивные процессы размножения клонов лимфоцитов, специфических к данному антигену. Образующиеся эффекторные клетки и синтезируемые специфические антитела направляются через отводящую лимфу и затем общий кровоток в очаг воспаления. Параллельно с этим процессом в организме осуществляется нейтрализация токсинов или антигенов чужеродных клеток, вышедших из очага вторжения чужеродного в организм по кровотоку и лимфоток. Этот эффекторный процесс осуществляется иммунной системой преимущественно в регионарных к очагу внедрения чужеродного лимфоидных органах и печени. Он подразумевает нейтрализацию этих молекул комплексацией антигена с антителами и другими активными веществами (например, комплементом) с обязательным последующим захватом этих компонентов фагоцитарными элементами и разрушением их.

Эти процессы, в большей или меньшей степени сопровождающие воспаление, нельзя путать с прорывом чужеродных клеток в регионарные лимфоузлы, что влечет за собой обычный

воспалительный процесс в этих лимфоидных образованиях. Клинически эти процессы проявляются как лимфадениты со всеми характерными проявлениями воспаления, при этом в области воспаленного лимфоузла появляются боль, разбухание, покраснение; повышается температура тела.

Таким образом, очаг воспаления и пролиферативная реакция регионарной лимфоидной ткани с усиленным образованием лейкоцитов разных типов в очагах кроветворения костного мозга и, наконец, разрушение токсинов, выходящих из очага воспаления, в сумме определяют реакцию организма на внедрение чужеродного. Главным направляющим в этой реакции остается сам очаг воспаления.

В зависимости от силы и объема чужеродного воспалительная реакция либо приводит к быстрому уничтожению его и заканчивается, пройдя лишь первые этапы процесса (иногда с субклиническими проявлениями), либо при отсутствии успеха первого этапа продолжает развиваться, проходя все свои этапы и заканчиваясь регенерацией собственных тканей, поврежденных в результате воспалительного процесса. В случае распространения чужеродного агента по ткани или прорыва его в лимфатическую систему воспалительный процесс распространяется и на эти новые области. Обычно воспалительный процесс в соответствии с распространением чужеродного захватывает ту или иную область организма. "Биологически и экономически важным является тот факт, что воспаление - это всегда местная реакция организма. Реакция эта, как правило, развивается в одном или многих участках органа и не развивается как воспаление органа в целом. Можно представить себе воспаление в печени, в почке, в мозге, но не бывает вообще воспаления печени, почки, мозга как целостных органов" (Давыдовский, 1969).

Исключением из этого правила могут быть лишь крайние формы воспалительного процесса, идущие на фоне аллергических реакций, когда экссудация и инфильтрация захватывают всю паренхиму органа, что чаще всего бывает причиной гибели организма.

Воспалительная реакция проходит в соответствии с общими законами и включает взаимодействие всех типов ИКК, их субпопуляций и образуемых ими гуморальных факторов. Однако в зависимости от особенности ткани, где происходит внедрение или образование чужеродного агента, и самого этого агента в воспалительной реакции преобладают то одни, то другие механизмы, в составе функционирующих преобладают то те, то иные ИКК и их продукты, вплоть до практически полного отсутствия или резкого усиления тех или иных механизмов и этапов процесса. Поэтому воспалительная реакция бывает крайне многообразной, и это многообразие не может охватить ни одна из предложенных схем воспалительного процесса.

Развитие воспалительного процесса - это активная реакция иммунной системы на чужеродное, которая в целом сопровождается усилением функционирования тех или иных компонентов. Степень активности реакции всей системы и каждого компонента должна быть адекватной, т.е. строго соответствовать тому уровню, который необходим для ликвидации чужеродного. Неоправданное усиление определенных сторон воспалительных реакций вплоть до патологического проявления (в том числе аллергий немедленного и замедленного типов) приносит вред организму из-за слишком большого повреждения тканей и дальнейшего развития патологических нарушений (развития аутоиммунных и аллергических реакций). Неадекватное снижение активности воспалительных реакций может привести организм к еще большим патологическим нарушениям в результате распространения патогена на новые регионы или перехода процесса в хроническое течение.

Клиницист должен решить сложную задачу о соответствии активности текущей воспалительной реакции той, которая необходима организму для успешной борьбы с чужеродным (как в сторону усиления ее, так и ослабления), и внесении, если это целесообразно, лечебных коррекций для соответствующего изменения активности этой реакции. В связи с этим каждый добавочный объективный критерий оценки интенсивности развития воспалительного процесса, появляющийся в руках у клинициста, имеет чрезвычайно важное значение.

Кровоток является той основной магистралью, по которой к месту воспаления транспортируются ИКК и их гуморальные продукты, даже из регионарных к месту воспаления лимфоузлов. В соответствии с развитием воспалительного процесса меняется состав и количество ИКК в кровотоке. В кровь попадают регуляторные факторы и другие вещества, продуцируемые ИКК, гормональные продукты, определяющие общую регуляцию организма, а также токсические продукты, образуемые патогеном в очаге воспаления. Суммарно все эти факторы действуют на ИКК крови, изменяя их физиологическую активность. **Поскольку количественные и качественные изменения ИКК происходят параллельно стадиям и течению воспалительной реакции, то они дают возможность судить о ходе воспалительного процесса.** Чтобы лучше понять динамику изменения иммунограммы в течение этого процесса, необходимо знать основные закономерности течения общей иммунной реакции на чужеродное, включающей все стадии местного воспалительного процесса и реакции регионарной лимфоидной ткани.

Основные фазы течения воспалительного процесса. Разнообразие протекания воспалительного процесса не позволяет дать точное количественно-временное описание фаз этого процесса. Поэтому вопрос может рассматриваться лишь о последовательности включения тех или иных иммунных механизмов, в которых прослеживаются четкие закономерности.

С точки зрения включения специфических иммунных компонентов процесс воспаления можно разделить на две фазы.

Первая фаза включает использование предшествующих в организме нормальных антител и Т-лимфоцитов, специфических к чужеродному антигену, которые запускают в работу остальные неспецифические ИКК и гуморальные факторы, имеющиеся в организме. Эта фаза разделяется на два периода: первый, самый ранний, состоит в использовании местных элементов, находящихся непосредственно в данной ткани; второй характеризуется привлечением в очаг из кровотока имеющихся там лимфоидных клеток и антител и быстрым выбросом из депо в кровоток лейкоцитов и комплекса биологически активных веществ.

Вторая фаза начинается через 2-4 сут поступлением в очаг воспаления новообразованных за этот срок специфических к данному антигену лимфоцитов и антител.

Заканчивается воспалительный процесс регенерацией поврежденных тканей, остановкой новообразования ИКК и разрушением большей части наработанных специфических лимфоцитов и антител.

Несомненно, такое деление воспалительного процесса условно. Воспалительный процесс, возникший в отношении чужеродных клеток, с которыми организм встречался ранее, накладывает существенный отпечаток на интенсивность первого этапа благодаря накоплению в организме клеток иммунологической памяти к антигенам данного патогена. При возникновении нового очага воспаления на фоне уже идущего воспалительного процесса, вызванного этим же агентом, процесс начинается фактически сразу со второго этапа, поскольку в организме к этому времени уже имеется относительно большое количество специфических лимфоцитов и антител.

Остановимся на фазах воспалительного процесса подробнее.

При внедрении в организм чужеродных клеток или их антигенных продуктов часть из них немедленно связывается с "нормальными антителами", преимущественно класса Е. Образовавшиеся комплексы сорбируются на тучных клетках, чем вызывают их дегрануляцию, сопровождающуюся выбросом биологически активных веществ (в первую очередь гистамина). Эти вещества вызывают многократное ускорение кровотока в данном регионе из-за расширения регионарных сосудов всех типов и включения в работу резервных сосудов. Другие биологически активные вещества, например серотонин, воздействуют на нервные окончания (клинически это проявляется как боль), вызывая

нейрорегуляторные реакции, усиливающие сосудистые сдвиги в очаге воспаления. Изменяется проницаемость сосудистой стенки для ионов, белков и клеточных элементов.

Все указанные изменения обеспечивают попадание в данный регион "нормальных антител", имеющихся в кровотоке или поступающих в него из депо разных органов и тканей, в первую очередь лимфоидных. Весь этот процесс продолжается минуты и часы. Таким способом создается расширенная база местного образования специфического комплекса антиген-антитело, который и инициирует весь процесс воспалительной реакции.

Постепенно сосуды в очаге воспаления расширяются еще сильнее и скорость тока крови резко замедляется практически до полного стаза. Это приводит к так называемому "краевому стоянию лейкоцитов" - приклеиванию их к сосудистой стенке. Вместе с развивающейся в это же время повышенной проницаемостью сосудистой стенки это ускоряет миграцию лейкоцитов из русла. По-видимому, уже на этом этапе важную роль начинают играть хемотаксические стимулы из очага начинающегося воспаления.

В основе хемотаксического сигнала лежит комплекс антиген-антитело как специфический затравочный механизм. Постепенно к нему присоединяются другие хемотаксические, но неспецифические к данному антигену вещества, образующиеся в очаге. МИФ, по-видимому, пока единственный из изученных медиаторов, для которого четко показано изменение действия не только на разных этапах воспаления, но и на разных расстояниях от очага (см. 1.2.2 и 1.2.3).

Быстрому поступлению антигенов и их комплексов с антителами в регионарную лимфоидную ткань способствует резкое расширение лимфотока, в основе которого лежат те же механизмы, что и в основе расширения кровеносных сосудов. Количество лимфы, оттекающей из воспалительного очага, в 10-15 раз больше, чем при спокойном состоянии ткани. С минимальным отставанием во времени аналогичные сосудистые изменения происходят и в регионарных лимфатических узлах (запускают их также комплексы антиген-антитело, поступающие в лимфоузлы). Сосудистые реакции приводят к усилению миграции Т- и В-лимфоцитов из кровотока в регионарные лимфоузлы.

Первый этап воспалительной реакции характеризуется резким уменьшением в кровотоке числа Т-лимфоцитов, которые мигрируют в регионарные лимфоузлы и очаг воспаления. Уменьшается количество базофилов и эозинофилов, уходящих из кровотока в очаг воспаления. Хотя нейтрофилы также активно мигрируют из крови в очаг, их количество обычно не сокращается, а даже возрастает за счет выброса резерва этих клеток из депо.

На первом этапе миграции из кровотока в очаг воспаления приходят гранулоциты с примесью лимфоцитов. Пришедшие в очаг базофилы под влиянием 1 комплекса антиген-анти-тело дегранулируются, выбрасывая большое количество биологически активных веществ, усиливающих начавшиеся до них сосудистые изменения и стимулирующих экссудацию ткани (отек). Экссудат богат белками - альбумином, фибриногеном и др.

Пришедшие в очаг нейтрофилы начинают активный процесс фагоцитоза чужеродных клеток. Антитела, имеющиеся в очаге, соединяются с чужеродными клетками, специфически опсонизируя их к фагоцитозу. Резкому усилению специфической опсонизации способствуют комплемент и другие гуморальные факторы. Лимфоциты, пришедшие в очаг на первом этапе воспалительной реакции, активизируют фагоцитарную функцию нейтрофилов. Активность естественных киллеров, также пришедших в очаг, усиливается антителами, специфически и неспецифически сорбирующимися на чужеродных клетках.

Нередко в тех случаях, когда патогенность и число внедрившихся чужеродных клеток невелико, а количество специфических лимфоцитов и антител, обеспечивающих интенсивность начального этапа иммунной реакции в очаге, достаточно, уже на первом этапе происходит полное уничтожение чужеродного и реакция заканчивается без существенных клинических проявлений.

Иногда в организме отсутствует эффективный контроль за остановкой специфической реакции после исчезновения антигена и продолжается накопление уже неиспользуемых специфических лимфоцитов и антител. В этом случае при повторном внедрении чужеродных клеток и даже просто антигенов (аллергенов) в участке внедрения

происходит неадекватная гиперреакция, которая несет уже черты патологии - аллергия.

Если такая гиперреакция происходит преимущественно за счет предшествующих гиперпродуцируемых антител (реагинов), то мы говорим об аллергических реакциях немедленного типа (поскольку они развиваются через минуты или часы после введения в организм антигена). Обычно она связана с антителами класса E. В этом случае развивается сосудистая стадия воспалительной реакции, вызываемая биологически активными веществами, которые выделяются тучными клетками и базофилами.

Если же гиперреакция происходит преимущественно в результате гиперпродукции и накопления специфических к антигену Т-клеток, мы говорим об аллергической реакции - гиперчувствительности замедленного типа, поскольку клинически она проявляется после поступления в организм данного антигена через 1-2 сут. Это замедление связано с тем, что приход Т-лимфоцитов из кровотока к очагу внедрения чужеродного осуществляется в конце первой и начале второй фазы развития воспалительной реакции и, начинаясь через несколько часов, достигает своего максимума через 1-3 сут.

Аллергические реакции активно развиваются на внедрение в организм соответствующих аллергенов через слизистые оболочки. Внедрение же в организм чужеродной клетки, к антигенам которой имеется аллергическая реакция, приводит к атипичному течению воспаления, захватывающему большие области тканей организма. Это имеет место при определенных формах туберкулеза, бронхопневмониях с астматическим компонентом и др.

Вторая фаза воспалительной реакции развивается на фоне продолжающихся реакций первой фазы. Начинается она с поступления в очаг воспаления новообразованных антител и клеток, в первую очередь специфических Т-лимфоцитов, которые резко усиливают активацию гранулоцитов и макрофагов в очаге воспаления. В это же время в очаг воспаления начинают приходить макрофаги. Активированные макрофаги начинают захватывать и уничтожать чужеродные клетки. Т-киллеры, естественные киллеры, макрофаги активно убивают чужеродные клетки, чему способствует опсонизация последних антителами и комплементом.

Параллельно с этим активно развиваются продуктивные процессы, цель которых состоит в ограничении воспалительного очага. Этому в большой степени способствует МИФ, продуцируемый Т-клетками, действие которого приводит к четкой локализации клеток в зоне воспаления и препятствует расширению области воспаления (п. 1.2.2).

Фактически продуктивные процессы начинаются уже на первом этапе развития воспаления. Выпот фибрина в очаг воспаления приводит к образованию фибринового сгустка или пленки. По этим фибриновым тяжам в основном и идет последующая пролиферация стромальных элементов, предшественники которых также мигрируют в очаг воспаления из окружающей ткани. Пролиферация стромальных клеток стимулируется Т-лимфоцитами. Одновременно в очаге идут процессы разрушения и удаления поврежденных собственных клеток и тканей, где макрофаги играют основную роль.

На ранних этапах образования стромы на периферии очага воспаления в грануляционной ткани возникают очаги лимфопоэза. В этой новообразованной лимфоидной ткани развиваются преимущественно В-лимфоциты и их потомки - плазматические клетки, формируются центры размножения. Среди этих клеток значительную часть составляют лимфоциты клона, специфического к антигенам инфекта.

Наконец, этот **продуктивный этап воспаления переходит в заключительную фазу**, основой которой является регенерация поврежденной ткани. Эта фаза включает окончательное освобождение от поврежденных элементов, регенерацию ткани и завершается исчезновением из очага воспаления всех лейкоцитарных элементов. Последними исчезают макрофаги и Т-лимфоциты. По-видимому, в этом большой смысл, ибо именно эти клетки активно выделяют вещества, стимулирующие пролиферацию и дифференцировку стромальных элементов. Зачатки регенерации отмечаются уже на начальных этапах воспаления, но обычно они бывают слабы, резко перекрываются экссудативными процессами и идут по краю воспалительного очага, усиливая его отграничение от здоровой ткани.

Восстановление ткани в очаге воспаления и завершенность воспалительного процесса бывают полными или неполными. В сформированной рубцовой ткани могут остаться осумкованные или депонированные жизнеспособные чужеродные элементы. При благоприятных для себя условиях они могут снова начать размножаться, выйти из „закрытого“ для иммунной системы состояния и вызвать новое обострение воспалительного процесса. С другой стороны, мимикрия инфекта может заставить иммунные механизмы функционировать замедленно. Процесс может сохранять статус равновесия, когда иммунная система, будучи не в состоянии полностью уничтожить чужеродное, подавляет его и не дает микробам или клеткам уйти в разгон пролиферации. Наконец, регенерация, особенно в области покровов тела и слизистых оболочек, может быть неполной (например, при хронических воспалительных процессах дыхательного тракта в эпителии остаются окна, не заполненные эпителиальным пластом). Тогда барьерная функция данного участка страдает и в организм начинает постоянно поступать флора (например, из дыхательного тракта), с которой иммунной системе приходится постоянно бороться. Таким образом, во всех указанных случаях поддерживается хронический воспалительный процесс.

В целом в основе хронизации лежит незавершенность регенерации, невозможность организма полностью уничтожить чужеродный агент.

Причины хронизации воспалительного процесса могут быть самыми разными. Различаются они и в зависимости от задействованных органов и тканей.

Хронизация может быть обусловлена, с одной стороны, неполным очищением очага воспаления от чужеродного из-за свойств самого чужеродного агента - способности ускорить капсуляцию (паразиты, гельминты), изменять поверхностный антигенный состав или закрывать его детерминанты инертными веществами (микобактерии туберкулеза, бледные спирохеты).

С другой стороны, хронизация может определяться слабостью самой иммунной системы. Она может быть обусловлена блокадой антигенных детерминант чужеродной (чаще всего опухолевой) клетки антителами, вследствие чего эффекторные клетки, например Т-киллеры, не могут распознать объект атаки. Либо скорость регенерации может превышать темпы разрушения чужого, что приводит не к элиминации, а к замуровыванию чужеродного в депо рубцовой ткани, где воспалительные реакции могут развиваться лишь с трудом и неинтенсивно. Из таких депо антиген поступает в окружающую ткань в малых количествах и не дает достаточного сигнала для развития интенсивной иммунной реакции. Лишь в момент активации чужеродного и выхода его за пределы хронического очага воспаление может активизироваться (обострение хронического процесса).

Если же воспалительные процессы идут в покровах тела, и в первую очередь в слизистых оболочках, то хронизацию чаще всего определяет недостаточная эффективность регенерации оболочек (например, в эпителиальном слое слизистой оболочки кишечника или бронхолегочно-го дерева могут оставаться "окна", не покрытые эпителием; в других случаях, как, например, при язвах желудка, если и произошла регенерация, может образоваться рубцовая ткань, не покрытая эпителием и слабо снабженная местной диффузной лимфоидной тканью). Это обуславливает отсутствие целостного физиологического барьера, стоящего на пути внедрения микробов - непрерывного эпителиального покрова, постоянно инфильтруемого нейтрофилами, лимфоцитами и другими ИКК, с необходимой концентрацией IgA на эпителиальных клетках и в слизи, т.е. со всем комплексом факторов, призванных усиливать сорбцию микробов на эпителии, их агрегацию и последующую элиминацию за счет сдувания эпителия. Поэтому имеется постоянно повышенная миграция транзитной микрофлоры через эпителиальный слой, где эта микрофлора, впрочем, интенсивно разрушается лейкоцитами. При неблагоприятных условиях (усиленное поступление на поверхность тела патогенных микроорганизмов, раздражение покровов химическими веществами, переохлаждение, недоедание, авитаминоз и др.) в данном участке может начаться воспалительный процесс фактически как следствие незавершенной регенерации после первичного воспаления. В этом смысле такой процесс можно также расценивать как хронический воспалительный.

Для понимания сути хронического воспалительного процесса важно обратить внимание на то, что при любом таком процессе, независимо от его этиологии, как в фазе

обострения, так и в фазе клинической ремиссии на иммунную систему накладывается постоянная нагрузка, требующая ее добавочной активации и работы.

Если для фазы обострения хронического процесса это положение понятно, то для фазы ремиссии оно требует дополнительных пояснений. Как в условиях осумкования чужеродного агента капсулой (паразита), так и при депонировании агента в рубцовой ткани полного прекращения поступления антигена в организм не происходит: он хотя и в малых количествах, но постоянно поступает. Организм на это отвечает постоянной реакцией. На это указывают патологоанатомические наблюдения постоянных слабых проявлений "тихого" течения воспалительной реакции. То же, и даже в большей степени касается хронического процесса слизи-стых и кожных покровов, когда в дефектной области отмечается длительное и постоянное увеличение лимфатических образований. Именно эта постоянно усиленная работа иммунной системы в фазе ремиссии хронического процесса создает условия, при которых чужеродный агент не может выйти за тот уровень, когда он начинает определять проявления клинических симптомов обострения заболевания, но иммунная система не в состоянии полностью уничтожить чужеродное или предотвратить его постоянное вторжение в организм. В условиях обострения эти барьеры прорываются: уровень чужеродного повышается настолько, что вызывает в очаге большее или меньшее усиление воспалительных реакций.

Подробнее о воспалении см.: (Давыдовский, 1969).

Реакция регионарной лимфоидной ткани при воспалительном процессе. Ранее мы разобрали изменения в кровеносных сосудах регионарных лимфоузлов, происходящие на первых этапах воспаления и обеспечивающие интенсивную миграцию клеток из кровотока в регионарный лимфоузел. Резкие изменения происходят и с приводящими к регионарному лимфоузлу лимфатическими сосудами. Расширение их интенсифицирует поступление антигена в лимфоузел из очага его внедрения. В лимфоузле антиген активно захватывается и перерабатывается макрофагами.

Важной эффекторной функцией регионарной лимфоидной ткани является разрушение и нейтрализация токсических продуктов чужеродных клеток. Недостаточная эффективность этой функции приводит к развитию различных патологических симптомов (от патологического влияния токсинов на ткани и органы до патологического действия иммунных комплексов в сосудах.)

Вторая важнейшая функция регионарной лимфоидной ткани связана с интенсивной пролиферацией и дифференцировкой специфических к данному антигену клонов Т- и В-лимфоцитов, а также продукцией специфических антител, образованных плазматическими клетками на данный антигенный стимул.

Пролиферативные реакции индуцируются подачей антигена, переработанного макрофагами, Т- и В-лимфоцитам. Они захватывают одновременно все области лимфоузла.

В корковой зоне лимфоузла первичные фолликулы превращаются во вторичные, в центрах размножения которых активированные В-лимфоциты превращаются в бласты, и начинается их интенсивная пролиферация. Большая часть этих бластов гибнет, выбрасывая фрагменты ДНК и РНК для дальнейшей реутилизации другими пролиферирующими лимфоидными клетками. Имеются данные о том, что гибнут преимущественно лимфобласты тех клонов В-клеток, которые несут иную специфичность, чем к поступающим в организм антигенам, либо при той же специфичности имеют более низкую авидность. Часть неразрушенных бластов перемещается в лимфоцитарный вал вторичного фолликула, где происходит их дифференцировка через большие и средние делящиеся лимфоциты в малые В-клетки иммунологической памяти. Весь этот процесс занимает 5-6 сут. В-клетки иммунологической памяти частично выходят через кровоток в рециркуляцию, а частично мигрируют на границу корковой зоны и мякотных шнуров, где выходят во второй цикл пролиферации и дифференцировки с превращением в плазматические клетки. На границе корковой зоны и мякотных шнуров через двое суток (при первичном антигенном стимуле) или через несколько часов (при вторичной встрече с антигеном) начинается превращение В-лимфоцитов в плазмобласты, которые активно делятся, перемещаясь в мякотные шнуры, где превращаются в юные и затем зрелые плазматические клетки. Плазматические клетки интенсивно продуцируют антитела, которые выбрасываются в лимфу, омывающую шнуры, с которой они перемещаются в кровоток и далее в очаг воспаления. Весь цикл дифференцировки и жизни зрелых плазматических клеток заканчивается через 4-5 сут. Если антигенный стимул продолжается, то параллельно с гибелью плазматических клеток в мякотных шнурах начинается новый цикл дифференцировки В-лимфоцитов в корковой зоне на границе с мякотными шнурами.

Между вторичными фолликулами корковой зоны диффузно располагаются Т-лимфоциты, которые также активно пролиферируют и дифференцируются, проходя фазы лимфобласта, большого, среднего и малого лимфоцита. Здесь, так же как и в центрах размножения вторичных

фолликулов, значительная часть Т-лимфоцитов разрушается, не дойдя до конца дифференцировки. Основная часть образовавшихся малых Т-лимфоцитов представляет собой короткоживущие формы, которые через кровотоки немедленно мигрируют в очаг воспаления. Меньшая часть представляет собой долгоживущие малые Т-лимфоциты, которые, по-видимому, выполняют роль Т-клеток иммунологической памяти; однако они также могут выполнять непосредственно все эффекторные функции Т-лимфоцитов. Цикл развития Т-клеток занимает 4-1 сут, и, если к этому времени чужеродный агент еще не уничтожен и его антиген продолжает поступать в лимфоузел, цикл дифференцировки этих клеток (так же как и В-лимфоцитов) повторяется. Однако даже при первичном ответе второй цикл дифференцировки Т- и В-клеток определяется преимущественно клетками иммунологической памяти, образовавшимися в первом цикле дифференцировки.

Последовательность стадий дифференцировки лимфоцитов в селезенке и других вторичных лимфоидных образованиях аналогична.

Пролиферативный ответ, развивающийся во вторичных лимфоидных органах в результате одномоментного антигенного стимула, характеризуется высокой степенью синхронизации процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов. Синхронность сохраняется и при длительном поступлении антигена, когда имеются четкие последовательные циклы выхода клеток в дифференцировку. Это определяет цикличность подъемов и спадов уровней антител и иммуноглобулинов в кровотоке в течение воспалительного процесса. Имеется также цикличность изменения уровней лимфоцитов разных типов, однако в этом случае сила колебаний их числа в кровотоке существенно сглаживается за счет депонирования зрелых клеток и выброса их резерва в кровотоки. Подобной синхронизации и цикличности образования гранулоцитов и моноцитов в костном мозге не наблюдается. Этим процесс регуляции и образования лимфоцитов в лимфоузлах отличается от кроветворения в костном мозге. Синхронизация создает условия для быстрого и четкого окончания продукции лимфоцитов при исчезновении чужеродного из организма.

Подробнее см.: (Фриденштейн, Лурия, 1980; Иммунология, 1987).

1.3.3. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В предыдущих главах мы постоянно акцентировали внимание читателя на том, что **иммунная система включает в себя многочисленные компоненты, обладающие разными функциями и степенью специфичности к чужеродному, но в целостной иммунной системе они работают как неразрывное сбалансированное единое целое**, связанное в многочисленных направлениях по горизонтали и по вертикали дублирующими и суммирующими регуляторными механизмами. Все эти положения были ясны иммунологам уже давно, но практически показаны лишь в последние десятилетия. Было выявлено, что между самыми разнообразными показателями, характеризующими различные компоненты иммунной системы, имеются многочисленные статистически выявляемые взаимосвязи как положительные, так и отрицательные (Лебедев и др., 1984; Понякина, 1985; Лебедев, Понякина, 1986, 1988а). В процессе изменения активности работы иммунной системы при разнообразных воспалительных процессах эти взаимосвязи постоянно меняются, отражая, по-видимому, изменение баланса иммунной системы. Интересно, что наибольшее число связей обнаруживается между специфическими и неспецифическими иммунными компонентами, что еще раз свидетельствует о неразрывной связи этих компонентов в единое целое, имеющее высокую специфичность и активность реакции на чужеродное.

Дальнейшие исследования иммунной системы в этом направлении, т.е. в соответствии с целостным восприятием ее функционирования, позволили сформулировать два первых общих закона функционирования иммунной системы, имеющих не только теоретическое, но и практическое значение. Заметим, что эти законы соблюдаются и в любой другой биологической системе.

Закон 1. Эффект работы иммунной системы определяется балансом ее компонентов.

В сущности, этот закон очевиден и давно известен. Гораздо труднее понять всю глубину этого закона и принять его к руководству в осознании функционирования иммунной системы для научных и практических целей.

Ранее мы показали, что каждый компонент иммунной системы в значительной степени дублирует функции других компонентов. Следовательно, эволюцией закреплена принципиальная возможность каждого иммунного компонента функционировать в процессе защиты от чужеродного изолированно от других компонентов. Так, в целостной иммунной системе макрофаг работает как высокоспецифический элемент под эгидой специфических Т-лимфоцитов и антител; в то же время изолированный макрофаг в пробирке может уничтожить чужое и без специфического сигнала, как он это делает у простейших. В целостной системе иммунитета чело-века иммуноглобулины работают в основном как специфические антитела, однако неспецифическая сорбция иммуноглобулинов на поврежденные мембраны собственных клеток организ-ма запускает неспецифический процесс уничтожения этих клеток с привлечением компле-мента и макрофагов. Можно привести еще много примеров, когда многокомпонентность и мульти-вариабельность регуляции на всех уровнях позволяют иммунной системе достигать од-нотипных по эффективности конечных результатов множеством разнообразных вари-антов сочетаний эффекторных компонентов.

Следовательно, **дефект части компонентов или звеньев иммунной системы, как врожденный, генетически предопределенный, так и приобретенный, зачастую может быть достаточно полно компенсирован другими компонентами иммунной системы.**

Если адаптация такой дефектной системы происходит в благоприятных физиологи-ческих условиях, то гомеостаз может достаточно полно стабилизироваться, создав не-обходимый баланс имеющихся компонентов. Подобная сбалансированная система мо-жет работать достаточно эффективно даже в жестких экстремальных условиях, хотя риск ее срыва все же может быть несколько выше, чем у системы, все компоненты ко-торой полноценны. Основной риск срыва такой системы проявляется, по-видимому, на стадии формирования ее баланса.

Именно поэтому при большинстве дефектов (как врожденных, так и приобретен-ных) звеньев или компонентов иммунной системы реальные клинические проявления недостаточности работы всей системы имеются далеко не всегда. Так, хорошо извест-но, что у людей с врожденной агаммаглобулинемией по классу IgA клинические сим-птомы иммунной недостаточности проявляются не более чем в 30% случаев. При вро-жденном отсутствии основных компонентов комплемента иммунная недостаточность и патологические синдромы типа наследственного отека встречаются не более чем в 50 % случаев. Даже при разрушении большого количества Т-лимфоцитов-хелперов виру-сом иммунодефицита человека клинические симптомы заболевания появляются дале-ко не всегда. Из этого следует важнейший вывод о том, что наличие дефекта какого-либо компонента или звена иммунной системы отнюдь не эквивалентно наличию кли-нических проявлений, т.е. заболеванию, а представляет собою лишь фактор риска воз-никновения заболевания. Поэтому если у индивида своевременно выявлен дефект им-мунного компонента или звена и для этого инди-вида будут созданы оптимальные щадящие условия жизни с постепенной мягкой трени-ровкой организма, то на основе неповрежденных компонентов у него может сформи-роваться устойчивый балас, который обеспечит организму надежную защиту от чужерод-ного.

Если дефект какого-либо компонента иммунной системы все-таки приводит к раз-витию иммунной недостаточности, то параллельно с этим у индивида зачастую возни-кают и аллергические реакции. Аллергическими реакциями может сопровождаться так-же иммунная недостаточность, возникшая в полноценной иммунной системе как ре-зультат ее временного истощения. Это кажущееся противоречие на самом деле имеет четкое объяснение, если исходить из закона функционирования иммунной системы. Дело в том, что аллергические реакции, как мы уже отмечали выше, в своей основе яв-ляются следствием нарушения регуляции остановки образа

вания специфических лимфоцитов и антител к определенному антигену, а не вообще ко всему чужеродному. Для остановки иммунной реакции, так же как и ее активации, включается вся система ауторегуляции иммунитета. Ясно, что если дефицит того или иного иммун-ного компонента не компенсирован в общем балансе системы, то общий механизм ре-гуляции будет не столь совершенным и может часто давать срывы и неточности в ра-

боте механизма включения и выключения процесса, что и приводит к учащению возникновения в этих ситуациях аллергий. Иногда это может привести и к разбалансировке общей регуляции, которая влечет за собою системные мультиаллергии или неспецифические аллергические реакции.

Подробнее см.: (Лебедев и др., 1989а.б).

Закон 2. Степень активации иммунной системы тесно связана с уровнем сопряженности ее компонентов.

У здоровых людей в относительно спокойном состоянии иммунной системы количество и интенсивность взаимосвязей между компонентами обычно минимальны. **При развитии воспалительного процесса в период активной работы иммунной системы сопряженность компонентов резко возрастает (обычно в несколько раз). При благоприятном завершении процесса, после выздоровления, связанность компонентов вновь снижается.** Если считать, что уровень связанности (сопряженности) параметров отражает степень напряженности системы, то повышение связанности в процессе заболевания можно расценивать как наличие дополнительного синдрома - "синдрома напряженности" (Лебедев, Понякина, 1988; Лебедев и др., 1989).

Действительно, описывая иммунную систему и ее реакцию на чужеродное, мы отмечали, что, хотя все компоненты ее связаны друг с другом постоянно (что дает возможность запуска их цепной активации), в процессе активации после антигенного стимула связанность резко повышается за счет того, что клетки начинают скапливаться в определенных местах, активированные клетки резко повышают синтез медиаторов и других биологически активных веществ, при этом у них увеличивается число рецепторов, воспринимающих эти сигналы гуморальной регуляции.

По-видимому, появление синдрома напряженности характеризует активацию не только иммунной, но и других систем организма, а также любой большой системы - биологической, экологической, социологической и др. Так, отмечают увеличение связанности у животных между клетками при опухолевом росте (Mesarovic, 1968), у растений между признаками при неблагоприятных условиях выращивания (Ростова, 1985) и т.д. Весьма демонстративный пример можно привести из области социологии. Любые конфликтные ситуации в обществе или группе людей подразумевают сплочение членов противостоящих коллективов и резкое возрастание вражды и отрицательных воздействий между членами разных коллективов, т.е. увеличение количества положительных и отрицательных коммуникативных связей.

Уже первые шаги в изучении синдрома напряженности позволили выявить две важные общие закономерности.

Первая закономерность касается возрастных особенностей функционирования иммунной системы у здоровых людей. В первые 3 года после рождения у ребенка между компонентами иммунной системы выявляется наименьшее число взаимосвязей и их слабая интенсивность. К 7-12 годам связанность удваивается, достигая у 18-40-летних некоторого стабильного уровня. Далее при старении организма рост сопряженности продолжается, и у 70-90-летних она становится еще вдвое выше по сравнению с людьми среднего возраста.

То- есть с возрастом происходит постепенное равномерное повышение связанности компонентов иммунной системы.

Вторая закономерность касается течения хронических процессов. Как мы уже отмечали, нормальное течение заболевания характеризуется резким повышением связанности компонентов иммунной системы в активной фазе воспалительного процесса по сравнению с нормой и снижением, "нормализацией" сопряженности после полного выздоровления. Хронический процесс имеет качественно иную динамику изменения сопряженности. Ремиссия любого хронического процесса (клиническое здоровье) характеризуется поддержанием высокого уровня связанности иммунных компонентов (обычно в несколько раз большего, чем у здоровых людей соответствующего возраста). При переходе хронического процесса в фазу обострения сопряженность компонентов системы по сравнению с высоким имеющимся уровнем не только не возрастает, но даже может существенно снижаться. При восстановлении ремиссии связанность вновь повышается.

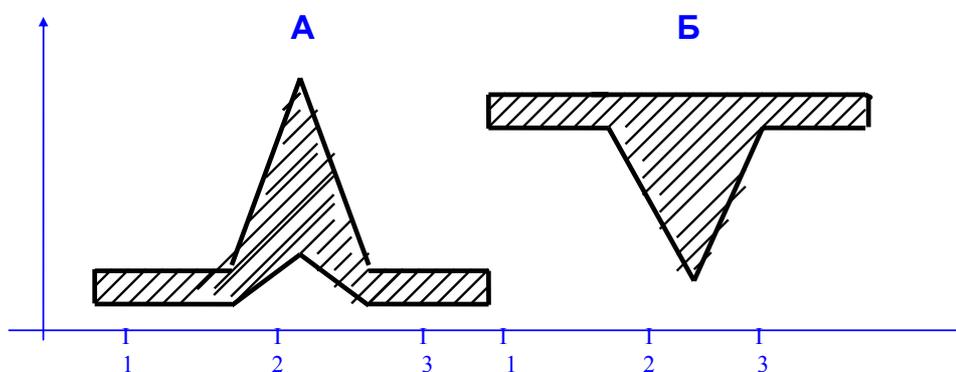


Рис. 4 Схема изменения сопряженности компонентов иммунной системы в динамике её функционирования. А - нормальное функционирование : 1 - здоровье; 2 - активация (острое заболевание, травма); 3 - выздоровление ("новое здоровье") Б - функционирование при хронических и рецидивирующих процессах : 1,3 - клиническое здоровье (ремиссия); 2 - обострение процесса (рецидив). По оси ординат - направление возрастания связанности.

Высокий уровень связанности компонентов иммунной системы в фазе ремиссии хронического процесса объясняется, по-видимому, тем, что в этой ситуации иммунная система продолжает бороться с чужеродным, поддерживая его на некотором компенсированном уровне, но не может полностью его уничтожить. Спад связанности параметров, часто наблюдаемый при декомпенсации хронического процесса, т.е. при переходе его в фазу обострения, можно объяснить срывом эффективной работы иммунной системы после длительного напряжения в условиях ремиссии. Дальнейшие исследования должны внести окончательную ясность в осознание смысла данного процесса. Однако надо подчеркнуть, что сам феномен является достоверно доказанным. В тяжелых случаях даже остро го заболевания, когда оно переходит в декомпенсированную фазу, также наблюдается падение связанности компонентов иммунной системы, зачастую до значений более низких, чем у здорового человека.

Закономерности изменения напряженности работы иммунной системы важны не только теоретически, как следствия общего закона функционирования системы, но и для практики, поскольку синдром напряженности можно выявить практически не только

в органах и в очаге воспаления, но и при анализе иммунограмм периферической крови, включающих нагрузочные тесты.

1.3.4. ХАРАКТЕР ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ЗАБОЛЕВАНИЕ

Понятие "нормы" и "патологии" любой функционирующей системы, в том числе иммунной, всегда в определенной степени условно. По-видимому, и нормальное (адекватное), и де-фектное состояния системы лучше проявляются не в спокойном, а в активном ее функционировании. Действительно, иммунная система здоровых людей характеризуется сбалансированным, "спокойным" функционированием всех ее компонентов как единого целого. К этому балансу, который может быть достигнут самыми разнообразными путями, система приходит в онтогенезе. Устойчивый баланс, обеспечивающий эффективность работы иммунной системы в течение всей жизни индивида, может быть достигнут не только при полноценности всех ее компонентов, но и при дефектности отдельных компонентов или звеньев (которые, впрочем, подобно врожденным уродствам, встречаются исключительно редко).

Дефекты иммунной системы проявляются наиболее четко в период ее активной работы. Мы уже подробно писали о том, что свои эффекторные функции иммунная система осуществляет посредством организации воспалительной реакции в локальном очаге (воспалительный процесс мы трактуем в широком смысле, с учетом запуска всех продуктивных иммунологических процессов в органах кроветворения и лимфоидных органах). Очевидно, от эффективности этой реакции зависит успех борьбы с чужеродным, а значит, выздоровление и прежде всего сохранение жизнеспособности организма. Обобщенно можно выделить три основных типа активного функционирования иммунной системы.

Первый тип - это нормальное в своей основе функционирование, которое встречается при подавляющем большинстве заболеваний (острых, хронических, рецидивирующих и др.). В пределах этого нормального функционирования может (и довольно часто) развиваться недостаточность работы иммунной системы, однако она является проходящей, временной и при устранении соответствующих причин система быстро возвращается в состояние нормальной работы.

Второй тип - патологическое функционирование, связанное с поломками какого-либо специфического звена иммунной системы в реакции на определенный антиген. По сути, ненормальность функционирования иммунной системы в этом случае связана с тем, что специфическое звено неправильно, неадекватно направляет огромный механизм реакции всей массы неспецифических компонентов (хотя сами по себе эти реакции могут идти нормально). Это может проявляться как в бесконтрольном усилении иммунной реакции (аллергия) или срыве толерантности к своему антигену (аутоиммунные заболевания), так и в ослаблении ответственности на чужое (онкологические заболевания).

Третий тип - патологическое функционирование, связанное с дефектом какого-либо звена или компонента иммунной системы, когда механизмы компенсации в силу каких-либо причин (например, слишком большого дефекта, неблагоприятных условий жизни и др.), не сработали, система осталась несбалансированной и не может адекватно реагировать на чужеродное. Дефект компонентов может быть врожденным (врожденные иммунодефекты) или приобретенным (болезни кроветворения, связанные со злокачественным перерождением ИКК того или иного типа; СПИД, связанный с избирательным уничтожением вирусом Т-хелперов). Несмотря на интенсивное распространение СПИДа, в сумме все эти патологии составляют абсолютное меньшинство среди других патологических процессов, связанных с работой иммунной системы.

Вопрос о нормальном и патологическом функционировании активированной иммунной системы настолько важен (и в первую очередь для практики) для правильной оценки состояния больного и назначения терапии, что стоит остановиться на нем подробнее.

1.3.4.1. ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, НОРМАЛЬНОЕ В СВОЕЙ ОСНОВЕ

В процессе развития основной иммунной реакции - воспалительной, даже при значительной силе чужеродного, выражающейся в его повышенной инвазивности, токсичности, пролиферативной активности, в очаге воспаления мобилируются и активируются все иммунные компоненты, но процесс этот отражает обычно нормальную реакцию иммунной системы.

Однако даже при самом эффективном реагировании иммунной системы на чужеродное, при оптимальном соотношении всех ее компонентов на той или иной фазе воспалительного процесса может сработать неадекватно усиленная или заниженная реакция на чужеродный агент - в зависимости от характера инфекта, особенностей пораженной ткани и множества других причин. В то же время интоксикация организма, обусловленная высокой токсичностью продуктообразуемых инфектом, неправильным питанием, неблагоприятием экологической обстановки и другими причинами, а также целый ряд внешних и внутренних факторов, вызывающих истощение резервов организма (таких как дефицит витаминов, алиментарное голодание и др.), могут вызвать существенное угнетение эффекторных и регуляторных клеточных элементов иммунной системы. Неадекватность или недостаточность работы иммунной системы, вызванная этими причинами, на первый взгляд является проявлением "ненормы". На самом деле это лишь кажущаяся патология иммунной системы, не сопровождающаяся глубокими нарушениями ее структуры или механизмов. Она является временной, и при ликвидации соответствующих причин система спонтанно достаточно быстро возвращается в состояние своего полноценного функционирования.

Четкое понимание многообразия вариантов нормального функционирования иммунной системы, включающих самопроизвольное возвращение работы системы к норме после возможных сбоев, позволит клиницисту осознанно и правильно подходить к лечению больных.

В этом случае непосредственной задачей лечащего врача является своевременная помощь организму в коррекции воспалительной реакции в случае ее неадекватного течения. Своевременное выявление неадекватности течения воспалительного процесса чрезвычайно сложно и фактически может быть осуществлено лишь в результате творческой работы врача, и здесь каждый добавочный критерий бесценен, поскольку может подтвердить правильность сделанного заключения и, следовательно, стратегию выбранных лечебных мероприятий. Если реакция слишком сильна, ее надо частично погасить, если слишком слаба - усилить, применяя фармакологические или физиотерапевтические средства. Параллельно в каждом конкретном случае необходимо решать вопрос о необходимости фармакологического подавления или механического удаления чужеродного и детоксикации организма от токсических продуктов метаболизма чужеродного. В условиях реакции нормальной иммунной системы, понимая, что все ее силы направлены на подавление чужеродного, врач крайне осторожно должен отнестись к применению в условиях острого процесса иммуномодуляторов, чтобы не сорвать иммунную систему, и так работающую на пределе возможностей, и уж ни в коем случае не доводить этим способом иммунные показатели больного до тех значений, которые бывают у здоровых людей. Таким образом, даже при наличии полноценной иммунной системы с оптимальным реагированием на чужеродное в каждом отдельном акте борьбы с ним в процессе развития воспалительной реакции могут быть элементы, отклоняющиеся от оптимума на данном этапе, но они могут быстро спонтанно исправляться (обычно после устранения причин, их вызывающих). Несмотря на это, необходимо признать, что **в подавляющем большинстве случаев реакция иммунной системы на чужеродное в процессе течения различных заболеваний человека, как правило, является проявлением нормы со всеми возможными нюансами и временными отклонениями от оптимума.**

Перед клиницистом всегда стоит вопрос о контроле за ходом развития иммунного эффекторного процесса при любом заболевании. Смысл этого контроля заключается в своевременном выявлении отклонений течения воспалительного процесса от оптимального курса: в обнаружении полного окончания иммунной реакции, которое чаще всего не совпадает с исчезновением клинических проявлений; в выявлении начала реакции на чужеродное, которая начинается до появления клинических симпто-

мов, поскольку это даст возможность предвидеть суперинфекцию, воспалительные осложнения и поэтому начать лечебные мероприятия в максимально ранние сроки; в оценке фазы и интенсивности воспалительного процесса. Все это поможет определить **анализ иммунограммы периферической крови**.

Следует помнить, что иммунограмма периферической крови может дать перечисленную выше информацию о ходе воспаления лишь в самом общем, "неспецифическом" виде. Рассчитывать в данном случае на более конкретную и специфическую информацию - значит обманывать себя и в конечном итоге пациента. (Заметим, однако, что для решения задачи о воспалении в конкретном очаге более точная информация о динамике иммунных реакций может быть получена непосредственно из ткани очага или участка, находящегося вблизи от очага воспаления. Однако способы получения и анализа таких местных иммунограмм не входят в задачи настоящей монографии.)

1.3.4.2. ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ, ВЫЗВАННОЕ ДЕФЕКТОМ СПЕЦИФИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В ряде случаев отклонения течения воспалительной реакции от оптимального приобретают вид патологической реакции всей иммунной системы. Такие патологии выделены в отдельные группы заболеваний - аутоиммунные, аллергические и онкологические. Действительно, **в иммунной системе при неизменности ее общей структуры и отдельных компонентов (как специфических, так и неспецифических) на конкретные антигены или аллергены может возникнуть извращенная реакция: либо неадекватно усиленная (аллергические и аутоиммунные заболевания), либо ослабленная (онкологические заболевания)**. При этом сама иммунная система будет осуществлять реакции с нормальными закономерностями и в нормальной последовательности, а патологию реакции будут определять специфические компоненты и механизмы, атипично и неадекватно реагирующие на конкретный антиген. В этих случаях мы можем говорить о патологии реакции иммунной системы именно потому, что данная неадекватность ее реакции на чужеродное является не временной тактической ошибкой, а постоянной, запрограммированной неадекватной реакцией, с которой организм с трудом и относительно редко может справиться сам, причем за счет элиминации или подавления клонов клеток, ответственных за данный специфический антиген. Иными словами, для успешной борьбы с этими заболеваниями требуется исправление ошибок, заложенных в систему иммунитета природой или индуцированных внешней средой.

Поскольку вся данная группа патологий работы иммунной системы связана со специфической реакцией на какой-либо конкретный антиген, выявление этих патологий должно опираться на специфические иммунные реакции, прежде всего серологические. Их описание можно найти в многочисленных методических руководствах.

Что же касается самой системы иммунитета, то при патологиях данной группы она в основном не изменена, в частности, не изменена ее реакция на подавляющее большинство антигенов (за исключением тех, на которые имеется извращенная реакция). Поэтому динамика сдвигов в иммунограмме при этих заболеваниях будет отражать в полном соответствии со своими закономерностями лишь силу реагирования системы на чужеродное, но никак не будет давать непосредственной информации о данной патологии. Но даже такие иммунограммы могут иметь существенное значение для тактики клинициста при конкретном заболевании у конкретного больного. Например, при обострении ревматоидного артрита (типичного ауто-иммунного процесса) за счет образования антител и Т-лимфоцитов, специфических к соединительной ткани суставов, начинается воспалительный процесс со всеми своими обычными характеристиками. При этом по сдвигам в иммунограмме можно выявить изменения, характерные для любого воспалительного процесса. Они будут указывать на силу идущего процесса, начало нового обострения или его окончание, что даст возможность правильно назначать лечение. В другом случае, при злокачественных новообразованиях, наличие слабой динамики сдвигов показателей иммунограммы (во всяком случае, на ранних этапах заболевания) - обычное явление, отражающее суть реакции системы при данном заболевании. Появление же после тех или иных воздействий (например, БЦЖ) достаточно резких сдвигов, характеризующих активный воспалительный процесс, является

положительным признаком, указывающим на появление развитой реакции организма против чужеродного.

1.3.4.3. ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ, ВЫЗВАННОЕ ВРОЖДЕННЫМ ИЛИ ПРИОБРЕТЕННЫМ ДЕФЕКТОМ КОМПОНЕНТОВ ИЛИ ЗВЕНЬЕВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Существует группа заболеваний, связанных с истинной поломкой определенных компонентов или звеньев самой системы иммунитета. Эти нарушения могут быть связаны как со злокачественным перерождением иммунокомпетентных клеток определенных типов (лейкозы и другие лейкопролиферативные заболевания), так и с нарушением, поломкой в тех или иных звеньях иммунной системы (врожденные - "первичные" или приобретенные - "вторичные" иммунодефекты). Классификацию лейкозов можно найти в любом пособии по клинической гематологии (Кассирский, Алексеев, 1948; Руководство по гематологии, 1979; Клиническая гематология, 1985), первичных иммунодефицитов - в любом издании по клинической иммунологии (Клиническая иммунология, 1986; Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний, 1982; Механизмы иммунопатологии, 1983; Петров, 1983; Иммунология, 1987). Классическим примером приобретенного иммунодефицита стало заболевание, широко известное под названием "синдром приобретенного иммунодефицита" (СПИД), при котором от вируса страдают Т-лимфоциты-хелперы. Во всех этих случаях, несомненно, **имеется реальная патология иммунной системы, которая клинически выражается в резком ослаблении сопротивляемости организма чужеродному в атипичности течения иммунных реакций.**

Все заболевания этой группы в отличие от заболеваний других типов могут быть четко дифференцированы по резким отклонениям показателей иммунограммы в спокойном периоде (фазе ремиссии). Дефект того или иного звена накладывает на иммунограмму специфический отпечаток не только в спокойном состоянии организма, но и при течении активного воспалительного процесса, обуславливая в большей части случаев атипичность его динамики. Однако, несмотря на эту атипичность, иммунограмма в этих случаях дает возможность следить за ходом воспалительной реакции.

1.3.4.4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой части монографии мы лишь наметили общие контуры работы иммунной системы, стараясь обосновать основные закономерности, лежащие в основе ее функционирования, постоянно проецируя их на сдвиги ИКК, выявляемые в периферической крови. Однако наши знания сегодняшнего дня могут дать лишь эскиз реально функционирующей системы организма. Понимание этого поможет врачу правильно воспользоваться знаниями современной иммунологии для осознанного подхода к интерпретации иммунограммы периферической крови.

В зависимости от многочисленных внешних и внутренних причин целые этапы иммунной реакции в отдельных случаях могут практически не проявляться или же абсолютно доминировать при наличии нормальной иммунной системы. Часть эффекторных и регуляторных функций из-за сугубо морфологических особенностей органа или ткани может практически не проявляться.

Почти каждая из ИКК имеет, кроме иммунных, ряд параллельных функций, о которых мы часто забываем, изучая иммунную систему организма. Однако существование этих функций, по-видимому, накладывает ощутимые искажения на сдвиги в показателях ИКК периферической крови по сравнению с предсказываемыми теоретически. Исходя из параллелизма и дублирования функций разными компонентами иммунной системы, надо иметь в виду, что, например, уменьшение количества Т-супрессоров приведет к усилению иммунного ответа, только если не увеличится уровень всех других супрессоров (В-, макрофагальных, метаболитических) и при этом не сократится суммарная ак-

тивность всех стимулирующих факторов (Т-, В-, макрофагальных и гуморальных хелперов). В ином случае эффекта усиления не только может не быть, но даже возможен обратный эффект.

Во всех звеньях реально существующих взаимодействий компонентов иммунной системы как на уровне регуляции их образования, активации, так и на уровне непосредственного проявления эффекторных функций у нас остается еще слишком много белых пятен для того, чтобы можно было создать реальную рабочую схему количественной работы иммунной системы и на ее основе четко понять сдвиги клеток периферической крови при патологии и точно прогнозировать развитие дальнейших событий в организме.

Основная задача этой теоретической главы состояла в том, чтобы дать клиницисту общие представления о сегодняшних знаниях функционирования отдельных компонентов иммунной системы и об их реальном месте в общей системе, функционирующей как единое целое.

Самой большой ошибкой клиницистов (как, впрочем, и многих теоретиков-иммунологов), прочитавших данную главу и ознакомившихся с достижениями в теоретических исследованиях механизмов регуляции, взаимодействий и функционирования отдельных ИКК, будет решение непосредственно применить их для практической интерпретации динамики иммунограммы в клинике, забыв, что сегодня эти закономерности получены в основном в опытах, поставленных в отрыве от целостной реально функционирующей иммунной системы. Ведь теоретические результаты свидетельствуют лишь о возможных механизмах и в основном очень мало о реальной функциональной значимости этих механизмов в реальных ткани или органе, подвергшихся агрессии чужеродного.

И все же мы надеемся, что теоретические основы прикладной иммунологии, описанные в этой главе, помогут читателю более глубоко осмыслить те закономерности сдвигов в иммунограмме, которые выявила большая клиническая практика изучения изменений в иммунограмме при различных патологиях. Возможно, этот теоретический материал хотя бы частично поможет осознать и те имеющиеся ограничения в трактовке иммунограммы, которые необходимо знать при работе с анализом крови в клинике.

2.0. Глава 2

МЕТОДОЛОГИЯ И ТЕХНИКА ЛАБОРАТОРНОГО АНАЛИЗА

Можно с полным основанием утверждать, что становление и развитие важнейшего направления клинической иммунологии - оценки иммунного статуса человека - совпало с появлением и разработкой методов анализа клеток крови и продуктов их функционирования. Это не случайно, поскольку именно кровь является практически единственным легко доступным для исследования материалом, позволяющим судить о состоянии иммунной системы всего организма (секреты и смывы со слизистых поверх-

ностей служат основным материалом для оценки местной иммунной системы). Хотя кровь не является ареной непосредственного проявления главных - эффекторных функций иммунокомпетентных клеток (ИКК), она служит основным руслом их транспорта к местам выполнения этих функций. Поэтому анализ клеток крови и их продуктов позволяет судить о состоянии иммунной системы организма

Разработка методов анализа клеток крови проходила в два этапа.

Первый этап начался в конце прошлого века с разработки теорий кроветворения и ретикуло-эндотелиальной системы П. Эрлихом, А.А. Максимовым и др. и завершился работами В. Шиллинга, в которых отобраны простые надежные методы определения основных клеточных показателей крови и даны основы их клинической интерпретации. Огромное практическое значение этого этапа не вызывает сомнений: лейкограмма является важнейшим помощником врача и повседневно используется в клинике.

Второй этап хотя и зародился во времена И.И. Мечникова, но, по сути, начался с клональной теории М.-Ф. Бернета в 50-е годы нашего века. Далее, в 60-70-е годы, последовало интенсивное развитие методологии анализа популяций и функциональной активности лимфоцитов. В эти годы были открыты и развиты основные иммунологические методы: иммунофлюоресценции, бласттрансформации, розеткообразования, торможения миграции лейкоцитов и др. Для завершения этого этапа необходимо широкое внедрение наиболее простых и информативных из данных методов в практику, что в отличие от методов первого этапа возможно только при высокой степени технологичности и автоматизации с использованием стандартных комплектов реактивов, материалов и оборудования.

За рубежом для этой цели созданы высокопроизводительные автоматические приборы, которые вместе с четко отработанной для них технологией и комплектами специальных реактивов разрабатываются и продаются разными фирмами. Эти автоматы и наборы реактивов к ним весьма дорогостоящи. Их использование целесообразно при большом потоке анализов. Другой возможный путь внедрения иммунологических методов состоит в разработке на основе их простых модификаций механизированных технологий, для осуществления которых не требуется дорогостоящих автоматов и реактивов и которые при обеспечении возможности приобретения стандартных комплектов реактивов и материалов могут повсеместно использоваться как для единичных, так и для серийных анализов.

В настоящей главе кратко приводится методология иммунологического анализа основных, преимущественно клеточных, компонентов периферической крови, которая должна помочь читателю разобраться во всем многообразии иммунологических методов и их модификаций. Кроме того, подробно описана технология определения комплекса важнейших иммунологических показателей. Описание ее, с одной стороны, поможет желающим внедрить данный комплекс в своей лаборатории, даже если эта лаборатория принадлежит обычной больнице или поликлинике, с другой - явится примером, иллюстрирующим фактическую сложность любого, даже самого простого метода, свидетельствующим о том, что использование любого иммунологического метода связано с серьезной кропотливой повседневной работой сотрудников лаборатории.

2.1. ВАЖНЕЙШИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК КРОВИ

Методы анализа основных типов (популяций) ядродержащих клеток крови, составляющих лейкограмму, и большинство субпопуляций этих клеток принципиально различаются.

В основе определения лейкоцитов разных типов лежат их морфологические различия по размеру, форме ядра, наличию в цитоплазме гранул и т.д., в связи с чем для их идентификации достаточно подобрать условия, позволяющие выявлять указанные

особенности более четко (варианты окрашивания, приспособления для распознавания клеток, такие, как микроскоп, гемоцитометр и др.). В противоположность этому субпопуляции лимфоцитов морфологически обычно различаются слабо или не различаются вообще, поэтому их можно определить только в иммунологических реакциях, позволяющих оценивать функциональную активность или выявлять поверхностные структуры (рецепторы или антигены), характерные для данной субпопуляции.

Лимфоциты подразделяют на субпопуляции на основании наличия на поверхности клеток разнообразных маркеров (рецепторов, антигенов) и выполнения клетками определенных функций (эффektorных, регуляторных). Долгое время считалось, что наличие на клетке того или иного маркера соответствует выполнению ею определенной функции (например, наличие рецептора к эритроцитам барана - E-рецептора - характеризует Т-лимфоциты, в то время как наличие рецептора к эритроцитам мыши и третьему компоненту комплемента C3 отличает В-лимфоциты; наличие Fc γ -рецептора и CD 4 антигена отличает Т-хелперы, а Fc γ -рецептора и CD 8 антигена характеризует Т-лимфоциты, обладающие супрессорной и цитотоксической активностью). На самом деле все обстоит значительно сложнее, и это надо хорошо понимать.

Во-первых, было показано, что **определенную функцию осуществляет лишь очень небольшое количество лимфоцитов с данным маркером** (Mingari, Moretta, 1982): выполнению клетками данной функции более близко соответствует наличие на них сочетания нескольких маркеров (Miedema et al., 1985; Thomas et al., 1982). Более того, **функциональная активность клеток в сильной степени зависит от качественного и количественного состава гуморального и клеточного окружения**, составляющего среду, в которой клетки находятся: в зависимости от этих факторов функция клеток (например, хелперная) может не только исчезать, но даже частично заменяться другой (например, супрессорной) (Lehner et al., 1985). Поэтому, говоря о функции клеток лишь на основании того или иного поверхностного маркера, нужно понимать, что эта функция является лишь преимущественной, на самом деле субпопуляция весьма гетерогенна.

Во-вторых, на поверхности каждой клетки находится огромное количество самых разнообразных рецепторов и антигенов (Манько, 1987, 1988; McDonald, 1982; Winchester, Kunkel, 1979), поэтому **разделение популяций по одному маркеру позволяет выявлять лишь субпопуляции, весьма гетерогенные по другим маркерам и выполняемой функции**. В то же время разделение клеток на субпопуляции с учетом нескольких маркеров приведет к выявлению фактически бесчисленного количества субпопуляций, которые функционально будут частично дублировать друг друга. Таким образом, учитывая большое разнообразие рецепторов и антигенов на поверхности клеток, а также различие их экспрессии на отдельных клетках, можно прийти к выводу о том, что каждая клетка по своему поверхностному составу индивидуальна, неповторима, а та или иная функция выполняется за счет коллективного действия клеток, которые могут весьма сильно различаться по своей поверхностной структуре.

Третьих, необходимо учитывать **различие в физиологической активности клеток одной и той же субпопуляции, что проявляется в разной avidности и плотности рецепторов и антигенов на поверхности клеток** (Лебедев, Понякина, 1981). По-видимому, какую-либо функцию выполняют клетки не только с определенным сочетанием поверхностных маркеров, но и с определенной степенью экспрессии каждого из них, т.е. клетки, находящиеся в определенном физиологическом состоянии.

Наконец, ясно, что функции клеток in vivo и in vitro могут существенно различаться (Mingari, Moretta, 1982). Поскольку мы определяем функциональную активность клеток, выделенных из крови и очищенных, при помощи специальных тестов (например, продукцию иммуноглобулинов В-клетками в смешанной культуре лимфоцитов или под влиянием митогенов, киллерную активность в цитотоксическом тесте и др.), мы не можем быть полностью уверенными в том, что в организме функциональная активность этих клеток будет аналогичной. Это подтверждается данными о том, что **функция клеток каждой субпопуляции сильно зависит от присутствия клеток других субпопуляций** (Lehner et al., 1985), **их концентрации, наконец, от концентрации лейкоцитов в крови, из которой клетки были выделены** (Johnstone et al., 1982).

Каждый иммунолог или врач другой специальности, четко осознав сказанное выше, не должен быть разочарован огромной сложностью рецепторного и антигенного поверхностного состава и вариантов функционирования иммунокомпетентных клеток организма. Напротив, он должен понять, как неограниченны его возможности в поисках того рационального, что не только поможет оценивать состояние иммунной системы пациента, но и сделать новый шаг к осознанию общих и частных закономерностей работы системы защиты организма.

2.1.1. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ПОПУЛЯЦИЙ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ

Определение содержания в крови лейкоцитов и количественная оценка основных типов клеток (формула крови, или лейкограмма) осуществляются в практической медицине с 30-х годов нашего столетия, когда В. Шиллинг были описаны простые методы определения этих показателей с применением микроскопического исследования. В настоящее время на практике используются несколько способов подсчета количества лейкоцитов и определения лейкограммы, основанных на одном принципе: распознавание образа клеток за счет различия их внешнего вида (Шиллинг, 1931; Кассирский, Алексеев, 1948; Кост, Смирнова, 1964; Козловская, Николаев, 1984).

В нашей стране наиболее распространен способ визуального определения клеток с помощью микроскопа. Суммарное содержание лейкоцитов в объеме крови определяют путем подсчета количества клеток в известном объеме жидкости, представляющей собою кровь, разбавленную 20-кратным объемом 3%-ного водного раствора уксусной кислоты, разрушающего эритроциты. Технически подсчет клеток в точном объеме осуществляют при помощи камеры Горяева (Кост, Смирнова, 1964; Козловская, Николаев, 1984).

Лейкограмму определяют в мазке, который готовят из капли крови на предметном стекле, и после фиксации окрашивают так, чтобы четко различать основные клеточные структуры (ядро, цитоплазму, гранулы и т.д.), характеризующие клетки отдельных популяций. Клетки всех основных популяций хорошо различаются после окрашивания смесями азура и эозина.

Широкому распространению визуального метода анализа крови способствовала его простота и надежность, хотя низкая производительность, связанная с необходимостью микроскопирования, заставляла искать новые методы.

За рубежом в последние 30 лет появились и сейчас широко распространены высокопроизводительные автоматические приборы для подсчета не только общего количества лейкоцитов, но и формулы клеток. В основе автоматического подсчета лейкоцитарной формулы лежит принцип распознавания образа клетки либо в окрашенной мазке (сравнение морфологических характеристик клеток с образом клеток разных типов, хранящимся в памяти компьютера), либо в цельной крови (по размеру и цитохимическим свойствам клеток после их окрашивания). Подобные автоматы обладают высокой производительностью и точностью. Повышенная точность автоматического подсчета достигается вследствие возможности оценки результата при просчете не 100-200 клеток, как с использованием светового микроскопа, а нескольких тысяч клеток, что позволяет более точно определять количество тех клеток, содержание которых в крови невелико (зоинофилы, базофилы, плазматические клетки).

Следует отметить, что высокая точность анализа в клинике нужна нечасто, в большинстве случаев врача удовлетворяет обычный анализ на 100-200 клеток (Шиллинг, 1931). Во многих случаях на практике бывает достаточно определить в крови, помимо общего количества лейкоцитов, содержание лишь нескольких основных популяций - лимфоцитов, гранулоцитов, моноцитов. Клетки всех этих популяций легко дифференцировать и подсчитывать в процессе определения содержания в крови лейкоцитов, если кровь разбавлять не 3%-ным, а 10%-ным водным раствором уксусной кислоты, который не только лизирует эритроциты, но и способствует набуханию ядер клеток и за счет этого - четкой видимости формы ядер клеток основных популяций. Хотя данный способ дает возможность получать лишь ограниченную лейкограмму, он обладает принципиальной простотой, доступен и требует минимального количества крови.

Поскольку клетки существуют и функционируют в общей системе крови, лейкограмму целесообразно дополнять показателями, оценивающими свойства цельной крови. Одним из таких показателей является скорость оседания эритроцитов (СОЭ), отражающая реологические свойства плазмы (связанные, в частности, с содержанием в ней белков). Для определения СОЭ кровь перемешивают с антикоагулянтом (обычно цитратом натрия), помещают в мерный капилляр, выдерживают в течение часа и измеряют столб плазмы над осевшим осадком клеток в миллиметрах (Козловская, Николаев, 1984).

2.1.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК

В отличие от методов определения лейкограммы, методы оценки субпопуляций лимфоцитов более сложны, поскольку основаны на проведении иммунологических реакций. Эта сложность обуславливает наличие огромного количества модификаций любого из этих методов, в связи с чем результаты, получаемые разными исследователями, зачастую не совпадают, что, в свою очередь, оказывает влияние на их интерпретацию, а следовательно, снижает клиническую эффективность тестов. Поэтому в настоящее время в широкую практику вошли лишь некоторые из иммунологических методов, а именно те, для которых была отработана несложная, стандартизированная технология.

Среди немногих иммунологических методов, вошедших в медицинскую практику зарубежных стран, можно назвать методы определения субпопуляций ИКК с помощью мембранной иммуофлюоресценции с использованием моноклональных антител, определение содержания иммуноглобулинов - основного продукта В-клеток - методами лазерной нефелометрии и радиальной иммунодиффузии. Другие тесты используются более или менее широко лишь в лабораториях научно-исследовательских медицинских учреждений.

Клеточные реакции определения субпопуляций и функциональной активности ИКК проводят обычно в суспензиях лейкоцитов или их отдельных популяций, которые выделяют из цельной крови. Большинство реакций (методы иммуофлюоресценции, розеткообразования, фагоцитоза и др.) можно ставить с использованием как суспензий очищенных клеточных популяций, так и суспензий неразделенных лейкоцитов.

Для предотвращения свертывания в кровь при взятии обычно добавляют антикоагулянты: гепарин (20 ед. на 1 мл крови), цитрат натрия (3,8%-ный раствор) или этилендиаминтетраацетат натрия (ЭДТА) (5%-ный раствор) (Новикав, Новикова, 1979; Иммунологические методы, 1987). Все антикоагулянты дозозависимо влияют на реакционную способность клеток (Steel et al., 1974). Гепарин, пожалуй, оказывает на клетки наименьшее влияние, однако присутствие в нем консерванта угнетает активность клеток. Поэтому для этих целей используют гепарин без консерванта. Свертывание крови предотвращает также не менее чем 20-кратное разбавление ее сразу же после взятия, например, физиологическим раствором (Тотолян и др., 1986), а также дефибрирование при помощи вращения в стеклянной посуде в присутствии стеклянных бус.

В настоящее время разработаны и используются разнообразные способы выделения популяций и субпопуляций ядросодержащих клеток крови, основанные на их физических свойствах: 1) различиях удельной массы клеток разных популяций (способы выделения лейкоцитов и их популяций при помощи спонтанной седиментации или в результате центрифугирования с применением градиентов плотности); 2) различиях устойчивости клеток к изменениям осмотического давления среды (методы гемолиза эритроцитов дистиллированной водой или растворами различных веществ); 3) различиях адгезивной активности клеток (методы адгезии клеток на поверхности пластмассы, нейлоновой вате и т.д.); 4) различиях поверхностного электростатического заряда клеток (методы электрофореза); 5) различиях в физиологических свойствах клеток (методы розеткообразования и фагоцитоза с последующим отделением клеток, вступивших в реакцию, при помощи градиентов плотности или магнита). Большинство из этих способов имеют важное препаративное значение, т.е. позволяют выделять клетки тех или иных популяций и субпопуляций для экспериментального исследования. Для аналитических целей, особенно для методик массового использования, пригодны лишь простые, надежные, наименее трудоемкие методы.

Получение суспензий лейкоцитов. Первая группа способов получения лейкоцитов основана на различиях удельной массы эритроцитов (1,097 кг/л) и лейкоцитов (1,07-1,08 кг/л).

Одним из наиболее простых является метод спонтанной седиментации эритроцитов. Он состоит в том, что кровь выдерживают при 20-37⁰ С в течение 0,5-1,5 ч, в результате чего она расслаивается: нижний слой содержит преимущественно эритроциты (с примесью лейкоцитов), верхний представляет собой плазму, обогащенную лейкоцитами (однако содержащую большую или меньшую примесь эритроцитов). Плазму отбирают, клетки осаждают центрифугированием.

Для улучшения отделения лейкоцитов от эритроцитов к крови можно добавлять вещества, образующие коллоидные растворы (декстрин, желатин, метилцеллюлозу, фибриноген, гуммиарабик и др.) (Новиков, Новикова, 1979; Линг, 1971). Например, 3%-ный раствор желатина в фи-

зиологическом растворе смешивают с кровью в соотношении 1:3, после чего инкубируют при 37°C в течение 30-40 мин, собирают надосадочную жидкость, полученные клетки осаждают центрифугированием (Понякина и др., 1983).

Данный способ прост, он позволяет выделять лейкоциты крови с минимальным их повреждением, и, что самое важное, в выделенных с его помощью лимфоцитах соотношение субпопуляций почти такое же, как в цельной крови (Udupa et al., 1980). Однако популяционный состав выделенных лейкоцитов зависит от времени расслаивания крови: поскольку удельная масса гранулоцитов больше, они осаждаются после эритроцитов в первую очередь. В связи с этим, учитывая различие в вязкости плазмы разных образцов крови, трудно подобрать индивидуальное время расслаивания крови так, чтобы состав лейкоцитов полностью соответствовал их соотношению в крови. Кроме того, в выделенной суспензии лейкоцитов практически всегда присутствуют эритроциты. Их можно удалять путем гемолиза дистиллированной водой или раствором хлористого аммония (Иммунологические методы, 1987; Лебедев и др., 1976).

Вторая группа методов основана на удалении эритроцитов из цельной крови путем их гемолиза гипотоническими растворами (Новиков, Новикова, 1979; Иммунологические методы, 1987; Лебедев и др., 1987). Поскольку содержание эритроцитов в цельной крови велико, лизис ведут с использованием большого избытка растворов. Для гемолиза обычно берут либо дистиллированную воду, либо раствор хлористого аммония (обычно 0,83%-ный, возможно, с различными добавками), реже - смесь уксусной и виннокаменной кислот, сапонин, грамицидин, лизолецитин, гемолитические сыворотки, стрептолизин и др.

Наиболее часто применяют следующие два способа гемолиза.

Гемолиз дистиллированной водой. К крови добавляют 40-50-кратный объем дистиллированной воды, перемешивают 30-40 сек., после чего восстанавливают осмотическое давление, приливая соответствующее количество 10-кратного концентрата раствора Хенкса или забуференного физиологического раствора (Тотоян и др., 1986). Клетки осаждают центрифугированием.

Гемолиз раствором хлористого аммония. К крови добавляют 8-10-кратный объем 0,83%-ного раствора хлористого аммония (рН 7,4), перемешивают в течение 2-3 мин. Затем приливают столько же раствора Хенкса. Клетки осаждают центрифугированием.

Одним из главных недостатков гемолиза является повреждение лейкоцитов, которое в большей или меньшей степени происходит всегда. При этом гемолиз с использованием дистиллированной воды является более мягким, поскольку предполагает: а) менее длительное воздействие на клетки; б) практически мгновенное и полное снятие этого воздействия, которое достигается прибавлением 10-кратного концентрата раствора Хенкса. Это подтверждают данные о жизнеспособности клеток, близкой к 100%, и полной сохранности фагоцитарной активности нейтрофилов (Лебедев и др., 1987). При использовании раствора хлористого аммония воздействие вещества на клетки не снимается фактически до их отмывки. По сравнению с лимфоцитами гранулоциты менее устойчивы к воздействию ионов аммония: после гемолиза раствором хлористого аммония способность нейтрофилов к фагоцитозу резко уменьшается, вплоть до полного исчезновения (Иммунологические методы, 1987; Лебедев и др., 1987).

Способ получения лейкоцитов путем гемолиза эритроцитов позволяет получать все лейкоциты, содержащиеся в крови, практически без потерь, хотя гипотонический шок влияет на состояние клеточной мембраны, в частности, открывает значительное количество Fc-рецепторов (Saal et al., 1982).

Получение отдельных популяций лейкоцитов. Эти способы основаны на различиях удельной массы эритроцитов и лейкоцитов разных популяций (Boyum, 1968). Для выделения моноядерных клеток обычно используют градиенты плотности. Градиент обычно представляет собой водный раствор фиколла с добавкой гипака, изопака, верографина, диагинола или других веществ. Принцип метода состоит в том, что суспензию клеток помещают сверху градиента и центрифугируют. В результате те клетки, которые имеют плотность больше, чем градиент, проходят через него и скапливаются на дне пробирки, в то время как все остальные остаются над градиентом.

Одна из возможных схем такого выделения клеток состоит в следующем. На 3 мл смеси гипак-фиколла (10 частей 34%-ного гипака и 24 части 8-9 %-ного раствора фиколла в дистиллированной воде, плотность смеси доводится до 1,077 кг/л) наслаивают 6-12 мл крови, разбавленной физиологическим раствором в 2-3 раза. Центрифугируют при 400g в течение 30-40 мин. В результате клетки крови разделяются: моноядерные клетки и тромбоциты находятся в интерфазном слое между плазмой и градиентом, в то время как гранулоциты и эритроциты оседают на дно пробирки. Интерфазный слой собирают и после трехкратной отмывки получают суспензию моноядерных клеток - выход лимфоцитов со-

ставляет 60-75% (Nayru et al., 1977). Гранулоциты, осевшие на дно пробирки вместе с эритроцитами, выделяют так же, как лейкоциты из цельной крови: седиментацией в присутствии желатина или декстрана.

В качестве градиента можно использовать также 35%-ный раствор химически чистой сахарозы в воде (Лебедев, Андреева, 1974), 10%-ный раствор сахарозы в реополиглобине, смеси верографина и сахарозы (Новиков, Новикова, 1979) и т.д. Для выделения достаточного количества клеток с использованием градиентов требуется не менее 1 мл цельной крови из-за потерь клеток в процессе манипуляций.

Использование градиентов позволяет разделять сумму лейкоцитов на отдельные популяции: моноядерные клетки и гранулоциты. Однако при постановке иммунологических реакций следует помнить, что получаемые моноядерные клетки на 8-35% обогащены моноцитами (в основном малыми), причем степень обогащения зависит не только от содержания моноцитов в крови (Udura et al., 1980). Поскольку в микро-скопе при малом увеличении (которое обычно используют для оценки результатов иммунологических реакций) отличить малые моноциты от лимфоцитов очень трудно, а зачастую невозможно, для корректного анализа субпопуляций лимфоцитов необходимо удалять моноциты, для чего используют их способность фагоцитировать частицы латекса или карбонильного железа. Градиентное центрифугирование, особенно при низких температурах, приводит к более или менее выраженному изменению субпопуляционного состава лимфоцитов, поскольку часть Т- лимфоцитов может осаждаться на дно пробирки из-за образования аутологичных розеток (Udura et al., 1980). Кроме того, фиколл приводит к изменению физиологической активности клеток, в частности, стимулирует экспрессию М-рецепторов (Egemin, Binns, 1982). Таким образом, если методы спонтанной седиментации или гемолиза эритроцитов позволяют получать в общей суспензии лейкоцитов моноядерные клетки в таком же соотношении их популяций и субпопуляций, как в цельной крови, то градиентное центрифугирование изменяет состав моноядерных клеток за счет селективного обогащения одних и потерь других популяций или субпопуляций клеток. Итак, использование градиентов создает дополнительные нефизиологические условия (длительный контакт с градиентом) и приводит к изменениям состава моноядерных клеток, степень которых предсказать невозможно.

Мы перечислили основные способы выделения клеток, применяемые для постановки иммунологических реакций, различающиеся по степени сложности и популяционному составу получаемых клеток. Какой из этих способов следует предпочесть, зависит от используемых иммунологических методик и целей исследования. Необходимо, однако, иметь в виду, что высокоочищенные клетки одной популяции (например, лимфоциты) значительно слабее реагируют на различные воздействия и менее активны в иммунологических реакциях, чем те, которые имеют примесь клеток других популяций (Лебедев, Понякина, 1985; Новиков, Новикова, 1979). Это может быть связано с наличием кооперативного эффекта, влияющего на проявление клетками в реакциях полноценной активности. Немаловажно и то, что более высокая степень очистки требует более сложных и длительных манипуляций с клетками, что существенно их травмирует и обуславливает частичные потери клеток. Поэтому при разработке аналитических методов для практической клинической иммунологии следует, по-видимому, предпочесть наиболее простые, щадящие методы выделения, дающие минимальные потери клеток.

2.1.2.1. ОЦЕНКА СУБПОПУЛЯЦИЙ ПО РЕЦЕПТОРАМ И АНТИГЕНАМ НА ПОВЕРХНОСТИ КЛЕТОК

Основой этих методов является обнаружение поверхностных маркеров (антигенов, рецепторов), имеющих на поверхности клеток определенных субпопуляций. Такие поверхностные маркеры обнаруживают при помощи молекул или частиц, имеющих молекулярные структуры, комплементарные тем, которые находятся на поверхности клеток, и соединенных с индикаторами, позволяющими установить факт прикрепления их к клетке. Индикаторами могут служить флюоресцирующие красители, ферменты или крупные корпускулярные частицы, хорошо видимые в микроскоп при увеличении, достаточном для идентификации клеток крови.

Методы, использующие в качестве индикаторов флюоресцентные красители (методы мембранной иммунофлюоресценции), основаны на том, что если молекулы иммуноглобулинов соединить с молекулами флюоресцентных красителей, то их специфическая активность в плане присоединения к соответствующим антигенам полностью сохранится (Coons et al., 1941). В качестве таких красителей чаще всего используют препараты флюоресцеина (зеленое свечение) и родамина (красное свечение).

Люминесцентно-серологический метод. Этот метод применяют для обнаружения иммуноглобулинов на поверхности лейкоцитов. Поверхностные иммуноглобулины присутствуют в больших количествах на В-лимфоцитах, что дает возможность выявлять их среди общей популяции лимфоцитов.

Для обнаружения мембранных иммуноглобулинов конъюгаты антител к иммуноглобулинам крови человека и флюорохрому смешивают с суспензией живых, отмытых от сывороточных белков клеток крови человека и инкубируют при 0-4° С в течение 20-30 мин. Затем окрашенные таким способом клетки трижды отмывают и просчитывают количество светящихся клеток с использованием флюоресцентного микроскопа. Для увеличения информативности можно проводить двойное окрашивание (окрашивание одной и той же клеточной суспензии двумя разными антисыворотками). Увеличение чувствительности может быть достигнуто при помощи непрямого окрашивания: для этого клетки вначале обрабатывают антисывороткой, затем, после отмывки, флюоресцирующей антисывороткой, содержащей антитела к иммуноглобулину первой сыворотки (Лебедев, Ганина, 1969; Лебедев и др., 1976; Методы исследований в иммунологии 1981).

Данный метод сложен и трудоемок, поскольку требует большой подготовительной работы, связанной с получением и очисткой антисывороток, подбором подходящей партии флюорохрому, приготовлением конъюгатов и подбором условий, индивидуальных для каждой системы, поэтому нашел широкое практическое применение лишь после разработки автоматизированной технологии и налаживания выпуска приборов (проточных цитофлюориметров) и комплектов меченых моноклональных антител.

Метод лазерной проточной цитофлюориметрии. С начала 80-х годов с развитием техники иммунологического анализа люминесцентно-серологический метод вступил на принципиально новый этап развития. К этому времени были разработаны гибридные способы получения моноклональных антител к различным антигенам мембран клеток, характеризующим разнообразие субпопуляции, был автоматизирован способ учета результатов путем замены флюоресцентного микроскопа автоматическим лазерным проточным цитофлюориметром, позволяющим идентифицировать клетки с учетом интенсивности флюоресцентного свечения и размера при прохождении их в потоке жидкости.

На поверхности иммунокомпетентных клеток находят самые разнообразные дифференцировочные антигены, которые можно выявлять при помощи соответствующих моноклональных антител (Манько, 1987, 1988; Bach, Bach, 1981a). В настоящее время моноклональные антитела для определения субпопуляций иммунокомпетентных клеток человека производят и продают разные зарубежные фирмы, в частности "Orto Diagnostic Systems Inc." (США) - антитела ОКТ, ОКВ, ОКМ и др. (ОК - Orto Klon) и "Becton Dickinson Monoclonal Center Inc." (США) - антитела Leu.

Антигены CD 3 (CD - кластер дифференцировки), выявляемые с помощью моноклональных антител ОКТ 3, ОКТ 1, Leu 4, присутствуют на зрелых Т-лимфоцитах, находящихся в периферических лимфоидных органах или тимической медулле.

Антигены CD 4, выявляемые моноклональными антителами ОКТ 4 и Leu 2a, обнаруживаются на Т-лимфоцитах, обладающих хелперной (для продукции иммуноглобулинов) и индукторной (генерирующие цитотоксичные Т-клетки, отвечающие на растворимые антигены пролиферацией и продукцией лимфокинов) функцией.

Антигены CD 8, выявляемые моноклональными антителами ОКТ 8 и Leu 3a, находятся на Т-лимфоцитах, обладающих супрессорной (для продукции иммуноглобулинов) и цитотоксической активностью, а также предшественниках цитотоксических клеток.

Антигены CD 2, выявляемые моноклональными антителами ОКТ 11, присутствуют на всех периферических Т-лимфоцитах. По-видимому, эти антигены являются рецепторами к эритроцитам барана (В-рецепторами). Моноклональные антитела ОКТ 6 выявляют антигены (CD 1) на незрелых, кортикальных тимоцитах. ОКТ 9 и ОКТ 10 выявляют антигены на претимических клетках, Т-лимфоцитах, находящихся на ранних стадиях дифференцировки, и на активированных Т-лимфоцитах.

Моноклональные антитела ОКВ 1 и Leu 12 обнаруживают антигены на зрелых В-лимфоцитах. ОКВ 2 выявляют антигены, характеризующие молодые формы В-лимфоцитов и находящиеся на гранулоцитах, ОКВ 7 выявляют типизирующие В-лимфоциты; моноклональные антитела ОК Ia 1 выявляют клетки, экспрессирующие Ia (иммуноассоциированные) антигены, ОКМ 1 и Leu 7 выявляют антигены, характерные для моноцитов, гранулоцитов, естественных киллеров, ОКМ 5 обнаруживают антигены на молодых моноядерных клетках.

В настоящее время для изучения клеток используют и сочетания моноклональных антител, позволяющие более узко характеризовать субпопуляции клеток, несущих одновременно два или несколько антигенов (Nicholson et al., 1986).

Определение на клетках поверхностных антигенов методом иммунофлюориметрии с использованием лазерной цитометрии и моноклональных антител может проводиться как в цельной крови, так и в клеточных суспензиях, выделенных из крови (так же как люминесцентно-серологическим методом). В настоящее время в клинической иммунологии достаточно широко ис-

пользуется метод с применением небольших количеств капиллярной крови из пальца. Одна из модификаций этого метода состоит в следующем. 0,05 мл крови с антикоагулянтом инкубируют с раствором моноклональных антител, конъюгированных с флюорохромами при 0°C в течение 15-30 мин. Затем эритроциты лизируют, выдерживая с гемолитической жидкостью (0,83%-ный раствор хлористого аммония с добавкой ЭДТА) при 20°C в течение 40-60 с. Результаты учитывают при помощи жидкостного проточного цитофлюориметра, идентифицируя клетки по размеру (популяции лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов) и по интенсивности свечения (определение субпопуляций по присоединению конъюгатов моноклональных антител с флюорохромом).

Метод лазерной проточной цитофлюориметрии достаточно широко распространен в клинической иммунологии за рубежом, поскольку там налажен серийный выпуск и продажа комплектов моноклональных антител и приборов с отработанной технологией анализа, подробно описанной в инструкции. Однако как моноклональные антитела, так и прибор весьма дорогостоящи; кроме того, прибор требует постоянного технического контроля специалистами. Поэтому данный способ экономически оправдывает себя только при обеспечении высокопроизводительной работы (непрерывного потока анализов). Это несколько сужает возможности повсеместного применения данного способа. Конечно, вместо жидкостного цитофлюориметра можно применять флюоресцентный микроскоп, но в этом случае приходится менять технологию, подбирая условия таким образом, чтобы свечение окрашенных конъюгатами клеток было хорошо видно; резко увеличивается время анализа, поскольку исключается автоматизация.

Методы, использующие в качестве индикаторов корпускулярные частицы (метод розеткообразования), используются и развиваются в клинической иммунологии с начала 70-х годов. Они основаны на феномене прилипания к поверхности клеток корпускулярных частиц различной природы с образованием розеток (розеткой называют клетку, к которой прикреплено не менее трех таких индикаторных частиц) (Bach, 1973; Понякина, Лебедев, 1983). Акт прилипания к поверхности клетки достаточно крупной частицы происходит за счет неспецифических сил адгезии, однако направляется и обуславливается он взаимодействием комплементарных структур (рецепторов или антигенов, имеющих на поверхности клетки и индикаторной частицы).

Методы розеткообразования используют для определения на клетках самого широкого спектра поверхностных маркеров. Розетки с определенными корпускулярными частицами образуют клетки крови всех популяций: лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, базофилы (Лебедев, Понякина, 1985). Однако в каждой популяции те или иные розетки образуют обычно не все клетки, а их часть, т.е. клетки отдельных субпопуляций.

Наиболее давно открытыми и самыми простыми являются тесты розеткообразования с эритроцитами животных. Тест розеткообразования с эритроцитами барана (E-PO) применяют для выявления Т-лимфоцитов (показано, что E-рецепторы идентичны антигенам, выявляемым моноклональными антителами ОКТ 11 и присутствуют в больших количествах на Т-клетках). Кроме этого, Т-лимфоциты способны образовывать розетки с эритроцитами козы, свиньи, лошади, обезьяны Rhesus, человека, собаки и др. (Stathopoulos et al., 1974; Charreire, Bach, 1974; You et al., 1977).

Тест розеткообразования с эритроцитами мыши (M-PO) используют для обнаружения В-лимфоцитов (показано, что M-рецепторы в больших количествах присутствуют на наименее зрелых В-клетках) (Новиков, Пчельников, 1983; Gupta et al., 1975). В-лимфоциты могут образовывать розетки также с эритроцитами обезьяны *Macaca spesiiosa* (Paid et al., 1978). К розеткообразованию с эритроцитами животных способны не только лимфоциты, но также клетки всех других популяций крови, тканевые макрофаги, эпителиальные клетки (Кочергин и др., 1977; Петрова, Васильева, 1983; Понякина и др., 1984), поэтому данные тесты можно использовать и для оценки субпопуляций всех указанных клеток.

Использование эритроцитов или иных корпускулярных частиц, нагруженных антителами, комплектом, другими белками, существенно расширяет возможности розеткообразования. Тест розеткообразования с эритроцитами, нагруженными иммуноглобулинами разных классов (так называемыми EA-частицами, т.е. частицами эритроцит-антитело, при изготовлении которых обычно используют относительно инертные эритроциты, не образующие или образующие в условиях теста минимальное количество спонтанных розеток с клетками человека, например, эритроциты быка или человека), используют для обнаружения рецепторов к Fc-фрагментам иммуноглобулинов соответствующего класса (Basten et al., 1972; Johnsen, Madsen, 1978). Эти рецепторы находят в больших количествах на В-лимфоцитах, в меньших - на нулевых клетках, к числу которых относятся естественные киллеры, а также Т-лимфоцитах. Т-клетки, несущие рецепторы к Fc-фрагменту IgG (Fc_γ-рецепторы), проявляют супрессорную и цитотоксическую активность. Т-лимфоциты с рецепторами к Fc-фрагменту IgM (Fc_μ-рецепторы) обладают хелперной активностью. Т-клетки, обладающие рецепторами к Fc-фрагменту IgA, входят в субпопуляцию клеток, имеющих хелперную активность и обладающих цитотоксичностью. Fc-рецепторы находят

также на нейтрофилах, моноцитах, эозинофилах, макрофагах (Unkless et al., 1981; McDonald, 1982).

Тест розеткообразования с эритроцитами, нагруженными антителами к иммуноглобулину человека (метод антиглобулинового РО) (Haegert, Coombs, A., 1976; Bright, et al., 1977), используют для обнаружения клеток, несущих на своей поверхности большие количества иммуноглобулинов - В-лимфоцитов

(т.е. для тех же целей, что и люминесцентно-серологический метод). Разработан метод прямого и непрямого антиглобулинового РО, причем последний более чувствителен и позволяет выявлять поверхностные иммуноглобулины на части нулевых клеток.

Тест розеткообразования с инертными эритроцитами или искусственными частицами (например, латекса, полиакриламидного геля), покрытыми моноклональными антителами, можно использовать для определения самых разнообразных субпопуляций иммунокомпетентных клеток (тех же, которые определяют методами иммунофлюоресценции). В отличие от метода лазерной проточной цитофлуориметрии, этот метод не требует дорогостоящего оборудования или флуоресцентного микроскопа, а предполагает работу со световым микроскопом. Приготовление инертных частиц с иммобилизованными на них моноклональными антителами, возможно, решит проблему создания более стандартных индикаторных частиц, нежели эритроциты, к тому же обладающих большей специфичностью и большими возможностями, что весьма важно для практики.

Метод комплементарного РО используют для обнаружения клеток, несущих на своей поверхности рецепторы к компонентам комплемента. С этой целью используют корпускулярные частицы, нагруженные соответствующим компонентом комплемента (ЕАС-частицы: эритроцит-антитело-комплемент; YС-частицы: пекарские дрожжи-комплемент; ZС-частицы: зимозан-комплемент; ВАС-частицы: бактерия-антитело-ком-племент (Huber, Wigzell, 1975; Shannon, Hastings, 1977; Gormus et al., 1980; Uchida et al., 1982). Рецепторы к компонентам комплемента, особенно третьему компоненту (С3), находят на В-лимфоцитах, на части нулевых клеток, нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах, макрофагах.

Приведенные выше тесты РО наиболее хорошо разработаны и часто применяются, однако не исчерпывают всех возможностей этого метода. Метод РО позволяет обнаруживать любые маркеры, если для этого имеются подходящие корпускулярные частицы. Так, эритроциты, нагруженные стафилококковым белком А, используют для обнаружения В-лимфоцитов человека, несущих IgG, IgM и IgD. С помощью метода РО можно обнаруживать на клетках HLA-антигены (антигены главного комплекса гистосовместимости человека), рецепторы к агглютинину арахиса и т.д. (Indiverg et al., 1979; Romagnani et al., 1980).

Смешанные тесты РО, основанные на одновременном использовании двух видов индикаторных частиц, дают возможность выявлять одновременно клетки, несущие несколько маркеров. Для постановки таких тестов обычно берут частицы, различающиеся по внешнему виду (например, эритроциты и ZС- или YС-частицы), либо какие-либо частицы метят флюорохромом (Понякина, Лебедев, 1983).

Для постановки реакций розеткообразования используют суспензии клеток крови: либо суспензию очищенных лимфоцитов, либо суспензию лейкоцитов цельной крови. Принцип постановки всех тестов один. Суспензию исследуемых клеток смешивают с суспензией корпускулярных индикаторных частиц (эритроцитов, нагруженных эритроцитов или других частиц), клетки осаждают центрифугированием и инкубируют при 4-20°C обычно 30-60 мин. Подсчет количества розеткообразующих клеток осуществляют либо непосредственно в полученной суспензии, либо в окрашенных препаратах, полученных после фиксации, приготовления и окраски мазков, визуально, с использованием светового микроскопа.

Способы розеткообразования просты, доступны, они не требуют дорогостоящих реактивов и сложного оборудования, поэтому широко используются в клинической иммунологии. Число модификаций метода РО огромно: фактически почти в каждой лаборатории используется своя модификация метода. Это приводит к различиям получаемых результатов и, следовательно, к сложности их трактовки. Некоторые считают, что главным недостатком метода РО является его нестабильность. Однако этот недостаток может быть устранен теми же способами, что и в отношении других методов (в частности, мембранной иммунофлюоресценции), а именно за счет упрощения методов, что позволит снизить количество влияющих факторов, создания на основе упрощенной модификации четкой стандартной технологии постановки и создания коммерческих стандартных наборов реактивов и материалов.

2.1.2.2. ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ ТЕСТ (РЕАКЦИЯ ЦИТОЛИЗА)

Установить факт присоединения антител к антигенам клеточной поверхности можно не только при помощи флуоресцентного красителя или корпускулярных частиц, но и

на основании изменения жизнеспособности клеток в цитотоксическом тесте (реакции лимфо- или лейкоцитолита), разработанном в 50-е годы (Вегенер, 1979; Gorer, O'Sorman, 1956). Этот тест основан на том, что живые клетки, несущие определенный поверхностный антиген, после присоединения к нему антител в присутствии комплемента теряют жизнеспособность. Оценка количества погибших клеток позволяет определять число клеток этого типа в исследуемой популяции.

Реакцию обычно осуществляют в микроварианте (Terasaki, McClelland, 1964). В лунки панели Терасаки для микротитрования вносят суспензию клеток, антисыворотку к лимфоцитарным антигенам определенного типа и комплемент. Инкубируют при 37°C. Затем окрашивают витальным красителем (чаще трипановым синим), после чего фиксируют формальдегидом. С использованием светового микроскопа подсчитывают количество клеток, потерявших жизнеспособность (т.е. окрашенных). В исполнении данный тест весьма прост. Сложность состоит в трудоемкости получения специфических антисывороток. В настоящее время цитотоксический тест наиболее часто ставят с антисыворотками к Т-лимфоцитам, В-лимфоцитам, а также нейтрофилам, эозинофилам, макрофагам (Новиков, Новикова, 1979).

При точно соблюдаемых условиях воспроизводимость цитотоксического теста высока и достигает 95% (Вегенер, 1979). Результаты оценки субпопуляций лимфоцитов, получаемые с применением данного теста, близки к тем, которые получают другими методами, например методом розеткообразования (Ботвиньева, Федорова, 1988).

Наиболее широкое распространение цитотоксический тест получил для типирования HLA-антигенов. Именно с помощью этого теста были открыты наиболее часто встречающиеся HLA-антигены (Иммуно-логические методы, 1979, 1987). С целью типирования цитотоксический тест осуществляют с использованием антисыворотки к HLA-антигенам (которые получают от добровольцев, иммунизированных этими антигенами, или от много рожавших женщин) (Зарецкая, Абрамов, 1986). Антигены системы HLA экспрессируются в больших количествах на В-лимфоцитах. В связи с тем, что В-лимфоцитов в крови относительно немного, для получения адекватных результатов типирование клеток проводят обычно в очищенной суспензии В-лимфоцитов.

В-лимфоциты для типирования выделяют в два этапа: вначале получают моноядерные клетки центрифугированием крови на градиенте плотности (п. 1.2), затем выделяют В-лимфоциты, проводя реакцию

Е-розеткообразования (для более полного связывания Т-лимфоцитов для реакции используют эритроциты барана, обработанные нейраминидазой или папаином) и отделяя образовавшие розетки Т-лимфоциты повторным центрифугированием на градиенте. Полученные клетки используют для типирования, проводя цитотоксический тест с соответствующими антисыворотками так, как описано выше. Результат типирования оценивают в зависимости от количества погибших клеток.

Успех HLA-типирования зависит от чистоты суспензии жизнеспособных В-лимфоцитов и от концентрации клеток, используемой при проведении цитотоксического теста (Зарецкая, Абрамов 1986).

Процесс выделения В-клеток является многостадийным и сложным, и даже небольшие погрешности на каждой стадии, суммируясь, существенно увеличивают риск гибели клеток и обеднения получаемой суспензии В-лимфоцитов за счет присутствия малых моноцитов, нулевых клеток, гранулоцитов и, следовательно, в конечном итоге приводят к ложноотрицательным результатам реакции лимфоцитолита. Ложноотрицательная реакция может быть вызвана также повышенной концентрацией клеток в суспензии, используемой при постановке цитотоксического теста (и, напротив, слишком низкая концентрация клеток может привести к ложноположительной реакции). Кроме того, этот метод требует большого (15-20 мл) количества венозной крови, что делает его весьма травматичным для пациента.

Для уменьшения числа стадий метода и, следовательно, снижения вероятности погрешностей разработан метод типирования с использованием двухцветного флюоресцентного окрашивания (Van Rood et al., 1977). Этот метод требует (Зарецкая, Абрамов, 1986) 5 мл крови и исключает этап выделения В-клеток. В соответствии с ним для проведения цитотоксического теста используют суспензию лимфоцитов периферической крови, в которой В-клетки метят, проводя с ними реакцию иммунофлюоресценции (т.е. присоединяя к ним антитела к иммуноглобулинам человека, конъюгированные с флюоресцеинизотиоцианатом, ФИТЦ).

Для выявления погибших в результате реакции цитолиза клеток используют флюоресцентный краситель другого цвета - родамин или бромистый этидий. Реакцию учитывают с помощью инвертированного флюоресцентного микроскопа с определенной комбинацией фильтров, позволяющего наблюдать одновременно зеленое свечение ФИТЦ и красное свечение родамина или бромистого этидия. Этот метод является более чувствительным и быстрым (из-за снижения количества этапов реакции) и более информативным, поскольку позволяет определять, с клетками каких субпопуляций вступают в реакцию типизирующие аллоантисыворотки. Однако метод требует высококачественных реактивов и сложного оптического оборудования, а также повышенного внимания при учете результатов.

2.1.3. ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК

Основной этой группы методов является изучение физиологически обусловленного изменения функционального состояния клеток при контактировании их с веществами, чужеродными клетками или корпускулярными частицами.

2.1.3.1. РЕАКЦИЯ БЛАСТТРАНСФОРМАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ (РБТЛ)

Реакция бласттрансформации основана на феномене активации лимфоцитов под влиянием стимулов (митогенов или антигенов) с последующей трансформацией их в бласты (большие делящиеся клетки). Эта реакция определяет пролиферативный потенциал изучаемых клеток.

Реакцию осуществляют следующим образом (Новиков, Новикова, 1979; Jensen, Cristingen, 1981). К суспензии лимфоцитов или лейкоцитов крови (в последнее время чаще используют разведенную в 10-20 раз цельную кровь) приливают раствор митогена или антигена в концентрации, нетоксичной для клеток, но способной вызывать бласттрансформацию. Инкубируют в среде СО при 37⁰С. По окончании культивирования эритроциты (в тех случаях, когда для реакции используют цельную кровь) лизируют и подсчитывают количество клеток, трансформировавшихся в бласты. Подсчет можно вести визуально в окрашенных мазках, однако морфологический метод учета может давать субъективные ошибки. Поэтому чаще учет результатов ведут по изменению радиоактивности культуры клеток в результате включения радиоактивного изотопа в клетки, входящие в митотический цикл (например, ³Н-тимидина), используя для этого автоматический сцинтилляционный счетчик.

В качестве активаторов РБТЛ обычно используют фитогемагглютинин (ФГА), конканавалин А (Кон А), митоген лаконоса (МЛ), бактериальные липополисахариды (ЛПС), ферменты, стафилококковый экстракт и др. ФГА и Кон А стимулируют преимущественно Т-лимфоциты, поэтому до появления тестов розеткообразования бласттрансформацию с этими митогенами использовали для количественной оценки популяции Т-клеток. Липополисахариды (например, *E. coli*, сальмонелл и др.), антитела к иммуноглобулинам, очищенный белковый дериват туберкулина, декстраны стимулируют бласттрансформацию преимущественно В-клеток. Митоген лаконоса стимулирует клетки обоих типов.

Таким образом, подбирая митогены, можно изучать функциональную активность отдельных субпопуляций лимфоцитов; подбирая оптимальные условия проведения реакции, можно в принципе давать количественную оценку содержания Т- и В-лимфоцитов в общей популяции. Однако реально такие условия подобрать весьма сложно, поскольку поведение клеток в многокомпонентной среде может быть неоднозначным. Так, в определенных условиях под действием ФГА могут трансформироваться в бласты В-клетки: надосадочная жидкость Т-клеточных культур вызывает бласттрансформацию В-лимфоцитов.

Для оптимального протекания РБТЛ необходимо присутствие макрофагов, поэтому использовать высокоочищенные лимфоциты не рекомендуется. Постановка реакции и культивирование должны осуществляться в стерильных условиях. Поскольку оптимальные дозы антигенов и митогенов и время инкубации для каждого случая индивидуальны, то рекомендуется применять несколько доз стимуляторов (обычно, помимо оптимальной дозы, более низкую и более высокую) и разное время культивирования (Лебедев и др., 1976; Zieger et al., 1974), а на основании полученных данных строить кривые доза-эффект и время-эффект.

К трансформации лимфоцитов в бласты может приводить также совместное культивирование клеток двух разных доноров (культивирование в смешанной культуре лимфоцитов, СКЛ). Для оценки результатов трансформации тестируемых клеток у стимулирующих клеток блокируют синтез ДНК (обработкой митомицином С или облучением) (Методы исследований в иммунологии, 1981). Уровень ответа в СКЛ зависит от генетических различий между индивидами, поэтому СКЛ широко используется для подбора оптимальных пар при трансплантации органов и тканей. Использование РБТЛ в клинике для количественной оценки субпопуляций лимфоцитов в настоящее время в значительной степени утратило свое значение в связи с появлением более простых методов (розеткообразования и мембранной иммунофлюоресценции с мечеными моноклональными антителами). Однако достаточно большим остается значение бласттрансформации для определения физиологической активности (пролиферативного потенциала) клеток как на неспецифические активаторы (митогены), так и на специфические (антигены простейших, грибов, бактерий, вирусов, тканей организма), хотя и в этом случае велика роль неспецифического воздействия антигенов. Результаты неспецифической и специфической РБТЛ взаимно дополняют друг друга, поэтому рекомендуют ставить реакцию с набором тест- антигенов и митогенов. СКЛ имеет важ-

ное значение для трансплантационной иммунологии, подбора донора и реципиента (хотя при этом не следует забывать, что уровень ответа зависит не только от аллоантигенных различий лимфоцитов, но и от общей способности к стимуляции тестируемых клеток). Определенную важность представляет применение СКЛ и стимуляции МЛ для оценки глобулинопродукции стимулированных В-лимфоцитов *in vitro*.

Метод РБТЛ достаточно распространен в лабораториях клиник медицинских институтов, причем используется в многочисленных модификациях. Различие результатов, получаемых при использовании различных модификаций, затрудняет четкую их трактовку в клинике. Широкому распространению этого метода в практике препятствует необходимость стерильной работы и отсутствие стандартизированной технологии.

2.1.3.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Продукция иммуноглобулинов является одной из наиболее важных функций В-лимфоцитов. Это заставляет нас в данной главе, посвященной определению функциональной активности клеток, остановиться на основных методах определения содержания иммуноглобулинов.

Принцип определения содержания иммуноглобулинов основан на взаимодействии их с антителами, полученными против них (т.е. на реакции антиген-антитело, где в роли антигена выступают определяемые иммуноглобулины).

Методы иммунодиффузии в геле. Метод радиальной иммунодиффузии был предложен Манчини (Manchini и др., 1964) и получил наиболее широкое из всех методов распространение в клинике благодаря простоте и надежности. Суть его состоит в следующем. На гладкую поверхность равномерно наносят гель агара или агарозы, содержащий антитела к иммуноглобулинам определяемого класса. В затвердевшем геле вырезают лунки, которые заполняют исследуемой биологической жидкостью. Молекулы антигена радиально диффундируют из лунки и, встретившись с антителами, образуют кольцо преципитации. Площадь образующегося преципитата прямо пропорциональна концентрации иммуноглобулинов в исследуемой жидкости. Для завершения диффузии IgA и IgG требуется обычно 2 сут., IgM - 5-7 сут. Поэтому реакцию преципитации проводят обычно в модификации Fahey (Fahey, 1965), не доводя реакцию до конца и считывая результаты для IgA и IgG через сутки, IgM - через 2 сут., поскольку было доказано, что в этом случае, так же как при линейной иммунодиффузии, между диаметром кольца преципитата и логарифмом концентрации антигена имеется линейная зависимость. Эта модификация менее точна, однако ее точность, как правило, удовлетворяет запросы клиники. Учет реакции ведут обычно без окрашивания преципитатов. Слабые преципитаты становятся лучше различимы после обработки танином или раствором уксусной кислоты. Иногда преципитаты окрашивают красками для белков (амидочерным, кумасси синим, бромфенолом синим и др.), предварительно удалив все белки, не принявшие участия в образовании преципитата, промывкой гипертоническим раствором NaCl.

В настоящее время рядом зарубежных фирм производятся коммерческие герметично закрытые готовые системы для определения содержания иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии, что очень важно для широкого практического использования метода, поскольку применение готовых систем стандартизирует метод и упрощает проведение анализа.

Метод линейной иммунодиффузии состоит в том (Oudin, 1971), что агаровый или агарозный гель, содержащий антисыворотку, заключают в тонкую трубочку или пробирку. Трубочку вертикально погружают в исследуемую биологическую жидкость (или в случае использования пробирки жидкость наслаивают на столбик геля), инкубируют двое суток. Антигены диффундируют в гель со скоростью, пропорциональной их концентрации, и в результате взаимодействия с антителами образуют преципитаты. Концентрацию антигенов в исследуемой жидкости определяют по калибровочной кривой в соответствии с длиной преципитата.

Хотя этот метод был предложен Уденом в 1946 г., он не нашел широкого применения в связи с низкой точностью результатов, на которые сильно влияют температура, малейшие отклонения трубочки от вертикального положения и другие причины. Недавно (Лебедев и др., 1987, Петров и др., 1987) была разработана новая модификация этого метода, позволившая устранить указанный недостаток. Согласно этой модификации, гель с антисывороткой заключают в капилляры, которые для проведения реакции погружают в исследуемую биологическую жидкость и инкубируют в горизонтальном положении при 37⁰ С в течение 1-1,5 сут. Для осуществления этой модификации А.А.Тотоляном и К.А.Лебедевым (1987) разработана стандартная система "Иммункап", представляющая собой трехканальный капилляр длиной 3 см, каждый канал которого заполнен агарозным гелем с антисывороткой соответственно для IgA, IgG и IgM, подкрашенным для удобства в разные цвета. Капилляры консервируются в герметично закрытых пробирках. Преимущества этой системы в сравнении с коммерческими системами, основанными на радиальной иммунодиффузии, состоят в экономии реактивов и материалов, возможности длитель-

ного хранения без потери свойств (в связи с минимальной поверхностью испарения и снижением температуры хранения благодаря использованию антифриза) и в простоте использования.

Методы иммунодиффузии довольно чувствительны (видимые преципитаты образуются при концентрации белка свыше 5 мг/л), их ошибка составляет не более 10%. Основным недостатком этих методов является длительное время анализа (1-2 сут). Сократить это время до 3-18 ч позволяет использование электрического поля - метод иммуноэлектрофореза в геле, в частности ракетного иммуноэлектрофореза (Иммунологические методы, 1987; Saurell, 1966).

Суть метода состоит в том, что гель агарозы, содержащий моноспецифическую антисыворотку, равномерно распределяют по гладкой поверхности. Вырезанные лунки заполняют исследуемой жидкостью. В электрическом поле молекулы антигена мигрируют в гель и, взаимодействуя с антителами, образуют преципитаты, вытянутые в сторону анода. Длина полосы такого преципитата в стандартных условиях пропорциональна концентрации антигена в исследуемой жидкости. Точность электроиммунного анализа не отличается от точности иммунодиффузии. Однако существенное увеличение скорости получения результата, достигаемое данным методом, требует специальной аппаратуры и технических усложнений.

Метод лазерной нефелометрии. Суть этого метода состоит в том, что исследуемую биологическую жидкость, содержащую антиген, смешивают с моноспецифической антисывороткой. В результате инкубации образуются иммунные комплексы, способные рассеивать проходящий свет. Интенсивность рассеивания или поглощения света прямо пропорциональна количеству образовавшихся комплексов (Davies, 1971).

Данный метод обладает высокой точностью, он прост в исполнении и, самое главное, требует для анализа минимума времени. С широким внедрением в иммунологию лазерных нефелометров метод становится все более доступным для практики. Однако он требует использования высокоочищенных антисывороток, дающих прозрачные растворы, очистки исследуемых биологических жидкостей от твердых частиц, на которых могут осаждаться иммунные комплексы, и четко отработанной технологии, - при выполнении всех этих требований метод целесообразно внедрять в лабораториях крупных клинических больниц.

Радиоиммунологический метод. Этот метод развивается с 1960 г., основан на феномене конкуренции определяемого (немеченого) антигена с известным количеством меченого антигена (обычно антиген метят изотопами ^{131}I , ^{125}I , ^3H) за ограниченное количество специфических к антигену антител, введенных в систему (Иммунологические методы, 1987; Клиническая иммунология, 1986). Чем больше в исследуемой жидкости содержится определяемого антигена, тем меньше меченого антигена свяжется с антителами и, следовательно, больше останется в растворе. Для определения соотношения связанного и свободного меченого антигена их необходимо разделить. Разделение можно проводить методами копреципитации, адсорбции, электрофореза. Однако наибольшее распространение получила твердофазная техника радиоиммунологического анализа, в которой антитела или антиген иммобилизуются на сорбенте (полистирол, полиэтилен, полипропилен, акриламид, целлюлоза, сефадекс и др.), что существенно упрощает разделение свободного и связанного антигена.

Метод твердофазного радиоиммунного анализа осуществляют следующим образом. Вначале получают пробирки с адсорбированными антителами: для этого раствор антител инкубируют в пластиковых пробирках, после чего избыток антител удаляют промыванием. Для проведения анализа в обработанные таким образом пробирки заливают исследуемую жидкость, инкубируют, далее ее удаляют и вносят известное количество меченого антигена. После инкубации и отмывки определяют количество связанного меченого антигена при помощи жидкостного сцинтилляционного счетчика.

Часто используют неконкурентные методы анализа, суть которых состоит в том, что антигены (или антитела) известной специфичности связывают на сорбентах. В результате инкубации их с исследуемой пробой происходит связывание антител (или антигенов). Далее к ним добавляют меченые антитела и после инкубации по радиоактивности определяют количество связанных антител. К неконкурентным методам относится и метод двойных антител (сэндвич-метод), в котором используется свойство антигенов, связанных с иммобилизованными антителами, сохранять способность участвовать в последующих реакциях.

Радиоиммунный анализ обычно используют для определения IgE, различных антител, гормонов, тиреоглобулина, компонентов комплемента и т.д.

Радиоиммунологические методы просты и надежны. Колебания в серии анализов не превышают 10%. Несомненным их достоинством является высокая чувствительность (нанограммы веществ), которая повышается при использовании метода двойных антител. Однако использование радиоактивной метки (необходимость специальных средств защиты от облучения, необходимость иметь сцинтилляционный счетчик) и повышенные требования к чистоте реактивов ограничивают его использование лабораториями институтов и специализированных клиник.

Имуноферментный метод. Иммуноферментный анализ, предложенный в начале 70-х годов, основан на том же принципе, что радиоиммунный и люминесцентно-серологический, только в нем взамен радиоактивной или люминесцентной метки используют ферментную (пероксидаза, щелочная фосфатаза, глюкозооксидаза и др.) (Иммунологические методы, 1987; Клиническая иммунология, 1986).

Количество меченых антигенов или антител, вступивших в реакцию, определяют на основании изменения окраски субстрата под влиянием этого фермента. Варианты осуществления иммуноферментного анализа принципиально те же, что и радиоиммунологического. Прежде всего это гомогенный и гетерогенный варианты. Гомогенный иммуноферментный анализ, который используют для определения низкомолекулярных веществ, основан на различии активности фермента в зависимости от характера его связывания (например, подавление активности в результате связывания с гаптеном и восстановление ее после реакции антиген-антитело). При гетерогенном иммуноферментном анализе антиген или антитело иммобилизуется на твердой фазе. В качестве твердой фазы обычно используют пластик - лунки планшетов для иммунологических реакций. Основные варианты техники гетерогенного иммуноферментного анализа (техники ELISA): конкурентный тест с использованием меченых антигенов и антител и неконкурентные тесты, к которым относятся метод двойных антител (сэндвич-метод) и непрямой метод.

Сущность метода двойных антител состоит в следующем. Антитела фиксируют на твердой фазе, для чего инкубируют их в лунках планшета из полистирола с последующей отмывкой несвязавшихся антител. Затем в лунки добавляют растворы анализируемого или стандартного антигена, инкубируют, отмывают. После отмывки в лунки приливают избыток меченных ферментом антител (эти антитела должны принадлежать к животному другого вида, чем иммобилизованные), несвязавшиеся антитела удаляют отмыванием. На последнем этапе анализа в лунки добавляют субстрат, который под влиянием фермента превращается в окрашенный продукт реакции. Количество этого продукта (а значит, и интенсивность окраски) пропорционально количеству связавшихся с антигеном конъюгатов антитело - фермент. Степень окраски раствора измеряют фотометрически (используя специальные спектрофотометры, позволяющие измерять поглощение света в пробах, находящихся непосредственно в планшетах).

Для определения антител часто используют непрямой метод, смысл которого состоит в том, что в лунках иммобилизуют антиген, затем инкубируют его с пробой, содержащей исследуемые антитела, затем, после отмывки, обрабатывают конъюгатом антиглобулин-фермент, после чего добавляют субстрат и измеряют количество продукта реакции.

Иммуноферментный метод в основном соответствует радиоиммунологическому по чувствительности и возможностям использования. Вместе с тем он обладает рядом весьма существенных преимуществ: конъюгаты белка с ферментами более стабильны, чем изотопная метка, поэтому их можно хранить более длительное время; использование ферментной метки исключает необходимость применения мер предосторожности, как при изотопной метке; наконец, изменение окраски субстрата можно наблюдать не только фотометрически, но и визуально (полуколичественный метод), т.е. не требуется дорогостоящих счетчиков радиоактивности. Создание коммерческих автоматизированных систем для проведения иммуноферментного анализа и наборов высокоспецифических реагентов открыло широкие возможности его практического использования.

2.1.3.3. ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ

Лимфоциты периферической крови способны разрушать *in vitro* клетки-мишени, как сенсибилизированные антителами, специфическими к этим клеткам, так и несенсибилизированные чужеродные клетки. Это свойство лимфоцитов используют для оценки их киллерной активности. Принцип метода заключается в том, что лимфоциты (необходимо использовать суспензии очищенных лимфоцитов, поскольку моноциты и гранулоциты также вызывают лизис клеток-мишеней) инкубируют с клетками-мишенями, после чего определяют цитотоксический эффект лимфоцитов по количеству оставшихся живыми клеток-мишеней морфологически или чаще по выбросу лизированными клетками-мишенями радиоактивного изотопа ^{51}Cr в культуральную среду. Обычно берут несколько проб с разными соотношениями лимфоцитов и клеток-мишеней. В зависимости от характера клеток-мишеней различают антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксическую реакцию лимфоцитов и естественную киллерную активность (Иммунологические методы, 1987).

Определение антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности лимфоцитов. В качестве клеток-мишеней в данном тесте используют обычно эритроциты животных или другие клетки (например, клетки мастоцитомы мышей, резистентные к лизису моноцитами и гранулоцитами), сенсибилизированные специфическими для них антителами, меченные ^{51}Cr , путем инкубации с раствором $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ или $\text{Na}_2^{51}\text{Cr}_2\text{O}_7$. Лимфоциты инкубируют с клетками-мишенями в течение 2-24 ч. В результате лизиса клеток-мишеней в среду выделяется радиоактивный хром, количество которого пропорционально величине цитотоксичности лимфоцитов.

Определение активности естественных киллеров. В данном тесте в качестве клеток-мишеней используют обычно опухолевые клетки, культивируемые *in vitro* (например, миелоидную линию K-562, линии P-4788, M-Nela и др.) (Шпарик, Билынский, 1988), которые метят солями радиоактивного изотопа ^{51}Cr . Лимфоциты инкубируют с клетками-мишенями в течение 3-24 ч. Ак-

тивность естественных киллеров (нормальных киллеров, NK-клеток) оценивают по выделению в культуральную среду радиоактивного изотопа.

Данный метод обладает теми же недостатками, что и метод антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, поэтому пока широкое использование его в практике мало реально. Ориенти- ровочную количественную оценку естественных киллеров значительно проще можно осуществлять путем изучения морфологии клеток (большие гранулярные лимфоциты) или поверхностных маркеров с использованием моноклональных антител.

2.1.3.4. РЕАКЦИЯ ТОРМОЖЕНИЯ МИГРАЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ (РТМЛ)

РТМЛ основана на феномене подавления миграции лейкоцитов фактором, который выделяют сенсibilизированные лимфоциты при взаимодействии со специфическим антигеном (фактор, ингибирующий миграцию лейкоцитов, МИФ). Данный фактор не является видоспеци- фичным, поэтому для его выявления можно использовать макрофаги животных (на- пример, морских свинок).

Наиболее распространенный в клинической иммунологии капиллярный вариант РТМЛ (Нови- ков и др., 1976) состоит в следующем. Капилляры плотно заполняют лейкоцитами крови, вводя в них суспензию клеток последующим центрифугированием и отламыванием конца, не содержащего осадка клеток. Ан- тигены (бактерий, вирусов, грибов, тканей и др.) добавляют или к суспензии лейкоцитов, или в среду ин- кубационных камер. Капилляры помещают в камеры, содержащие среду 199, и инкубируют при 37° С в течение 18-24 ч. За это время лейкоциты мигрируют из капилляра, образуя визуально обнаружимую зону помутнения, "облако". Площадь этой зоны измеряют, проецируя на бумагу. Вычисляют индекс подавления миграции клеток антигеном в сравнении со спонтанной (без антигена) миграцией.

Данный метод позволяет вне организма, не ставя кожных проб, определять сенсibilизацию лимфоцитов человека к различным антигенам и аллергенам. Однако технически метод сложен, требует стерильной работы и относительно большого количества клеток, из-за чего необходимо брать кровь из вены. Получаемые результаты часто нестабильны вследствие нестандартности многих процедур.

2.1.3.5. ФАГОЦИТОЗ

Тест фагоцитоза широко используют для оценки функциональной активности ней- трофилов периферической крови. В качестве объектов фагоцитоза используют живые или убитые клетки микроорганизмов (микробные, дрожжевые клетки), ядросодержащие эритроциты птиц, формализированные эритроциты животных, различные твердые частицы - полистирола, латекса, угля, крахмала и др. (Лебедев и др., 1980; Земсков, 1984; Иммунологические методы, 1987; Levinsky et al., 1978; Nikola, 1980; Dunn, 1981). Использование культур живых клеток микроорганизмов позволяет оценивать не только фагоцитарную, но и киллерную способность фагоцитов.

Наиболее распространенная схема постановки реакции фагоцитоза состоит в том, что лей- коциты, выделенные из периферической крови, смешивают с суспензией частиц, используемых для фагоцитоза, и инкубируют (часто при перемешивании) при 37° в течение 30-60 мин. Затем в фиксированных и окрашенных мазках просчитывают фагоцитарный индекс (% фагоцитирующих клеток) и фагоцитарное число (среднее количество поглощенных частиц на один фагоцит). Ско- рость фагоцитоза резко увеличивается в результате осаждения смеси клеток и фагоцитируемых частиц центрифугированием: в этом случае для завершения реакции достаточно 5 мин (Петров и др., 1983). Хотя осуществление реакции фагоцитоза чрезвычайно просто, имеются проблемы, связанные со стабилизацией реакции, поскольку акт фагоцитоза является результатом взаимо- действия множества факторов (состояния лейкоцитов и объектов фагоцитоза, малейших измене- ний состава среды реакции, температуры, количества остаточного белка после выделения кле- ток, состояния посуды, в которой проводится реакция, и т.д.). Поэтому при постановке реакции необходимо соблюдать предельную точность. При подсчете результатов в тех случаях, когда размер фагоцитируемой частицы составляет менее 1 мкм, возможны затруднения в определении ее локализации: находится она внутри лейкоцита или на его поверхности. Во избежание больших ошибок просчета в этом случае следует использовать иммерсионное увеличение (объектив Х90) либо удалять частицы с поверхности клеток путем обработки их ферментами (например, трипси- ном). При использовании более крупных частиц (например, клеток дрожжей или эритроцитов) по- добных затруднений не возникает. Широкое внедрение реакции фагоцитоза в практику клиниче-

ской иммунологии зависит в значительной степени от создания стабильных и стандартных частиц для фагоцитоза.

2.1.3.6. ТЕСТ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НИТРОСИНЕГО ТЕТРАЗОЛИЯ (НСТ-ТЕСТ)

Данный тест характеризует окислительно-восстановительный потенциал нейтрофилов, являющийся одним из важных показателей их фагоцитарной активности. НСТ-тест основан на пиноцитозе нейтрофилами раствора нитросинего тетразолия (НСТ) и накоплении его в фагоцитарных вакуолях с последующим восстановлением и превращением растворимого бесцветного НСТ в нерастворимый темно-синий формазан, который легко идентифицировать в нейтрофилах визуально.

Постановку метода осуществляют обычно в цельной крови (Нагоев, Шубич, 1981). Каплю крови смешивают на предметном стекле с раствором нитросинего тетразолия, инкубируют при 37°C 30 мин. Затем в предварительно окрашенном мазке просчитывают количество нейтрофилов, содержащих гранулы формазана.

Технически метод достаточно прост, однако требует использования высокоочищенного свежего хорошо растворимого нитросинего тетразолия. Нерастворимый НСТ, выпавший в осадок, для реакции полностью не годится, поскольку в этом случае наблюдается обычный фагоцитоз частиц.

2.1.4. НАГРУЗОЧНЫЕ ТЕСТЫ

Имеются два основных типа тестов, применяющихся для оценки популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток: определение поверхностных маркеров на клетках и определение функциональной активности клеток, присущей той или иной субпопуляции. Вместе с тем и экспрессия поверхностных маркеров, и функциональная активность, по сути, отражают физиологическую активность клетки, т.е. состояние клетки, определяемое ее возрастом, окружением, ретроспективным функционированием и другими причинами, которое обуславливает эффективность выполнения клеткой свойственной ей функции при наличии соответствующей потребности всей системы.

Методы определения поверхностных маркеров позволяют, в сущности, оценивать не только фенотип клетки, но и ее физиологическую активность. Физиологическая активность клетки (ее поверхностный рецепторный и антигенный состав и степень функциональной активности) обусловлена, с одной стороны, этапом дифференцировки клетки, с другой - ее активацией, которая зависит от потребностей всей системы, в которой клетка существует, т.е. ее окружения.

Выявление поверхностных рецепторов или антигенов при помощи различных реакций сильно зависит от состава среды, в которой проводится реакция (pH, наличие ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} , поликатионов и полианионов и др.) (Bach, 1973; Steel et al., 1974).

Различные воздействия на клетки могут существенно изменять обнаружение рецепторов. Так, инкубация клеток с аутологичной или эмбриональной телячьей сывороткой, метогенами, нейраминидазой существенно увеличивает розеткообразование клеток с эритроцитами барана, мыши, человека, различных животных (Steel et al., 1974; You, 1975). Преинкубация клеток с сывороткой, нейраминидазой, трипсином, а также гипотонический шок дистиллированной водой приводят к существенному увеличению обнаружения клеток с Fc-рецепторами, по-видимому, из-за снятия блокирующих их веществ (Haegert, 1977; Moretta et al., 1977). Инкубация клеток с различными веществами приводила и к изменению количества моноклональных антител, присоединяемых к клеткам (Лебедев и др., 1987; Joffe et al., 1983). Все это свидетельствует о вариативности экспрессии поверхностных маркеров клеток в зависимости от их физиологического состояния.

Следует отметить, что поверхностные рецепторы на клетках неравноценны, они существенно различаются по avidности. Поэтому их выявление сильно зависит от качества используемых индикаторных частиц и чувствительности используемого метода. Так, обработка эритроцитов барана нейраминидазой, папаином, бромидом 2-аминоэтилизотиомочевины, а эритроцитов мыши - нейраминидазой или проназой существенно повышает розеткообразование (You, 1975; Potter, Moore, 1978). Использование методов непрямого иммуноглобулинового розеткообразования или непрямого иммунофлюоресценции в отличие от прямых модификаций тестов позволяет выявлять поверхностные иммуноглобулины не только на В-клетках, но и на нулевых и даже Т-лимфоцитах (Лебедев, Рыжова, 1969; Haegert, Coombs, 1976).

Итак, выявление на поверхности клеток рецепторов или антигенов зависит от многих причин, в частности, от чувствительности метода, состава среды реакции, исходного состояния клеток, с

которыми проводится реакция. Оптимизация условий проведения реакций и активация клеток позволяют существенно увеличить обнаружение на клетках тех или иных маркеров. Следовательно, рецепторы и антигены распределены на клетках крайне неравномерно и их выявление в большей степени является не качественной характеристикой клетки (есть - нет), а количественной (больше - меньше).

Каждый используемый метод выявляет рецепторы или антигены в том случае, если их количество выше определенного порога, составляющего предел чувствительности данного метода, и факт их невыявления вовсе не говорит о том, что их нет вообще. Кроме того, часть рецепторов или антигенных детерминант могут быть заблокированы, у части активные центры могут быть скрыты, и обнаружить подобные маркеры возможно лишь при определенных изменениях условий постановки реакций или определенным воздействием на клетки, приводящим к их активизации.

Клетки, выделенные из организма, имеют вполне определенную физиологическую активность, которая зависит от множества факторов (клеточное и гуморальное окружение, возраст, биологические ритмы, гормональный цикл, уровень стресса, наличие инфекционных, регенеративных и других процессов и т.д.), а в целом отражает общее состояние организма. Определение иммунологических показателей (как поверхностных маркеров, так и показателей функциональной активности) связано с приведением клеток в контакт с химическими веществами (обычно природного происхождения) или частицами при определенных условиях, т.е. с определенным воздействием (нагрузкой) на клетки. Получаемый при этом результат зависит не только от физиологической активности клеток, но и от условий постановки метода, а по сути от дозы и качества нагрузки. Условия постановки метода можно подобрать таким образом, чтобы он выявлял преимущественно те или иные популяции или субпопуляции ИКК либо клетки, обладающие в данной популяции определенным уровнем функциональной активности. Это позволяет у разных людей констатировать снижение или повышение количества клеток указанных типов. Однако для оценки физиологической активности клеток этого недостаточно, поскольку, как было сказано выше, результат теста сильно зависит от условий его постановки. Очевидно, исходную физиологическую активность клеток можно оценить, осуществляя несколько постановок теста (несколько измерений) в разных условиях.

В процессе развития методов клинической иммунологии определилась важность осуществления клеточных методов в нескольких вариантах их постановки. Эти методы по аналогии с клиническими были названы "нагрузочными тестами" (Понякина, 1984; Лебедев и др., 1987). В широком смысле под нагрузочными тестами понимаются такие, которые ставятся в нескольких разных вариантах (при разной нагрузке на клетки) с целью сравнения полученных результатов. Это позволяет оценить физиологическую активность клеток.

Мы выделили понятие нагрузочных тестов для того, чтобы помочь читателю четко осознать их важность и осознанно применять в научной и практической работе. Обычно в иммунологической литературе эти тесты не выделяются, хотя являются основой получения полезных результатов одними методами и часто используются при осуществлении других методов.

Тесты, основанные на изменении одного или нескольких параметров. Эти тесты входят в основу постановки реакций бласттрансформации и определения цитотоксической активности, они часто используются в розеткообразовании.

При постановке реакции бласттрансформации используют обычно разные (2-5 доз) концентрации митогенов или антигенов либо разное время культивирования клеток. Это дает возможность не только оценивать возможности вступления клеток в пролиферацию, но и определять активность клеток в реакции.

Определение цитотоксической активности лимфоцитов проводят также, как правило, при различном соотношении клеток-эффекторов и клеток-мишеней (обычно в 3-6 разных соотношениях). Это дает возможность, с одной стороны, выявить максимальный уровень цитотоксичности, с другой - дополнительно получить характеристику физиологической активности клеток.

При определении количества розеткообразующих клеток часто не ограничиваются постановкой теста в оптимальных условиях, наиболее полно выявляющих субпопуляции. Дополнительно определяют еще "активные" розетки (образуются при четко определенном соотношении количеств эритроцитов и лимфоцитов, которое в несколько раз ниже, чем достаточно для насыщения реакции, и без инкубации после центрифугирования) (You, 1975; Semenzato et al., 1981), высокоаффинные розетки (получают при соотношении количеств эритроцитов и лимфоцитов, равном 25, и инкубации реакционной смеси при 29⁰C) (West et al., 1978), стабильные (образуются при 37⁰C), а иногда - гравитационные (образуются при спонтанной седиментации клеток, т.е. без

центрифугирования, в течение 1 ч) (Han et al., 1979). Постановка таких дополнительных тестов дает возможность оценки физиологической активности клеток, однако весьма трудоемка (например, определение активных и высокоаффинных розеток требует подбора четкого соотношения клеток и индикаторных частиц).

Использование клеточных тестов в качестве модели для испытания сыворотки крови и других гуморальных факторов. Наиболее простые клеточные тесты используют в качестве моделей для изучения свойств (стимулирующих, супрессирующих, опсонизирующих) сыворотки крови, различных секретов, а также их отдельных факторов. В качестве таких моделей наиболее часто используют методы розеткообразования (Vach, 1973) и фагоцитоза, преимущественно с крупными частицами, такими, как дрожжевые клетки и эритроциты (Лебедев и др., 1980; Levinsky et al., 1978).

При постановке таких тестов обычно используют клетки, выделенные из крови здоровых доноров, на которые перед постановкой реакции или в процессе ее действуют изучаемыми сыворотками. По направленности изменения показателя розеткообразования или фагоцитоза (в сравнении с контролем) констатируют наличие стимулирующей или супрессивной активности, изучают опсонизирующую активность (в случае фагоцитоза). При использовании этих тестов следует помнить, что конечный результат, в частности направление изменений в сравнении с контролем, зависит не только от свойств и концентрации сыворотки, но и от исходного физиологического состояния клеток, поэтому для получения объективных данных такие тесты нужно проводить с одной партией клеток и индикаторных частиц, которые должны храниться, например, в замороженном состоянии. Эти тесты просты и доступны, поэтому пригодны для широкого использования в практике.

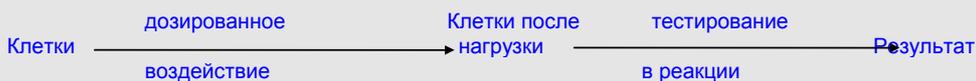
Определение чувствительности клеток к антигенам. Эти тесты получили весьма широкое распространение в клинической иммунологии. Наиболее часто чувствительность клеток к антигенам оценивают по изменению их активности в тестах розеткообразования и реакции торможения миграции лейкоцитов. Тесты ставят как с микробными, так и с тканевыми антигенами.

Обычно от этих тестов (по аналогии с кожными пробами) ждут помощи в диагностике заболеваний, поскольку снижение или повышение активности клеток в реакциях после воздействия на них антигенами обычно расценивают как наличие сенсibilизации к ним клеток. Однако на самом деле все значительно сложнее, поскольку физиологическая активность клеток в отношении антигенов зависит от слишком многих причин, в том числе от общего состояния организма, стадии и фазы заболевания и т.д. Огромное значение для этих тестов имеет степень очистки и подбор дозы антигена. Однако, несмотря на указанные трудности, эти тесты при правильном их использовании и трактовке могут принести в клинике определенную пользу.

Тесты розеткообразования с антигенами осуществляют следующим образом (Лебедев и др., 1981; Offner et al., 1980; Ramey et al., 1980). Выделенные клетки инкубируют с антигенами (обычно в пределах одного часа; антиген берут в двух-трех разведениях), после чего ставят с ними реакцию розеткообразования, наиболее часто с эритроцитами барана. Параллельно проводят контрольный опыт без антигена, с которым сравнивают полученный результат.

РТМЛ используют главным образом для определения чувствительности клеток к антигенам и аллергенам. Индекс подавления (а зачастую и стимуляции) миграции клеток антигеном или аллергеном вычисляют в сравнении с контролем.

Нагрузочные тесты с лекарственными и другими веществами. Выше мы рассмотрели наиболее распространенные иммунологические тесты, которые при условии проведения их в дополнительных вариантах в измененном режиме или в присутствии дополнительных компонентов можно считать нагрузочными. Наиболее четко использование нагрузки отражает следующая схема постановки нагрузочного теста:



По сути, нагрузочные тесты предполагают получение и анализ не одного показателя, а обязательно комплекса показателей (не менее двух: при нулевом и каком-либо определенном, дозированном

воздействии). В качестве такого дозированного воздействия обычно применяют инкубацию клеток в течение определенного времени с определенными количествами препаратов или без них. При этом используют небольшие, физиологические дозы препаратов или других воздействий, поскольку большие дозы могут быть для клеток токсичными, что приведет к получению неадекватных результатов.

По указанной схеме можно ставить нагрузочные тесты розеткообразования, иммунофлюоресценции, фагоцитоза, НСТ, РБТЛ и др. Наиболее часто подобные тесты ставят с лекарственными препаратами, в частности иммунокорректирующими (левамизол, диуцифон, препараты тимуса и др.), для того чтобы, определив действие препарата на клетки, прогнозировать эффективность его применения при лечении (Лебедев и др., 1980; Успенский, Ващенко, 1984). Однако вопросы прогнозирования не столь просты, как казалось авторам первых работ, поскольку реакция

клеток на препарат в целостном организме и вне его неравнозначна. Выяснению же вопроса о том, какая именно реакция клеток на препарат соответствует желаемому эффекту, должна предшествовать большая исследовательская работа (Петрухин и др., 1986). Вместе с тем уже сегодня ясно, сколь большой вклад могут внести нагрузочные тесты в оценку иммунного статуса человека (Лебедев и др., 1987), требуя при этом лишь минимальных дополнительных затрат.

В розеткообразовании, например, наиболее часто используются следующие нагрузочные тесты:

1) инкубация клеток при 37⁰С в течение 0,5-2 ч; 2) инкубация клеток в течение того же времени с растворами различных препаратов в концентрациях, близких к физиологическим, например с левамизолом, теофиллином, Т-активином, другими иммунокорректирующими препаратами; 3) инкубация клеток с различными дозами этих же препаратов. Практическое значение этих тестов будет показано ниже. Отметим лишь, что нагрузочный тест с теофиллином приобрел особую популярность как наиболее простой способ оценки функциональных субпопуляций лимфоцитов, поскольку инкубация с этим препаратом приводит к подавлению розеткообразования преимущественно клеток, обладающих супрессорной активностью, мало влияя на клетки с хелперной активностью (Ярилин, 1985, Limatibul et al., 1978).

2.1.5. ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В КЛИНИКЕ

В предыдущих разделах мы кратко остановились на иммунологических методах анализа клеток крови лишь в тех рамках, в каких это необходимо для общего понимания методической основы клинической иммунологии. И при общем знакомстве с методами, и при освоении их, а также при повседневной работе с ними у исследователя и практика неизбежно возникают вопросы, разрешение которых очень важно для успеха всей работы.

Вопрос 1. Что можно и чего нельзя ожидать от иммунологических методов анализа крови?

Сначала напомним, что сам объект исследования имеет определенные особенности. Находясь в крови, ИКК, как правило, не выполняют свойственных им иммунологических эффекторных функций: они пребывают там обычно весьма короткое время, необходимое для транспортировки в органы, ткани и очаг воспаления. В каждый период времени в крови находится лишь очень небольшое количество ИКК организма (например, менее 0,5% всех имеющих в организме лимфоцитов (Иммунологические методы, 1987). Поэтому анализ ИКК крови может дать представление лишь об общем физиологическом состоянии иммунной системы в данный момент времени, а не о прямом их функционировании. В организме ИКК существуют и функционируют не как разобщенные самостоятельные популяции, а как сбалансированное единое целое - иммунная система.

Тесное взаимодействие компонентов иммунной системы происходит на всех этапах их существования: на уровне формирования клеток, их активации, выполнения эффекторной функции и т.д. И хотя в теоретическом разделе мы пытались как можно более четко охарактеризовать отдельные популяции и субпопуляции ИКК, определенные элементы их сопряженности, необходимо еще раз подчеркнуть, что сегодня мы знаем лишь очень небольшое количество механизмов функционирования элементов иммунной системы как в отдельности, так и в их целостности, и тем более многие из них неясны в своем количественном проявлении. Даже такие, казалось бы, ясные механизмы, как выполнение Т-лимфоцитами супрессорной и хелперной функций, не являются однозначными: различие в количестве носителей той или иной функции может приводить к появлению противоположного эффекта. Более того, поскольку указанными регуляторными функциями могут обладать не только Т-лимфоциты, но и другие клетки, например В-лимфоциты и макрофаги, ясно, что в целостном организме они действуют в комплексе, суммируясь в определенный конечный эффект. Сделать вывод о характере этого конечного эффекта по данным о некоторых известных элементах, входящих в эту сумму, практически невозможно из-за огромной сложности системных взаимодействий.

На все разнообразие неспецифических системных взаимоотношений компонентов в организме накладывается элемент специфики, который зависит от количества и качества антигенной нагрузки. Этот элемент также может принципиально изменять активность клеток, примером чего является специфическая опсонизация, сильно влияющая на фагоцитоз.

В целом конечный эффект той или иной функции ИКК зависит от системных взаимодействий специфических и неспецифических компонентов.

Оценить системные механизмы на основании изучения отдельных параметров очень сложно, а сегодня практически невозможно. Однако для практики важно знать, что каждый иммунный показатель благодаря системным взаимодействиям несет в себе информацию об интегральном воздействии на него как клеточных и гуморальных факторов самого организма, так и чужеродного, поэтому его определение вполне может служить для оценки общей иммунологической реакции организма (и крайне редко, в основном в случае полного отсутствия компонента, - о наличии иммунодефицита).

Наконец, для иммунологического анализа мы используем клетки, выделенные из организма, т.е. помещенные принципиально в иные условия существования. Поэтому, анализируя клетку любым методом, мы определяем физиологическое состояние выделенной клетки, которое, возможно, имеет весьма мало общего с ее реальной физиологической активностью в организме. Однако для практических целей знать истинную активность клетки в организме не столь важно, если она так или иначе отражается в состоянии выделенных клеток: для решения многих задач вполне достаточно иметь подобные косвенные данные.

Вопрос 2. Какие методические приемы и методы предпочесть для адекватной оценки иммунологических показателей?

Перед исследователем, разрабатывающим метод, всегда стоит проблема, до какой степени очищать тестируемые клетки. На первый взгляд может показаться, что это дело вкуса методиста, однако на самом деле этот вопрос является принципиальным. Для того чтобы на него ответить, вспомним, что для интерпретации получаемых данных важно то, что каждый компонент, функционируя в целостной системе организма, несет в себе информацию об интегральном воздействии на него компонентов этой системы. По мере углубления очистки клеток эта информация уменьшается и ее заменяет другая, связанная с особенностью используемых методов и длительностью обработки.

Из этого следует, что настоятельные предложения и попытки некоторых исследователей использовать в лабораторных реакциях "чистые" популяции ИКК неправомерны по следующим причинам.

Во-первых, каждая добавочная манипуляция по очистке клеток связана с созданием дополнительных нефизиологических условий и увеличением длительности процесса, что с каждым этапом все более изменяет физиологическое состояние выделенных клеток по сравнению с их состоянием в организме.

Во-вторых, многие функциональные тесты в суспензиях высокоочищенных клеток практически не идут, что заставляет вводить в них клетки других популяций в произвольных количествах и таким образом создавать искусственную ситуацию, еще более отдаляясь от системы целостного организма. Например, реакция бласттрансформации Т-лимфоцитов в отсутствие макрофагов почти не идет. Поэтому на практике лимфоциты выделяют для этой реакции так, чтобы осталось небольшое количество макрофагов, и таким образом создают искусственно для клеток новую систему. Проведение этой реакции в суспензии лейкоцитов цельной крови существенно приближает условия реакции к реальным условиям в организме.

В-третьих, высокая степень очистки может заставить клетки вести себя совершенно нехарактерным образом по сравнению с их поведением в целостном организме. Так, например, облучение животных приводило к резкому подавлению фагоцитарной функции в организме (Фриденштейн, 1958), в то время как очищенные фагоциты в высокой степени радиорезистентны (Чахава, 1972).

Таким образом, высокая степень очистки ИКК слишком далеко уводит от реальной ситуации в организме.

Из этого следует, что для проведения иммунологических реакций необходимо для клеток избирать условия, наиболее близкие к реальным, имеющимся в организме. В частности, при невозможности использования цельной крови лучше применять суспензию суммарных лейкоцитов, выделенных из цельной крови. Не случайно в настоящее время все более широкое распространение получают именно эти методы (для постановки РБТЛ, НСТ-теста, метода иммунофлюоресценции с моноклональными антителами используют цельную кровь, для поста-новки РТМЛ и розеткообразования используют суспензию нефракционированных лейкоцитов цельной крови и т.д.).

Как указывалось выше, большинство иммунологических реакций позволяет оценивать физиологическую активность клеток лишь при определении комплекта показателей в нагрузочных тестах. Для определения адекватной реакции клеток выбираемые нагрузки должны быть физиологическими.

Критерием физиологичности нагрузки может быть разнонаправленное ее действие на клетки разных образцов крови, поскольку постоянное однонаправленное действие, например подавление, может свидетельствовать о токсичности используемого вещества или неблагоприятности режима постановки теста. Даже в РТМЛ антигены при правильном подборе их концентрации могут не только тормозить, но и стимулировать миграцию, и это неудивительно, поскольку феномен миграции лейкоцитов обусловлен выделением лимфоцитами фактора торможения миграции лейкоцитов, а направленность действия этого фактора (тормозящее или стимулирующее) зависит от его концентрации и ряда других причин, например уровня физиологической активности нейтрофилов, причем действие всех этих причин является комплексным.

Все клеточные иммунологические методы основаны на определении тех или иных физиологических характеристик клеток, которые позволяют относить клетки к определенным субпопуляциям или определять их функциональную активность. Поскольку активность самих клеток постоянно меняется (как в организме, так и вне его), то все методы позволяют оценивать субпопуляции лишь с тем или иным физиологически обусловленным уровнем точности.

Рассмотрим конкретный вопрос: какой метод анализа Т-супрессоров и Т-хелперов лучше применять в клинике - иммунофлюоресцентный с использованием моноклональных антител (для обнаружения клеток с дифференцировочными антигенами CD 4 и CD 8), розеткообразования для определения клеток с FC_{α} и FC_{γ} -рецепторами или же нагрузочный тест розеткообразования с теофиллином.

Заметим сразу, что первые два метода, особенно первый, более точно выявляют клетки с указанными маркерами, в то время как тест с теофиллином позволяет лишь косвенно судить о них по изменению физиологической активности клеток после инкубации с препаратом. В ряде работ показано, что данные, получаемые с помощью каждого из указанных методов, в той или иной степени коррелируют между собой (Ярилин, 1985; Петров и др., 1986; Limatibul et al., 1978; Mingari, Moretta, 1982). В то же время, как было показано выше, ни один из указанных тестов не дает возможности выявить истинное количество хелперов и супрессоров в крови (Лебедев, Понякина, 1985; Mingari, Moretta, 1982). Более того, даже если бы мы смогли определить истинное содержание в крови клеток регуляторных субпопуляций, оно ничего не скажет нам о действительном хелперном или супрессорном эффекте в организме, ибо, с одной стороны, их функциональная активность крайне гетерогенна, с другой - эффект складывается из системных взаимоотношений регуляторных субпопуляций не только Т-лимфоцитов, но и В-клеток и макрофагов, сывороточных регуляторных компонентов и множества других факторов.

Таким образом, для анализа субпопуляций можно использовать любой из указанных методов, нужно только правильно трактовать его результаты, учитывая точность метода и физиологические характеристики клеток, определяемых данным методом. При выборе метода оценки той или иной характеристики ИКК надо исходить из реальных возможностей и при этом никогда не переоценивать значимости метода, четко знать его ограничения, в противном случае нас всегда ждет разочарование при его применении в клинике. При работе с любым методом желательно определять не один показатель, а серию показателей в нескольких нагрузочных тестах, что позволит более полно реализовать возможности метода в оценке физиологического состояния клеток.

Вопрос 3. Какие методы оценки иммунного статуса следует внедрять в клинику в первую очередь?

Свыше чем 20-летний опыт разностороннего иммунологического обследования больных позволил выделить комплекс иммунологических показателей, имеющих в дополнение к лейкограмме первостепенное значение для оценки иммунного статуса пациента (Механизмы иммунопатологии, 1983; Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний, 1982; Петров и соавт., 1984). Этот комплекс включает определение в периферической крови следующих показателей: содержания Т- и В-лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов, обладающих хелперной и супрессорной активностью, фагоцитарной активности нейтрофилов, содержания иммуноглобулинов (классов А, М, G). Ог-

ромную диагностическую важность представляют нагрузочные тесты (Лебедев и др., 1987).

Для определения субпопуляций лимфоцитов практически наиболее пригодны два метода: метод цитофлюориметрии с моноклональными антителами и метод розеткообразования. Метод цитофлюориметрии хорош по всем показателям, однако требует использования дорогостоящих, а зачастую пока и мало доступных реактивов и оборудования. Он может использоваться в крупных диагностических центрах, где имеется большой постоянный поток исследований и использование автоматов становится экономически оправданным. Метод розеткообразования удовлетворяет всем перечисленным выше требованиям при условии надежной технологии его постановки и создания дешевых коммерческих комплектов материалов и реактивов. Особенно важно то, что он позволяет определять сколько угодно широкий комплекс показателей в нагрузочных тестах.

Методы определения фагоцитарной активности нейтрофилов различаются в основном по виду частиц, используемых для проведения реакции. Для широкого практического использования не годятся культуры живых клеток (микробных или дрожжевых). Следует использовать крупные частицы, дающие при длительном их хранении стабильные результаты.

Всем перечисленным выше требованиям определения содержания иммуноглобулинов удовлетворяют методы иммунодиффузии (как радиальной, так и линейной). Методы лазерной нефелометрии, радиоиммунный, иммуноферментный предъявляют особые требования к реактивам, для учета их результатов необходимы более или менее сложные приборы. Поэтому в настоящее время они могут использоваться только в крупных специализированных диагностических лабораториях.

Все указанные методы могут быть использованы для оценки иммунологических показателей уже в настоящее время. В перспективе методы определения этих показателей, конечно, должны совершенствоваться, и после создания максимально простых, дешевых и стандартизированных технологий они могут заменять и дополнять данные методы в широкой практике. Прогрессивной, по-видимому, явится разработка простых не визуальных способов определения расширенной лейкограммы, автоматизированных стабильных методов определения иммуноглобулинов на основе иммуноферментного анализа, принципиально иных, более простых и надежных способов оценки субпопуляций ИКК и определения интегральных показателей нагрузочных тестов *in vitro*.

Вопрос 4. Каким критериям должен удовлетворять метод, применяемый в практической клинической иммунологии?

Основными критериями любого метода являются чувствительность, точность, надежность. Определим в отношении методов клинической иммунологии каждый из них.

Чувствительность. С созданием новых иммунологических методов обычно возникают мно-

гочисленные способы повышения их чувствительности. С одной стороны, эффективность этих способов может быть очень высокой, поскольку, как мы отмечали выше, распределение на клетках рецепторов и антигенов, а также функциональные характеристики, определяющие в совокупности физиологическую активность клеток, имеют градиентный характер, т.е. являются преимущественно не качественной, а количественной характеристикой. С другой стороны, увеличение чувствительности метода может быть полезно отнюдь не всегда, поскольку в этом случае зачастую исчезает возможность дифференциации физиологической активности клеток. Увеличение чувствительности метода может приводить и к парадоксальной на первый взгляд ситуации снижения чувствительности к изменению физиологического состояния клетки под влиянием нагрузочных факторов или в зависимости от состояния организма.

В качестве примера разберем ситуацию с выявлением нулевых лимфоцитов. Нулевые клетки (ни Т-, ни В-лимфоциты) определены как лимфоциты, имеющие незначительное количество поверхностных маркеров Т- и В-лимфоцитов, т.е. в обычных условиях проведения тестов не образующие Е- и М-роzetок, не имеющие обнаружимых поверхностных иммуноглобулинов (Hokland et al., 1980). В результате повышения чувствительности методов обнаружения поверхностных

структур (использования для определения Т-лимфоцитов эритроцитов барана, обработанных АЕТ, папаином или нейраминидазой либо метода иммунофлюоресценции с моноклональными антителами, а для определения В-клеток - непрямыми методами антиглобулинового розеткообразования или иммунофлюоресценции) в общей популяции лимфоцитов обнаруживают в сумме 100% и даже больше Т- и В-клеток, т.е. отсутствие нулевых клеток и даже дублирование определения клеток разных субпопуляций. Некоторые ученые предлагали отказаться от концепции нулевых клеток, однако дальнейшие работы доказали ее пользу в клинической практике. Основную массу нулевых клеток составляют зрелые Т- и В-лимфоциты с резко пониженной по тем или иным причинам физиологической активностью, а также юные формы этих клеток. В популяции нулевых лимфоцитов найдены клетки, проявляющие цитотоксическую активность, в их состав входят естественные киллеры (Abo, Balch, 1981; Ng, 1981). При использовании высокочувствительных методов анализа на нулевых клетках в небольших количествах удается обнаружить поверхностные маркеры Т-лимфоцитов (Е-рецепторы, антигены CD 3, CD 4, CD 8), В-лимфоцитов (поверхностные иммуноглобулины, Ia- антигены), макрофагов (выявляемые ОКМ 1), естественных киллеров (выявляемые HNK 1), Fc- и C3-рецепторы (Ng et al., 1981; Lobo, 1981; Hoffman, Ferrarini. 1985).

Использование в реакции розеткообразования высокочувствительных эритроцитов барана, обработанных нейраминидазой, по сравнению с активными эритроцитами препятствовало выявлению различий в Е-розеткообразовании клеток больных и здоровых, а также определению изменений розеткообразования в нагрузочных тестах (Gelfand et al., 1979).

Все это свидетельствует о том, что высокая чувствительность методов при изучении такой сложной структуры, как ИКК, может иметь как положительное, так и отрицательное значение, и при определении необходимой степени чувствительности метода нужно всегда исходить из конкретных практических задач.

Точность. Некоторые исследователи считают, что метод тем лучше, тем он точнее. Так ли это? Для ответа на этот вопрос рассмотрим объект исследования. Кровь представляет собою динамическую систему, находящуюся в определенном балансе, в которой идет постоянный обмен веществ как между собственными компонентами, так и с другими системами. После взятия крови в пробирку этот баланс резко изменяется, что немедленно сказывается на физиологическом состоянии клеток и гуморальном составе среды. Дальнейшие операции по выделению клеток и плазмы или сыворотки еще более отдаляют количественные характеристики компонентов от таковых в крови.

Как было показано в гл. 1, иммуноглобулины находятся в крови как в растворенном состоянии, в плазме, так и на поверхности клеток, причем между этими состояниями существует динамическое равновесие. Естественно, что любые изменения в крови вызовут сдвиг этого равновесия в ту или иную сторону. Например, иммуноглобулиновый состав сыворотки зависит от величины образовавшегося сгустка, температуры, времени и многих других причин. Введение в кровь антикоагулянтов также сместит равновесие между поверхностными и растворенными иммуноглобулинами и таким образом повлияет на иммуноглобулиновый состав плазмы. Таким образом, ясно, что иммуноглобулиновый состав и сыворотки, и плазмы более или менее отличается от состава иммуноглобулинов в крови, причем из-за большого количества влияющих факторов самым непредсказуемым образом. На этом фоне слишком высокая точность определения иммуноглобулинов выглядит абсурдной. Поэтому точность большинства методов определения иммуноглобулинов, ошибка которых составляет 10 %, является вполне достаточной для практических целей клиники. Другой пример - определение в крови абсолютного содержания лейкоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций, нейтрофилов и других элементов. Известно, что **содержание клеток в крови подвержено существенным (1,5-2-кратным) колебаниям, зависящим от биологических ритмов, гормонального цикла, времени последнего приема пищи, диеты, уровня стресса и многих других причин, даже от положения тела во время взятия крови.** Поэтому еще В. Шиллинг указывал на то, что высокая точность определения абсолютных показателей зачастую смысла не имеет.

Не будем больше приводить подобных примеров, отметим лишь то, что существуют объективные факторы, связанные с динамической природой самого объекта исследований - крови, которые лишают практического смысла слишком высокую точность ряда анализов.

Динамические свойства крови, необратимые изменения в ней после взятия и обработки заставляют внимательно и дифференцированно отнестись к определению необходимой точности иммунологических исследований. Это важно еще и потому, что каждый этап повышения точности обычно связан с усложнением методики, необходимостью использования дорогостоящих высокоочищенных реактивов. Если при изучении абсолютных значений показателей содержание иммуноглобулинов, клеток в объеме

крови) слишком высокая точность анализа практически бессмысленна, то при определении относительных значений (формулы клеток крови, состава субпопуляций) точность должна быть более высокой, поскольку соотношение компонентов в организме более постоянно. В любом случае слишком высокая точность метода теряет смысл при грубом выделении клеток для анализа, в частности, таком, при котором изменяются их соотношение и физиологические свойства.

Надежность. Любой иммунологический метод, особенно используемый в практике, должен безусловно обладать надежностью, которая состоит в постоянном гарантированном получении достоверного результата анализа каждого взятого образца с заданной точностью и чувствительностью.

Повышения надежности любого метода можно достигнуть за счет: а) создания упрощенных модификаций, включающих как можно меньше манипуляций; б) оптимизации режимов - так, чтобы небольшие отклонения от заданного режима не изменяли (или минимально изменяли) конечный результат, в) автоматизации и механизации процесса, т.е. сокращения риска субъективных ошибок.

Гарантией надежности метода должно служить четкое выполнение всех инструкций. Это объясняется тем, что если произвольное изменение какого-либо одного параметра методики может и не повлиять на получаемый результат, то изменения, пусть даже очень небольшие, одновременно нескольких параметров обязательно дадут суммарный эффект, который может изменить конечный результат весьма существенно.

Вопрос 5. От чего зависит большая или меньшая распространенность методов в клинической практике?

При равной информативности и материалоемкости наибольшее распространение, очевидно, получит метод, наиболее простой в исполнении. Простота исполнения может быть достигнута за счет создания упрощенной модификации, доступности используемых реактивов, использования автоматизированных или механизированных технологий.

Например, из известных методов определения содержания иммуноглобулинов наибольшее распространение получил метод радиальной иммунодиффузии по Манчини благодаря простоте, а также минимальному разнообразию и доступности необходимых реактивов и материалов. Популяризации этого метода способствовал и выпуск иностранными фирмами готовой коммерческой системы для определения иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии.

Широкому распространению метода иммунофлюоресценции с моноклональными антителами способствовала разработка и продажа иностранными фирмами комплектов, включающих автоматический прибор для оценки результатов, лазерный проточный флюориметр; наборы готовых меченых моноклональных антител, других реактивов и подробное описание технологии, соответствующей параметрам прибора и характеристикам используемых реактивов. Таким образом, все наиболее сложные, трудоемкие и привно-сящие субъективизм операции осуществляют либо фирма, либо прибор, созданный ею; лаборанту остается лишь пунктуально выполнить небольшое количество несложных операций, которые подробно даны в прилагаемом описании технологии (с учетом возможных ошибок).

При наличии хорошей технологии и коммерческих стандартных наборов реактивов и материалов широкое распространение на практике может получить и метод розеткообразования, который за рубежом в последнее время потеснен методом проточной цитофлюориметрии.

Любой метод сможет завоевать признание в клинике только в том случае, если: а) метод доступен; б) получаемые с его помощью данные несут ценную для врача информацию; в) врач

умеет пользоваться этой информацией. Сегодня в клинической иммунологии проблема разра

ботки доступных для практики методов в основном уже решена. Вторая проблема, касающаяся информативности того или иного метода, решается в тысячах публикуемых статей и книг. Но, к сожалению, вся эта масса публикаций не решает проблемы, касающейся использования получаемых данных на практике. Исходя из научных публикаций, врач часто ожидает от того или иного метода большего, чем он может дать, а столкновение с реальной действительностью приводит к разочарованию в очередном новом методе, потере к нему всякого интереса и в результате упущению всего ценного, что этот метод мог бы дать при его правильном использовании.

Так, в многочисленных исследованиях было показано, что различные вещества, в частности микробные и тканевые антигены и иммуномодулирующие препараты, могут значительно изменять активность ИКК в различных тестах (розеткообразование, РБТЛ, РТМЛ и др.). В большинстве работ в связи с этим делался вывод о возможности использования этого эффекта для диагностики заболеваний или для выбора лечебного препарата. Клиницисты делали попытки практического применения этих тестов по их указанному назначению, ожидая столь же четкого эффекта в клинике, однако в этом их ждало разочарование, что вполне естественно, поскольку действие препарата на ИКК зависит от слишком многих факторов, да и вообще неизвестно, какое именно действие препарата на клетки соответствует определенному эффекту его в организме. А ведь подобного разочарования можно было бы избежать, а от этих тестов получать так необходимую клиницисту помощь, если анализировать данные этих нагрузочных тестов в совокупности с клиническими данными с позиций общей реактивности организма.

Все рассмотренные выше принципы были использованы нами для создания простой и надежной технологии постановки иммунограммы для использования в широкой клинической практике.

2.2 ТЕХНОЛОГИЯ ЛАБОРАТОРНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОМПЛЕКСА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ (ИММУНОГРАММЫ)

В предыдущем разделе были перечислены основные показатели клеток крови, которые определяют для оценки иммунного статуса человека в первую очередь ("Показатели первичного иммунологического обследования" (Петров и др., 1984). К ним относятся: содержание в крови лимфоцитов и их субпопуляций: Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, В-лимфоцитов; содержание основных продуктов В-лимфоцитов - иммуноглобулинов; фагоцитарная активность нейтрофилов. До настоящего времени определение традиционной лейкограммы и так называемого комплекса показателей первичного иммунологического обследования в лабораториях шло отдельно. Однако, поскольку определение всех этих показателей служит единой цели и весь комплекс показателей должен интерпретироваться как единое целое, экономически целесообразно и определять эти показатели комплексно, в единой технологии. В основу представленной здесь технологии определения данного комплекса, разработанной авторами книги (Понякина и др., 1984; Лебедев и др., 1987, 1988, 1989; Лебедев, Понякина, 1988), положены общепринятые, наиболее простые, дешевые, а значит, и доступные для широкого практического использования визуальные методы определения популяционного состава клеток крови, методы розеткообразования для оценки субпопуляций и методы иммунодиффузии для определения содержания иммуноглобулинов. Затраты труда на постановку данного комплекса тестов минимальны и снижаются пропорционально количеству одновременно проводимых анализов. Важно то, что определение всего комплекса перечисленных показателей (включая возможное расширение его за счет определения адгезивной активности нейтрофилов и постановки серии нагрузочных тестов) требует минимальных количеств крови - от 0,07 до 0,2 мл (в зависимости от конкретной модификации технологии и широты спектра нагрузочных тестов), что существенно меньше, чем при отдельном определении данных показателей или при использовании других методов. Технология основана на использовании материалов однократного применения и химических реактивов отечественного производства.

2.2.1. ОСНОВНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ, МАТЕРИАЛЫ, РЕАКТИВЫ

2.2.1.1. ОБОРУДОВАНИЕ

Микроскоп бинокулярный с препаратоводителем любой марки (Биолам Р-16 и др.), снабженный осветителем с диафрагмой (типа ОИ-9М, ОИ-18, ОМ-1 и др.); микроскоп

бинокулярный стереоскопический (МБС-9, МБС-10 и др.); счетчик клеток лабораторный (СЛ-2 и др.); центрифуга с горизонтальным ротором и приставками для центрифугирования планшетов (ОС-6М, ЦПС-3, ОПН-3, ОПН-8); дозаторы пипеточные на разные объемы; капельницы-дозаторы; часы песочные на 40 с. или секундомер; планшеты для агглютинации с объемом лунок 2 см^3 , камеры Горяева; пинцеты глазные.

Настройка света по Келлеру для микроскопов с осветителями типа ОИ-18, ОИ-9М и ОМ-1.

Цель настройки микроскопа состоит в том, чтобы добиться такого положения оптики, при котором поток света в виде узкого пучка параллельных лучей идет на объект исследования строго перпендикулярно, не рассеиваясь.

Микроскоп и осветитель фиксируют на крестовине. В микроскопе устанавливают плоское зеркало. Из конденсора убирают фильтры; если в нем имеется добавочная собирающая линза, то ее выводят из системы. Исследуемый препарат помещают на предметный столик микроскопа, включают освещение и устанавливают объектив $\times 20$ и окуляры $\times 7$. Затем максимально закрывают диафрагму осветителя. На зеркало микроскопа кладут матовое стекло или лист бумаги и, перемещая лампу осветителя вдоль оси, устанавливают ее таким образом, чтобы на матовом стекле была четко видна спираль лампы. Далее лампу передвигают в центральное положение, что контролируется по выведению светового пятна в центр зеркала микроскопа при помощи боковых винтов втулки патрона (как на осветителе ОИ-18) или сдвигая весь патрон с лампой (как на осветителе ОИ-9М). После этого матовое стекло убирают, диафрагмы осветителя и конденсора полностью открывают и, передвигая макро- и микровинтами, добиваются четкой видимости препарата в окуляре. Диафрагмы осветителя и конденсора вновь закрывают и, поворачивая зеркало микроскопа, устанавливают освещенное пятно в центре поля зрения. Опуская и поднимая конденсор, добиваются максимально четких краев освещенного пятна. Наконец, диафрагмы осветителя и конденсора открывают и при помощи реостата устанавливают оптимальную силу освещения. Если поле освещено неравномерно, лампу поворачивают в патроне на несколько градусов вокруг оси в ту или иную сторону, не изменяя глубины ее положения в патроне. Необходимого увеличения контрастности добиваются, незначительно опуская конденсор. Настройку микроскопа осуществляют каждый раз перед началом работы. При правильно установленном свете для просмотра препарата при объективах $\times 20$ или $\times 40$ обычно достаточен минимальный накал лампы (крайнее левое положение ручки реостата).

Соотнесение центробежного ускорения и числа оборотов ротора центрифуги

Для соотнесения центробежного ускорения и числа оборотов ротора центрифуги используют следующую формулу:

$$g = 1,1 \times N^2 \times R \times 10^{-5}$$

где g - центробежное ускорение; N - число оборотов ротора в 1 мин; R - радиус окружности вращения (расстояние от центра ротора до центра тяжести вращающейся жидкости).

Приставка к горизонтальному ротору центрифуги для центрифугирования 96-луночных планшетов

Если нет готовой приставки, ее можно изготовить самостоятельно. Для этого из листа стали толщиной 2 мм вырезают фигуру соответствующих размеров и формы, края загибают и получают платформу-приставку, величина которой соответствует размерам 96-луночного планшета, с бортиками высотой 1-2 см и боковыми стенками, имеющими отверстие для закрепления на боковинах ротора центрифуги. Готовые приставки попарно уравнивают (те, которые будут находиться напротив, должны иметь одинаковую массу).

Капельница-дозатор для раскапывания суспензий и растворов.

Капельница-дозатор состоит из двух частей: большого наконечника пипеточного дозатора, конец которого подрезан таким образом, чтобы площадь его сечения соответствовала выходу капли нужного объема (что устанавливается экспериментально), и пустотелого баллона (баллончик медицинской пипетки, малая резиновая груша и т.п.). Обе части наконечник и баллон - герметично соединяют, в результате чего получают капельницу-дозатор.

2.2.1.2. МАТЕРИАЛЫ

Планшеты для иммунологических реакций однократного применения 96-луночные с круглодонными лунками объемом 0,2 см³; скарификаторы-копья; триацетатцеллюлозная (ТАЦ) пленка, покрытая тонким слоем дубленого желатина; стеклянные капилляры с отметкой на объем 0,008 мл; пластмассовые трубочки диаметром 3 мм с отметками на объемы 0,04 и 0,2 мл; пластмассовые трубочки, обработанные гепарином; полоски хроматографической бумаги № 15.

Триацетатцеллюлозная пленка, покрытая слоем желатина. Используемая ТАЦ-пленка, покрытая ровным слоем дубленого желатина, аналогична рентгеновской пленке, но без наполнения солями серебра. Ее режут на прямоугольники размером 115×80 мм и укладывают в пачки покрытием книзу.

Стеклянные капилляры. Капилляры нарезают длиной 6-7 см, в случае необходимости концы их шлифуют. На каждом капилляре делают отметку, соответствующую объему 0,008 мл. Готовые капилляры стерилизуют нагреванием или облучением ультрафиолетовым светом.

Пластмассовые трубочки для взятия крови на тесты клеточного иммунитета. Прозрачные трубочки должны быть диаметром 3 мм и длиной 6-7 см. С одного конца трубочки делают две отметки. Одна должна соответствовать объему 0,04 мл, другая - объему 0,2 мл. Трубочки стерилизуют облучением ультрафиолетовым светом или кипячением в дистиллированной воде.

Пластмассовые трубочки для взятия крови с целью определения содержания иммуноглобулинов. Трубочки диаметром 3 мм и длиной 1-6 см промывают водным раствором гепарина (1000 ед. гепарина/мл дистиллированной воды), содержащим 0,1-0,2 % агара, высушивают при 50° С в вертикальном положении. На каждой делают отметку, соответствующую объему 0,1 мл. Стерилизуют облучением ультрафиолетовым светом.

Полоски хроматографической бумаги. Хроматографическую бумагу № 15 нарезают на полоски размером 2×5 мм.

2.2.1.3. РЕАКТИВЫ

Раствор Хенкса, физиологический раствор, раствор Олсвера, глутаровый альдегид, формалин, уксусная кислота ледяная, теофиллин кристаллический, бальзам канадский или пихтовый, желатин пищевой, красители (метиловый зеленый, пираний G, эозин, азур-2), моноспецифические антисыворотки для определения иммуноглобулинов, полиэтиленгликоль (мм 6000), сухой агар, эритроциты барана, эритроциты мыши, дрожжи пекарские *Saccharomyces cerevisiae* (или другие частицы для фагоцитоза: формализированные эритроциты барана либо частицы латекса).

Раствор Хенкса.

Для приготовления 10-кратного концентрата раствора Хенкса на 1 л раствора берут: NaCl - 80,0 г; KCl - 4,0 г; MgSO₄ · 10 H₂O - 2,0 г; CaCl₂ · 6 H₂O - 2,76 г; KH₂PO₄ - 0,6 г;

Примечание [ГАСГ1]:

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ - 1,53 г; глюкоза - 10,0 г; феноловый красный - 0,2 г. остальное - вода дистиллированная.

Для получения раствора Хенкса (однократного) 1 объем 10-кратного концентрата раствора Хенкса смешивают с 9 объемами дистиллированной воды. pH раствора доводят до 7,2-7,4, добавляя по каплям 1%-ный NaOH.

Забуференный физиологический раствор.

Для приготовления 10-кратного концентрата забуференного фосфатами физиологического раствора смешивают 9 частей 1,5 М NaCl и 1 часть 1,5 М фосфатного буфера. 1,5 М NaCl: 87,7 г NaCl в 1 л раствора; 1,5 М фосфатный буфер: 29,6 мл раствора KH_2PO_4 (90,73 г/л) смешивают с 70,4 мл раствора $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (118,7 г/л).

Для получения забуференного физиологического раствора (1-кратного концентрата) 1 объем 10-кратного концентрата забуференного физиологического раствора смешивают с 9 объемами дистиллированной воды. Если pH полученного раствора отличается от 7,2-7,4, то его доводят, добавляя по каплям один из растворов, составляющих фосфатный буфер.

Забуференный 10-кратный физиологический раствор с желатином.

4 г кристаллического пищевого желатина смешивают с 96 мл забуференного 10-кратного физиологического раствора. Оставляют для набухания желатина на 1-2 ч. Затем нагревают при перемешивании на водяной бане при 70-80⁰ С до полного растворения желатина. Горячий раствор фильтруют. Разливают в стерильные баночки по 5 мл и хранят при +4-10⁰ С. Перед использованием желированный раствор разогревают до комнатной температуры. Раствор желатина может храниться до 1 мес. Даже самое слабое помутнение раствора указывает на развитие в нем микробов. т.е. непригодность для использования.

Раствор Олсвера

Для приготовления раствора Олсвера на 1 л раствора берут трехзамещенный нитрат натрия - 8,0 г; лимонную кислоту - 0,55 г, NaCl - 4,18 г; глюкозу - 18,66 г, остальное - дистиллированная вода. Если pH готового раствора отличается от 6,4, то его доводят, добавляя по каплям раствор трехзамещенного цитрата натрия или лимонной кислоты.

Фиксатор.

К 86 мл забуференного физиологического раствора (или раствора Хенкса) приливают 12 мл формалина и 3 мл 25%-ного раствора глутарового альдегида, перемешивают. Хранят в плотно закрытой посуде при 4-12⁰ С до 1 мес.

Раствор теофиллина

Готовят непосредственно перед использованием. Для приготовления 0,01 М раствора 18 мг кристаллического теофиллина растворяют в 10 мл раствора Хенкса.

Краска метиловый зеленый - пиронин.

Раствор А: смешивают 17,5 мл 5%-ного водного раствора пиронина G, 10 мл 2 %-ного раствора метилового зеленого (если в красителе содержится примесь метилового фиолетового, то его предварительно отмывают хлороформом и сушат на воздухе) и 250 мл дистиллированной воды.

Раствор Б: 0,02 М ацетатный буфер (рН 4,8). Для его приготовления 4,61 мл ледяной уксусной кислоты и 16,3 г ацетата натрия смешивают с дистиллированной водой, доводят объем раствора до 1 л.

Растворы А и Б смешивают в равных объемах, добавляют 15% этилового спирта. Готовую краску фильтруют через плотный фильтр. Вновь приготовленную краску перед использованием проверяют.

Краска Романовского-Гимза.

Для приготовления краски смешивают 3 г азура-2 (азур-2 состоит из азура-1 и метиленового синего в соотношении 1:1), 0,8 г эозина В (желтого водорастворимого эозина), 251 г глицерина и 250 г метанола. Перед использованием краску смешивают с нейтральной или слабокислой дистиллированной водой (с рН 6,7-7) в соотношении 1:10.

Поскольку часто дистиллированная вода имеет рН менее 6, то для разведения краски лучше использовать буферный раствор, который готовят следующим образом.

Раствор А (рН 8,3): 17,81 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 1 л раствора.

Раствор Б (рН 4,5): 13,64 г KH_2PO_4 в 1 л раствора.

Буфер для разведения краски (рН 6,8); к 1 л дистиллированной воды приливают по 5 мл растворов А и Б.

Раствор канадского или пихтового бальзама.

Готовят насыщенный раствор канадского или пихтового бальзама в ксилоле. Для этого бальзам заливают небольшим количеством ксилола и выдерживают при комнатной температуре 1-2 нед, периодически встряхивая.

Суспензии эритроцитов

Эритроциты барана получают от одного и того же животного. Перед постановкой реакции эритроциты отмывают физиологическим раствором, осаждая каждый раз центрифугированием при 400g в течение 10 мин до тех пор, пока надосадочная жидкость не станет бесцветной (обычно 2-3 раза). Для приготовления 0,05%-ной суспензии 0,02 мл отмытого плотного осадка эритроцитов смешивают с 10 мл раствора Хенкса, после чего к 2,5 мл полученной суспензии добавляют 7,5 мл раствора Хенкса. Суспензию хранят при 4-12°C не более трех часов, перед использованием взбалтывают.

Свежие отмытые эритроциты хранят в растворе Олсвера при 4-12°C не более 2 нед. Имеется способ, позволяющий хранить эритроциты без ухудшения их способности к розеткообразованию до 12 мес. Для этого отмытые эритроциты смешивают с раствором Олсвера или физиологическим раствором в соотношении 1:1, к 10 мл полученной смеси добавляют 0,1 мл формалина, перемешивают и хранят при 1-4°C. В этом случае эритроциты отмывают перед использованием физиологическим раствором 5 раз.

Для получения эритроцитов мыши кровь нелинейной мыши берут в пробирку с гепарином. Отмывают и готовят суспензию таким же способом, что и суспензию эритроцитов барана. Хранят так же, как эритроциты барана.

Суспензия клеток пекарских дрожжей.

Свежие или лиофилизированные пекарские дрожжи разводят в физиологическом растворе (соотношение объем/объем 1:1) и выдерживают на кипящей водяной бане 60 мин. После охлаждения половину надосадочной жидкости сливают и добавляют 10% формалина. Хранят при +4-12°C до 12 мес. Не менее чем за 12 ч до использования формализированные дрожжи трижды отмывают забуференным физиологическим раствором или раствором Хенкса и оставляют в растворе при 4-12°C. Перед использованием дрожжи трижды отмывают (рН надосадочной жидкости после последней отмывки должен составлять 7,2-7,4, т.е. раствор Хенкса не должен менять свой цвет. В противном случае отмывку повторяют). Суспензию клеток дрожжей готовят и используют так же, как суспензию эритроцитов.

Пластины, покрытые слоем агара с антисывороткой.

На крышку 96-луночного планшета (размером 9X12 см), закрепленную по краям винтами на нагревательной подставке из металла (температура 50⁰С) в строго горизонтальном положении, наливают 16 мл раствора агара, содержащего моноспецифическую антисыворотку к иммуноглобулинам определенного класса. После осаждения на крышке получается ровный слой геля.

Используемые металлические подставки с закрепленными на них крышками для нагревания перед началом работы помещают в термостат с температурой 60⁰С. Вынимают по очереди непосредственно перед заливкой агара.

Раствор агара, содержащий моноспецифическую антисыворотку, готовят следующим образом. Вначале готовят раствор, содержащий 1,5% агара, 2% полиэтиленгликоля (М.м. 6000)

(в случае приготовления раствора агара для определения IgM полиэтиленгликоль не добавляют), 0,0001% мертиолата, остальное - физиологический раствор (рН дистиллированной воды, взятой для приготовления физиологического раствора, должен быть не менее 6.8). Агар и полиэтиленгликоль смешивают с физиологическим раствором и нагревают на кипящей водяной бане до полного растворения всех компонентов (обычно в течение 3-4 ч), после чего добавляют мертиолат. Приготовленный коллоидный раствор (в застывшем виде - гель) можно хранить в холодильнике до использования. Готовый раствор агара доводят до температуры 50⁰С, после чего к нему приливают моноспецифическую антисыворотку к иммуноглобулинам соответствующего класса в таком количестве, которое рекомендуется в паспорте используемого комплекта антисывороток. Полученный раствор немедленно разливают на пластины (ими могут служить пластмассовые крышки планшетов).

Крышку со слоем агара, содержащего моноспецифическую антисыворотку, охлаждают до +4⁰С, после чего плотно закрывают аналогичной пустой крышкой, герметизируют при помощи изоляционной полиэтиленовой ленты и хранят при +4- +12⁰С до использования (в пределах года).

Система "Имунокап".

При отсутствии коммерческой системы Имунокап ее можно приготовить самостоятельно (Петров и др., 1987; Лебедев и др., 1988). Приведем вариант системы, отработанный А.А. Тотоляном (Тохтабаев и др., 1987).

Готовят агарозную среду, содержащую 80 мг агарозы, 50 мг полиэтиленгликоля (М.м. 6000), 80 мл веронал-мединалового буфера (рН 8.6), 0,0001% мертиолата и около 1 мл (в зависимости от партии) моноспецифической антисыворотки для определения иммуноглобулинов классов А, М или G. При этом гель для определения IgA подкрашивают красным цветом (добавляя 20 мкг сафранина), для определения IgM - синим (добавляя 10 мкг кумасси голубого), гель для определения IgG оставляют бесцветным. Каждым из трех приготовленных растворов при температуре 50-52⁰С заполняют по одному каналу трехканального капилляра (длиной 3 см), после чего каналы запаивают с обоих концов. Приготовленные таким способом капилляры укладывают во флакон, заливают 10-20 % -ным раствором желатина и хранят при 0- +4⁰С до 1 года. Из указанного количества агарозной среды может быть получено 300-350 готовых капилляров.

2.2.2. ТЕХНОЛОГИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИММУНОГРАММЫ

2.2.2.1. ВЗЯТИЕ КРОВИ

Кровь для определения комплекса иммунологических показателей забирают утром. Кровь берут из 2-4-го пальца любой руки. Подушечку пальца обрабатывают ватным тампоном, смоченным спиртом, затем протирают сухим стерильным ватным тампоном, после чего прокалывают стерильным скарификатором- копьём однократного

применения резким быстрым движением. Первую каплю крови убирают при помощи стерильного тампона. Затем, нажимая на палец, выдавливают следующую каплю, которую и используют для анализа. Кровь не должна растекаться на пальце, она должна быть в виде капли. Кровь для определения содержания лейкоцитов и лейкограммы, оценки показателей клеточного иммунитета и определения уровней иммуноглобулинов обычно набирают раздельно (в этом случае на весь комплекс анализов идет 0,07-0,2 мл крови), но можно набирать одновременно на все тесты в пластмассовую гепаринизированную пробирку объемом 0,5 см³ (в этом случае необходимо 0,2 - 0,3 мл крови). Мазок крови для подсчета формулы делают вначале.

При взятии крови не следует сильно надавливать на палец, поскольку это способствует выходу вместе с кровью тканевой жидкости. Для облегчения взятия крови руки, если они холодные, лучше разогреть (например, теплой водой) или встряхнуть кисти рук в опущенном положении. Качественный прокол пальца на всю длину копы не только является менее болезненным, но и облегчает взятие крови.

Поскольку кровь, взятая из пальца, начинает свертываться не сразу, а через 1-2 мин, то в тех случаях, когда взятую кровь обрабатывают сразу (например, смешивают с раствором уксусной кислоты или с дистиллированной водой при осуществлении гемолиза), соответствующие капилляры и трубочки нет необходимости обрабатывать антикоагулянтом.

В капилляр кровь поступает самотеком, за счет капиллярной силы, в трубочку ее набирают при помощи медицинской пипетки, надетой на противоположный ее конец.

2.2.2.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И ФОРМУЛЫ КЛЕТОК КРОВИ (ЛЕЙКОГРАММЫ)

Определение содержания лейкоцитов.

В стерильный стеклянный капилляр набирают 0,008 мл (точно до отметки) крови из пальца (или из пробирки) и быстро переносят в лунку планшета для иммунологических реакций, куда предварительно залито 0,1 мл 10%-ного раствора уксусной кислоты, перемешивают. Кровь сбрасывают из капилляра в лунку при помощи пипетки с переходником, с которой соединяется капилляр. Полученная взвесь может храниться до 4 часов.

Перед просчетом результатов взвесь тщательно перемешивают пипеткой с пластмассовым наконечником и заполняют ею камеру Горяева (следить за тем, чтобы в камеру не попали пузырьки воздуха). Подсчитывают с применением объектива $\times 20$ и окуляра $\times 7$ общее количество лейкоцитов. При указанных условиях одновременно можно подсчитывать и количества лимфоцитов и моноцитов. При подсчете количества клеток в 20 больших квадратах камеры Горяева абсолютное содержание клеток в 1 мкл крови определяют по формулам:

$$L = K \times a_1 / 1000,$$

где L - содержание лейкоцитов в крови (10^9 /л), a_1 - количество лейкоцитов, найденных в 20 больших квадратах камеры Горяева

$$Л = K \times a_2 / 1000,$$

где Л - содержание лимфоцитов в крови, 10^9 /л, a_2 - количество лимфоцитов, найденных в 20 больших квадратах камеры Горяева,

K - коэффициент пересчета; при указанном режиме подсчета в стандартной камере Горяева (имеющей площадь 9 мм² и глубину 0,1 мм²) K= 169.

При использовании других режимов подсчета (других объемах раствора уксусной кислоты и крови, другом количестве просчитанных в камере квадратов) формулу пересчета можно вывести из следующей общей формулы:

$$X=400 \times a \times v / 1000 \times b,$$

где X - содержание исследуемых клеток в крови, 10^9 /л; а - количество клеток, найденных в определенном числе квадратов; б - количество сосчитанных малых квадратов (в 1 большом квадрате содержится 16 малых); в - разведение крови.

Определение популяционного состава клеток крови в мазке (формулы крови).

Для приготовления мазка необходимо использовать чистые тщательно обезжиренные предметные стекла. Поверхностью предметного стекла (ближе к краю) касаются капли крови, выступившей из пальца (или помещают на него небольшую каплю из пробирки), и тотчас же делают мазок при помощи другого стекла, имеющего шлифованный край, ширина которого должна быть меньше ширины первого стекла. Для этого второе стекло прикладывают к первому под углом 45° и после соприкосновения с каплей и растекания последней по всей ширине шлифа двигают его в направлении свободного конца так, чтобы степень нажатия определялась только массой этого шлифованного стекла. Полученный мазок сушат на воздухе, затем на нем пишут графитным карандашом дату обследования и данные пациента. Высушенный мазок фиксируют, выдерживая в метаноле в течение 5-10 мин.

Мазки окрашивают по методу Романовского-Гимза. Способ состоит в том, что на мазок наливают краску, приготовленную так, как описано ранее (краску разводят буфером непосредственно перед окрашиванием). Выдерживают 5 мин, иногда до 20 мин (время подбирают экспериментально), после чего препарат промывают водой и высушивают на воздухе.

Обычно подсчет клеток проводят при иммерсионном увеличении объектива X90. (При определенном навыке и настройке света в микроскопе по Кеплеру можно считать формулу клеток и при увеличении объектива $\times 20$ и окуляра $\times 10$, что существенно повышает скорость счета без потери качества. В этом случае, конечно, любой мазок с подозрением на присутствие атипичных клеток нужно просматривать при иммерсионном увеличении объектива $\times 90$.)

Подсчет ведут во всем мазке, передвигая его, пытаясь захватить разные поля, зигзагообразно. Следует помнить, что более крупные клетки крови находятся ближе к краю препарата. Клетки различают по величине, форме ядра и окраске. Определяют процентное соотношение клеток разных популяций.

В хорошо подготовленном, правильно зафиксированном и окрашенном мазке клетки имеют следующий вид.

Лимфоциты - округлые клетки диаметром 5-15 мкм. Имеют округлое или овальное хорошо прокрашивающееся (темно-фиолетовое) ядро, окруженное более или менее узким поясом цитоплазмы, окрашивающейся в ярко-голубой или синий цвет.

Моноциты - крупные клетки округлой (реже неправильной) формы размером 12-20 мкм с хорошо выраженной цитоплазмой, окрашивающейся в серо-голубой или дымчатый цвет и имеющей мельчайшую азурофильную зернистость, с большим эксцентрически расположенным ядром округлой, бобовидной или неправильной формы, которое прокрашивается настолько интенсивно, как ядро лимфоцитов (в светло-фиолетовый или сиреневый цвет).

Нейтрофилы - округлые клетки диаметром 10-15 мкм, имеющие узкое ядро, окрашивающееся в фиолетовый цвет, в виде изогнутой палочки или подковы (палочкоядерные нейтрофилы) или в виде 2-5 сегментов (сегментоядерные нейтрофилы). У сегментоядерных нейтрофилов ядро прокрашивается более интенсивно. Цитоплазма нейтро-

филов прокрашивается слабо (обычно она бесцветная либо бледно-розовая, либо бледно-сиреневая из-за очень мелкой зернистости).

Эозинофилы - округлые клетки диаметром 12-17 мкм. Ядро у них более широкое, чем у нейтрофилов, состоит обычно из 2-3 сегментов и окрашивается в фиолетовый цвет. Цитоплазма бесцветна и имеет характерные эозинофильные зерна ярко-оранжевого или красного цвета.

Базофилы имеют округлую или округло-овальную форму и диаметр 8-12 мкм, ядро неясной структуры, обычно двух- или трехлопастное или округлое, которое окрашивается в фиолетово-розовый цвет. Цитоплазма окрашивается в слабо-розовый цвет (обычно более интенсивный, чем у нейтрофилов), но содержит крупные базофильные гранулы, окрашивающиеся в темный фиолетовый цвет.

2.2.2.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОМПЛЕКСА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОЗЕТКООБРАЗОВАНИЯ И ФАГОЦИТОЗА

Получение лейкоцитов.

В стерильную пластмассовую трубочку, которая соединена с медицинской пипеткой, набирают 0,02-0,04 мл крови из пальца (или из ампулы), быстро переносят ее в лунку планшета, содержащую 1,8 мл дистиллированной воды, тщательно перемешивают. Через 40 с осмотическое давление среды восстанавливают, приливая в лунку той же трубочкой 0,2 мл 10-кратного концентрата забуференного физиологического раствора, содержащего 4% желатина, перемешивают. Полученная взвесь клеток может храниться в лунке до 2 часов.

Клетки осаждают центрифугированием при 80-120g в течение 5 мин. Надосадочную жидкость полностью сливают из планшета, осторожно, но быстро переворачивая его вверх дном лунку. К полученному осадку лейкоцитов приливают 0,3 мл раствора Хенкса. В результате получают суспензию лейкоцитов, которую используют для постановки комплекса тестов розеткообразования и фагоцитоза (перед использованием клетки ресуспендируют).

Постановка реакций розеткообразования и фагоцитоза.

Реакции ставят в 96-луночных планшетах для иммунологических реакций однократного применения, имеющих круглодонные лунки объемом 0,2 мл. Для герметизации в крышку планшета вкладывают полиэтиленовую пленку-прокладку. В процессе постановки реакции крышку закрепляют на планшете при помощи обхвата из тонкой резины. Для работы с суспензиями и растворами пользуются капельницами с объемом капель 0,05 и 0,025 мл.

Различают спонтанное розеткообразование и фагоцитоз (т.е. без дополнительной нагрузки, используют для выявления Т-, В-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов) и нагрузочные тесты розеткообразования.

Е-розеткообразование (Т-лимфоциты).

В лунку планшета заливают 0,05 мл суспензии лейкоцитов. Приливают 0,05 мл 0,05%-ной суспензии эритроцитов барана. Центрифугируют при 200g в течение 5 мин, затем инкубируют при 8-12⁰С 30 мин.

М-розеткообразование (В-лимфоциты).

Тест М-розеткообразования ставят так же, как тест Е-розеткообразования, но вместо суспензии эритроцитов барана приливают 0,05 мл 0,05%-ной суспензии эритроцитов мыши.

Фагоцитоз нейтрофилов.

Тест фагоцитоза ставят так же, как тест Е-розеткообразования, но вместо суспензии эритроцитов барана приливают 0,05 мл 0,05%-ной суспензии фиксированных клеток пекарских дрожжей (вместо дрожжевых клеток можно использовать эритроциты, фиксированные альдегидами, частицы латекса или микробы)

Нагрузочные тесты.

Нагрузочный тест Е-розеткообразования с теофиллином ставят для оценки субпопуляций Т-лимфоцитов, обладающих хелперной (теофиллин-резистентные Т-клетки) и супрессорной (теофиллин-чувствительные Т-клетки) активностью. Для постановки этого теста в лунку планшета заливают 0,05 мл суспензии лейкоцитов, приливают 0,05 мл 0,01 М раствора теофиллина в растворе Хенкса. Инкубируют при 37⁰С в течение 1 часа. Далее приливают 0,05 мл 0,05%-ной суспензии эритроцитов барана и ставят реакцию Е-розеткообразования, как описано выше.

Нагрузочные тесты с другими препаратами (например, антигенами, иммуномодуляторами) ставят аналогично, но инкубируют обычно при 37⁰С в течение 0,5 часа (можно ставить нагрузочные тесты с инкубацией клеток при 37⁰С без препаратов в течение 0,5; 1,0; 1,5 часа; можно ставить нагрузочные тесты не только Е-розеткообразования, но также М-розеткообразования и фагоцитоза).

После завершения реакций (т.е. после инкубации осадка при 8–12⁰С в течение 30 мин) приступают к этапу приготовления препаратов. Для этого в лунки осторожно, так, чтобы не повредить осадок, добавляют 0,025 мл фиксатора, выдерживают при комнатной температуре

10 мин. Надосадочную жидкость удаляют одновременно из всех лунок планшета интенсивным стряхиванием. Затем в каждую лунку заливают по 0,05 мл раствора краски. Далее к планшету прикладывают лист триацетатцеллюлозной пленки, покрытый слоем дубленого желатина. Сверху накладывают металлическую крышку, к нижней стороне которой (той, которая прикладывается к пленке) приклеен ровный слой поролона толщиной 0,5 см. Крышку плотно прижимают при помощи зажимов. Осадки клеток тщательно ресуспендируют постукиванием планшета вверх и вниз дном лунок. Затем планшет центрифугируют вверх дном лунок при 200g в течение 5–10 мин. После этого планшет переворачивают, жидкость стряхивают обратно в лунки, а пленку осторожно вынимают и быстро высушивают под вентилятором в токе воздуха (лучше теплого). Высушенную пленку немедленно промывают водопроводной водой, промокают фильтровальной бумагой и повторно сушат в токе воздуха в распрявленном состоянии.

На высушенную пленку со стороны препаратов наносят раствор канадского или пихтового бальзама и прижимают к предметному стеклу. Препараты готовы к микроскопированию. На одном стандартном предметном стекле помещается 24 препарата.

Оценка результатов.

В готовых препаратах подсчитывают количество розеткообразующих лимфоцитов и нейтрофилов на 50 соответствующих клеток или количество фагоцитирующих нейтрофилов на 50 нейтрофилов с применением объективов $\times 20$ или $\times 40$ при обязательной настройке света в микроскопе по Кеплеру. За розеткообразующую считают клетку, к которой прикрепилось 3 или большее количество эритроцитов. За фагоцитирующую считают нейтрофил, захвативший 1 или большее количество частиц. Вычисляют % розеткообразующих и фагоцитирующих клеток.

Определение абсолютного содержания клеток в объеме крови проводят по формулам:

$$\text{Е-РОЛ } 10^9/\text{л} = \text{Л } 10^9/\text{л} \cdot \text{Е-РОЛ}\% / 100\%,$$

$$\text{М-РОЛ } 10^9/\text{л} = \text{Л } 10^9/\text{л} \cdot \text{М-РОЛ}\% / 100\%,$$

где Е-РОЛ - Е-розеткообразующие лимфоциты, соответственно 10⁹/л и %;

М-РОЛ - М-розеткообразующие лимфоциты, 10⁹/л и %, Л - содержание лимфоцитов в крови, 10⁹/л.

Абсолютное содержание остальных розеткообразующих и фагоцитирующих клеток определяют аналогично.

Определение количества теофиллин-чувствительных Е- РОЛ осуществляют по формуле

$$\text{Етф.ч.- РОЛ} = \text{Е- РОЛ} - \text{Етф.р.- РОЛ},$$

где Е- РОЛ - количество Е-розеткообразующих лимфоцитов (спонтанных), %, Етф.р.- РОЛ - количество теофиллин-резистентных Е- РОЛ, % (субпопуляция, обогащенная клетками с хелперной активностью), Етф.ч.-РОЛ - количество теофиллин-чувствительных Е-РОЛ, % (субпопуляция, обогащенная клетками с супрессорной активностью). Определение содержания нулевых клеток производится по формуле

$$\text{О-кл., \%} = 100 \% - (\text{Е- РОЛ, \%} + \text{М- РОЛ, \%}),$$

где О-кл. - нулевые клетки.

Определение индекса нагрузки производится по формуле

$$\text{ИН} = \text{Е- РОЛ, \%} / \text{Е- РОН, \%},$$

где ИН - индекс нагрузки (индекс напряженности). Вычисляется как для препаратов спонтанных Е-РОК, так и для препаратов Е- РОК в нагрузочных тестах. Наибольшее диагностическое и прогностическое значение приобретает ИН в препарате, имеющем минимальный (среди прочих) уровень Е- РОН.

Полезно вычислять среднее значение ИН в комплексе нагрузочных тестов.

Определение индекса сдвига производится по формуле

$$\text{ИС} = \text{Е- РОК с препаратом} / \text{Е- РОК без препарата},$$

где ИС - индекс сдвига, показывающий влияние препарата (антигена, иммуномодулятора) на активность клеток в тесте; Е- РОК с препаратом - количество Е-розеткообразующих клеток в нагрузочном тесте, который заключается в инкубации клеток в течение определенного времени с препаратом; Е-РОК без препарата - количество Е-розеткообразующих клеток того же типа в нагрузочном тесте, который заключается в инкубации клеток в тех же условиях и в течение того же времени, но без препарата.

2.2.2.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Модифицированный метод радиальной иммунодиффузии.

Определение содержания иммуноглобулинов в предлагаемом комплексе микрометодов осуществляют с использованием либо цельной крови, либо плазмы, которыми пропитывают полоску хроматографической бумаги размером 2×5 мм. Пропитку полоски бумаги кровью ведут непосредственно на пальце, после чего ее немедленно помещают на слой агара с антисывороткой.

Плазму получают следующим образом. В пластмассовую трубочку, предварительно обработанную гепарином и высушенную, забирают из пальца 0,1 мл крови при помощи глазной пипетки, подсоединенной к другому концу трубочки, после чего ее немедленно и осторожно вставляют в слой вязкого материала (например, в лунку планшета, набитую пластилином). Центрифугируют при 200g в течение 10 мин, в результате чего кровь расслаивается: внизу находятся эритроциты и лейкоциты, вверху - плазма. Трубочку в месте разделения слоев разрезают ножницами, и ту часть, где содержится плазма, ставят в другой планшет с пластилином. Трубочки закрывают сверху кусочком пластилина и хранят в морозильной камере до проведения анализа. Перед использованием плазму размораживают, пропитывают ею полоски бумаги и немедленно помещают их на слой агара.

Если кровь забирают в гепаринизированную пробирку объемом 0,5 мл, то ее центрифугируют при 100g 10 мин, плазму отбирают при помощи пластмассовой трубочки (негепаринизированной), насаженной на пипетку, ставят ее в планшет, набитый пластилином, хранят и используют так же, как описано выше.

Определение содержания иммуноглобулинов осуществляют так. Пропитанные кровью или плазмой полоски хроматографической бумаги немедленно накладывают на слои агара, содержащие антисыворотку к иммуноглобулинам классов А, М и G, плотно прижимая к поверхности агара пинцетом. На каждый планшет с агаром накладывают также полоски, пропитанные образцами стандартной сыворотки человека: неразведенной и в разведениях 1:2, 1:4, 1:8, 1:16. После этого слои агара накрывают крышкой и герметизируют при помощи изоляционной ленты. Инкубируют при комнатной температуре: для определения содержания IgG в течение 12-24 часов, IgA - 20-30, IgM - 24-60 часов. Увеличение времени инкубации повышает чувствительность реакции, т.е. снижает порог выявления минимального уровня иммуноглобулинов.

По окончании инкубации на пластинах замеряют ширину полос преципитации от края полоски бумаги при помощи окуляр-микрометра лупы бинокулярной стереоскопической (МБС-9 или МБС-10) при косом освещении пластины, всегда используя одно и то же выбранное увеличение лупы. Повысить визуальную четкость края преципитата можно путем заливки пластин агара с преципитатами 10%-ным раствором уксусной кислоты.

Содержание иммуноглобулинов в исследуемых образцах определяют по калибровочной кривой, которую строят на полулогарифмической бумаге. Для этого по оси абсцисс откладывают размеры преципитатов стандартной сыворотки человека в различных разведениях, по оси ординат - известное количество иммуноглобулинов в граммах, содержащееся в 1 л стандартной сыворотки. Полученные точки соединяют. Таким способом строят калибровочные кривые для каждого класса иммуноглобулинов.

Для определения содержания иммуноглобулинов в исследуемом образце на оси абсцисс откладывают ширину преципитата, восстанавливают перпендикуляр до пересечения с калибровочной кривой, точку пересечения проецируют на ось ординат и считают содержание иммуноглобулинов.

Метод иммунодиффузии с использованием системы "Имунокап"

Для определения содержания иммуноглобулинов этим способом обычно используют плазму (или сыворотку) крови, разбавленную в 10-50 раз физиологическим раствором. Плазму вначале выделяют из крови, а потом уже разбавляют, поскольку разбавление крови физиологическим раствором смещает равновесие белков, что приводит к десорбции с поверхности клеток иммуноглобулинов и, следовательно, созданию дополнительных нестандартных условий.

Перед проведением анализа флакон с капиллярами, залитыми желатином, извлекают из холодильника и выдерживают при комнатной температуре в течение 2 часов или при 37-40°C 10-15 мин. После разжижения желатина капилляр достают из флакона пинцетом, отмывают под струей теплой водопроводной воды, высушивают фильтровальной бумагой и погружают в пластмассовую пробирку объемом 0,5 см³, заполненную смесью плазмы и физиологического раствора. Пробирку закрывают крышкой и инкубируют в горизонтальном положении при 37°C в течение 48 часов. После окончания инкубации капилляры вынимают, протирают сухой марлей и измеряют длину столбика преципитации при помощи шкалы окуляр-микрометра бинокулярной стереоскопической лупы. С помощью калибровочных кривых определяют содержание иммуноглобулинов соответствующего класса.

При наличии коммерческих наборов системы Имунокап данный способ является для практики более удобным в связи с простотой и экономией времени и материалов, а также из-за возможности анализа не только одновременно десятков проб (как на пластине), но и единичных проб фактически сразу же при их получении.

2.2.3. ВОЗМОЖНЫЕ ДЕФЕКТЫ ПОСТАНОВКИ КОМПЛЕКСА МЕТОДОВ РОЗЕТКООБРАЗОВАНИЯ И ФАГОЦИТОЗА И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Поскольку клеточные иммунологические методы основаны на взаимодействии живых клеток с разнообразными индикаторными частицами, они крайне чувствительны к изменению условий проведения реакции. Постановка этих методов требует особенной

тщательности, и в процессе обучения могут возникать ошибки, на первый взгляд мало-заметные, которые могут существенно сказаться на конечном результате. Многие из этих возможных ошибок неочевидны, и их устранение требует внимательного анализа. Остановимся на типичных дефектах, которые наиболее часто встречаются при осуществлении описанной технологии, с указанием основных причин, их обуславливающих. Безусловно, кроме приведенных, возможны и другие дефекты, но они встречаются крайне редко и определение их причин потребует консультации опытного специалиста. Заметим, что указанные здесь причины возможных ошибок представляют собой те самые нюансы методики, своеобразное “ноу хау”, без знания которых трудно ожидать успешного и быстрого внедрения данной технологии. Мы надеемся, что подробный разбор ряда ошибок, которые могут встретиться при постановке комплекса тестов розеткообразования и фагоцитоза, поможет читателю глубже разобраться в методической сути и тонкостях этих методов и легче их освоить.

- 1) Через некоторое время после лизиса эритроцитов среда, содержащая клетки и оболочки эритроцитов, желеируется в лунках планшета (это может происходить как до, так и после центрифугирования). В связи с этим клеток в получаемых препаратах содержится очень мало.

Причины. Образованию в лунках желеобразной массы способствуют: слишком большое количество (более 0,035-0,04 мл) взятой для гемолиза крови; длительное хранение суспензии клеток в лунках перед центрифугированием, особенно при температуре воздуха выше 20⁰С ; недостаточно хорошее перемешивание крови и раствора, используемого для восстановления осмотического давления

Устранение. Уменьшить количество забираемой крови до 0,02 - 0,03 мл. Уменьшить время хранения крови перед центрифугированием. Проконтролировать качество перемешивания крови с водой в процессе гемолиза и после добавления 10-кратного физиологического раствора.

- 2) В готовых препаратах большое количество эритроцитов человека (они обычно крупнее, чем эритроциты барана или мыши).

Причина. Плохо прошел гемолиз эритроцитов.

Устранение. Прежде всего проверить используемую для этой цели дистиллированную воду: из нескольких партий воды выбрать лучшую (дистиллированная вода, полученная из водопроводной с большим содержанием ионов хлора, даже после повторной дистилляции не дает хорошего гемолиза; в этом случае хорошие результаты можно получить при деионизации такой воды). Улучшению гемолиза способствуют: интенсификация перемешивания крови с водой во время гемолиза; уменьшение количества крови, взятой для гемолиза, до 0,02 - 0,03 мл. Следует заметить, что при некоторых заболеваниях (например, при гемолитической желтухе) часть эритроцитов весьма устойчива к изменениям осмотического давления. В этом случае даже повторный их гемолиз дистиллированной водой, как правило, эффекта не дает. Однако нужно знать, что если количество оставшихся нелизированными эритроцитов сравнимо с количеством лейкоцитов (даже превышает их число, но не более чем в 2-3 раза), то это практически не влияет на результаты розеткообразования и фагоцитоза.

- 3) В готовых препаратах (всех или части препаратов, полученных на одной пленке) настолько мало клеток всех типов (лейкоцитов, эритроцитов, дрожжей), что счет практически невозможен.

Причины. Во-первых, неплотное прижатие прокладки крышкой (либо из-за слабых зажимов, либо из-за потери эластичности прокладкой из поролонa), в связи с чем в процессе центрифугирования суспензия клеток вытекает из лунок. Во-вторых, плохое ресуспендирование осадка в краске, в связи с чем клетки остаются в осадке на дне лунок и не попадают на пленку

Устранение. О наличии первой причины свидетельствует отсутствие краски в лунках после центрифугирования, а также капли краски на кожухе центрифуги. Для устранения причины необходимо проверить плотность прилегания крышки с прокладкой к планшету, при наличии зазоров следует уплотнить зажимы. Кроме того, если используемая прокладка недостаточно эластичная и ровная, следует заменить ее новой.

Если вытекания краски с клетками при центрифугировании не отмечено, то наиболее вероятная причина дефекта состоит в слабом ресуспендировании осадков с краской. В этом случае при внимательном просмотре препаратов иногда можно увидеть отдельные конгломераты клеток. Для устранения дефекта необходимо резко усилить интенсивность ресуспендирования. Правильное интенсивное ресуспендирование осадка приводит к полной гомогенности распределения клеток на препарате. Следует иметь в виду, что даже при максимальной силе взбалтывания интенсивность перемешивания клеток с краской из-за малого объема лунок значительно меньше той, которая может травмировать или разрушать образованные розетки.

- 4) В готовых препаратах попадают клетки из соседних препаратов (например, в препаратах с эритроцитами имеются дрожжевые клетки и наоборот).**

Причины. Этот дефект может отмечаться из-за недостаточно плотного прижатия прокладки крышкой или из-за стекания жидкости в процессе извлечения пленки с препаратами.

Устранение. Первую причину устраняют так же, как предыдущую. Для устранения второй причины планшет с краской после центрифугирования переворачивают пленкой вверх и для того чтобы краска лучше стекала обратно в лунки, постукивают им по поверхности стола несколько раз. Извлекают пленку очень осторожно, тут же переворачивают ее и сушат в горизонтальном положении.

- 5) Клетки располагаются в препарате неравномерно, имеются конгломераты.**

Причина. Плохо ресуспендирован осадок. Как указывалось выше, ресуспендирование осадка должно быть интенсивным. Однако ресуспендирование резко затруднится, если среди выделенных лейкоцитов будет часть погибших и разрушенных клеток (из них выбрасываются ДНК и РНК, которые способствуют склеиванию живых клеток в конгломераты) или если из-за плохого гемолиза среди них будет велико содержание эритроцитов человека.

Устранение. Повысить интенсивность ресуспендирования осадка. Проконтролировать точность соблюдения всех режимов постановки реакции (на предмет возможного превышения времени хранения лейкоцитарной взвеси после ее получения, качества гемолиза, скорости и времени центрифугирования в процессе постановки реакции, pH используемого раствора Хенкса, времени фиксации). Краску необходимо заливать в лунки немедленно после стряхивания фиксатора во избежание высыхания осадка.

- 6) В препаратах достаточное количество лейкоцитов, но почти нет эритроцитов, низкое содержание розеток.**

Причины. Во-первых, низкая концентрация эритроцитов в рабочем растворе суспензии эритроцитов. Во-вторых, недостаточное (или отсутствие) перемешивание суспензии эритроцитов непосредственно перед раскапыванием их в лунки планшета. В-третьих, окрашивание недофиксированных клеток, приводящее к лизису эритроцитов.

Устранение. Если в препаратах снижено количество эритроцитов только одного вида (барана или мыши), то третья причина ошибки маловероятна: целесообразно остановиться на анализе первых двух причин. Для выявления конкретной причины нужно после тщательного перемешивания используемой суспензии эритроцитов подсчитать содержание этих клеток в камере Горяева. Если содержание эритроцитов окажется ниже 7×10^7 /мл (обычно в нормальной суспензии их содержание колеблется в пределах

$7-17 \cdot 10^7$ / мл), то следует проанализировать первую причину. Низкая концентрация эритроцитов в суспензии может быть из-за недостаточной плотности базисного осадка эритроцитов (в связи с уменьшением времени центрифугирования или снижением центробежного ускорения, в частности, из-за снижения напряжения в электросети); из-за технической ошибки при разведении базисного осадка; из-за частичного лизиса эритроцитов при их разведении в недостаточно чистой посуде, а также использования гипертонических или гипотонических солевых растворов для разведения; из-за неполного отмывания эритроцитов от лизированных клеток (это обычно бывает в том случае, если отмывка эритроцитов проводится в малом объеме физиологического раствора, взвесь центрифугируют с большим центробежным ускорением - более 400g и длительно - более 10 мин). Для устранения этой причины необходимо приготовить новую суспензию эритроцитов с учетом перечисленных замечаний.

Если же в рабочей суспензии содержание эритроцитов достаточно, то следует повторить постановку реакции с той же суспензией, но после тщательного ее перемешивания (поскольку эритроциты, обладающие большой удельной массой, быстро оседают на дно пробирки). Получение качественных препаратов будет указывать на то, что дефект был обусловлен второй причиной.

Если дефект не устранился, то нужно внимательно пересмотреть дефектный препарат. Отсутствие в нем целых эритроцитов, наличие мембран эритроцитов вокруг части лейкоцитов подтверждают оставшееся предположение о том, что причина дефекта состоит в применении испорченного фиксатора или в несоблюдении времени фиксации. (Следует помнить, что глутаровый альдегид, который входит в основу фиксатора, - вещество крайне неустойчивое и быстро разрушается, особенно на свету. По этой причине срок хранения готового фиксатора не должен превышать 1 мес. Не рекомендуется использовать для приготовления фиксатора старый глутаровый альдегид). Для устранения дефекта следует приготовить свежий фиксатор из реактивов, использованных ранее. Если это не поможет устранению дефекта, нужно приготовить новый фиксатор с использованием свежих реактивов (глутарового альдегида, формалина, буферного раствора).

7) В препарате мало лейкоцитов, в то время как количество эритроцитов и дрожжевых клеток нормальное.

Причина. Потери клеток в процессе гемолиза или хранения лизированной крови в физиологическом растворе.

Устранение. Для предупреждения потерь клеток в процессе гемолиза необходимо точно

соблюдать все режимы операции: время гемолиза и соотношение дистиллированной воды и 10-кратного концентрата физиологического раствора, добавляемого для восстановления осмотического давления (это соотношение должно составлять точно 9:1, т.е. на восстановление осмотического давления среды после добавления 1,8 мл дистиллированной воды необходимо брать точно 0,2 мл 10-кратного концентрата физиологического раствора, быстро перемешивать). В результате гемолиза должны оставаться все лейкоциты, присутствующие в данной капле крови (это проверяется по их соотношению, которое должно быть таким же, как в крови). Следует помнить, что повреждение лейкоцитов вредно еще и потому, что разрушенные клетки высвобождают ДНК и РНК, которые способствуют слипанию других, неповрежденных клеток в конгломераты и, как следствие этого, их потере.

Для сохранности клеток в процессе гемолиза, и особенно при хранении, важнейшее значение имеет рН дистиллированной воды. Оптимальным для жизнедеятельности клеток является рН 7,2-7,4. Однако часто дистиллированная (так же как и бидистиллированная) вода имеет рН 5,5 и даже ниже. В этом случае с целью создания для клеток оптимальной среды по окончании гемолиза используют забуференный 10-кратный физиологический раствор. Для гемолиза лучше использовать дистиллированную воду с рН, во всяком случае, не ниже 6 (с этой целью перед перегонкой в дистилляторе в воду добавляют раствор бикарбоната натрия - несколько капель 1%-ного раствора на 1 л воды).

- 8) На всем препарате плотно лежат слабоокрашенные тени оболочек клеток, при этом клеток очень мало, они плохо контурированы.

Причина. Оседание оболочек эритроцитов, образовавшихся в результате гемолиза, на дно лунки вместе с клетками и последующий перенос их в лунки постановочных планшетов. При изготовлении препаратов оболочки забивают поле пленки, препятствуя осаждению клеток.

Устранение. Обратит внимание на этапы гемолиза и осаждения клеток. Прежде всего необходимо проконтролировать скорость вращения центрифуги - следить за тем, чтобы центробежное ускорение не превышало 120g (или даже уменьшить его до 80g) при времени центрифугирования 5 мин. Из-за колебаний напряжения в электросети при одном и том же положении ручки регулятора число оборотов ротора центрифуги может существенно изменяться (эти изменения могут составлять до 50% от номинала). При сильных колебаниях напряжения в сети к центрифуге необходимо поставить стабилизатор напряжения или наблюдать по шкале число оборотов до выхода центрифуги в режим с их последующей корректировкой. Если скорость центрифугирования нормализована, а дефект сохраняется, необходимо проконтролировать тщательность перемешивания раствора лизированной крови с 10-кратным физиологическим раствором. Содержание желатина в 10-кратном физиологическом растворе должно составлять не менее 4 %. Необходимо следить за полнотой сливания надосадочной жидкости, содержащей оболочки эритроцитов.

- 9) Клетки на препарате видны плохо на фоне слабоокрашенных теней. При большом увеличении видно достаточное количество клеток и розеток.

Причина. Неровная поверхность слоя дубленого желатина на пленке, в связи с чем клетки находятся на разной глубине препарата, а неровности отбрасывают тени.

Устранение. Заменить пленку на новую, с ровной поверхностью желатина.

- 10) Все поле препарата забито сильно окрашенными частицами. Клетки видны плохо, их мало.

Причины. Загрязнение большим количеством корпускулярных частиц либо реакционной среды, либо пленки. Эти примеси препятствуют прилипанию клеток к поверхности пленки, а если часть клеток все же осела, то затрудняют их различие.

Устранение. Для постановки реакции необходимо использовать чистые, отфильтрованные растворы. Особенно это касается раствора краски: вновь приготовленную краску нужно тщательно отфильтровать, иногда дважды, контролируя отсутствие в ней нерастворившихся час
тиц под микроскопом. Новую партию пленки со слоем желатина перед использованием также необходимо проверить. Пленка хорошего качества на вид должна быть абсолютно прозрачной: замутненность ее свидетельствует о наличии механических примесей. Если пленка замутнена несильно, необходимо проверить в ней количество загрязняющих ее частиц под микроскопом и, если оно слишком велико (более трех в поле зрения при увеличении 40×7), заменить ее другой пленкой.

- 11) Окраска клеток в препаратах слабая, нечеткая.

Причина. Плохое окрашивание препаратов.

Устранение. Качество окрашивания препарата зависит от: 1) качества фиксатора; 2) качества краски и времени окрашивания; 3) отмывки окрашенного высушенного препарата водой. Одним из первых признаков непригодности фиксатора является ослабе-

вание окрашивания клеток (конечно, при хорошей краске). Поэтому, не дожидаясь следующих признаков непригодности фиксатора (например, лизиса эритроцитов), необходимо приготовить новый фиксатор. Если фиксатор работает хорошо, то необходимо проверить краску. Если краска недостаточно сильная, то ее необязательно выбрасывать: улучшить окрашивание можно за счет увеличения времени выдерживания клеток с краской до 10-25 мин. При низкой эффективности этой меры лучше приготовить новую краску. Наконец, эффект плохого окрашивания может наблюдаться в тех случаях, когда упускают этап промывания проточной водой пленки с препаратами после первичного высушивания (или же промывают слишком долго, более 5 с, и не промокают после промывки).

12) В препаратах достаточно лейкоцитов и дрожжевых клеток, но фагоцитоз практически отсутствует.

Причины. Во-первых, плохое качество частиц, взятых для фагоцитоза. Во-вторых, токсичность среды, в которой находятся клетки, или изменение условий их выделения и хранения, что приводит к резкому угнетению физиологической активности нейтрофилов вплоть до их гибели.

Устранение. Если в цельной крови фагоцитоз идет хорошо (проверочный тест), то нужно проанализировать вторую причину. Нейтрофилы - клетки, пожалуй, наиболее чувствительные к различным воздействиям. Поэтому необходимо проверить условия выделения клеток (время гемолиза не должно превышать 45 с), токсичность среды, используемой для их выделения и проведения реакции (изменение pH, использование некачественного раствора Хенкса и других реактивов), время хранения лизированной крови в лунках, особенно при несоответствии pH значению 7,2-7,4, чистоту используемой посуды. Устранение дефектов по перечисленным пунктам позволит устранить вторую причину отсутствия фагоцитоза.

Если фагоцитоз не идет в цельной крови, то причина дефекта скорее всего в плохом качестве (например, токсичности) частиц, используемых для фагоцитоза. В процессе их хранения в суспензии могут накапливаться токсические для нейтрофилов продукты, резко изменяться pH (например, pH хранящихся дрожжей составляет 2-3). Поэтому частицы перед использованием необходимо тщательно отмыть (не менее трех раз) и проверить pH жидкости после последней промывки. Если это не устраняет дефект, следует приготовить новую партию частиц для фагоцитоза.

13) В препаратах встречаются микробы, которые частично поглощены нейтрофилами.

Причина. Использование реактивов, контаминированных микроорганизмами (с активным размножением последних).

Устранение. Проверить используемые реактивы, в которых могут развиваться микробы: раствор гепарина (если кровь берется в пластмассовые пробирки); 10-кратный концентрат физиологического раствора, содержащий желатин (в нем микробы размножаются наиболее часто); забуференный физиологический раствор; раствор Хенкса, используемый для реакции; растворы лекарственных препаратов и антигенов; суспензии хранящихся (без добавления формалина) эритроцитов. При обнаружении в реактиве микробов (об этом свидетельствуют изменение pH, помутнение, появление неприятного запаха) реактив заменяют свежим.

2.2.4. ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ИММУНОГРАММЫ

Организация труда по определению иммунограммы может различаться в зависимости от реальных условий проведения анализа.

В тех случаях, когда забирают кровь непосредственно в лаборатории или месте, находящемся в пределах 1 часа. транспортировки, т.е. в условиях лабораторий поликлиник, клиник, медсанчастей, медпунктов предприятий, передвижных лабораторий, кровь из пальца на все виды анализа целесообразно забирать отдельно, что, во-первых, сокращает необходимое количество крови, во-вторых, снижает затраты труда. В этом случае применяется схема 1 организации труда.

Схема I

- А.** Взятие крови у пациента и ее начальная обработка:
- а) приготовление мазка для подсчета формулы крови;
 - б) взятие крови на определение содержания лейкоцитов и перемешивание ее с уксусной кислотой в лунках планшета;
 - в) взятие крови на определение субпопуляций и физиологической активности клеток, проведение гемолиза в лунках планшетов;
 - г) взятие крови для определения содержания иммуноглобулинов - пропитывание кровью полосок хроматографической бумаги и наклеивание их на слой агара.
- Б.** Завершение анализа:
- а) подсчет общего содержания лейкоцитов в камере Горяева, окрашивание мазков и подсчет формулы лейкоцитов;
 - б) постановка комплекса тестов розеткообразования и фагоцитоза, подсчет результатов;
 - в) инкубация агаровых пластин и определение содержания иммуноглобулинов по величине зоны преципитации.
- В.** Оценка результатов и оформление документации.

В тех случаях, когда на транспортировку крови требуется свыше 1 часа (но не более 4 часа), особенно если количество обследуемых невелико, целесообразно забирать кровь в гепаринизированную пробирку, откуда затем ее берут на все виды анализа. В этом случае применяют схему II организации труда.

Схема II

- А.** Взятие крови у пациента:
- а) приготовление мазка для подсчета формулы крови;
 - б) взятие крови в гепаринизированную пластмассовую пробирку объемом 0,5 см³ для определения содержания лейкоцитов и постановки иммунологических реакций.
- Б.** Разделение крови для каждого анализа и ее начальная обработка.
- а) перемешивание и взятие в лунку с уксусной кислотой ;
 - б) центрифугирование, отбор плазмы в трубочки (при необходимости постановка их на хранение);
 - в) взятие части осадка клеток из пробирки, проведение гемолиза.
- В.** Завершение анализа:
- а) подсчет общего содержания лейкоцитов в камере Горяева, окрашивание мазков и подсчет формулы лейкоцитов;
 - б) постановка комплекса тестов розеткообразования и фагоцитоза, подсчет результатов;
 - в) постановка реакции преципитации (пропитка полосок хроматографической бумаги плазмой, наклеивание их на агар), инкубация пластин с агаром, определение содержания иммуноглобулинов.
- Г.** Оценка результатов и оформление документации.

Мы привели две наиболее различающиеся схемы организации работ по проведению иммунологического обследования в пределах предложенной технологии. Однако в зависимости от конкретных условий их можно варьировать. Например, если в условиях

лабораторий небольших поликлиник, больниц и т.д. поток больных невелик (менее 20 чел. в день) и если результаты не требуются достаточно быстро, то постановку реакции преципитации для определения содержания иммуноглобулинов можно осуществлять не сразу при взятии крови, а после накопления определенного количества образцов плазмы. В этом случае при осуществлении схемы 1 кровь на иммуноглобулины берут не на полоски бумаги, а в гепаринизированные трубочки. Конечно, в этом случае добавляются операции их центрифугирования и отделения плазмы путем разрезания трубочки. С другой стороны, при осуществлении схемы II полоски хроматографической бумаги можно пропитывать непосредственно кровью из пробирки и сразу же накладывать их на агар, не проводя операций по отделению и отбору плазмы.

При хорошо организованной работе и наличии готовых коммерческих комплектов материалов и реактивов группа, состоящая из 3 сотрудников (1 врача- лаборанта и 2 лаборантов), может определять полную иммунограмму не менее чем у 100 пациентов в неделю.

Приведем ориентировочные нормативы времени осуществления некоторых операций постановки иммунограммы для одного лаборанта.

Взятие крови с предварительной обработкой по схеме 1 у 24 пациентов (при обеспечении непрерывного потока пациентов) - 1 час.

Подсчет содержания лейкоцитов в камере Горяева у 24 пациентов - 1 час.

Постановка комплекса тестов розеткообразования и фагоцитоза для 48 пациентов с получением окрашенных препаратов (по 5 тестов на каждого пациента) - 4 часа.

Просчет уровней розеткообразования или фагоцитоза лимфоцитов и нейтрофилов в 24 препаратах - 1-1,5 часа.

Определение содержания иммуноглобулинов трех классов (с пересчетом по калибровочной кривой) у 24 пациентов - 2 часов.

Заполнение всей документации (в том числе бланков ответов) на 24 пациента (без составления заключения) - 2 часов.

Один лаборант может в течение 3 рабочих дней сделать 24 комплексные иммунограммы.

3.0. Глава 3

ИММУНОГРАММА ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Выше мы отмечали, что понятие нормы иммунной системы неоднозначно: **нормальным является не только спокойное состояние иммунной системы здорового человека, но и ее активная работа в период протекания острого воспалительного процесса.** Для каждого из этих состояний - и спокойного, и активного, конечно, будут свои нормативные значения показателей, которые могут различаться весьма сильно. Например, значения уровней эозинофилов и Т-лимфоцитов периферической крови в активном состоянии иммунной системы будут значительно ниже, чем в спокойном, а уровни лейкоцитов - существенно выше. Впрочем, для каждой стадии нормально текущего воспалительного процесса характерны свои уровни показателей. В целом они составляют определенную оптимальную (нормальную) динамику показателей, сравнение

с которой изменений показателей пациента позволяет составить прогноз его состояния. Подробному описанию такой оптимальной динамики посвящена гл.6 данной книги.

Однако для того, чтобы хорошо ориентироваться в изменениях показателей при воспалительном процессе, необходимо иметь точку отсчета. Ею может служить обще-принятый критерий - нормативные значения показателей у клинически здоровых людей. Здесь недостаточно ограничиться знанием одних лишь среднегрупповых значений параметров: необходимо знать их возможные значения в популяциях людей разных возрастных групп и иметь представление об их изменениях у индивидов с течением времени, под влиянием биоритмических колебаний в организме и разнообразных нагрузочных факторов. Перед тем, как рассмотреть в указанных аспектах значения основных иммунологических показателей, полученные с применением комплексной технологии постановки микрометодов, остановимся кратко на современном представлении о "норме" у здоровых людей.

Определение значений иммунологических показателей у здоровых людей тесно касается понятия медицинской нормы. Вопрос о том, что есть норма в биологии и медицине, обсуждался учеными с древнейших времен. Многие ученые и философы указывали на тесное единство нормы и патологии, невозможность определения одного без другого (Корольков, Петленко, 1977). И.В. Давыдовский писал (1969), что с общетеоретической и философской точки зрения норма и патология составляют динамическое единство, они представляют две неразрывные стороны жизнедеятельности и характеризуют приспособление организма, поэтому поиски качественных различий между здоровьем и болезнью противоречат здравому смыслу. Однако и врачи, и пациенты всегда будут ощущать необходимость принципиально различать здоровье и болезнь, т.е. с медицинских позиций понятия "норма" и "патология" являются разнокачественными.

В современной медицине, особенно в клинической иммунологии, наиболее распространенным является представление о норме как о среднестатистической величине отдельных показателей в группе клинически здоровых людей. Такую норму обычно характеризуют как среднюю арифметическую величину показателя со среднеквадратичным отклонением ($M \pm m$) либо с указанием границ 95%-ного доверительного интервала.

Хотя многие исследователи указывают на весьма ограниченную ценность подобного определения нормы, что связано с большими разбросами показателей (Аничков, 1938; Петленко, 1982; Петров, Лебедев, 1985), тем не менее им продолжают широко пользоваться: по всем известным параметрам, в том числе периферической крови, имеются таблицы средних показателей нормы. Однако практический опыт показывает, что для реальной клиники гораздо большее значение имеют не средние значения, а возможные пределы разбросов показателей здоровых людей, хотя большая широта этих разбросов вносит существенные ограничения в информативность параметров.

Большие разбросы показателей в группах здоровых людей не случайны: они обусловлены огромным разнообразием значений параметров у индивидов. Если за норму считать значения показателей в границах 95%-ного доверительного интервала, то, как показал Р. Уильямс (1960), у индивида хотя бы один из сотен параметров выйдет за указанные границы нормы; следовательно, практически каждый человек представляет собой то или иное отклонение от общепринятой нормы. Таким образом, а) каждому человеку присуща своя индивидуальная характеристика нормы; б) не всякое отклонение от "нормальных" значений является патологией (Уильямс, 1960). Принцип индивидуальности нормы справедлив и для динамики состояний. В.М. Дильман показал (1987), что формирование в процессе роста организма нормы, свойственной взрослому человеку ("оптимальной нормы"), происходит индивидуально и заканчивается у разных людей в разные сроки в интервале от 20 до 25 лет.

Итак, **индивидуальная норма человека всегда конкретна и специфична. При этом значения отдельных показателей часто вообще не могут служить критерием нормы, поскольку известные многочисленные случаи резкого отклонения уровней показателей далеко за выявленные пределы нормы (вплоть до полного отсутствия тех или иных компонентов) у клинически здоровых людей, и, напротив, при незначительных отклонениях может наблюдаться серьезная патология** (Петленко, 1982; Петров, Лебедев, 1985). Возникает вопрос: не является ли норма вследствие указанных причин субъективным, сугубо индивидуальным понятием, имеющим смысл только для конкретного человека и не имеющим каких-либо обобщенных, объективных критериев? По-видимому, это не так. Объективные критерии нормы можно выявить в результате комплексного изучения и сопоставления значений группы показателей. Обобщенные критерии нормы, вероятно, лежат на уровне системных механизмов, и обнаружить их можно, рассматривая показатели с точки зрения целостной характеристики системы.

Попытки определения нормы с позиции целостной системы организма предпринимались учеными с давних времен. В основном их можно свести к определению нормы как гармонического целостного единства, согласованности всех частей организма (Корольков, Петленко, 1977). В по-

следние десятилетия подобное осмысление нормы происходит более интенсивно и конкретно. Так, А.А. Богомолец (1958) оценивал проблему нормы и патологии как проблему нормальной и патологической реактивности. И.В. Давыдовский рассматривал понятие нормы с точки зрения приспособления, уравнивания физиологическими системами организма воздействий внешней среды; поскольку такое определение характеризует жизнедеятельность вообще, то оно в большей степени вскрывает единство физиологического и патологического, чем определяет понятие нормы (Давыдовский, 1965). В.В. Парин и Р.М. Баевский (1970) писали, что при рассмотрении нормы нельзя не учитывать взаимосвязи и взаимовлияния систем и органов, которые могут в интересах целостного организма смещать значения отдельных показателей весьма сильно. Приведенные определения, а также подобные определения нормы другими учеными можно суммировать следующим образом: норма есть понятие динамическое (Богомолец, 1918; Клиорин, 1968; Степанов, 1975; Шорников, 1981) и должна включать в себя характеристики функционирования и адаптации целостной системы организма (Давыдовский, 1965; Парин, Баевский, 1970; Степанов, 1975; Шорников, 1981; Петленко, 1982). По-видимому, одним из наиболее глубоких определений нормы является определение ее как функционального оптимума состояния системы (Корольков, Петленко, 1977; Парин, Баевский, 1970; Лебедев и др., 1986). Следует отметить, что определение нормы - понятие развивающееся и с углублением знаний оно должно совершенствоваться и конкретизироваться.

Не вызывает сомнения, что представление о норме с позиции функционирования целостной системы более научно и полезно, чем определение нормы как среднестатистической величины отдельных показателей. Однако определение системных критериев нормы значительно сложнее, нежели определение отдельных показателей, и является предметом дополнительных исследований. Такие конкретизации системного представления о норме, как биологическая полноценность индивида, самочувствие, трудоспособность, душевное и социальное благополучие, отсутствие болезни или инвалидности (Степанов, 1975; Петленко, 1982), не могут служить безусловными критериями нормы хотя бы из-за их субъективности, поскольку развитие болезни зачастую может происходить незаметно для индивида. По-видимому, эти критерии нуждаются в дополняющих их объективных критериях, которые являлись бы также характеристиками целостной системы организма.

Первый объективный системный критерий состояния организма был выявлен в результате анализа взаимосвязей между компонентами иммунной системы - ИКК (Лебедев и др., 1989). Таким критерием, как было показано выше, оказалась связанность этих компонентов, которую определяют как количество корреляционных взаимосвязей между параметрами в изученном комплексе показателей. Считают, что величина связанности компонентов отражает уровень напряженности системы (Горохов, 1982). У здоровых людей уровень связанности компонентов обычно достаточно низок. При возникновении острого заболевания связанность резко (иногда в несколько раз) повышается, возвращаясь после выздоровления к норме. Однако в случае хронизации процесса связанность постоянно поддерживается на высоком уровне, поэтому в ремиссии хронических или в промежутках между обострениями рецидивирующих заболеваний уровень связанности в несколько раз выше, чем в норме. В этом случае каждое новое обострение процесса сопровождается не повышением связанности, а снижением, иногда значительным (Лебедев и др., 1987). По-видимому, степень связанности (напряженности) - это важнейший критерий, который должен определяться при оценке состояния здоровья человека. При этом следует помнить, что с возрастом напряженность системы увеличивается, но это увеличение постепенное и по величине оно обычно в несколько раз слабее, чем при возникновении заболевания.

Однако на практике уровень связанности выявить не так просто, поскольку вычисление корреляционных взаимосвязей требует наличия нескольких десятков измерений комплекса показателей. Вместе с тем было обнаружено, что изменению уровня связанности иммунологических компонентов у здоровых людей соответствует изменение соотношения Е- РОЛ / Е- РОН в нагрузочных тестах (индекс нагрузки ИН). При повышении напряженности иммунной системы у больных ИН снижается. Этот показатель обычно изменяется не столь резко, как связанность, однако он прост в определении и может служить достаточно надежным системным показателем нормы.

3.1. НОРМАТИВЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Для определения нормативов в обследуемые группы отбирались лица, у которых в результате клинического обследования не было выявлено никаких хронических или рецидивирующих заболеваний, частота ОРЗ составляла не более 1-2 раз в году. Среди людей старше 60 лет обследовались лица, не имеющие хронических воспалительных заболеваний. В момент обследования и за 2 нед до обследования у всех отобранных лиц никаких физиологических отклонений в функционировании органов выявлено не

было. Кровь для получения иммунограммы у обследуемых забирали в 9-10 ч утра. В каждую исследованную возрастную группу входило от 54 до 110 человек. Средние значения и возможные разбросы показателей иммунограммы у здоровых людей разного возраста представлены в табл. 1-3.

Таблица 1

Значения показателей иммунограммы у здоровых детей раннего и младшего возраста

Показатель	Обозначение *	Среднее значение $M \pm m$ у детей в возрасте			
		3 - 12 мес		1 - 3 года	
Лейкоциты, $10^9/л$	L	10,3 ± 0,21	(6,5 – 16,9) **	9,3 ± 0,23	(4,8 – 15,6)
Лимфоциты, %	Л	56,3 ± 1,34	(30 – 76)	50,0 ± 1,2	(28 – 72)
То же, $10^9/л$		5,80 ± 0,22	(2,1 – 11,2)	4,65 ± 14	(1,56 – 9,12)
Нейтрофилы	Н				
палочкоядерные, %	П	3,3 ± 0,04	(1 – 6)	3,6 ± 0,04	(1 – 7)
сегментоядерные, %	С	25,9 ± 1,10	(14 – 54)	34,1 ± 1,01	(17 – 62)
Моноциты, %	М	11,2 ± 0,62	(4 – 17)	10,2 ± 0,57	(3 – 15)
Эозинофилы, %	Э	2,1 ± 0,02	(1–5)	1,8 ± 0,02	(1 – 5)
Базофилы, %	Б	0,2 ± 0,005	(0 – 1)	0,3 ± 0,003	(0 – 1)
Т-лимфоциты (Е-РОЛ), %	Т	48,8 ± 1,05	(21 – 83)	62,5 ± 0,86	(30 – 85)
То же, $10^9/л$		2,83 ± 0,06	(0,82 – 8,20)	2,91 ± 0,07	(0,74 – 6,72)
В-лимфоциты (М-РОЛ), %	В	19,8 ± 0,95	(4 – 55)	15,6 ± 0,60	(4 – 42)
То же, $10^9/л$		1,15 ± 0,03	(0,09 – 3,21)	0,72 ± 0,03	(0,07 – 2,96)
Нулевые клетки, %	0	31,4 ± 1,16	(–10 – 56)	21,9 ± 0,93	(–4 – 46)
Теофиллин-резистентные					
Т-лимфоциты, %	Тх	36,3 ± 1,16	(15 – 58)	46,1 ± 1,05	(23 – 75)
Теофиллин-чувствительные					
Т-лимфоциты, %	Тс	12,5 ± 0,88	(–12 – 40)	16,4 ± 0,95	(–11 – 42)
Е-РОН, %	Фа	32,5 ± 0,82	(8 – 60)	31,2 ± 0,78	(7 – 55)
Д-фагоцитирующие нейтрофилы, %	Фз	28,8 ± 1,36	(9 – 64)	37,6 ± 1,05	(15 – 70)
IgA, г/л		0,34 ± 0,03	(0,09–0,72)	0,81±0,05	(0,02 – 1,88)
IgM, г/л		0,62 ± 0,04	(0,15–1,73)	0,86±0,05	(0,31 – 1,70)
IgG, г/л		4,24 ± 0,15	(1,21–6,34)	9,45±0,27	(4,2 – 13,1)
СОЭ, мм/ч		4,5 ± 0,18	(1–8)	5,2±0,15	(1 – 10)

* Указанные обследованных. Фа - фагоцитоз (фаза адгезии); Фз - фагоцитоз (фаза захвата). Эти обозначения будут использоваться в последующих примерах.

** Здесь и далее в скобках даны минимальное и максимальное значения показателей в группе

Как видно из представленных таблиц, средние групповые значения более чем половины рассмотренных показателей с возрастом претерпевают заметные изменения. Через все возрастные группы проходит постепенное уменьшение абсолютного содержания в крови лейкоцитов, суммарных лимфоцитов и их субпопуляций - Т- и В-клеток и постепенное повышение абсолютного содержания нейтрофилов и IgA, а также соотношения Т- и В-лимфоцитов (если у детей в возрасте до 1 года оно составляет 2,5, то у стариков - 8,4). Некоторые показатели существенно изменяются только в детском возрасте, а затем стабилизируются и практически не изменяются до старости. Так, среднее количество нулевых клеток к 1-3 годам жизни снижается почти в 1,5 раза, после чего изменяется незначительно. Содержание IgG увеличивается до 1-3 лет, IgM - до 12-14 лет, относительное содержание фагоцитирующих нейтрофилов и теофиллин- резистентных Т-лимфоцитов (Т-хелперов) - до 8-10 лет; после указанных возрастов эти показатели изменяются мало. Некоторые показатели, в частности СОЭ, претерпевают существенные изменения в старости. В целом наиболее сильные изменения иммуноло-

гических показателей отмечаются в детском возрасте, особенно раннем, что, по-видимому, отражает процессы формирования иммунной системы у детей.

Отсутствие изменений ряда иммунологических показателей в зрелом возрасте по сравнению с юношеским вовсе не указывает на то, что изменения в иммунном статусе с возрастом ослабевают. По-видимому, эти изменения достаточно интенсивны, но проявляются они в основном на другом уровне - уровне системных взаимоотношений компонентов иммунной системы. Это подтверждается монотонным усилением связанности компонентов иммунной системы с возрастом, изменением характера взаимосвязей между параметрами (Лебедев и др., 1986, 1987, 1989). В соответствии с этим с возрастом монотонно изменяется индекс нагрузки - системная характеристика, отражающая связанность параметров (табл. 4).

Таблица 2
Значения показателей иммунограммы у здоровых подростков

Показатель	Среднее значение $M \pm m$ у подростков в возрасте			
	8 - 10 лет		12 - 14 лет	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	7,30 ± 0,24	(3,1 - 10,0)	7,48 ± 0,28	(3,0 - 9,8)
Лимфоциты, %	41,0 ± 1,05	(20 - 55)	33,2 ± 1,12	(18 - 52)
То же, $10^9/\text{л}$	3,00 ± 0,19	(1,06 - 4,90)	2,50 ± 0,18	(0,95 - 4,68)
Нейтрофилы				
палочкоядерные, %	2,4 ± 0,03	(1 - 6)	2,5 ± 0,03	(1 - 6)
сегментоядерные, %	45,6 ± 1,17	(32 - 66)	53,0 ± 1,28	(36 - 70)
Моноциты, %	8,6 ± 0,43	(3 - 12)	8,6 ± 0,43	(3 - 12)
Эозинофилы, %	2,0 ± 0,02	(1 - 5)	2,2 ± 0,02	(1 - 5)
Базофилы, %	0,4 ± 0,003	(0 - 1)	0,4 ± 0,003	(0 - 1)
T-лимфоциты (E-РОЛ), %	63,0 ± 1,33	(34 - 80)	62,6 ± 1,18	(40 - 81)
То же, $10^9/\text{л}$	1,89 ± 0,09	(0,66 - 3,53)	1,56 ± 0,08	(0,68 - 3,34)
V-лимфоциты (M-РОЛ), %	12,9 ± 0,83	(3 - 27)	12,6 ± 0,80	(3 - 22)
То же, $10^9/\text{л}$	0,39 ± 0,02	(0,05 - 1,15)	0,32 ± 0,02	(0,05 - 1,00)
Нулевые клетки, %	24,1 ± 0,91	(-6 - 45)	24,8 ± 0,95	(-3 - 47)
Теофиллин-резистентные T-лимфоциты, %	46,1 ± 1,05	(23 - 75)	49,5 ± 1,12	(25 - 74)
Теофиллин-чувствительные T-лимфоциты, %	16,9 ± 0,93	(-8 - 48)	13,1 ± 0,89	(-10 - 43)
E-РОН, %	26,7 ± 0,79	(10 - 50)	28,6 ± 0,82	(10 - 51)
D-фагоцитирующие нейтрофилы, %	45,6 ± 1,02	(15 - 72)	40,2 ± 1,28	(14 - 71)
IgA, г/л	0,91 ± 0,08	(0,3 - 2,10)	1,12 ± 0,09	(0 - 2,22)
IgM, г/л	0,83 ± 0,08	(0,40 - 1,85)	1,00 ± 0,09	(0,52 - 1,90)
IgG, г/л	7,82 ± 0,35	(4,5 - 11,6)	9,25 ± 0,38	(5,6 - 12,0)
СОЭ, мм/ч	9,8 ± 0,19	(1 - 15)	9,0 ± 0,18	(1 - 13)

Различия показателей иммунограммы у людей разного пола выражены в основном слабо. Лишь СОЭ у женщин обычно имеет более высокие значения, чем у мужчин. Однако эти различия четко проявляются на уровне взаимосвязей - в различиях характера связей между иммунологическими параметрами у мужчин и женщин, которые начинают обнаруживаться в 9-14 лет и поддерживаются в течение всей дальнейшей жизни (Шор и др., 1987).

При анализе данных, представленных в табл. 1-3, привлекают внимание весьма широкие диапазоны разбросов каждого из изученных показателей иммунограммы. Минимальные и максимальные значения показателей у отдельных лиц в группах могут различаться в 10 и более раз. У части здоровых людей могут почти полностью отсутствовать отдельные компоненты: например, практически не выявлено IgA у здоровых девочки 14 лет и мужчины 33 лет (повторное клиническое обследование этих людей не выявило у них никаких хронических или рецидивирующих заболеваний, а повторные

иммунологические обследования в первом случае через несколько месяцев, во втором - через 0,5 и 1 год подтвердили отсутствие IgA, связанное, вероятно, с генетическими особенностями организма этих людей). Данные литературы свидетельствуют о том, что у здоровых людей практически любого возраста могут отсутствовать не только IgA, но и IgG, IgE, другие компоненты. Конечно, людей с отсутствием какого-либо компонента, так же как людей со слишком низкими или слишком высокими значениями того или иного показателя, очень мало, но при анализе иммунограммы не следует упускать из виду возможность весьма резких отклонений показателей здоровых людей от средних нормативных значений. Возможные крайние значения содержания лейкоцитов и их популяций у здоровых людей подробно рассматриваются И.А. Кассирским и Д.И. Денщикова (1974).

Таблица 3

Значения показателей иммунограммы у здоровых людей разного возраста

Показатель	Среднее значение $M \pm m$ у людей в возрасте		
	18 - 25 лет	27 - 55 лет	60 - 80 лет
Лейкоциты, $10^9/л$	$6,53 \pm 0,25(3,23-9,6)$	$5,60 \pm 0,21(3,12-9,5)$	$4,90 \pm 0,26(2,65-8,6)$
Лимфоциты, %	$30,8 \pm 1,07(18-48)$	$29,4 \pm 1,11(17-46)$	$27,1 \pm 1,00(15-44)$
То же, $10^9/л$	$2,02 \pm 0,15(0,85-4,19)$	$1,65 \pm 0,11(0,72-4,10)$	$1,33 \pm 0,12(0,6-3,5)$
Нейтрофилы			
палочкоядерные, %	$1,8 \pm 0,02(1-5)$	$1,56 \pm 0,015(1-5)$	$1,6 \pm 0,02(1-5)$
сегментоядерные, %	$58,2 \pm 1,13(40-72)$	$60,3 \pm 1,18(42-73)$	$62,6 \pm 1,15(43-75)$
Моноциты, %	$6,5 \pm 0,27(2-10)$	$6,2 \pm 0,24(2-10)$	$5,9 \pm 0,25(1-10)$
Эозинофилы, %	$2,3 \pm 0,03(1-5)$	$2,2 \pm 0,03(1-5)$	$2,4 \pm 0,03(1-5)$
Базофилы, %	$0,4 \pm 0,003(0-1)$	$0,4 \pm 0,003(0-1)$	$0,4 \pm 0,003(0-1)$
Т-лимфоциты (Е-РОЛ), %	$63,7 \pm 1,35(39-81)$	$67,3 \pm 1,21(40-84)$	$71,2 \pm 1,30(38-85)$
То же, $10^9/л$	$1,28 \pm 0,11(0,58-3,25)$	$1,11 \pm 0,10(0,40-3,12)$	$0,95 \pm 0,10(0,33-2,8)$
В-лимфоциты(М-РОЛ), %	$9,6 \pm 0,78(3-26)$	$8,2 \pm 0,88(2-25)$	$8,5 \pm 0,85(2-31)$
То же, $10^9/л$	$0,19 \pm 0,01(0,03-1,03)$	$0,14 \pm 0,01(0,02-0,98)$	$0,11 \pm 0,01(0,02-0,92)$
Нулевые клетки, %	$26,7 \pm 0,90(-3-42)$	$24,5 \pm 0,92(-4-40)$	$20,3 \pm 0,96(-2-37)$
Теофиллин-резистентные Т-лимфоциты, %	$49,8 \pm 1,05(32-82)$	$55,6 \pm 1,17(36-80)$	$54,4 \pm 1,29(29-84)$
Теофиллин-чувствительные Т-лимфоциты, %	$13,9 \pm 0,88(-7-45)$	$12,7 \pm 0,91(-10-43)$	$16,8 \pm 0,93(-4-50)$
Е-РОН, %	$26,4 \pm 0,77(9-43)$	$25,4 \pm 0,82(10-42)$	$25,5 \pm 0,96(10-40)$
Д-фагоцитирующие нейтрофилы, %	$41,7 \pm 1,35(17-70)$	$45,0 \pm 1,08(20-71)$	$47,4 \pm 1,06(10-76)$
IgA, г/л	$1,39 \pm 0,10(0,3-3,50)$	$1,86 \pm 0,09(0-4,4)$	$1,90 \pm 0,10(0,4-3,45)$
IgM, г/л	$1,2 \pm 0,10(0,42-3,10)$	$1,00 \pm 0,09(0,35-2,90)$	$1,01 \pm 0,10(0,35-3,0)$
IgG, г/л	$11,37 \pm 0,39(6,6-19,0)$	$9,85 \pm 0,26(5,7-18,0)$	$11,01 \pm 0,45(6,5-20,5)$
СОЭ, мм/ч	$6,8 \pm 0,12(2-15)$	$8,1 \pm 0,15(2-16)$	$12,2 \pm 0,19(3-25)$

Часто недоумение у иммунологов и клиницистов вызывают такие отклонения показателей у клинически здоровых людей, которые кардинально отличаются от средних групповых значений. К ним относятся, в частности, отрицательные значения нулевых клеток и теофиллин-чувствительных Т-лимфоцитов (Т-супрессоров). Как уже отмечалось в гл. 2, в получении отри-

цательных значений данных показателей на основании использования функциональных тестов нет ничего противоестественного. При использовании одного и того же метода количество выявляемых Т- и В-лимфоцитов, так же как и чувствительность Т-клеток к теофиллину, зависит от исходного физиологического состояния клеток во всей гетерогенной популяции лимфоцитов. В зависимости от этого состояния на том или ином числе клеток могут выявляться одновременно маркеры Т- и В-лимфоцитов - тогда вычисляемая сумма Т- и В-клеток превысит 100% и соответственно количество нулевых клеток будет определяться отрицательной величиной. Инкубация (нагрузочный тест) клеток с теофиллином, ингибируя розеткообразование одних Т-клеток, может активизировать розеткообразование других, и если последний эффект превалирует, то результатом реакции будет повышение розеткообразования клеток после инкубации с препаратом, вследствие чего будет выявлено отрицательное количество теофиллин-чувствительных Т-лимфоцитов. Для правильного анализа иммунологических данных в клинике важно знать частоту встречаемости подобных "отрицательных" значений параметров в норме. Для нулевых клеток она обычно не превышает 4-6 % у взрослых и 7- 8% у детей младшего возраста и стариков. Отрицательные значения теофиллин-чувствительных Т-клеток встречаются обычно у 3-5% взрослых и у 5-8% детей младшего возраста.

Таблица 4
Значения показателей нагрузочных тестов и индекса нагрузки
у здоровых людей разного возраста

Показатель	Возраст			
	1- 3 года	8 - 14 лет	18 - 55 лет	60 - 80 лет
Спонтанные (без нагрузки)				
Е- РОЛ, %	62,5±0,86	62,8±1,24	65,5±1,28	71,2±1,30
Е- РОН, %	31,2±0,78	27,5±0,84	25,8±0,80	25,5±0,96
Нагрузка: инкубация клеток при 37° в течение 1 ч				
Е _{1,0} - РОЛ, %	60,8±0,2	56,4±1,03	58,3±1,08	63,2±1,12
Е _{1,0} - РОН, %	33,7±0,83	28,5±0,76	23,8±0,65	22,8±0,82
Нагрузка: инкубация клеток при 37° течение 1 ч с теофиллином				
Етф.р- РОЛ, %	45,1±1,05	47,8±1,07	52,9±1,06	54,4±1,29
Етф.р- РОН, %	29,9±0,77	25,5±0,75	24,0±0,69	21,8±0,70
ИН*	1,83±0,02 (1,30-3,6)	1,98±0,02 (1,40-3,9)	2,52±0,02 (1,6-4,1)	2,80±0,02 (1,8-5,5)

*Здесь и далее ИН определялся в том нагрузочном тесте из их серии, в котором Е- РОН имел максимальное значение

3.2. ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ

Значения иммунологических показателей у индивидов изменяются не только в онтогенезе, но и под действием разнообразных факторов, влияние которых как на больной, так и на здоровый организм неизбежно. По-видимому, колебания физиологических показателей отдельных компонентов иммунной и других систем организма - это важнейшее явление природы, позволяющее сохранить функциональную целостность всего организма, его систем и подсистем в постоянно меняющемся окружении. Важнейшими факторами, обуславливающими колебания иммунологических параметров, являются биологические ритмы и разнообразные нагрузочные факторы.

Биоритмические колебания иммунологических параметров.

Функционирование целостной иммунной системы, и в частности ее компонентов, подвержено, так же как функционирование других систем и органов, биоритмическим колебаниям.

Клинически 2,5 здоровая 3,1	16	5,9	2	7	1	67	23	54	3	43	44	10	25	38
	24	5,4	1	8	2	66	23	53	9	38	45	8	21	37

Влияние нагрузки на иммунологические показатели.

Вся жизнедеятельность человека проходит в условиях воздействия на него разнообразных нагрузочных факторов.

Нагрузочные факторы можно разделить на физиологические (естественные для человека) и нефизиологические (неестественные, обычно вредные), кратковременные (действующие минуты или часы) и длительно действующие (влияющие месяцы, годы), слабые и сильные. К физиологическим нагрузкам можно отнести приемы пищи, физическую и психоэмоциональную нагрузку, воздействие климато-географических условий, к нефизиологическим - сильное переохлаждение или перегревание, курение, воздействие различных факторов, загрязняющих среду обитания человека (химические вещества, пыль, радиация и т.д.). Решающее значение для человека наряду с его индивидуальной восприимчивостью к нагрузке имеют количественные характеристики нагрузочных факторов - сила и длительность воздействия. Например, слишком сильные и длительно воздействующие физическая или психоэмоциональная нагрузки могут стать нефизиологичными для организма, в то время как к достаточно низким дозам веществ, загрязняющих среду обитания, организм относительно хорошо адаптируется.

Все эти разнообразные нагрузочные факторы, в той или иной степени воздействуя на иммунную систему, не могут не изменять иммунологические параметры. Рассмотрим на нескольких примерах возможные диапазоны изменения иммунологических показателей под влиянием некоторых нагрузок.

Обильный прием пищи (пример 7) приводил к значительным изменениям иммунологических параметров, иногда двукратным. Анализ ряда подобных примеров показал, что сила этих изменений зависит от и от особенностей индивида, и от рациона питания.

Пример 4	Дни месяца	L	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Мужчина 39 лет. Клинически здоров	1	5,0	4	8	2	54	34	74	11	15	50	24	20	70	4,0	6
	5	4,6	4	6	1	65	24	70	9	21	42	28	18	50	6,2	8
	10	4,5	5	9	0	68	18	58	6	38	51	7	19	63	4,5	6
	15	5,9	2	9	0	56	33	49	9	42	31	18	21	60	3,9	7
	20	4,0	3	10	0	57	30	50	5	45	34	16	18	75	4,2	9
	25	4,3	3	6	1	56	34	61	6	33	39	22	20	73	4,7	8

Пример 5	Время суток	L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Мужчина 30 лет. Клинически здоров	9ч.	3,8	0	1	7	2	53	37	70	10	20	56	14	10	40	7,0
	12ч.	5,0	0	2	7	1	50	40	72	5	23	64	8	10	64	7,5
	15ч.	6,5	0	2	6	1	47	44	74	9	17	66	8	11	69	5,9
	18ч.	6,2	0	2	7	2	54	35	62	13	25	55	7	16	48	5,0
	21ч.	7,0	0	1	5	3	55	36	67	11	22	58	9	10	51	6,8

Пример 6	Время суток	L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	Б	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Женщина 26 лет. 1-й день менструально-овариального цикла	9ч	6,7	0	2	4	0	62	32	48	7	45	30	18	8	48	2,9
	12ч.	8,0	0	1	7	1	62	29	40	4	56	29	11	8	41	2,4
	15ч.	8,5	0	3	5	1	61	30	45	3	52	24	21	9	59	4,1
	18ч.	7,0	0	3	7	0	56	34	62	6	32	38	24	12	72	4,0

18-й день	21ч.	6,2	0	4	7	1	62	26	44	4	52	30	14	10	69	2,6
	9ч.	5,2	0	3	5	2	61	29	66	14	20	57	9	14	52	5,0
	12ч.	5,3	0	2	5	2	56	35	62	8	30	55	7	8	62	4,1
	15ч.	5,8	0	1	8	3	51	37	49	7	44	45	4	10	68	5,2
	18ч.	7,2	0	1	9	3	53	34	59	6	35	55	4	12	73	3,9
	21ч.	8,2	0	1	6	2	61	30	70	9	21	59	11	12	65	4,0

Пример 7			L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
	Прием пищи:																
	До		5,6	0	4	5	2	61	28	77	10	13	54	23	22	60	3,8
Женщина	После		7,9	0	7	5	1	62	25	68	6	26	48	21	25	55	3,6
26 лет	через 10 мин																

Пример 8			L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Женщина 21 г.																	
Клинически	Количество приседаний																
здоровая	0		7,4	0	3	7	1	54	35	58	5	37	44	14	18	76	4,2
	50		6,5	0	4	6	2	56	32	52	9	39	42	10	12	72	3,4
	100		7,0	0	3	10	2	55	30	51	7	42	43	8	11	68	3,2

Пример 9			L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
	Количество приседаний																
Мужчина 36 лет	0		6,3	0	2	8	1	62	27	56	9	35	42	14	15	66	4,5
	100		4,8	0	2	9	1	64	26	64	7	29	45	19	20	57	3,4
	200		6,2	0	2	7	1	64	24	59	8	33	47	12	17	63	3,8

Пример 10		Нагрузка	L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Студент	До экзамена		3,6	0	5	7	1	56	31	62	8	30	51	11	21	72	4,1
20 лет.	После экзамена		4,9	0	6	7	1	51	35	67	15	18	39	28	30	56	2,6

Пример 11			L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Рабочий 42 года	До начала		4,3	0	2	6	1	69	22	70	9	21	54	16	32	62	3,3
	После		8,6	0	3	9	1	62	25	84	10	6	63	21	26	82	2,8
	окончания																
	рабочей смены																

В результате физических упражнений (примеры 8, 9) и эмоциональной нагрузки (пример 10) значения иммунологических параметров также в той или иной степени изменяются. Работа в тяжелых вредных условиях химического производства влекла за собой резкие, порой 2-3-кратные изменения ряда показателей у рабочего (пример 11); впрочем, эти изменения явились результатом суммарного действия не только физической и психоэмоциональной нагрузки, но и циркадного ритма.

Мы привели изменения иммунологических показателей под действием небольших, кратковременных и, как правило, повседневных нагрузок и увидели, что эти изменения могут быть весьма существенными. Сильные нагрузки, приводящие к стрессу, дают обычно значительно более сильные изменения показателей (Крыжановский, 1985; Landmann et al., 1984). Все эти изменения индивидуальны, их характер зависит от множества факторов, в том числе от генетических особенностей человека, поэтому предсказать их интенсивность у конкретного индивида очень сложно.

Особо следует обсудить вопрос о влиянии на сдвиги иммунограммы периферической крови таких длительно действующих и часто неизбежных факторов, как климатогеографические условия и экологическая обстановка. Сочетание этих факторов, безусловно, действует на иммунологические показатели людей, живущих в разных регионах страны, сдвигая их в ту или иную сторо-

ну (Лозовой, Шергин, 1981; Козаченко и др., 1988). Обычно эти изменения в количественном выражении индивидуальны и колеблются у индивидов от сильных сдвигов до полного их отсутствия, хотя в сумме они могут иметь определенную общую тенденцию. По-видимому, в основе подобных изменений, какими бы по величине и направлению они ни были, так же, как и в основе изменений показателей при любом другом виде нагрузки, лежит приспособительная реакция организма в ответ на воздействия внешних факторов. Поэтому в применении в клинике оценивать эти изменения у индивидов будет правильно не в свете общей тенденции их изменений, а с учетом всего диапазона возможных индивидуальных значений показателей. При анализе индивидуальных иммунограмм эти изменения полезно иметь в виду, однако их нужно правильно оценивать, основываясь на больших адаптационных возможностях организма.

Примером этому может служить анализ содержания лейкоцитов в крови здоровых людей. Если несколько десятилетий назад содержание лейкоцитов в периферической крови здоровых жителей промышленных городов редко выходило за пределы $5 - 8 \times 10^9/\text{л}$ (Шиллинг, 1931), то сейчас, с изменением экологической обстановки, колебания данного показателя в пределах $3 - 9 \times 10^9/\text{л}$ удивления уже не вызывают. Эти изменения следует помнить при анализе иммунограммы у индивидов, но из этого отнюдь не следует вывод о дефектности иммунной системы организма у здоровых жителей современных городов. Другой пример: у здоровых жителей некоторых регионов страны обнаружено изменение средних значений некоторых иммунологических показателей, в частности снижение количества Т-лимфоцитов. Неправильно было бы думать, что в связи с этим у них имеется дефект Т-системы иммунитета и им требуется иммунокоррекция. Если исходить из системных представлений о свойствах иммунной системы, то становится ясно, что в процессе адаптации системы к соответствующим условиям у ряда людей (не у всех, но, возможно, у большего числа, чем среди живущих в других климатогеографических и экологических условиях) оказался необходимым сдвиг тех или иных показателей (например, снижение количества Т-клеток) в интересах целостной иммунной системы, с целью поддержания ее оптимального функционирования.

3.3. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

Значения иммунологических показателей у здоровых людей неодинаковы. Они характеризуются индивидуальностью значений, возрастными изменениями и колебаниями под влиянием биологических ритмов и нагрузочных факторов. Одни показатели подвержены более сильным изменениям, другие менее сильным. Подобной изменчивостью характеризуются и иммунологические параметры больных. Значит ли это, что попытки соотнести это колеблющееся многообразие индивидуальных норм с истинным состоянием человека при трактовке конкретной иммунограммы бесполезны? По-видимому, это не так. Изменчивость биологических показателей - это объективный факт, который нельзя отбросить, но она не будет мешать оценке результатов, если придерживаться трех основных принципов:

- 1) при взятии анализа устранять возможность тех колебаний, которых можно избежать;
- 2) при оценке результатов помнить о возможных причинах и величине всех остальных колебаний;
- 3) помня, что мы имеем дело со сложной биологической системой, при оценке данных следует простым, детализированным показателям предпочитать системные показатели, включающие результат взаимодействия нескольких компонентов.

Зная, что иммунологические показатели довольно сильно изменяются под действием циркадных ритмов, приемов пищи и физической нагрузки, можно для практики рекомендовать забирать у пациента кровь на анализ в определенных стандартных условиях: в одно и то же время суток - лучше утром, натощак, до существенной физической нагрузки. По сути, из всех этих условий в реальной клинике используется обычно только первое. Основное количество других названных выше факторов стандартизации не поддается вообще.

Для правильной оценки иммунограммы пациента необходимо знать, какой является иммунограмма у данного человека в норме. Как уже указывалось, вследствие больших колебаний параметров знания лишь среднegrupповых значений показателей здоровых людей соответствующего возраста для этой цели недостаточно. Использование возможных разбросов параметров и их вероятной встречаемости среди группы здоровых людей является более информативным, однако большой диапазон этих разбросов существенно ограничивает пользу от сравнения значений у данного пациента. Поэтому

фактически без анализа клинической картины не представляется возможным дать заключение о норме или патологии по иммунограмме конкретного человека.

Если учесть индивидуальность иммунограммы, становится ясным, что единственной возможностью получения максимального эффекта от иммунограммы как таковой, является наличие у пациента паспорта его индивидуальной иммунологической нормы. Такая "норма", определяемая у каждого человека в процессе повторного обследования при диспансеризации, и составит довольно широкий спектр значений, которые могут принимать показатели иммунограммы у данного человека, но он будет существенно более узким, нежели в общей группе здоровых доноров.

Пока клиницисты не располагают данными о паспорте здоровья каждого человека, существенным подспорьем в их работе могут служить результаты массовых обследований здоровых жителей конкретных регионов, городов или крупных предприятий. Например, обследование работников крупных промышленных предприятий городов Москвы и Караганды показало, что среднегрупповое содержание лейкоцитов в крови у здоровых лиц составило там в среднем $5,8 \pm 1,3 \times 10^9/\text{л}$ и $3,9 \pm 1,6 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Учитывая эти данные, врач, работающий в г.Караганде, у пациента, имеющего в крови $7,8 \times 10^9/\text{л}$ лейкоцитов, может с большой уверенностью предположить лейкоцитоз, нежели клиницист, работающий в г. Москве /Козаченко Н.В. и соавт., 1988/.

Часть II

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИММУНОГРАММЫ В КЛИНИКЕ

ВВЕДЕНИЕ

Прежде чем рассмотреть проблемы интерпретации иммунограммы, ответим на вопрос, который часто задают врачи: сколько показателей должно быть в иммунограмме для получения высокого эффекта от ее использования? Это вопрос отнюдь не праздный, ибо на сегодняшнем уровне методологии иммунограмма может включать сотни самых разнообразных показателей.

Значимость анализа клеток крови для клиники была обоснована в начале нашего века в трудах А.А. Максимова, П. Эрлиха, И.И. Мечникова. И уже в первые два десятилетия разными учеными было предложено большое количество методов и их модификаций для определения различных показателей клеток крови. Наиболее значительным было предложение Арнета (1928) просчитывать количество разных типов лимфоцитов, нейтрофилов и других лейкоцитов по форме и величине ядра (по сути - оценивать "сдвиг ядерной формулы влево"). К концу 20-х годов анализ крови включал более 80 показателей (Шиллинг, 1931). Многие ученые настаивали на клинической ценности этого полного для того времени анализа и даже предлагали включить в него добавочные тесты. Однако столь обширный анализ крови так и не распространился в клинической практике, причем не только из-за технической сложности его осуществления, но и из-за избытка информации, который резко усложнял трактовку результатов.

К началу 30-х годов В. Шиллинг и его ученики максимально сократили анализ крови за счет выделения в нем 12 наиболее информативных показателей, методически упростив их определение. Именно благодаря этому анализ клеток крови начал быстро входить в клиническую практику, и в настоящее время он является обязательным при обследовании человека. Вместе с тем В. Шиллинг подчеркивал, что во многих случаях даже эти 12 показателей не являются необходимыми, а вполне достаточно использовать лишь часть из них. Действительно, сейчас в клинической практике часто используют так называемую "тройку" - показатели СОЭ, содержания лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина.

При дополнении анализа крови данными о субпопуляциях лимфоцитов и их физиологической активности также встал вопрос о минимизации количества показателей, поскольку их могут быть сотни (ч. 1 гл. 2). Для практического использования мы отобрали наиболее информативные показатели количества и физиологической активности суб-

популяций основных иммунокомпетентных клеток (ИКК), в основе определения которых лежат наиболее технически простые и дешевые методы. Однако совершенно ясно, что эти показатели различаются по степени информативности, причем не только в целом, но и в разных конкретных случаях клинической практики. Так, из выбранных показателей относительное содержание в крови Т-, В-лимфоцитов и нулевых клеток является наиболее важным и необходимым дополнением к классическому анализу клеток крови. Оценка количества и соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, обладающих хелперной и супрессорной активностью, также довольно часто имеет большое значение. Реже существенную информацию в иммунограмме несет оценка фагоцитарной активности нейтрофилов. Определение уровней иммуноглобулинов разных классов информативно для решения весьма ограниченного круга клинических задач. В то же время индекс нагрузки (ИН) - соотношение показателей активности лимфоцитов и нейтрофилов в нагрузочных тестах розеткообразования - несет клиницисту важную информацию не в меньшем количестве случаев, нежели содержание Т-, В- и нулевых лимфоцитов и сдвиг ядерной формулы нейтрофилов влево. Поэтому ИН является одним из основных критериев иммунограммы.

Несмотря на то, что все показатели иммунограммы, предлагаемые в данной книге для широкого использования, обоснованы и надежно проверены, в настоящее время трудно ожидать, что данная иммунограмма останется в ближайшие годы полностью неизменной (за счет возможного нововведения или замены некоторых тестов). Реальность этого положения подтверждается тем, что некоторые показатели могут нести одинаковую информацию, другие являются информативными только в случаях ясной клинической картины, а все это снижает прогностическую и диагностическую пользу данных показателей для клинициста. Обычно такие тесты из клинической практики автоматически исчезают. Подобное явление произошло с оценкой токсигенной зернистости нейтрофилов, которой еще в 30-40-е годы придавалось большое значение (Фрейнфельд, 1947). Этот показатель, будучи весьма информативным, в настоящее время продолжает использоваться в специализированных клиниках, в то время как в широкой клинической практике он почти не применяется. Причина этого в том, что токсигенная зернистость обнаруживается лишь при тяжело текущих воспалительных процессах, которые сейчас редки.

Нельзя исключить, что тот или иной показатель, добавленный к анализу крови, в процессе широкого клинического использования не повторит участи оценки токсигенной зернистости нейтрофилов и других подобных тестов, ранее использовавшихся в практике анализа крови, таких, как толстая капля и др.

В иммунограмму, обсуждаемую в данной книге, вошли далеко не все известные к сегодняшнему дню важнейшие субпопуляции ИКК и показатели их физиологической активности. К их числу относятся естественные киллеры, регуляторные субпопуляции В-лимфоцитов и макрофагов и др. (ч. I). В теоретических исследованиях, проведенных с группами больных, показана информативность их оценки для клиники. Однако сейчас нам представляется маловероятным, что оценка этих субпопуляций ИКК войдет в иммунограмму для широкого практического использования, поскольку клиническая информативность этих показателей едва ли будет достаточно широкой, чтобы перекрыть информацию, получаемую при анализе отобранных показателей, и в то же время добавление их, с одной стороны, перегрузит иммунограмму информацией и усложнит клиницисту оперирование ее данными, с другой - усложнит технику лабораторного анализа. Иное дело - узкопрофильные специализированные клиники, которые по соответствующим показаниям уже сейчас должны определять все эти показатели и, самое главное, уметь их анализировать.

Таким образом, при внедрении иммунограммы в широкую клинику и при анализе ее врачом необходимо стремиться к ограничению объема используемых показателей при максимальной четкости и ясности их интерпретации.

Принципиально иное решение имеет этот вопрос в случае компьютеризации лабораторного анализа, что с внедрением в медицинскую практику персональных компьютеров становится все более актуальным. Компьютерная техника может анализировать одновременно сотни показателей, выдавая в результате краткое заключение. В этом случае увеличение количества показателей будет приводить к более точному заключению. Здесь важно лишь четко и корректно соста-

вить алгоритм анализа, что, конечно, требует на первом этапе большой кропотливой работы врача-лаборанта и врача-клинициста на огромном клиническом материале. Однако в медицинской практике нельзя исключить наличия нехарактерных, нетипичных случаев течения заболеваний, которые в большом количестве поставляет природа в виде огромного разнообразия возможностей живого организма. Поэтому, вероятно, наибольших успехов в развитии этого направления можно будет ожидать не в случае выдачи компьютером готового заключения и рекомендаций, а в результате диалога врача с компьютером, который позволит совместить интуицию врача с огромной памятью и запрограммированным опытом в машине.

4.0. Глава 4

ОСНОВНЫЕ ПРАВИЛА ИНТЕРПРЕТАЦИИ ИММУНОГРАММЫ

Все основные принципы анализа иммунограммы были определены на основании большого практического опыта использования анализа крови в широкой клинической практике врачей клиник и поликлиник всего мира начиная с 20-х годов нашего века. Они описаны в многочисленных монографиях (Шиллинг, 1931; Коган, Бобров, 1949; Фрейфельд, 1947; Яновский, 1957) и распространяются как на традиционный анализ крови, так и на современный, расширенный (иммунограмму). Однако в учебных пособиях и монографиях последних лет эти основные и обязательные правила подробно не описываются. Именно следствием этого, на наш взгляд, является, с одной стороны, частое использование анализа крови там, где он не может принести существенной помощи клиницисту, с другой - часто неправильная, некорректная трактовка анализа крови. Придавая особую важность преодолению этих недостатков, (столь частых в современной клинической практике и особенно опасных при их перенесении на иммунограмму при ее внедрении в клинику), мы подробно описываем и обобщаем основные правила использования иммунограммы клиницистом.

Правило 1. Комплексный анализ иммунограммы более информативен, чем оценка каждого показателя в отдельности.

Не вызывает сомнений, что в симптоматическом отношении все составные части иммунограммы могут рассматриваться отдельно. Особенно это касается основных групп показателей, таких, как формула гранулоцитов, формула субпопуляций лимфоцитов, тестов, определяющих физиологическую активность клеток, нагрузочных тестов и др. Однако в основу диагностики и прогнозирования следует везде ставить совокупность изменения всех показателей иммунограммы как принципиально более информативную.

В гл. 1 многократно акцентировалось внимание на том, что один и тот же конечный результат иммунной реакции в однотипных условиях может достигаться разными количественными сочетаниями всех компонентов иммунной системы. Поэтому при одинаковой реакции всей системы в ответ на чужеродное мы зачастую сталкиваемся с существенной вариацией изменений отдельных иммунологических показателей. Вследствие этого комплексный анализ всех компонентов иммунограммы более информативен. Только общий обзор сдвигов всех показателей иммунограммы может выявить общий характер изменений в иммунной системе.

В качестве примеров разберем два случая **острой пневмонии** в начальной фазе процесса, на вторые сутки после начала заболевания (**примеры 12, 13**). Клинически и рентгенологически у обоих больных было установлено наличие очагов воспаления в нижних долях правого легкого. Пример 12 представляет характерные для данного этапа воспаления сдвиги в формуле лейкоцитов - лейкоцитоз (хотя и небольшой), наличие нейтрофильного сдвига влево при высоком проценте нейтрофилов, отсутствие эозинофилов, снижение количества лимфоцитов. Однако если этот же фрагмент иммунограммы проанализировать во втором случае того же заболевания (пример 13), то мы не увидим в нем существенных сдвигов. Наконец, если мы проанализируем иммунограмму во всей совокупности ее показателей, то выявим ряд признаков, характеризующих начавшийся воспалительный процесс, в обоих случаях. К ним относятся снижение количества Т-лимфоцитов, увеличение содержания нулевых клеток и существенно сниженный индекс нагрузки.

Пример	Л	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Те	Фа	Фз	ИН
12															
Мужчина 39 лет	8,2	0	0	4	<u>9*</u>	70	17	<u>45</u>	5	<u>50</u>	32	13	20	37	<u>1,4</u>
13															
Мужчина 62 лет	4,2	0	2	6	2	65	25	<u>43</u>	10	<u>47</u>	42	1	29	30	<u>1,6</u>

*Здесь и далее подчеркнуты измененные значений показателей.

Таким образом, отдельные характерные сдвиги в иммунограмме у ряда однотипных больных могут проявляться слабо или вовсе не проявляться. Поэтому анализ всей совокупности показателей иммунограммы может помочь клиницисту существенно в большем количестве случаев и с большей надежностью, нежели фрагментарный анализ отдельных ее параметров.

Правило 2. Полноценный анализ иммунограммы можно проводить лишь в комплексе с оценкой клинической картины у данного пациента.

В большей части случаев анализ иммунограммы, оторванный от клинической картины, теряет всякий смысл (конечно, тогда, когда мы не имеем дела с грубыми нарушениями, поломками тех или иных компонентов или звеньев иммунной системы).

При грубых нарушениях в иммунной системе иммунограмма уже сама по себе имеет диагностическую значимость. Так, резкий лейкоцитоз, определяемый увеличением количества лимфоцитов за счет В-клеток (**пример 14**), дает основание предположить у пациента **хронический В-лейкоз**.

Наличие лейкопении, обусловленной лимфопенией за счет уменьшения количества Т-хелперов (**пример 15**), может с большой достоверностью указывать на **синдром приобретенного иммунодефицита** у данного пациента.

Однако даже при указанных заболеваниях непосредственно по изолированной иммунограмме ясные выводы возможны лишь в небольшой части случаев, там, где сдвиги в иммунограмме выражены резко, что обычно имеется лишь при далеко зашедшем патологическом процессе, когда, впрочем, клиницист уже по клинике течения заболева-

ния достаточно уверенно ставит тот или иной диагноз, а иммунограмма лишь подтверждает его.

Пример		L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх
Тс	14 Женщина 28 лет	<u>82,5</u>	0	1	1	0	12	<u>86</u>	<u>10</u>	<u>78</u>	12	-
	15 Мужчина 25 лет	<u>3,0</u>	1	6	11	17	50	<u>15</u>	<u>30</u>	29	41	2

28
(Gupta, 1986)

При подавляющем большинстве заболеваний делать какие-либо диагностические предположения по одной лишь иммунограмме без внимательного анализа клинической картины нельзя, поскольку это может принести пациенту вред, направив врача на неверный путь клинического анализа. Дело в том, что одни и те же сдвиги показателей иммунограммы могут проявляться при принципиально различных патологиях и на разных фазах процесса и в зависимости от этого их интерпретация будет неоднозначной. Один и тот же сдвиг любого показателя в зависимости от фазы течения процесса, его типа и особенностей может рассматриваться и как благоприятный, и как неблагоприятный симптом.

В **примерах 16 и 17** иммунограммы предельно близки. В них можно отметить лишь снижение количества Т-лимфоцитов и за счет этого повышение числа нулевых клеток, а также снижение индекса нагрузки. Анализируя эти иммунограммы без клинической картины заболевания пациентов, мы можем заметить, что сумма имеющихся отклонений лишь с небольшой долей вероятности может соответствовать спокойному состоянию иммунной системы здорового человека.

Пример		L	Б	Э	М	П	С%	Л	Т	В	О	Тх	Те	Фа	Фз	ИН
СОЭ	16 Мужчина 45 лет	4,2	0	4	4	3	62	27	<u>46</u>	13	<u>41</u>	36	10	20	43	<u>1,8</u>
	17 Девушка 15 лет	5,4	0	2	3	2	65	28	<u>49</u>	12	<u>39</u>	42	7	23	50	1,7

11
10

Теперь проанализируем эти иммунограммы с учетом реальной клинической картины. Иммунограмма, представленная в **примере 16**, получена у мужчины 45 лет, который после лечения в клинике по поводу тяжелой **двусторонней пневмонии** был переведен на амбулаторное долечивание. В этом случае сдвиги иммунограммы указывают на благоприятное завершение процесса, хотя и неполное его окончание, тем не менее по клиническим симптомам процесс завершился. Другая иммунограмма, снятая у этого же пациента через 7 дней после приведенной, выявила отсутствие подобных сдвигов и полную нормализацию показателей, что указывало на полное окончание иммунной реакции и завершение процесса, вследствие чего он был выписан на работу.

В **примере 17** представлена иммунограмма девушки 15 лет, проходившей диспансеризацию в районной поликлинике при переводе ее во взрослую поликлинику из детской. Первичное клиническое диспансерное обследование не выявило у нее существенных отклонений. В анамнезе указаний на наличие хронических заболеваний не было. На основании сдвигов иммунограммы у пациентки предположительно отмечено начало вялого текущего воспалительного процесса (снижение количества Т-лимфоцитов и низкий ИН). Повторное обследование гинекологом выявило слабую гиперемию и припухлость малых половых губ, небольшие гнойные выделения. При обследовании в кожно-венерологическом диспансере поставлен диагноз "**гонорея**" и начата специфическая терапия.

Таким образом, в первом случае, учитывая клинику, небольшие сдвиги отдельных показателей иммунограммы трактовали как благоприятный признак заканчивающегося процесса - стадии реконвалесценции (в связи с чем больному был продлен больничный лист). Во втором случае с учетом анамнеза и отсутствия у пациентки ремиссии хронического процесса аналогичные сдвиги показателей иммунограммы трактовали как неблагоприятные,стораживающие на имеющийся воспалительный процесс, что подтвердилось при подробном клиническом и лабораторном обследовании.

Одной из важнейших задач анализа иммунограмм является наблюдение за ходом патологического процесса с целью оптимизации прогнозирования его течения и обоснования фармакологической коррекции. Анализ иммунограммы без постоянного сопоставления ее с динамичной клинической картины в этих случаях теряет свой основной смысл.

Все сказанное выше подтверждает основной принцип анализа лабораторных данных, состоящий в том, что трактовка этих данных должна проводиться совместно врачом-лаборантом и врачом, лечащим данного пациента.

До недавнего времени этот принцип описывался как основной во всех гематологических монографиях (Кассирский, Алексеев, 1948; Руководство по клиническим лабораторным исследованиям, 1960). Однако уже достаточно длительное время в практическом здравоохранении нашей страны он фактически не используется. Мы уверены, что перестройка здравоохранения в СССР будет иметь больше шансов к успеху, если начнется с повышения качества использования клиницистами самых простых, начиная с традиционных, лабораторных методов исследования. В первую очередь это относится к указанному принципу интерпретации современного анализа крови - иммунограммы. Если данный вопрос не будет решен, внедрение самых сложных и новых методов лабораторного анализа не даст здравоохранению должного эффекта. В основе использования сложных автоматизированных технологий лежит еще более высокий уровень культуры работы врача. Самые совершенные лабораторные тесты, любые программы для компьютеров станут мертвым грузом, если клиническая общественность не готова к их использованию. Опыт внедрения сложных технологий в развивающихся странах на фоне низкой культуры здравоохранения продемонстрировал пагубность такого подхода. Внедрение сложных методов диагностики и прогнозирования возможно лишь при подготовленности клинических работников, в том числе в плане глубокого понимания обязательности при использовании лабораторных показателей творческого подхода врача к каждому индивидуальному случаю заболевания пациента.

Правило 3. Рельную информацию в иммунограмме несут только сильные сдвиги показателей; слабые сдвиги лишь позволяют повысить уверенность а правильности сделанного заключения.

Вначале определим, какие изменения показателя можно считать сильными. Это зависит от уровня показателя: чем значение показателя ниже, тем сильнее должна быть интенсивность его изменения. Так, у здорового человека выявляется в среднем 2% эозинофилов. Реально на повышение этого показателя будут указывать значения, большие 5%, а на снижение - меньшие 1%, т.е. отклоняющиеся от средних значений более чем в 2 раза. С другой стороны, если со-

держание Т-лимфоцитов в норме в среднем составляет 70%, то обнаружение у пациента 50% этих клеток уже заставляет предполагать у него снижение уровня Т-лимфоцитов.

Причины, лежащие в основе реальной информативности лишь сильных изменений показателей, достаточно полно описаны в I части книги (гл. 2, 3).

Во-первых, это сильная лабильность уровней показателей у индивидов, связанная с биологическими ритмами и физиологическими нагрузками на организм и зависящая от метаболических особенностей организма каждого отдельного человека, которая является необходимым свойством любого живого организма. Попытки преодоления широких разбросов показателей, возникающих за счет лабильности, путем взятия крови для анализа в одинаковых условиях (натощак, до физических и эмоциональных нагрузок, т.е. утром, сразу же при пробуждении после сна) по объективным причинам воплотиться в широкую практику не смогли (исключение составляют стационары). К тому же подобное правило взятия крови снижает только те разбросы, которые связаны с циркадным ритмом и физиологической нагрузкой, но не влияет на колебания, определяе-

мые биоритмами другой периодичности, индивидуальными особенностями человека и т.д. Признанием этого факта явилась замена средних значений показателей на широкие интервалы их значений в норме на бланках анализа крови в 60-е годы.

Во-вторых, обычные рутинные методы, применяемые в клинике для получения показателей иммунограммы, обычно несут ошибку не менее 10-15 %. Тесты, вводимые в иммунограмму на современном этапе, основываются не на относительно жестком морфологическом разделении клеток (как в традиционном анализе крови), а на иммунологических реакциях, в которых температура, качество химических реактивов и другие факторы существенно влияют на конечные результаты. Из-за этого не всегда удастся добиться полной стабилизации результатов анализа. Это еще раз подтверждает важность совместной интерпретации иммунограммы врачом-клиницистом и врачом-лаборантом, при которой последний может внести в иммунограмму определенную коррекцию (например, обратить внимание на то, что "в лаборатории в последнюю неделю шли более низкие уровни фагоцитоза в связи с новой партией реактивов", или на другие факты).

Исходя из указанных причин, можно заключить, что наиболее эффективный подход к увеличению информативности не столь сильных сдвигов показателей иммунограммы должен состоять в получении средних значений показателей для каждого конкретного человека на основании ряда повторных диспансерных обследований и составлении на основании этого "пас-порта здоровья". Эта работа имеет принципиально важное значение для повышения информативности иммунограммы в случае заболевания данного индивида.

Итак, если у человека отсутствует его индивидуальная норма (паспорт здоровья), то при интерпретации иммунограммы следует опираться лишь на сильные сдвиги значений показателей относительно общепринятой нормы. При этом чем сдвиг параметра сильнее, тем с большей уверенностью его можно учитывать. Однако даже слабые тенденции изменения показателей помогают опытному специалисту повысить уверенность в правильности общего заключения, сделанного на основе анализа комплекса показателей.

Рассмотрим **пример №18 (случай заболевания трахеобронхитом** в стадии развернутой картины течения процесса). В данной иммунограмме четкими сдвигами, на которые можно опереться, являются снижение количества Т-лимфоцитов, повышение уровня нулевых клеток и снижение индекса нагрузки. Эти сдвиги указывают на наличие текущего воспалительного процесса. Вместе с тем не столь низкое содержание лейкоцитов, эозинофилов и моноцитов (у здоровых людей встречаются и существенно более низкие значения этих показателей) не противоречит наличию воспалительного процесса во второй фазе его развития и, по-видимому, может указывать на небольшую интенсивность воспалительной реакции. Таким образом, учет суммы слабых сдвигов не только дает возможность убедиться в правильности трактовки иммунограммы на основе имеющихся сильных сдвигов, но и позволяет внести определенные нюансы в трактовку иммунограммы.

Пример 18	L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	ИН	СОЭ
Женщина 22 лет	6,1	0	3	6	3	56	32	<u>50</u>	7	<u>43</u>	33	10	<u>1,9</u>	10

Правило 4. Анализ иммунограммы в динамике всегда более информативен как в диагностическом, так и в прогностическом отношении, нежели однократно полученная иммунограмм.

Существенные различия показателей иммунограммы у индивидов (правило 3) не позволяют зачастую увидеть даже резкие изменения показателей у пациентов при отсутствии у них индивидуальной нормы. Здесь приходит на помощь оценка иммунограммы в динамике.

Польза, получаемая от определения динамики изменения иммунограммы, хорошо видна из примеров 19 и 20, в которых представлены иммунограммы у двух человек в фазе клинического здоровья и на фоне ОРЗ.

Значения всех показателей иммунограммы как при заболевании, так и в период здоровья соответствуют обычным значениям нормы для людей среднего возраста. Однако у одного пациента (пример 19) показатели иммунограммы при заболевании ОРЗ резко отличались от показателей периода клинического здоровья, что свидетельствует о существенном реагировании иммунной системы на внедрение в организм чужеродного. У другого пациента (пример 20) процесс, по-видимому, не столь интенсивен и выявить сдвиги большинства показателей даже по отношению к его индивидуальной норме не удалось. Таким образом, даже без наличия индивидуальной усредненной нормы получение нескольких иммунограмм даст существенно большие возможности в оценке реальных сдвигов иммунных показателей и, следовательно, повышает клиническую значимость иммунограммы.

Пример	L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
19																
Мужчина 36 лет																
Клинически здоров	3,1	0	1	3	2	62	32	79	8	13	60	19	21	40	4,1	8
ОРЗ	<u>4,9</u>	0	3	7	1	60	29	<u>58</u>	5	37	44	6	30	30	<u>2,2</u>	11
20																
Мужчина 42 лет.																
Клинически здоров	7,3	0	4	5	3	59	29	60	22	18	55	5	15	39	3,1	-
ОРЗ	8,0	0	1	6	4	60	29	56	20	24	56	0	25	40	2,6	-

Не вызывает сомнений, что анализ иммунограммы в динамике заболевания кардинально увеличивает информативность в плане прогнозирования и контроля течения процесса. Все приведенные здесь и далее примеры указывают на это. Зная основные законы динамики изменения иммунологических показателей при воспалительном процессе, можно, имея фактически только иммунограмму, полученную в динамике, эффективно следить за развитием процесса, конечно, в сопоставлении с клинической картиной.

Правило 5. В подавляющем большинстве случаев анализ иммунограммы дает возможность делать ориентировочные, а не безусловные выводы диагностического и прогностического характера

Конечно, если мы имеем в иммунограмме резко выраженные сдвиги, характерные для нарушения того или иного компонента иммунной системы, мы можем более точно поставить диагноз. Примером этому могут служить иммунограммы, характерные для хронического лимфолейкоза (пример 14) или синдрома приобретенного иммунодефицита (пример 15). Однако, даже если для заболевания характерны столь выраженные нарушения иммунных компонентов, в большинстве случаев там, где необходима диагностика, мы сталкиваемся с начальной фазой процесса, при которой сдвиги выявляются не в столь резкой форме. В последних случаях в заключении может выдвигаться предположение того или другого диагноза, и лишь дальнейшие клинический и лабораторный анализы могут подтвердить или опровергнуть данное предположение. Проиллюстрируем это положение двумя примерами.

Пример	L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	ИН
21													
Мужчина 26 лет	4,2	-	-	-	-	76	17	60	11	29	<u>28</u>	<u>32</u>	<u>1,1</u>
22													
Мужчина 23 лет	3,8	0	2	0	2	78	18	51	4	45	<u>25</u>	<u>26</u>	<u>1,1</u>

У мужчины 26 лет (пример 21) в иммунограмме отмечалось снижение содержания Т-хелперов при увеличении количества Т-супрессоров на фоне невысокого содержания лейкоцитов за счет пониженного уровня лимфоцитов. Однако и у здоровых людей подобные сдвиги лимфоцитов и лейкоцитов встречаются довольно часто. Вместе с тем резкое снижение ИН заставило предположить наличие у пациента активного иммунологического процесса, а инвертированное соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров не исключает процесса, связанного с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или туберкулезной инфекцией. В данном случае наличие у пациента (член рок-ансамбля, выезжавший за границу) в анамнезе свободных половых связей, а также жалобы на резкую потерю в весе за последние месяцы, потливость по ночам, субфебрильную температуру, постоянную в течение суток, и наличие у него лимфоаденопатии верхней половины тела склонило в сторону предположения об инфицированности пациента **ВИЧ и начальных проявлениях пара-СПИД**. Действительно, серодиагностика показала инфицированность данного пациента ВИЧ.

В нашей коллекции иммунограмм имеется также случай (пример 22), по значениям параметров иммунограммы близкий к примеру 21. Предположение о наличии у данного пациента ВИЧ не подтвердилось. Однако у него были обнаружены **положительные туберкулиновые пробы**. После специфического лечения в туберкулезном диспансере исчезли клинические симптомы патологии, а иммунограмма нормализовалась.

Правило 6. В заключении, составляемом на основании анализа иммунограммы, ведущим является наличие ярко выраженных клинических симптомов

Как мы уже указывали, при однотипном течении одного и того же заболевания у разных пациентов могут выявляться различные сдвиги показателей иммунограммы, которые, однако, в своей совокупности однозначно характеризуют данную патологию и этапы ее развития. Поэтому отсутствие характерного сдвига какого-либо параметра не может менять общее заключение о процессе, тем более при наличии четких клинических симптомов.

Зачастую при трактовке иммунограмм мы встречаемся с еще более сложной ситуацией. У пациента могут выявляться определенные четкие клинические симптомы, свидетельствующие о наличии тяжелого процесса или даже неспособности организма справиться с заболеванием, при отсутствии в иммунограмме каких-либо сдвигов, соответствующих этим процессам. В этом случае, конечно, определяющей будет клиническая картина заболевания. **Отсутствие сдвигов иммунограммы при наличии клинической картины воспалительного процесса должно трактоваться как атипичность реакции иммунной системы и является отягощающим признаком течения процесса**. В данном случае характерен пример трактовки классического анализа крови (Тареев, 1956). У больных людей, чаще пожилого возраста, при развитии тяжелой пневмонии может наблюдаться отсутствие лейкоцитоза и сдвига ядерной формулы нейтрофилов влево. Это рассматривается клиницистами как тяжелый, неблагоприятный симптом течения заболевания.

Рассмотрим пример несоответствия иммунограммы клиническому течению заболевания. Больная 53 лет (пример 23) в течение последних 11 лет страдала **хронической бронхопневмонией, 10 лет - тяжело текущим хроническим гастритом**.

Пример 23	Л	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Женщина 53 лет	5,6	0	1	2	72	20	66	25	9	25	52	14	38	20	3,1

Больная лежала в клинике в течение 30 дней по поводу воспаления придатков, где получила массивную антибиотикотерапию. Выписана для амбулаторного долечи-

вания. В период определения иммунограммы у пациентки отмечалась субфебрильная температура, влажный кашель. Рентгенологически - затемнения в области верхушек правого и левого легкого. В этих областях слабое притупление при перкуссии. Прослушивались слабые хрипы. Однако в иммунограмме при этом каких-либо существенных сдвигов выявлено не было, т.е. в целом была получена иммунограмма, характерная для здорового человека. В данном случае можно определенно говорить о сниженной реакции иммунной системы на идущий патологический процесс в легких. Таким образом, отсутствие сдвигов в иммунограмме в данном случае - это отрицательный симптом, указывающий на сниженную сопротивляемость организма. Дальнейшее тяжелое развитие процесса подтвердило правильность такого заключения.

Правило 7. Для диагностической и прогностической оценки иммунограммы важнейшее значение имеют индивидуальные показатели нормы данного пациента.

Важно помнить, что нередко у здоровых людей гомеостаз иммунной системы формируется на фоне имеющихся дефектов отдельных ее компонентов за счет компенсации недостающего гиперфункционированием других компонентов. В таких случаях "норма" в условиях клинического здоровья человека может быть весьма далека от значений показателей, встречающихся у большинства здоровых людей.

В качестве примера приведем иммунограмму практически здорового мужчины 55 лет, в течение жизни в основном не страдавшего хроническими или рецидивирующими заболеваниями, не болевшего тяжелыми воспалительными заболеваниями, за исключением ряда обычных детских инфекций (пример 24). Этот человек имел агаммаглобулинемию по классу А, по-видимому, врожденную.

Пример 24	Л	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ	IgA	IgM	IgG	
Мужчина 55 лет																				
а	6,1	1	3	5	2	67	22	79	16	5	50	29	18	79	2,9	4	0	2,7	30,3	
б	5,8	0	5	5	1	68	21	81	11	8	60	21	20	81	4,1	5	0	1,9	39,0	
в	6,4	0	2	3	4	73	18	76	9	15	47	29	30	76	2,7	6	0	2,1	28,5	

Анализ его иммунограммы проводился трижды в течение двух лет с интервалом около года (а, б, в). В крови у данного мужчины на фоне полного отсутствия IgA отмечалось повышение концентрации IgG и уровня фагоцитарной активности нейтрофилов, но не адгезивной активности этих клеток. Все это сочеталось с нормальным значением ИН. Ясно, что в случае заболевания этого человека сдвиги иммунограммы необходимо отсчитывать от этой индивидуальной нормы, ибо только в этом случае они будут информативны.

С другой стороны, в условиях адаптации организма к экстремальным условиям (например, Крайнего Севера) в системе иммунитета, как, впрочем, и в других системах организма, происходит перестройка, сказывающаяся на характере иммунограммы, причем эта перестройка имеет существенные индивидуальные особенности. Не учитывать этот "нормальный" фон иммунограммы у индивидов данной категории в случае их заболевания - значит не только становиться во многих случаях беспомощным в трактовке иммунограммы, но зачастую делать неверные выводы из ее данных, что более опасно.

Учитывая все сказанное выше, необходимо для повышения информативности иммунограммы (а в конечном счете - повышения эффективности медицинской помощи населению) направить максимальные усилия на создание паспорта здоровья человека, снабженного показателями нормы иммунограммы. Эта задача входит в программу здравоохранения нашей страны на ближайшие годы.

Правило 8. Первостепенную практическую значимость в иммунограмме имеют соотношения разных популяций и субпопуляций ИКК, а не их абсолютные значения.

Абсолютные содержания в крови как суммы лейкоцитов, так и клеток отдельных популяций у здоровых людей колеблются существенно в большей степени, нежели самые разнообразные соотношения этих клеток, в том числе относительное содержание клеток разных популяций (формула клеток крови). Абсолютные значения всех ИКК подвержены сильнейшим (вплоть до 2-4-кратных) физиологическим колебаниям в зависимости от - время как относительное количество (%) этих клеток является более или менее стабильным и может существенно изменяться лишь в процессе иммунных реакций. Поэтому для прогностических и диагностических целей в большинстве случаев наиболее информативными являются именно относительные содержания клеток разных популяций и субпопуляций в крови, а также их соотношения. Многолетняя практика анализа крови подтвердила это положение.

Это правило впервые было выдвинуто В. Шиллингом в 30-е годы. Впоследствии многие гематологи-теоретики, например Даштаянц (1978), активно оспаривали его. В дальнейшем независимо от этой гематологической дискуссии некоторые иммунологи активно доказывали первостепенную важность абсолютных значений содержаний ИКК разных субпопуляций в крови по сравнению с соотношениями (в частности, %) этих клеток (Лебедев и др., 1977). Обоснованием этого служило предположение о том, что для организма важен не процент, скажем, лимфоцитов среди других клеток крови, а истинное их количество в реальном объеме крови.

Однако эти рассуждения крайне поверхностны. Кровь - это тот транзит, по которому клетки движутся от места своего образования к месту функционирования (ч. I, гл. 1). При небольшом ускорении ухода клеток из кровотока (например, к очагу воспаления) их количество в кровотоке может уменьшаться, а при торможении этого процесса - увеличиваться. То же самое может наблюдаться при изменении скорости выхода клеток из депо. Таким образом, абсолютное содержание количества клеток в крови лишь весьма приблизительно, косвенно свидетельствует о количестве клеток в депо, в очаге воспаления или во всем организме. Иное дело соотношение клеток. Сегодня четко доказано существование мощных механизмов межклеточной кооперации в регуляции образования и функционирования ИКК, которая отражается во взаимосвязях между различными клеточными показателями. Взаимосвязи между клетками и изменение их при реакции организма на чужеродное хорошо проявляются в соотношениях клеток. По-видимому, этим и объясняется установленный практиками факт большей стабильности и информативности в иммунограмме соотношений клеток в сравнении с их абсолютными значениями.

Конечно, из этого правила есть многочисленные исключения. В целом ряде случаев изменения абсолютного содержания клеток в крови являются более информативными, нежели их соотношения. Это те заболевания, при которых сдвиги в содержании лейкоцитов в крови бывают достаточно большие, например лейкозы разных типов или радиационные поражения.

Правило 9. Несоответствие сдвигов показателей иммунограммы клинической картине течения заболевания свидетельствует о тяжелом, неблагоприятном развитии процесса.

Чем более патогенно чужеродное и шире зона его внедрения, тем более массивным будет воспалительный процесс, следовательно, тем больше должны быть количество и глубина выраженности сдвигов иммунограммы. В случае соответствия величины сдвигов иммунограммы силе воспалительного процесса мы имеем дело с адекватной реакцией иммунной системы на чужеродное.

Однако при развитии патологического процесса сдвиги в иммунограмме могут быть как менее сильными, чем это соответствовало бы клинической картине заболевания, так и более сильными. Это свидетельствует соответственно о более слабой или сильной реакции иммунной системы на чужеродное в сравнении с той, которая необходима для его нейтрализации. Неадекватное идущему воспалительному процессу угнетение иммунной реакции (по сути - аллергия) может иметь место как в результате мимикрии чужеродного (блокирования им "индикаторов" своей чужеродности), так и вследствие истощения, токсического угнетения или сбоя в сторону блокады регулирующих механизмов иммунной системы. Неадекватное усиление иммунных реакций (аллергия) определяется срывом регуляции специфического иммунного клона клеток и его неконтролируемым усилением. Поэтому несоответствие изменений в иммунограмме клиниче-

ским признакам процесса - симптом неблагоприятный, указывающий на неадекватность работы иммунной системы, которая приводит к углублению патологического процесса.

Своевременное распознавание появления первых признаков такого несоответствия является одной из главнейших задач трактовки иммунограммы. Они указывают врачу на необходимость назначения больному соответствующих лечебных мероприятий.

Рассмотренное здесь несоответствие изменений в иммунограмме клинической картине заболевания не следует путать с отклонением показателей иммунограммы от стандартных значений "нормы", которые нередко могут встречаться у клинически здоровых людей и являются их индивидуальной нормой (пример 24). Такие отклонения указывают не на "неблагоприятное течение процесса", поскольку процесса нет, а на особенности иммунной системы, которые могут обуславливать повышенный риск срыва ее работы.

5.0 Глава 5

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОГРАММЫ

В этой главе разбираются основные принципиальные изменения каждого показателя иммунограммы при различных заболеваниях и в процессе развития воспалительной реакции в организме в самом общем, широком смысле. Для ясности восприятия мы остановимся на этих изменениях схематично, выбирая за основу резкие, утрированные случаи, хотя они не столь часто встречаются в реальной практике. Поняв суть этих изменений, читатель легче увидит их у основной массы больных.

Для каждого показателя мы отдельно выделили его диагностическую и прогностическую значимость. Деление это во многом условно. Прогностическая значимость параметров основана на изменении показателя в течение воспалительного процесса; подобные знания дадут врачу еще один критерий, который поможет составить своевременный правильный прогноз состояния больного. Диагностическая значимость - это, в сущности, перечень тех заболеваний, при которых (обычно в периоде обострения) наиболее часто изменяются те или иные показатели. Следует помнить, что обычно диагностическая значимость иммунограммы в отличие от прогностической является скорее вспомогательной, вероятностной, а не безусловной. Таким образом, в данной главе мы представляем всего лишь схему изменения каждого показателя иммунограммы, надеясь, что эта схема поможет читателю ориентироваться в сложной и разнообразной реакции компонентов крови на процессы, происходящие в организме при различных заболеваниях.

5.1. ЛЕЙКОЦИТЫ

Абсолютное содержание в крови лейкоцитов [т.е. суммарное количество лейкоцитов, содержащееся в объеме крови (в системе СИ - 10^9 клеток в 1 л)] - один из наиболее часто определяемых показателей крови, поскольку его оценивают не только в составе развернутой иммунограммы, но и в составе "тройки" показателей (лейкоциты, эритроциты и гемоглобин, СОЭ).

Повышение в крови общего числа лейкоцитов (лейкоцитоз) в подавляющем большинстве случаев характеризуется увеличением количества нейтрофилов и лимфоцитов, значительно реже - эозинофилов и моноцитов. Популяции клеток, обуславливающие повышение содержания лейкоцитов, связаны с возрастом индивида, характером текущего процесса и его фазой. Например, в первые годы жизни человека

из-за неполноценности лимфоцитарного звена лейкоцитоз проявляется в основном в превалировании лимфоцитов над нейтрофилами. В первой половине воспалительного процесса микробного происхождения лейкоцитоз чаще определяется повышением содержания нейтрофилов, в заключительной фазе - увеличением количества лимфоцитов. **Лейкопения может иметь место за счет снижения количества нейтрофилов** (например, агранулоцитоз, обусловленный применением сульфаниламидов или лучевой болезнью на поздних ее стадиях) **либо лимфоцитов** (например, на первом этапе лучевого поражения). Из этого ясно, что **критерий содержания лейкоцитов приобретает полноценность лишь в том случае, если он рассматривается не отдельно, а в совокупности с формулой клеток крови.**

Вместе с тем нередки случаи, когда применение отдельно взятого показателя содержания лейкоцитов в крови вполне оправданно, поскольку дает возможность быстро ориентировочно оценивать состояние пациента. При первом осмотре тяжелого больного часто для постановки первичного ориентировочного диагноза важно быстро осуществить выбор между наличием и отсутствием у него воспалительного процесса. Сделать это помогает врачу определение у пациента наличия лейкоцитоза, тем более что для этого требуется всего несколько минут.

Во всех остальных случаях определение содержания в крови лейкоцитов без полной иммунограммы (хотя бы в традиционном, классическом варианте) неприемлемо, поскольку кардинально обедняет диагностические и прогностические возможности врача и может привести к неправильному суждению о процессе.

Характеристика нормальных значений.

Содержание лейкоцитов в крови здоровых людей находится в следующих интервалах (здесь и далее в скобках даны интервалы значений показателей в выборке, содержащей 70, 90 и 95% людей обследованной популяции, т.е. из всех возможных значений данного показателя выделены те, которые встречаются на практике с вероятностью 70, 90 и 95%).

Взрослые люди среднего возраста (здесь и далее вне скобок - вероятность, в скобках - показатель): 70%-(4,0-7,5 $\times 10^9$ /л); 90%-(3,5-9,0 $\times 10^9$ /л); 95%-(3,0-9,5 $\times 10^9$ /л).

Дети младшего возраста: 70%-(6,5-13 $\times 10^9$ /л); 90%-(5,5-14 $\times 10^9$ /л); 95%-(4,5-15,5 $\times 10^9$ /л).

Уровень лейкоцитов у детей младшего возраста выше, чем у взрослых. С возрастом он равномерно понижается, достигая взрослой нормы к 18 годам.

Показатель содержания лейкоцитов в крови здоровых людей весьма лабилен. Целый ряд нормальных физиологических процессов, таких как мускульное напряжение, эмоциональный стресс, принятие пищи, перемена положения тела, фаза менструального цикла, беременность и др., вызывает его существенные сдвиги (обычно за счет изменения содержания нейтрофилов).

Старое название таких физиологических повышений содержания лейкоцитов - "лейкоцитоз от перераспределения". По-видимому, подобные сдвиги наблюдаются и при болезненных мышечных напряжениях, например при судорогах, приступах эпилепсии, при резком крике у ребенка и т.д. Подобные изменения содержания в крови лейкоцитов, обычно кратковременные, могут быть весьма значительными (вплоть до 1,5-3-кратных, см. примеры 7-11). В подобных ситуациях лейкоцитоз определяется обычно за счет повышения содержания нейтрофилов без сдвига их ядерной формулы влево. Вместе с тем у спортсменов после интенсивных тренировок и особенно соревнований нередко отмечается резкий лейкоцитоз (до $11-20 \cdot 10^9$ /л) за счет нейтрофилов, причем со сдвигом их влево (Егоров, 1927).

Зная столь реальную возможность физиологического лейкоцитоза у человека, необходимо при клиническом анализе содержания в крови лейкоцитов учитывать обстоятельства, при которых у пациента был взят анализ крови.

Конституционально-генетические особенности здоровых людей, находящихся даже в одинаковых природно-производственных условиях, дают крайне широкий диапазон

вариаций уровней лейкоцитов, которые могут отличаться от средних значений этого показателя более чем вдвое.

Кроме того, производственные и экологические условия жизни могут самым существенным образом влиять на уровень лейкоцитов в организме. Поэтому однократное определение содержания лейкоцитов имеет практическую значимость лишь при наличии существенных отклонений от стандартных значений нормы. Для того чтобы повысить практическую ценность данного показателя, необходимо на основе 2-3-кратного диспансерного обследования выявить его нормативное значение для данного индивида (гл.3).

Все сказанное выше приводит нас к выводу о том, что истинно прогностическое и диагностическое значение имеют лишь те сдвиги в содержании лейкоцитов, которые выходят за пределы значений показателя у здоровых людей, находящиеся в области 95%-ного вероятностного интервала.

Наряду с этим определенную клиническую значимость имеют и более слабые сдвиги, входящие в зону 25% (95-70%) крайних значений нормы лейкоцитов. Они должны учитываться в комплексе изменений остальных показателей иммунограммы и данных клинического анализа, что имеет немаловажное значение для усиления и подкрепления более надежных сдвигов других критериев иммунограммы.

Диагностическая значимость.

Высокозначимыми в диагностическом отношении являются резкие изменения содержания в крови лейкоцитов, выходящие за пределы 95%-ной вероятности нахождения нормальных значений. Заметим, что при перечисленных ниже заболеваниях подобные изменения выявляются далеко не во всех, а лишь в большей или меньшей части случаев и не на всех стадиях процесса, но наличие таких изменений является важным критерием в диагностике этих заболеваний.

Лейкоцитоз.

Лейкоцитоз, связанный с увеличением содержания нейтрофилов, наблюдается:

- при всех острых инфекционных и воспалительных заболеваниях, при тех же хронических заболеваниях в фазе обострения;
- во время приступа протозойных инфекций (малярии), трихомонадоза и др.;
- при хронических и острых миелолейкозах;
- при злокачественных новообразованиях некроветворных органов (например, раке, саркоме) в фазе деструкции опухоли;
- при эритромиелозах;
- на ранних этапах послеоперационного периода после больших хирургических вмешательств;
- после острых кровопотерь (при острых геморрагических анемиях);
- в процессе нормальных родов и в первые дни после родов; на ранней фазе массивного радиационного поражения;
- при отторжении трансплантатов (например, почки) в периоде разгара процесса;
- при ожогах;
- при коматозных состояниях (уремическая, диабетическая, печеночная кома);
- при интоксикации мышьяком, окисью углерода;
- при эпилепсии.

Лейкоцитоз, определяемый преимущественным повышением содержания лимфоцитов, имеет место:

- на заключительном этапе инфекционных и воспалительных заболеваний, однако в сильной степени - достаточно редко и без связи с тяжестью процесса;
- при эпидемическом паротите, лихорадке паппатачи, коклюше (т.е. при ряде вирусных

- инфекций);
- при острых и хронических лимфатических лейкомиях (лимфобластозах);
- при тяжелом тиреотоксикозе (весьма редко);
- при продолжительном облучении малыми дозами радиации (хронической лучевой болезни);
- при инфекционном лимфоцитозе.

Лейкоцитоз, определяемый в основном повышением содержания моноцитов, обнаруживают:

- при инфекционном мононуклеозе (содержание моноцитов повышается одновременно с увеличением количества лимфоцитов);
- при моноцитарном остром и хроническом лейкозе.

Лейкоцитоз, определяемый преимущественным увеличением в крови содержания эозинофилов (так называемые больные эозинофилией с лейкоцитозом, обусловленным эозинофилами),

выявляют:

- при гельминтозах (трихоцефалезе, фасциолезе, стронгилоидозе, аскаридозе, эхинококкозе, описторхозе, лямблиозе и др.) во время тканевого цикла и до образования оболочек паразита в тканях (в остальные периоды - лишь повышение процентного содержания эозинофилов);
- при эозинофильных инфильтратах органов (эозинофильной пневмонии и др.) - более чем в половине случаев;
- при коллагенозах (достаточно редко, не более чем в 10% случаев);
- при диссеминированной эозинофильной коллагеновой болезни (более чем в половине случаев);
- при бронхиальной астме (только в случае присоединения глистной инвазии, перехода в коллагеноз и т.д.);
- при эозинофильном лейкозе;
- при семейно-конституциональной эозинофилии (до 20% случаев).

Лейкопения.

Лейкопения, обусловленная преимущественно уменьшением содержания в крови нейтрофилов, наблюдается:

- при тяжелых инфекционных и воспалительных процессах (сепсисе, перитоните и др.) в фазе декомпенсации защитных сил;
- в небольшом числе случаев хронических воспалительных заболеваний в фазе относительной ремиссии (туберкулезе, гонорее и др.);
- при заболеваниях, связанных с авитаминозами: цинге, пеллагре и др.;
- при кахексии, дистрофии, голодании;
- при цитостатической болезни;
- при хронической доброкачественной наследственной (семейной) нейтропении (снижение лейкоцитов до $2-3 \times 10^9/\text{л}$ наблюдается лишь в 30-40% случаев, у остальных - лишь сдвиг процента нейтрофилов по отношению к лимфоцитам);
- при хронической доброкачественной гранулоцитопении детского возраста - хроническом рецидивирующем детском агранулоцитозе (лейкопения с содержанием лейкоцитов до $2-3 \times 10^9/\text{л}$; около 20% случаев сочетается с повышением процента моноцитов и лимфоцитов, иногда - эозинофилов);
- при циклической нейтропении (содержание лейкоцитов до $1,5-3 \times 10^9/\text{л}$, лишь во время кризов сочетается с увеличением относительного количества лимфоцитов и моноцитов,

- но не эозинофилов);
- при аутоиммунных лейкопениях (повышенной чувствительности к медикаментам, коллагенозах, некоторых видах аллергии, лейкопении плода - в 20- 30% случаев с содержанием лейкоцитов до $0,5 \times 10^9/\text{л}$, агранулоцитозом в сочетании с анемией и тромбоцитопенией);
- при хронической бензолной интоксикации;
- при B_{12} -дефицитах (содержание лейкоцитов до $1-3 \times 10^9/\text{л}$ при повышенном количестве эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов; имеется гиперсегментация ядер нейтрофилов);
- при гиперхромной макроцитарной анемии;
- при спленогенных лейкопениях, т.е. гиперспленизме (содержание лейкоцитов до $1,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения и эритропения);
- при лейкопенических вариантах острых лейкозов (содержание лейкоцитов от $0,1$ до $2 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лимфоцитов в сторону атипичных клеток, анемия и тромбоцитопения);
- при лейкопенических формах хронического лимфолейкоза (содержание лейкоцитов $1,5-3 \times 10^9/\text{л}$, в 20-30% случаев снижение числа нейтрофилов при повышенном количестве лимфоцитов, наличие лимфоретикулярных клеток, анемии, тромбоцитопении).

Лейкопения, обусловленная преимущественно снижением содержания в крови лимфоцитов, обнаруживается:

- при лучевой болезни (тяжелой форме);
- при цитостатической болезни;
- при СПИДе в тяжелой заключительной стадии заболевания (снижение содержания лимфоцитов до 1-3% за счет уменьшения количества Т-лимфоцитов, а именно Т-хелперов, при повышении относительных количеств Т-супрессоров и В-лимфоцитов);
- при хроническом алейкемическом миелозе (в 10-20% случаев содержание лейкоцитов до $2-3 \times 10^9/\text{л}$, повышенное относительное количество нейтрофилов со сдвигом вправо);
- при лейкопенических формах хронического лимфолейкоза (в 20-30% случаев содержание лейкоцитов $1,5-3 \times 10^9/\text{л}$).

При всех перечисленных заболеваниях помимо существенных изменений в содержании лейкоцитов у больных обнаруживается сдвиг в формуле клеток в сторону повышения или снижения количества тех или иных ИКК. Однако важно то, что этот сдвиг во многих случаях (хотя и не во всех) обуславливает при указанных заболеваниях выраженные лейкоцитоз или лейкопению, что можно использовать как добавочный критерий для диагностики этих заболеваний или определения фазы заболевания даже при наличии одного лишь изменения содержания лейкоцитов в крови при отсутствии формулы клеток, что особенно важно, поскольку на начальном этапе контакта с больным клиницист часто имеет из всех показателей анализа крови только "тройку".

С другой стороны, изменение содержания лейкоцитов в ряде отмеченных состояний (например, лейкоцитоз в раннем постоперационном периоде, после острых кровопотерь, ожогов, на начальной стадии лучевой болезни) не имеет существенной диагностической или прогностической значимости, но знание возможности таких изменений снимет у врача необоснованное подозрение о наличии у пациента воспалительного осложнения.

Прогностическая значимость.

Содержание лейкоцитов в крови зависит не только от наличия того или иного заболевания и его фазы, но и от характера течения процесса. Поэтому определение в динамике заболевания содержания лейкоцитов и заинтересованных в изменении этого показателя ИКК имеет важное прогностическое значение.

При составлении прогноза важно помнить, **что одни и те же изменения показателя могут иметь принципиально различный смысл в зависимости от диагноза, этапа процесса, клинического состояния пациента или изменения других показателей иммунограммы.**

Переход в разгаре воспалительного процесса нейтрофильного лейкоцитоза в нейтрофильную лейкопению является крайне неблагоприятным признаком, хотя нормализация содержания лейкоцитов в тех же условиях - признак не столь настораживающий. В то же время при миелолейкозах уменьшение нейтрофильного лейкоцитоза является положительным симптомом, свидетельствующим о начале ремиссии процесса. При других злокачественных новообразованиях наличие нейтрофильного лейкоцитоза менее информативно, поскольку встречается не постоянно и может указывать скорее на воспалительное осложнение.

Итак, **если при остром воспалительном процессе абсолютная нейтрофилия резко переходит в лейкопению, то это является неблагоприятным признаком** (например, при тяжелой крупозной пневмонии такой переход зачастую предшествует летальному исходу). **Прогностически неблагоприятным является и обратный переход - нейтрофильной лейкопении в нейтрофильный лейкоцитоз, поскольку это свидетельствует о наличии тяжелой суперинфекции или тяжелых воспалительных осложнений** (пневмонии, менингите и др.).

Прогностическая значимость снижения абсолютного количества лейкоцитов зависит от значений других показателей иммунограммы. Если абсолютное количество лейкоцитов понижается параллельно с уменьшением ядерного нейтрофильного сдвига влево при одновременном повышении содержания эозинофилов, лимфоцитов (в том числе Т- и В-лимфоцитов) и моноцитов, а также индекса нагрузки, при уменьшении количества нулевых клеток и активации фагоцитарной активности нейтрофилов, это является благоприятным симптомом течения воспалительного процесса (пример 25). Если же общее количество лейкоцитов начинает падать, а ядерный индекс сдвига нейтрофилов влево усиливается одновременно с уменьшением содержания эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов (или при их неизменном ко

личестве), при этом количество Т-клеток остается пониженным, а нулевых клеток - повышенным (особенно при дальнейшем снижении числа Т-лимфоцитов и повышении количества нулевых клеток), а индекс нагрузки не изменяется (или, что хуже, понижается) и имеется угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов при высокой адгезивной активности этих клеток, то мы имеем дело с крайне неблагоприятным прогностическим признаком течения заболевания (пример 26).

Пример	Дата	L	Б	Э	М	Ю*	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
25																	
Женщина	8,10	<u>16,0</u>	0	<u>0</u>	5	<u>2</u>	<u>30</u>	<u>40</u>	23	<u>51</u>	5	<u>44</u>	46	5	<u>20</u>	<u>56</u>	<u>1,0</u>
33 года.	13,10	<u>9,5</u>	1	2	<u>12</u>	0	17	40	28	<u>60</u>	<u>10</u>	<u>30</u>	40	20	23	<u>62</u>	<u>1,7</u>
Острая пневмония																	
26																	
Мужчина	11,12	<u>14,2</u>	0	<u>0</u>	3	<u>3</u>	<u>20</u>	<u>60</u>	14	<u>55</u>	<u>10</u>	<u>35</u>	50	5	<u>25</u>	<u>30</u>	<u>1,6</u>
62 лет.	17,12	4,1	0	<u>0</u>	5	<u>11</u>	<u>45</u>	<u>30</u>	9	<u>42</u>	<u>5</u>	<u>53</u>	17	25	<u>35</u>	<u>16</u>	<u>0,9</u>
Острая пневмония																	

*Здесь и далее: Ю - юные нейтрофилы (%).

Резкое понижение содержания лейкоцитов до лейкопении с уменьшением количества гранулоцитов почти до полного их исчезновения (агранулоцитоз) на фоне текущего воспалительного процесса является всегда очень неблагоприятным симптомом.

Повышение общего количества лейкоцитов при небольшом сдвиге ядерной формулы нейтрофилов влево, нормальном количестве лимфоцитов, несколько сниженном числе эозинофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов, слабом повышении количества ну-

левых клеток на фоне слегка увеличенных фагоцитарной активности нейтрофилов и индекса нагрузки можно чаще всего расценивать как благоприятный признак, свидетельствующий о реактивной достаточности иммунной системы с активацией ее реакции на чужеродное (пример 27). И напротив, если со значительным лейкоцитозом прогрессирует нейтрофилия, увеличивается сдвиг нейтрофилов влево, снижается количество эозинофилов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов и фагоцитарная активность нейтрофилов, а также повышаются число нулевых клеток, Т-супрессоров, адгезивная активность нейтрофилов и индекс нагрузки, это является обычно неблагоприятным симптомом, свидетельствующим о чрезмерной активации работы иммунной системы, ее гипернатяженности со срывом, в результате чего снижается сопротивляемость организма (пример 28).

Пример	Дата	L	Б	Э	М	Ю	П	С	Л	Т	В	О	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН
Пример 27																	
Мужчина 47 лет.	18,02	10,5	0	1	3	0	15	65	16	15	10	75	-	-	39	31	1,8
Абсцесс легкого	20,02	16,0	0	1	3	0	15	55	26	55	15	30	-	-	30	26	1,6
Пример 28																	
Мужчина 42 лет.	20,04	14,0	0	0	3	0	20	61	16	57	8	35	10	28	-	-	1,2
Абсцесс легкого	28,04	19,0	0	0	2	10	40	40	8	40	5	55	20	20	5	21	3,7

5.2. ЛИМФОЦИТЫ, ИХ СУБПОПУЛЯЦИИ И ПРОДУКТЫ

Лимфоциты - одна из наиболее объемных популяций ИКК. Однако в традиционном анализе крови их клиническое значение было весьма ограничено по сравнению с нейтрофилами, эозинофилами и моноцитами. Объясняется это тем, что в состав суммарных лимфоцитов входит целый ряд морфологически однотипных клеток, определение которых в сумме нивелирует эффект физиологических и патологических изменений клеток отдельных субпопуляций в организме. Сейчас, когда разработаны простые методы оценки основных субпопуляций лимфоцитов - Т-клеток и их регуляторных субпопуляций, В-лимфоцитов, нулевых клеток, роль лимфоцитов в анализе крови резко возросла и фактически стала ведущей. Помимо субпопуляций

лимфоцитов, в данный раздел вошли иммуноглобулины - важнейшие иммунологически ак

тивные молекулы, продуцируемые В-лимфоцитами при регуляторном участии Т-клеток. Несмотря на то, что иммуноглобулины являются продуктом функциональной активности В-клеток, эти показатели редко коррелируют между собой и каждый из них имеет самостоятельное клиническое значение.

Следует заметить, что клиническая значимость лимфоцитов разных субпопуляций неодинакова. Если диагностическую и прогностическую пользу Т-лимфоцитов трудно переоценить, то количество В-клеток (и особенно иммуноглобулинов) менее информативно на практике. Однако в тех или иных конкретных случаях роль любого из этих показателей может резко возрасти, став более важной по сравнению с другими показателями. Поэтому мы подробно остановимся на каждом из показателей.

5.2.1. СУММАРНЫЕ ЛИМФОЦИТЫ

Клиническая значимость общего количества лимфоцитов в крови относительно невелика (ее можно сравнить со значимостью суммарного количества гранулоцитов), и на ней специально можно было бы не останавливаться. Однако этот показатель является традиционным, он привычен клиницисту и в некоторых случаях несет вполне определенную информацию.

Количество лимфоцитов (суммарных) определяют традиционно в составе формулы крови, в процентах к общему числу лейкоцитов, поэтому и важно оно не отдельно, а в составе формулы лейкоцитов. Иногда вычисляют абсолютное ($10^9/\text{л}$) содержание лимфоцитов в крови, но этот показатель обычно не несет качественно новой информации. Оценка относительного (%) количества лимфоцитов в крови имеет хотя и ограни-

ченное, но четко определенное значение, которое мы попытаемся проанализировать, сделав основной упор на роль этого показателя в воспалительном процессе.

Характеристика нормальных значений.

Относительное содержание лимфоцитов (в % к общему числу лейкоцитов) в крови здоровых людей характеризуется следующими значениями:

Взрослые люди среднего возраста: 70%-(22-32%); 90%-(20-37%); 95%-(18-40%).

Дети младшего возраста: 70%-(40-62%); 90%-(34-68%); 95%-(30-72%).

У детей младшего возраста относительное и абсолютное количество лимфоцитов в крови почти вдвое выше, чем у взрослых. В возрасте 12-14 лет количество лимфоцитов у детей приближается к их числу у взрослых и далее меняется незначительно.

Если абсолютное ($10^9/\text{л}$) содержание в крови лимфоцитов, так же как лейкоцитов в целом, очень лабильно, то относительное количество лимфоцитов является в основном стабильным показателем. Хотя, подобно другим биологическим показателям, оно может меняться в результате нормальных физиологических процессов (интенсивные физические нагрузки, сильный эмоциональный стресс, фаза менструального цикла и др.) в зависимости от условий жизни и экологической обстановки. Изменения эти обычно невелики и находятся в пределах нескольких процентов. Поэтому изменение этого показателя более чем на 10% от исходного является информативным для клиники.

Диагностическая значимость.

Повышение относительного количества лимфоцитов среди клеток периферической крови может наблюдаться при различных заболеваниях (часть из них перечислена в п. 5.1, ч. II). Однако причины его неодинаковы, в соответствии с ними меняется и вклад в такое повышение разных субпопуляций.

Увеличение относительного числа лимфоцитов достаточно часто встречается при расстройствах вегетативной нервной системы. Соотношение Т-, В- и нулевых клеток, Т-хелперов и Т-супрессоров при этом не изменяется, что свидетельствует о выбросе в кровотоки повышенного количества лимфоцитов, вызванном обычным раздражением. С другой стороны, рост количества лимфоцитов при эндокринных заболеваниях, особенно при тиреотоксикозе, сопровождающийся лейкоцитозом, характеризуется снижением числа Т-лимфоцитов при повышении уровня Т-супрессоров и количества нулевых клеток, что указывает на включение в активный процесс лимфоцитарного звена.

В приведенных случаях повышение количества лимфоцитов среди других ИКК может быть, а может и не наблюдаться в зависимости от интенсивности раздражающих воздействий или силы вовлечения этих клеток в процесс. В подавляющем большинстве случаев диагностические заключения на основании этих изменений можно делать лишь после выяснения, за счет каких субпопуляций лимфоцитов произошло изменение всей популяции.

Иное дело - заболевания, связанные непосредственно с повреждением лимфоцитарного звена. Хотя более точное диагностическое суждение об этих заболеваниях также можно получить, зная сдвиги в отдельных субпопуляциях лимфоцитов, все же первичную информацию здесь несет именно определение содержания в крови суммарных лимфоцитов, в первую очередь их абсолютного ($10^9/\text{л}$) количества. Изменение числа лимфоцитов при этих заболеваниях служит их важнейшим симптомом. Так, хроническая лучевая болезнь характеризуется повышением в крови содержания лимфоцитов. При острой лучевой болезни после начального повышения содержания лейкоцитов отмечается лейкопения с выраженным снижением числа лимфоцитов. Лимфопролиферативные заболевания характеризуются существенным повышением количества лимфоцитов, причем в зависимости от типа процесса на фоне либо лейкоцитоза, либо лейкопении. При врожденных и приобретенных иммунодефектах в разгаре патологического процесса также отмечается снижение в крови количества лимфоцитов, зачастую даже абсолютного - примером этому может служить СПИД.

Прогностическая значимость.

Относительный лимфоцитоз при воспалительном процессе встречается достаточно часто, но клиническое толкование его в отрыве от других показателей ИКК и клинических симптомов крайне затруднительно. В большинстве случаев он важен лишь для подтверждения других сдвигов. Обычно при воспалительном процессе относительное количество лимфоцитов увеличивается вслед за повышением числа моноцитов. Прогностическая значимость такого изменения зависит от типа воспалительного процесса и изменений остальных показателей иммунограммы.

При классическом течении воспалительного процесса переход от сниженного процента лимфоцитов в крови к повышенному, который приходит на смену нейтрофилии, указывает на репаративную фазу процесса. Повышенный процент лимфоцитов в этом случае является предвестником клинического выздоровления в продолжающемся воспалительном процессе, но не указывает на тяжесть процесса. Нормализуется число лимфоцитов обычно с исчезновением клинических симптомов, но зачастую еще до полного окончания процесса (о завершении процесса может свидетельствовать лишь нормализация субпопуляционного состава лимфоцитов).

В противоположность этому при воспалительном процессе, связанном с рядом инфекций, сопровождающихся нейтропенией (например, при брюшном тифе, паратифе, гриппе), появление повышенного количества лимфоцитов нельзя рассматривать как начало завершения процесса. При подобных заболеваниях повышение процента лимфоцитов является нормальным признаком их течения. Истинной причиной повышения относительного содержания лимфоцитов в данном случае является снижение числа нейтрофилов в крови из-за их угнетения токсинами возбудителей. Во время этих заболеваний дальнейшее повышение количества лимфоцитов является неблагоприятным симптомом.

При хронических инфекциях, особенно с компонентом гиперчувствительности замедленного типа, повышение % лимфоцитов - признак в общем благоприятный, особенно если он сочетается с тенденцией к увеличению числа Т-лимфоцитов и снижению количества нулевых клеток.

Переход лимфоцитоза в лимфопению при хронических инфекциях, сепсисе и опухолях на фоне наличия клинических симптомов, указывающих на продолжение процесса, служит неблагоприятным прогностическим признаком предстоящего утяжеления процесса.

5.2.2. Т- ЛИМФОЦИТЫ

Т-лимфоциты - один из наиболее информативных показателей иммунограммы. Это связано с тем, что содержание в крови Т-клеток - показатель очень лабильный, чутко реагирующий на изменение состояния иммунной системы. Реакция Т-клеток на воспалительный процесс, обусловленная их интенсивной миграцией в патологический очаг, является более постоянной и зачастую более резко выраженной, чем даже реакция таких высокоинформативных показателей, как суммарное количество лейкоцитов, эозинофилы, нейтрофилы и сдвиг их ядер влево. Количество Т-лимфоцитов в крови имеет огромное практическое значение, особенно для оценки течения воспалительного процесса на всех его этапах, помогая в прогнозировании возникновения процесса и осложнений, оценке качества операционного вмешательства и завершенности процесса. Этот иммунологический показатель является полезным в большем числе случаев, чем другие, даже тогда, когда остальные показатели иммунограммы не дают эффекта. Длительный практический опыт использования анализа Т-лимфоцитов свидетельствует о том, что применение данного показателя во многих случаях имеет самостоятельное значение, вне всей иммунограммы (в отличие от большинства других показателей).

Характеристика нормальных значений.

Количество Т-лимфоцитов (в % к суммарному числу лимфоцитов) в крови здоровых людей характеризуется следующими значениями:

Взрослые люди среднего возраста: 70%-(60-72%); 90%-(55-78%); 95%-(50-85%).

Дети младшего возраста: 70%-(56-70%); 90%-(45-74%); 95%-(35-84%).

Относительное содержание Т-клеток в составе других лимфоцитов с возрастом меняется незначительно. Исключение составляет пуповинная кровь новорожденных, в которой количество Т-лимфоцитов снижено примерно в 1,5 раза. Но уже к концу первого месяца жизни число Т-лимфоцитов возрастает.

Количество Т-лимфоцитов в крови является весьма лабильным показателем, подверженным существенным изменениям в зависимости от физиологического состояния организма, обусловленного физической и эмоциональной нагрузкой, массивным приемом пищи, биоритмами, гормональным циклом и др. (Петров и др., 1976; Ляпон и др., 1980). Поэтому целый ряд стрессовых состояний организма - психоэмоциональный стресс, операционная травма, острая травма, кровоизлияния, ожоги и т.д. - сопровождаются кратковременным снижением в периферической крови количества Т-клеток. Когда стресс снимается, уровень Т-лимфоцитов быстро восстанавливается (примеры 29-32).

Пример	дата	Состояние организма	T
29			
Женщина 29 лет.	21.09	Здоровая	72
Практически здорова	29.09	Через 6ч после психоэмоционального стресса	51
30			
Мужчина 24 лет	11.03	Вывих плеча и его вправление	56
Практически здоров	12.03	Здоров	78
31			
Мужчина 56 лет.		До операции	60
Операция по поводу паховой грыжи		Сразу после операция	49
68		На следующий день после операции	
32			
Женщина 28 лет.		За 1 день до сдачи крови	72
Практически здорова.		За 10 минут до сдачи крови	65
Донор (впервые)		Во время сдачи крови	55
		На следующий день после сдачи крови	74

По-видимому, снижение количества Т-лимфоцитов в пуповинной крови при неотягощенных родах определяется именно самими родами как стрессовой реакцией организма на новые условия. В соответствии с этим сила снижения Т-лимфоцитов у новорожденных в значительной степени определяется тяжестью родового акта. Так, в случае кесарева сечения у здорового новорожденного (при нормально протекавшей беременности) снижение Т-лимфоцитов в пуповинной крови существенно меньше. В случае длительных родов, завершаемых освобождением плода "щипцами", в пуповинной крови выявляется существенно более низкое количество Т-лимфоцитов. Все это, конечно, не имеет отношения к значительному снижению уровня Т-клеток у недоношенных и гипотрофических новорожденных, определяемому в данном случае патологией (неразвитостью иммунной системы и ее реакции на внешние стимулы) (Миллер, 1983).

Высокая чувствительность показателя содержания в крови Т-лимфоцитов даже при изменениях физиологического состояния организма обусловлена тем, что в очаг раздражения быстро вместе с гранулоцитами устремляются наиболее активные Т-лимфоциты, а Т-клетки, обладающие низкой метаболической активностью (юные, старые или дефектные клетки, а также клетки с заблокированными рецепторами, т.е. временно неактивные), которые остаются в кровотоке, обычными лабораторными методами выявляются плохо и поэтому попадают в разряд нулевых клеток. Поэтому в анализе мы имеем резкое снижение содержания Т-лимфоцитов и повышение количества нулевых клеток, и этот сдвиг выявляется более легко, чем сдвиг других параметров иммунограммы.

Таким образом, количество Т-лимфоцитов в крови характеризуется достаточно сильными физиологическими колебаниями. Несмотря на это, в руках опытного врача, если он понимает все ограничения, связанные с высокой чувствительностью данного показателя и умеет на практике пользоваться всеми правилами трактовки иммунограммы, показатель количества Т-лимфоцитов становится мощным инструментом, помогающим правильно оценить состояние пациента.

Диагностическая значимость.

Развитие любого воспалительного процесса сопровождается практически на всем его протяжении снижением содержания Т-лимфоцитов. Это наблюдается при воспалениях самой разнообразной этиологии, фактически без исключений: различных инфекциях, неспецифических воспалительных процессах, процессах разрушения поврежденных тканей и клеток после операции, травмы, ожога, инфаркта ткани, разрушении клеток злокачественных опухолей, трофических разрушениях и т.д. Вопрос в данном случае может идти лишь об интенсивности реакции, о значениях индивидуальной нормы, от которых отсчитывается изменение уровня Т-лимфоцитов, о физиологических на-слоениях (о которых речь шла выше), о наличии сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на течение процесса. В принципе сила сдвига количества Т-клеток определяется интенсивностью идущего воспалительного процесса. Однако на самом деле из-за причин, перечисленных выше, такой параллелизм соблюдается далеко не всегда. Поэтому первостепенное значение для диагностики воспалительного процесса имеет лишь сам факт снижения количества Т-лимфоцитов в крови.

Понижение количества Т-лимфоцитов отмечается при ряде врожденных иммунодефектов. Однако для диагностики данных состояний этот факт используется нечасто, поскольку значимое уменьшение этого показателя обнаруживается далеко не во всех случаях. Диагностическую значимость имеет снижение количества Т-лимфоцитов в межприступный период, вне обострения воспалительного заболевания, а это при врожденных иммунодефектах бывает редко.

Перечислим основные врожденные иммунодефектные состояния, при которых имеется наиболее выраженное снижение количества Т-лимфоцитов.

- 1. Комбинированные иммунодефекты:**
 - швейцарский тип (лимфоцитозитиз);
 - иммунодефицит с тимомой (синдром Гуда);
 - синдром Вискотта-Олдрича;
 - лимфангиэктазия кишечника.
- 2. Нарушения обмена веществ:**
 - дефицит пуриноклеозидфосфорилазы;
 - оротацидурия (нарушение ферментативного синтеза пиримидиновых оснований);
 - иммунодефект при биотинзависимом дефиците карбоксилазы.
- 3. Иммунодефекты с преимущественным нарушением клеточного иммунитета:**
 - алимфоцитоз (синдром Незелофа);
 - врожденная аплазия вилочковой железы (синдром Ди Джорджи);
 - хрящево-волосая гипоплазия (иммунодефицит карликового роста);
 - синдром Дауна.

Для ряда врожденных иммунодефектов снижение уровня Т-лимфоцитов не характерно (синдром Луи-Бара - атаксия-телеангиэктазия, дефицит аденозиндезаминазы, почти все дис- и агаммаглобулинемии). Для последних нередко характерно даже увеличение содержания Т-лимфоцитов за счет снижения количества В-клеток (например, при болезни Брутона).

Повышение относительного количества Т-лимфоцитов не имеет для клиники большого значения. Однако увеличение абсолютного значения (10^9 /л) Т-лимфоцитов в крови очень важно для диагностики лейкозов. Следует заметить, что при В-лейкозах, когда количество Т-клеток резко уменьшено, а число нулевых клеток увеличено, абсолютное содержание Т-лимфоцитов в крови также резко повышено.

Прогностическая значимость.

Т-лимфоциты наиболее быстро из всех ИКК реагируют на начало воспалительного процесса - происходит снижение их уровня. Эта реакция четко проявляется еще до возникновения клинических симптомов. В примере 33 показана динамика изменения количества Т-лимфоцитов у члена семьи, в которой появился больной гриппом. Из этого примера видно, что существенное снижение относительного количества Т-клеток имело место уже за два дня до начала клинических проявлений заболевания.

Таким образом, **снижение уровня Т-клеток в крови является первой реакцией иммунной системы на внедрение в организм чужеродного и характеризует начало борьбы с ним.** Зачастую эта борьба оказывается эффективной уже на первом этапе, на котором она и заканчивается, не доходя до развития клинических проявлений. И тогда единственным свидетельством этой борьбы является снижение в крови относительного количества Т-лимфоцитов.

Это хорошо иллюстрируют примеры 34 и 35, в которых показаны значения Т-лимфоцитов у членов одной семьи при пищевой **токсикоинфекции**, вызванной употреблением в пищу длительно хранившейся жареной рыбы. При этом серьезные клинические проявления возникли только у одного члена семьи (пример 34), в то время как у другого (пример 35) после приема недоброкачественного продукта отмечено лишь снижение количества Т-клеток при отсутствии каких-либо клинических проявлений.

Пример	Клиническая характеристика	T%
33 Женщина 26 лет	За 48 дней до заболевания	75
	За 4 дня до заболевания (в семье появился заболевший гриппом)	65
	За 2 дня до клинических проявлений заболевания	50
	В день начала клинических проявлений	42
	Через 8 дней после начала клинических проявлений (клиническое выздоровление)	48
	Через 32 дня после клинического выздоровления	73
34 Женщина 64 лет	Через 24 ч после поступления в клинику по поводу пищевого отравления	46
	Через 35 дней после употребления в пищу недоброкачественного продукта	68
35 Мужчина 33 лет	Через 24 ч после употребления в пищу недоброкачественного продукта	49
	Через 35 дней после употребления в пищу недоброкачественного продукта	78

Аналогичное снижение уровня Т-лимфоцитов отмечается и после вакцинации людей, причем оно четко выражено уже через 12 ч после введения вакцины (Краскина и др., 1988).

Снижение процентного содержания Т-лимфоцитов до развертывания клинической картины воспалительной реакции на чужеродное крайне важно для клиники. Оно помогает своевременно выявить суперинфекцию, воспалительные осложнения после родов, операций или травм (пример 36), а в некоторых случаях (при наличии фактора риска заражения) подтвердить реальное инфицирование человека. Все это необходимо для раннего проведения лечебных мероприятий, могущих предотвратить развитие процесса или резко ослабить его.

Наибольшее значение оценка интенсивности сдвига количества Т-лимфоцитов приобретает на конечном этапе заболевания. Здесь важнейшее значение имеет определение динамики изменения процента этих клеток. Если на заключительном этапе воспалительного заболевания отмечается постепенное повышение в крови относительного количества Т-лимфоцитов, которое соответствует улучшению клинической картины, то это является благоприятным признаком (пример 37). И напротив, высокий уровень Т-лимфоцитов при резко выраженных клинических проявлениях воспалительного процесса - неблагоприятный признак, указывающий на вялое течение воспалительного процесса с тенденцией к хронизации (пример 38). Такой же признак может отмечаться при самых тяжелых септических процессах в случае их крайне неблагопри-

ятного развития (сепсис, перитонит) и является обычно предвестником летального исхода.

Полное завершение любого воспалительного процесса сопровождается нормализацией всей иммунограммы. **Количество Т-лимфоцитов** как наиболее чувствительный показатель восстанавливается последним. Поэтому он является **основным критерием полного окончания воспалительного процесса**. Поскольку хронизация воспалительных процессов в существенной степени связана преждевременным возложением на человека интенсивной производственной нагрузки в период неполного окончания воспалительного процесса, то критерий нормализации количества Т-лимфоцитов должен стать для врача обязательным показателем выздоровления больного (примеры 39, 40).

Пример	Дата	Клиническая характеристика	T
37			
Женщина 30 лет.	22.07	После вскрытия гнойника	40
Абсцесс бедра	24.07	Регенерация идет нормально	58
	26.07	Выписана с заживлением раны	64
38			
Мужчина 81 год.			
Послеоперационный остеомиелит бедра	15.03	Остеомиелит	72
	25.03	Вяло текущая секвестрация	68
	10.04	Больной ослаблен	70
39			
Женщина 25 лет.			
	7.09	Разгар ОРЗ	44
	10.09	Клинически здорова	65
	23.09	Клинически здорова	63
40			
Мужчина 48 лет.			
ОРЗ	20.11	Разгар ОРЗ	50
	26.11	Клинически здоров, но иногда слабо покашливает.	46
	29.11	Диагностирован тяжелый трахеит	48
	11.12	Клинически здоров.	68
41*			
Женщина 28 лет.	20.10	До вскрытия абсцесса	32
Абсцесс нижней челюсти	21.10	После вскрытия через 12 ч	65
с двумя гнойными полостями	23.10	Восстановительный период	40
42*			
Мужчина 38 лет.	20.10	До вскрытия абсцесса	46
Абсцесс нижней челюсти с	21.10	После вскрытия через 12 ч	49
тремя гнойными полостями	22.10	После повторного вскрытия через 12 ч (первое вскрытие оказалось неполным)	61
	26.10	Восстановительный период	50

*Примеры врача В.А. Казимирского.

Определение содержания в крови Т-лимфоцитов имеет большое значение в гнойной хирургии для контроля полноты вскрытия абсцесса и удаления гнойных масс. Обычно у больного со сформировавшимся абсцессом содержание в крови Т-клеток минимально. Вскрытие гнойника и удаление гнойных масс сопровождаются подъемом процента Т-лимфоцитов, иногда даже до нормальных значений.

Такое восстановление уровня Т-клеток обычно бывает кратковременным (в пределах суток с момента вскрытия). Однако именно в этот период можно в спорных случаях по эффекту восстановления уровня Т-лимфоцитов проконтролировать полноту вскрытия гнойника, ибо в тех случаях, когда гнойный карман остался, подобного восстановления данного показателя не обнаруживается (примеры 41, 42).

Как мы писали выше, любой воспалительный процесс обычно сопряжен на всем своем протяжении со снижением относительного количества Т-лимфоцитов. Однако при некоторых процессах, в основе которых лежит реакция иммунной системы на чужеродное, подобных сдвигов в значении данного показателя может и не обнаруживаться. Такое отсутствие снижения уровня Т-клеток при идущем воспалительном процессе яв-

ляется неблагоприятным признаком течения заболевания. Наиболее часто мы встречались с подобным явлением при раз-витии опухолей. В последних случаях существенное снижение количества Т-лимфоцитов наблюдается лишь на этапе некроза опухоли. Опухоль, дающая в начале своего развития снижение уровня Т-клеток в крови, обычно легче поддается лечению.

Иногда проведение вакцинации не сопровождается изменениями в иммунограмме, и в первую очередь отсутствует снижение содержания Т-клеток. Обычно в этих случаях создается слабая иммунная защита против соответствующего возбудителя.

Таким образом, во всех вышеописанных случаях **снижение уровня Т-лимфоцитов свидетельствует о нормальной реакции иммунной системы на чужеродное, в то время как отсутствие такого снижения при воспалительном процессе указывает на ареактивность иммунной системы организма.**

5.2.3. В- ЛИМФОЦИТЫ

В-лимфоциты, выявляемые в периферической крови, представляют собой смесь зрелых клеток, выходящих в кровоток из костного мозга и постепенно оседающих в лимфоузлах и других вторичных образованиях лимфоидной ткани, и рециркулирующих В-клеток иммунологической памяти к различным антигенам, образующихся во вторичной лимфоидной ткани и мигрирующих оттуда в другие лимфоидные образования. Выброс клеток обоих типов в кровоток увеличивается в случае их активной пролиферации в ответ на антигенный стимул внедрившегося чужеродного. Это определяет увеличение их количества в крови на некоторых этапах воспалительного процесса.

Клиническая ценность содержания в крови В-лимфоцитов как отдельного показателя невелика в связи с замедленной, недостаточно сильной и непостоянной их реакцией на развитие патологического процесса. Однако в составе иммунограммы их значение повышается, причем в основном как критерия, уточняющего поставленный диагноз (как, например, при лейкозе) либо подтверждающего сдвиги других показателей иммунограммы в процессе развития воспалительной реакции. В отличие от Т-лимфоцитов основной тенденцией изменения В-клеток при различных процессах в организме является повышение их количества. Снижение относительного количества В-лимфоцитов недостаточно хорошо определяется из-за низких границ их нормативных значений, что и обуславливает низкую диагностическую и прогностическую ценность данного направления их изменения.

Характеристика нормальных значений.

Относительное содержание В-лимфоцитов (в % к общему количеству лимфоцитов) по тесту М-розеткообразования в крови здоровых людей характеризуется следующими значениями.

Взрослые люди среднего возраста: 70%-(8-16%); 90%-(5-22%); 95%-(3-30%).

Дети младшего возраста: 70%-(12-30%); 90%-(10-35%),; 95%-(6-40%).

С возрастом относительное количество В-лимфоцитов в крови изменяется незначительно: в первые годы жизни оно несколько снижается, затем остается практически постоянным. Поскольку у детей, особенно младшего возраста, существенно увеличено в крови абсолютное содержание лейкоцитов при повышенном проценте лимфоцитов, то абсолютное (10^9 /л) содержание у них в крови В-лимфоцитов гораздо выше, чем у взрослых.

Относительное количество в крови В-клеток подвержено существенно меньшим физиологическим колебаниям, чем число Т-клеток (в то время как абсолютное содержание В-лимфо-цитов весьма лабильно и изменяется в соответствии с колебаниями содержания лейкоцитов). После небольшой физической или психоэмоциональной нагрузки процентное содержание В-клеток в крови практически не изменяется. Сильные нагрузки могут приводить к некоторому повышению уровня В-клеток, хотя и не всегда.

Столь низкая чувствительность изменения уровня В-лимфоцитов к изменениям физиологического состояния организма, по-видимому, является важнейшим свойством данного показателя, которое проявляется и в низкой изменчивости его при патологическом процессе в организме.

Диагностическая значимость.

Во второй половине нормально развивающегося воспалительного процесса в большой части случаев отмечается повышение в крови относительного количества В-лимфоцитов. Наиболее часто это имеет место при вирусных инфекциях. Как правило, данный показатель повышается параллельно с увеличением лимфоузлов, регионарных к воспалительному очагу. Возрастание процентного содержания В-лимфоцитов наблюдается обычно при затяжных воспалительных процессах.

Повышенный в течение длительного времени уровень В-лимфоцитов характерен для больных тиреотоксикозом (пример 43). По-видимому, повышение количества В-клеток при данном заболевании является в первую очередь отражением усиленного метаболизма лимфоидных (как, впрочем, и других) клеток из-за увеличенного выброса в кровь тиреоидных гормонов. Это подтверждается тем, что после резекции части ткани щитовидной железы содержание В-лимфоцитов в крови обычно нормализуется (пример 43). С другой стороны, в случае передозировки тиреоидина при лечении микседемы, вызванной хирургическим удалением слишком большой части ткани щитовидной железы (пример 44), содержание В-лимфоцитов в крови существенно увеличено (Шор и др., 1987).

Ряд острых и хронических лейкозов определяется именно патологическим увеличением содержания в крови В-лимфоцитов, нередко параллельно с повышением числа нулевых клеток. Обычно подобные заболевания сопровождаются лейкоцитозом с лимфоцитозом. Однако при алейкемических формах, особенно на ранних стадиях процесса, содержание в крови лейкоцитов находится в пределах нормы, в то время как количество В-клеток резко повышено (до 90%).

Пример	Клиническая характеристика	L	Л	T	B	0
43 Девушка 14 лет. Диффузно-токсический зоб III степени	До резекции После резекции части ткани щитовидной железы	7,2	27	57	<u>39</u>	4
44 Девушка 15 лет. Диффузно-токсический зоб после резекции	Микседема, вызванная удалением слишком большой части щитовидной железы В процессе лечения микседемы передозировка тиреоидина	6,0	30	52	14	34
		6,9	26	60	<u>40</u>	0

Что касается врожденных иммунодефектов, то резкое повышение относительного содержания В-лимфоцитов наиболее характерно для швейцарского типа гипогаммаглобулинемии (комбинированного иммунодефицита, при котором снижены уровни иммуноглобулинов фактически всех классов); оно встречается более чем у 60 % больных. При данной патологии В-лимфоциты дефектны и не могут дифференцироваться в полноценные плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. Повышение количества В-лимфоцитов часто выявляется также при синдроме Незелофа (французский тип иммунодефицита).

При многих иммунодефектах, особенно комбинированных, количество В-лимфоцитов понижено. Особенно сильно это снижение проявляется при иммунодефиците с тимомой. При большинстве подобных состояний число В-клеток снижается вместе с понижением количества Т-лимфоцитов, что проявляется в уменьшении общего числа лимфоцитов в крови (п. 5.1, ч. II).

Прогностическая значимость.

Для нормально текущего воспалительного процесса характерна следующая динамика изменения относительного содержания в крови В-лимфоцитов: нормальное их количество в начале процесса, существенное повышение во второй его половине и нормализация при окончании процесса. Следует отметить, однако, что довольно часто воспалительный процесс может протекать и без увеличения процентного количества В-клеток.

Для клинициста наиболее важным является анализ уровня В-лимфоцитов после окончания клинических проявлений воспалительного процесса. Во всех случаях на полное окончание процесса указывает нормализация относительного количества В-клеток.

Нередко после клинического завершения воспалительного процесса у пациента остаются увеличенными регионарные лимфоузлы. В связи с этим встает вопрос о том, чем это вызвано: продолжающимся воспалением в лимфоузлах (лимфаденитом), остаточной активностью лимфопролиферативных реакций на депонированный антиген или же перерождением соединительной ткани лимфоузла, обуславливающим поддержание его большого размера? Ответ на этот вопрос поможет дать оценка количества В-лимфоцитов в периферической крови. Повышение числа В-лимфоцитов и нулевых клеток при снижении уровня Т-клеток свидетельствует о наличии в лимфоузлах воспалительного процесса (пример 45).

Пример 45. Женщина 45 лет с обширным абсцессом нижней челюсти. Произведено хирургическое вскрытие и дренаж гнойных масс, антибиотикотерапия. В момент прихода в клинику, до вскрытия абсцесса - увеличение на стороне абсцесса подчелюстных и шейных лимфоузлов с их болезненностью и покраснением. Через 6 дней после операции - регенерация раны вторичным натяжением, однако признаки лимфаденита остались, что подтверждается иммунограммой.

Пример 45	Клиническая характеристика	L	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН
	Через 6 дней после операции Признаки лимфаденита	8,9	2	9	4	58	27	<u>41</u>	<u>20</u>	39	30	11	29	10	1,1

Если в иммунограмме на фоне нормализации всех остальных показателей остается повышенным лишь процент В-клеток, то мы вправе говорить об остаточной пролиферативной реакции лимфоидной ткани в лимфоузлах (пример 46).

Пример 46	Клиническая характеристика	L	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН
	Девушка 16 лет. Справа на шее 3 слабо-слабочувствительных узла плотной консистенции. Температура нормальная	5,1	4	4	3	50	39	61	<u>30</u>	5	40	5	28	40	1,4

Наконец, нормализация всех показателей иммунограммы, включая и содержание В-лимфоцитов, свидетельствует о наличии склеротических рубцов, оставшихся в лимфоузлах после протекания в них воспалительных процессов, связанных с рядом инфекций (например, туберкулезного процесса, захватившего лимфоузлы).

5.2.4. ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ

Во вторичной лимфоидной ткани В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, синтезирующие иммуноглобулины. В основном они гибнут на месте, поскольку являются короткоживущими. Однако при резком раздражении ткани лимфоузлов плазматические клетки на фоне их гиперпродукции выбрасываются в кровоток. Таким образом, если наличие в крови В-лимфоцитов является нормальным, физиологичным, то появление плазматических клеток обычно является отражением экстремаль-

ных процессов. В целом, хотя плазматические клетки и происходят из В-лимфоцитов, их появление и количество обычно не имеют параллелизма и четкой связи с числом В-клеток и их надо рассматривать как самостоятельно значимый тип клеток периферической крови.

Плазматические клетки встречаются в мазках крови крайне редко. Однако иногда клинические лаборатории начинают выдавать в большом количестве анализы крови с наличием в них плазматических клеток при самых разнообразных заболеваниях. Следует помнить, что это может быть связано с дефектами анализа из-за плохой фиксации и окраски препаратов или низкой квалификации лабораторных работников.

С плазматическими клетками легко спутать стареющие лимфоциты, имеющие разбухшую цитоплазму, почти не окрашивающуюся азур-эозином, и эксцентрично расположенное ядро, находящиеся на первом этапе цитолиза цитоплазмы, который может быть вызван медленным высушиванием мазка и фиксацией его без применения метанола. В отличие от плазматических, эти клетки имеют плотно агрегированный хроматин ядра, характерный для лимфоцитов.

Характеристика нормальных значений.

У здорового взрослого человека в периферической крови имеется крайне низкий уровень плазматических клеток (1-2 на тысячу лейкоцитов), поэтому при счете формулы на 100-200 клеток их обычно не находят. Исключение составляют новорожденные, в крови которых выявляется 0,5-1% плазматических клеток.

Диагностическая значимость.

Обнаружение в крови взрослого человека плазматических клеток (обычно в количестве 1-3%) связано с небольшой группой заболеваний, к которым относятся инфекции - корь, краснуха (до 20% случаев), холера (поздние стадии), бактериальная дизентерия, а также тяжелые формы малярии, сыпного и брюшного тифа. При всех указанных инфекционных заболеваниях плазматические клетки выходят в кровоток наиболее часто и в больших количествах у детей младшего возраста. Тяжелые формы гриппа у детей также могут сопровождаться появлением в крови существенного количества плазматических клеток. Плазматические клетки могут встречаться в крови больных тяжелыми формами анемии.

Плазматические клетки постоянно обнаруживаются при плазмоцитоме (множественной миеломе) и плазмноклеточном лейкозе. Они могут выявляться при хроническом В-лейкозе, причем обычно на поздних стадиях заболевания.

Таким образом, перечень заболеваний, при которых в крови обнаруживаются плазматические клетки, невелик. Поэтому их обнаружение имеет большую диагностическую значимость, особенно при распознавании миеломы и плазмноклеточного лейкоза.

Прогностическая значимость.

Определение плазматических клеток при воспалительном процессе не имеет особого прогностического значения. Появление плазматических клеток - это нормальное явление, которое часто сопровождает раздражение лимфоидной ткани в процессе воспаления. Однако оно обычно не отражает тяжести процесса.

5.2.5. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Плазматические клетки, находящиеся во вторичной лимфоидной ткани, продуцируют иммуноглобулины. Эта продукция идет постоянно, но усиливается в процессе активной работы с внедрившимся чужеродным, т.е. при сильном воспалительном процессе. Время полураспада иммуноглобулинов достаточно велико (гл. 1, ч. I), законы циркуляции иммуноглобулинов в кровотоке очень сложны, содержание их в крови зависит не только от их продукции, но и от их способности сорбироваться на циркулирующих клетках. Поэтому изменение в кровотоке как суммарного количества иммуноглобулинов, так и уровней иммуноглобулинов отдельных классов и субклассов обычно не

коррелирует с содержанием в крови В-лимфоцитов. Это четко подтвердили многочисленные исследования, показавшие в большинстве случаев отсутствие положительной взаимосвязи между количеством В-клеток и содержанием иммуноглобулинов и у здоровых, и у больных самыми разнообразными заболеваниями (Понякина, 1985). Таким образом, показатели содержания в крови иммуноглобулинов разных классов являются вполне самостоятельными параметрами, позволяющими оценивать функциональную активность звена В-лимфоцитов в работе иммунной системы.

Имуноглобулины присутствуют в крови в двух основных состояниях: часть молекул находится в свободном состоянии, т.е. растворена в плазме крови, другая часть сорбирована на поверхности клеток крови. Между ними существует динамическое равновесие, для сдвига которого в ту или иную сторону вполне достаточно минимальных изменений в клеточном и гуморальном составе и физико-химических характеристиках плазмы крови. Подобные изменения могут быть обусловлены не только различными физическими или психоэмоциональными нагрузками, но и физиологическими реакциями, происходящими в организме (игры вазомоторов и др.). Наличие такой равновесной системы может двояко влиять на уровни иммуноглобулинов в плазме: с одной стороны, в течение какого-то времени нивелировать изменения количества иммуноглобулинов, вызванные изменениями в их продукции, потреблении или другими причинами, с другой - при определенных (обычно сильных) нагрузках может приводить к резким колебаниям количества иммуноглобулинов в плазме из-за быстрой сорбции молекул из плазмы на клетки или, напротив, их выхода в плазму. Все это в значительной степени вуалирует изменения в составе иммуноглобулинов, вызванные непосредственно развитием патологического процесса в организме. Только очень сильные сдвиги уровня иммуноглобулинов могут приниматься во внимание врачом при оценке состояния пациента. Это существенно сужает круг возможностей использования показателей уровня иммуноглобулинов в крови в клинической практике (Кульберг, 1978 г.).

Характеристика нормальных значений.

Содержание иммуноглобулинов в плазме крови здоровых людей характеризуется следующими значениями.

Взрослые люди среднего возраста: **IgG:** 70%-(9,0-14,0 г/л); 90%-(7,5-16,0 г/л); 95%-(6,0-20,0 г/л); **IgM:** 70%-(0,80-2,5 г/л); 90%-(0,55-2,80 г/л); 95%-(0,35- 3,0 г/л); **IgA:** 70%,-(1,0-3,0 г/л); 90%-(0,80-3,5 г/л); 95%,-(0,4-4,4 г/л).

Дети младшего возраста: **IgG:** 70%-(3,5-8,0 г/л); 90%-(2,0-11,0 г/л); 95%-(1,3-13,0 г/л); **IgM:** 70%-(0,30-1,50 г/л); 90%,-(0,25-1,60 г/л); 95%,-(0,15- 1,70 г/л); **IgA:** 70%-(0,12-1,25 г/л), 90%-(0,09-1,50 г/л); 95%-(0,05-1,80 г/л).

Содержание в крови иммуноглобулинов всех классов существенно возрастает в первые два года жизни ребенка, после чего изменяется незначительно. Количество иммуноглобулинов, определяемое в плазме крови, слабо подвержено биоритмическим колебаниям и влиянию воздействия небольших нагрузок. Однако в результате сильных физических и психоэмоциональных нагрузок, приводящих к стрессу, уровни иммуноглобулинов в плазме могут меняться так сильно, как ни один другой показатель (в десятки раз).

Это уникальное свойство объясняется тем, что количество иммуноглобулинов в плазме крови зависит не только от продукции молекул плазматическими клетками и потребления их в иммунных реакциях или распада. Дело в том, что, как мы указывали выше, лишь часть из всех иммуноглобулинов крови растворена в плазме: большое их количество сорбировано на поверхности лейкоцитов. Кроме того, значительная часть иммуноглобулинов организма находится в депо ткани (не только лимфоидной, где они образуются, но также мышечной, соединительной, ткани различных органов, где в составе тканевой жидкости депонируется большое количество иммуноглобулинов). В результате изменения ионного и клеточного состава крови, pH, вязкости, осмотического давления и других причин эти сорбированные или депонированные молекулы могут быстро выходить в плазму, а иммуноглобулины плазмы, наоборот, уходить в депо или сорбироваться на поверхности клеток. Это может, с одной стороны, стабилизировать уровень иммуноглобулинов в плазме даже при кратковременном из-

менении скорости их синтеза или расхода, с другой - приводить к резким их колебаниям, вызванным разными нагрузочными факторами, влияющими на свойства крови и не влияющими на продукцию или потребление молекул. Именно на этот фон накладываются изменения уровней иммуноглобулинов, вызванные развитием иммунных реакций в организме.

Диагностическая значимость.

В случаях пониженной антиинфекционной сопротивляемости организма клиницистом может быть сделано предположение о наличии у пациента врожденного иммунодефекта. Определение содержания в крови иммуноглобулинов поможет врачу выявить наличие у пациента дис- или агаммаглобулинемии (тотальной или по отдельным классам), на основании чего осуществить дифференциальную диагностику иммунодефицита.

Постановка четкого диагноза врожденного иммунодефекта наиболее важна в самые ранние периоды жизни ребенка, когда данный генетический дефект еще не перешел в клинически проявляющуюся недостаточность работы иммунной системы. Создание для такого ребенка щадящих условий жизни с ограничением возможностей его контакта с инфекцией и дозированной стимуляцией развития других подсистем иммунитета может принести к стойкой клинической компенсации у него данного генетического дефекта.

Перечислим основные генетически обусловленные иммунодефекты, связанные с нарушением тех или иных звеньев дифференцировки В-лимфоцитов либо регуляции их дифференцировки Т-хелперами и Т-супрессорами, а также обусловленные быстрым разрушением иммуноглобулинов при нормальном их образовании (Вельтищев, 1984; Лопухин, Петров, 1975; Cooper, 1973; Fudenberg et al., 1971). Мы приводим только те патологии, где имеются настолько существенные сдвиги в уровнях иммуноглобулинов хотя бы одного класса, что они играют важную роль для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

1. Агаммаглобулинемия (болезнь Брутона): IgG ↓↓↓, IgM ↓↓↓, IgA ↓↓, IgD ↓↓

2. Дисгаммаглобулинемии:

- IgA: IgA ↓↓↓, IgM ↑ (часто); IgE ↑ или ↓;

- IgA+IgG: IgG ↓↓↓, IgA ↓↓↓;

- IgG: IgG ↓↓↓, IgM ↑↑, IgA ↑↑;

- IgE: IgE ↓↓↓;

- IgM: IgM ↓↓↓;

а) болезнь Гедена-Шейдегера: IgG ↓; IgM ↓↓↓; IgA ↓↓↓;

б) агаммаглобулинемия с фолликулярной гиперплазией: IgG ↓↓↓.

3. Вариабельный иммунодефицит с

гипогаммаглобулинемией: IgG ↓, IgM ↓, IgA ↓, IgE ↓, IgD ↓.

4. Комбинированные недостаточности:

- ретикулярная дисгенезия: IgM ↓↓↓;

- швейцарский тип (лимфоцитоз): IgG ↓↓, IgM ↓↓, IgA ↓↓, IgE ↓↓, IgD ↓↓;

- синдром Вискотта-Олдрича: IgM ↓↓↓, IgA ↑↑, IgE ↑↑↑, IgD ↑↑;

- идиопатическая семейная гиперкатаболическая гипопроотеинемия: IgG ↓↓↓;

- наследственная мышечная дистрофия: IgG ↓↓↓.

Большое значение для практической педиатрии имеет своевременное обнаружение у ребенка задержки в формировании иммунной системы. В первые два года жизни ребенка подобные задержки связаны в основном с запаздыванием развития системы продукции иммуноглобулинов разных классов. Ребенок рождается с несформированной системой образования иммуноглобулинов: его иммунная система способна лишь частично продуцировать IgM. Образование собственного IgG начинается обычно лишь в 3 месяца. До этого времени в его организме функционирует IgG, полученный от матери в последний период беременности через плаценту. К трехмесячному возрасту этот IgG начинает разрушаться, и поэтому даже у здорового ребенка в возрасте 3-5 мес, только начавшего синтезировать свои иммуноглобулины, имеется их дефицит в крови (транзиторная гипогаммаглобулинемия новорожденных). Однако достаточно часто начало синтеза IgG у ребенка задерживается до 10-30 месяцев. В этом случае у него обнаруживается существенный дефицит иммуноглобулинов, кото-

рый определяет его пониженную устойчивость к инфекциям, а зачастую формирование у него даже после начала синтеза иммуноглобулинов стойкого дисбаланса, поддерживающего иммунную недостаточность. Своевременное обнаружение у детей младшего возраста задержки синтеза собственных иммуноглобулинов, позволяющее создать им щадящий антиинфекционный режим с пассивной компенсацией недостающих иммуноглобулинов путем их введения, предотвратит не только частые инфекционные заболевания, но и формирование стойкой дисбалансной иммунной недостаточности.

Некоторые заболевания сопровождаются существенными сдвигами уровней иммуноглобулинов в крови, хотя и не связаны непосредственно с генетическими дефектами их продукции. Обнаружение таких сдвигов может внести реальный вклад в постановку правильного дифференциального диагноза этих заболеваний, а интенсивность характерных сдвигов при данных патологиях будет хотя бы частично указывать на агрессивность процесса или силу обострения данных заболеваний.

Остановимся кратко на заболеваниях, в диагностике которых определение содержания иммуноглобулинов приносит пользу.

а) Миеломная болезнь (плазмоцитомы) с моноклональной парапротеинемией. В разных вариантах заболевания выявляется гиперпродукция клонов иммуноглобулинов разных классов. При этом продукция нормальных иммуноглобулинов всех классов угнетена, причем по мере прогрессирования заболевания - все более сильно.

б) Аутоиммунный хронический и вирусный гепатит, при котором увеличивается содержание иммуноглобулинов всех классов, особенно IgG. Степень повышения уровня иммуноглобулинов соответствует тяжести заболевания.

в) Достаточно сильное повышение содержания IgG отмечается при хроническом течении системной красной волчанки. Этот факт помогает врачу в дифференциальной диагностике формы данного заболевания.

г) Существенное снижение содержания иммуноглобулинов всех классов наблюдается при доброкачественной фолликулярной лимфоме и целом ряде последних терминальных фаз пролиферативных заболеваний кроветворных и лимфоидных органов.

д) Значительное повышение уровней иммуноглобулинов имеет место при циррозах печени разного происхождения.

е) Определенную диагностическую значимость несет снижение уровней IgG и IgA (при нормальном или увеличенном количестве IgE) при патологиях, сопровождающихся повышенной проницаемостью всех сосудов, в частности при нефротическом синдроме и многих генерализованных формах кожных заболеваний с экссудативными компонентами.

ж) При всех аллергических заболеваниях или патологиях с аллергическим компонентом, особенно немедленного типа, отмечается увеличение уровня IgE, особенно в межприступный период и при вяло текущих обострениях.

з) Повышение содержания иммуноглобулинов имеется при ряде инфекционных заболеваний, например холере (за счет сгущения крови).

Определенную ценность имеет оценка содержания иммуноглобулинов для определения области преимущественного поражения (слизистых оболочек, т.е. поверхностных участков, или глубоких слоев тканей). Воспалительные процессы на слизистых оболочках часто протекают преимущественно с увеличением количества IgA или в случае снижения резистентности организма с угнетением продукции IgA. Это врач всегда должен помнить, хотя как самостоятельный клинический критерий данный факт использовался в нашей практике крайне редко.

Прогностическая значимость.

Реакция иммунной системы в ответ на внедрение чужеродного или травму (слабая стресс-реакция) часто сопровождается повышением концентрации иммуноглобулинов в плазме (преимущественно классов G и A) за счет выброса их из депо. Обширные хирургические операции, дающие сильную стресс-реакцию, ведут, напротив, к уменьшению уровней иммуноглобулинов всех классов за счет их сорбции на клетках и поврежденных тканях. Такие сдвиги начинаются сразу после воздействия и исчезают относительно быстро.

Анализируя изменения уровней иммуноглобулинов в процессе развития воспалительной реакции, следует помнить, что действие продуктов воспалительного очага слишком многообразно и зависит от большого числа причин, поэтому, несмотря на наличие сдвигов этих показателей в процессе воспаления, установить жесткую закономерность их изменений трудно. Кроме того, постоянно имеются трудносопоставимые с клинической картиной переходы уровней иммуноглобулинов разных классов от их снижения к повышению.

Более постоянными являются изменения соотношения иммуноглобулинов разных классов в процессе реакции иммунной системы на чужеродное. При воспалительной реакции, связанной с первичным контактом организма с данным антигеном, в ранние сроки воспаления повышается содержание IgM, а затем уже нарастает уровень IgG (Стефани, Вельтищев, 1977). При повторном контакте с данным антигеном даже на ранних этапах развития воспалительной реакции идет нарастание уровней IgG и IgA. Однако во многих случаях эта динамика вуалируется физиологическим перераспределением иммуноглобулинов, о котором мы писали выше. Вместе с тем учет этой закономерности в соответствии с общими принципами трактовки иммунограмм помогает врачу заподозрить возникновение суперинфекции, определяемой новым видом микроорганизма. Так, в примере 47 представлен случай послеродового сепсиса, где первичное стафилококковое инфицирование, подавленное специфическими моноклональными антителами и антибиотиками, сменилось на фоне резко ослабленного организма (алко-гольный цирроз) инфицированием протеем. Такая смена инфекта сопровождалась увеличением в крови содержания IgM.

Пример	Дата	Клиническая характеристика	Содержание, г/л IgG IgA IgM
47			
Женщина 33 лет	18.01	Сепсис (стафилококк)	32 1,2 1,4
	25.01	Сепсис (протей)	34 1,0 4,2
	3.02	Сепсис (протей)	31 1,1 1,7

Предвестником появления аллергического заболевания или аллергического компонента в заболевании является преимущественное увеличение в крови содержания IgE (Бережная, Ялкуп, 1983). Однако на практике надежным критерием развития аллергии является возрастание в периферической крови количества эозинофилов.

При всех острых воспалительных заболеваниях, связанных со слизистыми оболочками разной локализации, в крови из всех иммуноглобулинов повышаются преимущественно уровни IgA. В то же время при хронических патологических процессах в слизистых оболочках, особенно в стадии ремиссии, уровень IgA, как правило, бывает снижен.

5.2.6. НУЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

Нулевые лимфоциты - это в основном клетки с пониженной физиологической активностью: либо юные, несозревшие, либо стареющие, дефектные лимфоциты, либо клетки, временно лишенные рецепторов или имеющие заблокированные рецепторы T- и B-лимфоцитов. Показано, что среди нулевых лимфоцитов имеются клетки, обладающие киллерной активностью. Большинство иммунологических методов нулевые клет-

ки не выявляются, поскольку эти методы основаны на определении физиологической активности и поверхностных рецепторов и антигенов лимфоцитов. Определяют их в этих случаях как ни Т-, ни В-клетки. Уровни нулевых клеток существенно различаются в зависимости от метода выявления Т- и В-лимфоцитов. В настоящей книге мы оперируем значениями нулевых клеток, выявляемыми в результате обнаружения Т- и В-лимфоцитов методами розеткообразования соответственно с эритроцитами барана и мыши.

В подавляющем большинстве случаев изменение уровня нулевых клеток определяется Т-лимфоцитами, поскольку в периферической крови этих клеток в несколько раз больше, чем В-лимфоцитов. Поэтому очень часто увеличение количества нулевых клеток идет параллельно снижению числа Т-лимфоцитов, и в этом случае их сдвиг лишь подтверждает выявленный сдвиг Т-клеток (т.е. не несет для врача добавочной информации).

Большое значение для клинициста имеет отсутствие параллелизма в изменении Т-лимфоцитов и нулевых клеток. Повышение количества нулевых клеток среди других лимфоцитов крови может иметь несколько причин.

Во-первых, оно может быть обусловлено усиленным уходом из кровотока к месту воспалительного очага и в лимфоидную ткань Т- и В-лимфоцитов (в первую очередь кровотока покидают наиболее физиологически активные клетки, в соответствии с чем количество менее активных клеток в кровотоке увеличивается). Это мы наблюдаем в процессе нормально текущей воспалительной реакции.

Во-вторых, появление в кровотоке большого количества чужеродного антигена, токсинов и других депрессантов подавляет физиологическую активность Т- и В-лимфоцитов, что немедленно ведет к выявлению более высокого количества нулевых клеток. Часто это сопровождается повышением в кровотоке общего количества лимфоцитов, которые, образно говоря, входят в кровоток, но не могут из него выйти. Обычно подобная картина наблюдается в условиях тяжелого течения воспалительного процесса с резкой интоксикацией, часто при массивном распаде ткани в воспалительном очаге.

В-третьих, повышение числа нулевых клеток может наблюдаться из-за выброса из мест образования юных форм Т- и В-лимфоцитов с недостаточно высокой рецепторной активностью. Это бывает при развитии бурной реакции иммунной системы на чужеродное, часто переходящей при утяжелении процесса в истощение пролиферативных возможностей организма (что характерно для бурного течения острых септических процессов, острых разлитых перитонитов и т.д.).

И наконец, в-четвертых, увеличение количества нулевых клеток может быть обусловлено выбросом в кровоток дегенеративно измененных, незрелых Т- и В-лимфоцитов как результат работы неопластических клонов Т- и В-лимфоцитов при лимфопролиферативных заболеваниях.

Не вызывает сомнений, что в реальной клинической практике изменение содержания нулевых клеток среди других лимфоцитов обусловлено суммой одновременно нескольких из указанных причин, хотя в каждом конкретном случае превалирует обычно одна из них.

Характеристика нормальных значений.

Количество (%) нулевых клеток (при определении уровней Т- и В-лимфоцитов методом спонтанного розеткообразования соответственно с эритроцитами барана и мыши) в периферической крови здоровых людей характеризуется следующими значениями.

Взрослые люди среднего возраста: 70%-(8-25%); 90%-(4-30%); 95%-(1-35%).

Дети младшего возраста: 70%-(10-30%); 90%-(6-35%); 95%-(4-40%).

Во все периоды жизни количество нулевых клеток у людей сохраняется приблизительно на одном уровне. Исключение составляет пуповинная кровь и кровь детей первых дней жизни, где число нулевых клеток увеличено.

Количество нулевых клеток в крови - крайне лабильный показатель, который, так же как и Т-лимфоциты, изменяется в зависимости от биологических ритмов, гормонального цикла, физических и психоэмоциональных нагрузок, интенсивности стресса.

Диагностическая значимость.

Для любого воспалительного процесса характерно раннее (до развития клинических симптомов) увеличение количества нулевых клеток с последующей их нормализацией при снижении активности иммунной реакции на чужеродное.

Повышение уровня нулевых клеток обычно сопровождает все лимфопролиферативные заболевания, являясь следствием накопления в кровотоке незрелых, неполноценных, перерожденных лимфоцитов. При Т- и В-лейкозах, в частности, происходит наряду с раздражением пролиферации нормальных клонов клеток выброс в кровоток незрелых клеток.

Значительное число злокачественных новообразований разного типа и локализации достаточно длительное время развивается в организме без ощутимых сдвигов каких-либо показателей иммунограммы и наличия клинических симптомов (так называемые "холодные опухоли"). Сдвиги начинают выявляться лишь в начале распада клеток в опухолевом очаге или в случае возникновения воспалительных осложнений. Обычно единственным проявлением такой "холодной" опухоли является некоторое повышение количества нулевых клеток (пример 48). Конечно, более четко это увеличение выявится в том случае, если мы будем знать индивидуальную норму количества нулевых клеток у данного человека. Во всяком случае, тенденция к увеличению числа нулевых клеток без каких-либо проявлений воспалительной реакции у данного человека - это важный аргумент в скрининговом клиническом и лабораторном обследовании для уточнения наличия в организме опухолевого роста.

Пример 48	Л	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	СОЭ
Мужчина 47 лет. Рак желудка, 2-я стадия	5,5	0	3	8	2	59	28	60	5	35	44	16	12

Увеличение процентного содержания нулевых клеток характерно практически для всех врожденных иммунодефектов, затрагивающих клеточный иммунитет, и для всех комбинированных иммунодефектов. Следует подчеркнуть, что эти изменения характерны не только для фаз инфекционных осложнений, но и для периодов ремиссии этих процессов.

Приобретенные иммунодефекты, при которых обычно затрагивается клеточный иммунитет, также характеризуются увеличением количества нулевых клеток. Высокий процент нулевых клеток постоянно обнаруживается у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита, а также при лучевой болезни (как острой, так и хронической) и цитостатической болезни. Нормализация нулевых клеток - один из важнейших критериев восстановления ИКК в процессе лечения перечисленных выше врожденных и приобретенных иммунодефектов.

Повышение уровня общего метаболизма в организме приводит к уменьшению выявляемого количества нулевых клеток или даже перекрытию суммы выявляемых Т- и В-лимфоцитов 100 % (т.е. отрицательным значениям количества нулевых клеток). Подобные ситуации часто имеют место после курса гипербарической оксигенации, курса приема больших доз поливитаминов или витамина С, длительных курсов приема иммуностимуляторов (нуклеината натрия, левамизола, интерлейкина-2 и др.), т.е. препара-

тов, повышающих активность метаболизма клеток (примеры 49-51). Аналогичное снижение уровня нулевых клеток отмечается в результате передозировки тиреоидина.

Пример	Клиническая характеристика	Стимулятор метаболизма	Т	В	О
49	Женщина 52 лет. Хронический тонзиллит (ремиссия 3 мес.)	После приема нуклеината натрия в течение 30 дней	79	19	2
50	Женщина 30 лет. Практически здорова	После приема поливитаминов в течение 10 дней	85	20	5
51	Мужчина 49 лет. Флегмона челюстно-лицевой области (пример из клиники проф. Т.Г. Робустовой)	После курса гипербарической оксигенации	84	15	1

Гиперфункция щитовидной железы (**тиреотоксикоз**) сопровождается резким уменьшением количества нулевых клеток на фоне снижения числа Т-лимфоцитов и повышения числа В-лимфоцитов (пример 43). Для микседемы, напротив, характерно резкое повышение уровня нулевых клеток на фоне снижения процентного содержания Т- и В-лимфоцитов (пример 44).

Прогностическая значимость.

Повышение относительного количества нулевых клеток на многих этапах воспалительного процесса, особенно в первой его половине, определяется снижением уровня Т-лимфоцитов. Во второй половине, и особенно на завершающем этапе воспалительного процесса при его оптимально благоприятном течении, отмечается снижение уровня нулевых клеток до нормы параллельно с восстановлением числа Т-лимфоцитов и небольшим повышением количества В-лимфоцитов. Однако если в конце заболевания в крови остается повышенный уровень нулевых клеток при увеличенном количестве В-лимфоцитов и сниженном числе Т-лимфоцитов, сопровождающийся лимфоцитозом, то это является свидетельством незавершенности воспалительной реакции при активной наработке иммунной системой новых ИКК. Обычно это указывает на необходимость антибактериальной терапии.

Это положение иллюстрирует пример 52. Пациент 37 лет имеет диагноз - **обострение хронического гайморита**. На десятые сутки заболевания температура нормализовалась, болезненность исчезла. При проколе пазухи носа гнойных масс не выделилось. Иммунограмма указывала на незавершенность процесса. Несмотря на это, пациенту были отменены антибиотики, он был выписан на работу. Через двое суток он пришел в поликлинику с новым обострением хронического гайморита.

Пример	Клиническая характеристика	Л	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	ИН
52	Мужчина 37 лет. После прокола пазухи носа	6,9	0	3	3	2	50	42	42	18	40	3,7

Нередко поле окончания клинических проявлений воспалительного процесса (преимущественно вирусного генеза) в иммунограмме на фоне нормализации количества нулевых клеток отмечается снижение числа Т-лимфоцитов и резкое повышение количества В-лимфоцитов (зачастую при сохранении повышенного содержания суммарных лимфоцитов как относительного, так и абсолютного). Подобная иммунограмма характерна для продолжающейся пролиферативной реакции в лимфоидной ткани (преимущественно регионарной) при закончившемся или тлеющем воспалительном процессе (пример 46). Она часто бывает сопряжена с длительным увеличением группы лимфоузлов в связи с активной пролиферацией клеток. По особенностям иммунограммы по-

добный процесс можно четко отличить от воспаления лимфоузлов (лимфаденита), для которого характерно резкое повышение уровня нулевых клеток (пример 45).

При наличии клинической картины воспалительного процесса нормализация уровня нулевых клеток с восстановлением числа Т- и В-лимфоцитов является крайне неблагоприятным признаком, указывающим на ослабление работы иммунной системы. Такая картина обычно отмечается в тяжелых, запущенных случаях сепсиса, перитонита, опухолевого роста с метастазами и их распадом, а также при наличии обширных воспалительных очагов у ослабленных больных (пример 53). В этих случаях единственной возможностью врача помочь больному является стимуляция работы иммунной системы теми или иными воздействиями. Интересно, что в случае успешного воздействия иммуномодуляторов первым критерием иммунограммы, свидетельствующим об активации работы иммунной системы, является повышение количества нулевых клеток, и уже затем к нему присоединяются соответствующие сдвиги других показателей.

Пример 53	Дата	Клиническая характеристика	Т	В	0
Мужчина 38 лет. Сепсис	23.07	Развитие процесса	65	18	17
	1.08	После окончания цикла обработки крови ультрафиолетовым облучением. Положительный клинический эффект	40	20	39

При лимфопролиферативных заболеваниях дальнейшее усиление уже имеющегося увеличения количества нулевых клеток - крайне неблагоприятный признак, указывающий на утяжеление процесса. В клинической практике этот признак особенно важен при алейкемических формах лейкоза, когда утяжеление процесса не сопровождается повышением абсолютного количества лейкоцитов в крови. При лимфогранулематозе и злокачественных анемиях повышение количества нулевых лимфоцитов также указывает на активацию и утяжеление процесса.

5.2.7. Т-ХЕЛПЕРЫ, Т-СУПРЕССОРЫ И ИХ СООТНОШЕНИЕ

В предыдущих разделах книги мы отмечали, что все используемые методы обнаружения Т-хелперов и Т-супрессоров не являются абсолютно точными. Более того, сами столь часто используемые понятия "Т-хелперы" и "Т-супрессоры" в приложении к функциональным субпопуляциям Т-лимфоцитов являются условными, поскольку на самом деле подразумевают сумму самых разнообразных клеток. Так, субпопуляция, обозначаемая как "Т-хелперы", на самом деле включает не только зрелые клетки, обладающие непосредственно хелперной активностью, но и предшественники зрелых Т-лимфоцитов, дифференцирующиеся затем в Т-хелперы и Т-супрессоры. Субпопуляция Т-супрессоров включает клетки, обладающие не только супрессорной, но и цитотоксической активностью. Кроме того, в настоящее время неясно, насколько связаны функции клеток с этапом дифференцировки и степенью их физиологической активности. Однако, несмотря на все это, почти пятнадцатилетний опыт такой неточной, приблизительной оценки Т-хелперов и Т-супрессоров во всем мире показал огромную важность оценки этих субпопуляций для клинической практики.

Наиболее ценным для практики оказался показатель соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров (Тх/Тс). При использовании этого показателя следует помнить, что при всей своей практической значимости он не отражает истинного соотношения хелперного и супрессорного эффекта в организме, поскольку в этот эффект вносят вклад подоб-

ные регуляторные субпопуляции других популяций ИКК и гуморальные факторы регуляции, а также системные взаимодействия компонентов.

Для оценки субпопуляций Т-техперов и Т-супрессоров мы использовали метод розеткообразования с теофиллином как наиболее простой и широкодоступный. Из-за своей низкой точности этот метод вдобавок к клеткам, несущим соответствующую функцию, выявляет более широкий спектр других клеток, нежели прочие методы (гл. 2. ч. 1). Однако уровень точности данного метода достаточен для надежного выявления сдвигов, важных для клинической практики.

Характеристика нормальных значений.

Количества Т-хелперов (%), Т-супрессоров (%) и их соотношения (по тесту розеткообразования с теофиллином) в крови здоровых людей характеризуются следующими значениями.

Взрослые люди среднего возраста: Т-хелперы - 70%-(40-62%); 90%-(35-70%); 95%-(28-76%); Т-супрессоры - 70%-(8-25%); 90%-(6-35%); 95%-(4-45%); Тх/Тс - 70%-(2,5-5,0); 90%-(1,8-6,0); 95%-(1,3-7,5).

Дети младшего возраста: Т-хелперы - 70%-(30-56%); 90%-(24-65%); 95%-(21-70%), Т-супрессоры - 70%-(7-20%); 90%-(5-30%); 95%-(3-40%); Тх/Тс - 70%-(2,0-4,4); 90%-(1,5-5,5); 95%-(1,2-6,6).

Необходимо отметить, что у 3-5% здоровых людей методом розеткообразования с теофиллином Т-супрессоры вообще не выявляются (данный показатель, определяемый как разность между уровнями суммарных Т-лимфоцитов и Т-хелперов, имеет либо нулевое, либо отрицательное значение). В подобных случаях мы можем говорить лишь о низком уровне

Т-супрессоров и высоком значении соотношения Тх/Тс, не уточняя величину этих показателей.

С возрастом количество в крови Т-хелперов, Т-супрессоров и их соотношение изменяются незначительно.

Из рассматриваемых регуляторных субпопуляций наиболее ощутимым биоритмическим колебаниям (с большой амплитудой колебаний) подвержены уровни Т-хелперов, в то время как количества Т-супрессоров изменяются менее значительно (Miyawaki et al., 1984). Под влиянием психоэмоциональных и (особенно) физических нагрузок число Т-супрессоров, напротив, повышается в более сильной степени, чем количество Т-хелперов, что приводит к уменьшению соотношения этих клеток, иногда 1,5-2-кратному (Landmann, et al., 1984; Edwards et al., 1984). Таким образом, если количества Т-хелперов и Т-супрессоров подвержены физиологическим колебаниям в зависимости от фазы биоритма или силы и качества нагрузочных факторов в разной степени, то их соотношение, по-видимому, является более лабильным, чем отдельные показатели, и колеблется при разнообразных физиологических изменениях. Это обуславливает высокую чувствительность соотношения Тх/Тс ко всем изменениям в организме.

Диагностическая значимость.

На разных этапах нормально текущего воспалительного процесса количество в крови Т-хелперов и Т-супрессоров меняется, но так, что Т-супрессоров не становится существенно больше, чем Т-хелперов.

При тяжелом течении воспалительного процесса соотношение Тх/Тс может становиться меньше 1. Подобное снижение вызывается преимущественным образованием, дифференцировкой, особенностями циркуляции в кровотоке, уходом к воспалительному очагу или в органы лимфообразования Т-лимфоцитов той или иной субпопуляции.

Отдельно стоит вопрос о соотношении Тх/Тс при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД). При данном заболевании вирус иммунодефицита человека избирательно поражает и разрушает Т-хелперы, в результате чего соотношение Тх/Тс понижается до значений, обычно значительно меньших 1. При заболевании СПИДом этот признак является патогномичным и в плане дифференциальной диагностики заболе-

вания обычно не вызывает сомнений, поскольку не только соответствует характерной клинической картине и анамнезу заболевания, но и сопровождается существенным дефицитом содержания в крови лимфоцитов за счет резкого сокращения количества Т-лимфоцитов из-за дефицита Т-хелперов (пример 54). Тест на наличие антигенов вируса и антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) лишь окончательно подтверждает поставленный диагноз.

Пример 54	L	Э	М	Л	С	Л	Т	Тх	Тс	В	О	Тх/Тс
Мужчина 28 лет (Ammann et al., 1983)	3,2	8	20	12	52	8	40	5	35	25	35	0,14

В случае отсутствия признаков развернутого заболевания СПИДом снижение соотношение Тх/Тс до значений, меньших 1, позволяет лишь ставить вопрос о возможном носительстве ВИЧ, причем вероятность носительства увеличивается при наличии подозрительных анамнестических данных и размытом симптомокомплексе - слабости, ночной потливости, разлитой или ограниченной лимфаденопатии. Но окончательно поставить диагноз СПИД в таких случаях можно после обнаружения в крови пациента антител, а главное - антигенов ВИЧ.

Таким образом, снижение значений Тх/Тс до уровня, меньшего 1, является важным (хотя и не единственным) критерием, позволяющим заподозрить у пациента носительство ВИЧ. Существенно повысить вероятность определения носительства ВИЧ поможет анализ причины столь сильного снижения данного соотношения. Для СПИДа характерно понижение абсолютного количества Т-хелперов, но не увеличение числа Т-супрессоров. Однако необходимо учитывать и то, что в условиях носительства ВИЧ, когда имеется не столь резкое угнетение Т-хелперов, снижение соотношения Тх/Тс может быть обусловлено и другими причинами, особенно при наличии воспалительных процессов. Поэтому для **практической деятельности важно принять за правило необходимость проведения лабораторного контроля носительства ВИЧ во всех случаях, когда соотношение Тх/Тс меньше или равно 1.**

Очень часто при носительстве ВИЧ (до развития клинической картины СПИДа) у пациентов, находящихся в спокойном состоянии, соотношение Тх/Тс не меньше 1. Однако развитие у такого пациента даже легкого воспалительного заболевания, например ОРЗ, сопровождается резким снижением данного соотношения до значений, меньших 1. Исходя из этого, становится ясно, что внедрение в сеть поликлиник расширенной иммунограммы поможет резко повысить эффективность выявления носителей ВИЧ.

Наряду с этим необходимо отметить, что аналогичное, хотя и не столь резко выраженное и не так часто встречающееся, снижение соотношения Тх/Тс наблюдается у людей - носителей цитомегаловируса, особенно в случаях его клинического проявления.

Вообще при любом воспалительном процессе, особенно в тяжелой форме, соотношение Тх/Тс может быть равным или меньшим 1. Однако в отличие от СПИДа причины такого уменьшения могут быть разнообразными: и повышение уровня Т-супрессоров, и снижение количества Т-хелперов, причем как при неизменном абсолютном ($10^9/л$) содержании всех этих клеток в крови, так и при изменении их числа либо в сторону увеличения, либо в сторону уменьшения. При этом для каждой нозологии преобладает определенная причина и характер снижения соотношения Тх/Тс. Это может помочь в ряде сложных случаев дифференциальной диагностики заболеваний, хотя и имеет лишь ориентировочное значение.

Перечислим основные нозологии, при которых воспалительный процесс в силу тех или иных причин сопровождается резким снижением соотношения Тх/Тс (Сильвестров, Караулов, 1985; Кузин и др., 1981; Bach, Bach, 1981a,b; Pandolfi et al., 1983; Troye-Blomberg et al., 1983; Joffe et al., 1983; Lederman, 1983; Coney, Katz, 1983; Mills, Cawen, 1983; Varnaba et al., 1983).

1) Т-хелперы (%)↓, Т-супрессоры (%)↑;

а) Т-хелперы ($10^9/\text{л}$)↓, Т-супрессоры ($10^9/\text{л}$) в норме:

- СПИД;
- парапротеинемия;

б) Т-хелперы ($10^9/\text{л}$)↓, Т-супрессоры ($10^9/\text{л}$)↑:

- малярия;
- множественная миелома;
- хронический вирусный гепатит*;
- переменный иммунодефицит;

в) Т-хелперы ($10^9/\text{л}$) в норме, Т-супрессоры ($10^9/\text{л}$)↑:

- агаммаглобулинемия (болезнь Брутона);
- язвенный колит.

2) Т-хелперы (%) в норме, Т-супрессоры (%)↑:

а) Т-хелперы ($10^9/\text{л}$) в норме, Т-супрессоры ($10^9/\text{л}$)↑:

- сепсис*;
- гемофилия;
- шистосомоз;
- солидная плазмоцитома;
- инфекционный мононуклеоз;
- иммунодефицит с тимомой;
- абсцесс легкого, почки;
- корь.

б) Т-хелперы ($10^9/\text{л}$)↓, Т-супрессоры ($10^9/\text{л}$)↑:

- перитонит*.

Приведенные данные не являются исчерпывающими по широте охвата нозологий. Они основаны на данных литературы о средних значениях показателей, полученных авторами на большом клиническом материале. Хотя по большинству нозологий у нас нет собственного материала (за исключением обозначенных звездочкой), мы можем полагать, что при неоспоримости снижения соотношения Тх/Тс в тяжелых случаях течения процесса не всегда имеется полная однозначность совпадения этого снижения с указанными сдвигами абсолютного количества Т-хелперов и Т-супрессоров в кровотоке.

Определенную клиническую значимость имеет обратная ситуация, когда при ряде патологических процессов происходит резкое повышение соотношения Тх/Тс, преимущественно за счет сокращения количества Т-супрессоров. Диагностическая польза этого ограничивается тем, что подобная картина достаточно часто встречается и у практически здоровых людей.

Повышение соотношения Тх/Тс нередко отмечается в острой фазе различных воспалительных заболеваний. Оно характерно практически для всех четко установленных аутоиммунных заболеваний: гемолитической анемии (вызванной тепловыми и холодowymi антителами), иммунной тромбоцитопении, тиреоидита Хашимото, пернициозной анемии, хронического активного гепатита, синдрома Гудпасчера, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, пузырчатки обыкновенной (Nonomura et al., 1982; Bach et al., 1980; Melendro et al., 1983; Canonica et al., 1982).

Увеличение соотношения Тх/Тс за счет снижения уровня Т-супрессоров при данных заболеваниях выявляется обычно в разгаре обострения при большой активности процесса - в тех случаях, когда в обычных условиях течения воспалительного процесса должно быть, наоборот, снижение данного соотношения за счет повышения количества Т-супрессоров.

Заметим, что в активной фазе ряда заболеваний, при которых некоторые иммунологи преимущественно отечественные) находят аутоиммунный компонент, на основании чего причисляют их к аутоиммунным заболеваниям, подобного резкого подавления Т-супрессоров и соответственно высокого соотношения Тх/Тс обычно не находят. Примером такого заболевания мо-

жет служить инфаркт миокарда. По-видимому, при всех подобных заболеваниях аутоиммунный компонент может присутствовать, но не является ведущим в патогенезе заболевания, если вообще играет сколь-либо значительную роль.

Повышение соотношения Тх/Тс из-за роста уровня Т-супрессоров характерно и для ряда опухолей, в частности саркомы Капоши (пример 55). Это особенно важно для диагностики, поскольку данная опухоль часто встречается как одно из проявлений СПИДа. Интересно, что на фоне этого заболевания саркома Капоши течет уже с угнетением Т-хелперов и резким снижением соотношения Тх/Тс (пример 56).

Пример	Диагноз	Т	Тх	Тс	Тх/Тс
55 Женщина 60 лет	Саркома Капоши на слизистых оболочках полости рта	48	40	8	<u>5,0</u>
56 Женщина 32 лет (Pinching, 1984)	СПИД. Клиническое проявление - саркома Капоши	50	<u>10</u>	<u>40</u>	<u>0,25</u>

Прогностическая значимость.

На первых этапах развития воспалительного процесса обычно имеется относительно большое количество Т-хелперов и низкое число Т-супрессоров, что дает высокое соотношение

Тх/ Тс (обычно гораздо выше 3). Во второй половине воспалительного процесса, ближе к его окончанию, отмечается повышение уровня Т-супрессоров при относительно высоком количестве Т-хелперов. Ближе к исчезновению клинических проявлений воспаления, часто еще до полного восстановления количества Т-, В- и нулевых клеток, наблюдается уменьшение соотношения Тх/Тс (пример 57). Такая динамика изменения показателя Тх/Тс при нормально текущем воспалительном процессе подтверждает усиленную работу иммунной системы организма для уничтожения чужеродного и является положительным прогностическим признаком.

Пример	Клиническая характеристика	Т	В	О	Тх	Тс	Тх/Тс
57 Мужчина 29 лет. Острый двусторонний гайморит	2-е сут от начала клинических проявлений, до операции	<u>42</u>	5	53	<u>40</u>	2	<u>20,0</u>
	5-е сут от начала клинических проявлений (3-и сут после операции)	<u>48</u>	10	42	28	<u>20</u>	<u>1,4</u>
	7-е сут от начала клинических проявлений. Нормализация клинической картины. Пациент выписан из стационара	60	12	28	<u>53</u>	7	8,1
	12-е сут от начала клинических проявлений. Полное окончание процесса	75	10	15	63	12	4,2

Утяжеление течения воспалительного процесса зачастую сопровождается резким снижением соотношения Тх/Тс за счет увеличения количества Т-супрессоров, зачастую до уровней, меньших 1 (пример 58). Практически при всех воспалительных заболеваниях это неблагоприятный признак, указывающий на тяжесть течения процесса. Важно помнить, что подобное снижение индекса Тх/ Тс до значений, меньших 1, часто наблюдается раньше появления клинических признаков утяжеления процесса или его генерализации. Это обуславливает важность данного признака для прогнозирования течения заболевания. Подобное снижение соотношения Тх/Тс наиболее часто наблюдается при тяжелых воспалительных септических процессах и тяжелых формах инфекционных заболеваний. Особенно часто и сильно это проявляется при воспалительных процессах на фоне многих врожденных некомпенсированных иммунодефектов.

Пример

58	Клиническая характеристика	T	Tx	Tc	Tx/Tc
Женщина 45 лет. Пневмония нижних долей правого легкого	10-й день после начала	54	34	<u>20</u>	1,7
	12-й день после начала	<u>48</u>	19	<u>29</u>	<u>0,67</u>
	14-й день после начала	<u>49</u>	23	26	<u>0,88</u>
	Клинические признаки гнойного плеврита.				

5.3. МОНОЦИТЫ

Моноциты приходят в очаг воспаления не столь быстро, как нейтрофилы, они накапливаются в очаге в основном в продуктивной фазе воспаления. Именно исходя из этих общих посылок и надо рассматривать повышение количества моноцитов в кровотоке при различных формах воспалительного процесса.

Из-за небольшого количества в крови моноцитов по сравнению с другими ИКК и низкой точности их подсчета в мазке существенную практическую значимость обычно имеет повышение содержания этих клеток (моноцитозы) и значительно меньшую - снижение их числа. Наибольшую эффективность оценка количества в крови моноцитов дает в совокупности с другими показателями иммунограммы.

Характеристика нормальных значений.

Количество (%) моноцитов в периферической крови здоровых людей характеризуется следующими значениями.

Взрослые люди среднего возраста: 70%-(4-7%); 90%-(2-8%); 95%-(1-10%).

Дети младшего возраста: 70%-(6-13%); 90%-(4-15%); 95%-(3-16%).

Наиболее высокое количество моноцитов, особенно в абсолютном значении, отмечается в крови у детей младшего возраста. Далее оно равномерно понижается, достигая уровня взрослых в период половой зрелости.

Абсолютное ($10^9/л$) содержание моноцитов в крови подвержено существенным биоритмическим колебаниям. Интенсивные нагрузки, особенно физические, приводят к значительному повышению в крови абсолютного количества моноцитов. Всего этого нельзя сказать об относительном (%) количестве этих клеток среди других ИКК, которое остается в основном постоянным.

Диагностическая значимость.

Наличие моноцитоза - важный признак при диагностике заболеваний, связанных с направленной стимуляцией моноцитарного ростка кроветворения либо вирусом Эпштейна-Барр (моноклеоз), либо в результате лимфопролиферативных расстройств (моноцитарный лейкоз).

Целый ряд воспалительных процессов практически всегда сопровождается моноцитозом, например вирусный гепатит, туберкулез, большинство аутоиммунных процессов, в частности ревматоидный эндокардит.

Моноцитопения (вплоть до полного исчезновения в крови моноцитов) может наблюдаться при тяжелых септических процессах и лейкозах.

Прогностическая значимость.

Относительный моноцитоз можно рассматривать как физиологический компонент определенных этапов развития воспалительной реакции. Клинический опыт показывает, что оценивать моноцитоз при острых и хронических инфекционных заболеваниях по одному и тому же принципу нельзя. Кроме того, моноцитоз может иметь как благоприятное, так и неблагоприятное прогностическое значение в зависимости от величины других показателей иммунограммы и клинической картины заболевания. Учитыв-

вая то, что сдвиги в количестве моноцитов в течение воспалительного процесса бывают очень часто, разберем прогностическую значимость моноцитоза в разных ситуациях.

Появление относительного моноцитоза при остром воспалительном процессе можно рассматривать как предвестник перехода воспалительной реакции во вторую фазу. Вслед за ним следует повышение содержания эозинофилов, т.е. кризис. Чаще такой моноцитоз держится недолго и при увеличении количества эозинофилов исчезает, сменяясь лимфоцитозом. Однако при благоприятном течении заболевания моноцитоз может затянуться и до начала восстановления числа Т-лимфоцитов и соответственно повышения уровня нулевых клеток. В целом при классических острых воспалениях (пневмония, рожистое воспаление) появление моноцитоза как предвестника кризиса всегда благоприятно.

При вяло текущих воспалительных заболеваниях и хронических инфекциях относительный моноцитоз может держаться долго и даже иметь тенденцию к усилению (часто при этом повышается и уровень В-лимфоцитов), однако в этих случаях он отнюдь не предвещает кризиса. Так, при туберкулезе легких моноцитоз (особенно прогрессирующий) бывает частым спутником обострения и диссеминации процесса в легких.

При всех хронических воспалительных процессах (в фазе обострения) и маловирулентных затяжных инфекциях обычно наблюдается достаточно высокий, длительно поддерживающийся моноцитоз, который обычно сопряжен с уменьшением количества Т-лимфоцитов и повышением уровня нулевых клеток. Во всяком случае, наличие моноцитоза после клинического исчезновения симптомов воспаления однозначно указывает на незакончившийся процесс. В ремиссии хроники моноцитоз обычно долго не держится.

При обострении хронических воспалительных процессов моноцитоз может быть как неблагоприятным симптомом, указывающим на развитие заболевания, так и благоприятным симптомом, свидетельствующим о регрессии процесса. Уточнить прогноз поможет оценка содержания в крови процента моноцитов в совокупности с другими компонентами иммунограммы. Наличие у пациента относительного моноцитоза в сочетании с лимфоцитозом на фоне восстановления количества Т-лимфоцитов и нулевых клеток соответствует клинической фазе выздоровления.

И напротив, моноцитоз, сопровождающийся дальнейшим снижением числа Т-лимфоцитов и повышением количества нулевых клеток, - неблагоприятный симптом, особенно если он сочетается с резким повышением количества Т- супрессоров и увеличением ИН до значений, больших 2.

Наличие относительного моноцитоза при повышении общего числа лимфоцитов, нормальном или повышенном количестве эозинофилов, небольшом понижении количества

Т-лимфоцитов и повышении уровня нулевых клеток является благоприятным симптомом в отличие от такой картины крови, где одновременно с моноцитозом отмечается снижение числа эозинофилов, повышение уровня нейтрофилов со сдвигом влево, существенное снижение количества Т-лимфоцитов и повышение числа нулевых клеток.

Моноцитопения, возникающая при тяжелых септических процессах и лейкозах на фоне высоких значений ИН (выше 3) и резкой нейтрофилии, всегда является прогностически тяжелым симптомом.

5.4. НЕЙТРОФИЛЫ И ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Нейтрофилы представляют самый большой пул ИКК, поэтому изменение количества именно этих клеток наиболее часто определяет изменение общего содержания в крови лейкоцитов. Из-за этого содержание нейтрофилов и содержание лейкоцитов считают в значительной степени сопряженными понятиями. Однако в последние годы существенную значимость приобретает относительное количество (%) нейтрофилов как отдельный показатель. Это объясняется тем, что все большее количество воспалительных процессов и инфекционных заболеваний течет без повышения общего содержания лейкоцитов в крови.

Еще Арнет (1928) показал, что слабые воспалительные процессы текут со всеми обычными закономерностями сдвигов в формуле крови, но с минимальными изменениями абсолютного (10^9 /л) количества клеток. В век вакцинации, антибиотиков и сульфаниламидных препаратов преобладают относительно стертые формы воспалительных процессов, при которых лейкоцитоз все чаще отсутствует.

Во всех этих случаях увеличение числа нейтрофилов по отношению к остальным ИКК в начале процесса обычно четко выявляется, и по динамике изменения этого показателя можно следить за развитием процесса.

Большую клиническую значимость имеет определение состава популяции нейтрофилов по степени их зрелости. Важное значение имеет также оценка нейтрофилов по наличию в них патологических морфологических изменений. Степень зрелости нейтрофилов на очень близких этапах их дифференцировки и даже в определенной степени стадии деградации можно легко различить по сегментации ядра (юные, палочкоядерные, сегментоядерные, гиперсегментоядерные нейтрофилы). При этом наличие среди клеток крови относительно большого процента нейтрофилов не только облегчает лабораторную работу, но и позволяет получать достоверные результаты.

При воспалительных процессах в крови могут встречаться нейтрофилы с токсигенной зернистостью в цитоплазме. Этот показатель несет добавочную и зачастую весьма ценную информацию об интоксикации организма, но ее надежное выявление требует высокого качества техники анализа. Другой важный показатель, свидетельствующий об интоксикации - наличие в нейтрофилах дегенеративных ядер, их выявление требует правильной окраски препаратов.

Все большую клиническую значимость приобретает оценка физиологической активности нейтрофилов. Методы такой оценки основаны на определении ферментативной, адгезивной и фагоцитарной активности клеток (гл. 2, ч. I). В настоящее время наибольшее практическое распространение получили простые методы интегральной оценки физиологической активности нейтрофилов - определение активности фагоцитоза нейтрофилов на разных его этапах (в особенности адгезии и захвата частиц). Данные показатели в своей совокупности важны тем, что являются отражением степени токсического угнетения ИКК, циркулирующих в кровотоке, или, другими словами, отражением общей интоксикации в организме в течение воспалительного процесса. Токсические вещества в первую очередь угнетают функцию фагоцитоза (иногда весьма значительно) без подавления адгезии, причем на первых этапах адгезия даже может усиливаться. И напротив, стимуляция нейтрофилов (адекватными дозами стимуляторов или малыми дозами токсических веществ) усиливает одновременно и адгезию, и фагоцитоз.

Характеристика нормальных значений.

Количество (%) сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, а также адгезивная (Е-РОН) и фагоцитарная (Д- фагоцитоз) активность нейтрофилов в крови здоровых людей характеризуются следующими значениями.

Взрослые люди среднего возраста:

Нейтрофилы: **сегментоядерные:** 70%-(56-68%); 90%-(52-72%); 95%-(45-75%); **палочкоядерные:** 70%-(1-3%); 90%-(1-4%); 95%-(1-5%). **Адгезия, Фа (Е- РОН):** 70%-(14-32%); 90%-(10-38%); 95%-(8-42%). **Фагоцитоз, Фз (Д-ФН):** 70%-(25-50%); 90%-(20-64%); 95%-(14-75%).

Дети младшего возраста.

Нейтрофилы: **сегментоядерные:** 70%-(30-46%); 90%-(24-50%); 95%-(18-60%); **палочкоядерные:** 70%-(1-4%); 90%-(1-5%); 95%-(1-7%). **Адгезия, Фа (Е- РОН):** 70%,-

(16-40%); 90%,-(12-50%); 95%-(9-58%). **Фагоцитоз, Фз (Д-ФН):** 70%-(20-48%); 90%,-(16-62%); 95%,-(12-70%).

- **Соотношение палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов** у здоровых людей составляет 1/15 (1/30 - 1/12). **Юных и еще менее зрелых форм в норме обычно не обнаруживается.**

Относительное (%) количество нейтрофилов в крови с возрастом резко повышается, особенно в первые 10 лет жизни. Абсолютное их содержание ($10^9/л$) после первого года жизни в отличие от других ИКК практически не изменяется. Адгезивная активность нейтрофилов (по тесту Е-РОН) в течение жизни изменяется мало, а фагоцитарная активность несколько увеличивается, особенно в первые годы.

Количество в крови нейтрофилов, так же как и показатели их физиологической активности, подвержены биоритмическим колебаниям, причем их абсолютные ($10^9/л$) содержания значительно более сильным, чем относительные (%). Сильные физические нагрузки приводят к существенному повышению содержания ($10^9/л$) нейтрофилов в крови.

Диагностическая значимость.

Выше мы останавливались на лейкоцитозах и лейкопениях, вызванных соответствующими изменениями содержания в крови нейтрофилов. Здесь мы акцентируем внимание читателя на диагностической значимости резких изменений в относительном количестве нейтрофилов, не обязательно сопровождающихся лейкоцитозом.

Нейтрофилии.

1) Нейтрофилии без сдвига влево (количество палочкоядерных нейтрофилов 1-5%), сопровождающиеся лейкоцитозом или без него, обнаруживают:

- а) при состояниях, называемых "физиологическими нейтрофилиями";
 - умеренных физиологических нагрузках - физических, психоэмоциональных, связанных с приемом пищи, переменой положения тела и т.д.;
 - нормально протекающей беременности с 4-5 мес;
 - лактации;
- б) при судорогах, эпилепсии;
- в) при слабых воспалительных реакциях: поверхностных инфекционных воспалительных процессах, катарах кишечника, абортных инфекциях, полиартритах;
- на ранних стадиях неосложненных опухолей, при нетяжелых тиреотоксикозах;
 - после введения лекарств и растворов;
 - при внутренних и наружных кровотечениях.

2) Нейтрофилии со слабым или умеренным сдвигом влево, обычно за счет увеличения количества палочкоядерных (свыше 5%), но не юных форм, имеют место:

- при всех формах воспалительного процесса в случаях недостаточной вирулентности возбудителя или вследствие поверхностной локализации очага воспаления и свободного выхода гноя наружу;
 - они часто сопровождают легкие случаи острых инфекционных и протозойных заболеваний - ангины, катара, малярии во время приступа; наблюдаются при нагноительных процессах глаз, ушей, зева;
 - при обширных, но осумкованных нагноениях;
 - в послеоперационном периоде после вскрытия абсцесса или при местном нагноении раны при катаральном аппендиците;
 - при затяжном сепсисе, эндокардитах;
 - при распадающихся опухолях.

В настоящее время процессы, сопровождающиеся, во всяком случае, относительной нейтрофилией с несильным сдвигом влево, являются доминирующими при большинстве воспалительных заболеваний.

3) Нейтрофилии с выраженным регенераторным сдвигом ядерной формулы влево (т.е. с появлением большого количества юных форм и даже миелоцитов), при которых соотношение юных форм к сегментоядерным нейтрофилам не меньше 1. Обычно подобный сдвиг, сопровождающийся лейкоцитозом, наблюдается при обширных воспалительных процессах, вызванных высокопатогенным микроорганизмом.

Нейтропении.

Нейтропении, сопровождающиеся резкими сдвигами количества других клеток иммунограммы, уже были частично описаны выше либо как проявление тяжелейшего течения воспалительного процесса, либо как проявление токсического действия инфекции на нейтрофилы при не столь тяжелых инфекциях.

Важное место среди заболеваний занимают аутоиммунные нейтропении.

Отдельно остановимся на группе заболеваний, при которых относительная (%) нейтропения при нормальном содержании лейкоцитов сопровождается сдвигом ядерной формулы вправо (т.е. преобладают перезревшие гиперсегментированные формы нейтрофилов). Подобная картина обычно наблюдается:

- при V_{12} -дефицитных анемиях;
- при авитаминозах;
- при кахексии и голодании.

Разнообразные сдвиги в содержании нейтрофилов проявляются при всех доброкачественных и злокачественных перерождениях костномозговой и лимфоидной ткани.

Прогностическая значимость.

Основная схема изменения в крови количества нейтрофилов при нормально текущем воспалительном процессе сводится к следующему:

В начале воспалительного процесса (т.е. в начале его клинических проявлений) в крови повышается относительное, в зачатую и абсолютное количество нейтрофилов, возникает прогрессирующий сдвиг влево в ядерной формуле нейтрофилов. Нарастание сдвига влево, появление более юных форм клеток, дальнейшее повышение содержания нейтрофилов указывает на усиление воспалительного процесса. В начале процесса нейтрофилы активируются (о чем свидетельствует повышение их адгезивной и фагоцитарной активности), однако далее их физиологическая активность все более угнетается, что проявляется в снижении уровня фагоцитоза, а при более сильных интоксикациях - в уменьшении и адгезивной активности.

При дальнейшем (благоприятном) течении воспалительного процесса повышение содержания нейтрофилов сменяется увеличением количества (%) лимфоцитов, при этом сдвиг влево остается и исчезает позднее, зачастую одновременно с появлением угнетения фагоцитарной активности нейтрофилов (без снижения и даже с усилением адгезивной активности).

Незначительная относительная нейтрофилия при слабом сдвиге влево или его отсутствии указывает на легкую инфекцию. Ощутимая нейтрофилия при сильном ядерном сдвиге влево свидетельствует о тяжелой инфекции.

Если одновременно с незначительным повышением относительного количества нейтрофилов уровень лейкоцитов в норме или несколько повышен, это свидетельствует о легкой инфекции и вполне хорошей работе иммунной системы. Обычно это сочетается с четкими сдвигами других показателей иммунограммы - снижением числа Т-лимфоцитов, низким уровнем Т-супрессоров и повышением количества нулевых клеток при значениях ИН от 1,5 до 2.

Значительная относительная нейтрофилия с резко выраженным лейкоцитозом указывает на тяжелый обширный воспалительный процесс, текущий при хорошей сопротивляемости организма. Обычно это подтверждается резким снижением числа Т-клеток с увеличением относительного количества Т-хелперов, повышением уровня нулевых клеток, снижением фагоцитарной и адгезивной активности нейтрофилов и резким уменьшением ИН до значений 0,5-1,5. В то же время сильная нейтрофилия с резким сдвигом в ядерной формуле нейтрофилов влево, но при нормальном или слабо измененном количестве лейкоцитов свидетельствует не только о тяжелой инфекции, но и о низкой сопротивляемости организма (понижение в данном случае уровня лейкоцитов соответствует снижению сопротивляемости). Обычно этот процесс сопровождается резким снижением количества Т-лимфоцитов при сильном повышении числа Т-су-

прессоров и уменьшении количества Т-хелперов, снижением количества В-клеток, фагоцитарной и адгезивной активности нейтрофилов на фоне разбалансировки согласованности работы разных звеньев иммунной системы, выражающейся в увеличении ИН до значений больших 3.

Отдельно остановимся на особенностях трактовки сильного сдвига ядерной формулы нейтрофилов влево (с соотношением юных форм, в числе которых не только палочкоядерные нейтрофилы, но и более юные формы, вплоть до миелоцитов, и зрелых, сегментоядерных нейтрофилов, большим или равном 1), которая в зависимости от других показателей иммунограммы может быть неоднозначной. При наличии лейкоцитоза сильный сдвиг влево указывает на максимальную активность реакции иммунной системы на чужеродное, что прогностически благоприятно. В то же время при нормальном или пониженном содержании лейкоцитов он свидетельствует о резком подавлении защитных сил, истощении костномозговых резервов нейтрофилов и является крайне неблагоприятным признаком.

5.5. ЭОЗИНОФИЛЫ

Относительное количество эозинофилов - это один из наиболее чувствительных показателей иммунограммы. Это способствует его большой клинической значимости, которую не уменьшает даже низкое содержание этих клеток среди других ИКК (обуславливающее невысокую точность их количественного определения).

Характеристика нормальных значений.

Число (%) эозинофилов в крови здоровых людей характеризуется следующими значениями.

Взрослые люди среднего возраста: 70%-(2-3%); 90%-(1-4%); 95%-(1-5%).

Дети младшего возраста: 70%-(2-3%); 90%-(1-4%); 95%-(1-5%).

Относительное (%) количество эозинофилов с возрастом не изменяется, а абсолютное ($10^9/л$) уменьшается вместе со снижением содержания в крови лейкоцитов. Изменение относительного количества эозинофилов под влиянием биологических ритмов и нагрузочных факторов в связи с низким их числом в крови и неточностью определения установить трудно. Хотя не вызывает сомнений, что абсолютные их количества под влиянием указанных причин варьируют в соответствии с изменением содержания суммарных лейкоцитов.

Диагностическая значимость.

Несмотря на низкое содержание в крови эозинофилов, диагностическую значимость имеет не только повышение, но и снижение их количества.

Эозинофилия (т.е. повышение числа эозинофилов в крови свыше 5%) характерна для следующих патологий:

- 1) инфекционных заболеваний в период развернутой клинической картины - скарлатины, гонореи и др.;
- 2) глистных инвазий, причем на этапе тканевого прохождения паразита или при его личиночной форме в ткани (эхинококкоз) до осумкования (в этих случаях отмечается крайне высокое количество эозинофилов при значительном лейкоцитозе);
- 3) аллергических заболеваний различной локализации - экссудативных процессов, включая кожные экссудативные заболевания (такие, как экссудативный диатез, экссудативный кишечный катар у детей, мембранный колит), бронхиальной астмы (атопиче-

ской, пищевой, микробной), отека Квинке, анафилаксии, сыворочной болезни, весенне-го катара, весенней лихорадки и других атопий, идиосинкразии;

4) всех воспалительных заболеваний, аутоиммунных процессов (ревматизм и др.), злокачественных новообразований и хронических инфекций типа туберкулеза, в процессе которых присоединяется аллергический компонент, определяемый гиперпродукцией IgE;

5) различных патологий с раздражением блуждающего нерва (ваготониях), усиливающим экзудативные процессы и дегрануляцию тучных клеток;

6) различных кожных заболеваний, при которых аллергический компонент либо просто присутствует, либо является ведущим в патогенезе заболевания (экземы, псориаза, пузырчатки, герпеса, многих дерматитов, грибковых микозов);

7) лейкозов (миелолейкоза, эозинофильного лейкоза);

8) наследственных семейных эозинофилий;

9) многочисленных лимфопений как проявления повышения относительного (%) количества эозинофилов (детского генетического агранулоцитоза, В₁₂-дефицита, хронической доброкачественной наследственной нейтропении).

Эозинопении встречаются:

1) на первом этапе воспалительного процесса. Даже при тех инфекционных заболеваниях, развернутая картина которых характеризуется эозинофилией (например, при скарлатине), на ранних этапах и в продроме отмечается резкое снижение количества эозинофилов;

2) при утяжелении процесса "эозинофильных" патологий, перечисленных выше;

3) при интоксикациях различными химическими соединениями, тяжелыми металлами.

Прогностическая значимость.

Количество эозинофилов - один из показателей иммунограммы, наиболее чувствительных к наличию воспалительного процесса в организме. Сразу после внедрения инфекции содержание в кровотоке эозинофилов, как правило, резко сокращается, практически до полного исчезновения, причем зачастую за 1-2 сут до развертывания клинической картины заболевания. При начале выздоровления перед кризом число эозинофилов вновь повышается и вскоре достигает нормы. Вместе с тем при наличии аллергии количество эозинофилов поднимается до значений, существенно превышающих норму, и держится даже в ремиссии заболевания.

При большинстве воспалительных процессов динамика изменения числа эозинофилов, проявляющаяся в снижении количества этих клеток вначале и его нормализации перед кризом, очень важна. Однако из-за низкого содержания эозинофилов в норме обычный подсчет их числа на 100-200 клеток не всегда точен. Поэтому в тяжелых случаях, когда клиницист с уверенностью ожидает воспалительного осложнения (например, после тяжелых операций у ослабленных больных или у пациентов с иммунодефектами), он должен заказывать в лаборатории предоставление более надежных данных об уровне эозинофилов (что может дать большее количество просчитанных клеток). Это поможет своевременно составить прогноз заболевания и, следовательно, назначить терапию, предупреждающую возникающее осложнение.

Итак, появление эозинофилов в крови при нормально текущем воспалительном процессе - благоприятный признак, свидетельствующий о скором выздоровлении. Однако ряд инфекционных и других заболеваний, сопровождающихся в периоде развернутой картины процесса повышением уровня IgE и активацией тучных клеток, характеризуется повышением содержания эозинофилов. В этих случаях поддержание повышенного количества эозинофилов после окончания воспалительного процесса указывает на незаконченность иммунной реакции с ее аллергическим компонентом. В то же время понижение числа эозинофилов в активной фазе этих заболеваний зачастую соответствует утяжелению процесса, т.е. является неблагоприятным признаком.

В разных ситуациях смена повышенного количества эозинофилов эозинопенией может нести прямо противоположную информацию. Так, при эозинофильной пневмонии снижение количества эозинофилов до нормы является благоприятным признаком. И напротив, уменьшение количества этих клеток в разгаре "эозинофильных" процессов

(при обострении бронхиальной астмы, тяжелых глистных инвазиях, например инвазиях лентца широкого, на высоте сывороточной болезни, при острых лейкозах, тяжелом сепсисе, скарлатине, тяжелых интоксикациях) – симптом неблагоприятный. В подобных случаях, когда на основании клинических симптомов трудно определить прогноз, сдвиги в количестве эозинофилов и в иммунограмме в целом несут определяющую информацию для четкой оценки грядущего развития процесса.

Таким образом, оценка динамики изменения количества эозинофилов в течение воспалительного процесса приносит огромную пользу в клинике. Однако для уменьшения числа неверных заключений наряду с легко запоминаемой закономерностью изменения этих клеток (эозинопения соответствует началу воспаления, восстановление процента эозинофилов до нормы – началу выздоровления) необходимо хорошо помнить и многие исключения из этого правила, в число которых входят заболевания с аллергическими компонентами и развитием иммунных реакций по IgE-типу.

Не вызывает сомнений, что наиболее глубокое прогностическое значение динамика эозинофилов имеет только при учете всей иммунограммы и клинической картины болезни. Так, прогрессирующая эозинопения при повышающемся уровне лейкоцитов указывает на усиление инфекции и в то же время свидетельствует о достаточной реактивности кровеносных органов. И напротив, прогрессирующая эозинопения при уменьшении содержания в крови лейкоцитов – признак неблагоприятный, свидетельствующий о понижении сопротивляемости организма (обычно она сопрягается с низким числом Т-лимфоцитов и высоким уровнем нулевых клеток; особенно неблагоприятна данная картина при повышенном числе Т- супрессоров и значениях ИН, больших 3).

Качественная оценка гиперэозинофильной картины крови зависит от того, имеется ли в крови лимфоцитоз (с несильным снижением количества Т-лимфоцитов и повышением числа нулевых клеток) и легкий ядерный сдвиг нейтрофилов влево или же, напротив, в крови выявляется лимфопения (с резким уменьшением процента Т- лимфоцитов и увеличением числа нулевых клеток, особенно в сочетании с повышенным количеством Т-супрессоров и сниженным числом Т-хелперов) и значительный ядерный сдвиг нейтрофилов влево. Ибо в первом случае можно говорить о легко и доброкачественно протекающем заболевании, а во втором, напротив, этого утверждать нельзя.

Например, если перед нами иммунограмма больного туберкулезом, то в первом случае можно думать о фазе рассасывания или фазе уплотнения, а во втором это будет соответствовать картине активного туберкулеза в периоде распада. Повышение содержания нейтрофилов у больного туберкулезом при уменьшении количества эозинофилов и лимфоцитов и нарастании числа моноцитов заставляет подозревать прогрессирование процесса, и, наоборот, относительное уменьшение количества нейтрофилов при соответствующем увеличении числа эозинофилов и лимфоцитов свидетельствует об улучшении общего состояния пациента. Гиперэозинофилия при туберкулезном процессе отражает степень повышения сенсibilизации организма и чаще идет параллельно с улучшением общего состояния больного, особенно часто при достаточно высоком количестве Т-лимфоцитов и низком уровне нулевых клеток.

5.6. БАЗОФИЛЫ

Очень низкое количество базофилов в крови обуславливает при визуальном подсчете формулы в микроскопе (даже на 200-400 клеток) крайне большую ошибку в определении количества этих клеток. Снизить ошибку позволяет лишь просчет формулы на 1- 10 тыс. клеток, что реально лишь при использовании автоматических цитометров. Поскольку такой автоматизированный счет пока не вошел в широкую практику нашего здравоохранения, то показатель количества базофилов является малоинформативным в клинике.

Характеристика нормальных значений.

Количество (%) базофилов в периферической крови здоровых людей среднего возраста характеризуется следующими значениями: 70%-(0,3-0,6%); 90%-(0,2-0,8%); 95%-(0,1-1,0%,).

Диагностическая значимость.

Наибольшую клиническую значимость имеет повышение количества базофилов параллельно с возрастанием числа эозинофилов.

При хроническом миелолейкозе в сомнительных случаях четкое исключение повышения содержания в крови базофилов или, наоборот, подтверждение увеличения количества базофилов и эозинофилов существенно помогает в установлении диагноза до костномозговой пункции. В этом случае врач должен затребовать в лаборатории уточнение количества базофилов и эозинофилов (т.е. просчета формулы на 500-1000 клеток).

Помимо хронического миелолейкоза, относительная базофилия имеет место при эритремии, хроническом язвенном колите, эритродермии и некоторых других заболеваниях.

5.7. ИНДЕКС НАГРУЗКИ

Индекс нагрузочных тестов розеткообразования (индекс нагрузки, ИН) представляет собой соотношение E-РОЛ/Е-РОН в серии нагрузочных тестов (гл. 2, ч. 1), т.е. он является интегральным показателем. Существует несколько вариантов вычисления ИН, из которых наибольшую клиническую значимость имеет значение ИН в том нагрузочном тесте из их серии, в котором имеется наибольший из всех уровень E-РОН, поэтому далее под сокращением "ИН" мы будем иметь в виду именно этот показатель. **ИН имеет сильную отрицательную корреляцию с величиной сопряженности (связанности) компонентов иммунной системы и изменяется в зависимости от интенсивности ее работы, т.е., по сути, отражает напряженность функционирования иммунной системы** (гл. 1 ч. 1). ИН является показателем, полностью неспецифичным в отношении конкретных заболеваний, но он специфически отражает напряженность, интенсивность работы целостной иммунной системы.

Поскольку ИН является интегральным показателем, отражающим напряженность функционирования иммунной системы, он имеет принципиально большую информативность не только по сравнению с СОЭ, но и со многими другими показателями иммунограммы. Так же как количество Т-лимфоцитов, ИН имеет самостоятельную прогностическую значимость. Впрочем, сдвиги других показателей иммунограммы могут подтверждать и существенно дополнять информацию, полученную в результате анализа данного показателя.

Показатель ИН был выявлен, изучен и предложен к использованию в клинике совсем недавно (Лебедев и др., 1987, 1989), в связи с чем пока не вошел в широкую клиническую практику. Однако анализ данного показателя более чем у 12 тыс. пациентов с различными заболеваниями показал его высокую информативность для клинициста, нередко более высокую, чем остальных показателей иммунограммы.

Характеристика нормальных значений.

ИН в том тесте из серии нагрузочных тестов розеткообразования, в котором количество В-РОИ максимально, в крови здоровых людей характеризуется следующими значениями.

Стариками (свыше 70 лет): 70%-(3,0-4,5); 90%-(2,5-5,0); 95%-(2,2-6,0).

Взрослые люди среднего возраста: 70%-(2,4-3,5); 90%-(2,0-4,2); 95%-(1,8-5,5).

Дети младшего возраста: 70%-(1,8-2,5); 90%-(1,6-2,6); 95%-(1,5-3,0).

С возрастом ИН монотонно повышается, и это необходимо учитывать при клиническом анализе данного показателя у пациента. Биологические ритмы и нагрузочные факторы оказывают влияние на значение ИН, но обычно не столь сильное, чтобы завуалировать его изменения под влиянием реакции иммунной системы на чужеродное.

Диагностическая значимость.

Как мы уже указывали выше, показатель ИН не является специфичным для конкретных заболеваний, поэтому его диагностическая значимость невелика. ИН может лишь объективно указывать на наличие в организме иммунной реакции и напряженность функционирования иммунной системы. Однако ИН, так же как и любой другой показатель иммунограммы, не указывает, где именно развивается иммунная реакция, сколько имеется очагов воспаления, одинаковой или разной они природы. Все это решается врачом на основании клинического обследования пациента.

Часто ошибка при чтении иммунограмм состоит в попытке оценить основное заболевание (т.е. один основной очаг), забывая или не зная о наличии других очагов воспаления. Например, наличие у пациентки, которую лечит отоларинголог по поводу острого гайморита, хронического кольпита или хронического аднексита может приводить к существенному изменению показателей иммунограммы, в частности ИН.

ИН достаточно надежно указывает на напряженность функционирования иммунной системы во всех случаях, когда другие показатели иммунограммы "молчат", а клинические симптомы не дают информации о наличии воспалительного процесса. На практике это наиболее важно при диспансерном обследовании. Снижение значения ИН, выявленное у человека в процессе диспансеризации, натолкнет врача на мысль о возможности у данного пациента воспалительного процесса (либо острого, либо хронического в фазе ремиссии) и заставит более внимательно отнестись к его клиническому обследованию.

Оценка ИН может принести ощутимую практическую пользу и для выявления подержки-вающегося хронического процесса в стадии глубокой ремиссии заболевания. Обычно клиницист судит об эффекте вторичной профилактики хронического заболевания ретроспективно, по наличию или отсутствию обострений через определенный срок. Даже при очень длительном отсутствии обострений врач не считает возможным снять диагноз хронического заболевания (например, хронического тонзиллита, пиодермии и др.), а предпочитает говорить лишь о глубокой ремиссии процесса. Нормализация ИН послужит дополнительным признаком, который позволит снять диагноз хронического воспалительного заболевания при длительном отсутствии обострений процесса.

Прогностическая значимость.

Большая прогностическая значимость ИН связана с закономерностями его изменения в зависимости от характера и фазы воспалительного процесса.

При остром воспалительном процессе ИН снижается (обычно до значений, меньших 2). Степень этого снижения зависит от интенсивности воспалительного процесса и силы сопротивляемости организма. После завершения воспалительного процесса ИН постепенно возвращается к норме, что может затягиваться иногда на 1-1,5 мес (как, впрочем, и СОЭ).

У больных хроническими заболеваниями в фазе полной клинической ремиссии ИН поддерживается на весьма низком уровне, обычно существенно меньшем 2. Обострение хронического процесса может приводить к неоднозначным изменениям ИН. В случае хорошей сопротивляемости организма ИН при обострении остается на том же уровне, что и в ремиссии. При сниженной эффективности работы иммунной системы значения ИН на фоне обострения процесса повышаются. Последнее может наблюдаться и в очень тяжелых случаях первичного острого процесса, но чаще проявляется именно при обострении хронического заболевания в случае снижения сопротивляемости организма (примеры 59, 60).

Как видно из приведенных выше основных закономерностей изменения ИН, трактовка одних и тех же значений ИН зависит от характера и фазы процесса, от его силы и тяжести. Так, низкие значения ИН у клинически здоровых людей указывают на наличие хронического или рецидивирующего процесса в фазе ремиссии, а у людей с острым процессом или обострением хронического заболевания свидетельствуют о хорошей сопротивляемости организма. Высокие значения ИН у клинически здоровых людей свидетельствуют об отсутствии хронических заболеваний, в то время как у больных ост-

рыми воспалительными заболеваниями и в период обострения хронических процессов свидетельствуют о сниженной сопротивляемости организма, т.е. являются неблагоприятным признаком. По степени снижения ИН зачастую можно дифференцировать хронический воспалительный процесс от острого: при остром процессе снижение ИН обычно более ощутимо, чем при обострении хронического (примеры 59, 60). Таким образом, использование ИН поможет врачу лучше оценить течение процесса, что позволит индивидуально и более целенаправленно подходить к назначению лечебных мероприятий.

Пример	Клиническая характеристика	ИН
59 Женщина 30 лет	ОРЗ в разгаре Через 7 дней после нормализации клинической картины	0,7 1,7
60 Мужчина 52 лет	Хронический бронхит (ремиссия)	1,2
61 Мужчина 48 лет	Хроническая пневмония (тяжелое обострение)	3,9
62 Мужчина 37 лет	Гангренозный аппендицит, осложненный перитонитом	4,4

Факт снижения ИН в фазе ремиссии хронического процесса можно использовать для контроля при проведении у пациента вторичной профилактики заболевания (курса иммунотерапии).

В настоящее время накоплен огромный опыт контролируемого назначения индивидуальных схем профилактического лечения иммуномодуляторами (леваamisолом, тималином, нуклеинатом натрия и др.). Обычно схема вторичной профилактики строится следующим образом. У пациента с хроническим заболеванием в стадии клинической ремиссии снимают иммунограмму, включающую определение ИН. Иммуномодулятор назначают в минимальной дозе на 1-2 приема. После этого определяют ИН, и в том случае, если он повысился, но не стал выше 2, повторяют назначение того же курса препарата с контрольной иммунограммой до достижения уровня ИН, равного или большего 2.

Далее у пациента не реже 1 раза в 2 мес снимают иммунограмму, определяя значение ИН. В случае снижения ИН назначают повторные курсы иммуномодулятора до восстановления значения этого показателя. В первые 6 мес подобное снижение ИН отмечается довольно часто. В дальнейшем ИН обычно стабилизируется на цифрах 2 и более. Это позволяет уменьшить частоту определения ИН до 1 раза в 3-4 мес. По мере необходимости (т.е. в случае снижения ИН) проводят добавочные лечебные курсы назначения иммуномодуляторов (подробнее см. в гл.8 и 14).

5.8. СКОРОСТЬ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) - это интегральный показатель, который включает в себя результат действия многих факторов. СОЭ зависит от вязкости плазмы крови, которая обусловлена ее физико-химическим составом: соотношением низко- и высокомолекулярных белков плазмы (глобулинов/альбуминов и фибриногена), электростатическим зарядом этих и других белков, ионным составом. На СОЭ влияют концентрация и характеристика клеток крови, особенно электростатический заряд эритроцитов. Склеивание эритроцитов в "монетные столбики" ускоряет их оседание, в то время как повышение вязкости плазмы тормозит его.

Таким образом, СОЭ - это сугубо неспецифический показатель по отношению к той или иной инфекции, к работе иммунной системы как таковой. Впрочем, косвенно она

отражает все же функционирование иммунной системы, поскольку активация ее работы, а также чужеродные вещества и продукты микроорганизмов, изменяющие различные процессы в организме, оказывают влияние на свойства плазмы и клеточный состав крови. СОЭ указывает лишь на активность процесса и ничего не говорит о его качестве.

Характеристика нормальных значений.

СОЭ (мм/ч) в крови здоровых людей характеризуется следующими значениями.

Взрослые люди среднего возраста: **мужчины** - 70%-(5-8); 90%-(4-9); 95%-(3-12);
женщины - 70%,-(6-10); 90%-(5-14); 95%-(4-16).

Дети младшего возраста: 70%-(3-8); 90% -(2-12); 95%-(1-14).

У новорожденных СОЭ резко снижена и имеет значения 0,5-2 мм/ч. К старости СОЭ повышается, и после 60 лет ее нормальные значения становятся у женщин до 25 мм/ч, у мужчин до 14-16 мм/ч. В глубокой старости этот показатель может достигать при отсутствии клинических признаков заболевания 60 мм/ч.

Многие физиологические процессы сопровождаются существенным изменением СОЭ. Ускорение СОЭ (до 20 мм/ч) отмечается при интенсивном солнечном загаре, после приема ванн и грязелечения, обильного белкового питания, во время менструации. Все это необходимо учитывать при анализе СОЭ у пациента.

Диагностическая значимость.

Перед тем как остановиться на диагностической значимости СОЭ, перечислим важнейшие причины, которые могут повышать этот показатель и которые необходимо исключать при анализе его у пациента.

Как мы отмечали выше, повышение СОЭ может быть обусловлено физиологическими причинами. В частности, СОЭ может значительно повышаться при нормально текущей беременности: с 3-4-го мес она может ускоряться до 20 мм/ч, с 6-7 мес - достигать 60-70 мм/ч.

Целый ряд физиотерапевтических процедур, введение растворов, лекарственных препаратов и других веществ существенно влияют на СОЭ. Ускорение СОЭ отмечается при длительном приеме соды, препаратов серы, при всех видах раздражающей терапии, переливании крови, введении физиологического раствора и глюкозы, вакцинации. Многие лекарственные препараты вызывают торможение СОЭ: к ним относятся салицилаты, кальций, ртутные, диуретические, снотворные препараты, барбитураты. Это важно помнить потому, что прием пациентом этих препаратов при воспалительном процессе может нормализовать СОЭ, но эта нормализация будет отражением не преодоления патологического процесса, а прямого действия препарата на показатель.

Все воспалительные и инфекционные заболевания в самом широком смысле независимо от их генеза сопровождаются увеличением СОЭ. Однако поскольку сдвиг этого показателя наступает как следствие действия тех или иных факторов, влияющих на физико-химический состав крови, то для повышения его требуется достаточное время развития воспалительного процесса. Поэтому ощутимые сдвиги СОЭ наблюдаются в период развертывания клинической картины заболевания (через 2-4 дня после начала заболевания).

Повышение СОЭ наибольшее значение имеет для туберкулеза, при котором она является одним из основных критериев развития и регрессии процесса. Резкое повышение СОЭ характерно для экссудативных форм плеврита, в то время как "сухие" плевриты обычно идут без повышения СОЭ.

Большую клиническую значимость СОЭ имеет при различных коллагенозах (ревматоидном артрите, системной красной волчанке, системной склеродермии, узелковом периартериите), так как обострение этих заболеваний сопровождается резким ускорением СОЭ.

Значительное увеличение СОЭ характерно для ряда опухолевых заболеваний - множественной миеломы, лимфомы, карциномы, саркомы, острого лейкоза и др.

Существенно увеличивается СОЭ при эритропениях, ряде анемий, при увеличении объема плазмы крови. И напротив, обезвоживание организма, алиментарная дистрофия, эритроцитозы, серповидно-клеточная анемия и др. приводят к резкому снижению СОЭ. Все это надо хорошо помнить, поскольку указанные факторы могут накладываться друг на друга, что будет приводить к искажению сдвигов СОЭ. Так, воспалительный процесс, идущий на фоне алиментарной дистрофии, может не сопровождаться повышением СОЭ. И напротив, при некоторых анемиях с эритропениями наличие даже слабых воспалительных процессов дает значительное повышение показателя. Высокие значения СОЭ у больных шизофренией необходимо учитывать при анализе данного показателя в случае возникновения у них воспалительного процесса.

Прогностическая значимость.

Как мы уже отмечали, основные изменения СОЭ в динамике воспалительного процесса состоят в следующем: в разгаре воспалительного процесса этот показатель повышается, после его завершения постепенно снижается. Наличие тех или иных отклонений СОЭ от данной схемы может служить основанием для прогнозирования течения заболевания, хотя составление прогноза, конечно, усложняется массой неспецифических факторов, влияющих на данный показатель. Врачу обычно важно решить вопрос о завершении процесса. Для этого необходимо помнить, что после окончания острого воспалительного процесса СОЭ часто длительно находится на достаточно высоком уровне при отсутствии тенденции к хронизации процесса. Вместе с тем при малярии СОЭ, оставшаяся повышенной после лечения заболевания, является признаком, указывающим на незавершенность процесса. Значимость повышения СОЭ велика при кессонной болезни. После исчезновения клинических симптомов этого заболевания длительно поддерживающаяся высокая СОЭ может указывать на неоконченность восстановления и возможность появления осложнений.

С другой стороны, нормализация СОЭ после окончания обострения хронического воспалительного процесса ни в коем случае не указывает на выздоровление и не отвергает возможного вскоре нового обострения данного процесса.

6.0. Глава 6

ДИНАМИКА И ТИПЫ ИММУНОГРАММЫ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ

В этой главе мы попытаемся дать общее системное представление о динамике изменения иммунограммы при классическом течении воспалительного процесса как основной реакции иммунной системы организма на чужеродное или модифицированное свое.

Мы не должны забывать о том, что в воспалительном **процессе имеются два начала, определяющие его течение: иммунная система организма с одной стороны и чужеродное или измененное свое начало - с другой**. Количество, качество (токсичность, агрессивность и инвазивность), а также локализация внедрения чужеродного в организме существенно и разносторонне могут изменять течение этого процесса. Развитие воспалительного процесса также в огромной степени зависит от исходного качественного состояния самой иммунной системы: находится ли она в нормальном состоянии, имеет те или иные дефекты (как компенсированные, так и декомпенсированные) или находится под воздействием какого-либо имеющегося заболевания (иммунная система "компрометированного хозяина"). В соответствии с качественными и количественными характеристиками течения воспалительного процесса изменяются характер иммунограммы и ее интерпретация. В данной главе мы подробно опишем динамику и классификацию иммунограмм при классическом течении воспалительного процесса, т.е. при нормальном исходном состоянии иммунной системы. Сделаем мы это не только потому, что этот тип иммунограммы весьма часто встречается на практике, но и для того, чтобы в последующих главах лучше понять те особенности, которые присущи иммунограмме воспалительного процесса у людей с исходно дефектной или "компрометированной" иммунной системой.

6.1. СХЕМА ДИНАМИКИ ИММУНОГРАММЫ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ

Любой воспалительный процесс, независимо от того, играет он в заболевании основную роль (например, при инфекциях, гнойных заболеваниях) или является лишь следствием основного патологического процесса (например, при отморожении, инфарктах сердца), за которым следует процесс отторжения погибших тканей и размножившихся в них микроорганизмов, **имеет ряд характерных стадий, различающихся по клиническим характеристикам и отражающих этапы развития воспалительной реакции**. Каждая из этих стадий имеет общие черты при самых разнообразных патологиях.

Можно достаточно четко разграничить следующие характерные клинические этапы воспалительного процесса: **а) инкубационный период; б) стадию продромы; в) появление и развитие клинической картины заболевания; г) максимальное развитие процесса; д) кризис (криз) заболевания; е) окончание клинических проявлений болезни; ж) реконвалесценцию; з) выздоровление или переход заболевания в хроническое течение** (где нужно разделить фазы ремиссии и обострения процесса).

Каждому клиническому этапу воспалительного процесса соответствуют определенные изменения в иммунограмме. Схема таких изменений в динамике стадий воспалительного процесса для ряда показателей иммунограммы приведена на **рис. 4**. Наличие или отсутствие в иммунограмме сдвигов показателей, характерных для соответствующей стадии воспалительного процесса, может служить основой для прогнозирования течения заболевания и коррекции лечебных мероприятий.

Показатель	Латент-	Продрома	Развитие	Максимальное	Криз	Окончание	
Реконва-							

лом основная клиническая значимость ранней диагностики начала воспалительного процесса состоит в выявлении воспалительных осложнений на фоне имеющегося заболевания или травмы.

Иммунограмма на стадии инкубационного периода. Сдвиги в иммунограмме на этой стадии, конечно, минимальны. Почти все показатели остаются без изменений. Единственным сдвигом в иммунограмме, который достаточно часто выявляется перед окончанием инкубационного периода, является снижение процентного содержания Т-лимфоцитов. Поэтому в те периоды основного заболевания, когда пациенту наиболее угрожают воспалительные осложнения, любое снижение относительного количества Т-клеток при динамическом наблюдении за этим показателем должно насторожить клинициста. Врач в таком случае после срочного повторного анализа должен немедленно начать антибактериальную терапию.

Иммунограмма на стадии продромы. На этом этапе заболевания в иммунограмме имеются достаточно четкие постоянные сдвиги ряда показателей. На практике эти сдвиги дают возможность однозначно предвидеть воспалительное осложнение (конечно, на фоне динамики изменений показателей иммунограммы пациента с момента поступления в клинику).

Во-первых, это уменьшение в крови относительного (%) количества эозинофилов. Хотя это снижение не слишком резкое, анализ иммунограммы в динамике процесса обычно позволяет установить его достаточно четко. Однако в случае аллергизации организма и высокого фонового уровня эозинофилов (свыше 10%) снижения числа этих клеток на данном этапе заболевания обычно не обнаруживается.

Во-вторых, параллельно снижению числа эозинофилов в крови уменьшается количество базофилов - как относительное, так и абсолютное. Однако при обычном методе определения иммунограммы (визуальном просчете формулы лейкоцитов) сдвиг этот не имеет практической значимости, ибо для того, чтобы реально его оценить (в норме содержится от 0,1 до 1% базофилов), необходимо дифференцировать в мазке не менее тысячи ядросодержащих клеток крови, что практически может сделать лишь автомат.

В-третьих, на стадии продромы отмечается уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов и параллельное, хотя и несколько запаздывающее во времени повышение процента нулевых клеток. Этот признак наиболее заметен по своей выраженности и проявляется в подавляющем большинстве случаев за 1-1,5 сут до развития четких клинических симптомов заболевания.

Наконец, у нас накопилось немалое число случаев, когда мы отмечали уже в периоде продромы существенное снижение индекса нагрузки (ИН). Однако имеющихся материалов недостаточно для того, чтобы сделать обобщенный окончательный вывод о клинической значимости этого показателя для раннего обнаружения воспалительной реакции в организме.

В качестве примера приведем случай **операции по поводу полипоза прямой кишки (пример 63)**. На 6 сут после операции у пациента по изменению иммунограммы было заподозрено послеоперационное осложнение воспалительной природы. Клинических подтверждений данного заключения в этот срок не было. Однако на 8 сут после операции лечащий хирург выявил в прямой кишке гнойный инфильтрат, который был затем вскрыт.

Пример 63	Л	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Мужчина 60 лет.																
До операции	4,3	0	3	1	2	71	23	71	13	16	61	10	28	21	3,5	11
2-е сутки после операции	4,8	0	4	2	3	63	28	68	6	26	64	4	21	36	2,0	12
6-е сутки после операции	4,0	0	2	2	1	68	27	54	6	40	50	4	25	30	1,6	11

Конечно, этот пример был выбран из нашей клинической практики как наиболее демонстративный, включающий почти все из перечисленных выше сдвигов показателей иммунограммы. Обычно же приходится довольствоваться лишь частью этих сдвигов.

Этап клинической картины заболевания.

Основной этап заболевания - этап его клинической картины - включает как минимум 4 стадии: **1)** развитие заболевания; **2)** максимальное развертывание процесса; **3)** кризис заболевания; **4)** завершение клинических проявлений процесса или постепенный переход его в подострое течение. Как правило, именно на этом этапе пациент обращается к врачу, и перед клиницистом встает ряд задач, которые требуют немедленного и как можно более точного разрешения.

Во-первых, это постановка диагноза заболевания. Хотя закономерности изменения иммунограммы для многих процессов являются общими, преобладание сдвигов тех или иных показателей и динамика изменения иммунограммы может позволить предположить определенный тип заболевания и отвергнуть другие. Диагностическая значимость особенностей иммунограммы при различных патологиях подробно проанализирована в следующем разделе данной главы (6.3).

Во-вторых, составление прогноза течения процесса, которое включает оценку интенсивности реакции иммунной системы на чужеродное, выявление степени токсического подавления активности ИКК, определение возможного истощения резервов или ареактивности иммунной системы, оценку эффективности действия фармакологических препаратов и других лечебных мероприятий, определение направления коррекции этих мероприятий.

И наконец, не следует забывать задачу, достаточно актуальную при нашей социальной защищенности заболевших (оплату больничных листов). Это экспертиза симуляции заболевания с целью получения больничного листа, при проведении которой анализ иммунограммы дает весомые добавочные объективные аргументы, которые могут подтвердить или опровергнуть предположение врача.

Иммунограмма на стадии развития клинической картины заболевания. На этой стадии отмечаются сдвиги многих показателей иммунограммы.

1) Появляется лейкоцитоз, который усиливается, достигая максимума к концу данного этапа. Обширность и сила воспалительного процесса достаточно часто коррелируют с интенсивностью лейкоцитоза.

2) Увеличивается относительное число нейтрофилов за счет повышения абсолютного их количества и сниженного количества лимфоцитов и эозинофилов.

3) Появляется сдвиг ядерной формулы нейтрофилов влево в результате увеличения количества палочкоядерных и появления юных форм нейтрофилов. Этот сдвиг быстро усиливается, достигая максимальных значений, характерных для данного конкретного процесса. В количественном выражении он обычно коррелирует с тяжестью процесса, клинически высоко информативен, хотя выявляется сейчас недостаточно часто (что, в сущности, отражает повышенную частоту несильных по интенсивности воспалительных процессов).

4) Отмечается дальнейшее снижение уровня эозинофилов, часто достигающее до полной эозинопении. Данный признак выявляется максимально часто, однако в условиях аллергических реакций он может быть существенно смазан или не проявляться вообще.

5) Имеется дальнейшее снижение количества Т-лимфоцитов и повышение уровня нулевых клеток. Эти показатели в начальные сроки достигают максимальных сдвигов, поддерживающихся до конца этого этапа процесса. Признак выявляется с максимальным постоянством.

6) Наблюдается некоторое повышение относительного числа Т-хелперов за счет снижения количества Т-супрессоров. Выявляется непостоянно, обычно коррелирует с тяжестью процесса.

7) Возрастает адгезивная и фагоцитарная активность нейтрофилов. Это наблюдается достаточно постоянно. Однако поскольку этот признак обычно не имеет закономерной динамики и по своей интенсивности редко соответствует тяжести процесса, то на данном этапе заболевания не приносит большой клинической пользы.

8) ИН достигает в конце этого этапа наиболее низких значений, которые могут быть для данного конкретного случая заболевания. По-видимому, он имеет достаточно жесткую корреляцию с тяжестью процесса. Выявляется с высоким постоянством.

В примере 64 представлена динамика изменений показателей иммунограммы в первые трое суток развития острой бронхопневмонии бактериального происхождения по сравнению с иммунограммой той же пациентки через 2 мес после окончания заболевания (в этом же примере дана и дальнейшая динамика иммунограммы на следующих этапах в общем благоприятного течения процесса, завершившегося на 13-е сут, что послужит иллюстрацией изменения иммунограммы на дальнейших этапах воспалительного процесса).

Пример 64	Л	Б	Э	М	Ю	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фз	Фа	ИН	СОЭ	
Женщина 42 лет																	
1-е сутки	7,9	0	0	3	0	4	69	24	50	9	41	48	2	31	35	1,8	10
2-е сутки	11,0	0	0	2	0	6	76	16	54	6	40	50	4	38	29	0,9	9
3-и сутки	12,2	0	0	3	0	9	70	18	49	8	43	45	4	21	27	1,0	11
5-е сутки	14,0	0	0	9	0	7	60	24	58	5	37	45	13	9	15	1,6	20
7-е сутки	8,9	0	3	12	1	8	45	31	60	10	30	48	12	12	35	1,9	35
13-е сутки	6,1	0	2	5	0	3	60	30	70	12	18	50	20	30	20	2,7	26
бронхопневмонии																	
Через 2 месяца	6,5	0	4	3	0	3	66	24	69	10	21	58	11	40	21	3,0	8

Иммунограмма на стадии развернутой клинической картины заболевания. На этой стадии практически все сдвиги иммунограммы, появившиеся ранее, остаются без изменений, однако к ним добавляется ряд новых сдвигов.

1. Лейкоцитоз достигает максимальных значений.
2. Повышается количество моноцитов (обычно в середине этой стадии или на 5-7 сут с начала развития клиники процесса). Однако повышенное число моноцитов держится обычно недолго и к концу периода нормализуется.
3. В середине или ближе к концу этой стадии относительное количество нейтрофилов нормализуется или даже снижается за счет увеличения процента лимфоцитов. При этом сдвиг ядерной формулы нейтрофилов влево остается и даже может усиливаться, определяясь увеличением количества более юных форм клеток, вплоть до появления метамиелоцитов, что характеризует интенсивность процесса и силу реакции иммунной системы.
4. В начале или в середине данного периода повышается СОЭ. Зачастую этот показатель сразу достигает высоких цифр, которые держатся увеличенными до конца заболевания, а иногда и далее, до 1-2 мес после окончания процесса.
5. Важнейшим критерием, характеризующим нарастание интоксикации организма, является снижение фагоцитарной активности нейтрофилов при неизменной, а зачастую даже усиленной адгезивной способности этих клеток (в тесте Е-розеткообразования). Лишь при очень сильной интоксикации одновременно с фагоцитарной снижается и адгезивная активность нейтрофилов.

Последнее нередко коррелирует с появлением токсигенной зернистости в цитоплазме нейтрофилов, которая начинает выявляться в это же время. Во всяком случае, эти критерии взаимно дополняют друг друга и являются важными лабораторными признаками интоксикации организма.

Все обозначенные выше показатели иммунограммы на этом этапе заболевания либо находятся на постоянном уровне, либо циклически изменяются в определенном ритме, часто в соответствии с температурной кривой - в зависимости от типа воспалительного процесса. Знание особенностей этих характеристик дает возможность в сложных и неясных случаях существенно помочь в постановке диагноза.

Крайне неблагоприятным прогностическим признаком на этом этапе заболевания является дальнейшее понижение количества Т-лимфоцитов и повышение уровня нулевых клеток. Это относится и к резкому усилению сдвига ядер влево, особенно при увеличении процента более юных форм нейтрофилов. Неблагоприятное прогностическое значение всех указанных признаков усугубляется, если они имеют место на фоне снижения уровня лейкоцитов, ибо все эти признаки в сумме указывают на резкое угнетение иммунной системы организма. Повышение количества Т-супрессоров по сравнению с числом Т-хелперов на фоне сниженной фагоцитарной активности нейтрофилов указывает на тяжесть процесса на фоне сильной интоксикации. Поскольку в настоящее время тяжелые воспалительные процессы, связанные с высокой патогенностью возбудителя, стали редки, то появление в разгаре воспалительного процесса подобных неблагоприятных признаков должно указать клиницисту в первую очередь на возможность генерализации воспалительного процесса (сепсис, перитонит, генерализованный лимфаденит и т.д.). Если же подобные неблагоприятные признаки имеются с самого начала процесса (см. предыдущую фазу заболевания), то в этом случае имеется большая вероятность того, что данное локальное воспаление вызвано высокопатогенным началом и сам очаг вскоре будет резко прогрессировать.

Иммунограмма на стадии кризиса заболевания с последующим окончанием процесса. Клинициста в первую очередь интересует начало того перелома болезни, когда начинается ликвидация патологического очага. В большинстве случаев самочувствие пациента и динамика клинической картины могут четко выявить этот переломный момент. В подобных случаях, конечно, данные иммунограммы приносят клиницисту небольшую помощь. Однако немало случаев, когда кризис заболевания клинически выражен недостаточно четко. В этом случае в его установлении врачу приходит на помощь иммунограмма, что очень важно, поскольку с началом переломного этапа заболевания тактика лечения должна существенно меняться.

В этот период восстановление организма нередко замедляется вплоть до новой активации процесса или его перехода в подострое течение. Преодоление этого нежелательного направления в развитии процесса с лечебной точки зрения не менее трудно, нежели помощь организму в остром периоде заболевания. Именно на этой стадии закладывается основа перехода острого заболевания в хронический процесс. Максимально раннее обнаружение этих отклонений процесса от оптимального течения и, как следствие, раннее назначение соответствующих лечебных мероприятий позволят резко повысить конечный успех лечения во многих случаях.

Период кризиса и завершения клинической картины заболевания отличается характерными изменениями в иммунограмме.

1) Самым ранним признаком кризиса, даже предшествующим ему на 1-1,5 сут, является нормализация в крови относительного содержания эозинофилов. В классической литературе нормализация уровня эозинофилов при воспалительном процессе именовалась "зарей выздоровления". Этот признак весьма постоянен, и при динамическом наблюдении иммунограммы его удается обнаружить практически во всех случаях. Нормализованный уровень эозинофилов в процессе воспаления крайне медленно снижается вновь, нередко даже при достаточно серьезных осложнениях течения процесса. Однако повторное уменьшение количества эозинофилов в течение воспалительного процесса является неблагоприятным симптомом.

2) Вслед за нормализацией уровня эозинофилов (либо одновременно или до нее) отмечается рост относительного количества В-лимфоцитов, иногда весьма значительный. Однако в отличие от эозинофилов существенное увеличение процента В-клеток наблюдается значительно реже. Повышение числа В-лимфоцитов в общем признак благоприятный, хотя неизменное их количество не может интерпретироваться как отягощающий признак.

3) Следующим важным признаком, обычно наблюдающимся вскоре после повышения числа В-лимфоцитов, является увеличение количества Т-супрессоров по отношению к

Т-хелперам. Однако это обнаруживается далеко не всегда и не обязательно при увеличении процента В-клеток. Наличие данного лабораторного симптома - достаточно надежный признак успешного завершения процесса. Для сравнения напомним, что на-

личие этого же симптома на более ранних этапах воспалительного процесса является, напротив, неблагоприятным признаком, указывающим на утяжеление процесса.

4) Восстановление пониженного количества Т-лимфоцитов и часто опережающая его нормализация числа нулевых клеток обычно четко совпадают с процессом выздоровления. Этот параллелизм отмечается почти во всех случаях воспалительного процесса. Однако нередко клинические симптомы могут исчезать на фоне неизменно низкого уровня Т-лимфоцитов. Тогда мы вправе говорить о клинической компенсации патологических проявлений заболевания за счет повышенной активности работы иммунной системы, т.е. о переходе заболевания в стадию реконвалесценции.

5) Наряду с изменением предыдущих критериев иммунограммы, на этой стадии снижается количество лейкоцитов, постепенно нормализуется сдвиг ядерной формулы нейтрофилов с опережающим исчезновением или уменьшением количества более юных форм.

Судя по старой клинической литературе, пятый признак данного этапа заболевания был в то время высокоинформативным, подобно тому как восстановление числа Т- и нулевых лимфоцитов информативно сейчас. Опыт наших исследований последних лет в общем подтверждает большую клиническую значимость подобных сдвигов в содержании лейкоцитов и ядерной формуле нейтрофилов, однако указывает на то, что реально наглядное выявление этих сдвигов удается обнаружить лишь у ограниченного числа больных с тяжелыми формами воспалительных заболеваний. У многих пациентов эти признаки в разгар заболевания выражены нерезко и рано исчезают, т.е. некогда высокая клиническая информативность этих показателей в настоящее время существенно уменьшилась. Нам представляется, что это произошло в результате внедрения в клиническую медицину новых эффективных методов профилактики и лечения инфекционных заболеваний - вакцинотерапии (в результате которой инфекция если и возникает, то в стертой форме), назначения сульфаниламидных препаратов, антибиотиков и специфических терапевтических моноклональных антител (благодаря которым воспалительный процесс обычно прерывается на ранних стадиях, а если и продолжается, то в стертой форме). В качестве возбудителей воспалительных процессов выступают теперь обычно малопатогенные или условно-патогенные формы, не дающие столь бурной реакции иммунной системы на инфект. И наконец, за счет того, что в клинике широко стали применять различные противовоспалительные, гормональные, антиметаболические препараты, существенно подавляющие активность реакций иммунной системы на чужеродное, а зачастую угнетающие саму иммунную систему.

При чтении иммунограммы мы должны скрупулезно учитывать возможность влияния на нее суммы всех этих факторов и только на основании этого трактовать иммунограмму у конкретного больного.

6) На этой стадии процесса в крови продолжает поддерживаться высокий процент лимфоцитов. Достаточно высокие уровни лимфоцитов встречаются, однако, не всегда, причем преимущественно при вирусных инфекциях.

7) Длительно поддерживается повышенная СОЭ, зачастую не падая и после исчезновения всех признаков заболевания.

8) Как мы отмечали выше, в разгар заболевания важным критерием интоксикации организма является резкое снижение фагоцитарной активности нейтрофилов по сравнению с адгезивной. Для этапа выздоровления этот признак обычно не характерен. Обнаружение этого признака является неблагоприятным симптомом, указывающим на наличие интоксикации.

9) ИН к концу выздоровления начинает расти, но нормальных значений достигает в большинстве случаев существенно позже нормализации клинической картины. На этапе завершения процесса положительное клиническое значение приобретает тенденция к восстановлению значения индекса. И напротив, сохранение низких значений ИН или тенденция показателя к дальнейшему снижению - признак явно неблагоприятный, который может свидетельствовать о затяжном процессе или его хронизации. С другой стороны, иногда при переходе начавшегося восстановительного процесса в подострое течение ИН резко возрастает до значений, превышающих его уровень в спокойном нормальном состоянии. Это крайне отрицательный симптом, свидетельствующий о резком утяжелении течения процесса.

Особенности иммунограммы при переходе процесса в вялое подострое течение.

Анализируя этап восстановления при воспалительном процессе, мы многократно подчеркивали благоприятные и неблагоприятные признаки динамики иммунограммы. Как указывалось выше, на данном этапе патологического процесса главной опасностью

является переход его в подострое течение и хронизация. Врач должен опасаться главным образом именно этого и стремиться как можно раньше выявить тенденцию процесса к такому течению, для того, чтобы предотвратить затяжное течение процесса и его хронизацию. О появлении подобных неблагоприятных тенденций развития процесса на заключительной фазе заболевания может свидетельствовать наличие соответствующих сдвигов в иммунограмме.

Благоприятное течение восстановительного периода иллюстрируется иммунограммой на 7-е сутки развития бронхопневмонии из примера 64.

В **примере 65** представлена иммунограмма, характеризующая неблагоприятное течение **бронхопневмонии на фоне сахарного диабета**. Больная находилась в клинике по поводу диабетической комы. На 8-е сутки у нее развилась клинически диагностированная двухсторонняя бронхопневмония. На фоне антибиотикотерапии (гентамицин) через 10 сут отмечено улучшение, подтвержденное динамикой иммунограммы. Однако еще через 3 сут а иммунограмме пациентки отмечены неблагоприятные тенденции в развитии завершающей стадии процесса. Действительно, вялое течение бронхопневмонии затянулось еще на 15 сут, после чего оно было полностью купировано.

Пример 65	L	B	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Женщина 58 лет																
8-е сутки	8,1	0	0	4	4	74	18	53	8	39	47	6	20	41	1,2	12
18-е сутки	9,2	0	3	15	3	61	18	43	10	47	42	1	30	12	0,9	18
21-е сутки	6,3	0	1	17	3	54	25	47	11	42	42	5	31	15	3,9	40

Суммируем неблагоприятные признаки иммунограммы в порядке убывания частоты их обнаружения и их прогностического значения на данном этапе воспалительного процесса.

- 1) Повторное снижение уровня эозинофилов и ИН.
- 2) Длительное отсутствие восстановления количества Т-лимфоцитов и нулевых клеток.
- 3) Тенденция к увеличению числа моноцитов при снижении количества лимфоцитов.
- 4) Стойкий сдвиг влево при омоложении незрелых форм нейтрофилов.
- 5) Низкая фагоцитарная активность нейтрофилов при высокой (или сниженной) адгезивной активности этих клеток.
- 6) Поддержание лейкоцитоза, даже на относительно невысоком уровне.

Стадия реконвалесценции и полного выздоровления.

После окончания клинических проявлений заболевания воспалительный процесс чаще всего полностью заканчивается. т.е. происходит полное уничтожение чужеродного и восстановление тканей в очаге воспаления, на что указывает нормализация большинства показателей иммунограммы (за исключением СОЭ и ИН, которые восстанавливаются постепенно, иногда в течение 30 дней).

Однако это происходит не всегда. Иногда клинические симптомы исчезают (т.е. клинические проявления компенсируются), в то время как сам процесс полностью не закончен, что подтверждается рядом невосстановленных показателей иммунограммы. Эта стадия развития заболевания называется реконвалесценцией. Она во многом аналогична стадии продромы, но "с обратным знаком", это своеобразный "хвост" процесса основного заболевания. И если на данной стадии перевести пациента на обычный полный нагрузочный режим жизни, отменить все лечебные мероприятия, полностью снять все антибактериальные препараты, на фоне которых создавался баланс системы, соответствующий реконвалесценции, то может возникнуть или новое обострение заболевания с клиническими симптомами, или, что значительно чаще, будет сформирован хронический процесс на фоне различной по длительности ремиссии заболевания.

Таким образом, важнейшей задачей клинициста на этом этапе заболевания является дифференциация полного выздоровления и перехода заболевания в стадию реконвалесценции

ции (при исчезновении у пациента клинических проявлений заболевания). Анализ иммунограммы, особенно снятой в динамике процесса, поможет врачу достаточно четко выявить время полного окончания воспалительного процесса, что позволит ему объективно определить сроки прекращения лечебных мероприятий.

Иммунограмма на стадии реконвалесценции и при полном окончании заболевания.

1) Самым надежным и постоянным критерием незаконченности процесса является сниженное количество Т-лимфоцитов и повышенный уровень нулевых клеток.

2) Весьма информативен для подтверждения реконвалесценции и сохраняющийся повышенный уровень В-лимфоцитов. Однако, как мы отмечали выше, увеличение количества В-лимфоцитов обнаруживается при клинических проявлениях болезни недостаточно часто.

3) Если СОЭ в фазе клинических проявлений заболевания повысилась, то она может оставаться на высоком уровне достаточно долго и после окончания процесса. Сегодня нет полной уверенности в том, что повышенное значение этого показателя всегда коррелирует с незаконченностью воспалительного процесса. Однако высокая СОЭ должна привести врача к предположению о неоконченности процесса. Во всяком случае, она усиливает значимость изменений первых двух показателей, если они присутствуют.

4) Существенную информацию о законченности процесса дает ИН. Как уже отмечалось, полное восстановление ИН (так же как и СОЭ) происходит обычно значительно позже окончания клинических проявлений заболевания. Но в отличие от СОЭ на стадии выздоровления имеется заметная постоянная тенденция к нормализации (повышению) индекса. И напротив, при переходе процесса в хроническое течение на фоне полной клинической ремиссии отмечаются минимальные значения ИН. Поэтому, если у пациента на "постклиническом" этапе заболевания отмечается повышение уровня ИН (хотя и не достигающее до его значений у здоровых людей), это не должно вызывать излишней настороженности. В то же время отсутствие на данной стадии некоторого повышения ИН, а тем более продолжающееся его снижение должно трактоваться как существенное доказательство предположения о формировании у больного хронического процесса на фоне незавершившегося острого процесса.

Как в этом случае, так и во всех других клиницист должен постоянно помнить, что абсолютно подавляющее большинство сдвигов иммунограммы отражает общие процессы функционирования иммунной системы и поэтому сдвиги могут однотипно проявляться при самых разнообразных воспалительных процессах. **Наличие в организме воспалительного процесса, идущего параллельно основному заболеванию, может существенно смазать картину иммунограммы, поскольку в этом случае иммунограмма будет отражать суммарную реакцию иммунной системы на разные процессы.** Наиболее часты такие "смазанные" и даже "ложные" по отношению к анализируемому процессу иммунограммы появляются именно на заключительном этапе заболевания, при хронизации процесса или в фазе его клинической ремиссии, когда большая часть показателей иммунограммы по отношению к исследуемому процессу "молчит". Поэтому при анализе иммунограммы мы должны иметь полное представление о всех системах организма больного, независимо от локализации ведущего патологического процесса.

Пример	Л	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
66 Мужчина 28 лет. ОРЗ (выздоровление)	4,1	0	2	4	1	64	29	69	15	16	59	10	21	30	2,7	11
67 Мужчина 37 лет. ОРЗ																
а) реконвалесценция	3,9	0	3	5	3	65	24	<u>52</u>	8	<u>40</u>	32	20	37	27	<u>1,6</u>	12
б) выздоровление	4,4	0	3	4	2	65	26	72	14	14	63	9	25	35	2,0	14
68 Мальчик 8 лет. ОРЗ, осложненное ОСЛТ: ремиссия	8,0	0	2	3	2	54	39	<u>50</u>	13	<u>37</u>	38	12	24	37	<u>1,0</u>	14

Иллюстрацией иммунограммы при воспалительном процессе, благополучно закончившемся одновременно с исчезновением клинических проявлений, может служить иммунограмма у больной бронхопневмонией на 12-е сут заболевания (пример 64).

В примере 66 представлена нормализованная иммунограмма у пациента после окончания клинических проявлений ОРЗ, также указывающая на завершенность процесса. В примере 67,а показана иммунограмма в аналогичном по клинике случае ОРЗ, но с невосстановленными показателями, свидетельствующими о незавершенности процесса (реконвалесценции). В повторной иммунограмме, сделанной пациенту через 3 суток (пример 67,б), выявлено полное восстановление показателей, вследствие чего он был выписан на работу.

Наконец, в примере 68 представлена иммунограмма мальчика с ОРЗ, осложненным острым стенозирующим ларинготрахеитом (ОСЛТ) на 5-е сут после исчезновения всех клинических проявлений заболевания. Данная иммунограмма указывает на формирование у ребенка хронического процесса (находящегося в момент обследования в фазе ремиссии), о чем свидетельствует сниженный ИН на фоне невосстановленного уровня Т-лимфоцитов и повышенного числа нулевых клеток. Действительно, в последующие 2 года у мальчика отмечались многократные ОРЗ, обычно осложнявшиеся крупом.

6.3. ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГРАММЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ

6.3.1. ФАЗА КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ СФОРМИРОВАВШЕГОСЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Обычно в данной фазе клинические проявления процесса либо отсутствуют, либо столь минимальны, что не дают возможности судить ни о наличии продолжающегося хронического процесса, ни о полном его окончании. Врач, не имея надежных объективных критериев, даже при длительном отсутствии обострений процесса обычно говорит лишь о длительной глубокой ремиссии, например, хронического тонзиллита, опасаясь снять диагноз хронического процесса даже при 10-летней (и более продолжительной) ремиссии. Однако в целом ряде случаев окончательное снятие диагноза хронического процесса или, наоборот, подтверждение наличия "тлеющего" процесса крайне важно.

Четкая диагностика наличия воспалительного процесса в фазе ремиссии важна, например, при отборе лиц для работы в экстремальных условиях. Не менее важной причиной такой диагностики является осуществление вторичной профилактики путем назначения курсов различных иммуномодулирующих процедур (закаливание, физиотерапевтические процедуры и др.), фармакологических препаратов (от витаминов до тималина и левамизола), физических воздействий (ультрафиолетового облучения крови, аутогемотерапии и др.). Успех такой профилактики зависит от индивидуализации схем и типов лечебно-профилактических мероприятий для каждого конкретного пациента с четкой их дозировкой путем немедленного прекращения или ограничения мероприятия после окончания процесса и нормализации функционирования иммунной системы организма. Передозировка препаратов или воздействий, необоснованно длительное их применение в значительном числе случаев ведут к активизации хронического процесса, а порой и к возврату закончившегося процесса.

На сегодняшний день фактически только иммунограмма, а точнее - введенные в лейкограмму новые показатели субпопуляций лимфоцитов и физиологической активности клеток могут помочь клиницисту в большинстве случаев с достаточной надежностью определить наличие у пациента хронического процесса в фазе ремиссии.

Иммунограмма при хроническом воспалительном процессе в фазе ремиссии. Первым и наиболее важным показателем иммунограммы, указывающим на наличие клинической ремиссии хронического процесса, является существенно сниженный по сравнению с нормой здорового человека ИН (для взрослых людей среднего возраста значения ИН, меньшие 2). Для корректной интерпретации данного показателя в практических клинических целях необходимо помнить, что наличие сдвига ИН как без клинических проявлений, так и в их присутствии указывает лишь на факт высокосинхронизированной активной работы иммунной системы без учета места приложения этой работы. Поэтому снижение ИН можно обнаружить при любом хроническом или незаконченном остром процессе. Например, сниженный ИН может в равной степени указывать на наличие и продолжение хронического холецистита и тонзиллита, если они были в анамнезе у данного пациента, и провести дифференциацию диагноза заболевания по одной лишь иммунограмме здесь практически невозможно. Однако при восстановлении у пациента на фоне клинического здоровья ИН до нормы можно с большой долей уверенности говорить о прекращении у него всех хронических воспалительных процессов.

В примере 69 приведена иммунограмма пациентки с **хроническим тонзиллитом,отягощенным частыми ОРЗ** (более 6 заболеваний в год), полученная через 36 дней (69, а) после окончания очередной ангины на фоне полного клинического здоровья. Данная иммунограмма характеризуется сниженным значением ИН, что указывает на наличие у женщины текущего хронического процесса в стадии ремиссии, несмотря на картину клинического здоровья. Клинически это выявлялось лишь по наличию спаек в области левой и правой миндалин с некоторым общим увеличением лимфоидной ткани и по соответствующему анамнезу хронического тонзиллита. Проведенный в течение года цикл профилактического лечения ингаляциями левамизола привел к резкому сокращению у пациентки числа заболеваний ОРЗ (1 случай за год) при отсутствии ангин в продолжение последующих 24 мес. В конце этого двухлетнего периода повторное обследование (пример 69, б) выявило восстановление ИН до цифры, обычной для здорового человека. Это в совокупности с клинической картиной позволило сделать предположение об окончании хронического процесса. При последующем диспансерном наблюдении у пациентки в течение 2,5 лет было отмечено отсутствие ангин и крайне редкие простудные заболевания, которые она переносила "на ногах". Этот ретроспективный анализ подтвердил правильность заключения, сделанного при повторном обследовании пациентки (пример 69, б) о закончившемся хроническом воспалительном процессе, в данном случае - **хроническом тонзиллите с частыми ОРЗ**.

Пример 69	L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Женщина 32 лет																
а) ремиссия	4,2	1	2	3	1	69	24	76	10	14	40	36	-	36	1,2	7
б) после профилактики 2 года.	5,1	0	1	2	0	70	27	68	14	18	50	18	22	30	3,2	10
Практически здорова																

Вторым существенным критерием наличия хронического воспалительного процесса в стадии ремиссии (хотя и не столь демонстративным и постоянным, как первый) является наличие в иммунограмме пациента крайне гетерогенных и нестабильных для данного индивида субнормальных значений (как сниженных, так и повышенных), которые могут иметь практически все показатели. Так, в иммунограмме, приведенной в примере 69, а, мы можем отметить высокий уровень Т-супрессоров, почти равный проценту Т-хелперов, что у здоровых людей встречается крайне редко. Через некоторое время подобный сдвиг может у данного пациента исчезнуть и даже перейти в противоположное субнормальное значение показателя. При исчезновении сдвига одного показателя может появиться резкое снижение или повышение до субнормальных значений другого показателя иммунограммы. Одновременный сдвиг нескольких показателей иммунограммы встречается значительно реже. Сле-

довательно, в условиях клинической ремиссии хронического воспалительного процесса иммунограммы пациента в динамике их анализа характеризуются высокой лабильностью показателей, которые часто выходят за пределы значений, встречающихся у здоровых людей, причем в разные периоды времени отклоняются от обычных значений нормы разные показатели. Наличие у пациента таких гетерогенных сдвигов, по-видимому, может существенно повысить нашу уверенность в существовании у него текущего хронического процесса, конечно, при измененном ИН (Абабий, 1986).

В ряде случаев именно эта лабильность может явиться основой контроля продолжения в организме хронического процесса. В первую очередь, это относится к людям, которые находятся в периоде адаптации (иногда длящемся несколько лет) к различным экстремальным условиям. Показано (Лохвицкая, 1989; Козаченко, 1988), что на этапе адаптации все системы организма, в том числе иммунная, находятся в состоянии перенапряженности и без наличия у человека хронического или острого воспалительного заболевания, из-за чего ИН находится у них на весьма низком уровне. Следовательно, во всех этих случаях снижение ИН не может быть интерпретировано однозначно, в то время как выявление наличия субнормальных значений того или иного показателя иммунограммы приобретает первостепенную диагностическую значимость.

6.3.2. ФАЗА ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Эта фаза хронического процесса ставит перед клиницистом в основном те же практические задачи, что и острый воспалительный процесс. Различие состоит лишь в том, что для хронического заболевания постановка дифференциального диагноза в большинстве случаев не столь важна, как для острого, поскольку чаще всего в анамнезе он уже достаточно ясно определен (конечно, за исключением случаев первичного поступления больного без ясного анамнеза по тем или иным причинам).

Хотя отсутствие диагноза при хроническом заболевании не является характерным в большинстве случаев при обращении к врачу, оно нередко встречается при недостаточно развитой системе здравоохранения с отсутствием полноценной системы диспансеризации населения. Именно в случаях отсутствия врачебного контроля пациента в анамнезе встает вопрос не только о постановке диагноза, но и об определении, является ли данный воспалительный процесс обострением хронического ранее сформированного процесса или же представляет собой первичный острый процесс. Для клинициста это очень важный вопрос, решение которого помогает наметить не только характер дальнейших клинических мероприятий, но и сроки окончания интенсивных лечебных мероприятий.

Обострение хронического процесса протекает обычно менее бурно, нежели острый процесс, и более часто имеет тенденцию к вялому течению. Поэтому одинаково сильные сдвиги показателей (как клинических, так и лабораторных) заставляют клинициста зачастую назначать при остром процессе и при обострении хронического разные по интенсивности лечебные мероприятия для предотвращения нежелательного развития процесса. Именно для этого важна информация о силе процесса и эффективности сопротивляемости организма чужеродному, получаемая при анализе динамики иммунограммы.

В практической деятельности врача очень важно иметь информацию о начале и окончании обострения хронического процесса. В неясных случаях такую информацию помогает получить иммунограмма. Трудно ожидать, что обострение хронического процесса закончится не только исчезновением клинических симптомов, но и полным окончанием хронического процесса как такового. Поэтому лечебные мероприятия при хроническом заболевании направлены обычно лишь на окончание обострения, а не на полное прекращение процесса, как при остром заболевании. Однако для врача очень

важно достижение полной ремиссии процесса для того, чтобы перейти к мероприятиям вторичной профилактики.

Иммунограмма при хроническом воспалительном процессе в фазе обострения.

Подавляющее большинство сдвигов показателей иммунограммы в этом случае подобно сдвигам, выявляемым при остром воспалительном процессе, хотя чаще всего они выражены менее резко. Поэтому здесь мы опишем изменения тех показателей иммунограммы, которые отличают обострение хронического процесса от острого процесса.

1) Первым и главным отличительным признаком является изменение ИН. Как мы отмечали выше, в ремиссии хронического заболевания этот индекс имеет очень низкие значения. При слабом обострении хронического процесса ИН остается на том же уровне, на котором и поддерживается в течение всего обострения. Если же обострение достаточно интенсивное, ИН

повышается до значений, характерных для нормы, или даже превышает уровень, обычно

имеющийся у здоровых людей. Очень высокие цифры ИН - признак неблагоприятный, свидетельствующий о тяжелом течении процесса обострения на фоне сниженной сопротивляемости организма.

Более чем в половине случаев обострений хронического воспалительного процесса ИН принимает значения, характерные для нормы соответствующего возраста. При благополучном клиническом завершении обострения ИН вновь снижается, что указывает на ремиссию процесса. Таким образом, при хроническом процессе имеется ситуация, обратная наблюдаемой при остром воспалительном процессе, когда сам процесс течет на фоне низких значений ИН, а окончанию процесса (выздоровлению) соответствует нормализация этого показателя.

Иллюстрацией изменения иммунограммы при хроническом процессе может служить пример 70. Первая иммунограмма (пример 70, а) снята у пациентки в разгар тяжелого обострения хронической пневмонии, вторая (70, б) - при выписке ее из клиники.

В примере 71, а представлена иммунограмма, снятая у пациентки на высоте обострения хронического гайморита на фоне ОРЗ. Данное обострение было купировано на 5-е сут параллельно с окончанием ОРЗ. Клинически его можно рассматривать как нетяжелое. И действительно, в этой иммунограмме не было обнаружено повышения ИН по сравнению со значением, которое было характерно для нее в период ремиссии (71, б).

Пример	Л	Б	Э	М	Ю	П	С	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН	СОЭ
70																	
Женщина 67 лет.																	
Хроническая пневмония																	
а) обострение	9,5	0	3	8	1	4	49	35	55	9	36	30	25	30	14	<u>3,2</u>	27
б) при выписке из клиники	6,7	1	3	4	0	1	68	23	60	20	20	50	10	33	41	<u>1,6</u>	16
71																	
Женщина 23 лет.																	
Хронический гайморит																	
а) обострение на фоне ОРЗ	4,1	0	1	5	0	2	63	29	56	6	38	53	3	24	31	<u>1,4</u>	11
б) ремиссия	4,6	0	3	4	0	1	72	20	69	12	19	60	9	31	48	<u>1,6</u>	9

Итак, повышенный ИН является хотя и непостоянным, но характерным проявлением обострения хронического воспалительного процесса. Степень повышения ИН в общем соответствует тяжести процесса. Следует, однако, учитывать, что при утяжелении острого процесса и переходе его в затяжное течение в конце заболевания также может иметь место возрастание ИН. Поэтому в трудных случаях на помощь, как всегда, приходит наблюдение иммунограммы в динамике процесса: если при обострении хронического процесса повышение ИН (если, конечно, оно происходит) отмечается уже с первой фазы развития обострения, то при неблагоприятном течении острого воспалительного процесса ИН повышается лишь к середине или концу второй фазы заболевания.

2) Как мы уже писали, при остром процессе снижение количества эозинофилов в крови в начале процесса и нормализация показателя во второй его половине, как правило, четко проявляются в большинстве случаев. В отличие от этого при обострении хроники данный критерий отчетливо удастся проследить значительно реже и то лишь при динамическом изучении иммунограммы в процессе заболевания. Это объясняется частым присутствием при хроническом процессе аллергического компонента, который сам по себе связан с существенным подъемом в крови количества эозинофилов. И хотя при обострении хронического процесса с аллергическим компонентом снижение уровня эозинофилов также имеет место, оно является не столь выраженным, как при его отсутствии.

3) При обострении хронического процесса чаще и более стойко возрастает СОЭ, нежели при остром процессе.

4) При обострении хронического процесса возрастание уровня В-лимфоцитов отмечается на более ранних этапах и достигает гораздо более высоких значений, чем при остром процессе.

Следует заметить, что критерии 2-4 имеют лишь относительную значимость и могут эффективно использоваться при интерпретации иммунограммы лишь специалистами, имеющими в этой области большой практический опыт.

6.4. КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОГРАММ

Выше мы разобрали схему изменения иммунограммы в динамике течения воспалительного процесса в его "чистом", классическом варианте, т.е. без наличия какого-либо параллельного процесса в организме. В реальной жизни обычно мы сталкиваемся у пациента с набором заболеваний, каждое из которых вносит в картину иммунограммы свой вклад. В связи с этим трактовка иммунограммы существенно усложняется (как, например, у больного гепатитом на фоне диабета). Картину иммунограммы значительно усложняет также применение мощных (а зачастую и достаточно токсичных) фармакологических препаратов и воздействий, влияющих на активность иммунной системы: массивных доз антибиотиков, гормонов, антиметаболитов, облучения и т.д. (Петрова, 1981). Конечно, не вызывает сомнений, что именно из-за этой сложности реальное умение читать иммунограмму может прийти к врачу лишь на основе клинической практики с параллельным анализом иммунограмм. Мы можем лишь наметить основные пути такого анализа, конечно, в той или иной степени схематично. Все это постоянно должен помнить врач, используя настоящую книгу для овладения искусством интерпретации современного анализа крови - иммунограммы.

В предыдущих разделах мы рассмотрели основную (классическую) картину течения воспалительного процесса с точки зрения динамики иммунограммы периферической крови. Ясно, что это лишь общая схема, которая на практике имеет многовариантные отклонения. Представленная нами общая схема течения воспалительного процесса и соответствующих изменений в иммунограмме опирается на общие теоретические разработки И.В. Давыдовского (1969), И.И. Мечникова (1917), П. Эрлиха (1891) и др. (ч. 1) и на общую практическую схему динамики формулы клеток В. Шиллинга (1931). Она дополнена новыми данными, касающимися субпопуляций лимфоцитов и физиологической активности лимфоцитов и нейтрофилов, полученными в результате развития теоретической и клинической иммунологии в течение последних 20 лет, и нашей большой практической работы с иммунограммой в клиниках.

Вместе с тем следует ясно представлять себе, что, хотя развитие воспалительного процесса последовательно проходит все этапы, описанные выше, одни его стадии могут резко усиливаться и растягиваться во времени, другие, напротив, сокращаться практически до полного исчезновения. Это зависит от типа воспалительного процесса, обусловленного характером возбудителя, его локализацией в тканях и органах и, наконец, особенностями состояния самой иммунной системы организма. В этом случае основное течение заболевания приобретает существенные особенности, в соответствии

с которыми в основном и разворачивается динамика изменений показателей иммунограммы.

Основная схема динамики изменения иммунограммы отражает лишь порядок развития воспалительной реакции в соответствии с изменением транспорта наработанных ИКК в очаг воспаления. **В зависимости от типа воспалительного процесса определенные компоненты иммунной системы вовлекаются в защитную реакцию в большей или меньшей степени, в связи с чем они могут абсолютно преобладать над другими компонентами или же практически полностью отсутствовать.** Это зачастую накладывает сильнейший отпечаток на характер совокупного изменения показателей иммунограммы на каждом этапе воспалительного процесса.

Понимание всего многообразия изменений иммунограммы возможно лишь, исходя из общей схемы ее динамики при воспалительных процессах разных типов. С этой точки зрения мы попытаемся дать общую классификацию иммунограмм при различных воспалительных процессах. Конечно, эта классификация не может вместить всю широкую гамму возможных переходных картин и разнообразия иммунограмм при каждом виде патологии. В то же время такая классификация (при понимании ее неизбежной схематичности) необходима, поскольку позволяет опираться на отличительные черты каждого конкретного случая при реальной работе в клинике.

История классификации иммунограмм. В своей классической монографии В. Шиллинг (1931) не только дал общую схему изменения показателей лейкограммы при воспалительном процессе, но и подробно описал разнообразные варианты ее при различных патологиях. Однако он не связал эти варианты с общей схемой, не упорядочил их в виде классификации.

Последующие авторы делали попытки создания такой классификации. В отечественной литературе наиболее известен вариант классификации, предложенный Н.Н. Бобровым и описанный в книге Г.И. Когана и Н.Н. Боброва (1949). Эта классификация подразумевает деление лейкограммы на 5 групп: 1) нейтрофильно-эозинопенический тип (по сути - классическая общая схема динамики иммунограммы, описанная В. Шиллингом); 2) нейтрофильно-эозинофильный; 3) тип нейтропенической фазы угнетения; 4) протозойный; 5) лейкограмма при так называемой лимфатической реакции. Эта схема, сугубо эмпирическая, в определенной степени классифицировала особенности динамики изменения лейкограммы, особенно при инфекционных заболеваниях, и давала врачу некоторую упорядоченность в множестве вариантов анализа крови при различных воспалительных заболеваниях.

Однако данная классификация при возведении ее в принцип могла нарушить системное мышление врача-клинициста, поскольку она оторвана от единой схемы, а по сути - от общих законов развития воспалительного процесса. Эта классификация лишь запутывала врача, поскольку не могла ответить на многие вопросы, с которыми он обычно сталкивался, не могла привести его к пониманию всего многообразия вариантов изменения иммунограмм.

Несмотря на это, именно в данном направлении пошли ряд советских гематологов-морфологов (Фрейфельд, 1947; Даштаянц, 1978; и др.). Они, взяв за основу классификацию Н.Н. Боброва, возвели ее в теоретический принцип, провозгласив, что общая схема изменений лейкограммы при воспалительных процессах неправильна и даже вредна, поскольку имеются разнообразные воспалительные процессы и в соответствии с ними разные типы лейкограмм. Справедливости ради следует подчеркнуть, что Бобров и Коган (1949) в своих трудах ни в коей мере не отрицали единого принципа динамики изменения лейкограммы при воспалительных процессах, выявленного и изложенного В. Шиллингом. Положение о разных типах лейкограмм при воспалительных процессах широко распространилось в 40-60-е годы в монографиях и учебниках разных советских авторов. На наш взгляд, это явилось одной из веских причин, определивших к настоящему дню резкое снижение понимания врачами трактовки анализа крови для прогнозирования, и в связи с этим неэффективное использование его в повседневной клинической практике.

Здесь напрашивается прямая аналогия и связь с иными подобными "исправлениями", которые имели место в нашей биологии и медицине в 40-60-е годы. К ним относится предложенная А.Н. Крюковым (1920) умеренно унитарная теория кроветворения, "поправившая" унитарную теорию А.А. Максимова (1915) (в основе которой лежит положение о наличии единой стволовой клетки), которая резко затормозила развитие отечественной гематологии и иммунологии. Другим примером может служить Т.Д. Лысенко (1946), "исправивший" генетику Вейсмана и Моргана (Морган, 1937). Сюда же следует отнести Мошковского (1925), "поправившего" Шиллинга постулатом о первостепенной значимости в иммунограмме не относительных, а абсолютных значений показателей. Много было и других подобных "исправлений". Опять же необходимо заметить, что у каждого из внесших подобные "поправки" были высококомпетентные предшественники (в нашем случае - Н.Н. Бобров), которые рассматривали свои разработки как имеющие частный смысл

или поисковые, но ни в коем случае не претендующие на окончательность. "Поправки", о которых идет речь, обязательно облекались в фундаментально-теоретическую концептуальную оболочку и абсолютизировались, что и несло непоправимый вред нашей российской биологии и медицине.

В основе этих "исправлений" лежало зачастую примитивное, поверхностное восприятие действительности, а иногда - сознательно упрощенное описание реальных фактов с искренней надеждой получить быструю практическую выгоду. И следует признать, что все они при упрощенном мышлении логически легче воспринимались. Но поскольку все эти "поправки" искаженно отражают существующую в природе реальность, то в конечном итоге при использовании в практике они приводят к обратному и зачастую плачевному результату.

Весь этот процесс "поправок", характеризующих нашу биологию и медицину преимущественно 40-60-х годов, является отражением процесса разрушения отечественных фундаментальных школ биологов и медиков и замещения их некомпетентными людьми, обладающими низкой культурой и не прошедшими, подобно выдающимся русским ученым, начиная с М.В. Ломоносова, серьезной научной школы. Сами же школы были разрушены в нашей стране из-за того, что их основатели или представители либо эмигрировали из России, либо были репрессированы, а слабые были деморализованы и выполняли приказы невежд.

Классификация иммунограмм при воспалительном процессе. В основе классификации иммунограмм при инфекционных и общих воспалительных процессах, а также процессах отторжения и уничтожения модифицированных или разрушенных тканей собственного организма (за исключением поражения собственной кроветворной и лимфоидной ткани) лежит общая схема динамики иммунограммы, описанная в п. 6.1. При классификации иммунограмм мы имеем в виду динамику их изменения в процессе заболевания, а не вид однократно снятой иммунограммы.

В соответствии с преобладанием и длительностью характерных фаз иммунограммы при воспалительном процессе целесообразно выделить три типа иммунограмм.

I. Нейтрофильно-лимфоцитарный тип. Это классический тип иммунограммы, характеризующийся наличием выраженных нейтрофильной и лимфоцитарной фаз. Наиболее часто встречается при гнойно-септических заболеваниях (например, при микробной пневмонии, роже и др.).

II. Нейтрофильный тип. Отличается тем, что в период развернутой клинической картины заболевания имеется максимально расширенная по времени нейтрофильная фаза, которая переходит в лимфоцитарную (зачастую весьма слабо выраженную) лишь на этапе выздоровления. Наиболее характерен для инфекционных заболеваний, в которых ведущим компонентом являются токсины микроорганизмов (например, дифтерия).

III. Лимфоцитарный тип. В данном случае нейтрофильная фаза сокращена до минимума, она слабо выражена и часто проявляется лишь в продроме. Основное время заболевания занимает лимфоцитарная фаза. Этот тип иммунограммы характерен для ряда вирусных инфекций, угнетающих нейтрофильный росток кроветворения (корь, грипп и др.).

Большинство заболеваний характеризуется не только определенным типом динамики изменения иммунограммы, но и усилением работы того или иного звена иммунной системы, что выражается в преобладающем сдвиге одного из показателей иммунограммы. Приведем наиболее часто встречающиеся сдвиги показателей, которые уточняют характер иммунограммы того или иного типа. Речь идет о таких сдвигах, которые отличаются от характерных изменений параметров классической иммунограммы в процессе воспаления (п. 6.2).

1) Эозинофилия (увеличение количества эозинофилов до значений, превышающих норму). Чаще всего появляется на ранних этапах заболевания и в этом случае не может служить признаком "зари выздоровления". Если же появляется на поздних этапах, то бывает существенно выше обычных значений. Обычно соответствует усилению продукции IgE и характеризует наличие в процессе аллергического компонента. Примерами заболеваний, иммунограмма которых характеризуется эозинофилией, могут служить туберкулез и шистосомоз.

2) Моноцитоз (длительное и достаточно сильное повышение количества моноцитов, захватывающее основной период клинической картины заболевания). Обычно характерен для воспалительных процессов с ярко выраженной продуктивной фазой при нали-

чий выраженного компонента гиперчувствительности немедленного типа (например, туберкулез).

3) Моноцитопения. В отличие от классических изменений иммунограммы, повышения количества моноцитов в продолжение всего воспалительного процесса обычно не отмечается. Это характерно для процессов с невыраженной продуктивной фазой воспалительной реакции. Поскольку значения остальных компонентов иммунограммы при этом повышаются, то процентное содержание моноцитов держится на очень низком уровне. Примером может служить иммунограмма при стрептококковой ангине.

4) Плазмоцитоз (появление в иммунограмме значительного числа плазматических клеток). При большинстве воспалительных процессов плазматические клетки в иммунограмме у взрослых встречаются крайне редко, у детей - несколько чаще. Однако при ряде воспалительных процессов, преимущественно острых инфекций, в связи с резким раздражением лимфоидной ткани отмечается выброс в кровотоки значительного количества плазматических клеток. Примером этому может служить корь.

5) Резкое увеличение СОЭ. Повышение СОЭ - достаточно постоянный сопутствующий показатель практически при всех воспалительных процессах. При ряде заболеваний СОЭ достигает очень высоких цифр, до 70 мм/ч, что является их отличительной чертой. Примером может служить узелковый периартериит.

6) Соотношение Тх/Тс, равное или меньшее 1 (при повышенном количестве Т-супрессоров). В продолжение ряда воспалительных процессов число Т-супрессоров увеличивается до цифр, превышающих количество Т-хелперов (например, корь). При подобных заболеваниях снижение соотношения Тх/Тс до значений, меньших 1, весьма частый признак, который в основном не коррелирует с тяжестью процесса, и лишь слишком резкое снижение данного соотношения может свидетельствовать о тяжести заболевания (сравните с динамикой данного соотношения при классическом течении процесса, описанной в п. 6.2, когда любое снижение соотношения Тх/Тс до цифр, меньших 1, свидетельствует о тяжелом течении процесса).

7) Соотношение Тх/Тс, большее максимального значения нормы (свыше 5). Имеется ряд патологий, при которых в отличие от классической динамики иммунограммы в продолжение всего воспалительного процесса имеется повышенное соотношение Тх/Тс за счет уменьшения числа Т-супрессоров. Это наиболее характерно для ряда аутоиммунных заболеваний, например саркоидоза.

8) Увеличение содержания иммуноглобулинов. Некоторые воспалительные заболевания характеризуются существенным повышением в крови уровня суммарных иммуноглобулинов или их отдельных субклассов. Примером такого заболевания может служить вирусный гепатит.

9) Слабая реакция иммунограммы на воспалительный процесс. В такой слабо реагирующей иммунограмме сдвиги показателей классического анализа крови практически отсутствуют, и лишь ряд вновь введенных в лейкограмму параметров указывает на идущий процесс. Это в первую очередь снижение относительного количества Т-лимфоцитов, повышение уровня нулевых клеток, снижение ИН. Иммунограммы, характеризующиеся подобными сдвигами, встречаются при заболеваниях всех типов, когда имеется "стертое" их течение.

Отдельно стоят группы заболеваний, при которых в иммунограмме периферической крови выявляются в основном слабые сдвиги. К ним относятся локальные воспалительные процессы (например, в области глаза), в которые вовлечена преимущественно местная система защиты; воспалительные процессы, вызванные агрессивным началом с низкой степенью иммуногенности (чужеродности) при достаточной его инвазивности (например, многие злокачественные опухоли); процессы, обусловленные небольшими объемами разрушенных собственных тканей, не вызывающими сильной ответной реакции организма (малотравматичные операции).

Приведем в алфавитном порядке перечень некоторых заболеваний, сопровождающихся реакцией иммунной системы против чужеродного или модифицированного своего и соответственно выраженными изменениями в иммунограмме. Для каждого заболевания приведен общий тип динамики иммунограммы в остром периоде процесса (типы I-III в соответствии с классификацией, даны вне скобок) и наиболее характерные сдвиги отдельных показателей, если таковые четко выявляются (характерные сдвиги 1-9 в соответствии с классификацией даны в скобках).

Оценка слабого типа реакции иммунограммы (9) дана на основании тех отдельных тяжелых случаев заболеваний, при которых сдвиги в иммунограмме были достаточно четкими. Конечно, приведенная здесь классификация недостаточно полна, а для отдельных заболеваний и недостаточно точна, в первую очередь по характерным сдвигам отдельных параметров. Не полон и перечень заболеваний. Если подобная классификация окажется жизнеспособной, то ее можно будет в дальнейших изданиях расширять и уточнять. Здесь же мы ставили задачу максимально упорядочить понимание всего разнообразия иммунограмм с целью упрощения их интерпретации на первом этапе их внедрения в широкую сеть здравоохранения.

Заболевание характер- ные сдвиги) в грамме	Тип (характер- иммунограмме	Заболевание ые сдвиги) в	Тип (ха- иммуно-
Абсцесс миндалин	I (6)	Панюфальмит	I (2)
Абсцесс почки	I (6)	Паратиф А	III (3)
Ангина Венсена	I	Паратиф В	III
Ангина катаральная	I (3)	Паротит эпидемический	III (2)
Ангина фолликулярная, лакунарная	II (3)	Перелом костей свежий	I (9)
Аппендицит гнойный	I (3)	Периодонтит	I (9)
		Перитонит	I (6)
Астма бронхиальная (приступ)	I (1, 3, 9)	Пневмония (микробная)	I
Бешенство	III (6)	Пневмония (вирусная)	III (1,4)
Ботулизм	II	Полиартрит инфекционный (обострение)	I (9)
Бронхит	I	Полиомиелит острый	III
Бруцеллез	I (1)	Раны, гематомы, особенно инфицированные	I (9)
Вагинит, вульвит	I (9)	Ревматоидный артрит (острый)	I
Гепатит вирусный (3,5,7)	III (1,6,8)	Рожа	II
Герпетическая инфекция	III	Сальпингит	I (9)
Гонорея	I (1)	Саркоидоз	I (2,7)
Гранулематоз Вигинера	I (2,5,7)	Сепсис острый	I (6)
Грипп	III (у детей - 4)	Склеродермия	I (1,5)
Дизентерия бациллярная	III (1,4)	Скарлатина	I (1,2,4)
Дифтерия	II (2)	Системная красная волчанка (обострение)	I
Злокачественные ново- образования (кроме (1,5,7) лимфоидных и крове- творных органов)		Столбняк	II (1,2)
до распада ткани	(9)	Тиреодит Хашимото	I (7)
с распадом ткани	II (2,5,7 или 6)	Тиф брюшной	III
Инфаркт миокарда	I	Тиф возвратный (приступ)	I (3)
Коклюш	III (2)	Тиф сыпной	II (2)
Конъюнктивит	I (9)	Токсикоинфекции кишечные	II
Корь	III (1,6)	Тонзиллит хронический (обострение)	I (9)
Краснуха коревая	III (2,4)	Туберкулез легких, плевры	I (1,2)
Кровоизлияния во внутренние органы	I (3)	Тромбофлебит	I (9)
Лейшманиоз висцеральный (1,5,7,8)	III (2)	Узелковый периартериит (обострение)	I
Малярия (приступ)	I (2,5,6)	Холера	II (2,4,8)
Мастит	I	Холецистит, холангит	I
Мастоидит	I	Цистит	I (9)
Менингит эндемический цере- бральный гнойный (1,2,5)	I (1,3)	Шистосомоз	I (1,6)
Оперативные вмешательства	I (малотравма- тичные 9)	Экссудативный плеврит	I
		Эмпиема плевры	I
		Эндокардит	I (2)

Оспа ветряная (6, часто 9)	III (2,4,9)	Язва желудка с воспалением	II
Остеомиелит	I (1,2)	Ячмень	I (9)
Отит средний	I (9)		
Панкреатит	I		

Иммунограмма при отсутствии воспалительного процесса. Многочисленные заболевания характеризуются отсутствием воспалительного процесса или другой реакции иммунной системы, в связи с чем в иммунограмме пациента отсутствуют какие бы то ни было сдвиги, т.е. она "молчит". Целесообразно разделить эти заболевания на 2 группы:

1) Заболевания невоспалительной природы, для которых присоединение воспалительного компонента нехарактерно. Примером могут служить многие психические заболевания (шизофрения и др.).

2) Заболевания невоспалительной природы, к которым как осложнение основного заболевания достаточно часто присоединяется воспалительный компонент. Примерами могут служить дискинезия, камни желчного пузыря, часто сопровождающиеся воспалением (холецистит и холангит). Регулярное определение иммунограммы у больных этой группы дает возможность своевременно выявить и предотвратить воспалительные осложнения.

Приведем краткий перечень заболеваний, в патогенезе которых не участвует иммунная система, в связи с чем нет сдвигов в иммунограмме, с указанием отсутствия (1) и возможного наличия (2) воспалительных осложнений.

Заболевание	Воспалительные осложнения	Заболевание	Воспалительные осложнения
Аденоиды	1	Дискинезия желчного пузыря	2
Алкогольный цирроз печени	1	Дискинезия кишечника	1
Аневризмы сосудов	1	Желчекаменная болезнь	2
Болезнь Меньера	1	Искривление носовой перегородки	2
Бронхоэктазы первичные	2	Катаракта глаза	1
Варикозное расширение вен	2	Мочекаменная болезнь	1
Вывих бедра врожденный	1	Ожирение	1
Геморрой	2	Параличи	2
Гемофилия	1	Психозы	1
Гипертоническая болезнь	1	Радикулиты	1
Гипотония	1	Сахарный диабет	2
Глаукома	1	Стенокардия	1
Грыжа	1	Дивертикул кишечника	1

7.0. Глава 7

ИММУНОГРАММА ПРИ ПАТОЛОГИЯХ И АТИПИЯХ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В предыдущих главах мы рассматривали иммунограмму у людей с нормальной иммунной системой как в периоде спокойного ее функционирования (клинически здоровые люди), так и при ее активной работе в процессе защиты организма от чужеродного или модифицированного и нежизнеспособного своего, т.е. при воспалительной реакции организма. В данной главе рассматриваются особенности иммунограммы у людей с нарушениями в самой иммунной системе и атипичными ее функционирования, вызванными различными причинами. В целом такие нарушения охарактеризованы в ч. 1 гл. 1. Приведем более подробную классификацию патологий и атипичных функционирования иммунной системы, которые находят свое отражение в характере иммунограммы.

- 1) Инфекции, имеющие местом приложения ИКК и органы их образования (иммунопатологии инфекционной природы).
- 2) Лейкопролиферативные неопластические заболевания.
- 3) Врожденные генетические дефекты иммунной системы.

Дефекты иммунной системы (органические и функциональные - как врожденные, так и приобретенные) встречаются относительно редко среди всех патологий, при которых включается ее работа. Многие из них проявляются в клинически выраженной недостаточности функционирования иммунной системы далеко не всегда или не сразу, т.е. успешно компенсируются ею самой. Мы уже указывали на то, что в условиях воспалительного процесса иммунная система работает преимущественно нормально. Однако нередко и в этом случае при высокой активности чужеродного наступает момент истощения и временной декомпенсации ее функционирования, т.е. развивается иммунная недостаточность. И, конечно, развитие иммунной недостаточности чаще происходит в тех случаях, когда иммунная система имеет дефекты, даже компенсированные. Поэтому применение термина "врожденная или приобретенная иммунная недостаточность", принятое в иммунологической литературе для обозначения наличия дефектов в иммунной системе, явно неудачно. Целесообразно иметь два принципиально разных термина:

а) дефект иммунной системы (компенсированный или некомпенсированный, врожденный или приобретенный)

б) иммунная недостаточность (ареактивность, вызванная истощением, токсическим подавлением функции и др.), которая может иметь стойкий стереотипный характер или временные проявления.

Не вызывает сомнений, что любые дефекты иммунной системы приводят в той или иной степени к ухудшению конечного эффекта ее функционирования. Иными словами, наличие иммунодефекта повышает вероятность срыва работы иммунной системы, являясь фактором риска развития иммунной недостаточности организма. И если срыв происходит, то течение воспалительного процесса становится атипичным, а само воспаление будет вызываться возбудителями с низкой патогенностью, оппортунистической флорой. Кроме того, у подобных индивидов повысится частота возникновения воспалительных процессов, поскольку для начала процесса в условиях иммунной недостаточности требуется минимальная доза инфекта в сочетании с действием минимальных по силе внешних неблагоприятных факторов. Вместе с тем при многих иммунодефектах нередко происходит достаточно полная, а иногда и практически постоянная и надежная функциональная компенсация имеющегося дефекта за счет усиления функционирования неповрежденных звеньев или компонентов иммунной системы.

- 4) Аллергические и аутоиммунные заболевания иммунной системы.
- 5) Атипичность функционирования или иммунная недостаточность, обусловленная поражением иммунной системы, вызванным физическими или химическими воздействиями на организм.
- 6) Атипичность функционирования иммунной системы на фоне изменения метаболической активности организма, вызванной нарушениями гормональной, сердечно-сосудистой и других систем, а также дефектом питания.
- 7) Физиологическая атипичность функционирования иммунной системы в разных возрастных периодах, в условиях беременности, при стрессе, в экстремальных условиях и т.д.

8) Атипичность функционирования иммунной системы в условиях угнетения и истощения ее резервов при тяжелых воспалительных процессах.

Если первые пять типов патологий и атипий отражают поломки и нарушения иммунной системы, вызванные внутренними и внешними причинами, то пункты 6-8 отражают скорее особенности функционирования иммунной системы в тяжелых условиях или при высоких нагрузках, которые могут приводить к временной недостаточности ее функционирования. Во всех случаях соответствующие изменения физиологического баланса иммунной системы приводят к определенным специфическим сдвигам показателей иммунограммы, которые характеризуют каждую из перечисленных иммунопатологий и, следовательно, служат их дифференциальной диагностике. В случае возникновения воспалительного процесса динамика изменения такой специфической иммунограммы будет в той или иной степени искаженной, атипичной, и это необходимо четко помнить при использовании ее для составления прогноза у этих больных. Если же воспалительное заболевание протекает на фоне развившейся (в результате дефекта иммунной системы или различных воздействий) иммунной недостаточности, то динамика иммунограммы будет еще более искаженной и ее интерпретация для прогнозирования течения заболевания будет иметь более существенные отличия от схем, описанных нами выше для нормального течения воспалительной реакции в организме.

Интерпретация иммунограммы при различных патологиях и атипиях функционирования иммунной системы помогает в решении задач более широкого круга, нежели при нормальном ее функционировании. К ним относятся 4 основные задачи.

- 1) **Диагностика и дифференциальная диагностика иммунопатологических заболеваний.**
- 2) **Прогнозирование течения воспалительного процесса и эффективности лечебных мероприятий у людей с дефектной, но функционально компенсированной иммунной системой.**
- 3) **Раннее выявление формирования в организме иммунной недостаточности.**
- 4) **Прогнозирование течения воспалительного процесса и эффективности лечебных мероприятий у больных с развитой иммунной недостаточностью ("компрометированных хозяев").**

Решить каждую из указанных задач иммунограмма поможет врачу не при всех патологиях и атипиях, но для правильного их решения необходимо четко знать, при каких заболеваниях они могут быть поставлены и каким образом решены.

7.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ТИПОВ ПАТОЛОГИЙ И АТИПИЙ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Перед тем как рассмотреть основные задачи, решаемые иммунограммой, необходимо подробнее охарактеризовать каждый вид патологий и атипий функционирования иммунной системы.

7.1.1. ИММУНОПАТОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННОЙ ПРИРОДЫ

Эти заболевания вызываются преимущественно вирусами, тропными к кровеносной и лимфоидной ткани, к отдельным типам ее клеточных элементов. Группа лимфопролиферативных заболеваний может быть вызвана вирусом Эпштейна-Барр (лимфома Беркитта, инфекционный мононуклеоз), цитомегаловирусом (посттрансфузионный синдром, патологии новорожденных), вирусом типа Коксаки (острый инфекционный лимфоцитоз).

В качестве примера рассмотрим одно из этих заболеваний - инфекционный мононуклеоз, при котором вирус поражает преимущественно В-лимфоциты, вызывая бурную пролиферацию и бласттрансформацию всего лимфоидного ростка ИКК с преобладанием Т-супрессоров.

Инфекционный мононуклеоз часто имеет доброкачественное течение, особенно в детском возрасте, когда нередко имеется "стертое" течение и заболевание диагностируется лишь по характерной иммунограмме. Инфекционные осложнения при данном заболевании не столь часты (до 10-15% случаев) и встречаются обычно лишь при тяжелом течении основного заболевания, когда развивается иммунная недостаточность. Приведем основные воспалительные осложнения в порядке снижения частоты встречаемости: ангина Венсена, заглоточный абсцесс, гингивит, конъюнктивит, миокардит, пневмония, менингит, энцефалит.

Группа лимфодепрессивных патологий вызывается вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ). К ней относится синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).

ВИЧ поражает преимущественно Т-хелперы, в которых он размножается, вызывая их разрушение. В результате развивается иммунная недостаточность организма, ведущая к снижению его защитных сил, чем и определяется основной симптомокомплекс заболевания.

В настоящее время считается, что большинство людей, зараженных ВИЧ, заболевают СПИДом или СПИДо-подобным комплексом - пре-СПИДом. При развернутой картине заболевания отмечается крайне высокий процент смертности. Непосредственной причиной летального исхода являются различные воспалительные заболевания и злокачественные опухоли. Первые вызываются преимущественно различными оппортунистическими формами микроорганизмов, опухолевые заболевания текут атипично, с выраженным злокачественным развитием, активным метастазированием.

7.1.2. ЛЕЙКОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

К этому типу заболеваний относится большая группа онкологических процессов, затрагивающих непосредственно различные ростки лейкоцитов.

Часть патологий этой группы, для которых четко доказана вирусная этиология, вошла в предыдущую группу заболеваний (например, лимфома Беркитта). Не исключено, что и другие патологии этой группы имеют вирусную природу возникновения. Это указывает на условность принятой нами классификации.

Все заболевания этой группы связаны с неконтролируемой пролиферацией тех или иных атипичных клонов ИКК и заполнением этими клетками стромы лимфоидных и кроветворных органов с последующим выбросом их в кровотоки. Эти модифицированные или трансформированные клетки существенно искажают формулу иммунограммы периферической крови, поскольку зачастую они морфологически неотличимы от нормальных клеток крови. В то же время активность и количественный состав нормальных ИКК существенно изменяются, поскольку иммунная система, с одной стороны, подавляется вследствие замещения в органах кроветворения нормальных клеток патологическими неопластическими клетками (особенно если процесс имеет диффузный характер, распространяясь по всем лимфоидным органам), с другой - вследствие реакции ИКК на неопластический клон клеток, а также из-за угнетения их активности токсическими веществами, выделяемыми неопластическими клетками. Поэтому все указанные заболевания с той или иной частотой отягощаются развитием иммунной недостаточности, проявляющейся в частом возникновении разнообразных воспалительных заболеваний и нарушении иммунных реакций с развитием аутоиммунных процессов.

К группе иммунопатологий этого типа в первую очередь необходимо отнести:

1) Острые лейкозы (лимфобластный, плазмобластный, монобластный, промиелоцитарный, миелобластный, эритромиелоз);

- 2) Хронические лейкозы (миелолейкоз, моноцитарный лейкоз, лимфолейкоз);
- 3) Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина);
- 4) Парапротейнемические гемобластозы (генерализованная плазмоцитома - миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь легких цепей).

Каждое из приведенных заболеваний имеет широкий спектр случаев, различающихся по степени злокачественности течения, генерализации процесса и интенсивности развития иммунной недостаточности с вовлечением воспалительных и аутоиммунных заболеваний. На первых этапах развития лейкопластических процессов иммунная система в общем не страдает, а если воспалительные процессы и возникают, то текут в соответствии со стандартной клинической картиной, и лишь в иммунограмме выявляются существенные атипичные отклонения, которые зачастую и заставляют впервые предположить наличие тех или иных лейкопролиферативных процессов, до того клинически не проявлявшихся.

Лейкопролиферативные заболевания сопровождаются угнетением иммунной системы, отличающимся при разных заболеваниях по скорости развития и глубине. В связи с этим при многих неопластических лейкопролиферативных процессах (в первую очередь хронических лимфолейкозах, лимфогранулематозе) гибель больных наступает из-за инфекционных и воспалительных осложнений. На фоне присоединившейся инфекции проходит также терминальный период острых лейкозов. Инфекционные осложнения являются важным компонентом и всех остальных лейкопролиферативных заболеваний.

Для каждого типа этих заболеваний характерен тот или иной тип воспалительных осложнений, вызываемых преимущественно определенными микроорганизмами. Так, для лимфогранулематоза характерны в основном вирусные инфекции (герпес), туберкулез, токсоплазмоз, грибковые инфекции типа кандидоза. При хроническом лимфолейкозе встречаются чаще бактериальные инфекции с локализацией в бронхолегочной, мочеполовой системах и коже, реактивируются старые бациллярные очаги.

Все эти заболевания текут атипично, с несвойственной для нормального организма генерализацией. Прогнозирование их течения очень важно для клинициста. Тяжесть течения этих воспалительных осложнений определяется степенью угнетения иммунной системы. Наиболее тяжело они текут у больных лейкопролиферативными неоплазмами, причем не только и не столько из-за развития самого злокачественного процесса, сколько из-за иммуносупрессирующего влияния различных химических и физических методов, применяемых для лечения больных, при которых уничтожению неопластических клеток сопутствует подавление иммунной системы. Следовательно, анализ глубины подавления иммунной реакции организма по иммунограмме крайне важен для эффективного лечения больных лейкопролиферативными заболеваниями.

7.1.3. ВРОЖДЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Наиболее широко распространенное название этих дефектов - первичные иммунодефициты. Термин "первичные иммунодефициты", на наш взгляд, неконкретен, поскольку, с одной стороны, он имеет слишком узкое значение, а с другой - ему придается слишком широкое значение. Узкое - в силу ограниченности слова "дефицит", означающее лишь недостаток, нехватку чего-либо. Широкое - потому, что под этим термином понимают развившееся заболевание, связанное с наличием дефекта. На наш взгляд, термин "дефект иммунной системы генетический" (ДИСГ) более приемлем. Во-первых, потому, что охватывает более широкий спектр возможных врожденных нарушений компонентов иммунной системы, а не только дефициты. Во-вторых, потому, что мы не будем подразумевать под ним обязательного наличия заболевания, ибо часто врожденный дефект не приводит к развитию недостаточности или дефекта функционирования иммунной системы вследствие его эффективной компенсации перераспределением в работе компонентов иммунной системы.

ДИСГ как следствие мутационных процессов и пороков развития организма встречаются крайне редко (от 6 до 20 тяжелых ДИСГ на миллион человек). Частота таких дефектов возрастает пропорционально повышению уровня воздействия неблагоприятных внешних мутационных факторов (таких, как радиация), особенно в периоде эмбрионального развития. Около трети всех ДИСГ передается по наследству преимущественно как сцепленная с полом патология. Многие из них связаны с другими врожденными аномалиями, такими, как карликовый рост, заячья губа, аномалии сердечно-сосудистой системы и многие другие.

Среди ДИСГ большинство (от 50 до 75%) составляют дефекты глобулинопродукции, которые зачастую не приводят к развитию иммунной недостаточности (особенно это относится к дефекту продукции IgA, который по частоте встречаемости составляет более половины всех случаев дефектов глобулинопродукции). Тяжелые комбинированные ДИСГ, при которых в абсолютно подавляющем большинстве случаев проявляется иммунная недостаточность, составляют, по разным данным, от 10 до 25% всех встречающихся ДИСГ. Дефекты Т-клеток встречаются приблизительно в 10% случаев ДИСГ. Весьма редки дефекты фагоцитоза и комплемента - 1-3% случаев ДИСГ (Вельтищев, 1984).

Выявление людей с ДИСГ и дифференциальная диагностика существенно облегчаются при наличии у них клинических проявлений иммунной недостаточности (Хахалин и др., 1986). Специфика развивающихся инфекций, в том числе тип вызвавшей их микрофлоры, типы онкологических заболеваний дают основание клиницисту предположить характер ДИСГ.

Приведем примеры специфики инфицирования микроорганизмами, которые могут указывать на наличие у пациента тех или иных ДИСГ (Хейуорд, 1989):

Микроорганизмы	Характер ДИСГ
<u>Бактерии</u>	
Staphylococcus aureus	Уничтожение бактерий
Staphylococcus	Антитела, С3
Neisseria	С6-С9
Salmonella (хроническое носительство)	IgA
БЦЖ (диссеминация)	Клеточный иммунитет
<u>Грибы</u>	
Candida	Клеточный иммунитет
Aspergillus spp.	Хронический гранулематоз
<u>Простейшие</u>	
Pneumocystis carinii	Клеточный иммунитет
Giardia Lamblia	Антитела
<u>Вирусы</u>	
Вакцинальный полимиелит	Антитела
Variella pneumonia	Клеточный иммунитет
Цитомегаловирус	Клеточный иммунитет

При отсутствии клинических проявлений иммунной недостаточности ДИСГ выявляются лишь на основании лабораторных исследований.

7.1.4. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Эта группа заболеваний включает в первую очередь две наиболее часто встречающиеся патологии: иммунный агранулоцитоз и иммунную амнезию.

Иммунный агранулоцитоз был впервые описан в 1933 г. как реакция организма на длительный прием амидопирин (Бриллиант, Воробьев, 1979). Впоследствии он был обнаружен и при использовании других лекарств. В основе данной патологии лежит образование антител к лекарственным препаратам, присоединяющимся к белкам в качестве гаптенов (лейкоагглютининов, лейколизинов). Образование на поверхности гранулоцитов комплексов антитело- гаптен приводит к разрушению этих клеток.

Список препаратов, способных часто вызывать гаптеновый иммунный агранулоцитоз, весьма широк. В него входят сульфаниламиды, иммуномодулятор левамизол, ацетилсалициловая кислота, барбитураты, ряд антибиотиков (некоторые из них, например левомицетин, вдобавок угнетают нормальное кроветворение). Все указанные препараты нередко могут длительно приниматься без осложнений. Однако в определенный момент к ним может развиваться гиперчувствительность, которая быстро приводит к частичному или полному агранулоцитозу. В других случаях агранулоцитоз может развиваться вскоре после начала приема препарата. Поэтому препараты, наиболее часто вызывающие агранулоцитоз, должны применяться под постоянным контролем содержания в крови нейтрофилов.

Отмена препарата, вызвавшего агранулоцитоз, обычно ведет к достаточно быстрому восстановлению уровня гранулоцитов (уже через 3-5 сут). В это же время обычно наблюдается и перелом в течении воспалительного осложнения. Однако после отмены препаратов, длительно задерживающихся в организме (например, фенилбутадииона и его производных), агранулоцитоз может держаться до 2 нед, что ведет к утяжелению течения воспалительных осложнений.

Другим вариантом агранулоцитоза является аутоиммунный, который нередко возникает на фоне заболеваний (хронического лимфолейкоза, системной красной волчанки и др.). В этом случае агранулоцитоз часто бывает умеренным, нередко ему сопутствует тромбоцитоз и аутоиммунный лизис эритроцитов.

Иммунная амнезия характеризуется периодической абсолютной лимфопенией, обусловленной появлением лимфоцитотоксических антител. При этом состоянии отмечают резко пониженный вторичный иммунный ответ (снижение кожной реакции на повторное введение динитрохлорбензола). Часто иммунная амнезия утяжеляет состояние больного с синдромом Вискотта-Олдрича.

7.1.5. АТИПИЧНОСТЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ И ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ПОРАЖЕНИЕМ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Атипичность функционирования и даже иммунную недостаточность могут вызвать воздействия самой разной природы: ионизирующая радиация (лучевая болезнь), термические и химические ожоги (ожоговая болезнь), химические препараты, в том числе боевые отравляющие вещества, тяжелые металлы, лекарства (в первую очередь антиметаболиты, кортикостеронды, многие антибиотики) (Петрова, 1981). Скорость и глубина развития иммунной недостаточности под влиянием указанных факторов зависят от дозы воздействия и от индивидуальной чувствительности человека.

Малые дозы радиации, кортикостероидов (как, впрочем, и других препаратов) вызывают стимуляцию иммунной системы, о чем свидетельствует и иммунограмма (появляется слабый лейкоцитоз, повышается количество Т- и В-лимфоцитов и т.д.). Большие дозы угнетают компоненты иммунной системы, что приводит к развитию иммунной недостаточности и, как следствие, к возникновению воспалительных осложнений. Характер воздействия оказывает наиболее сильное влияние на специфичность реакции иммунной системы начиная со средних доз (малые дозы любых воздействий влияют в основном однотипно).

Остановимся на некоторых заболеваниях, связанных с химическими и физическими воздействиями, более подробно.

Цитостатическая болезнь представляет собою полисиндромное заболевание, вызванное воздействием на организм различных цитостатических факторов (как цитостатических препаратов, так и радиоактивного облучения). Различают острое заболевание, возникающее в результате однократного или многократного получения массивной дозы воздействия, и хроническое, начинающееся при длительном получении небольших доз.

При **ожоговой болезни** развитие иммунной недостаточности определяют в первую очередь токсические компоненты разрушенных тканей, скопление гуморальных и клеточных факторов в очаге некроза, угнетающее действие на лимфоидные клетки кортикостероидных гормонов (концентрация которых повышается в результате ожогового шока). На скорость развития и глубину иммунной недостаточности большое влияние оказывает тяжесть ожога. Следует заметить, что небольшие локальные ожоги (1 степени), так же как и малые дозы других воздействий, вызывают лишь стимуляцию иммуногенеза со сдвигами в иммунограмме, аналогичными сдвигам на первых этапах клинической картины острого воспалительного процесса.

7.1.6. АТИПИЧНОСТЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА

Для нормальной пролиферации и дифференцировки клетки должны полноценно обеспечиваться энергией и строительными материалами при их эффективной метаболической переработке. Это положение распространяется на все клетки организма и в особенности на активно пролиферирующие и функционирующие, какими являются ИКК. В связи с этим **дефекты питания, снабжения органов кислородом и различными химическими соединениями, а также снижение метаболической активности из-за дефектов гормонального фона приводят к подавлению функционирования иммунной системы, что отражается на иммунограмме. Такое подавление функционирования иммунной системы нередко влечет за собой развитие иммунной недостаточности.** С другой стороны, повышенный уровень метаболизма, в частности за счет гиперпродукции в организме гормонов (в первую очередь гормонов щитовидной железы), излишне стимулирует функционирование ИКК, что также находит свое отражение в иммунограмме. Повышенная активность ИКК может приводить к атипичным иммунным реакциям, а в конечном итоге - также к развитию иммунной недостаточности организма.

7.1.7. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АТИПИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

При обсуждении нормы иммунной системы мы указывали на существенные различия нормативов иммунологических параметров на разных этапах и при различных условиях жизни. Эти различия отражают приспособление иммунной системы к физиологическому периоду функционирования организма в течение жизни, биоритмическим колебаниям, многообразным нагрузочным факторам. Они могут быть весьма существенными, что необходимо учитывать при интерпретации иммунограммы в условиях развития воспалительного процесса.

На первых этапах жизни человека иммунная система только формируется, но, несмотря на это, она должна полноценно осуществлять защиту. В старческом возрасте во всех системах организма, в том числе иммунной, развиваются дегенеративные процессы, но и здесь в большинстве случаев иммунная система адаптируется и успешно выполняет свои функции. То же самое относится и к другим естественным физиологическим состояниям организма, не выходящим за пределы допустимого. Примером может

служить беременностью, при которой иммунная система имеет повышенную нагрузку, выполняя функцию элиминации чужеродных для матери продуктов, поступающих через плаценту. В разные времена года для человека наступают относительно неблагоприятные периоды (весенний и осенний десинхронозы), связанные с биоритмами, авитаминозом, переохлаждениями и пр., что также требует определенной перестройки иммунной системы. Человек нередко попадает в стрессовые ситуации, часто длительные, он может находиться в экстремальных условиях, и к этому также должна приспособиться иммунная система. В последние годы большое количество людей сталкиваются с повышенным содержанием токсических веществ в продуктах питания, воздухе промышленных городов, воде, к чему организм большинства из них более или менее успешно приспосабливается. Во всех указанных, а также других случаях успешная адаптация иммунной системы приводит к тем или иным изменениям баланса ее компонентов, что находит свое отражение в характере иммунограммы.

Вместе с тем ни в коем случае нельзя забывать, что указанные физиологические нагрузки, усиливая напряженность работы иммунной системы, повышают риск развития у индивида иммунной недостаточности (Казначеев, 1980; Лозовой, Шергин, 1981).

7.1.8. АТИПИЧНОСТЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ УГНЕТЕНИЯ И ИСТОЩЕНИЯ ЕЕ РЕЗЕРВОВ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ

Описывая динамику изменения иммунограммы в течение воспалительного процесса, мы постоянно обращали внимание читателей на сдвиги иммунограммы, характеризующие неблагоприятное развитие воспалительного процесса. Все эти сдвиги могут указывать и на развитие иммунной недостаточности. Иными словами, изменения иммунограммы, указывающие на неблагоприятное течение воспалительного процесса, могут отражать не только утяжеление основного процесса, но и возникновение суперинфекции, текущей атипично. Среди инфекционных воспалительных процессов имеются определенные нозологии, при которых иммунная недостаточность может возникать наиболее часто. К ним относятся корь, скарлатина, грипп и др. Во всех случаях возникновения на фоне воспалительного процесса суперинфекции имеется существенная вероятность наличия у данного пациента иммунной недостаточности. Кроме того, в реальной жизни мы часто сталкиваемся с множеством внешних и внутренних факторов, усиливающих возможность развития у пациента иммунной недостаточности: истощение больного, его возраст, экстремальные условия существования в период развития заболевания, дефицит витаминов, беременность, длительные интоксикации в связи с неблагоприятным экологическим окружением.

Применение цитостатических лечебных мероприятий (например, облучения, гормональных и других препаратов) для купирования основного заболевания (злокачественного роста, аутоиммунного заболевания, тяжелого аллергического заболевания), длительное применение самых разных препаратов в совокупности с основным патологическим процессом могут приблизить пациента к порогу развития иммунной недостаточности.

7.2. ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОГРАММЫ ПРИ РЕШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ЗАДАЧ

7.2.1. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Применение иммунограммы для диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний врачу наиболее знакомо и близко. Важно только помнить, что от иммунограммы можно ждать помощи только в том случае, когда эта задача ставится не для всех воспалительных заболеваний, а для определенного их круга - иммунопатологий. И

даже при правильной постановке эта задача может быть успешно решена только при использовании иммунограммы в совокупности с клинической картиной заболевания. В данном разделе мы конкретизируем возможности иммунограммы для решения этой задачи в применении к перечисленным выше иммунопатологиям.

Имунопатологии инфекционной природы.

Сдвиги в иммунограмме при инфекционном мононуклеозе служат четким диагностическим критерием как для диагностики, так и для дифференциальной диагностики заболевания, что особенно важно в случае возникновения инфекционного мононуклеоза на фоне других заболеваний.

В характерных случаях инфекционного мононуклеоза в иммунограмме отмечается высокий лейкоцитоз, достигающий в разгаре заболевания $30-80 \times 10^9$ /л. Относительное (а иногда и абсолютное) количество нейтрофилов резко снижено. Относительное число базофилов слабо увеличено (до 2-3%), абсолютное (за счет лейкоцитоза) увеличено резко. Относительное количество эозинофилов снижено, абсолютное - повышено. На этапе выздоровления уровень эозинофилов повышается до 10-15% параллельно со снижением количества лейкоцитов.

Наиболее характерным признаком заболевания является увеличение количества лимфоцитов до 40-50% преимущественно за счет Т-лимфоцитов, а точнее - Т-супрессоров. Поэтому соотношение Тх/Тс уменьшается до 1 и ниже. Наиболее патогномичным признаком является наличие в крови больших мононуклеаров, напоминающих бласты, в которые превращаются лимфоциты в реакции бласттрансформации с митогенами, и раздраженных моноцитов. Активированные лимфоциты составляют в разгар заболевания свыше 20% всех ядродержащих клеток крови и имеют преимущественно маркеры В-лимфоцитов. Относительное количество обычных моноцитов не увеличено или даже снижено, хотя абсолютное их число из-за лейкоцитоза резко повышено.

В тяжелых случаях заболевания (особенно у детей) появляются единичные плазматические клетки (до 1-1,5%), что указывает на резкое повышение их количества в кровотоке. Содержание иммуноглобулинов обычно возрастает преимущественно за счет IgA, в меньшей степени - за счет IgG и становится максимальным ко второй неделе заболевания.

Для дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза патогномичной является триада, выявляющаяся практически во всех, даже стертых случаях заболевания:

- 1) наличие бластоподобных мононуклеаров;**
- 2) повышение количества Т-лимфоцитов;**
- 3) увеличение числа Т-супрессоров по отношению к Т-хелперам.**

Именно эта триада позволяет отличать инфекционный мононуклеоз в сложных случаях при отрицательной реакции Пауля-Буннеля (свыше 10% случаев) и нехарактерной клинической картине от других заболеваний, при которых также могут появляться бластоподобные мононуклеары (инфекций, вызванных цитомегаловирусом, ряда других вирусных инфекций - герпеса, ветряной оспы, вирусной пневмонии, паротита, сверхчувствительности к некоторым препаратам и, наконец, начальных стадий лейкоза).

Сдвиги в иммунограмме при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД) имеют высокий диагностический потенциал не только в условиях развитого заболевания СПИД, но и при носительстве ВИЧ.

В период развитой картины СПИДа в интервалах между суперинфекциями и при отсутствии опухолевого роста иммунограмма характеризуется низким содержанием лейкоцитов за счет резкого снижения количества лимфоцитов (до 8-10%). Абсолютное

содержание в крови других ИКК практически не меняется, из-за чего формула лейкоцитов отличается от обычной (лимфоциты 8-10%, моноциты 10-15%, нейтрофилы без сдвига влево до 80%, эозинофилы до 10%, базофилы до 2%). Уровень иммуноглобулинов находится в пределах нормы или повышен преимущественно за счет IgG, IgA, IgE.

Патогномоничные сдвиги иммунограммы касаются изменений субпопуляционного состава лимфоцитов. Снижение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов происходит за счет уменьшения количества Т-лимфоцитов, конкретно - Т-хелперов. Поэтому соотношение Тх/Тс составляет обычно ниже 1 - до 0,1. Абсолютное содержание В-лимфоцитов не изменено, а относительное даже повышено.

В начальных фазах заболевания, на стадии пре-СПИД, а зачастую и в латентном периоде заболевания в иммунограмме отмечается снижение относительного количества Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов при невысоком уровне (%) суммарных лимфоцитов и нормальном содержании лейкоцитов. При развитии синдрома наблюдается прогрессирующее уменьшение уровня Т-клеток за счет Т-хелперов, влекущее за собой снижение содержания суммарных лимфоцитов и лейкоцитов.

Наиболее важным диагностическим признаком СПИДа является уменьшение соотношения Тх/Тс. Значимость этого симптома резко возрастает при соответствующих анамнестических данных, первых стертых клинических предшественниках (слабости, ночных потах, похудании, особенно при лимфоаденопатии). Необходимо подчеркнуть, что в условиях носительства ВИЧ, еще до появления любых клинических признаков заболевания СПИДом, если пациент заболевает любым, даже нетяжелым, воспалительным заболеванием, в иммунограмме при наличии изменений, характерных для обычного воспалительного процесса, часто обнаруживается снижение соотношения Тх/Тс до значений, меньших 1, за счет слабого уменьшения количества Т-хелперов и увеличения числа Т-супрессоров при невысоких значениях суммарных лимфоцитов и Т-клеток. Конечно, подобные изменения могут встречаться и при тяжелом течении любого воспалительного процесса. Но если эти сдвиги появляются на фоне нетяжелого воспалительного процесса, у данного пациента можно предположить носительство ВИЧ. Поэтому сыворотка такого пациента должна обязательно направляться на серологический контроль.

Лейкопролиферативные неопластические заболевания.

Практически для всех этих заболеваний иммунограмма периферической крови является важнейшим инструментом диагностики и дифференциальной диагностики, поскольку несет в себе патогномоничные критерии. Сопряженные с этими признаками другие, сопутствующие изменения иммунограммы увеличивают их значимость. Однако на начальных стадиях заболевания, когда диагностика особенно важна, эти патогномоничные признаки могут отсутствовать, и тогда диагноз ставят на основании картины клеток из пунктата костного мозга или лимфоидных органов, в которой удается найти специфические клеточные элементы, еще не выбрасываемые в кровотоки в достаточном количестве. Основой диагностики начинающегося неопластического лейкопролиферативного процесса у пациента нередко могут служить особенности динамики иммунограммы, касающиеся в первую очередь перерожденного клона клеток, проявляющиеся у пациента в период течения сопутствующего воспалительного процесса и после его окончания. Количественное нарастание в иммунограмме диагностически важных признаков дает возможность врачу осуществлять контроль за развитием патологического процесса, наступлением ремиссии и эффективности специфических лечебных мероприятий, конечно, на фоне динамики клинической картины.

Острые лейкозы характеризуются независимо от типа заболевания наличием в формуле крови типичных бластных клеток (что является главным патогномоничным признаком заболеваний этой группы) при отсутствии промежуточных клеточных форм дифференцировки и непосредственном увеличении количества зрелых форм клеток неопластически перерожденного клона.

В зависимости от типа острого лейкоза в крови увеличивается количество тех зрелых клеток, росток которых неопластически перерожден, - нейтрофилов, моноцитов, плазматических клеток, лимфоцитов (чаще - В-лимфоцитов, реже - Т-лимфоцитов, еще реже - нулевых клеток). Относительно зрелые формы этих клеток имеют обычно ати-

пичное строение, дефектный или слабо выраженный рецепторный поверхностный аппарат.

На ранних стадиях заболевания часто встречаются алейкемические формы с низким содержанием в крови лейкоцитов и настолько незначительным количеством бластов, что наличие их удается выявить лишь в мазке лейкоконцентрата клеток. При прогрессии процесса, когда содержание лейкоцитов в крови обычно резко повышается, а уровень бластов становится весьма высоким (до 80% всех клеток), постановка диагноза по иммунограмме крови не представляет трудностей.

Для иммунограммы больных **хроническим лейкозом** характерен резкий лейкоцитоз (даже в начале болезни более 20×10^9 /л, а в разгаре заболевания - $200-500 \times 10^9$ /л за счет метаплазированного роста клеток. В лейкоцитарной формуле тип метаплазированной преобладающей. Эти клетки атипичны даже морфологически. Так, лимфоциты при лимфолейкозе обладают повышенной хрупкостью (это проявляется в процессе приготовления мазка крови, когда из целых лимфоцитов образуются так называемые тени ядер Гумпрехта). В формуле выявляется значительное количество юных форм всех уровней созревания. Однако бластных форм клеток обычно не встречается, за исключением некоторых случаев в терминальной фазе заболевания. Это является кардинальным отличием хронического лейкоза от острого.

Указанный сдвиг в иммунограмме имеет большое значение для постановки диагноза заболевания. Однако окончательный диагноз можно все же поставить (за исключением наиболее выраженных случаев) в результате исследования материала биопсии костного мозга на основании определения зарастания его метаплазированным ростом клеток на 20-99 %. Это связано с необходимостью дифференциальной диагностики истинных лейкозов и имитирующих их незлокачественных лимфоэритивных состояний (Кассирский, Алексеев, 1948).

Каждый вид хронического лейкоза (миелоцитарный, моноцитарный, лимфоцитарный) имеет вдобавок к преимущественному развитию того типа клеток, который затронула метаплазия, свои характерные признаки в иммунограмме.

При **миелолейкозе** на фоне преобладания нейтрофильного ряда клеток в крови обычно имеется значительное количество юных форм. Во многих случаях повышается относительное и абсолютное количество базофилов. У других больных увеличивается относительное количество эозинофилов (до 10%) и соответственно резко повышается их абсолютное содержание. Обычно эти клетки присутствуют только в зрелых формах, что свидетельствует о реактивном повышении их количества, а не метаплазии (в отличие от крайне редко встречающихся случаев миелолейкоза, идущего преимущественно по базофильному или эозинофильному типу, когда в формуле крови присутствуют юные формы этих клеток).

При **моноцитарном лейкозе** в крови до 60-80 % всех клеток составляют моноциты, при этом юных форм данных клеток обычно бывает мало. Характерно резкое повышение СОЭ. Как в сыворотке крови, так и в моче в 10-100 раз повышается содержание лизоцима, чего обычно не бывает при хронических воспалительных процессах, сопровождающихся моноцитозом (например, при туберкулезе).

Хронический лимфолейкоз сопровождается увеличением числа лимфоцитов, при этом значительное количество юных форм (так же как и бластных) бывает обычно лишь в терминальной фазе. Для мазка крови характерно высокое количество теней Гумпрехта. На ранних этапах заболевания в крови обычно увеличивается содержание иммуноглобулинов всех классов, на высоте процесса наступает гипогаммаглобулинемия, чаще по IgM и IgA, реже - по IgG. В терминальной фазе имеется снижение уровня иммуноглобулинов всех классов. Указанные изменения характерны для всех типов хронического лимфолейкоза.

На практике встречается преимущественно тип хронического лимфолейкоза, связанный с метаплазией В-лимфоцитов. Около 5% составляют случаи, связанные с метаплазией Т-лимфоцитов, менее 0,5% - с метаплазией недифференцированных нулевых лимфоцитов.

Для хронического В-лимфолейкоза характерно на первых этапах и даже в разгаре заболевания повышение абсолютного количества (конечно, при сниженном проценте) Т-лимфоцитов, а при дальнейшем развитии процесса - нормализация и в конечном итоге

ге снижение абсолютного содержания Т-клеток. На всех этапах процесса количество нулевых клеток повышено (обычно не только абсолютное, но и относительное).

При хроническом Т-лимфолейкозе относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов обычно понижено, а нулевых клеток - резко увеличено.

При хроническом 0-лимфолейкозе у больных наряду с преобладанием нулевых клеток бывает длительно повышено абсолютное содержание Т-лимфоцитов.

Сейчас почти точно установлено, что **лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)** является следствием метапластического перерождения фагоцитирующих клеток (Тогу, 1985). Патогномичным признаком иммунограммы при этом заболевании является наличие в крови злокачественно перерожденных многоядерных клеток Березовского-Рида и одноклеточных клеток Ходжкина. При исследовании препаратов лейкоцзвеси эти клетки можно выявить в 20-35% случаев заболеваний. Если в периферической крови данные клетки обнаружить не удастся, то их можно выявить в материале биопсии либо пунктата лимфоузлов или селезенки.

Характерные и постоянные сдвиги в иммунограмме при этом заболевании выявить трудно. Может отмечаться повышение относительного количества моноцитов, иногда эозинофилия до 20%. Эти, так же как и другие сдвиги в иммунограмме (умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, слабая лимфопения, повышение СОЭ, снижение количества Т-лимфоцитов и подъем уровня нулевых клеток) являются в течение длительного периода заболевания крайне непостоянными критериями и, по-видимому, указывают на реакцию иммунной системы организма на злокачественный клон клеток. В терминальной фазе заболевания эти сдвиги в иммунограмме нарастают.

Парапротеинемические гемобластозы можно рассматривать как определенный тип хронического лимфолейкоза с дифференцированным перерождением клона В-лимфоцитов на той или иной стадии их созревания, ведущим к продукции моноклональных иммуноглобулинов одного из классов. Эти моноклональные, зачастую глубоко дефектные иммуноглобулины называются парапротеинами (М-протеином). Обнаружение их в высоких концентрациях в сыворотке крови, а их легких фрагментов (Fc-фрагментов, легких цепей, белков Бен-Джонса) также в моче (поскольку они легко фильтруются через почечные фильтры) является главным патогномичным симптомом всех парапротеинемических гемобластозов. В иммунограмме периферической крови при данных заболеваниях выявляют плазматические клетки, иногда в большом количестве, что отражает их преобладание в костном мозге и лимфоидной ткани. Характерно также нарастание СОЭ (из-за увеличения протеинемии за счет повышения количества М-протеина), анемия, лейкопения (за счет снижения относительного и абсолютного количества нейтрофилов). Достаточно постоянно определяется относительный моноцитоз.

Из заболеваний этой группы наиболее часто встречается **множественная миелома (гиперпластическая плазмоцитома)**. При этом заболевании всегда повышено число плазматических клеток: вначале их обнаруживают 1-2%, при развитии процесса - до 30%. В костном мозге количество плазматических клеток составляет 20-90%. В сыворотке крови содержится до 100 г/л М-протеина, в 60% случаев обнаруживаются белки Бен-Джонса. Часто уже в начале процесса и всегда при его развитии наряду с увеличением содержания моноклональных парапротеинов наблюдается угнетение синтеза нормальных иммуноглобулинов всех классов независимо от класса аномального парапротеина. Уровни нормальных антител к различным антигенам снижены. Миелома с М-протеином класса G встречается в 60% случаев, А - в 20-25%, D - в 2,1%, E - в 0,05% случаев.

Второй по частоте встречаемости из данной группы заболеваний является **IgM-плазмоцитома (макроглобулинемия Вальденстрема)**. Ведущий ее симптом - повышение количества М-протеина за счет моноклонального IgM. Характерным является частый подъем относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов. Плазматические клетки в кровотоке появляются редко. Остальные сдвиги иммунограммы близки к описанным при миеломе.

Для болезни тяжелых цепей ведущим признаком является наличие в сыворотке крови Fc-фрагментов или тяжелых цепей иммуноглобулинов на фоне общих изменений, присущих парапротеинемическим гемобластомам. Характерен лимфоцитоз со значительным количеством атипичных лимфоцитов и эозинофилия (30% и более эозинофилов). Значительное повышение СОЭ и существенная протеинурия не характерны.

Врожденные генетические дефекты иммунной системы (ДИСГ).

Четкие изменения в иммунограмме, указывающие на наличие ДИСГ, удается выявить лишь при некоторых из соответствующих нозологий, но и в этих случаях их резкие проявления весьма нечасты. Это связано с тем, что генетический дефект, затрагивающий то или иное звено иммунитета, может воплощаться на разных этапах дифференцировки ИКК, в том числе на последнем, а нередко захватывает определенные ферментно-метаболические системы уже зрелой ИКК, нарушая лишь ее конечные функции. Так, при тотальной агаммаглобулинемии в периферической крови выявляется нормальное количество В-лимфоцитов. Генетическое нарушение здесь проявляется в неспособности их дифференцироваться в плазматические клетки, которые и отсутствуют в лимфоузлах. При селективной агаммаглобулинемии по классу А в крови имеется нормальное количество В-лимфоцитов, а в лимфоузлах присутствует много плазматических клеток, способных синтезировать иммуноглобулины всех классов, кроме IgA. Нарушения на последней стадии развития или стадии зрелой ИКК характерны также для многих ДИСГ лимфоцитарного и фагоцитарного звеньев, системы комплемента. Поэтому в большинстве случаев для окончательной диагностики ДИСГ приходится использовать дополнительные, зачастую сложные иммунологические методы

Перечислим лабораторные тесты, используемые для исследования и диагностики ДИСГ, в зависимости от степени их сложности (Вельтицев, 1984; Клиническая иммунология, 1986; Хей-урд, 1982).

I. Простые тесты, применяемые в обычных клинико-диагностических лабораториях

1. Иммунограмма (включающая формулу ядросодержащих клеток крови, оценку субпопуляций лимфоцитов, адгезивной и фагоцитарной активности нейтрофилов, ИН, IgA, M, G, СОЭ).
2. Определение уровня тромбоцитов.
3. Определение комплементарной активности по 50%-ному гемолизу.
4. НСТ-тест.
5. Кожные пробы на анергию.
6. Определение уровня сывороточных белков (альбуминов, глобулинов).
7. Уровень эритроцитов, гемоглобина.

II. Специализированные, относительно простые тесты, не требующие сложного оборудования

(Эти тесты можно применять в больницах общего профиля)

1. Тест "кожного окна" по Ребюку.
2. Оценка первичного и вторичного ответа на различные антигены.
3. Пересадка кожи.
4. Нагрузочный нейтрофильный тест с адреналином.
5. Проба с динитрохлорбензолом (ДНХБ).
6. Оценка фагоцитарной и адгезивной активности моноцитов.
7. Определение цитотоксичности нейтрофилов и моноцитов.

III. Сложные тесты, требующие хорошо оснащенных специализированных иммунологических лабораторий

1. Реакция бласттрансформации Т- и В-лимфоцитов с митогенами (ФГА, митогеном лаконоса, Кон А, липополисахаридом и др.).
2. Реакция опсонизации.
3. Определение уровня нормальных антител (изогемагглютининов и др.).
4. Определение содержания IgE и IgD.
5. Определение содержания Fc-фрагментов, легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов.
6. Определение содержания фракций комплемента.
7. Оценка хемотаксиса в камере Бойдена.
8. Определение аффинности антител.
9. Определение времени жизни нейтрофилов.
10. Определение периода полураспада иммуноглобулинов.
11. Реакция торможения миграции макрофагов, нейтрофилов.
12. Хемилюминесценция нейтрофилов, моноцитов.

13. Определение активности естественных киллеров.
14. Определение эффективности кооперации Т- и В-клеток.
15. Определение туфцина.
16. Определение уровня ферментов:
 - а) аденозиндезаминазы,
 - б) транскобаламина II,
 - в) миелопероксидазы,
 - г) глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы,
 - д) пуриинуклеозидфосфорилазы
 и др.

Перед тем как привести диагностически важные особенности иммунограммы при различных ДИСГ, заметим, что выявляемые изменения тех или иных показателей иммунограммы неравноценны. Изменения одних показателей связаны с генетическим блокированием соответствующих иммунных компонентов, поэтому уровни этих показателей резко отличаются от обычных значений нормы, нередко принимая нулевые или близкие к ним значения. Эти показатели обладают очень высокой диагностической информативностью (они подчеркнуты). Изменения других показателей не связаны с генетическим дефектом соответствующих им компонентов, а скорее сцеплены с изменением первых. Они обычно не столь велики и либо несут ориентировочную информацию, либо усиливают значимость высокоинформативных параметров. Мы приводим не только изменения показателей рассматриваемой иммунограммы, но и изменения параметров, для исследования которых требуются более сложные методы (для краткости мы обозначаем эти параметры номерами самих методов и их групп в соответствии с их перечнем, приведенным выше (Петров, 1982; Хейурд, 1982; Розен, 1983).

I. Нарушения преимущественно В-звена (продукции иммуноглобулинов)

1. Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (болезнь Брутона):
 В% ↓↓↓, Тс% ↑, суммарные Ig ↓↓↓, IgG ↓↓↓, IgM ↓↓↓, IgA ↓↓↓, Тх/Тс ↓ но больше 1; III (4) в норме, II(2) ↓, III (3) ↓.

2. Синдром Блюма (ауторецессивный). Карликовый рост:
 суммарные Ig ↓↓↓, IgG ↓↓↓, IgM ↓↓↓, IgA ↓↓↓; II (2) ↓, III (3) ↓, III (I, митоген лаконоса) ↓.

3. Дефицит транскобаламина II:
 В% ↓, суммарные Ig ↓↓, IgG ↓↓, IgM ↓↓, IgA ↓↓↓; III (16 б) ↓↓↓.

4. Вариабельный иммунодефицит - Тх/Тс ↓ но больше 1; III (4) ↓ или ↑:

а) дефицит IgA:
 суммарные Ig в норме, IgM ↑↑, IgA ↓↓↓;

б) дефицит IgA и IgG:
 Н% ↓ или в норме, фагоцитарная активность ↓ или в норме, суммарные Ig ↓ или в норме, IgG ↓↓↓, IgA ↓↓↓;

в) дефицит IgE:
 III (4) ↓↓↓;

г) дисбаланс IgG и IgM:
 IgG ↓↓↓, IgM ↑↑↑, IgA ↑ или в норме

д) дефицит IgM:
 IgM ↓↓↓;

е) болезнь Гедеона-Шейдегера
 Суммарные Ig ↓, IgM ↓↓↓, IgA ↓↓↓, II(2) - отдельные антитела ↓↓↓;

ж) дефект легких цепей:
суммарные Ig ↓; III (5) - легкие цепи ↓↓.

5. Дефицит антител при гиперглобулинемии:
B% в норме или ↓, суммарные Ig ↑ или в норме, IgG ↑↑↑, IgM ↑↑; II(2) ответ к определенным антигенам ↓↓↓, III (3) антитела к определенным антигенам ↓↓↓.

6. Транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста: IgG ↓↓↓ (с 13-30 месяца жизни), IgM ↑, IgA ↓.

7. Гиперкатаболизм иммуноглобулинов:
а) идиопатическая семейная гипопроотеинемия:
Суммарные Ig ↓, IgG ↓↓↓, IgM в норме или ↑, IgA в норме или ↑; III (10) ↓↓↓, альбумин ↓↓;

б) мышечная дистрофия наследственная:
Суммарные Ig ↓↓, IgG ↓↓, III (10) ↓↓↓, альбумин ↓↓.

II. Нарушения преимущественно Т-звена иммунной системы

8. Алимфоцитоз (синдром Незелофа - французский тип иммунопатологии):
L ↓ или в норме, Л% ↓↓, Т% ↓↓, В 10⁹/л ↑, О% ↑; III (1) ФГА ↓↓↓, I(5) ↓↓↓.

9. Врожденная аплазия тимуса (синдром Ди Джорджи):
Л% ↓↓↓, Т% ↓↓↓, В% ↑, О% ↑; III(1) ФГА ↓↓↓, I(5) ↓↓↓, кальций ↓↓, III (4) ↑↑, I(5) ↓.

10. Недостаточность пурипнуклеозидфосфорилазы:
Л% ↓, Т% ↓, III(16 д) ↓↓↓, I(5) ↓↓.

11. Недостаточность аденозиндезаминазы:
Л% ↓, Т% ↓, III(16 а) ↓↓↓, III(1) ФГА ↓↓, I(5) ↓↓.

12. Метафизарная дисплазия Кьюсика:
Т% ↓↓, В% ↑, О% ↑; дисплазия хрящей и волос, III (1) ФГА ↓↓, I(5) ↓↓, рост ↓, длина конечностей ↓.

III. Дефекты фагоцитарной системы иммунитета

13. Постоянная наследственная нейтропения:
Э% ↑↑, Н% ↓↓↓, М% ↑↑↑.

14. Периодическая нейтропения:
Э% ↑, Н% ↓↓↓ (циклами), М% ↑.

15. а) Хронический гранулематоз:
Н% ↓↓, суммарные Ig ↑, IgG ↓; I(4) ↓↓↓, II(7) ↓↓;

б) синдром Джоба:
I(4) ↓↓↓, II(7) ↓↓,

в) липохромный гистоцитоз:
I(4) ↓↓↓, II(2) ↓↓.

16. Дефицит туфцина:
III(15) ↓↓↓.

17. Синдром Чедиака-Хигаси:
Н% ↓↓; I(2) ↓, II(1) ↓, III(7) ↓↓.

18. Дефицит миелопероксидазы:
III(16 в) ↓↓↓.

19. Вялый лейкоцитарный синдром:
Н% ↓↓; II(1) ↓↓, III(7) ↓↓↓.

IV. Комбинированные иммунодефекты

20. Лимфоцитоз (швейцарский тип):
Л% ↓↓, Т% ↓↓, В% ↑, 0% ↑, суммарные Ig ↓↓, IgG ↓↓, IgA ↓↓; I(5) ↓↓, III(4) ↓↓↓.

21. Ретикулярная дисгенезия:
L ↓↓↓, Э% ↓↓↓, Н% ↓↓↓, М% ↓↓↓, Л% ↓↓↓, Т% ↓↓↓, В% ↓↓↓, IgM ↓↓↓.

22. Синдром Вискотта-Олдрича:
Л% ↓↓, Т% ↓, В% ↓, 0% ↑, IgA ↑↑, IgM ↓↓↓, IgD ↑↑, IgE ↑↑↑, I(2) ↓↓, I(5) ↓↓, III(1) ↓↓.

23. Синдром Луи-Бар (атаксии-телеангиэктазии):
ИН ↓↓, IgA ↓↓; III(4) ↓↓, III(1) ФГА ↓↓, I(5) ↓↓↓, II(5) ↓↓.

24. Иммунодефицит с тимомой (синдром Гуда):
L ↓, Э% ↓↓, Н% ↓, Л% ↓↓, Т% ↓, В% ↓, 0% ↑, Тс ↑↑, суммарные Ig ↓↓, IgG ↓↓, IgA ↓↓, СОЭ ↓;
III(4) ↓↓, I(2,7) ↓↓.

Критерии, входящие в обычную иммунограмму, являются патогномоничными лишь для меньшинства ДИСГ, к которым относятся в первую очередь комбинированные иммунодефициты. Для окончательной постановки диагноза или дифференциального диагноза в большинстве случаев необходимо прибегнуть к помощи более сложных специализированных иммунологических или биохимических методов. Однако это не снижает значимости доступной иммунограммы как первой инстанции отбора людей, особенно детей, с ДИСГ на уровне широкого скрининга.

Другие патологии и атипии.

Как обсуждалось выше, в диагностике и дифференциальной диагностике инфекций, поражающих непосредственно ИКК и органы их образования, лейкопролиферативных заболеваний и генетических дефектов иммунной системы лабораторная оценка иммунологических показателей имеет ведущее значение, изменения показателей являются патогномоничными. В отличие от этого, в диагностике остальных патологий и атипий функционирования иммунной системы, перечисленных в начале данной главы, роль иммунограммы не столь велика, а изменения ее показателей не столь характерны и отражают не специфический дефект, а скорее особенность общей реакции иммунной системы на то или иное воздействие или состояние организма. Несмотря на это, при указанных состояниях организма также необходимо знать особенности иммунограммы, в первую очередь для того, чтобы адекватно оценить ее изменения при воспалительном процессе. В комплексе с другими симптомами они также помогают диагностике соответствующих заболеваний. Поэтому мы кратко остановимся на особенностях иммунограммы при некоторых патологиях и атипиях.

В основе **аутоиммунных и аллергических патологий иммунной системы** лежит появление антител к ИКК или молекулам белка на их поверхности, соединенным с гаптенем, что приводит к разрушению лейкоцитов той или иной популяции. Так, **для иммунного гаптенного агранулоцитоза** характерно резкое снижение содержания в крови нейтрофилов (до $0,5 \times 10^9$ /л и даже ниже), зачастую при параллельном повышении количества моноцитов. **Иммунная амнезия** характеризуется резким снижением содержания в крови лимфоцитов, нередко при снижении уровня IgM и увеличении количества IgA.

Химические и физические поражения организма часто затрагивают непосредственно иммунную систему, приводя к изменениям ее баланса, зачастую весьма резким.

Сдвиги в иммунограмме при **цитостатической болезни**, независимо от вызвавшей ее причины, имеют общие черты. При заболевании отмечается подавление лейкоцитов всех типов, преимущественно гранулоцитарного ростка, а также угнетение тромбоцитарного и эритроцитарного ростков, что ведет к развитию лейкопении, тромбоцитопении, анемии. Все цитостатические воздействия оказывают влияние в основном на делящиеся клетки. Поэтому динамика сдвигов в иммунограмме отражает динамику выброса из депо зрелых клеток: на первом этапе (в течение 1-3 сут) в кровь поступают имеющиеся в депо зрелые клетки, в результате чего наблюдается лейкоцитоз без появления юных форм; далее, по мере созревания клеток поврежденных пулов, лейкоцитоз сменяется лейкопенией. Лейкопения для клеток разных популяций развивается неравномерно: вначале появляется нейтропения, затем - лимфопения, далее - моноцитопения. Тромбоцитопения и анемия появляются обычно позднее.

Различные цитостатические воздействия поражают преимущественно разные ростки кроветворения. Так, циклофосфан и винкристин в терапевтических дозах угнетают тромбоцитопоз слабо, в то время как рубомицин и метотрексат наиболее сильно. Ионизирующая радиация, так же как и циклоспорин А, наиболее сильно подавляют лимфопоз.

Параллельно с указанными изменениями нарастает картина интоксикации, что проявляется в предельном угнетении фагоцитарной и адгезивной активности нейтрофилов. Выход из цитостатической болезни сопровождается вначале (за 1-2 сут) ослаблением клинической картины интоксикации, затем усилением реакции в имеющемся очаге воспаления без повышения количества лейкоцитов в кровотоке (поскольку все появившиеся клетки уходят в очаг). Далее в иммунограмме последовательно появляются юные формы клеток, повышается количество гранулоцитов и лимфоцитов (включая большое количество нулевых клеток).

При достаточно **тяжелых ожогах** вначале отмечается лейкоцитоз с нейтрофилией, к третьим суткам содержание лейкоцитов падает. Тяжесть процесса определяется степенью сдвига влево и омоложением нейтрофилов с появлением юных форм вплоть до миелоцитов (до 5-10%, а при тяжелом прогнозе даже больше). С самого начала отмечается эозинопения и лимфопения (как относительная, так и абсолютная), снижение уровня (%) Т-лимфоцитов. Степень снижения относительного количества Т-клеток и повышения уровня (%) нулевых клеток соответствует силе ожога. Лимфоцитарное звено угнетено практически до конца ожоговой болезни. Постоянным симптомом является угнетение фагоцитарной и адгезивной активности нейтрофилов, степень которого отражает тяжесть процесса. Относительное и абсолютное содержание В-клеток достаточно рано начинает восстанавливаться. С первых суток понижается содержание иммуноглобулинов всех классов, особенно G (а восстанавливаются сначала М и А, в последнюю очередь G). СОЭ сначала замедляется, затем возрастает. Характерно наличие анергии по кожным тестам, которая коррелирует с тяжестью процесса.

Изменение метаболической активности организма при **дефектах питания**, а также **нарушениях гормональной, сердечно-сосудистой и других систем** накладывает на иммунограмму определенный отпечаток. Влияние дефекта каждой из систем на иммунограмму имеет свои особенности и, конечно, наиболее четко проявляется лишь при достаточно глубокой степени развития соответствующей патологии.

При недостаточности питания, и в первую очередь дефиците белка, в крови уменьшается количество Т-лимфоцитов при снижении уровня Т-супрессоров. Более того, подавляется функциональная активность Т-клеток: понижена их активность в реакции бласттрансформации на ФГА, снижается активность реакции в кожных пробах на поздние сроки (через 48 ч). Количество В-лимфоцитов не изменяется и даже может повышаться (из-за чего число суммарных лимфоцитов обычно остается в пределах нормы). Содержание иммуноглобулинов всех классов повышается. Однако антителообразование в ответ на многие антигены снижено, что проявляется в анергии на кожные

пробы в ранние сроки. Количество и функциональная активность нейтрофилов в тестах *in vitro* обычно остаются в норме. Однако из-за подавления синтеза и активности системы комплемента и снижения уровня нормальных антител в целостном организме суммарная фагоцитарная функция, по-видимому, снижается. Более тяжелые дефекты фагоцитарной системы отмечаются при дефиците витаминов С, В₁₂ и пантотеновой кислоты.

Декомпенсированные пороки сердца характеризуются уменьшением в крови количества Т-лимфоцитов при соответствующем повышении числа нулевых клеток и снижением функциональной активности нейтрофилов, проявляющимся в уменьшении их фагоцитарной активности при нормальной способности к адгезии.

7.2.2. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У ЛЮДЕЙ С ДЕФЕКТНОЙ, НО ФУНКЦИОНАЛЬНО КОМПЕНСИРОВАННОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ

Прогностические возможности иммунограммы имеют два важнейших для клиники аспекта: прогнозирование прогрессирования основного заболевания, обусловленного дефектом иммунной системы, и прогнозирование течения возникшего воспалительного заболевания. Вопрос, касающийся определения развития основного заболевания, достаточно хорошо изучен (Кассирский, Алексеев, 1948; Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний, 1982) и в общем ясен для врача. Основной его принцип заключается в том, что прогрессирующее изменение показателя дефектного звена, как правило, является неблагоприятным признаком утяжеления процесса (развития иммунной недостаточности и возникновения суперинфекции). Значительно сложнее обстоит дело с прогнозированием течения воспалительного заболевания, возникшего наряду с основным процессом.

Для прогнозирования течения воспалительного заболевания у людей с [дефектной, но функционально компенсированной иммунной системой](#) иммунограмма столь же значима, как и для прогнозирования течения воспалительного процесса у людей с нормальной, типичной иммунной системой. Важнейший принцип составления прогноза течения воспалительного заболевания, который состоит в анализе соответствия характера полученной у пациента иммунограммы тому, который должен быть на наблюдаемом этапе клинического течения процесса, сохраняется и для больных с дефектной или атипичной иммунной системой. Однако сложность состоит в том, что каждый дефект, каждая особенность того или иного компонента или звена не только накладывает отпечаток на структуру иммунной системы (а в большинстве случаев - и на рассматриваемую нами иммунограмму), но и может существенно изменять реакцию иммунной системы. Нередко случается, что одни показатели иммунограммы, связанные с деформированным звеном, могут вообще терять свою значимость для прогнозирования, а другие, напротив, приобретают повышенное значение. Все это существенно усложняет трактовку иммунограммы в применении к прогнозированию течения воспалительного процесса у подобных пациентов. Усугубляет положение и то обстоятельство, что на данный, весьма важный для клиники вопрос иммунологи до настоящего времени обращали недостаточно внимания, а он требует подробного конкретного изучения. Мы в данном разделе лишь фрагментарно осветим прогностические возможности такой деформированной иммунограммы.

Имунопатологии инфекционной природы.

У больных [инфекционным мононуклеозом](#) прогрессирующее увеличение количества нулевых клеток при высоком содержании лейкоцитов (свыше $50 \cdot 10^9$ /л) является неблагоприятным симптомом утяжеления процесса.

При [воспалительных осложнениях инфекционного мононуклеоза](#) иммунограмма обычно мало информативна, поскольку мощные сдвиги многих ее показателей засло-

няют изменения, определяемые возникшей суперинфекцией. Единственный показатель, указывающий на наличие суперинфекции, - резкий сдвиг влево ядерной формулы нейтрофилов (поскольку при основном заболевании он проявляется лишь на второй неделе его течения, причем выражен слабо).

Воспалительные заболевания, текущие на фоне СПИДа, сопровождаются характерными для воспалительных процессов изменениями тех показателей иммунограммы, которые не задеты ВИЧ, в соответствии с общей схемой сдвигов иммунограммы. Так, в процессе воспалительного заболевания у пациента со СПИДом отмечается повышение количества нейтрофилов со сдвигом их ядер влево, изменение фагоцитарной активности нейтрофилов, количества эозинофилов и даже В-лимфоцитов (конечно, с учетом их изначально высокого уровня). В то же время показатели Т-лимфоцитов имеют ограниченную информативность. Например, низкий уровень Т-лимфоцитов и в частности Т-хелперов, и высокий уровень Т-супрессоров прямо не могут указывать в данном случае на тяжесть течения воспалительного процесса. Однако тенденция в процессе воспалительного заболевания к восстановлению значений этих показателей может служить благоприятным признаком, указывающим на наличие в организме восстановительных пролиферативных резервов Т-хелперов. Для выявления этой восстановительной тенденции необходимо в данном случае не ограничиваться знанием относительного количества этих клеток, но вычислять их абсолютное содержание в крови. Мы не нашли в литературе конкретных данных об изменении уровня нулевых клеток в процессе воспалительных заболеваний на фоне СПИДа. По косвенным данным, количество этих клеток в период течения воспалительного процесса достигает очень высоких значений, и, по-видимому, тенденция к уменьшению уровня нулевых клеток - благоприятный признак развития СПИДа и течения воспалений на его фоне.

Лейкопролиферативные неопластические заболевания.

Возможности иммунограммы для прогнозирования течения **воспалительных процессов, развивающихся на фоне основного лейкопролиферативного заболевания**, в определенной степени ограничены по двум причинам. Во-первых, массивное и меняющееся во времени развитие неопластического клона ИКК приводит к резкому изменению процентного содержания нормальных клеток в иммунограмме, из-за чего оно теряет свою информативность (необходимо, рассчитывать их абсолютное количество). Во-вторых, отдельные показатели иммунограммы, связанные с неопластически перерожденным клоном клеток, теряют для данной цели свой смысл, поскольку усиленно развивающийся патологический клон почти полностью маскирует изменения уровней нормальных клеток этого же типа.

При **хроническом миелолейкозе** трудно анализировать количество и активность нормальных нейтрофилов из-за того, что в составе их преобладают метаплазированные клетки. При **хроническом лимфолейкозе** Т-типа по аналогичной причине невозможно установить снижение количества нормальных Т-клеток.

Многие **лейкопролиферативные неопластические процессы** текут благоприятно, долгое время не приводя к развитию иммунной недостаточности. В этих случаях возникающие отдельные воспалительные заболевания не только клинически протекают без особых отклонений от нормы, но и динамика изменения иммунограммы при них соответствует классической схеме (за исключением, конечно, отмеченных выше особенностей, связанных с параметрами иммунограммы, оценивающими неопластический клон клеток).

Врожденные генетические дефекты иммунной системы.

Случайные воспалительные процессы, текущие на фоне компенсированных генетических иммунодефектов, приводят к специфическим изменениям в иммунограмме. Характерно, что показатель дефектного звена иммунограммы остается сниженным (или повышенным) на всех этапах воспалительной реакции, не изменяется он и после ее окончания. Знание возможности подобных врожденных искажений сдвигов в иммунограмме спасет клини-

циста от грубых ошибок в ее интерпретации. А узнать о наличии того или иного компенсированного ДИСГ поможет только наличие паспорта здоровья.

Примером может служить пациентка с наследственной **Пельгеровской аномалией** лейкоцитов, у которой содержание в крови палочкоядерных нейтрофилов не может являться критерием для прогнозирования течения процесса (**пример 72**).

Пример 72	L	Б	Э	М	Ю	П	С	Л	Т	В	О
Женщина 35 лет.											
Ангина (разгар)	4,2	0	1	7	<u>2</u>	<u>41</u>	<u>28</u>	21	49	10	41
Выздоровление	4,1	0	4	8	<u>4</u>	<u>46</u>	<u>18</u>	20	60	15	25
Через 2 мес (здорова)	4,8	0	3	11	<u>3</u>	<u>36</u>	<u>28</u>	19	66	13	21

Другие патологии и атипии.

На фоне развитой цитостатической болезни воспалительные септические процессы текут атипично, со "смазанными" симптомами, поскольку нормальная воспалительная реакция защиты не развивается. Лишь сильная лейкопения в сочетании со "скудными" клиническими симптомами указывает на начало и развитие опасных для жизни воспалительных септических процессов. И напротив, при первой же тенденции восстановления ИКК начинает проявляться клиническая картина процесса с соответствующими изменениями показателей иммунограммы. Эти признаки весьма благоприятны.

Примером может служить иммунограмма на фоне **цитостатической болезни**, развившейся у пациентки после хирургического вмешательства по поводу рака молочной железы с последующей лучевой и химиотерапией (**пример 73**).

Пример 73	L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О
Женщина 40 лет	<u>2,2</u>	1	3	4	<u>0</u>	<u>12</u>	80	51	6	<u>43</u>

Некоторые физиологические состояния организма могут существенно исказить выявляемые сдвиги иммунограммы при воспалительном процессе. Эти зачастую ведет к неправильной интерпретации результатов и, следовательно, к ошибочному прогнозу состояния. Поэтому врач, увидя необычную картину иммунограммы, должен перед составлением заключения выяснить особенности физиологического состояния пациента в момент анализа крови, учитывая его возраст, пол, производственные условия (вредность) и т.д. К сожалению, влияние физиологических состояний организма на иммунограмму и ее прогностическую значимость изучено пока недостаточно.

Приведем иммунограммы пациентов в разгаре гриппа. Как видно из примера 74, б, у пациентки, страдающей аллергией к цветению тополя, сдвиги в иммунограмме по сравнению с классическими (пример 74, а) были менее четкими, что затрудняло прогноз. Иммунограмма, приведенная в примере 74, в, могла бы насторожить врача, но, если учесть возраст пациентки - 4 года, станет ясно, что ее иммунограмма характерна для гриппа в этом возрасте, т.е. прогноз, учитывая, что ИН составляет 0,8, - хороший (уровень лейкоцитов - $13,5 \times 10^9/\text{л}$ для ребенка такого возраста не повышен, а, возможно, даже снижен, что характерно для гриппа: в крови найдены плазматические клетки, появление которых нормально для ребенка в разгар гриппа).

Пример 74	L	Б	Э	М	Ю	П	С	Пл* Л	Т	В	О	Tx	Tc	ИН
а) Женщина 28 лет.	5,5	0	<u>1</u>	6	0	4	69	0	20	<u>41</u>	8	<u>51</u>	40	<u>1</u> <u>1,3</u>
Грипп														
б) Женщина 33 лет.	5,1	0	<u>8</u>	7	0	3	61	0	21	60	14	26	66	<u>1</u> <u>1,0</u>
Грипп (на фоне аллергии)														
в) Девочка 4 лет.	13,5	0	<u>1</u>	6	0	6	23	<u>12</u>	52	<u>42</u>	20	38	36	<u>6</u> <u>0,8</u>
Грипп														

* Пл. - плазматические клетки, %

При ряде инфекционных заболеваний (грипп, скарлатина и др.) может возникать недостаточность функционирования иммунной системы, которая способствует появле-

нию воспалительных осложнений. Для прогнозирования течения таких осложнений важно выявить наличие резервов реакции иммунной системы. В соответствии с этим, благоприятным симптомом течения процесса является наличие лейкоцитоза и нейтрофилии (или их дальнейшее усиление, если они были) с усилением сдвига влево в ядерной формуле нейтрофилов, дальнейшее уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов, повышение уровня нулевых клеток, активизация фагоцитоза, снижение числа эозинофилов. В тех случаях, когда подобных сдвигов не наблюдается или имеются сдвиги этих показателей в обратную сторону, следует ожидать неблагоприятного течения процесса, поскольку у пациента имеется тяжелый фон иммунной недостаточности. В этом случае больного с самого начала суперинфекции следует перевести на экстенсивную щадящую терапию.

7.2.3. РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Как мы уже отмечали, иммунная система обладает мощными компенсаторными возможностями, поэтому врожденные дефекты, заболевания, ее затрагивающие, а также непосредственно влияющие на нее внешние неблагоприятные факторы и некоторые виды терапии (цитостатики, ионизирующее излучение и т.д.) не приводят к развитию иммунной недостаточности немедленно. Однако риск развития иммунной недостаточности при указанных состояниях велик и повышается по мере развития соответствующих патологий и увеличения дозы неблагоприятных воздействий. Поскольку развивающаяся иммунная недостаточность влечет за собой снижение сопротивляемости, а следовательно, возникновение воспалительных инфекционных осложнений и бурное развитие основного патологического процесса, ясно, насколько важно максимально раннее ее обнаружение. Вопрос этот непростой, поскольку иммунная недостаточность подразумевает характер работы всей иммунной системы, т.е. является системной категорией, и поэтому анализ отдельных показателей здесь едва ли поможет. Поэтому для успешного решения данного вопроса необходимо ориентироваться на совокупность лабораторных и клинических признаков и отдавать предпочтение комплексным, интегральным показателям. В целом задача эта требует пристального изучения. Мы покажем лишь некоторые возможности раннего выявления иммунной недостаточности у пациентов.

Контроль за развитием иммунной недостаточности особенно важен при лейкопролиферативных заболеваниях, поскольку в этом случае ее может вызвать не только само заболевание, но и практически все методы используемой терапии. Ни сами по себе патогномичные признаки данных заболеваний, ни их количественное усиление прямо не отражают развития иммунной недостаточности у пациента, если не считать, что чаще она появляется на более поздних этапах заболевания. Однако на развитие иммунной недостаточности могут указывать сдвиги ряда показателей иммунограммы. Это, во-первых, резкое уменьшение относительного и абсолютного количества в крови Т-лимфоцитов при увеличении числа нулевых клеток. Во-вторых, снижение количества нейтрофилов вплоть до полного агранулоцитоза. В-третьих, стойкое подавление фагоцитарной активности нейтрофилов при сохранной, или, что хуже, подавленной их адгезивной активности. В-четвертых, угнетение продукции иммуноглобулинов, в первую очередь IgG. В-пятых, увеличение количества супрессоров до уровня Т-хелперов или выше. В-шестых, повышение ИН при наличии основного процесса в активной фазе до значений нормы или выше. Все эти симптомы приобретают большую прогностическую значимость при оценке их в динамике заболевания: их появление и нарастание свидетельствуют о развитии иммунной недостаточности. Однако нужно помнить, что все эти симптомы имеют вероятностное, а не абсолютное значение. Нередко иммунная недостаточность развивается и при отсутствии хотя бы одного из указанных признаков. Но их появление указывает на крайне высокую вероятность возникновения в организме иммунной недостаточности.

Рассмотрим пример 75, когда в течение 5 лет у пациента наблюдалось благополучное течение хронического В-лейкоза, после чего в течение месяца больной перенес

бронхопневмо-нию, гайморит и гнойный цистит, из которых его удалось вывести с большим трудом. Демонстративность данного случая заключается в том, что в течение пятилетнего срока наблюдения, когда иммунограмма пациента изучалась в динамике, мы не отмечали заметной прогрессии развития неопластического клона, что подтверждалось клинически.

Пример 75	Л	Б	Э	М	Ю	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс
Мужчина 42 лет. Хронический лейкоз													
Благоприятное течение	19,0	0	4	5	0	1	36	54	27	50	23	21	6
Благоприятное течение	20,5	0	3	6	0	2	30	59	22	54	24	18	4
Появление осложнений	35,0	1	6	7	0	0	11	75	12	43	54	6	6

В отличие от лейкопролиферативных заболеваний, развитие иммунной недостаточности на фоне генетических дефектов иммунной системы в основном не отражается в каких-либо характерных изменениях большинства показателей иммунограммы. При ДИСГ показателем развития иммунной недостаточности служит нарастание угнетения дефектного звена, особенно в сочетании с усилением подавления других показателей иммунограммы. Заметим, что у пациентов с иммунопатологией инфекционной природы (СПИД) признаком развития иммунной недостаточности также является прогрессирующее угнетение пораженного звена, а именно дальнейшее снижение соотношения Тх/Тс. Таким образом, развитие иммунной недостаточности при врожденных и приобретенных дефектах иммунной системы определяется в основном дефектным или пораженным звеном, что и находит свое отражение в реакции иммунограммы. Важным свидетельством развития иммунной недостаточности при указанных заболеваниях может служить также ИН - интегральная характеристика напряженности иммунной системы. Повышение ИН в периоде активного течения процесса и прогрессирующее снижение в периоде ремиссии являются крайне неблагоприятными признаками, указывающими на возможность наличия иммунной недостаточности организма.

В качестве примера приведем признаки развития иммунной недостаточности у девочки с синдромом Луи-Бар. В возрасте 7 лет, когда клинических проявлений иммунной недостаточности не обнаруживалось (отмечались лишь слабые проявления атаксии, единичные телеангиэктазии; воспалительными заболеваниями болела редко), у нее был нормальный ответ лимфоцитов в реакции бласттрансформации на высокие дозы ФГА и пониженный - на низкие и средние дозы митогена; почти полностью отсутствовал ответ на повторное введение ДНХБ: содержание IgA составляло 0,15 г/л, IgE не выявлялся. Через 2,5 года, когда у девочки развилась хроническая бронхопневмония, появились частые ОРЗ и кандидоз половых органов, при обследовании в периоде ремиссии у нее были выявлены, кроме отсутствия повторного ответа на ДНХБ, анергия на туберкулин, антигены герпеса, кандидин через 24 и 48 ч; содержание IgA составило менее 0,05 г/л, IgE по-прежнему не выявлялся.

Усугублением дефекта пораженного звена определяется иммунная недостаточность и при аутоиммунных и аллергических патологиях иммунной системы. Так, снижение содержания в крови нейтрофилов до значений, меньших $0,5 \times 10^9$ /л, при иммунном агранулоцитозе определяет развитие иммунной недостаточности с возникновением септических процессов, вызываемых зачастую сапрофитной микрофлорой.

При разнообразных поражениях организма - как химических, так и физических - развитие иммунной недостаточности проявляется в изменении ряда показателей иммунограммы: токсическом угнетении фагоцитоза, уменьшении содержания лейкоцитов за счет нейтрофилов и лимфоцитов, в первую очередь Т-клеток, увеличении уровня Т-супрессоров.

Дефицит получения с питанием микроэлементов, витаминов, белков может приводить к возникновению в иммунной системе дефектов и далее к развитию иммунной недостаточности, которая проявляется в динамике изменения иммунограммы. Так, при развитии воспалительного процесса на фоне тяжелого белкового голодания обычно отмечаются очень слабые сдвиги показателей иммунограммы, в частности слабая активация фагоцитоза.

Множественная миелома													
а) за 3,5 нед до заболевания	6,5	1	4	3	2	61	29	42	7	51	12	30	15
б) бронхопневмония (обострение)	5,3	0	5	2	2	62	29	55	9	36	23	32	17

Приведем примеры иммунограммы при благоприятном течении воспалительного процесса (хорошо купированный гнойный пансинусит и бронхит, развившийся у девочки на фоне синдрома Луи-Бар, пример 76) и неблагоприятном течении (тяжело текущая бронхопневмония, перешедшая в общее септическое состояние, которое закончилось летально на фоне множественной миеломы, пример 77).

Необходимо четко представлять себе, что возникновение в организме суперинфекции, неопластического роста или других заболеваний при наличии иммунной недостаточности является сильной добавочной нагрузкой на иммунную систему, которая может подействовать двояко. Она может мобилизовать последние резервы организма и при благоприятном течении инфекции вывести организм не только из данной инфекции, но и из состояния иммунной недостаточности. Однако обычно более вероятна возможность того, что дополнительная нагрузка усилит уже имеющуюся иммунную недостаточность, оставив организм полностью беззащитным. Поэтому клиницисту-практику необходимо пристально следить за развитием этих процессов в организме пациента, и в этом ему поможет иммунограмма.

При лечении таких пациентов следует учитывать, что весь имеющийся арсенал противомикробных средств действует в той или иной степени угнетающе и на ИКК (известно иммунодепрессивное действие многих антибиотиков). Поэтому суперинфекцию, возникшую на фоне иммунодефицита, нужно купировать преимущественно с помощью малотоксичных высокоэффективных препаратов - новых малотоксичных антибиотиков или терапевтических моноклональных антител.

Прогностическая значимость показателей иммунограммы на фоне иммунной недостаточности организма может меняться. В частности, наибольшее значение могут приобретать показатели, в обычных условиях малозначимые. При развитой иммунной недостаточности в крови отмечается снижение относительного и абсолютного количества нейтрофилов, угнетение фагоцитарной активности этих клеток (часто при высокой их адгезивной активности). В начале воспалительного процесса на фоне нормально работающей иммунной системы в крови увеличивается число нейтрофилов, усиливается их фагоцитарная активность. Как мы отмечали, при нормальном статусе данный признак не несет ценной клинической информации. Однако в условиях иммунной недостаточности динамика этого показателя приобретает важное значение. Отсутствие сдвигов в сторону активации фагоцитоза и повышения числа нейтрофилов обычно указывает на тяжелый дефект сопротивляемости организма, а усиление их угнетения является крайне неблагоприятным прогностическим симптомом. И напротив, малейшая тенденция к повышению количества нейтрофилов, активации фагоцитоза - симптом благоприятный, указывающий на наличие в этом звене иммунной системы резервных возможностей.

Описывая динамику иммунограммы в процессе классически текущего воспаления, мы уделили мало внимания изменению содержания в крови иммуноглобулинов разных классов из-за невысокой информативности этого показателя. Развитие иммунной недостаточности на фоне основного процесса нередко сопровождается снижением уровня иммуноглобулинов. Этот признак становится более угрожающим, если одновременно уменьшается уровень нормальных антител к различным антигенам (специфический компонент иммунной реакции, наиболее важный в начале развития воспалительного процесса). Такое фоновое угнетение синтеза иммуноглобулинов, имеющее тенденцию к прогрессии при развитии воспалительного процесса - крайне неблагоприятный признак, указывающий на срочную необходимость введения в организм специфической иммунной сыворотки или терапевтических моноклональных антител.

В условиях интенсивно развивающейся иммунной недостаточности у пациентов часто выявляется высокий уровень Т-супрессоров и соответственно снижение соотношения Тх/Тс. Неизменность этого соотношения и тем более его дальнейшее уменьше-

ние за счет роста уровня супрессоров в начале развития воспалительного процесса - неблагоприятный признак, указывающий на тяжесть процесса. И наоборот, повышение соотношения T_x/T_c на раннем этапе воспалительного процесса - симптом благоприятный.

Иначе обстоит дело с ИН. Фоновый его уровень при иммунной недостаточности меньше 2, причем степень снижения указывает на глубину развившейся недостаточности. Однако если начавшийся острый воспалительный процесс сопровождается добавочным снижением ИН, это является прогностически хорошим признаком, указывающим на развитие реакции иммунной системы на чужеродное, т.е. наличие в организме резервов. И напротив, быстрое возрастание ИН в начале процесса до значений, больших 2, - неблагоприятный прогностический признак.

При воспалительном процессе, развивающемся на фоне ДИСГ, неблагоприятными признаками являются также подъем уровня эозинофилов, снижение содержания лейкоцитов при углублении сдвига влево с омоложением клеток вплоть до появления миелоцитов, особенно на фоне усиливающейся интоксикации организма (проявляющегося в подавлении адгезии и фагоцитоза).

Все упомянутые выше показатели являются важными критериями восстановления иммунной системы после окончания воспалительного процесса. Их нормализация свидетельствует не только об окончании суперинфекции, но и о выходе организма из состояния иммунной недостаточности. Однако обычно избавиться от иммунной недостаточности без ликвидации основной причины, лежащей в основе ее развития, организму не удастся. Тогда воспаление заканчивается без восстановления показателей иммунограммы, в связи с чем все указанные базисные критерии не в состоянии помочь врачу сделать заключение об окончании суперинфекции и ему приходится опираться в решении этого вопроса на клиническую картину и объективные физические методы исследования (рентгенографию, бронхоскопию и др.).

Поскольку при наличии у пациента иммунной, недостаточности иммунограмма в той или иной степени искажена, то [эффективная оценка течения воспалительного процесса может быть проведена лишь на основании определения динамики изменения иммунограммы](#). Это позволит индивидуализировать интерпретацию иммунограммы в каждом отдельном случае с учетом стартовых значений показателей. И, хотя мы привели основной принцип трактовки такой иммунограммы, необходимо помнить, что имеется широкий спектр нюансов, глубоко постичь которые можно лишь при большом практическом опыте работы в клинике тяжелых иммунопатологий. Описанию всего подобного набора изменений должна быть посвящена отдельная специальная монография.

7.2.5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнения, что [все патологические процессы, прямо или косвенно вовлекающие в работу иммунную систему, разнообразные химические и физические воздействия, некоторые нормальные физиологические процессы, не говоря уже о патологиях, связанных с развитием в самой иммунной системе чужеродного или модифицированного своего и врожденных ее дефектах, изменяют баланс компонентов системы, что приводит \(с той или иной частотой\) к ее перенапряжению, истощению и далее к срыву согласованности функционирования иммунной системы](#). Клинические проявления этого срыва независимо от вызвавших его причин и соответственно характера нарушений в основном однотипны, поэтому суть его можно охарактеризовать как иммунную недостаточность организма. Следует заметить, что ввиду больших компенсаторных возможностей иммунной системы развитая иммунная недостаточность (как срыв работы) если и возникает, то не сразу. Этому предшествуют разные, углубляющиеся по мере усиления вызвавших их причин атипичности иммунного статуса и функционирования иммунной системы, обусловленные необходимостью компенсации дефекта или воздействия.

Все эти состояния иммунной системы, от атипий до выраженной иммунной недостаточности, находят свое отражение в характере иммунограммы. В данной главе мы показали, что при поражениях, вызванных различными патологическими процессами или воздействиями, и врожденных дефектах иммунной системы даже без развития иммунной недостаточности имеются четкие сдвиги определенных показателей описываемой нами иммунограммы либо более сложных иммунологических тестов. Поэтому оценка иммунологических показателей, и в первую очередь простейшей иммунограммы, при всех этих патологиях имеет важнейшее, а зачастую решающее диагностическое значение. Наиболее необходимо знать особенности изменения показателей иммунограммы при указанных состояниях для прогнозирования течения возникшего на их фоне воспалительного процесса, поскольку даже нормально текущему воспалительному процессу будет соответствовать в этих случаях специфический характер иммунограммы.

Не менее важно знать критерии сдвигов иммунограммы, которые выявляют развитие иммунной недостаточности в организме. Это связано с тем, что иммунная недостаточность - это качественно новое состояние организма, когда его защитные силы настолько ослаблены, что не возникает особых препятствий к развитию воспалительных заболеваний (вызываемых оппортунистической микрофлорой и текущих тяжело и атипично), неопластического роста, аутоиммунных процессов. Приведенный в данной главе анализ показал, что абсолютного критерия иммунограммы, указывающего на развитие у пациента иммунной недостаточности, нет. На приближение иммунной недостаточности может указывать усиление сдвигов ряда показателей иммунограммы при отсутствии клинической картины, хотя часто она развивается и без усиления таких сдвигов. В то же время установлены нижние пределы отдельных показателей иммунограммы, которые в подавляющем большинстве случаев соответствуют развитию иммунной недостаточности. К ним относятся значения IgG менее 1,0 г/л, IgM менее 0,5 г/л в сумме с IgG менее 2,5 г/л, уровень нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$ / л, лимфоцитов менее $0,06 \times 10^9$ / л, содержание лейкоцитов менее 1×10^9 / л при комбинированном снижении количества всех ИКК и др. (не следует забывать, что при дефиците других компонентов, в частности отсутствии в крови IgA и компонентов комплемента, иммунная недостаточность развивается нечасто). Генетические комбинированные иммунодефекты обычно проявляются в виде иммунной недостаточности с самого рождения.

Особо стоит вопрос о прогнозировании течения воспалительного процесса на фоне развитой иммунной недостаточности. Такое прогнозирование основано в первую очередь на выявлении резервов иммунной системы в начале заболевания, что указывает на благоприятное течение процесса, о чем свидетельствует выраженная реакция иммунной системы на чужеродное, проявляющаяся в изменениях показателей иммунограммы - углублении сдвигов показателей, повышении функциональной активности клеток и т.д. (например, дополнительном снижении количества Т-лимфоцитов на фоне уже имеющегося их снижения, повышении содержания нейтрофилов с активацией их фагоцитарной активности, повышении уровня иммуноглобулинов и т.д.). И конечно, все изменения иммунограммы происходят на фоне ее искаженной исходной картины, зависящей от причины развития иммунной недостаточности, что существенно усложняет ее интерпретацию.

К сожалению, мы не смогли здесь затронуть все причины, приводящие к атипии иммунограмм и развитию иммунной недостаточности, и соответственно рассмотреть все иммунопатологии. Многие из важнейших патологий (по которым у нас собственного опыта нет) затронуты лишь очень поверхностно в расчете на возможность восполнения данного пробела в дальнейшем. Однако мы надеемся, что приведенные принципы анализа иммунограммы при иммунопатологии помогут врачу ориентироваться в сложных вопросах трактовки иммунограммы в этих случаях.

8.0. Глава 8.

ИММУНОГРАММА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ИММУНОТЕРАПИИ

В предыдущих главах мы разобрали возможности и ограничения использования иммунограммы для диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний, для прогнозирования течения воспалительного процесса. Ясно, что, имея большое значение для правильной постановки диагноза, определения фазы развивающегося воспалительного процесса и характера течения заболевания, выявления интоксикации организма и т.д., иммунограмма помогает врачу подобрать каждому больному адекватное лечение. Этим обусловлено важное значение современного анализа крови для терапии многих заболеваний. В сущности, использование иммунограммы для оценки состояния пациента и направлено на повышение эффективности лечения.

Однако этим терапевтическая значимость иммунограммы не исчерпывается. Имеется большая область, в которой ждут помощи врачи и иммунологи от исследований, связанных с оценкой иммунного статуса организма. Это иммунотерапия - лечение, связанное с воздействием на саму иммунную систему. Перечислим основные направления такого лечения.

1) Иммунотерапия, направленная на активацию защитных сил организма.

Используется при самых разнообразных хронических воспалительных заболеваниях, когда в целом нормально работающая иммунная система не может справиться с чужеродным агентом полностью. Кроме того, применяется при лечении людей, часто болеющих воспалительными заболеваниями и ослабленных в результате воздействия на организм вредоносных факторов физической и химической природы в условиях неблагоприятной экологической обстановки.

2) Иммунотерапия, направленная на устранение иммунной недостаточности, развившейся в результате длительного и тяжелого течения воспалительного процесса; имеющей

место у больных онкологическими заболеваниями (что связано с низкой степенью чужеродности самого патогена). По своей сути это также стимуляция, активация, выводящая иммунную систему на новый уровень баланса ее компонентов.

Что касается лечения людей с иммунопатологиями, связанными с инфекцией иммунных компонентов (например СПИД) или лейкопролиферативными заболеваниями, то здесь в основе лежит уничтожение патологического начала, повреждающего иммунную систему - соответственно вируса или неопластического клона ИКК. Однако на определенных стадиях этих заболеваний целесообразна иммуностимуляция с целью активации неповрежденных звеньев и компонентов для повышения возможностей компенсации дефектного звена.

3) Заместительная иммунотерапия при врожденных генетических дефектах иммунной системы. В этих случаях наряду с искусственной компенсацией пораженного звена обычно осуществляют стимуляцию остальных, нормальных звеньев иммунной системы.

4) Терапия, направленная на подавление воспалительного процесса при аутоиммунных и аллергических заболеваниях (связанных с неадекватным запуском иммунных реакций). При этих заболеваниях на определенных стадиях также используют иммуностимулирующую терапию, которая, выводя систему на более высокий уровень активности, по-видимому, помогает нормализации ее общего баланса.

5) Иммуносупрессирующая терапия при трансплантации. Нетрудно заметить, что в обычной практике (кроме некоторых специализированных клиник) абсолютно преобладающее место принадлежит первым двум направлениям иммунотерапии. Именно в их осуществлении безусловную пользу приносит иммунограмма в том виде, в котором обсуждается в данной монографии. В этой части книги мы разберем общие принципы иммуностимулирующей терапии (в дальнейшем будем называть ее иммунотерапией) и рассмотрим ее применение для лечения хронических воспалительных процессов и устаревания иммунной недостаточности. Это важно для того, чтобы понять значение иммунограммы для осуществления современной иммунотерапии, основой которой является индивидуализация курсов лечения.

8.1. Основные принципы иммунотерапии

В основе принципов иммунотерапии лежит теоретическое представление о функционировании иммунной системы. Мы будем исходить из физиологического понимания работы системы защиты организма, смысл которого изложен в главах 1,2,3. В соответствии с этим, основой функционирования иммунной системы является воспалительный процесс, который разворачивается ею в ответ на появление в организме чужеродного антигена - микробов, вирусов, простейших, собственных видоизмененных клеток и т.д. Фактически мы наблюдаем **противоборство иммунной системы и патогена**. Борьба эта далеко не всегда завершается полной победой иммунной системы по разным причинам. Из-за высокой активности и токсичности патогена иммунная система часто не в состоянии уничтожить его полностью. Она может лишь заблокировать его, не позволяя вырваться за определенные границы. Устанавливается шаткое **равновесие: иммунная система - патоген**. Клинически такое состояние проявляется как временное клиническое здоровье (ремиссия), но на деле это стоит иммунной системе громадного напряжения сил. **Такое равновесие обычно легко нарушается в результате активации патогена даже при минимально неблагоприятных для организма условиях** (переохлаждении, стрессе и т.д.). Тогда воспалительный процесс активизируется и продолжается до тех пор, пока вновь не установится некое равновесие иммунной системы и патогена. Так течет хронический воспалительный процесс, справиться с которым организму очень трудно.

Другая ситуация, когда иммунная система не может окончательно справиться с чужеродным, состоит в недостаточности ее функционирования, которая может развиться из-за усталости в результате длительной напряженной работы, неблагоприятных условий (длительной интоксикации из-за внутренних и внешних причин, нарушений гормонального или биохимического обмена, недостаточности питания, подавления звеньев иммунной системы инфекцией или злокачественными клонами) и других причин. **Суть иммунной недостаточности состоит в невозможности иммунной системы развить уровень активности, достаточный для того, чтобы если не элиминировать, то хотя бы заблокировать чужеродное.** При онкологических заболеваниях в связи с низкой степенью чужеродности опухолевых клеток иммунной системе также не удается запустить ответ достаточной активности.

Чтобы помочь иммунной системе справиться с чужеродным в тех случаях, когда она не в состоянии этого сделать сама в течение длительного времени, необходима активация, стимуляция ее функционирования. Именно повышение активности иммунной системы в

отношении чужеродного является тем конечным результатом, к которому необходимо стремиться путем применения различных средств и препаратов. Из этого следуют основные принципы иммунотерапии, этим определяется стратегия и тактика лечения пациента.

Если исходить из того, что цель иммунотерапии - это активизация работы иммунной системы, можно сделать вывод, что главная опасность на этом пути - излишняя стимуляция, поскольку она чревата перенапряжением, истощением резервов и в конечном итоге срывом работы системы. С другой стороны, иммунная система настолько сложна, что иммунотерапевт не может полностью и в деталях управлять ею, воздействуя на то или иное звено. Он может лишь подтолкнуть ее, запустить на более активную работу, опасаясь, чтобы воздействие не было слишком сильным и не повлекло за собой нежелательных последствий. Можно думать, что такой толчок часто не просто усиливает работу системы, но, переводя ее на более высокий энергетический уровень, помогает системе спонтанно устранить дисбаланс, являющийся причиной недостаточности ее функционирования

Таким образом, задача иммунотерапии - подтолкнуть иммунную систему на более активную работу, но при этом ни в коем случае не перестимулировать ее. Практически это выглядит так. При помощи определенной дозы иммуностимулирующего препарата или воздействия врач задает иммунной системе минимальный импульс активации. После этого он должен оценить ее работу и только в том случае, если ее активность оказалась недостаточна, можно дать еще один активирующий толчок. Этот принцип лечения мы назвали **дозированной иммунотерапией**. Обязательное ее условие - контроль состояния иммунной системы, оценка степени ее активации или напряженности.

Современная научная иммунологическая литература, особенно отечественная, пытаясь создать теоретический базис для иммунотерапии, внесла существенную сумятицу в головы врачей. В последние 20 лет происходит накопление данных об иммунном статусе больных различными заболеваниями, причем не с позиции системного подхода, как следовало бы при изучении такой большой и сложной системы, какой является иммунная, а с точки зрения отдельных компонентов. Пытаясь объяснить причину недостаточности эффективной работы иммунной системы в отношении чужеродного, иммунологи ищут ее в поломках или дефиците тех или иных компонентов. Причем за поломки нередко принимают физиологические изменения значений параметров, например в период активного развития воспалительного процесса. Такая точка зрения влечет за собой вполне определенный подход к иммунотерапии.

В настоящее время среди иммунологов распространена концепция иммунотерапии, состоящая в том, что нужно корректировать иммунные компоненты с измененными параметрами, доводя их значения до "нормы". С этой целью часто назначают длительные курсы иммуностимулирующих препаратов (10 и более доз), которые рассматривают как лекарства, корректирующие, то есть восстанавливающие те или иные компоненты или звенья иммунной системы (поэтому их часто называют иммуномодуляторами). Иными словами, посредством корректировки иммунологических параметров стремятся управлять работой иммунной системы.

Однако если исходить из системных, физиологических представлений, станет ясно, что нельзя судить о работе всей иммунной системы по отдельным ее параметрам, ибо система сложна и мы не можем знать всех взаимосвязей и взаимовлияний ее компонентов. И тем более бессмысленно и даже опасно пытаться повлиять на систему, направленно воздействуя на один из ее компонентов, ибо конечный результат по тем же причинам может быть весьма далек от ожидаемого /Лебедев, Понякина, 1991 г/.

Практика подтвердила эти заключения. В последние годы стала очевидна клиническая несостоятельность этой концепции иммунотерапии. Искусственное доведение иммунологических параметров в разгаре заболевания до их значений у здоровых людей обычно не приводит к улучшению состояния пациента (не путать с нормализацией иммунологических показателей при выздоровлении, которая наступает независимо от того, использовались иммуномодуляторы для лечения или нет). И это легко понять, если иметь в виду, что иммунная система - это сложная многокомпонентная система, обладающая множеством вариантов достижения одного и того же конечного эффекта. В любых случаях она стремится достичь наилучшего результата, при этом изменения в ее балансе приводят к более или менее сильным сдвигам отдельных компонентов. На определенных этапах сдвиги параметров могут быть весьма сильными, но ведь это - в интересах целостной системы. И искусственно доводить те или иные показатели до нормы - значит изменить достигнутый системой баланс, что далеко не всегда полезно для системы. При оценке системы, особенно в процессе терапевтических воздействий, нужно ориентироваться не на отдельный компонент, а на конечный результат работы системы или хотя бы на показатель, являющийся комплексным, системным критерием.

Впрочем, более чем двадцатилетние поиски конкретных поломок в иммунной системе в виде дефицитов или других дефектов компонентов при хронических, рецидивирующих, затяжных воспалительных процессах, да и при онкологических и других тяжелых заболеваниях успехом так и не увенчались. При одном и том же хроническом заболевании если какой-то показатель иммунного статуса и изменен, то лишь у части больных, в то время как у других пациентов он оказывается в норме. По-видимому, причи-

ны неспособности иммунной системы развить активность, достаточную для того, чтобы справиться с патогеном, более тонкие и кроются на уровне взаимосвязей и взаимоотношений компонентов, их баланса, который и приводит в части случаев к сдвигам тех или иных компонентов. Однако благодаря мультивариантности системы эти сдвиги могут быть весьма гетерогенными даже при одной и той же нозологии, одинаковой клинической картине. Это очень сложный теоретический вопрос, и пытаться решить его можно только на основе системного подхода к исследованию иммунного статуса. Сейчас иммунологи делают осознанные попытки продвижения в этом направлении. Для практики во всяком случае важно понимать, что конечный результат работы иммунной системы при перечисленных заболеваниях состоит в невозможности по тем или иным причинам развить достаточную активность в отношении чужеродного.

Четвертьвековой опыт применения иммуностимулирующих средств во всем мире однозначно показал нецелесообразность и даже опасность их длительных курсов и больших доз. Это косвенно подтверждает концепцию использования иммунотерапии для активации иммунной системы, а не нормализации уровней ее компонентов, которые являются, как нередко говорят, "дефицитными".

Необходимо помнить, что воздействие иммуномодуляторами приводит к стимуляции не только ИКК, но и многих других живых клеток - как самого организма, так и чужеродных. Это влечет за собой активизацию воспалительного процесса, то есть обострение борьбы иммунной системы с чужеродным. Ее исход во многом зависит от того, насколько благоприятны условия функционирования иммунной системы, от обеспечения ее работы. ИКК по сравнению со многими другими клетками обладают высоким уровнем метаболической активности, поэтому на их дифференцировке и функционировании особенно сильно сказывается наличие токсинов в организме, сбои в обменных процессах, недостаток витаминов и других жизненно важных веществ, насыщенности тканей кислородом и т.д. Отсюда следует, что вторым важнейшим принципом иммунотерапии является необходимость подготовки оптимального жизнеобеспечения иммунной системы. К мерам, позволяющим это сделать, относятся детоксикация организма, нормализация обменных процессов, общеукрепляющая терапия.

Заметим, что этот принцип как важнейшая, обязательная часть иммунотерапии не нов. Еще в прошлых веках врачи, стремясь мобилизовать защитные силы организма при различных хронических заболеваниях и при затяжных процессах наряду со стимулирующими организм средствами обязательно назначали очистительные и общеукрепляющие мероприятия. Таким образом, хотя в прошлом веке не знали термина "иммунотерапия", по существу врачи довольно часто и успешно ее использовали.

Сформулировав основные принципы современной иммунотерапии - дозированная стимуляция иммунной системы под контролем иммунного статуса на фоне создания в организме благоприятных условий ее функционирования /Лебедев, Понякина, 1991 б/ приступим к конкретизации стратегии иммунотерапии у больных. Вначале рассмотрим вопрос, обычно наиболее интересующий врачей: какие иммуномодулирующие препараты следует предпочесть в том или ином случае?

Сегодня в арсенале врача имеется богатый набор препаратов, стимулирующих иммунные процессы. Среди них важное место принадлежит препаратам биологического происхождения. К ним относятся тималин, тактивин, тимоптин и т.п. (выделяют из тимуса крупного рогатого скота); миелопид (из головного и костного мозга животных); нуклеинат натрия (получают из пекарских дрожжей); продигозан (из микроорганизмов). А кроме того, интерферон, интерлейкин-2, стафилококковый анатоксин, вакцина БЦЖ, пирогенал и многие другие. Иммуностимулирующими свойствами обладают некоторые синтетические препараты - например левамизол, диуцифон, метилурацил, пентоксил, препараты цинка. Список иммуностимулирующих средств будет неполным, если не упомянуть разнообразные физико-химические воздействия, такие как аутогемотерапия, ультрафиолетовое облучение крови и т.д.

Не нужно думать, что приоритет в создании иммуномодулирующих средств целиком принадлежит современной иммунологии. Средства, стимулирующие защитные силы организма, были известны издавна. В прошлом веке, например, для этой цели использовали шпанскую мушку, кровопускания, пиявок. С первой половины нашего века применяют лакто- и аутогемотерапию, различные вакцины (в качестве неспецифического иммуностимулятора в них выступает чужеродный белок). В наше время выявлено, что свойством активировать иммунную систему обладают препараты из тимуса, костного мозга, микроорганизмов, ряд синтетических лекарств. Значение современной иммунофармакологии состоит не только в разнообразии предлагаемых препаратов, но и в высокой степени их очистки и стандартизации, что дает возможность тонкой дозировки.

Все перечисленные препараты и другие подобные им называют часто иммуномодуляторами. Но нужно четко понимать, что все они действуют однотипно – как стимуляторы иммунной системы. Причем влияют на всю систему в комплексе, на все ее компоненты, а не селективно на те или иные компоненты или звенья.

Еще недавно иммунологи надеялись на получение иммуномодулятора точечного действия, то есть такого, который действовал бы избирательно на тот или иной компонент иммунной системы. Это стимулировало разработку и изучение все новых и новых препаратов, то есть способствовало развитию иммунофармакологии. Но надежды, возлагавшиеся на тот или иной препарат, каждый раз не оправдывались. Даже в пробирочных опытах с изолированными клетками каждый вновь полученный иммуномодулятор стимулировал в большей или меньшей степени большинство ИКК /Ширинский, Жук, 1991/. При введении в организм он стимулировал все компоненты и звенья иммунитета, всю иммунную систему в целом. По-видимому, это вполне закономерно, ибо механизм активации всех ИКК, основных компонентов иммунной системы, одинаков, и нельзя ждать активации клеток одного типа или субпопуляции при инертности других. Это, конечно, не исключает и специфического действия некоторых препаратов. Например, в отсутствие Т-лимфоцитов в организме гормон тимуса индуцирует их образование, но одновременно с этим он стимулирует и В-лимфоциты, и фагоциты, и другие клетки.

Из того, что все иммуномодулирующие средства обладают однотипным, стимулирующим влиянием на всю иммунную систему, в целом можно заключить, что врачу безразлично, какой препарат или воздействие использовать, а следовательно, можно назначать любые. Практика подтверждает справедливость этого вывода. Однако при назначении препарата полезно учитывать его особенности и параллельный эффект. У отдельных индивидов к одним препаратам имеется повышенная чувствительность, к другим – пониженная. Таким образом приходится подбирать препарат в процессе лечения, заменяя один на другой. Хорошо зная клинический статус пациента, можно индивидуализировать подбор препарата с учетом его сопутствующего эффекта. Так, левамизол как иммуномодулятор целесообразно назначать при вероятности у больного глистных инвазий (поскольку он является сильным антигельминтным средством). Окись цинка рекомендуется применять как иммуномодулятор в случае наличия у больного ряда аллергических кожных заболеваний или усиленного выпадения волос. Миелопид обладает мощным кумулятивным обезболивающим эффектом, поэтому его полезно применять при наличии болевого синдрома, например при проведении иммунотерапии у онкологических больных. Препараты тимуса целесообразно назначать взрослым и пожилым людям, учитывая инволюцию у них тимуса. Таким образом, среди средств, обладающих принципиально аналогичным действием на иммунную систему, врач должен подбирать индивидуальный препарат основываясь на параллельном его воздействии на другие системы и учитывая особенности организма пациента.

Исходя из принципов иммунотерапии, важнейшее значение для успеха имеет вопрос об оптимальной дозе иммуномодулятора. Доза препарата должна быть достаточной, чтобы дать иммунной системе импульс активации, но не слишком большой, чтобы не привести к срыву работы системы. Большой массив данных литературы и наш собственный опыт указывают на то, что минимальный курс иммуномодулятора, обеспечивающий активацию иммунной системы с прохождением в иммунограмме изменений,

соответствующих слабой воспалительной реакции, следующий: ежедневный однократный прием иммуномодулятора в минимально возможной дозе, указанной в инструкции, в течение 2-4 дней. Препараты можно применять как парентерально, так и перорально, интраназально, в виде ингаляций или инсоляций. Именно 2-4 дозы иммуномодулятора обеспечивают минимальный необходимый толчок, запускающий активную работу иммунной системы. Причем обычно хватает тех низких доз препарата, которые пациент получает при ингаляциях или инсоляциях.

Далее встает вопрос: достаточно ли одного такого импульса стимуляции для выведения иммунной системы на необходимый уровень активности? На этот вопрос после каждого цикла иммуномодулятора врач должен получить достаточно четкий ответ. Лучшим ответом было бы изменение состояния здоровья пациента. Но ожидать этого конечного результата было бы слишком долго, а самое главное - чревато потерей времени, которое может быть использовано

для оптимизации лечения. Здесь приходит на помощь иммунограмма, и более всего ее сис-темный критерий, отражающий напряженность функционирования иммунной системы - индекс нагрузки (ИН).

В предыдущих главах было показано, что хронические заболевания, особенно в фазе ремиссии, характеризуются повышенной напряженностью функционирования иммунной системы, что соответствует низким значениям ИН. Восстановление ИН до нормальных значений - существенный признак, указывающий на успех иммунотерапии при хронических заболеваниях. В целом достижение нормальных значений ИН - важнейший критерий достаточности проведенного цикла иммунотерапии, конечно, на фоне соответствующей клинической картины и остальных показателей иммунограммы. В следующих разделах мы подробно и конкретно рассмотрим его использование для оптимизации иммунотерапии.

Надо заметить, что при осуществлении иммунотерапии, когда врач воздействует на всю иммунную систему, основными критериями оценки результата могут быть только системные показатели - такие как ИН или кожные пробы, и это понятно: качественную характеристику сдвигов в системе можно получить лишь на выходе из системы, по конечному результату ее работы, или, что менее точно - по критериям, так или иначе характеризующим функционирование целостной системы. Это, разумеется, непросто, но он вытекает из сложности самой системы, с которой врач имеет дело.

Однако в нашей стране до сих пор продолжает жить упрощенческий подход к оценке воздействия иммуномодуляторов - прогнозирование воздействия препарата на организм по его влиянию на отдельные иммунные компоненты, хотя практическая несостоятельность его была показана еще в начале 80-х годов. В соответствии с ним осуществляют подбор иммуномодулирующего препарата и его дозы на основании направленного действия его на клетки, выделенные из крови, в разнообразных реакциях (розеткообразования, бласттрансформации, торможения миграции лейкоцитов и др.). Для этого ИКК, чаще всего лимфоциты, инкубируют с препаратом в определенной дозе в пробирке, затем ставят с ними иммунологическую реакцию. При наличии стимулирующего эффекта на тот или иной сниженный показатель делают вывод о положительном воздействии испытуемого препарата на иммунную систему и реко-мендуют к назначению. При отсутствии такого действия, а тем паче при супрессирующем эффекте препарат не назначают (или отменяют, если он был назначен ранее). Этот способ оценки действия препарата на ИКК прост и доступен, но он чаще всего не согласуется с клиническим действием препарата на организм. Теперь кажется, что это можно было бы предположить и без массивных клинических испытаний, ибо такой метод прогнозирования противоречит принципам функционирования больших систем. Но в момент его создания в конце 70-х годов это было трудно осознать, и первый из авторов этой книги был одним из активных его разработчиков. Приведем несколько объяснений несостоятельности прогнозирования воздействия препарата на организм по его влиянию на те или иные ИКК.

Во-первых, действие любого препарата на клетки в пробирке очень далеко от его действия на те же клетки в целостном организме. И дело не только в том, что практически невозможно подобрать сопоставимые дозы и время действия или что клетки, изолированные из крови и отмытые отличаются по своей физиологической активности от

клеток, находящихся в организме. Попав в организм, препарат вступает в цикл метаболизма и находится не только в виде исходного вещества, но и в виде разнообразных осколков, образовавшихся вследствие разрушения его молекулы, и комплексов с белковыми и другими молекулами организма, суммарное направление действие которых может отличаться от действия чистого лекарства.

Во-вторых, постепенное изменение дозы препарата не приводит к аналогичному изменению физиологической активности клеток даже в пробирке: обычно отмечаются колебательные, циклические изменения активности клеток в реакциях /Лебедев, Понякина, 1991 а/. Поэтому даже минимальное изменение концентрации препарата может привести к противоположному сдвигу в активности клеток (например, от стимуляции к подавлению). И неизвестно, какой из этих сдвигов брать за основу при определении направления действия препарата.

В-третьих, каждый препарат вовсе не обязательно однонаправленно влияет на ИКК всех типов. В подавляющем большинстве случаев мы сталкиваемся с тем, что один и тот же препарат в одинаковой дозе одни клетки стимулирует, другие подавляет, а на третьи почти не действует. Это хорошо видно при постановке реакций с целевой суспензией лейкоцитов, когда присутствуют клетки нескольких типов. И в таком случае неясно, влияние препарата на какие именно клетки принимать за основу при его назначении.

Таким образом, упрощенное использование нагрузочных тестов с иммуномодулирующими препаратами *in vitro* для прогнозирования направленности их влияния на иммунную систему, к сожалению, не выдерживает теоретической критики и не согласуется с практическим опытом. Впрочем, можно думать, что не сами эти тесты плохи, а нет пока реального подхода к их интерпретации. Однако ясно, что в основе их корректной интерпретации должен лежать системный подход.

Неотъемлемой частью иммунотерапии является детоксикация организма, поскольку от этого напрямую зависит возможность активного функционирования иммунной системы. Сейчас медики располагают мощными высокоэффективными биосорбентами и способами детоксикации, такими как гемосорбция и плазмаферез. Наряду с этим с давних пор используются хотя и менее радикальные, но достаточно эффективные средства детоксицирующей терапии. К ним относятся голодание с очищающими кишечными слабительными или клизмами, прием природных энтеросорбентов, таких как активированный уголь (или более сорбционно емких препаратов, полученных на основе углей, соединений кремния и других веществ, которые были разработаны химиками в последнее десятилетие для гемосорбции). Это и большая группа фитопрепаратов, обладающих суммой детоксицирующих, активирующих функционирование печени и почек и послабляющих работу кишечника свойств (почки и лист березы, лист брусники, горец почечуйный, корень лопуха, одуванчик, плоды можжевельника, клюква, арбуз, дыня и др.). Именно эти последние средства использовали медики всех ведущих школ прошлых веков в разных странах для лечения хронических воспалительных процессов в комплексе со стимуляцией защитных сил организма. Все эти средства хорошо подходят для детоксикации организма при проведении современной иммунотерапии.

Для успеха иммунотерапии большое значение имеют меры по общему укреплению организма, нормализации функционирования всех его систем. В прошлом веке врачи рекомендовали для этого прием ряда фитопрепаратов, рыбьего жира, сырых фруктов и овощей, пивных дрожжей и т.п. Теперь мы знаем, что эти продукты имеют высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот, витаминов, микроэлементов и других соединений, стимулирующих метаболические и пролиферативные процессы в организме. Сегодня практически все из этих биологически активных веществ выпускаются фармацевтической промышленностью в виде препаратов, достаточно хорошо усваиваемых организмом (например, поливитамины в комплексе с микроэлементами, такие как юникап-М и др.; полиненасыщенные жирные кислоты в желатиновых капсулах и т.д.). Эти препараты лучше дозируются и, возможно, активнее влияют на метаболизм, чем естественные продукты, их содержащие, но их действие менее физиологично, а следовательно, может нести отрицательные эффекты. В то же время естественные

продукты, издавна применяемые врачами, оптимально усваиваясь организмом, наиболее мягко и эффективно воздействуют на всю цепь метаболических процессов. Поэтому мы уверены, что при проведении иммунотерапии их следует по возможности предпочитать даже самым лучшим фармпрепаратам, особенно у детей и людей преклонного возраста, системы организма которых наиболее ранимы.

Итак, в данном разделе мы определили общие принципы и стратегию дозированной иммунотерапии. Суть ее заключается в том, что врач подготавливает организм, создавая иммунной системе наиболее благоприятные условия для оптимального функционирования, после чего активирует работу иммунной системы при помощи короткого курса небольших доз иммуномодулятора. Далее иммунной системе предоставляется полная свобода в ее борьбе с патогеном. Через некоторое время врач при помощи иммунограммы оценивает успех этой борьбы и при необходимости дает иммунной системе дополнительный импульс активации. На этих общих принципах основаны подходы к иммунотерапии больных хроническими воспалительными заболеваниями и пациентов с иммунной недостаточностью иного происхождения. Но в каждом случае, конечно, имеются свои особенности лечения, на которых мы остановимся в последующих разделах.

8.2. Дозированная иммунотерапия при хронических воспалительных процессах

Такая иммунотерапия направлена на лечение хронического заболевания как такового или в крайнем случае на достижение стойкой ремиссии, а не на купирование обострения этого процесса. Поскольку основной ее результат - предотвращение обострений, то в принятой медицинской терминологии она обычно называется вторичной профилактикой заболевания.

Термин "вторичная профилактика" в применении к иммунотерапии хронических процессов кажется нам мало подходящим. Имея в виду профилактику обострений, он подразумевает, что ремиссия хронического процесса - это не реальная фаза заболевания, а интервал здоровья. Это воззрение пагубно для понимания течения хронического заболевания. Ремиссия - это отнюдь не временное окончание хронического процесса, но фаза затаенного его течения, когда иммунные силы лишь частично подавили патоген. Именно в ремиссии закладывается характер течения заболевания, частота и сила последующих обострений. Отсюда ясно, что, поскольку основная цель иммунотерапии - помощь иммунной системе в уничтожении патогена и тем самым излечение хронического заболевания, правильно считать ее именно лечением, а не профилактикой заболевания.

Течение хронического процесса характеризуется сменой фаз ремиссии и обострения. Поэтому перед врачом встает принципиально важный вопрос: когда осуществлять иммунотерапию? Для того, чтобы ответить на него, рассмотрим смысл каждой из этих фаз.

Ремиссия хронического процесса, по И.В.Давыдовскому, характеризуется тем, что иммунная система обуздывает патоген, не дает ему возможности активно размножиться, но не может с ним полностью справиться. Возникает состояние неустойчивого равновесия. Для иммунограммы при этом характерно прежде всего пониженное значение ИН (что является отражением повышенной напряженности иммунной системы, усиления связанности ее компонентов), а также сильная лабильность всех показателей. В общем, эти сдвиги отражают суть процесса: в период ремиссии иммунная система отнюдь не спокойна, но напряжена, отвечая на минимальные изменения в патологическом очаге и постоянно меняющиеся внешние и внутренние условия сдвигами своего баланса. На этой стадии иммунная система не может уничтожить патоген, поскольку активность ее не достигает необходимого для этого уровня.

Минимальные воздействия неблагоприятных факторов (переохлаждение, стресс и т.д.) выводят процесс в фазу обострения. Она характеризуется активизацией патогена и следующей за ней активацией иммунной системы. Течет обычная воспалительная реакция со всеми ее характерными особенностями. При оптимальных условиях обострение может закончиться полной ликвидацией хронического очага, а не только купированием острого процесса.

Из сказанного выше следует, что для уничтожения патогена нужно направленно активизировать иммунную систему для борьбы с ним. Это соответствует известному положению старых терапевтических школ: “для того, чтобы вылечить хронический процесс, необходимо перевести его в острый”. По-видимому, в этом заключается глубокий смысл. При обострении хронического процесса имеющейся активации иммунной системы обычно недостаточно для полного уничтожения патогена, также активизирующегося в этот период. Как мы уже отмечали, при неблагоприятных условиях вначале патоген выходит из-под контроля организма, а затем уже в ответ активируется иммунная система. Даже если эта активация достигает весьма высокого уровня, вряд ли на фоне дисбаланса систем организма, обычно имеющегося при хронике, иммунная система сможет полностью уничтожить патоген. Таким образом, необходимо изменить течение процесса. Логичный путь состоит в том, чтобы направленно активизировать иммунную систему до того, как по тем или иным причинам активируется патоген, и тем самым нанести по нему упреждающий удар. Вспомним высказывание Р.Дюбо о том, что исход этой борьбы зависит от того, удастся ли иммунной системе развить скорость уничтожения чужеродного большую, нежели скорость его распространения. Этому призвана помочь иммуностимулирующая терапия. Но здесь нужно понимать, что каждый шаг стимуляции повышает активность не только иммунной системы, но и чужеродных (или приобретенных чужеродность) клеток. Кроме того, на фоне обострения легко передозировать стимулятор, что слишком повысит активность иммунной системы и, следовательно, может привести к срыву ее работы - например, из-за истощения резервов. Все это может создать благоприятные условия для дальнейшего распространения патогена. Иными словами, велика вероятность получения результата, противоположного желаемому.

Не так давно принцип лечения хроники посредством перевода процесса в острый был обоснован математически /Марчук, 1980/, что еще раз, на новом уровне знаний, подтвердило его правомерность. Врачи-практики издавна использовали этот принцип, однако делали это с большой осторожностью, понимая, что малейшая неточность в силе стимуляции может привести не к излечению, а напротив, к усугублению процесса. Иммунологи до сих пор нередко применяют иммуномодуляторы для лечения хронических заболеваний в фазе обострения процесса. Это помогает настолько активизировать процесс, что по своим показателям (в том числе по сопряженности компонентов) он приближается к острому. Клинически это выражается как утяжеление процесса. В части случаев такая иммунотерапия в конечном итоге приводит к значительному увеличению длительности ремиссии или даже излечению хроники. Однако в результате нее слишком часто возникают осложнения, наступает ухудшение состояния или, в лучшем случае, она не дает никакого эффекта /Мате, 1980; Ширинский, Жук, 1991/.

Следовательно (и врачи-практики, давно занимающиеся иммунотерапией, знают это), проводить стимулирующую терапию хронического заболевания на фоне обострения процесса, когда иммунная система и так функционирует достаточно активно, по-просту опасно. Это не только дает низкий процент положительных результатов лечения, но во многих случаях утяжеляет течение процесса.

Итак, при иммунотерапии возникает опасность излишней стимуляции иммунной системы, которая может дать начало ее срыву. Ясно, что такая опасность будет гораздо меньше, если применять иммуномодуляторы не в период наиболее активной работы системы в обострении процесса, а в интервале ее более спокойного функционирования в фазе ремиссии, когда имеется гораздо больший резерв возможной активации. Многолетняя мировая практика работы с иммуномодуляторами подтвердила это положение, и сейчас большинство врачей предпочитает осуществлять иммунотерапию в стадии ремиссии хронического процесса. Но и здесь очень важно не передозировать стимулирующее воздействие.

В целом основная стратегия иммунотерапии больных хроническими или рецидивирующими воспалительными заболеваниями, то есть тех, у кого иммунная система в своей основе работает нормально, состоит в осуществлении дозированной иммунотерапии в период ремиссии (вне обострения) процесса. При этом воздействие иммуномодулятора должно быть достаточным, чтобы активизировать воспалительный про-

цесс, но эта активизация должна пройти на субклиническом уровне - когда наличие воспалительного процесса видно в основном лишь по иммунограмме.

На практике сразу после правильно проведенного курса иммунотерапии клинические реакции чаще вообще не обнаруживаются, а если и проявляются, то в слабо выраженной форме: краткого субфебрильного повышения температуры (особенно у детей), кратких и нечетких симптомов воспаления в месте локализации хронического воспалительного процесса (например, покашливания и саднения в горле при частых ОРЗ и хроническом ларингите и т.п.). Возможно, они имеют место лишь у тех больных, которым проводят иммунотерапию на фоне неполной ремиссии процесса. Вместе с тем в ответ на проведение курса иммунотерапии на иммунограмме обычно видны сдвиги, характерные для типичного воспалительного процесса (хотя и слабые).

Проанализируем сдвиги в иммунограмме у больного **хроническим необструктивным бронхитом**, которому в фазе полной ремиссии процесса был назначен курс иммунотерапии, состоящий из 3-х инъекций тималина в течение трех дней (**пример 78**).

Пример	Л	Э	Б	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз
78 Мужчина 38 лет Ремиссия	3,8	3	0	2	45	6	44	68	12	20	51	17	32	22
1.0 После окончания курса тималина:														
1 сутки	5,1	<u>1</u>	0	2	57	4	36	<u>48</u>	10	<u>42</u>	46	<u>2</u>	42	58
0.9 4 сутки	5,0	<u>1</u>	1	3	45	9	41	<u>52</u>	<u>21</u>	27	48	<u>4</u>	38	66
1.4 7 сутки	4,4	4	0	2	49	5	40	66	18	16	45	21	24	38
1.8 10 сутки	4,6	3	0	1	57	3	36	72	7	21	54	18	30	32
2,6														

Первая из приведенных в примере 78 иммунограмм характерна для ремиссии заболевания: сниженное значение ИН на фоне нормальных значений остальных показателей. В 1-е сутки после окончания курса тималина в иммунограмме появились следующие изменения: повысилось содержание лейкоцитов, снизилось количество эозинофилов и Т-лимфоцитов, повысился уровень хелперов по сравнению с супрессорами, повысилась фагоцитарная активность нейтрофилов. Эти изменения соответствуют началу воспалительного процесса. Далее на 4-е и 7-е сутки сдвиги в иммунограмме соответствовали разгару и завершению процесса. При этом клинических проявлений воспаления не отмечалось. Наконец, на 10-е сутки все показатели иммунограммы нормализовались, включая ИН, что свидетельствовало о достаточности проведенного цикла дозированной иммунотерапии.

ИН, отражающий напряженность работы иммунной системы - главный критерий оценки иммунотерапии в иммунограмме. В течение воспалительного процесса, вызванного иммуномодулятором, ИН остается сниженным (что хорошо видно из приведенного примера), и лишь после его окончания может повышаться до нормы. Восстановление ИН после завершения воспалительной реакции указывает, по-видимому, на хотя бы временное прекращение процессов, характерных для хронического воспалительного заболевания в стадии ремиссии, то есть по существу временного выхода из хронического воспалительного процесса как такового.

Для принятия решения о начале курса дозированной иммунотерапии большое практическое значение имеет иммунограмма. Она нужна для подтверждения наличия хронического процесса, определения исходных значений показателей, но самое главное - чтобы убедиться в отсутствии хотя бы частичного обострения заболевания. А через 9-12 суток после окончания курса иммунограмма необходима для того, чтобы оценить результат лечения. Критерием достаточности цикла иммуномодулятора является повышение ИН до значений, равных или больших 2. Однако этого достигнуть удается далеко не всегда. Если ИН остается низким или повысился недостаточно, следует про-

вести второй цикл иммунотерапии. После него ИН обычно нормализуется. Но если этого не происходит, приходится назначать третий цикл иммуномодулятора. В этом случае целесообразно сменить препарат. Неполный успех иммунотерапии (длительное отсутствие нормализации ИН) может быть обусловлен проведением ее на фоне значительной интоксикации организма. В этих случаях важное значение приобретает детоксикационная терапия, о которой речь пойдет ниже.

В **примере 79** представлены иммунограммы женщины 38 лет с хронической **герпетической инфекцией наружных половых органов** в процессе иммунотерапии. Первая иммунограмма характеризуется резко сниженным ИН и субнормальными уровнями эозинофилов (на нижней границе нормы) и В-лимфоцитов (у верхней границы нормы взрослых). Это указывает на наличие реально текущего хронического воспалительного процесса в фазе ремиссии, что соответствовало клинической картине у больной. Пациентке проведен курс дозированной иммунотерапии длительностью в 3 дня, который включал ежедневные смазывания на ночь наружных половых органов окисью цинка на ланолиновой основе (0,001%) и полоскания горла утром натошак 0,01%-ным водным раствором левамизола, нейтрализованным двууглекислым натрием. Иммунограмма, полученная спустя 12 дней после окончания лечения, показала нормализацию всех параметров, а главное - ИН. При отсутствии у пациентки клинических жалоб такая иммунограмма характерна для прекращения хронического воспалительного процесса.

Пример	L	Э	Б	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз
ИН														
79														
Женщина 38 лет														
Ремиссия	5,6	1	0	3	52	6	38	65	18	17	39	<u>26</u>	42	48
<u>0,8</u>														
После иммунотерапии	5,0	3	0	2	47	8	40	60	12	28	49	11	28	
42 2,1														

В **примере 80** показан не столь быстрый положительный результат, появившийся лишь после повторного курса иммуномодулятора. У пациентки 52 лет, страдающей **хроническим обструктивным бронхитом**, иммунограмма в фазе полной ремиссии заболевания близка к стартовой иммунограмме, приведенной в примере 79. Больной рекомендован цикл тактивина: 3 дня по 1,0 мл внутримышечно. Иммунограмма, полученная через 10 дней после окончания цикла, показала тенденцию к восстановлению ИН. Но показатель не достиг нормы, что указывало на недостаточную эффективность проведенного курса лечения. Поэтому пациентке был назначен добавочный цикл тактивина: еще 4 дня по 1,0 мл в виде полосканий горла утром натошак. Спустя 12 дней после окончания приема тактивина ИН восстановился до нормального значения, при этом иммунограмма стала соответствовать “спокойной” норме здорового человека - то есть было достигнуто то, чего в примере 79 удалось добиться сразу же после 1-го цикла иммунотерапии.

Примеры	L	Э	Б	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
80															
Женщина 52 лет															
Ремиссия	4,4	1	1	4	46	4	44	68	20	12	49	19	40	31	<u>1,1</u>
После иммунотерапии через 10 дней	4,9	4	0	2	52	5	35	74	15	11	66	8	42	50	
<u>1,6</u>															
После повторного цикла иммунотерапии через 12 дней	3,8	2	0	2	51	6	39	66	16	18	52	14	38	46	
2,5															

Итак, смысл дозированной иммунотерапии состоит в назначении кратких циклов иммуно-модулятора до тех пор, пока вызванная препаратом активация иммунной системы не будет достаточной для полного подавления патогена и в результате - для достижения иммунного статуса, характерного для здорового человека. Критерием этого и служит нормализация ИН. И здесь у врача встает резонный вопрос: можно ли, получив желаемый эффект, быть уверенным, что пациент избавился от хронического воспали-

тельного процесса или хотя бы наступила стойкая длительная ремиссия? Несомненно нет. Только серия нормальных иммунограмм, снятых с интервалом 1-1,5 месяца, конечно, при условии клинического здоровья, будет свидетельствовать о глубокой ремиссии или выздоровлении. Однако после первого курса иммунотерапии это бывает не столь часто (причем у взрослых значительно реже, чем у детей). У большинства больных уже спустя 1-2 месяца после окончания первого курса иммунограмма приближается к первоначальному виду, и прежде всего снижается ИН. Если в это время не провести повторный курс иммунотерапии (причем в этом случае для восстановления ИН хватает обычно более короткого цикла иммуностимулятора), то еще через 0,5-1,5 месяца у больного наступит клинически выраженное обострение хронического процесса.

Для врача наиболее важно назначать пациенту поддерживающие курсы дозированной иммунотерапии не дожидаясь клинических признаков обострения хронического процесса. Роль иммунограммы состоит в том, что она помогает это сделать вовремя, не раньше и не позже, чем необходимо. Наши наблюдения показывают, что в большинстве случаев такого лечения уже после трех дозированных циклов иммуномодуляторов (с интервалами между ними 1,5-2 месяца) можно рассчитывать на стойкую ремиссию процесса в течение 1,5-2 лет. Далее нужно снимать контрольные иммунограммы 1 раз в год в течение 3-х лет. Если за этот период при клиническом здоровье пациента неблагоприятных сдвигов в иммунном статусе не выявится, можно с большой долей уверенности считать, что хронический процесс полностью купирован. Но, конечно, никто не может быть гарантирован от новых заболеваний, в том числе хронических.

Мы уже отмечали важность детоксикации организма для оптимизации работы иммунной системы. Это особенно важно понимать именно сейчас, когда основная масса населения живет в условиях повышенного токсического воздействия внешней среды, когда воздух, вода и земля загрязнены вредными выбросами промышленных предприятий. Значительная часть продуктов питания имеет повышенную концентрацию разнообразных токсических веществ - ядохимикатов, нитратов, солей тяжелых металлов и т.д. Все эти ксенобиотики попадают в организм, что ложится добавочным грузом на его системы. Ведь в организме в процессе метаболизма белковых и других молекул и так образуется значительное количество токсических продуктов полураспада, которые необходимо нейтрализовать и вывести. Выделительные и детоксицирующие системы и органы (почки, печень, кишечник, кожные покровы, легкие) обычно успешно справляются с токсинами, поступающими или образующимися в организме. Но стоит немного нарушиться деятельности кишечника, измениться диете, произойти иным, на первый взгляд, не столь значительным сдвигам - этот баланс нарушается. Если учесть резко повысившееся в последние годы давление разнообразных вредных веществ на организм, станет ясно, что в организме наших современников, особенно жителей больших городов, почти всегда имеется более или менее выраженная хроническая интоксикация. Наличие в организме хронического воспалительного процесса не только в стадии обострения, но и в ремиссии вносит существенный вклад в этот отрицательный баланс.

Ранее мы отмечали, что **интоксикацию можно обнаружить по иммунограмме**. Ее лабораторные признаки - подавление физиологической (фагоцитарной и адгезивной) активности нейтрофилов, наличие в нейтрофилах токсигенной зернистости и дегенеративных ядер - характерны для далеко зашедших случаев. У многих повышенный уровень интоксикации организма проявляется в снижении в крови содержания лейкоцитов за счет нейтрофилов (и как следствие - повышении % лимфоцитов). Сегодня подобные изменения в лейкограмме стали обычным явлением.

Такие изменения в нейтрофильном звене иммунограммы часто встречаются у здоровых людей. Они свидетельствуют о наличии в организме хронической интоксикации, хотя и не уточняют ее причин. А причины могут быть разными: это и поступление токсических продуктов из внешней среды, и их образование в результате неполного метаболизма продуктов питания в организме (что связано либо с недоброкачественностью самих продуктов, либо с недостаточно эффективной работой систем переваривания и метаболизма), и усиленный распад собственных тканей и белков организма, и недостаточность функционирования детоксицирующих органов, в первую очередь печени, и др. Впрочем, на фоне клинического здоровья пациента врачу важен сам факт установления хронической интоксикации организма.

Клинически хроническая интоксикация организма нередко проявляется в следующих симптомах: вялости, слабости, быстрой утомляемости, раздражительности, уменьшении аппетита, ломкости и повышенном выпадении волос, снижении половой активности, потребности в дли-тельном сне и отсутствии бодрости при пробуждении и т.д. Часто сюда присоединяется повышенная реактивность клеток и тканей на раздражающие факторы, снижение порога чувствительности к гистамину и другим биологически активным веществам, что клинически выражается в малых аррегулярно возникающих локальных отеках, инфильтратах, зуде, крапивнице и т.д. Последнее несомненно относится к отдельным аллергическим симптомам, а не к истинно аллергическим заболеваниям (это важно признать, поскольку избавиться от всех этих симптомов можно не прибегая к лекарственным препаратам, но проведя лишь детоксицирующую терапию).

При наличии хронической интоксикации следует регулярно профилактически очищать организм, помогая работе печени и выделяющих органов - почек и кишечника. Методы такой профилактики могут быть самые разные, в том числе диеты с ограничением животных белков, жиров и других веществ, дающих в процессе метаболизма значительное количество токсических продуктов; короткие голодания в сочетании с очисткой кишечника; применение комплекса препаратов растительного происхождения, сочетающего стимуляцию работы печени, повышение активности метаболических процессов с диуретическим эффектом; использование веществ, сорбирующих токсические продукты в самом кишечнике с активацией его очистительной функции. Не вызывает сомнений, что для широких кругов населения, особенно жителей больших городов, курсы детоксицирующей терапии должны стать обязательными и регулярными. А для контроля их можно использовать показатели иммунограммы, характеризующие нейтрофильное звено. Регулярное проведение детоксикации организма у здоровых может служить средством истинной профилактики хронических заболеваний, поскольку освобождает все системы организма, в том числе иммунную, от подавления токсическими веществами. Необходимо отметить, что выработанные веками регулярные посты со своей диетой могут служить средством детоксикации организма, особенно при одновременном приеме фитопрепаратов, усиливающих выделительные функции, и сорбентов типа активированного угля.

Рассмотрим примеры изменений в иммунограмме у клинически здоровых людей под влиянием детоксицирующей терапии. У мужчины 55 лет (пример 81) жалобы на нерегулярные реактивные явления на коже в виде кратковременных высыпаний, покраснений. Женщина 37 лет (пример 82) жаловалась на слабость, снижение аппетита в течение последнего года. Их иммунограммы были в основном идентичны и характеризовались низким содержанием лейкоцитов за счет нейтрофилов (отсюда повышенный % лимфоцитов), низким уровнем фагоцитарной активности нейтрофилов.

Несмотря на различие клинических симптомов, пациентам был поставлен один и тот же диагноз: хроническая интоксикация организма. Им был назначен одинаковый курс детоксицирующей терапии длительностью в 7 дней. Он состоял в ежедневном приеме: 1) брусничного морса в объеме 2,5 литров (200,0 ягод) с добавлением отвара березовых листьев 10,0 на 200,0 (пить в течение дня); 2) листьев сенны (в таблетках), 2 таблетки в день; 3) угля активированного по 5 таблеток 2 раза в день за 2 часа до еды; 4) на ночь клизмы по 400,0 теплой кипяченой воды. Исключение из питания мяса, рыбы, молочных продуктов, животных жиров на этот срок. Обязательное добавление в меню салатов из зелени и сырых овощей.

Повторная иммунограмма, снятая после окончания курса, показала повышение в крови содержания нейтрофилов и увеличение их фагоцитарной активности. Клинически - исчезновение указанных симптомов, улучшение самочувствия.

Если даже у здоровых хроническая интоксикация организма встречается весьма часто, то у больных хроническими воспалительными заболеваниями она имеется практически постоянно, поскольку в этом случае помимо всего прочего добавляются вредные вещества, выделяемые патогеном. Не вызывает сомнений, что это приводит к снижению эффективности функционирования иммунной системы, а самое главное уменьшению интенсивности ее активации в ответ на воздействие иммуномодуляторами. Отсюда ясна роль детоксикации организма как основы для осуществления иммунотерапии. Практика показала, что ее эффективность многократно возрастает на фоне детоксицирующей терапии.

Примеры ИН	L	Э	Б	П	С	М	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз
81														
Мужчина 55 лет: до детоксикации	3,3	4	1	2	<u>42</u>	5	46	70	8	22	61	9	28	<u>16</u>
2,4 после	4,6	2	0	3	58	4	33	66	8	26	54	12	30	38
2,7														
82														
Женщина 37 лет: до детоксикации	<u>2,9</u>	2	0	3	<u>38</u>	7	50	62	14	24	48	14	36	<u>26</u>
3,5 после	3,9	2	0	2	50	6	40	69	10	21	58	11	28	36
3,0														

Рассмотрим два примера, подтверждающих важность отсутствия интоксикации организма для успеха иммунотерапии.

Пример 83. Житель сельской местности (лесничий), 72 лет, ведущий здоровый образ жизни, потребляющий добротные продукты питания. Ему была проведена операция по поводу **рака кожи 2 стадии** и профилактический курс иммунотерапии. Спустя год снята контрольная иммунограмма (83 а), которая характеризуется нормальными значениями большинства показателей. Обращает внимание отсутствие сдвигов, характерных для интоксикации организма. Сниженный ИН при отсутствии других заболеваний настораживает на возможность метастазов, что дало основание для проведения курса профилактической иммунотерапии.

Пациенту был проведен курс дозированной иммунотерапии: 2 инъекции тималина в течение 2-х дней. Спустя 2 дня после его окончания иммунограмма (83 б) показала сдвиги, характерные для слабого воспалительного процесса. Еще через 9 дней (83 в) все ее показатели нормализовались, включая повышение ИН до нормы, что свидетельствовало о достаточности проведенного курса.

Пример 84. Женщина 51 года, страдающая хроническим **ларинготрахеитом**, находилась в момент обследования в фазе ремиссии процесса. Иммунограмма (84 а) подтверждает фазу процесса, о чем свидетельствует отсутствие сдвигов, характерных для активного воспаления, и сниженный ИН. Наряду с этим из иммунограммы следует наличие интоксикации в организме: низко содержание нейтрофилов, причем среди них имеются клетки с токсигенной зернистостью, на низком уровне фагоцитарная активность нейтрофилов.

Курс иммунотерапии, проведенный больной, включал 3 ежедневных инъекции тактивина. Спустя 1 день после окончания курса в иммунограмме (84 б) появились признаки активации иммунной системы, но очень слабые (отмечено лишь слабое снижение уровня Т-лимфоцитов) на фоне сохранения сдвигов, указывающих на интоксикацию организма. Еще через 10 дней иммунограмма (84 в) показала безуспешность проведенного курса лечения: ИН остался резко сниженным. Действительно, через 23 дня у пациентки было обострение ларинготрахеита.

Через 2 месяца на фоне ремиссии процесса больной был проведен курс иммунотерапии, состоящий из 4 ежедневных полосканий горла раствором тактивина (по 1,0 ут-ром натошак) на фоне детоксикации организма (в течение 5 дней: сок арбуза по 2,0-2,5 литра в день, активированный уголь по 5 таблеток 2 раза в день за 2 часа до еды при наличии слабого стула). Спустя 12 дней после окончания курса иммуномодулятора иммунограмма (84 г) показала нормализацию ИН. При этом отсутствовали и сдвиги, свидетельствующие об интоксикации организма (не выявлялось токсигенной зернистости в нейтрофилах, содержание и фагоцитарная активность этих клеток в норме).

Курс дозированной иммунотерапии заканчивают, когда удается достигнуть состояния оптимальной работы иммунной системы, что устанавливают при помощи иммунограммы. Для того, чтобы как можно дольше поддержать достигнутый результат, в промежутках между курсами иммунотерапии необходимо создать организму оптимальные

условия. С этой целью нужно, во-первых, следить за уровнем интоксикации в организме и при необходимости повторять детоксикационные мероприятия. Но этого мало. Необходимо поддерживать на должном уровне активности метаболические и пролиферативные процессы в организме, которые непосредственно влияют на деятельность иммунной системы. Для этого целесообразно назначать пациенту длительные циклы приема поливитаминов, сбалансированных с микроэлементами, рыбьего жира или других продуктов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, а лучше диету из продуктов, богатых этими веществами.

Пример 83	L	Э	Б	П	С	М	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Мужчина 72 лет															
а	7,2	2	0	3	62	5	28	62	13	25	59	12	29	56	<u>1,6</u>
б	<u>9,2</u>	0	0	5	67	4	24	<u>52</u>	15	33	52	<u>0</u>	45	82	<u>1,4</u>
в	6,7	2	0	2	63	6	27	65	11	24	56	9	32	52	3,2
84															
Женщина 51 года															
а	3,3	4	0	1	<u>39</u>	7	49	58	8	36	39	19	36	<u>24</u>	<u>1,2</u>
б	3,8	3	0	2	46	4	45	49	10	41	39	10	35	<u>22</u>	<u>1,4</u>
в	<u>2,9</u>	2	0	1	<u>37</u>	8	52	66	6	28	52	14	41	<u>28</u>	<u>1,1</u>
г	4,8	3	0	3	50	6	38	63	9	28	50	13	26	42	<u>2,2</u>

Осуществляя иммунотерапию больных хроническими заболеваниями, врач должен понимать, что в основе ее лежат курсы краткой стимуляции, подталкивания иммунной системы на борьбу с патогеном на фоне тщательного создания оптимальных условий путем удаления ток-синов и нормализации обменных процессов в организме. Но ни в коем случае он не должен пытаться брать на себя управление иммунной системой, назначая пациенту длительные курсы иммуномодулятора с целью по очереди влиять на те показатели иммунограммы, которые вышли за пределы нормативных значений.

8.3. Дозированная иммунотерапия при недостаточности функционирования иммунной системы

О нарушениях в компонентах или звеньях иммунной системы, которые могут приводить к развитию иммунной недостаточности, мы писали выше. Вместе с тем в своей практической работе врач наиболее часто встречается с транзиторной иммунной недостаточностью, которая возникает вследствие истощения иммунной системы или подавления ее работы вредными веществами. В подавляющем числе случаев она связана не с дефектом отдельных иммунных компонентов, а с нарушением баланса между ними. В результате иммунная система не способна уничтожить патоген. Клинически это проявляется как длительное вялое течение воспалительного процесса или возникновение воспалительных заболеваний при контакте с любыми, в том числе условно патогенными, микроорганизмами. В этих случаях использование самых высокоэффективных антибиотиков и других препаратов, подавляющих размножение микроорганизмов, не приносит желаемых результатов.

Напомним, что практически нет antimicrobных препаратов, которые могли бы в организме убить все микробы или цитостатиков, которые полностью уничтожали бы все злокачественные

клетки, а есть лишь подавляющие их размножение и убивающие часть наиболее чувствительных к ним клеток. Во всех случаях иммунная система должна завершить процесс уничтожения чужеродного и элиминировать его, на что и направлен воспалительный процесс. Важно, чтобы в борьбе двух начал - иммунной системы и чужеродного - чаша весов склонилась в пользу иммунной системы. Развитие недостаточности функциониро-

вания иммунной системы препятствует этому.

Наличие иммунной недостаточности диагностируется обычно в период обострения хронического или острого воспалительного процесса. Наряду с клиническими симптомами, о которых мы упоминали выше, это помогает сделать иммунограмма. Ранее мы подробно разбирали сдвиги ее показателей, указывающие на неблагоприятное течение воспалительного процесса. Однако главным признаком иммунной недостаточности, пожалуй, является отсутствие характерных сдвигов в иммунограмме на фоне текущего воспалительного процесса. Это свидетельствует о том, что иммунная система слабо реагирует на имеющийся патоген и плохо обеспечивает развитие адекватной воспалительной реакции для его уничтожения. Поскольку такая ситуация несет опасность для организма, перед врачом встает вопрос о быстрой активации работы иммунной системы. Следовательно, иммунотерапию приходится осуществлять на фоне текущего воспалительного процесса. В этих условиях клиницист должен действовать с большой осторожностью.

Первый вопрос, который необходимо решить - есть ли резервы в иммунной системе. Это связано прежде всего с оценкой активности работы кроветворных органов, с пролиферацией ИКК. В подавляющем большинстве случаев, исключая последние фазы тяжелых летальных процессов, дополнительные резервы в иммунной системе имеются. Тем не менее, поскольку иммуностимуляция проводится в острый период, подходить к ней нужно крайне осторожно и использовать только в случае необходимости и в минимальных дозах.

Второй вопрос состоит в том, почему иммунная система вяло реагирует на чужеродное. Весьма часто причиной этого является интоксикация организма. Наличие соответствующих клинических признаков и сдвигов в иммунограмме, которые мы обсудили в предыдущем разделе, могут подтвердить данное предположение. Вероятной причиной интоксикации является сам патоген, выделяющий токсические вещества, которые тормозят метаболические процессы в организме хозяина. В этом случае на первый план выступают меры по детоксикации организма вплоть до гемосорбции, плазмафереза, введения детоксицирующих растворов. Их эффективность повысится, если они будут осуществляться в сочетании с санацией самого очага воспаления и усилением воздействий, направленных на подавление патогена (применением высокоэффективных антибиотиков или цитостатиков, терапевтических моноклональных антител и т.д.). Часто суммы этих воздействий бывает достаточно для необходимой активации иммунной системы. Критерием этого служит появление в иммунограмме сдвигов, характерных для активного воспалительного процесса (то есть адекватных клинической картине).

Если после завершения детоксицирующей терапии желаемые сдвиги в иммунограмме выражены не столь резко или появление их запаздывает, прибегают к помощи иммуномодулятора. 1-2 доз препарата обычно бывает достаточно для достижения необходимого результата: появления сразу же после окончания курса сдвигов в иммунограмме, соответствующих клиническому статусу воспалительного процесса.

Как следует из сказанного выше, проведение иммунотерапии на фоне острого воспалительного процесса при недостаточности функционирования иммунной системы отличается от иммунотерапии хронических воспалительных процессов. Иммуномодулятор если и применяется (а это бывает только в случае недостаточности детоксицирующей терапии или при отсутствии успеха других мер, направленных на устранение внешних причин иммунной недостаточности), то в самых низких дозах. Поскольку в данном случае цель - активация иммунной системы при текущем воспалительном процессе, то критерием достаточности иммуностимулирующего воздействия служит появление в иммунограмме сдвигов, соответствующих воспалительному процессу. Сдвиги эти определяются непосредственно после окончания цикла иммуномодулятора, поскольку это делается для установления самого факта активизации иммунных процессов.

Пример 85. Работник химкомбината, 37 лет, курящий. Обострение хронического обструк-

тивного бронхита с астматическим компонентом не удавалось купировать антибактериальными

препаратами в продолжение 2-х недель. Иммунограмма (85 а) показала практически полное отсутствие сдвигов, адекватных данному обострению хронического заболевания: лишь высокое значение ИН свидетельствовало об определенной реакции иммунной системы. Вместе с тем выявлялись четкие признаки интоксикации организма: низкое содержание нейтрофилов в крови, наличие токсигенной зернистости в части этих клеток, снижение фагоцитарной активности.

Пациенту была назначена детоксицирующая терапия в течение 5 дней: диета без животного белка и жиров, активированный уголь по 4 таблетки 2 раза в день за 2 часа до еды под контролем слабого стула, клюквенный морс в количестве 3,0 литра в день с добавлением настоя ягод можжевельника (10,0 на 200,0) в течение дня. В иммунограмме (85 б), снятой на следующий день после окончания курса детоксикации, не только исчезли признаки интоксикации организма, но и появились сдвиги, соответствующие клинической картине текущего воспалительного процесса: повысилось содержание лейкоцитов за счет нейтрофилов, понизился уровень Т-лимфоцитов, причем в тесте с теофиллином супрессоры не выявлялись (что может косвенно свидетельствовать о преобладании хелперов среди Т-клеток), повысился % нулевых клеток. Благоприятным признаком явилось снижение ИН на этом фоне и уменьшение уровня эозинофилов. Еще через неделю клиническое обследование и иммунограмма (85 в) показали окончание обострения хронического воспалительного процесса, а именно - начало ремиссии.

Пример 85	L	Э	Б	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Мужчина 57 лет															
а	3,7	7	0	2	39	6	44	66	18	16	40	<u>26</u>	27	<u>13</u>	<u>2,2</u>
б	6,2	3	1	<u>6</u>	56	9	25	41	11	<u>48</u>	46	<u>0</u>	38	48	<u>1,3</u>
в	4,8	4	0	1	52	7	36	72	8	20	60	12	32	36	<u>1,5</u>

Пример 86. Женщина 60 лет. Находилась в состоянии **затяжной острой пневмонии верхних долей правого легкого на фоне сахарного диабета** более 3-х недель. Больной проводилось лечение антибактериальными препаратами, осуществлялась детоксицирующая терапия (гемосорбция). На фоне клинических проявлений заболевания (кашель, хрипы в верхних долях правого легкого, субфебрильная температура) иммунограмма (86 а) фактически не обнаружила сдвигов, характерных для текущего воспалительного процесса, что свидетельствовало о недостаточности функционирования иммунной системы.

Пример 86	L	Э	Б	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Женщина 60 лет															
а	5,7	4	0	3	57	8	28	68	10	22	39	<u>29</u>	32	36	<u>1,8</u>
б	<u>9,5</u>	2	0	<u>8</u>	72	6	22	<u>52</u>	8	40	50	<u>2</u>	48	56	<u>1,2</u>

Больной назначен курс тималина - 2 инъекции в течение 2 дней. В иммунограмме (86 б), полученной на следующий день после окончания курса, появились сдвиги, адекватные текущему воспалительному процессу: повысилось содержание лейкоцитов, снизился уровень эозинофилов, появился слабый сдвиг влево, понизился % Т-лимфоцитов, повысилось соотношение Тх/Тс. Снизился ИН, что свидетельствовало о достаточности проведенной иммунотерапии. Пациентка была выписана из стационара через 12 дней с полной нормализацией клинического статуса, подтвержденной иммунограммой.

При недостаточности функционирования иммунной системы, обусловленной слабой антигенностью патогена, мимикрией или экранизацией его антигенных детерминант (такая ситуация имеет место, например, при неопластическом росте или инфекциях, вызываемых условно патогенными микроорганизмами), иммунотерапия принципиально не отличается от описанной выше, но имеет свои особенности. В этих случаях активировать работу иммунной системы против патогена бывает не столь легко, поэтому

обычно требуются более длительные циклы приема иммуномодуляторов. Первичный цикл состоит обычно из 3-5 доз, очень часто необходим повторный цикл. Нередко более эффективно действует введение иммуномодуляторов местно, в регион патологического очага. И конечно, эффективность введения иммуномодуляторов существенно повышается на фоне детоксикации организма, поскольку при этих заболеваниях интоксикация обычно присутствует, особенно она возрастает при наличии активного воспалительного процесса (например, при распаде опухоли).

Несмотря на необходимость более интенсивных воздействий иммуномодуляторами, чем обычно, большую опасность представляет их передозировка. Это связано с особенной опасностью срыва работы иммунной системы наряду с активацией иммуномодулятором самого патогена, что в данной ситуации чревато быстрым беспрепятственным распространением патогена и гибелью организма. Отсюда становится очевидной большая значимость коротких дозированных циклов с повторными иммунограммами.

Критерии достаточности дозы иммунотерапевтических воздействий зависят от цели, преследуемой при стимуляции иммунной системы. Если необходимо стимулировать реакцию иммунной системы на патоген при вяло текущем воспалительном процессе, то признаком достаточности являются сдвиги в иммунограмме, адекватные клиническим проявлениям воспаления, появившиеся немедленно после окончания курса иммунотерапии. Если же целью иммунотерапии является профилактика возобновления патологии - например, повышение резистентности организма к условно патогенной микрофлоре или возникновению метастазов после удаления опухоли - то критерием успеха является нормализация показателей иммунограммы, особенно ИН, через 9-12 дней после завершения цикла лечения. Важно подчеркнуть, что во всех случаях врач стремится лишь активировать работу иммунной системы и, как только он достигнет этого, на что укажут соответствующие сдвиги в иммунограмме, немедленно должен прекратить воздействие этими препаратами. Получив импульс активации, иммунная система сможет мобилизовать свои ресурсы для уничтожения чужеродного и сделает это лучше, чем если врач возьмет на себя обязанность вести этот процесс, нормализуя те или иные лабораторные показатели, характеризующие работу иммунной системы.

В **примере 87** представлена иммунограмма пациентки 51 года спустя 12 месяцев после **операции по поводу рака прямой кишки**. На основании клинического обследования и УЗИ диагностированы метастазы в легкие и печень. Иммунограмма (87 а) указывает на наличие воспалительного процесса (сдвиг влево, повышение уровня моноцитов, эозинопения), что в сочетании с клинической картиной свидетельствует о стадии распада опухоли. Обращает внимание вялая реакция иммунной системы в отношении чужеродного. Крайне отрицательным признаком на этом фоне является высокое значение ИН, поскольку это указывает на отсутствие напряженной работы иммунной системы при идущем процессе.

Пример 87	L	Э	Б	П	С	М	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН
женщина 51года															
а	5,6	0	0	7	59	11	23	71	23	6	45	26	31	44	2,0
б	8,6	2	1	8	53	9	27	52	11	37	46	6	41	33	1,4

Это послужило основанием для проведения пациентке курса иммунотерапии. Были назначены 3 инъекции тималина в течение 3-х дней. В иммунограмме (87 б), снятой спустя 8 дней, видны признаки активного воспалительного процесса: помимо изменений, имевшихся в предыдущей иммунограмме, повысилось содержание лейкоцитов, снизился % Т-лимфоцитов, повысился уровень нулевых клеток. Резко повысилось соотношение Tx/Tc. Снизился ИН, что в условиях текущего воспалительного процесса благоприятно. Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов на этом фоне указывает на интоксикацию организма, в связи с чем пациентке была назначена интенсивная детоксицирующая терапия. УЗИ и клиническое обследование, проведенные спустя 11 дней после окончания курса иммунотерапии, показали отсутствие изменений в легком (но не в пе-

чени), диагностированных ранее. Позднее метастаз в печени привел к летальному исходу.

Пример 88. Женщине 29 лет на фоне гормонозависимой бронхиальной астмы 0,5 года назад проведена резекция правой молочной железы (опухоль, стадия 1a), без курса цитостатиков и радиационной терапии. Иммунограмма (88 а), полученная на фоне клинической ремиссии процесса и приема гормонального препарата поликарталона, показала повышение содержания лейкоцитов, вероятность снижения уровня Т-лимфоцитов, низкую фагоцитарную активность нейтрофилов.

Пример 88	L	Э	Б	П	С	М	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Женщина 29 лет															
а	9,5	<u>8</u>	0	4	40	4	44	<u>42</u>	9	49	43	<u>1</u>	18	22	<u>1,3</u>
б	8,4	<u>3</u>	0	3	62	3	29	<u>65</u>	16	19	42	<u>23</u>	12	38	<u>2,0</u>

Пациентке был назначен цикл тактивина - 4 инъекции в течение 4 дней - на фоне детоксикации организма (настой почек березы 20,0 на 200,0, обильное питье брусничной воды). На иммунограмме, снятой через 12 дней, отмечена тенденция к нормализации большинства показателей (содержания лейкоцитов, уровня Т- и нулевых клеток, фагоцитарной активности нейтрофилов, а главное, ИН). Обращает внимание снижение процента эозинофилов: пациентка указала на снижение дозы гормонального препарата, ставшее возможным после проведения курса иммунотерапии, и улучшение общего самочувствия. Повышение ИН до нормы указывает на достаточность дозы иммуномодулятора.

Часть III.

Задачи решаемые с помощью иммунограммы

Каждая достаточно развитая медицинская дисциплина содержит два связанных, но все же достаточно обособленных раздела - общую и частную части. В общей части нализуются общие принципы и закономерности, а также основные типы возможных исключений из них. В частном разделе описываются особенности приложения этих общих закономерностей к отдельным патологиям человека, конкретизируются методы работы врача. И если предыдущие части книги были посвящены именно общим принципам, то данная, последняя часть касается вопросов использования иммунограммы при конкретных заболеваниях.

К сожалению, на новом этапе службы анализа крови - иммунограммы - эта работа только начинается, а посему данная часть не может иметь законченного вида: напротив, она несет лишь первые зачатки этого раздела. Поэтому сегодня основное значение этой части книги мы видим в тех примерах по различным патологиям человека, взятых из практики, которые приведены для обоснования специфики задач трактовки иммунограммы в различных клинических дисциплинах. Чтение этой части позволит клиницисту с помощью примеров, наиболее близких ему по специальности, освоить и запомнить основные принципы и правила интерпретации иммунограммы, практического применения в клинике для диагностики и иммунотерапии, особенно дозированной иммунотерапии, которая основывается на постоянном динамичном анализе изменения показателей иммунограммы.

9.0. Глава 9.

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОГРАММЫ В РАЗЛИЧНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯХ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Для успешной организации службы иммунограммы руководители здравоохранения должны, в первую очередь, ясно представлять себе, в решении каких клинических задач можно рассчитывать на помощь иммунограммы в условиях работы того или иного подразделения здравоохранения. Основная беда лабораторной службы состоит сегодня в непомерно большом числе заказываемых анализов, из которых лишь меньшая часть действительно приносит пользу врачу в его работе. А в клинически оправданных

случаях лабораторного обследования лишь качественный анализ, в том числе и иммунограммы, может принести врачу реальную пользу.

Высокое качество лабораторной службы может быть получено лишь в том случае, если, с одной стороны, лаборанты не перегружены работой в бессмысленном бесконечном потоке идущих анализов, что позволяет держать на высоком уровне качество анализа в лаборатории, с другой - каждая полученная иммунограмма обязательно интерпретируется, используется врачами в работе, что создает постоянный внешний контроль качества. Если оба эти условия не соблюдаются, то получается порочный круг, который часто поддерживает низкий уровень качества лабораторных анализов в сочетании с неудовлетворительным знанием врачом принципов интерпретации результатов анализа.

Разорвать этот круг можно лишь постоянным жестким контролем за обоснованным назначением врачом анализа иммунограммы при условии обязательной расшифровки каждой иммунограммы лечащим врачом и врачом-лаборантом. Разговоры о невозможности последнего в связи с перегруженностью российского врача не могут приниматься всерьез, ибо врачей на одного жителя нашей страны приходится вдвое больше, чем в среднем на одного жителя развитых стран, где уровень медицины несравненно выше нашего. Таким образом, только серьезное отношение врача к любому лабораторному анализу, в том числе и к иммунограмме, состоящее в том, что каждый анализ должен назначаться обоснованно и действительно использоваться в работе, приведет к повышению качества анализов. Поэтому в нашей системе здравоохранения в отчетности должно фигурировать не валовое количество проведенных в лаборатории анализов, а лишь те, которые использованы в клинике. Для реального осуществления на практике этого подхода руководители здравоохранения, начиная с главных врачей клиник и поликлиник, должны как минимум четко представить себе, что, где и когда иммунограмма может дать, а где ее использование чаще малоэффективно.

И контингент больных, и принципы работы с ними существенно разнятся в условиях поликлиник, многопрофильных клиник, а также при массовых диспансерных обследованиях групп населения и коллективов. В этой главе нам предстоит оценить круг первостепенных задач, решаемых при помощи иммунограммы в каждом из перечисленных выше подразделений здравоохранения.

9.1 Поликлиники

Поликлиники берут на себя постоянный контроль за здоровьем людей определенного участка населенного района. Важнейшей их задачей является своевременное выявление заболевания (постановка в подавляющем большинстве случаев диагноза) и своевременная по показаниям госпитализация больных в многопрофильные, реже - специализированные клиники. Основное время врача поликлиники уходит на лечение преимущественно нетяжелых заболеваний и обострений хронических процессов, а также долечивание пациентов, выписанных из больниц. Круг указанных задач определяет направления использования иммунограммы в поликлинике.

1) Своевременная постановка диагноза, а также оценка тяжести процесса, выявление его неожиданного утяжеления, с целью определения необходимости госпитализации пациента.

Пример 89. Пациентка П., 56 лет, обратилась к участковому врачу с жалобой на сильную разлитую боль в животе, продолжавшуюся всю ночь. Температура - 37 С. Живот на всем протяжении напряжен. Десять лет назад у нее был диагностирован серозный аппендицит, однако аппендикс удален не был из-за непереносимости большинства препаратов. Иммунограмма показала наличие лейкоцитов, отсутствие эозинофилов, намечающийся сдвиг влево, резкое уменьшение количества Т-лимфоцитов, повышение числа нулевых клеток, резко сниженный ИН. Все это заставило предположить наличие интенсивного воспалительного процесса, идущего в брюшной полости. Больная была срочно госпитализирована. Уточненный диагноз, поставленный после успешно проведенной аппендэктомии и ревизии кишечника - **гнойный флегмонозный аппендицит.**

Пример 89 **Л Э Б М П С Л Т В О Фа Фз ИН**

Женщина 56 лет 9,8 0 0 5 6 71 18 39 9 52 37 44 0,9

2) Установление окончания процесса, окончания реконвалесценции, что даст врачу возможность своевременно прекратить лечение и выписать пациента к трудовой деятельности. Этот пункт имеет отношение как к тем случаям заболеваний, которые целиком ведет врач поликлиники, так и к тем пациентам, которые выписываются из больницы на поликлиническое долечивание.

Пример 90. Больной Н., 33 лет, прошел курс лечения по поводу тяжелого обострения **хронического пиелонефрита**. На фоне клинической нормализации его состояния в иммунограмме оставалось снижение уровня Т-лимфоцитов и повышение числа нулевых клеток, что свидетельствовало о неполном завершении воспалительного процесса - стадии реконвалесценции. Через 5 дней эти показатели нормализовались, что соответствует завершению процесса. Сниженный ИН указывает на наличие у пациента хронического заболевания в фазе ремиссии.

Пример 90	L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Мужчина 33 лет.															
В конце курса лечения	6,6	1	2	8	2	54	33	44	16	40	30	14	29	36	1,8
Через 5 дней	6,0	0	2	6	1	61	30	64	10	26	35	29	24	32	1,5

3) Подтверждение наличия интоксикации организма, что важно для своевременного назначения детоксикационных мероприятий.

Пример 91. Больной Т., 48 лет, выписан из стационара, где он проходил лечение по поводу обширной **язвы желудка**, на амбулаторное долечивание. Иммунограмма показала отсутствие у него воспалительного процесса, однако снижение фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне нормальной способности к адгезии свидетельствовало о наличии интоксикации организма. Учитывая характер язвы, пациенту было предложено слабое детоксикационное мероприятие - был прописан активированный уголь два раза в день между приемом пищи по чайной ложке порошка в течении 7 дней.

Пример 91	L	Б	Э	М	П	О	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Мужчина 48 лет	6,7	0	3	6	2	61	28	63	12	25	52	11	24	5	1,8

4) При наличии в нашей стране профессиональной защищенности - освобождения от работы по оплачиваемому листку нетрудоспособности, на врача поликлиники возлагается задача фильтрации агравантов, стремящихся получить от врача обоснование прогулов на работе.

Пример 92. На прием пришел пациент К. 18 лет с жалобами на появившийся в результате переохлаждения кашель, температуру, поднимающуюся в вечернее время, головные боли. Внимательное клиническое обследование, обнаружившее отсутствие каких бы то ни было объективных клинических симптомов, и внешний вид пациента заставили заподозрить агравацию. Иммунограмма также показала отсутствие признаков воспалительной реакции. Наконец, пациент сознался, что ему нужна была справка от врача из-за прогула занятий в техникуме.

Пример 92	L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Мужчина 18 лет	5,9	0	4	5	2	61	28	75	11	14	60	15	18	23	2,8

5) Важнейшей задачей поликлинического врача должна стать вторичная профилактика хронических заболеваний, которая осуществляется преимущественно в период клинической ремиссии процесса. Разумеется, врач поликлиники не ограничивается решением лишь перечисленных задач. Нередко он ведет и тяжелых

больных, по тем или иным причинам не госпитализированных в клинику (например, больных инфарктом миокарда). Поликлиническому врачу также приходится решать вопросы, связанные не только с агравацией, но и проводить дифференциальную диагностику идущего воспалительного процесса и психоэмоционального комплекса, имитирующего данный процесс. Эти и другие подобные случаи сложны и требуют высокой квалификации врача. Прекрасно, если рядовой участковый врач поликлиники настолько квалифицирован, что может самостоятельно вести тяжелых больных, решать другие сложные вопросы. Однако на это нельзя делать ставку как на общее правило. В этом случае в работу должны включаться высококвалифицированные консультанты по соответствующей медицинской специальности из больниц.

6) Отдельно стоит важнейший вопрос о помощи иммунограммы в работе врачебной трудовой экспертной комиссии (ВТЭК), прежде всего при рассмотрении хронических воспалительных и аллергических заболеваний. Выше мы разбирали вопрос о возможности использования иммунограммы как вспомогательной информации для суждения о завершенности воспалительного процесса и снятии диагноза хронического заболевания. Однако окончательное признание правомерности решения подобных задач на основании показателей иммунограммы – дело ближайшего будущего.

9.2 Многопрофильные больницы

Основной задачей многопрофильных больниц является лечение тяжелых заболеваний – как острых, так и обострений хронических. В значительном числе случаев в ее решение входит постановка диагноза. Отсюда следуют три важнейшие задачи, решаемые при помощи иммунограммы в многопрофильной больнице.

1) Главной задачей является использование иммунограммы для прогнозирования течения процесса с целью корректировки лечебных мероприятий.

Пример 93. Больной Х., 34 лет, была проведена операция по поводу перитонита, возникшего в результате травмы живота. Через 2 дня в ране имелось скудное гнойное отделяемое, температура 37,2. Однако иммунограмма, полученная в это время, показала отсутствие изменений, характерных для воспалительной реакции, что является свидетельством недостаточности в функционировании иммунной системы. Особенно настораживал высокий уровень ИН. Было решено применить иммуностимуляцию. Больной наряду с обычной противовоспалительной терапией был назначен декарис по 0,15 один раз в день утром натощак. После начала приема левамизола через 2 дня (4 день после операции) на фоне аналогичной клинической картины в иммунограмме обнаружилось снижение уровня Т-лимфоцитов и повышение числа нулевых клеток, повысилась фагоцитарная активность нейтрофилов, резко снизился ИН, что указывало на начало активной иммунной реакции. Еще через 3 дня (7 день после операции), в иммунограмме уже были все изменения, характерные для развитой воспалительной реакции. Появление эозинофилов свидетельствовало о начале выздоровления. На 20 день больная была выписана из клиники.

Пример 93	L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Женщина 34 лет. После операции:															
2-й день	6,2	0	0	6	5	65	24	70	6	24	58	12	15	25	2,6
4-й день	6,9	0	0	6	8	66	20	52	16	32	31	21	20	56	0,7
7-й день	9,1	0	1	8	7	67	18	42	10	48	41	1	33	48	0,8

2) Большое значение имеет использование иммунограммы для диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний. Однако в больнице с этой задачей врач сталкивается, как правило, реже, чем с первой, поскольку в значительном числе случаев больные поступают в клинику с известным диагнозом, поставленным ранее в поликлинике или клинике (примеры 14, 54, 56).

3) Для эффективного лечения больных крайне важно выявление на основании контроля сдвигов иммунограммы суперинфекций, воспалительных осложнений основного патологического процесса (см. примеры 36, 47).

Приведенные задачи, несомненно, являются главными, в решении которых иммунограмма приносит значительную пользу врачу больницы. Наряду с этим клиницисту в многопрофильной больнице приходится решать и ряд других задач, общих с другими лечебными учреждениями. Здесь так же, как и в поликлинике, иммунограмма помогает установить окончание процесса. Серьезную помощь иммунограмма оказывает врачу в установлении интоксикации организма пациента. Важной задачей является обнаружение на основании углубленных клинических исследований с использованием иммунограммы больных с патологиями, требующими перевода пациента в специализированную клинику (см. примеры 14,36).

9.3 Специализированные узкопрофильные клиники

В каждой из таких клиник имеются определенные особенности в решении задач, перечисленных для многопрофильных клиник. Особенности эти отражают, в первую очередь, специфику заболеваний, которыми занимаются в данной больнице, как, впрочем, и в соответствующей ей узкопрофильной поликлинике (туберкулезном диспансере, онкодиспансере и т.д.). Вопросы специфики задач для ряда профилей будут отражены в последующих главах.

Отдельно стоит вопрос о специфике работы и использования иммунограммы в клиниках иммунопатологий и иммунодефектных заболеваний, включая клиники и отделения лейкопролиферативных заболеваний, врожденных иммунодефектов, приобретенного иммунодефицита. Здесь в существенной части случаев для решения задач диагностики, а иногда и других перечисленных задач нашей узкой иммунограммы недостаточно. Поэтому лабораторная служба в этих клиниках должна быть дополнена, более сложными иммунологическими методами исследования. Кроме того, в гематологической клинике необходимо определение морфологии и состава клеток пунктата костного мозга, селезенки и лимфоузлов, в клинике СПИД - контроль носительства вируса и обнаружение антител к нему и т.д.

9.4 Диспансерное и массовое иммунологическое обследование населения

Поскольку в процессе диспансеризации обследуются, как правило, клинически здоровые люди, то и круг задач, решаемых в данном случае при помощи иммунограммы, несколько иной, нежели при обследовании заболевших пациентов. В каждой возрастной категории людей эти задачи имеют свои особенности, поэтому при разборе задач мы будем акцентировать внимание читателя на возрастной категории, к которой они в основном приложимы.

1) Составление паспорта здоровья человека, в котором приведена его индивидуальная норма иммунограммы.

Это главнейшая задача диспансеризации. От ее решения во многом зависит и решение последующих задач, и успех применения иммунограммы при лечении пациентов.

Для каждого здорового человека характерны определенные, присущие только ему, значения показателей иммунограммы. Эти значения могут находиться на любом уровне возможных разбросов нормативных групповых значений и только их знание поможет определить истинную динамику изменения показателей в процессе заболевания. В паспорт здоровья целесообразно вводить данные иммунограммы, полученные в динамике обследования человека в течение жизни. Наиболее часто такие обследования должны проводиться у детей младшего возраста, когда идет активное формирование системы иммунитета (до 5-летнего возраста - ежегодно). Далее, если в состоянии здоровья человека не происходит существенных изменений, данные

иммунограммы должны вноситься в паспорт здоровья человека не реже 1 раза в 3 года. Если данные иммунограммы вводятся в паспорт здоровья взрослого человека

впервые, то целесообразно вносить усредненные данные, полученные в результате 2-3-кратного обследования человека с интервалом в несколько месяцев.

2) Выявление врожденных (генетических) и приобретенных дефектов иммунной системы.

Еще совсем недавно считали, что генетический (или приобретенный) дефект одного из компонентов или звеньев иммунной системы неизбежно ведет к заболеванию. В настоящее время ясно, что подобные дефекты в большинстве случаев компенсируются самой системой, в связи с чем человек находится в состоянии клинического здоровья.

Примерами таких врожденных дефектов, более или менее часто компенсирующихся системой, могут служить семейная доброкачественная нейтропения, Пельгеровская семейная аномалия лейкоцитов (нарушение созревания гранулоцитов, характеризующееся уменьшением сегментации ядер, т.е. в конечном итоге сдвигом ядерной формулы влево), агамма-глобулинемия по одному или нескольким классам иммуноглобулинов, отсутствие компонентов комплемента и др.

Однако наличие большинства подобных дефектов является фактором риска возникновения иммунной недостаточности организма, повышающегося под влиянием неблагоприятных внешних условий, длительного массивного антигенного раздражения и других причин. Поэтому своевременное обнаружение у детей подобных дефектов позволит создать им максимально щадящие условия жизни с ограничением их контактов с инфекцией, что поможет формированию в организме устойчивого баланса иммунной системы, в котором дефект компенсирован

3) Выявление запаздывания формирования или перестроек иммунной системы в процессе возрастных гормональных перестроек организма.

В процессе возрастных гормональных перестроек организма меняется и баланс иммунной системы (см.гл. 3, часть 1). В результате этого может спонтанно возникать или исчезать иммунная недостаточность организма с ее клиническими проявлениями. Так, известно, что дети часто болеющие ОРЗ, и другими острыми воспалительными заболеваниями могут выходить из этого состояния и становиться практически здоровыми в 3, 7, 12-14 лет; в эти же возрастные интервалы другие дети наоборот могут вступать в период клинически выявляемой недостаточности функционирования иммунной системы организма. Это связано с тем, что перестройка иммунной системы, соответствующая изменению возрастного гормонального фона организма, запаздывает, и тогда, если это запаздывание не компенсируется внутри системы организма, могут развиваться клинические проявления иммунной недостаточности, выражающиеся в частых простудных заболеваниях, появлении хронических и рецидивирующих заболеваний.

К примеру, синтез в организме ребенка собственных иммуноглобулинов начинается обычно к 3-4 месяцу жизни, когда материнский IgG разрушается. Однако весьма нередка задержка синтеза собственного IgG, что является угрозой формирования иммунной недостаточности организма. И, хотя в дальнейшем иммуноглобулины у ребенка все же начинают образовываться, баланс иммунной системы, обуславливающий недостаточность ее функционирования, уже сформирован, и он может сохраняться довольно долго, вплоть до следующей перестройки. Аналогичные ситуации могут иметь место в другие периоды развития, а также при старении организма (например, в претубератном периоде, периоде климакса и др.).

Иммунологическое обследование поможет выявить людей с отставанием перестройки иммунной системы от других систем организма для того, чтобы во-время назначить им иммунокорректирующую или заместительную терапию (например, введение детям раннего возраста IgG при отставании синтеза собственного) и создать временные щадящие условия с ограниченными возможностями для инфицирования организма.

4) Контроль появления, поддержания и снятия иммунной недостаточности у человека.

Эта задача касается усилий врача по преодолению уже сформированной иммунной недостаточности у пациента. Как отмечалось выше, в жизни многих людей бывают пе-

риоды, когда их иммунная система находится в состоянии некомпенсированной недостаточности функционирования, что проявляется в наличии у них частых ОРЗ, возникновении хронических заболеваний и т.д. Нередко такая недостаточность не сохраняется всю жизнь, а носит транзиторный характер. Помощь медицины пациенту должна заключаться в том, чтобы, во-первых, не допустить развития клинических проявлений иммунной недостаточности, во-вторых, сделать возникшую недостаточность по возможности непостоянной, транзиторной, и в-третьих, в том, что бы ускорить устранение этой недостаточности. В этом может помочь иммунологическое обследование, которое позволяет установить наличие иммунной недостаточности при отсутствии клинических проявлений недостаточности.

Наиболее важен контроль наличия иммунной недостаточности организма при осуществлении вторичной профилактики хронических и рецидивирующих заболеваний, главная трудность которой заключается не только в подборе индивидуального курса и дозы препарата, но и в своевременном прекращении назначенной терапии сразу же после выхода пациента из состояния иммунной недостаточности (поскольку продолжение лечения в этом случае обычно приводит к возвращению недостаточности или усугублению ее).

Для каждой группы учреждений системы здравоохранения мы выделили основные задачи, решаемые с помощью иммунограммы, и их качественное выполнение должен обеспечить главный врач. Для достижения высокого качества нужно вначале отсеять второстепенные проблемы и сосредоточить внимание на главных. А главной проблемой является обеспечение не общего вала анализов, а нужного числа необходимых для ведения больного иммунограмм.

Здесь нужно обратить внимание администратора на то, что постоянное высокое качество работы врача может поддерживать не столько периодическое прохождение курсов повышения квалификации, сколько постоянная работа с врачами подразделения в этом направлении. Эта работа может проводиться на утренних клинических пятиминутках, на еженедельных врачебных конференциях, где на примерах подробного разбора клиники и иммунограммы конкретных больных должно проходить самообучение врачей интерпретации иммунограмм, выявляться реальная польза каждой иммунограммы.

10.0. Глава 10. ИММУНОГРАММА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

У нас накоплен определенный опыт использования иммунограммы в условиях поликлиники при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритах, холециститах, панкреатитах, злокачественных новообразованиях желудка и кишечника. Мы убедились в том, что те фрагментарные данные о динамике иммунограммы в течение воспалительного процесса при перечисленных заболеваниях, которые нам удалось получить в условиях поликлиники, не противоречат описанным в основных разделах книги, напротив: они укладываются в общие закономерности изменений иммунограммы при остром или хроническом процессе. Однако специфика работы поликлиники в основном не дает возможности, особенно при тяжелом течении процесса, оценивать заболевание в широкой динамике, ибо на основном этапе лечебных мероприятий больной попадает в стационар и надолго выбывает из поля зрения участкового врача. В то же время наш опыт показал, что именно в поликлинике можно эффективно решать ряд специфических вопросов. В приложении к заболеваниям органов пищеварения это следующие вопросы:

1) Констатация законченности острого процесса или обострения хронического.

- сти
- 2) **Определение степени тяжести процесса и обоснование необходимости госпитализации.**
- 3) **При наличии определенных подозрений о малигнизации процесса получение дополнительных данных, подтверждающих или опровергающих их.**
- па-
- 4) **При наличии дискинезий обнаружение присоединившегося к ним воспалительного процесса.**
- ли-
- 5) **Дифференциация случаев психоэмоциональных проявлений без наличия воспалительного процесса.**

В настоящей главе мы постараемся проиллюстрировать все эти пункты на основании случаев из нашей практики.

Пример 94. Больная С. 48 лет состоит на учете в поликлинике по поводу **язвенной болезни желудка, калькулезного холецистита, хронического панкреатита**, подтвержденного рентгенологически, при гастроскопии и ультразвуковом исследовании. При очередном обострении обратилась в поликлинику с жалобами на непереносимость жирной и острой пищи, кожный зуд, постоянную тошноту, отрыжку воздухом, острые боли опоясывающего характера в верхнем отделе живота по 3-4 секунды. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные с землистым оттенком. Живот несильно вздут, резко болезнен и напряжен при пальпации в эпигастральной области, из-за чего исследование органов брюшной полости затруднено.

Пример 94	L	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Женщина 48 лет.															
Обострение	4,5	<u>1</u>	<u>7</u>	60	<u>12</u>	20	<u>41</u>	6	<u>53</u>	-	-	25	<u>8</u>	<u>3,3</u>	<u>33</u>
Через 16 дней	4,9	3	2	64	8	23	<u>56</u>	<u>17</u>	<u>27</u>	36	<u>20</u>	13	29	1,9	20
Через 46 дней (ремиссия)	6,6	4	4	62	3	27	76	5	19	65	11	15	22	<u>1,3</u>	3

В момент обращения в иммунограмме отмечался минимальный сдвиг ядер нейтрофилов влево, эозинопения, относительный моноцитоз при повышенной СОЭ, резкое снижение количества Т-лимфоцитов и повышение числа нулевых клеток, что в сумме указывало на идущий воспалительный процесс в разгаре. Сниженная фагоцитарная при нормальной адгезивной активности нейтрофилов свидетельствовала о наличии интоксикации организма. Высокий ИН говорит о достаточно сильном обострении воспалительного процесса.

Через 16 дней после проведенного консервативного лечения самочувствие больной значительно улучшилось. В иммунограмме отмечалась существенная нормализация сдвигов. Пропал сдвиг влево ядер нейтрофилов, нормализовались количества эозинофилов и моноцитов, уменьшилась СОЭ, понизился ИН. Однако сохраняющийся достаточно низкий уровень Т-лимфоцитов при высоком количестве В-лимфоцитов и Т-супрессоров заставляют считать воспалительный процесс неполностью законченным. Действительно, еще через 30 дней, когда ремиссия была устойчивой, все эти показатели нормализовались. Сниженным остался лишь ИН, что соответствует наличию хронического процесса в ремиссии.

Пример 95. Больная У. 29 лет наблюдается в поликлинике по поводу **язвенной болезни двенадцатиперстной кишки** в течение 4 лет. Через 3 недели после начала оче-

редного обострения процесса при затухании клинических проявлений обострения и почти полной нормализации общего состояния больной была определена иммунограмма. Врача интересовал вопрос о полноте завершенности обострения заболевания.

Пример 95	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Женщина 29 лет	5,0	1	2	4	70	5	18	<u>50</u>	<u>23</u>	27	46	4	42	35	<u>1,3</u>	3

Наличие относительно низкого уровня Т-лимфоцитов при явно повышенном числе В-клеток позволило заключить, что процесс обострения незавершен. Действительно, проведенная через двое суток гастроэндоскопия показала наличие признаков дуоденита: луковица двенадцатиперстной кишки деформирована за счет отека силизистой оболочки; последняя имеет очаги яркой гиперемии.

Пример 96. Больная О., 41 года обратилась в поликлинику с впервые появившимися болями в верхнем отделе живота после приема пищи, отрыжку горечью, головокружение. Язык обложен белым налетом, влажный. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии и слева от пупка. Предварительный **диагноз язвы двенадцатиперстной кишки** был подтвержден - при рентгеноскопии выявлена небольшая ниша в луковице двенадцатиперстной кишки.

Через 4 недели после консервативного лечения клинические и субъективные симптомы исчезли. Полученная иммунограмма не выявила существенных отклонений от нормальной. Высокий ИН позволил предположить полное прекращение острого процесса с благоприятным прогнозом на будущее. В течение последующих 1,5 лет наблюдения обострений процесса не наблюдалось.

Пример 96	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Женщина 41 года	6,8	0	3	1	69	5	22	68	13	19	58	10	16	20	3,8	8
Пример 97	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Мужчина 48 лет	<u>22,5</u>	1	3	4	<u>84</u>	2	<u>6</u>	<u>45</u>	<u>21</u>	<u>34</u>	50	1	19	<u>8</u>	<u>3,2</u>	14

Пример 97. Больной Р. 48 лет наблюдается в поликлинике в течение 10 лет по поводу **язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки** с повышенной секреторной функцией. Заболевание часто осложняется кишечными кровотечениями. 5 лет назад пациент оперирован - произведено ушивание язвы в луковице двенадцатиперстной кишки. В момент обращения в поликлинику у пациента было очередное обострение - жалобы на слабость, тошноту, частую рвоту "кофейной гущей". Изжога, отрыжка кислым. Острые боли опоясывающего характера эпигастрия. Объективно - состояние тяжелое. Вынужденное положение на боку, свернувшись "калачиком". Кожные покровы бледные с землистым оттенком. Пульс - 96 ударов в минуту. Язык обложен белым налетом, суховат. Живот напряжен в верхних отделах. Пальпация органов брюшной полости затруднена.

Иммунограмма указывает на тяжелое обострение хронического процесса (лейкоцитоз, снижение количества Т-лимфоцитов и повышение числа В-клеток, высокий ИН) с выраженной интоксикацией (низкая фагоцитарная активность нейтрофилов при нормальной (адгезивной активности). Больной был госпитализирован. Проведена частичная резекция желудка с обширной кровоточащей нишей и обширным воспалительным валом.

Пример 98. Больной Ш. 49 лет страдает **язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки** 12 лет. Нетяжелые обострения 1-2 раза в год. Ежегодно при рентгенологическом обследовании желудка выявляются ниши в луковице двенадцатиперстной кишки размером 0,2-0,3 см. Обратился к участковому врачу по поводу резких болей в животе, нарастающих в течение трех суток. Отрыжка воздухом, пониженный аппетит, тошнота. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Иммунограмма выявила лишь сла-

бые изменения (небольшое снижение количества Т-лимфоцитов и повышение числа нулевых клеток на фоне низкого ИН), характерные для несильных обострений хронического процесса. Учитывая нерезкие объективные данные и слабые изменения в иммунограмме, невзирая на сильные субъективные жалобы сделан вывод о нетяжелом обострении процесса.

Пример 98	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Мужчина 49 лет.																
Обострение	8,1	0	2	1	62	7	28	<u>53</u>	9	<u>38</u>	59	2	20	31	<u>1,8</u>	5
Через 10 дней	6,9	1	3	2	59	6	29	65	19	16	55	10	24	27	<u>1,9</u>	12

После консервативного лечения на дому через 10 дней самочувствие пациента хорошее. В иммунограмме уровень Т-лимфоцитов и нулевых клеток нормализовался.

Пример 99. Больной И., 37 лет. Страдает неспецифическим язвенным колитом 4 года. Иммунограмма снята в стадии очередного обострения. Выявлены признаки активного воспалительного процесса (резкое снижение количества Т-лимфоцитов и повышение числа В-лимфоцитов). Подъем относительного количества Т-супрессоров характерен для аутоиммунного процесса.

Пример 99	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Мужчина 37 лет	5.2	2	4	3	60	6	25	<u>40</u>	<u>37</u>	23	15	25	28	55	<u>1,0</u>

Пример 100. Больная Е., 42 лет в течение последних 12 лет страдает дискинезией желчных путей, по-видимому, преимущественно невротической природы, часто связанной с приступами мигрени. При проверке в клинике рентгенологически и ультразвуком камней в желчевыводящих путях не выявлено. В течение предшествующего периода дискинетические явления и боли хорошо снимались в результате приема но-шпы. Обратилась к врачу по поводу болей в области желчного пузыря, головных болей, приступов тошноты, метеоризма. Прием но-шпы не снимал этих явлений, как прежде. Заподозрено появление холецистита с возможным образованием камней. Иммунограмма подтвердила наличие острого воспалительного процесса: имелось выраженное снижение количества Т-лимфоцитов и увеличение числа нулевых клеток при относительно высоком уровне Т-супрессоров и сниженном ИН.

Пример 100	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Женщина 42 лет																
Обострение	6,2	1	2	3	60	4	30	<u>48</u>	9	<u>43</u>	28	20	18	54	<u>1,6</u>	10
Через 30 дней	4,1	0	3	2	69	5	21	<u>67</u>	10	23	63	4	19	21	<u>1,2</u>	5

Проведенная антибактериальная терапия привела к нормализации клинической картины. Повторная иммунограмма, сделанная через 30 дней после первой, подтвердила снятие острого воспалительного процесса, но оставшийся сниженным ИН свидетельствовал о наличии хронического процесса в ремиссии. Последующее обследование больной в клинике ультразвуком выявило наличие камней в желчном пузыре.

Пример 101. Больная Б. 43 лет состоит на учете по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в течение 11 лет. В последний месяц появились жалобы на слабость, ноющие боли в желудке. Appetit сохранен. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, нерезко болезненный в левом подреберье. Появилось подозрение на возможность малигнизации язвы. Иммунограмма усиливает предположение о подобном диагнозе, поскольку в состоянии относительной ремиссии язвенной болезни высокий ИН и повышенный уровень Т-

супрессоров. Проведенное клиническое обследование - гастродуоденоскопия и взятая биопсия - подтвердило малигнизацию в области язвы. В клинике была проведена операция.

Пример 101	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН
Женщина 43 лет	3,8	0	2	1	62	5	30	70	13	17	32	<u>28</u>	21	18	<u>5,5</u>

Пример 102. Больная А. 39 лет заболела в ноябре 1987 г. Появилась изжога, постоянные сильные боли в верхнем отделе живота, тошнота, рвота, исчез аппетит, появилась быстрая утомляемость, плохой сон, слабость. При рентгенологическом исследовании на малой кривизне тела желудка определяются тени размером 0,5 x 0,3 см и 0,5 x 0,5 см с нечеткими рваными контурами. Стенка желудка в этой области умеренно ригидна. Заключение: **язва тела желудка с подозрением на малигнизацию**. С этим диагнозом больная направлена на консультацию в институт гастроэнтерологии, где при гастроскопии по малой кривизне выявлена язва до 3 см, покрытая фибрином. Диагноз - язва желудка, осложненная малигнизацией. Пациентке предложено срочное оперативное вмешательство, от которого она отказалась. Самочувствие ухудшилось, появилась высокая субфебрильная температура, которая держалась на протяжении 1,5 месяцев. Сделанная в это время иммунограмма (1) показала наличие воспалительной реакции лейкоцитоз, эозинопения, повышенная СОЭ, но атипичной: без сдвига ядер нейтрофилов влево и снижения количества Т-лимфоцитов, с моноцитопенией. Относительно высокий уровень Т-супрессоров и высокое значение ИН характерны для процесса малигнизации. Пациентке проведена противовоспалительная терапия. Самочувствие улучшилось, температура нормализовалась.

Пример 102	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Женщина 39 лет																
1	<u>11,0</u>	0	<u>1</u>	4	72	1	22	62	19	19	35	<u>27</u>	23	<u>33</u>	3,5	<u>48</u>
2	7,0	0	4	3	63	3	27	69	16	15	40	<u>39</u>	30	30	2,7	<u>44</u>

Через 6 месяцев повторная гастроскопия с биопсией, проведенная в институте гастроэнтерологии, подтвердила прежний диагноз. Больная вновь отказалась от оперативного лечения. Повторная иммунограмма (2) не выявила сдвигов, характеризующих воспалительные наслоения. Однако оставшиеся высокими уровень Т-супрессоров, ИН и СОЭ характерны для идущей малигнизации.

Пример 103	L	Б	Э	Ю	П	С	М	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Мужчина 66 лет																	
	<u>12,1</u>	0	0	<u>6</u>	<u>14</u>	66	<u>0</u>	<u>14</u>	<u>38</u>	10	<u>52</u>	18	<u>20</u>	<u>5</u>	<u>2</u>	<u>6,9</u>	<u>31</u>

Пример 103. Больной В. 66 лет. **Рак пищевода** IV стадии с метастазами в лимфоузлах под ключицей справа и в печени. Выписан из больницы в домашние условия из-за неоперабельной стадии процесса в момент обращения пациента. Иммунограмма констатировала тяжелый процесс в стадии декомпенсации иммунной реакции, на что указывает резко повышенный ИН при выраженной интоксикации (резко сниженные фагоцитоз и адгезия), с компонентом присоединившегося воспалительного процесса и распада тканей (лейкоцитоз, эозинопения и моноцитопения, сдвиг ядер нейтрофилов влево, снижение количества Т-лимфоцитов и повышение числа нулевых клеток, повышенная СОЭ).

11.0. Глава 11.

ИММУНОГРАММА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Практически при всех хирургических заболеваниях иммунограмма дает клиницисту объективную информацию, помогающую определить и скорректировать тактику лечения. Однако задачи, решаемые при анализе иммунограммы, существенно различаются для гнойной и “чистой” хирургии.

Для чистой хирургии основной задачей является раннее выявление воспалительных осложнений, что дает возможность за счет превентивных лечебных мероприятий предотвратить их развитие или же уменьшить интенсивность процесса и приблизить срок его окончания.

После обширных реконструктивных оперативных вмешательств по сдвигам иммунограммы можно осуществлять контроль эффективности, скорости течения репаративного послеоперационного процесса и его завершенности. Отдельно стоит задача контроля по динамике иммунограммы за восстановлением физиологической функции оперированного органа или за полнотой фармакологической компенсации удаленного органа. Это в первую очередь относится к оперативным вмешательствам на эндокринных органах.

Задачи, решаемые при применении иммунограммы в гнойной хирургии, более широкие. Важнейшей задачей здесь является прогнозирование течения воспалительного процесса, своевременное обнаружение ослабления реакции иммунной системы на инфекцию и на основании этого назначение соответствующих лечебных мероприятий с целью стимуляции реакции иммунной системы. Не менее важно раннее обнаружение признаков интоксикации организма и связанное с ней угнетение иммунных реакций, дающее возможность начать своевременно мероприятия по детоксикации организма.

Иммунограмма позволяет выявить в начальных этапах истощение иммунной системы, ее декомпенсацию, нарушение баланса работы, требующие срочных компенсаторных лечебных мероприятий на фоне применения более мощных и малотоксичных антибактериальных препаратов.

При этом и в гнойной хирургии сохраняется значимость на основании анализа иммунограммы своевременного обнаружения суперинфекции.

Принципиальный интерес представляет возможность путем анализа иммунограммы определить полное завершение воспалительного процесса не только как его окончание после исчезновения клинических проявлений (что также важно), но, главное, для установления наличия реконвалесценции или ее окончания. Иммунограмма здесь дает объективные данные для обоснования продолжения лечения после исчезновения клинических симптомов. Именно это может привести к резкому сокращению поздних осложнений и хронизации гнойно-воспалительных процессов.

Отдельно стоит вопрос о контроле по данным иммунограммы радикальности оперативного вмешательства в гнойной хирургии. Вскрытие, опорожнение гнойника, его санация, создание полноценного оттока из гнойного очага практически немедленно отражается в изменениях иммунограммы даже в ее усеченном варианте - в показателе процента Т-лимфоцитов, что легко внедрить как метод экспресс-диагностики в послеоперационном блоке хирургического отделения.

В ряде неясных ситуаций при поступлении больных в клинику иммунограмма является ценной поддержкой в дифференциации гнойных заболеваний от невоспалительных процессов, имеющих близкую клиническую картину, она помогает отличить гной-

чество эозинофилов), процесс идет активно (ИН резко снижен, фагоцитоз повышен), т.е. иммунная система работает хорошо и ее стимуляции не требуется. Высокий фагоцитоз указывает на отсутствие интоксикации. Вскрытие рубца выявило небольшой локальный очаг нагноения на брюшине, гной был удален. Далее послеоперационный период протекал нормально.

11.3. Аппендицит

Пример 109. Острый аппендицит. Больной М., 27 лет. Поступил в клинику через 36 час после начала болезни. Температура 39⁰С, рвота, живот на всем протяжении напряжен и тверд.

В иммунограмме отмечен нейтрофильный лейкоцитоз, слабый сдвиг ядер нейтрофилов влево, эозинофилия, снижение числа Т-лимфоцитов, увеличение уровня О-клеток, пониженный фагоцитоз при неизменной адгезии нейтрофилов. Все это четко указывает на имеющийся в брюшной полости воспалительный процесс в разгаре. Диагностирован острый аппендицит. Показана срочная операция. Произведена аппендэктомия, удален гангренозно измененный червеобразный отросток.

Пример	Л	Б	Э	М	Ю	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
109																
Мужчина 27 лет																
Острый аппендицит	12,7	0	0	8	1	15	64	12	48	12	40	48	0	28	12	1,1
110																
Мужчина 18 лет																
Острый аппендицит	11,5	0	0	8	0	12	66	14	46	15	39	41	5	30	69	1,6
111																
Мужчина 19 лет																
Хронический аппендицит																
За 1 сут. до операции	4,9	0	3	4	0	4	66	23	63	17	20	-	-	30	35	1,2
После операции:																
через 1 сутки	6,7	0	0	6	0	2	70	22	51	10	39	-	-	29	50	1,2
через 5 суток	5,9	1	3	7	0	1	62	26	67	11	22	-	-	32	41	1,6
через 30 суток	3,8	0	2	3	0	1	67	27	72	16	12	-	-	27	39	2,8

Пример 110. Острый аппендицит или грипп? Больной О, 18 лет. Ночью однократная рвота. Температура утром 38,1⁰С Боли в области живота. Нерезкая болезненность при пальпации в правой подвздошной области и там же незначительная рези-стентность брюшной стенки. В квартире, где живет больной, несколько заболевших гриппом.

В иммунограмме выявлены нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом ядер нейтрофилов влево, эозинопения, снижение процента Т-лимфоцитов и увеличение процента нулевых клеток, при низком индексе нагрузки. Необходимо дифференцировать между гриппом и острым аппендицитом. Данные иммунограммы заставляют предположить острый воспалительный процесс (острый аппендицит), так как при гриппе, если лейкоцитоз и бывает, то из-за увеличения числа лимфоцитов. Наличие повышенного фагоцитоза также не характерно для гриппа. Вечером этого же дня больной был госпитализирован. Произведена аппендэктомия. Удален флегмонозно-измененный червеобразный отросток.

Пример 111. Хронический аппендицит. Больной Д. 19 лет поступил в клинику через 3 месяца после выписки из стационара, где он находился по поводу аппендикулярного инфильтрата. Диагностирован хронический резидуальный аппендицит. При поступлении общее состояние удовлетворительное. Температура нормальная. При глубокой пальпации живота болезненность в правой подвздошной области. Произведена аппендэктомия. При патогистологическом исследовании в червеобразном отростке лейкоцитарная инфильтрация, рубцовосклеротические изменения. Послеоперационное течение без изменений.

В иммунограмме до операции отмечен сниженный ИН, свидетельствующий о нали-

чий хронического воспалительного процесса в ремиссии. Через сутки после операции эозинопения, снижение процента Т-клеток и увеличение процента нулевых лимфоцитов, которые быстро исчезли. В контрольной иммунограмме, проведенной через 30 дней после аппендэктомии, восстановление ранее сниженного индекса нагрузки, указывающее на отсутствие хронического воспалительного процесса.

11.4. Абсцесс ,флегмона

Пример 112_ Абсцесс в брюшной полости. Больной Л.47 лет. Резекция желудка по поводу язвенной болезни, осложнившейся несостоятельностью швов анастомоза. Произведена релапаротомия. Через 18 дней после операции: имеется свищ в середине рубца с очень скудным гнойным отделяемым, температура 38,5°C. Иммунограмма показывает наличие тяжелого воспалительного процесса и интоксикации. Свищевой канал насильственно расширен, постав-

лен дренаж, через который начал свободно выделяться гной. После опорожнения гнойника на следующий день отмечено улучшение общего самочувствия больного, температура снизилась 37,2°C. Иммунограмма через 12 час после опорожнения гнойника выявила увеличение процента Т-лимфоцитов и снижение числа нулевых клеток, а также повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, что указывает на снятие интоксикации за счет свободного дренирования абсцесса. Однако состояние тяжелого воспалительного процесса остается. Иммунная система активно реагирует на инфект.

Пример 112	L	Б	Э	М	Ю	П	С	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Мужчина 47 лет	Свищ с гнойным отделяемым															
	12,3	0	0	12	4	15	30	39	40	20	40	19	21	31	10	4,1
После опорожнения гнойника																
	14,0	0	0	14	2	17	25	42	56	24	20	40	26	29	20	2,1

11.5 Остеомиелит

Пример 113 Обострение хронического остеомиелита бедра. Больной А. 51 года. Огнестрельное ранение, полученное 3 года назад, осложнилось остеомиелитом бедра; за этот период дважды были обострения. В клинику поступил с очередным обострением. Температура 37,6°C. В области голени свищ с гнойным отделяемым, на рентгенограммах - большая полость с секвестрами. Иммунограмма без существенных изменений за исключением повышенного индекса нагрузки, что указывает слабую иммунную реакцию на инфект. Предложено провести курс лечения левамизолом с последующей радикальной операцией. Через 5 дней после начала курса левамизола и линкомицина в иммунограмме появились явные сдвиги, характерные для активной воспалительной реакции, указывающие на активацию иммунной реакции на инфект. После секвестрэктомии температура нормализовалась, уменьшилось гнойное отделяемое. Через 8 дней нормализовались и показатели иммунограммы, что указывает на завершенность воспалительного процесса.

Пример 113	L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	0	ИН
Мужчина 51 года											
При поступлении	5,8	0	4	5	4	61	26	67	16	17	3,9
Через 5 суток	6,9	1	1	11	8	59	20	51	12	37	1,7
Через 8 суток после операции	4,1	0	3	6	2	60	29	70	20	10	1,9

Пример 114. Хронический остеомиелит послеоперационное осложнение. Больной Р,

48 лет. Хронический посттравматический остеомиелит левой большеберцовой кости. Плановая секвестрэктомия. На 16 сутки после операции при клинической картине полного выздоровления готовился к выписке из клиники. Однако полученная иммунограмма указывала на незавершенность процесса (низкий процент Т-клеток и высокий процент В-лимфоцитов при низком ИН и относительно высоком уровне Тс), в связи с чем выписка задержана. Через 2 дня у больного повысилась температура до 37,8°C. Появились боли в голени, отек и гиперемия в области раны. Проведен курс антибиотикотерапии. Еще через 6 дней иммунограмма указывала на окончание воспалительного процесса.

Пример 114	L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН
Мужчина 48 лет	После операции:														
16 сутки	6,2	0	3	7	5	50	35	48	28	16	28	20	25	37	1,4
24 сутки	5,9	1	4	6	4	67	18	65	22	13	62	3	29	31	1,9

Пример 115. Постинъекционный абсцесс с развитием септикопиемии. Больной Ц., 65 лет, поступил из неврологического отделения, где лежал с диагнозом арахноидит. Был вскрыт и дренирован постинъекционный абсцесс правой ягодичной области. Через 5 суток - температура 38,4°C. Наличие в иммунограмме высокого количества Т-клеток и низкого уровня

В-лимфоцитов, отсутствие лейкоцитоза, сдвига ядер нейтрофилов влево при наличии клиники воспалительного процесса и интоксикации, о чем свидетельствовал сниженный уровень нейтрофильного фагоцитоза при нормальной адгезии нейтрофилов, указывают на вялотекущий воспалительный процесс с низкой реактивностью организма. Предположена возможность начала септического процесса. Действительно, через 7 дней в левой ягодичной области выявлен и вскрыт аналогичный первому абсцесс.

Пример 115	L	Б	Э	М	Ю	П	С	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН
Мужчина 65 лет	4,2	0	0	6	6	6	0	28	60	3	37	50	10	30	10	1,3

Пример 116. Обширная Флегмона бедра на фоне декомпенсированного сахарного диабета. Тяжелое общее состояние больной Ш. 62 лет с обширным воспалительным очагом и клиническими проявлениями интоксикации при наличии в иммунограмме минимальных сдвигов указывает на слабую реакцию иммунной системы. Это заставило дать пациентке крайне неблагоприятный прогноз. Несмотря на радикальное вскрытие и дренирование абсцесса, проведенную интенсивную терапию наступил летальный исход.

Пример 116	L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН
Мужчина 62 лет	6,2	1	2	7	3	57	30	59	19	22	40	19	19	21	6,7

Пример 117. Спаечная болезнь, непроходимость кишечника? Больная Е., 46 лет. 10 лет назад перенесла кесарево сечение, осложнившееся перитонитом, была сделана релапаротомия. Периодически страдает от болей в животе. Госпитализирована по поводу резких

Пример 117	L	Б	Э	М	П	С	Л	Т	В	0	ИН
Женщина 46 лет	4,9	0	3	8	3	51	35	56	15	29	1,8

болей в животе в течение последних 24 час. Задержка стула и газов. Клинически живот напряжен, локальной болезненности нет. Температура 38,1°C. Возможно предположить спаечную кишечную непроходимость. Однако в иммунограмме нет сдвига ядер ней-

трофилов влево, имеются эозинофилы, а увеличенное число лимфоцитов при низком уровне лейкоцитов в большей степени указывает на кишечную форму гриппа, благо в это время в городе была инфекция гриппа. Решено задержать лапаротомию и наблюдать больную. В течение 2 суток отмечалось постепенное улучшение состояния. Регресс абдоминальной симптоматики и удерживающаяся лихорадка подтвердили, что у больной действительно была кишечная форма гриппа.

12.0. Глава 12. ИММУНОГРАММА В СТОМАТОЛОГИИ

Стоматологические хирургические заболевания достаточно разнообразны, и в сегодняшней проблеме их диагностики и повышения эффективности лечения большое место принадлежит определению состояния защитных сил организма. Существенную информацию для оценки иммунного статуса несет иммунограмма, включающая минимальный комплекс показателей популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток в дополнение классическому клиническому анализу крови. Использование иммунограммы в практической деятельности стоматолога позволяет повысить эффективность решения многих вопросов, связанных с прогнозированием течения заболеваний, особенно воспалительных, травмы, решать и контролировать лечебные мероприятия, предвидеть возникновение воспалительных осложнений после хирургических вмешательств и травматических повреждений. При отдельных сходных по клиническому течению заболеваниях иммунограмма может приносить помощь в их дифференциальной диагностике. Использование иммунограммы поможет выявить врачу окончание воспалительного процесса или же констатировать наличие реконвалесценции. Наконец, под контролем иммунограммы должна проводиться иммунотерапия хронических воспалительных процессов.

Среди хирургических стоматологических заболеваний большое место по обращаемости и числу госпитализаций в стоматологические стационары занимают гнойные воспалительные заболевания. Наиболее распространенными из них являются одонтогенные воспалительные заболевания, которые возникают в результате распространения инфекции от зуба и периодонта в подлежащие и прилежащие ткани. Клинические особенности одонтогенных воспалительных заболеваний позволяют различать острый периодонтит, острый гнойный периостит челюсти, острый остеомиелит челюсти, абсцессы, флегмоны, лимфадениты. При этом различные проявления одонтогенных воспалительных процессов следует рассматривать как непосредственно связанные друг с другом, в которых при нарастании количественных изменений возникают изменения качественного характера. Это обуславливает и определенные особенности использования иммунограммы при данных заболеваниях, связанные с ограниченностью локализации процесса, определяемой костно-связочной структурой региона зуба.

Ряд одонтогенных воспалительных процессов, таких как острый и обострение хронического периодонтита, острый периостит челюсти, заболевания пародонта обычно не сопровождаются значительными сдвигами показателей иммунограммы периферической крови. В этих случаях основные изменения отражаются в параметрах местной иммунограммы, представляющей собою комплекс показателей активности клеток и гуморальных факторов ротовой жидкости, десневого желобка, зубо-челюстного сегмента, корневого канала, периапикальных тканей и ран челюстно-лицевой области (Робустова Т.Г. и соавт., 1990). В данной книге мы не касаемся разбора местной иммунограммы. Другие одонтогенные процессы, такие как острый и хронический остеомиелит челюсти, абсцессы, флегмоны, лимфадениты, актиномикоз, как правило, протекают с изменениями в иммунограмме периферической крови, характерными для всякого воспалительного процесса. Конечно, такое деление одонтогенных воспалительных заболеваний на те, при которых иммунограмма периферической крови реагирует на процесс и такие,

при которых она не изменяется, условно, поскольку интенсивность реакции иммунограммы зависит от обширности и степени тяжести процесса. Например, при остром периодонтите зачастую наблюдаются весьма ощутимые изменения в иммунограмме крови. В значительной части случаев течение воспалительных, особенно хронических воспалительных специфических процессов (актиномикоз) имеет ряд отличительных черт динамики иммунограммы.

Опираясь на наш опыт использования иммунограммы в поликлиническом отделении хирургической стоматологии (консультативном центре) и стоматологическом стационаре, в настоящей главе мы представляем данные иммунограммы при отдельных стоматологических хирургических заболеваниях, показываем на конкретных примерах, как трактовать ее и использовать для прогнозирования течения и контроля эффективности лечения заболеваний.

12.1 Периодонтиты

Частым патологическим процессом в клинике терапевтической и хирургической стоматологии является острый или обострение хронического периодонтита. Изменения в иммунограмме при этих заболеваниях, как правило, настолько незначительны, что обнаруживаются только при сравнении с индивидуальной нормой иммунограммы у пациента. При хроническом периодонтите в ремиссии изменений в иммунограмме вообще не выявляется.

Пример 118. Больной К., 23 года. Обратился в клинику с жалобами на боли в $\bar{L}5$. 4 месяца назад было начато лечение $\bar{L}5$ по поводу пульпита (накладывали мышьяковистую пасту), лече-

ние не было закончено. 3 дня назад в области $\bar{L}5$ появились боли, которые нарастали, приняли

постоянный характер. Прикосновение к зубу вызывает резкую боль. Наличие соматических заболеваний пациент отрицает. Общее состояние удовлетворительное. Легкая асимметрия лица за счет коллатерального отека мягких тканей левой щеки. Слизистая оболочка в области $\bar{L}5$ гиперемирована, пальпация тканей преддверия рта в области $\bar{L}5$ болезненна. В самом зубе глубокая кариозная полость, зондирование полости безболезненно, перкуссия зуба резко болезненна. На рентгенограмме изменений костной ткани не выявлено. Диагноз: **острый периодонтит, фаза экссудации**. Иммунограмма (а), сделанная в момент обследования, показала минимальные изменения параметров, которые можно было бы не заметить, если бы не было сделано контрольной иммунограммы через месяц после выздоровления (в). Вместе с тем эти изменения характерны для типичного воспалительного процесса: повышено количество лейкоцитов, снижено число эозинофилов и Т-лимфоцитов, повышен уровень нулевых клеток, снижен ИН. Через два дня после завершения лечения и пломбирования канала основные показатели иммунограммы (б) уже полностью восстановились: увеличилось количество Т-лимфоцитов, снизилось число нулевых клеток, повысился ИН, хотя повышенное количество В-клеток и Т-супрессоров указывают на неполное окончание процесса.

Пример L B Э П С М Л Т В 0 Тх Тс Фа Фз ИН СОЭ

118

Мужчина 23 лет

а	<u>8,1</u>	0	<u>1</u>	3	56	9	31	<u>61</u>	14	<u>25</u>	43	18	34	53	<u>2,0</u>	4
б	-	-	-	-	-	-	-	68	24	8	42	26	29	69	2,2	-

в 7,0 0 2 1 66 8 23 69 20 11 51 18 28 50 2,2 5

Пример 119. Больная Ц., 37 лет, обратилась в клинику с жалобами на боли в области [4, ранее зуб не лечили. Беспокоит в течение трех дней, боли нарастают, усиливаются при накусывании на зуб. Сопутствующее заболевание - хронический бронхит, ремиссия. Объективно конфигурация лица не изменена. Слизистая оболочка альвеолярного отростка в области зуба гиперемирована, пальпация переходной складки болезненна. В 4 глубокая кариозная полость, сообщающаяся с полостью зуба. Зондирование полости безболезненно, перкуссия зуба резко болезненна. На рентгенограмме определяется в области верхушки корня округлый очаг разрежения костной ткани с ровными контурами. Диагноз **обострившийся хронический гранулематозный периодонтит**. В иммунограмме (а) изменений, характерных для текущего воспалительного процесса, практически не отмечено даже по сравнению с иммунограммой (в), полученной у пациентки после ее полного выздоровления через месяц: лишь уровень лейкоцитов слабо повышен. Иммунограмма, полученная в процессе лечения (б), также не отличалась от индивидуальной нормы пациентки. Сниженный во всех случаях ИН свидетельствует о наличии у пациентки хронического процесса в фазе ремиссии (в данном случае - хронического бронхита).

Пример	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
119																
Женщина 37 лет																
а	8,2	0	2	3	59	7	29	67	14	19	42	25	32	39	<u>1,6</u>	10
б								70	10	20	50	20	29	47	<u>1,5</u>	
в	6,5	0	2	2	64	6	26	69	12	19	48	21	30	48	<u>1,5</u>	12

Пример 120. Больной О., 29 лет, обратился в клинику с жалобами на наличие кариозной полости в [4. Зуб ранее не лечен. Периодически отмечает появление неприятных ощущений в области [4. Наличие хронических соматических заболеваний отрицает. Объективно: конфигурация лица не изменена. В [4 кариозная область, сообщающаяся с полостью зуба, зондирование и перкуссия безболезненны. На рентгенограмме: в области верхушки корня определяется разрежение костной ткани с нечеткими контурами. Диагноз: **хронический гранулирующий периодонтит**. Показатели иммунограммы до лечения (а) и через 2 недели после лечения (б) не различались, и только ИН до лечения был слабо понижен, хотя, возможно, из-за физиологических колебаний показателя.

Пример	L	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
120										
Мужчина 29 лет										
а	4,8	27	64	8	28	53	11	26	22	<u>2,2</u>
б	5,2	26	63	6	31	45	18	30	23	2,6

12.2. Периостит

Острый гнойный периостит челюсти - одонтогенное воспаление надкостницы - является наиболее частым осложнением острого или обострения хронического периодонтита. Клинические проявления острого периостита челюсти достаточно разнообразны и могут иметь место как в острой серозной, так и в острой гнойной стадии заболевания. На нижней челюсти воспалительный процесс может давать различную клиническую

картину, локализуясь на наружной поверхности как ограниченный или диффузный периостит, с язычной стороны основания нижней челюсти или в позадиомолярной ямке. На верхней челюсти периостальный гнойник, локализуясь с оральной поверхности челюсти, имеет характерную картину небного абсцесса. У некоторых больных острый периостит может переходить в хронический. У детей и подростков может быть первично хроническое начало периостита челюсти. При остром или обострении хронического периостита показатели иммунограммы изменяются обычно более отчетливо, чем при остром периодонтите, поэтому иммунограмму можно использовать для прогнозирования течения и эффективности лечения заболевания.

Пример 121. Больной П., 21 года, обратился в клинику с жалобами на боли в L2, чувство “выросшего зуба”, припухлость верхней губы. Температура тела 37°C. Воспалительные явления появились через сутки после лечения L2 по поводу хронического периодонтита. При обследовании отмечался отек верхней губы слева, распространяющийся в подглазничную область. Цвет кожи не изменен. Слизистая оболочка преддверия рта гиперемирована, отечна, болезненна при пальпации на уровне L2. Перкуссия L2 болезненна, зуб под пломбой. Рентгенологическое обследование установило расширение периодонтальной щели, резорбцию костной ткани с нечеткими границами у верхушки L2, в корне L2 пломбирочная масса до верхушки. Диагноз: **острый серозный периостит** верхней челюсти слева. В иммунограмме (а) отмечены лишь слабые изменения, характерные для острого воспалительного процесса: снижение количества эозинофилов и слабое снижение уровня Т-лимфоцитов (определяемое лишь при оценке иммунограммы в динамике). ИН в норме, что свидетельствует об отсутствии напряженности в иммунной системе в период развития острого процесса.

Пример 121	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Мужчина 21 года																
а	6,0	0	1	1	66	6	26	62	17	11	41	21	20	17	2,2	9
б	5,3	0	4	2	56	9	29	77	22	1	63	14	28	20	1,8	7

Проведено лечение: разрез по верхнему своду преддверия рта, до кости (гноя не получено); внутрь - сульфадиметоксин, димедрол; УВЧ. На следующий день состояние улучшилось. Отек уменьшился. Из раны отделяемого нет. Перкуссия L1 безболезненна, L2 болезненна. Воспалительные явления ликвидировались через 4 дня. На этом фоне иммунограмма (б) показала восстановление количества эозинофилов и Т-лимфоцитов, что свидетельствует об окончании острого процесса. Однако снижение ИН насторожило на хронизацию процесса. Через 1,5 месяца пациент вновь обратился в клинику по поводу обострения заболевания.

Пример 122. Больная Ж., 37 лет, обратилась в клинику с жалобами на боли и припухлость в области нижней челюсти справа, головную боль, общее недомогание. Температура тела 37,9°C. Считает себя больной в течение 4 дней. После переохлаждения появились боли в 4 J, припухлость в щечной области справа. Сопутствующих заболеваний не отмечает. При внешнем осмотре отек в щечной области, распространяющийся на поднижнечелюстную область. Кожа слабо гиперемирована, собирается в складку. Нарушения чувствительности нет. В поднижнечелюстной области пальпируются увеличенные лимфатические узлы. Слизистая оболочка нижнего свода преддверия рта справа гиперемирована и резко болезненна, при пальпации на уровне 5-4 J резко выраженная сглаженность свода преддверия рта. 4 J - корни. В иммунограмме (а) изменения, характерные для выраженного воспалительного процесса: лейкоцитоз, снижено количество эозинофилов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов, повышено число нулевых клеток и СОЭ. Столь сильные изменения в иммунограмме, а также сниженный ИН заставляют думать о сильном воспалительном процессе с адекватной реакцией иммунной системы на чужеродное.

Пример 122	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	-----

Женщина 37 лет

а	11,2	0	1	1	71	10	17	49	21	30	25	24	18	47	1,5	19
б	9,1	0	2	2	57	10	29	58	31	11	40	18	14	29	2,1	16
в	7,2	0	4	2	56	8	30	69	29	2	37	32	31	20	2,5	14

Больной проведено лечение: разрез по нижнему своду преддверия рта до кости соответственно 6-3], получено значительное количество гноя, проведено промывание раны раствором бактериофага, удалены корни 4]. Окончательный диагноз: **острый гнойный периостит** нижней челюсти справа. Консервативная терапия: сульфадиметоксин, супрастин, анальгин при болях, ирригации полости рта. На следующий день состояние улучшилось. Боли прекратились, отек уменьшился. Температура тела 37°C. Из раны по дренажу скудное гнойное отделяемое. Альвеола 4] под сгустком. На иммунограмме (б) - выраженная положительная динамика показателей, хотя недостаточно снизился уровень лейкоцитов и повысилось количество Т-лимфоцитов. Это свидетельствует о благоприятном течении процесса.

На 6 день состояние больной нормализовалось. Этому соответствовала нормализация всех показателей иммунограммы (в). Высокое значение ИН свидетельствует в пользу полного выздоровления больной. В течение последующего года наблюдения не обращалась в клинику.

Пример 123. Больной П., 27 лет, обратился с жалобами на боли в области 4-3-2], припухлость щечной области справа. Считает себя больным в течение 5 дней. Появились боли в разрушенном 3], нарастала припухлость мягких тканей. По ночам боли усиливались. Увеличился и стал болезненным поднижнечелюстной лимфатический узел справа. Отмечается общее недомогание, температура тела повышается по вечерам до 37°C. При обследовании определяется отек мягких тканей щечной области справа. Кожа в цвете не изменена, собирается в складку. В полости рта слизистая оболочка верхнего свода преддверия рта на уровне 4-3-2] гиперемирована, отечна, свод сглажен за счет инфильтрата, при пальпации последний резко болезнен на уровне 3]. Коронка 3] разрушена на 1/3, на месте 4] - корни. Перкуссия 3-2] болезненна. 3] слабоподвижен. На рентгенограмме имеется резорбция кости с нечеткими границами в области 3]. В иммунограмме (а) отмечается повышение содержания лейкоцитов, снижение количества эозинофилов, намечается сдвиг влево, сильно снижено число Т-лимфоцитов и повышено количество нулевых клеток, хелперы резко преобладают над супрессорами, повышена СОЭ, резко снижен ИН. Эти сдвиги указывают на интенсивный воспалительный процесс. Диагноз: **острый гнойный периостит** верхней челюсти справа.

Пример 123	Л	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ	
Мужчина 27 лет	в	7,6	0	5	1	62	4	28	54	16	30	48	6	20	13	1,1	5
	а	9,2	0	1	5	55	10	32	21	20	65	31	1	18	12	0,6	19
	б	6,4	0	6	8	49	6	40	20	26	54	22	-2	15	10	0,5	30

Проведено лечение: разрез по верхнему своду преддверия рта до кости соответственно 3]-2]. Консервативная терапия: сульфадиметоксин, супрастин, аскорбиновая кислота.

На следующий день состояние улучшилось, температура тела 37,2°C, отек уменьшился. Из раны полости рта - скудное гнойное отделяемое, альвеола 4] заполнена сгустком. Перкуссия 3] менее болезненна. Однако иммунограмма, полученная в этот день (б), показала отсутствие положительной динамики: несмотря на снижение содержания лейкоцитов и подъем уровня эозинофилов, усилился сдвиг ядер нейтрофилов влево, осталось резко сниженным количество

Т-лимфоцитов и повышенным число нулевых клеток, сохранилось прежним соотношение

Т-хелперов и Т-супрессоров, еще более снизился ИН и поднялась СОЭ. Налицо усиление воспалительного процесса при полноценной реакции иммунной системы.

На основании этого произведено вскрытие поднадкостничного гнойника, которое показало активность гранулирующего очага у 3] и наличия нагноения альвеолы 4], где при механическом удалении корней 4] была нарушена целостность перегородки корней. Она оказалась как бы "инородным телом", усугубляя воспалительные явления. Только после удаления перегородки у 3] и 4], воспалительные явления стали стихать. В иммунограмме (в), полученной через 3 дня, отмечена нормализация одних показателей и положительная динамика других. Это указывает на благоприятное течение процесса, хотя остающиеся довольно низким уровень Т-лимфоцитов и высоким уровень нулевых клеток, а также сниженный ИН указывают на неполное завершение процесса.

12.3 Остеомиелит

Одонтогенный остеомиелит - это гнойнонекротическое инфекционное заболевание костной ткани челюсти. Клиническая картина острого остеомиелита достаточно разнообразна. Различают ограниченные и диффузные формы поражения костной ткани челюстей. В последние годы клиническая картина одонтогенного остеомиелита значительно изменилась. Появились стертые формы заболевания, главным образом, ограниченных остеомиелитов. Нередкими стали случаи развития первично- хронического процесса в кости. Актуальной проблемой сейчас является дифференциальная диагностика остеомиелита и периостита. Изменения в иммунограмме при обострении остеомиелита обычно хорошо выражены, что позволяет применять ее в совокупности с клиническими признаками для прогнозирования течения заболевания, использовать ее как добавочный критерий при дифференциальной диагностике остеомиелита и периостита.

Пример 124. Больной 3, 24 года, обратился в клинику с жалобами на боли и припухлость мягких тканей в области нижней челюсти справа. После переохлаждения почувствовал себя больным. Появились боли в 6], припухлость мягких тканей, повышение вечерней температуры тела до 37,9⁰С, головная боль, общее недомогание. При обследовании отмечался отек тканей щечной области справа, распространяющийся в поднижнечелюстную область. Цвет кожи не изменен. Открывание рта свободное. В полости рта слизистая оболочка с вестибулярной стороны на уровне 6-5] отечна, гиперемирована, нижний свод преддверия рта сглажен, при пальпации отмечается болезненность. Первоначальный диагноз: острый периостит нижней челюсти справа. В иммунограмме (а) отмечалось снижение Т-лимфоцитов и повышение количества Т-клеток, повышение уровня Т-супрессоров и СОЭ, снижен ИН. Все это указывало на наличие длительно текущего вялого воспалительного процесса. Проведено хирургическое лечение: разрез по нижнему своду преддверия рта, соответственно 5-7], удаление 6] внутрь обезболивающие, сульфадиметоксин, димедрол. Через 3 дня местно отмечалось улучшение. Однако общее состояние оставалось нарушенным, температура по вечерам поднималась до 37,8-38,0⁰С. Иммунограмма, полученная в это время (б), показала отсутствие положительных сдвигов показателей, причем число нулевых клеток еще более возросло, а ИН упал еще ниже. Таким образом, клиническое течение заболевания вкупе с отсутствием положительной динамики заставили задуматься о наличии у пациента острого одонтогенного остеомиелита нижней челюсти. Сделан разрез по альвеолярному отростку с язычной стороны по кости, перфорационные отверстия кости соответственно 7-6-5] с вестибулярной стороны. Получен из кости гной. Назначена следующая терапия: внутривенно капельное введение раствора глюкозы, гемодеза, реополиглюкина; внутримышечные инъекции линкомицина, внутрь аскорбиновая кислота, поливитамины.

Пример 124	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Мужчина 24 лет																
а	4,4	0	2	1	60	9	28	50	20	30	26	24	24	27	1,6	30
б	3,7	0	2	1	60	10	27	54	6	40	30	24	24	16	1,3	30
в	4,1	0	3	1	51	9	36	69	21	10	45	24	20	18	1,3	18

Через 3 дня появился инфильтрат с язычной стороны нижней челюсти соответственно 7-6-5]. Сделан разрез, получен гной. В результате лечения общее состояние улучшилось, боли стихли. Гноетечение из лунки 6] уменьшилось. Через 10 дней на фоне улучшения клинической картины в иммунограмме (в) отмечена нормализация или положительная тенденция изменения большинства показателей. Однако ИН остался на низком уровне, что указывало на хронизацию процесса. Действительно, на рентгенограмме, сделанной через 5 дней, отмечены очаги резорбции кости в центре тела нижней челюсти справа. В динамике заболевания отмечалась картина **хронического остеомиелита**. Проведена секвестрэктомия. Послеоперационный период протекал гладко. Полная нормализация иммунограммы отмечена через 2,5 месяца.

Пример 125. Больная Н., 24 лет, обратилась в клинику с болями в области нижней челюсти слева, общим недомоганием, ознобами, головной болью. Больна с августа 1988, когда после обострения хронического периодонтита 7] и его удаления развился острый, а затем подострая стадия остеомиелита нижней челюсти. Проводились хирургические вмешательства, лечение антибиотиками и сульфаниламидными препаратами, сочетающееся со стимулирующей и общеукрепляющей терапией, удален 5]. В течении хронического процесса наблюдались неоднократные обострения. В иммунограмме (а) в период очередного обострения (29.12.88) обнаружено резкое снижение уровня Т-лимфоцитов и повышенное количество нулевых клеток, сниженное количество Т-супрессоров и повышенная СОЭ. Низкое значение ИН при обострении хронического процесса указывало на несильное обострение, а низкая фагоцитарная активность нейтрофилов при высокой адгезивной - на интоксикацию организма. Проведена секвестрэктомия в области 6-7]. В послеоперационном периоде назначена антибиотикотерапия, витаминотерапия. Через месяц после начала лечения повторная иммунограмма выявила нормализацию большинства показателей. Отмечена положительная динамика ИН, хотя он и не дошел до нормы.

Пример 125	Л	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Женщина 28 лет																
а	6,5	1	2	1	52	7	37	<u>31</u>	5	<u>64</u>	42	<u>0</u>	43	15	<u>0,9</u>	18
б	6,9	0	1	2	54	4	39	<u>62</u>	26	<u>12</u>	40	<u>22</u>	24	29	<u>1,5</u>	2,8

Клинически: больная жалоб не предъявляла. Рентгенологически: явления остеопореза отсутствовали; кость в области альвеол удаленных 6-7] в стадии регенерации. В иммунограмме, сделанной через месяц, ИН возрос до 2,8 на фоне нормальных значений остальных показателей иммунограммы. В дальнейшем пациентка отмечала полное выздоровление.

12.4. Абсцессы, флегмоны, лимфадениты

Среди осложнений одонтогенной инфекции часто встречаются гнойные воспалительные заболевания в околичелюстных мягких тканях - абсцессы, флегмоны, лимфадениты. Развитие абсцесса в околичелюстной клетчатке лица и шеи зачастую не сопровождается изменением традиционных показателей иммунограммы (таких как лейкоцитоз и формула крови), в то время как показатели субпопуляционного состава лимфоцитов и нагрузочных тестов чутко реагируют на динамику воспалительного процесса. Особенно характерно это для вяло и медленно текущих абсцессов, число которых в последние годы увеличилось.

Пример 126. Больная А., 24 лет, поступила в клинику с **одонтогенным абсцессом щечной области**. Заболевание отличалось вялым течением и медленным регрессом воспалительных явлений. В иммунограмме (а) отмечены лишь слабые сдвиги некоторых показателей: повышение количества лимфоцитов, снижение числа Т-клеток, повышение СОЭ.

Пример 126		Л	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Женщина 24 лет	а	4,2	0	1	1	45	11	42	59	20	21	51	8	30	22	1,4	18
	б	6,7	0	2	1	48	5	44	57	4	39	60	0	34	26	1,8	10
	в	6,0	0	2	0	59	7	32	68	12	20	57	11	25	42	2,8	6

Исключение составляет ИН, который значительно снижен. Через 3 недели в перед завершения воспалительных явлений иммунограмма (б) в основном повторяла предыдущую, хотя о снизилась СОЭ и повысился ИН, что свидетельствует о завершении процесса с явной тенденцией к выздоровлению. При повторном обследовании через 2 месяца после выписки из стационара у пациентки отмечалось улучшение общего состояния, воспалительных явлений не наблюдалось. Иммунограмма (в) при этом полностью нормализовалась, а высокое значение ИН указывало на полное выздоровление.

Одонтогенные флегмоны имеют разнообразное течение. В связи с этим принято различать флегмоны, характеризующиеся нормергической, гиперергической и гиперергической воспалительной реакцией. Следует отметить своеобразие течение флегмон у больных пожилого и старческого возраста, а также при наличии общих заболеваний - диабета, сердечно-сосудистой недостаточности, заболеваний крови и других. Флегмоны, характеризующиеся гиперергическим течением, а также у пациентов с недостаточностью функционирования иммунной системы могут осложняться внутричерепными гнойными очагами, медиастенитом, флебитом вен лица и головы, создавать значительную интоксикацию, приводя к нарушениям систем жизнеобеспечения и развитию сепсиса. При флегмонах изменения в иммунограмме обычно ярко выражены, что позволяет использовать ее для контроля течения и эффективности лечения заболевания, а также прогнозирования возникновения осложнений.

Пример 127. Больная А., 22 лет, поступила в клинику с жалобами на боль и припухлость в поднижнечелюстной области слева. Неделю назад у нее в поликлинике по месту жительства был удален Г8, через 3 дня появилась припухлость в поднижнечелюстной области, которая стала увеличиваться в размерах. При повторном обращении в поликлинику была направлена на стационарное лечение. Общее состояние удовлетворительное, температура тела 38⁰ С. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Местно: конфигурация лица нарушена за счет инфильтрата в поднижнечелюстной области, коллатерального отека мягких тканей в нижнем отделе щечной области. Кожные покровы слегка гиперемированы. При пальпации инфильтрат плотный, болезненный. Открытие рта ограничено. Слизистая оболочки преддверия и полости рта не изменены. Лунка Г8 заполнена густком.

Диагноз: **одонтогенная флегмона левой поднижнечелюстной области**, Проведена операция первичной хирургической обработки гнойной раны: вскрытие флегмоны, из раны выделилось 8 мл гнойного экссудата; рана дренирована перфорированными резиновыми трубками; повязка.

Консервативная терапия: пенициллин, сульфадиметоксин, супрастин. На следующий день состояние пациентки удовлетворительное. Из раны свободного гноя нет. Температура 37.2⁰ С. Иммунограмма (а) выявила интенсивные изменения, характерные для острого воспалительного процесса: лейкоцитоз, эозинопению, лимфопению, сдвиг ядер нейтрофилов влево, снижение количества Т- лимфоцитов и преобладание Т-хелперов, повышение числа нулевых клеток, снижение ИН, что свидетельствует об адекватной реакции иммунной системы на чужеродное.

Пример 127		Л	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Женщина 22 лет	а	11,5	0	0	9	70	9	12	42	10	48	40	2	21	28	1,4

б	8,2	0	2	4	67	11	18	<u>56</u>	18	26	38	18	24	42	<u>1,6</u>
в	6,8	0	3	3	61	10	23	68	15	17	45	23	18	35	2,0

Через 2 дня общее состояние пациентки удовлетворительное, пература тела 36,4⁰ С. Сон, аппетит хороший. Отек тканей уменьшился. Из раны незначительное серозное выделяемое. В иммунограмме (б) налицо положительные сдвиги: снизился уровень лейкоцитов, появились эозинофилы ("заря выздоровления"), исчез сдвиг влево, повысился уровень лимфоцитов, Т-лимфо-цитов и фагоцитарная активность нейтрофилов, снизилось количество нулевых клеток, увеличился ИН. Повышение количества Т-супрессоров и уровня моноцитов указывают на окончание процесса - фазу репарации. Послеоперационный период протекал гладко. Иммунограмма (в) полученная еще через 10 дней, показала полную нормализацию всех показателей, включая ИН. Пациентка выписана из стационара.

Пример 128. Больной С., 41 года, поступил в клинику 18.04.89. с жалобами на боли и припухлость околоушно-жевательной области слева. Болен 10 дней. когда на фоне обострения пародонтита в области 87] появилась припухлость в околоушно-жевательной области, ограничилось открывание рта. Проводил лечение сульфаниламидными препаратами. Появились боли. увеличилась припухлость. Общее состояние удовлетворительное, температура тела 36,4⁰ С.

Пример 128	Л	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Мужчина 41 года															
18.04	8,8	0	<u>1</u>	<u>8</u>	49	12	30	55	3	<u>42</u>	24	31	13	30	<u>0,9</u>
21.04	7,7	0	<u>7</u>	<u>6</u>	55	14	18	67	11	<u>22</u>	44	23	20	<u>15</u>	<u>1,2</u>
26.04	6,6	0	3	2	59	8	28	64	4	<u>32</u>	57	7	11	40	<u>1,9</u>
28.04	5,4	0	3	5	55	11	25	68	3	<u>29</u>	64	4	14	39	<u>1,8</u>
3.05	7,9	0	2	4	54	6	34	74	8	18	52	22	30	24	2,2

В этот же день пациенту проведена операция первичной хирургической обработки гнойной раны, под жевательной мышцей получено значительное количество гноя. Назначены: антибиотики, сульфаниламиды, димедрол, комплекс витаминов. Местно: перевязки с промыванием раны хлоргексидином. Вскрытие гнойного очага дало медленную динамику регресса воспаления в течение двух недель. За этот период температура тела менялась от 37,5 до 36,6⁰С, отмечено улучшение общего самочувствия и местной клинической картины. Этому соответствовала положительная динамика показателей иммунограммы. Полное выздоровление наступило лишь к третьей неделе заболевания, что подтвердила и нормализация всех показателей иммунограммы, полученной 3.05.89.

Пример 129 Больной В. 50 лет поступил на стационарное лечение в клинику с жалобами на слабость, затрудненное дыхание, глотание, на боли и припухлость в подподбородочной и поднижнечелюстной области справа. 6 дней назад ему в поликлинике был удален [12, на следующий день появилась припухлость в подподбородочной области и гиперемия кожи, которая с течением времени увеличивалась. При обследовании в клинике общее состояние средней тяжести, температура тела 37,4⁰С. Со стороны внутренних органов и систем патологии не выявлено. Местно: нарушение конфигурации лица за счет припухлости в подподбородочной и поднижнечелюстной области справа, кожные покровы резко гиперемированы, в складку не собираются, при пальпации определяется болезненный инфильтрат, в центре инфильтрата - симптом флюктуации. Пальпация в области передней поверхности правой грудинно-ключично-сосцевидной мышцы болезненна, определяется небольшая пастозность. Рот открывает свободно. Слизистая оболочка преддверия и полости рта в цвете не изменена. Лунки [12 заполнены густком. Диагноз: **гнойно-некротическая флегмона передне-боковой поверхности шеи** справа, поднижнечелюстной, щечной областей справа, подподбородочной области.

Лечение: из-за отека подсвязочного пространства наложена верхняя трахеостома и проведена операция - первичная хирургическая обработка, удалена некротизированная

подкожная клетчатка передней и боковой поверхности шеи. Рана дренирована перфорированными резиновыми трубками, оставлены иммобилизованные ферменты. Повязка. Назначено: гентамицин, трихопол, аскорбиновая кислота. Для снижения явлений интоксикации внутривенно введено: раствор глюкозы и аскорбиновой кислоты; раствор эуфиллина; реополиглюкин и хлористый кальций; гемодез.

На следующий день состояние больного без изменений. Температура утром 37,5⁰С, вечером - 37,8⁰С. В иммунограмме (а) изменения, характерные для активного воспалительного процесса: выраженные лейкоцитоз, эозинопения и лимфопения, существенный сдвиг ядер нейтрофилов влево, хотя ИН снижен незначительно. Последнее, а также отсутствие снижения при такой клинической картине уровня Т-лимфоцитов заставили предположить неблагоприятное течение процесса. Сниженная фагоцитарная активность нейтрофилов при нормальной адгезивной активности указывает на интоксикацию организма. Больному проведена обработка раны. С дезинтоксикационной целью внутривенно введено 2 литра жидкостей.

Пример 129	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Мужчина 50 лет															
а	13,2	0	0	14	62	13	11	76	9	15	64	12	24	10	1,8
б	10,5	0	0	10	60	12	18	50	18	32	61	0	28	32	1,7
в	4,6	0	3	1	53	63	78	62	9	-15	62	24	42	51	2,0
г	3,9	0	2	3	44	12	39	86	12	2	60	26	32	32	2,7

В последующие 2 дня состояние больного продолжает оставаться тяжелым. Температура 37,3-37,6⁰С. Со стороны раны участки некроза сохраняются, проведена обработка. Иммунограмма (б) через день после операции показала отсутствие положительной динамики: сохраняются лейкоцитоз, эозинопения и сдвиг ядер нейтрофилов влево; снизилось количество

Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, повысилось число нулевых клеток, снизился ИН. Повышение фагоцитарной активности нейтрофилов указывает на снижение интоксикации.

На следующий день состояние больного тяжелое. В надключичной области справа гиперемия кожи, при пальпации определяется крепитация. Произведен разрез кожи в надключичной области справа, получено большое количество ихорозной жидкости с резким зловонным запахом. Проведена обработка раны. Асептическая повязка. Пациент переведен в реанимационное отделение для проведения интенсивной терапии.

Через 6 дней на фоне улучшения клинического состояния пациента в иммунограмме (в) отмечались положительные сдвиги: появились эозинофилы, снизилось содержание лейкоцитов, исчез сдвиг влево, возросло общее количество лимфоцитов, Т-лимфоцитов, В-клеток,

Т-супрессоров, повысился ИН. Все это указывает на благоприятное течение заболевания. Пациент переведен в хирургическое отделение. Еще через 20 дней нормализации клинического состояния пациента соответствовала и нормализация показателей иммунограммы (г). Высокий ИН указывал на полное выздоровление.

Пример 130. Больная Д., 33 лет, обратилась с жалобами на болезненную припухлость в подчелюстной области слева, возникшую в результате простуды, слабость, недомогание, субфебрилитет в вечернее время. Больна около недели, однако к врачам не обращалась, лечилась самостоятельно. При осмотре отмечен участок флюктуации в области подчелюстного лимфоузла. Диагноз - **абсцедирующий лимфаденит**. Произведено хирургическое вскрытие гнойного очага, дренирование, местное лечение раны. Назначена общая противовоспалительная терапия, витамины. В иммунограмме, полученной на следующий день после операции, отмечено повышение количества лимфоцитов, снижение уровня Т-лимфоцитов и увеличение числа нулевых клеток, снижение количества Т-супрессоров, резкое снижение ИН, что соответствует активно идущему воспалительному процессу.

В течение недели отмечалось стихание воспалительного процесса. 11 мая состояние больной нормализовалось, чему соответствовала нормализация и большинства показателей иммунограммы. Однако сниженный ИН указывал на неполное выздоровление либо на хронизацию процесса. 23 мая больная вновь обратилась к врачу по поводу рецидива заболевания. Из-

менения в иммунограмме соответствовали начальной стадии развития воспалительного процесса (эозинопения, минимальное количество Т-супрессоров, снижение количества Т- и повышение числа нулевых клеток). Низкая фагоцитарная активность нейтрофилов при высокой адгезивной свидетельствует об интоксикации организма. Снижение ИН указывает на хорошую реакцию иммунной системы в отношении чужеродного.

Пример 130	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
Женщина 33 лет															
4.05	5,1	0	<u>1</u>	2	37	5	<u>55</u>	<u>48</u>	14	<u>38</u>	47	1	38	26	<u>0,8</u>
11.05	4,5	0	2	2	67	5	24	67	11	22	42	25	25	31	<u>1,4</u>
23.05	3,0	0	0	2	51	8	39	<u>50</u>	16	<u>34</u>	53	-1	45	6	<u>1,0</u>

Пример 131. Больной В, 45 лет, обратился для обследования по поводу множественной лимфоаденопатии неясной этиологии. Считает себя больным в течение 7 месяцев. Подчелюстные лимфоузлы увеличены симметрично до размеров грецкого ореха, плотной эластической консистенции, почти безболезненны, спаяны с подлежащей клетчаткой. В анамнезе - частые ангины (2-3 раза в год), хронический бронхит. Поставлен вопрос о дифференциальном диагнозе между **воспалительным процессом в лимфоузлах и неопластическим процессом**. Анализ иммунограммы заставил предположить последнее (повышенное количество нулевых клеток и Т-супрессоров, высокий ИН при наличии хронического процесса в ремиссии, высокая СОЭ). Диагноз подтвержден гистологически.

Пример 131	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Мужчина 45 лет	5,1	1	2	2	49	11	35	63	3	<u>34</u>	30	<u>33</u>	30	37	2,2	<u>21</u>

12.5. Актиномикоз

Среди воспалительных процессов челюстно-лицевой области актиномикоз составляет 6-8%. Это специфическое воспалительное заболевание отличается зачастую вялым, длительным характером течения, что обуславливает определенные особенности динамики иммунограммы.

Пример 132. Больной Э., 31 года. Диагноз - **актиномикоз челюстно-лицевой области, подкожная форма**. Болен в течение 1 года. Обратился в поликлинику с обострением заболевания: жалобы на наличие болезненной припухлости в поднижнечелюстной области справа. В иммунограмме (а) обнаружен лейкоцитоз, пониженное количество Т-супрессоров. ИН снижен, что свидетельствует о слабом обострении. На следующий день проведено хирургическое вмешательство со вскрытием актиномикотического очага. Проведено местное лечение раны (анти-септическая обработка с введением 5%-ной настойки йода), назначена иммуномодулирующая терапия (леваamisол 6x150 мг по 1 таблетке в день в течении 3^х дней). В течение 3 недель рана эпителизировалась, состояние удовлетворительное. Показатели иммунограммы (б) соответствуют спокойной работе иммунной системы, сниженный ИН указывает на наличие идущего хронического процесса. Через 1,5 месяца пациент обратился по поводу нового актиномикотического очага. В иммунограмме (в) - лейкоцитоз, снижение уровня Т-лимфоцитов и повышение количества нулевых клеток, повышение количества Т-супрессоров, резко пониженный ИН. Снижение фагоцитарной и адгезивной активности нейтрофилов указывает на интоксикацию организма. Проведено вскрытие очага, местное лечение раны. Проведено консервативное лечение. Через месяц состояние нормализовалось, чему соответствовала и относительная нормализация показателей иммунограммы (г). Низкий ИН свидетельствует о продолжающемся хроническом процессе.

Пример 132	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
а	<u>10,9</u>	0	3	0	59	4	34	68	7	25	81	<u>0</u>	27	<u>12</u>	<u>1,6</u>	3
б	8,6	1	2	1	63	3	27	69	9	22	26	<u>43</u>	50	16	<u>1,4</u>	2
в	<u>15,7</u>	0	5	2	54	7	32	<u>54</u>	2	<u>44</u>	32	22	<u>5</u>	<u>7</u>	<u>0,4</u>	2
г	7,6	0	2	2	31	7	<u>58</u>	66	6	28	24	<u>42</u>	49	28	<u>0,8</u>	2

Пример 133. Больной С., 53 лет, обратился с жалобами на наличие множественных свищевых ходов в подподбородочной области справа. До этого в течение 4 месяцев лечился по месту жительства по поводу хронического остеомиелита нижней челюсти. При осмотре выявлен воспалительный инфильтрат в подподбородочной области с участком флюктуации. Диагноз: **актиномикоз**. Иммунограмма (а) характерна для текущего острого процесса: имеет место лейкоцитоз, эозинопения, снижено количество Т-лимфоцитов, повышено число нулевых клеток, резко снижен ИН. Произведено хирургическое вмешательство. Назначена противовоспалительная терапия и специфическое лечение - курс актинолизата 20 инъекций (2 в неделю).

Пример 133	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
а	<u>12,5</u>	1	<u>0</u>	3	66	7	23	<u>56</u>	5	<u>39</u>	45	11	69	30	<u>0,8</u>	4
б	7,9	1	1	1	38	5	<u>54</u>	61	4	<u>35</u>	28	<u>33</u>	25	<u>15</u>	<u>1,4</u>	<u>21</u>
в	5,2	0	1	2	48	8	41	63	6	31	45	18	18	53	3,5	6

Спустя 64 дня общее состояние пациента удовлетворительное, жалоб нет. Из двух свищевых ходов - скудное гнойное отделяемое, незначительная инфильтрация по переходной складке в области фронтальных зубов. Контрольная иммунограмма (б) выявила нормализацию одних показателей, положительную динамику других. Рекомендовано общеукрепляющее санаторно-курортное лечение. Через месяц, после пребывания в санатории в Крыму, клинически диагностирована полная ремиссия процесса: свищи закрылись, эпителизировались, инфильтрация по переходной складке исчезла. Этому соответствовала полная нормализация всех показателей иммунограммы. Особенно следует отметить высокое значение ИН, которое соответствует значению показателя у здоровых людей.

Пример 134. Больной К., 52 лет. Диагноз - **актиномикоз, подкожно-межмышечная форма**. Болен в течение 3 лет. Обратился по поводу очередного обострения процесса, сопровождающегося ограниченным открыванием рта и наличием инфильтрата по краю жевательной мышцы права. В иммунограмме (а) - эозинопения, снижение количества Т-супрессоров, слабое снижение ИН. Остальные показатели в норме, что соответствует вялому течению воспалительного процесса. В связи с этим назначена физиотерапия (парафинолечение). Через неделю состояние объективно ухудшилось: инфильтрат увеличился без четкой границы, с зоной флюктуации в центре. В иммунограмме (б) также отрицательная динамика показателей: снизилось количество Т-лимфоцитов, повысился уровень нулевых клеток, снизился ИН.

Пример 134	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Мужчина 52 лет																
а	7,9	0	<u>0</u>	1	58	3	38	79	25	4	<u>84</u>	<u>-5</u>	20	33	1,9	10
б	8,3	0	1	1	51	7	40	<u>58</u>	18	24	<u>54</u>	4	22	41	<u>0,8</u>	12
в	7,8	0	7	0	51	3	39	<u>63</u>	10	27	52	1	10	34	<u>1,6</u>	5

Больной госпитализирован. В условиях стационара проведено вскрытие гнойного очага с выскабливанием грануляций и ревизией очага. Назначено местное и общее

лечение. После-операционный период протекал гладко. Выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. Показатели иммунограммы (в) нормализовались, однако сниженный ИН свидетельствует о наличии хронического процесса.

13.0. Глава 13.

ИММУНОГРАММА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СИСТЕМЫ КРОВИ

Исследование показателей иммунограммы при опухолевых заболеваниях системы крови имеет ряд особенностей, требующих специального анализа. При лейкозах изменение иммунограммы часто связано с наличием в ее составе перерожденных клеток. В частности, при острых лейкозах большой процент, а иногда подавляющее большинство клеток представлено низкодифференцированными формами (бластами), принадлежность которых к лимфоцитарному, моноцитарному или гранулоцитарному росту можно определить только цитохимическими методами. Большое значение при лейкозах приобретают не только относительные, но и абсолютные показатели, так как количество лейкоцитов может быть самым разнообразным - от низких (ниже $1 \times 10^9 / л$) до очень высоких (свыше $100 \times 10^9 / л$). В таких случаях количество функционирующих клеток иммунной защиты (зрелые гранулоциты, моноциты, лимфоциты) необходимо определять по абсолютным значениям. Конечно, при этом следует учитывать определенное влияние лейкозного клона на функцию клеток нормальных субпопуляций. Анализ иммунограммы всегда необходимо проводить вместе с анализом клинических показателей у каждого конкретного больного. В период атаки или рецидива острого лейкоза в иммунограмме основное значение имеют количественные показатели опухолевых (бластных) клеток, что и учитывается при проведении интенсивной полихимиотерапии в качестве параметра эффективности противоопухолевого лечения. При достижении клинико-гематологической (костномозговой) ремиссии большое значение приобретает изучение относительных и абсолютных показателей нормальных субпопуляций, так как они являются дополнительным критерием глубины ремиссии и отражением течения репаративных процессов.

Пример 135. Больная 42 лет с **острым миелобластным лейкозом** (15-й месяц заболевания), 1-й рецидив. Лимфатические узлы, печень, селезенка не увеличены. Недостаточность функционирования иммунной системы, обусловленная основным заболеванием, клинически проявляется в частых пневмониях, септикопиемии, болезненном дерматите.

Пример 135	L	*Бл	**Ми	П	С	Э	Б	М	Л	Т	В	О	Фз
Женщина 42 года	6,2	1	3	8	58	3	0	3	24	65	4	31	12

Здесь и далее: *Бл - бласты; **Ми - миелоциты

В иммунограмме отмечено присутствие бластов, имеется выраженный сдвиг ядер нейтрофилов влево. При нормальном содержании в крови зрелых нейтрофилов снижена их фагоцитарная активность, снижен уровень В-клеток, повышен - нулевых лимфоцитов, что соответствует клинической картине. Больной показано содержание в стерильных условиях, комплексная терапия антибактериальными, противовирусными и антигрибковыми средствами на фоне цитотоксической терапии.

Особые трудности для интерпретации показателей иммунограммы представляют хронические лейкозы, что связано с морфологической близостью, а иногда полной неразличимостью опухолевых и нормальных клеток. При хроническом миелолейкозе чаще всего происходит полное подавление нормального гемопоэза опухолевым клоном, содержащим (реже - не содержащим) филадельфийскую хромосому. Все клеточные элементы, даже сегментоядерные нейтрофилы и большинство лимфоцитов являются

потомками мутировавшей стволовой клетки. Остается только небольшая часть долгоживущих Т-лимфоцитов, которая не имеет отношения к опухолевому клону. Морфологически неотличимые от нормальных, лейкозные клетки сохраняют полностью или частично свои функциональные свойства. Поэтому исследование иммунограммы при хроническом миелолейкозе желательнее сопровождать функциональными тестами - например, определять способность сегментоядерных нейтрофилов к фагоцитозу, его интенсивность. Показаниями для исследования нагрузочных тестов являются клинические проявления иммунологической несостоятельности, которые особенно часто определяются в терминальной фазе болезни.

Пример 136. Больной 70 лет. **Хронический миелолейкоз** в течение года. Лечение миелосаном было при содержании лейкоцитов $88,0 \times 10^9/\text{л}$ и типичной картине крови, костного мозга. Иммунограмма получена после трехнедельного перерыва в приеме поддерживающих доз миелосана. Отмечается характерный для хронического миелолейкоза сдвиг в лейкоцитарной формуле до миелоцитов. Соотношение лимфоцитов разных субпопуляций нормальное, однако абсолютное содержание, особенно Т-лимфоцитов, снижено. В целом иммунограмма соответствует наблюдаемому опухолевому процессу. Клинические проявления иммуно-логической недостаточности выражены незначительно, что также подтверждается иммунограммой.

Пример 136	L	Ми	Мм*	П	С	Э	Б	М	Л	Т	В	О	Фз
Мужчина 70 лет													
%		5	2	3	79	1	2	2	6	76	13	11	18
$10^9/\text{л}$	6,0	0,3	0,12	0,18	4,7	0,06	0,12	0,12	0,36	0,27	0,05	0,04	-

Мм* - метамиелоциты

Пример 137. Больная 61 года. **Хронический миелолейкоз** наблюдался в течение 10 лет, в последние 2 года - терминальная стадия: больших размеров селезенка, гепатомегалия, анемия, бластоз до 10% и базофилия до 43% при лейкоцитозе до $80,0 \times 10^9/\text{л}$. В эти два года клинически выраженная иммунологическая недостаточность: 2 раза герпес, несколько раз инфекции верхних дыхательных путей, вирусный гепатит В, дифтерия зева и носа с двумя рецидивами, потребовавшими госпитализации в инфекционное отделение, острый бронхит, 2 раза пневмония. В иммунограмме, полученной между курсами полихимиотерапии, кроме выраженного сдвига в формуле крови, типичного для терминальной стадии этого заболевания, отмечается резкое снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, снижено относительное количество Т-лимфоцитов, повышено число нулевых клеток. Больная нуждается в ограничении контакта с любой инфекцией и лечении антибактериальными средствами широкого спектра.

Пример 137	L	МБ*	Ми	Мм	П	С	Б	М	Л	Т	В	О	Фз
Женщина 61 года													
%		2	25	6	16	4	34	1	11	48	10	42	
$10^9/\text{л}$	26,0	0,52	6,5	1,6	4,2	1,0	8,8	0,26	2,9	1,4	0,28	1,2	

*МБ - миелобласты

Особенно разнообразными и клинически значимыми являются изменения состава иммунограммы при хронических лимфопролиферативных заболеваниях - хроническом лимфолейкозе с его многообразными вариантами и формами, лимфомах в стадии генерализации, парапротеинемических гемобластозах, лимфогранулематозе. При лейкоэмических вариантах заболеваний лимфопролиферативной природы в составе иммунограммы присутствует большое количество опухолевых клеток, морфологически не отличимых от обычных лимфоцитов. При исследовании субпопуляций лимфоцитов соотношение оказывается обычно нарушенным. Типичным для хронического лимфолейкоза

считается увеличение абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов, что позволило отнести эту форму лимфопролиферации к В-клеточной.

Пример 138. Больной 77 лет. Лимфатические узлы, печень, селезенка не увеличены. В иммунограмме отмечено некоторое повышение содержания лимфоцитов - как относительное, так и абсолютное. Соотношение субпопуляций лимфоцитов нарушено: снижено количество Т-лимфоцитов, повышено число В-клеток. Резко повышено абсолютное содержание в крови В-лимфоцитов. Иммунограмма соответствует **хроническому лимфолейкозу**, что подтверждается наличием лимфоцитоза в костном мозге (47%) и длительным (12 лет) лимфоцитозом в периферической крови. При обнаружении подобной иммунограммы больного следует направить к гематологу для проведения морфологических исследований и уточнения диагноза.

Пример	L	П	С	Э	Б	М	Л	Т	В	О		
138												
Мужчина 77 лет												
%				2	45	2	2	4	43	34	48	28
$10^9/\text{л}$	8,1	0,16	3,65	0,16	0,16	0,32	3,48	1,12	1,58	0,65		

Пример 139. Мужчина 43 лет, болен **хроническим лимфолейкозом** в течение 4 лет. Заболевание протекает с увеличением лимфатических узлов и селезенки, повышением содержания лейкоцитов до $96,0 \times 10^9/\text{л}$. По относительным показателям иммунограммы определяется значительное уменьшение количества нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и особенно Т-лимфоцитов при резком возрастании пропорции В-клеток. Анализ абсолютного содержания различных форм клеток позволяет убедиться в отсутствии истинного снижения содержания нейтрофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов. Однако четко определяется пролиферация В-лимфоцитов и нулевых клеток,

Пример	L	П	С	Э	Б	М	Л	Т	В	О		
139												
Мужчина 77 лет												
%				2	45	2	2	4	43	34	48	28
$10^9/\text{л}$	8,1	0,16	3,65	0,16	0,16	0,32	3,48	1,12	1,58	0,65		

содержание которых в десятки раз превышает физиологическую норму и свидетельствует о принадлежности данного случая к В-клеточной пролиферации. По-видимому, относительная сохранность большинства популяций и субпопуляций ИКК, а возможно, и инертность пролиферирующих клеток способствуют компенсации дефекта иммунной системы, обусловленного основным заболеванием, что клинически проявляется в незначительном увеличении склонности к инфекционно-воспалительным заболеваниям на этом этапе болезни. Определение направления пролиферации (в данном случае - В-клеточная) может иметь значение в выборе цитостатических препаратов для лечения: известно, что алкилирующие вещества (циклофос-фан, хлорбутин) сильнее действуют на В-лимфоциты, чем на Т-клетки.

Реже встречается нопластическая лимфопролиферация с преобладанием Т-лимфоцитов.

Пример 140. Больной 54 лет, наблюдается по поводу **хронического лимфолейкоза** в течение 1,5 лет. Заболевание характеризуется отсутствием увеличения лимфатических узлов и селезенки при лимфоцитозе в периферической крови (до 84%) и костном мозге (87,5%). В период исследования эритроциты $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 98 г/л,

тромбоциты $30,0 \times 10^9$ /л. В иммунограмме пациента при относительном снижении уровня нейтрофилов абсолютного их уменьшения не наблюдается. Почти все клетки несут E-рецептор, определяющий их принадлежность к Т-клеточной субпопуляции и позволяющий констатировать Т-клеточный хронический лимфолейкоз. При такой ситуации должны бы были отсутствовать В-клетки, но, как оказалось, их количество не только не снижено, но в абсолютном выражении даже превышает норму. Следовательно, часть лимфоцитов несет маркеры обеих субпопуляций; нулевые лимфоциты отсутствуют. Последнее указывает на высокий уровень конечной дифференцировки лимфоцитов. Повидимому, наличие опухолевого клона с достаточно высоким уровнем дифференцировки оказывает заметное влияние на течение иммунологических реакций, при этом воздействие носит патологический характер. У данного больного это проявляется в цитопеническом синдроме (анемии и тромбоцитопении), развившемся в раннем периоде болезни, когда опухолевые признаки выражены незначительно (пролиферация в костном мозге при отсутствии увеличения лимфатических узлов, селезенки и печени). Подтвержденные иммунограммой данные о повышенной агрессивности процесса обуславливают необходимость назначения активной терапии иммунодепрессантами, а при ее недостаточной эффективности - переход к соответствующим схемам полихимиотерапии.

Как в В-клеточной, так и в Т-клеточной форме хронического лимфолейкоза обычно одновременно с увеличением содержания Т-и В-лимфоцитов значительно возрастает количество нулевых клеток, которые рассматриваются как недостаточно дифференцированные предшественники пролиферирующего клона (примеры 139, 141).

Пример 140		L	П	С	Э	М	Л	Т	В	О
Мужчина 54 лет	%		2	20	1	2	75	98	15	-13
	10^9 /л	13,4	0,27	2,7	0,13	0,27	10,0	9,85	1,5	

Пример 141. Больная 52 лет, страдает **хроническим лимфолейкозом** в течение 4 лет. Заболевание протекает без увеличения лимфатических узлов, печени и селезенки, но с увеличением содержания лимфоцитов в периферической крови до 34% и в костном мозге до 77%. В иммунограмме больной при сохранности гранулоцитарного ростка и моноцитов (в абсолютном их выражении) определяется относительное и абсолютное увеличение популяции лимфоцитов, в том числе В-клеток и нулевых клеток. Относительное содержание Т-лимфоцитов снижено, но их абсолютное количество в 10 раз превышает нормальное и позволяет считать пролиферирующими не только В- и нулевые лимфоциты, но и Т-клетки. Такой тип иммунограммы довольно часто наблюдается при хроническом лимфолейкозе, что создает трудности при определении, к какому типу пролиферации (В- или Т-) относится каждый конкретный случай. Выявление смешанных вариантов пролиферации привело к предположению об опухолевом поражении общего предшественника лимфопоэза.

Пример 141		L	П	С	Э	М	Л	Т	В	О
Женщина 52 лет	%		2	7	1	2	88	19	44	37
	10^9 /л	81,0	1,62	5,67	0,81	1,62	71,5	13,6	31,4	26,4

Имеются случаи, когда большинство лимфоцитов принадлежит нулевым клеткам (пример 142) или количество Т-, В- и нулевых лимфоцитов позволяет предполагать смешанный тип пролиферации (пример 141). К смешанным, или "гибридным" случаям лимфолипролиферации относятся такие лейкозные клоны, которые в иммунограмме представлены лимфоцитами, позволяющими отнести их сразу к двум (Т- и В-) субпопуляциям (пример 140).

Пример 142. **Хронический лимфолейкоз** наблюдается у больной 60 лет в течение 3-х лет, сопровождается незначительным увеличением лимфоузлов и резким увеличением селезенки и печени. Основными осложнениями процесса являлись аутоим-

мунная гемолитическая анемия, сопровождающаяся катастрофическими гемолитическими кризами, аутоиммунная тромбоцитопения, многочисленные пневмонии и другие воспалительные процессы. Больная лечилась цитостатическими препаратами, стероидами в больших дозах, антибиотиками. В представленной иммунограмме определяется нормальное абсолютное количество гранулоцитов, резкое преобладание лимфоцитов, подавляющее большинство из которых составляют нулевые клетки. При такой картине иммунограммы можно думать о низкой дифференцировке пролиферирующих клеток. Клинические данные свидетельствуют о глубокой иммунной недостаточности, а аутоиммунные цитолитические процессы указывают на активное патологическое влияние лейкозных клеток на течение иммунных реакций. Трудно исключить влияние на показатели иммунограммы цитостатической и стероидной терапии. Для окончательного суждения о типе лимфолейкоза требуется изучение иммунограммы в динамике процесса.

Особую важность при лимфопролиферативных заболеваниях приобретает исследование иммунограммы в динамике, поскольку не исключена возможность смены основного пролиферирующего клона.

Пример 143. Мужчина 67 лет наблюдался по поводу **хронического лимфолейкоза** в течение 7 лет. Первое исследование иммунограммы проведено на 4 году болезни, когда у больного отсутствовало увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки. Преимущественно Т-клеточная пролиферация в данном случае была подтверждена дополнительным исследованием - изучением функциональной активности Т-лимфоцитов в реакции бласттрансформации под влиянием ФГА, которая оказалась на высоком уровне - 81,2 лимфоцитов, трансформированных в бласты. В течение трех последующих лет наблюдения опухолевый процесс прогрессировал. У больного увеличались лимфатические узлы, резко увеличались размеры селезенки,

Пример 143	L	П	С	Э	М	Л	Т	В	О		
Мужчина 67 лет. Длительность болезни 4 года	% 10 ⁹ /л		2,5	24	0,5	3	70	49	-	-	
7 лет	% 10 ⁹ /л	27,7	0,67	6,48	0,13	0,81	18,9	9,26	-	-	
			2	9	0	1	88	9,3	61	29,7	
		80,0	1,6	7,2	0	0,8	70,4	5,47	42,9	20,9	

нарастал лейкоцитоз и абсолютный лимфоцитоз, увеличилось количество инфекционно-воспалительных процессов. Иммунограмма, полученная на седьмом году болезни, в сравнении с полученной три года назад, претерпела существенные изменения. Они касались не только усиливающегося лейкоцитоза и усугубившихся изменений в формуле крови, но и субпопуляционного состава лимфоцитов: наблюдалось значительное повышение относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов и нулевых клеток при резком снижении относительного и менее значительном снижении абсолютного числа Т-лимфоцитов. Таким образом, изменился качественный состав пролиферирующего клона, чего нельзя было бы заметить при исследовании одной лишь лейкоцитарной формулы. Недостаточность динамических исследований не позволяет определить, являются ли указанные изменения следствием прогрессии самого заболевания или влияния цитостатической терапии. На этот вопрос позволит ответить только постоянное наблюдение за изменениями в иммунограмме в течение длительного срока и на фоне лечения подобных больных.

Исследование иммунограммы при лейкозах не заменяет гистологические и цитологические исследования, но значительно расширяет информацию и создает новые возможности для динамического наблюдения в период лечения. Конечно, при оценке иммунограммы недостаточно ограничиваться анализом субпопуляционного состава лимфоцитов: необходимо учитывать данные о других популяциях, включенных в иммунограмму (сдвиг влево, свидетельствующий о воспалительном процессе, наличие эозинофилии, часто сопровождающей аллергические процессы и др.), определять показатели функциональных тестов (фагоцитоз), нагрузочных тестов; иногда целесообразно определять содержание в крови иммуноглобулинов.

Большое значение приобретает определение иммунограммы в процессе лечения лейкопролиферативных заболеваний для оценки его эффективности.

Пример 144. Больная 70 лет наблюдалась по поводу **хронического лимфолейкоза** в течение 4 лет. Заболевание протекало с умеренным увеличением лимфатических узлов, печени, селезенки. Осложнением явилось появление плотной багровой инфильтрации кожи груди с наличием большого количества лимфоцитов, лихорадки. Инфильтрат занимал большую площадь - всю правую половину грудной клетки и правое плечо, сопровождался сильным кожным зудом, не реагировал на лечение линкомицином, тетрациклином, цитостатиками, но полностью исчезал при назначении достаточных доз эритромицина, бисептола. При отмене препаратов инфильтрация возобновлялась и быстро присоединялась лихорадка. Это привело к необходимости почти постоянного лечения эритромицином в течение 7 месяцев. После назначения левамизола по 150 мг 3 раза в неделю в течение 3 недель (повторение курса через месяц, всего 3 курса) инфильтрации на фоне лечения не наблюдалось, назначения эритромицина не требовалось. При полном прекращении лечения через 4 месяца инфильтрация вновь появилась. Был поставлен нагрузочный тест Е-РО с левамизолом, выявлена стимуляция Е-РОЛ на 20% под влиянием малых доз препарата. Последующее лечение в течение 7 месяцев только левамизолом по 50 мг в неделю без применения антибактериальных средств привело к компенсации процесса. Этому соответствовали такие показатели иммунограммы:

Пример 144	L	П	С	Э	М	Л	Т	В	О
Женщина 70 лет									
%		2	2	1	1	94	28	49	23
$10^9/л$	46,0	0,92	0,92	0,46	0,46	43,2	12,1	21,2	9,95

Пример 145. Больной 54 лет. Диагноз: **острый недифференцируемый лейкоз**. Срок полной клинико-гематологической ремиссии 2 года 11 месяцев. Иммунограмма определялась на фоне лечения 6-меркаптопурином, циклофосфаном, метотрексатом. Данные ее соответствуют нормальным значениям показателей. Индекс нагрузки снижен, что свидетельствует о повышении напряженности иммунной системы, а это в ситуации длящегося процесса - благоприятный признак. Действительно, проведение лечения по этой же схеме в последующие 2 года до его полной отмены не привело к развитию клинически определяемой иммунной недостаточности.

Пример 145	L	П	С	Э	Б	М	Л	Т	В	О	ИН
Мужчина 54 лет	3,9	3	58	1	1	4	30	69	17	14	1,15

Пример 146. Пациент 67 лет. **Хронический лимфолейкоз**, наблюдавшийся в течение 12 лет и протекающий с преимущественным увеличением селезенки и умеренным увеличением лимфатических узлов, невысоким (до $12 \times 10^9/л$) лейкоцитозом и абсолютным лимфоцитозом, осложнился развитием аутоиммунной тромбоцитопении (содержание тромбоцитов до $23 \times 10^9/л$) и умеренной анемией. В связи с противопоказаниями к стероидной терапии произведена спленэктомия. Получен положительный результат - повысилось до нормальных показателей содержание тромбоцитов и гемоглобина. В последующие 5 лет наблюдения выраженных цитолитических проявлений не наблюдалось. Отмечался прогрессирующий рост всех групп лимфатических узлов, особенно выраженный через 3 года после спленэктомии и потребовавший назначения цитостатической полихимиотерапии (М-2 программа). В период выраженного прогрессирования лимфапролиферации участились воспалительные процессы, которые удавалось купировать адекватными дозами антибиотиков широкого спектра. Характерной особенностью иммунограммы, полученной через 2 месяца после спленэктомии, является преобладание нулевых клеток при менее выраженной пролиферации Т- и В-лимфоцитов. Фагоцитарная активность нейтрофилов в пределах нормы.

Пример	L	П	С	Э	М	Л	Т	В	О	Фз
--------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

146													
Мужчина 67 лет													
%		1	14	1	2	82	18	14	68	41			
10 ⁹ /л	36,0	0,36	5,0	0,36	0,72	29,5	5,3	4,1	20,1	-			

Пример 147. Больная 57 лет. Диагноз **миелофиброз** установлен на основании увеличения печени, селезенки, сдвига миелоцитов при нормальном содержании лейкоцитов и наличия фиброза в костном мозге. На 4 году заболевания развилась выраженная анемия с высоким ретикулоцитозом (57%), эритрокарицитозом (15 на 100 лейкоцитов) при выраженном увеличении селезенки. В течение 4 лет проводилась постоянная терапия преднизолоном и иммунодепрессантами. Через 4 года (на 9 году болезни) в связи с нарастанием цитолитических явлений произведена спленэктомия. В течение 3 лет после спленэктомии продолжена терапия стероидами и иммунодепрессантами в связи с анемией и сохраняющимся и даже еще более увеличенным эритрокарицитозом, доходившим до 177 на 100 элементов белого ряда. Лечение привело к постепенной нормализации показателей периферической крови; стероиды и иммунодепрессанты были отменены. В последующие 4 года наблюдения больная не лечилась. Увеличения количества инфекционно-воспалительных процессов отмечено не было. Иммунограмма через 3 года после спленэктомии и через год после отмены иммуно-депрессантов следующая:

Пример 147	L	Ми	Мм	П	С	Э	Б	М	Л	Т	В	О	Фа
Мужчина 67 лет	4,6	6	2	11	39	2	1	1	38	63	18	19	79

Приведенные примеры исследования иммунограммы при лейкозах свидетельствуют о значительном расширении информации в отношении характера патологического процесса у каждого конкретного больного. В начальных стадиях процесса иммунограмма способствует ранней и правильной диагностике, в других случаях определяет тип, направление пролиферации и степень дифференцировки и неопластической деградации патологических лимфоцитов, а также может определять степень подавления нормальных ростков. Во всех случаях иммунограмма перспективна для динамического наблюдения за характером патологического процесса, опухолевой прогрессии и влияния цитостатических препаратов на отдельные субпопуляции. По-видимому, не менее важна иммунограмма, особенно дополненная показателями нагрузочных тестов и регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, для прогнозирования возникновения и течения воспалительных осложнений при лейкопролиферативных заболеваниях (примеры 124, 126, 134). С появлением микрометода определения иммунограммы появилась возможность подробного изучения данного вопроса.

14.0. Глава 14.

ИММУНОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Выбор средств, используемых для иммунотерапии (вторичной профилактики) рецидивирующих и хронических воспалительных заболеваний с целью восстановления сниженной сопротивляемости организма, достаточно широк. Это разнообразные иммуно-фармакологические препараты - препараты тимуса, РНК, левамизол, диуцифон, витамин С и др. Это и методы очистки (детоксикации) организма, ибо обычно хронические

воспалительные процессы протекают на фоне хронической интоксикации и усугубляются ею (подробнее см. в приложении № 1). Это и физиотерапевтические процедуры, дозированные лечебная физкультура и массаж, закаливание организма с использованием воды, воздуха, другие способы опосредованного влияния на иммунную систему. За последние 15 лет накоплен достаточно большой опыт использования этих средств для иммунопрофилактики как обострений, так и осложнений хронических воспалительных заболеваний, который охватил ряд этапов совершенствования подходов к решению этой проблемы.

Начальные этапы были связаны с подключением иммуномодуляторов к общему комплексу средств лечения основного заболевания в период обострения хронического воспалительного процесса. На длительность и течение самого обострения иммуномодулятор в большинстве случаев положительного влияния не оказывал, хотя часто приводил к сокращению числа обострений впоследствии. Однако во многих случаях эффект от такого использования иммуно-модулятора был отрицательным.

Тщательный анализ результатов убедил исследователей и практических врачей в целесообразности использования иммунопрофилактических средств преимущественно в период ремиссии хронического процесса. Здесь выяснилось, что ранее широко используемые большие и длительные курсы приема иммуномодуляторов, включая препараты тимуса, нередко приводили не только к тяжелым осложнениям, но в большом числе случаев давали отрицательный профилактический эффект. В то же время уменьшенная дозировка препаратов, не отменяя эффекта профилактики у основной массы пациентов, резко сокращает отрицательный эффект от их воздействия. Поэтому сейчас клиницисты используют обычно кратковременные курсы с назначением небольших доз препаратов. При этом часто предпочтение отдается не оральному или парентеральному введению препаратов, а их местному применению в виде ингаляций, орошения, аппликаций. При таком способе воздействия на организм разовая и курсовая дозы препарата снижены во много раз (обычно в 10-100 раз), побочные реакции и осложнения практически отсутствуют, а достигнутые местные и общие эффекты воздействия препаратов на иммунную систему не менее выражены и даже более стабильны.

Такой подход к иммунопрофилактике, состоящий в применении малых доз препаратов и коротких курсов лечения, апробирован и широко используется в клиниках всего мира. Однако и в этом случае положительный эффект достигается не всегда. Более того, у ряда больных отмечались обострения процесса и даже прогрессирование заболевания. Для преодоления этого необходимо переходить к индивидуальным схемам приема иммуномодулятора под контролем состояния иммунной системы пациента. Это позволяет прежде всего предотвратить передозировку препарата, которая может вызвать нежелательный дисбаланс иммунной системы. а с другой стороны - своевременно определить необходимость повторения курса профилактического лечения для поддержания того состояния активации организма, которое было вызвано предыдущим курсом приема иммуномодулятора. Контроль состояния иммунной системы в процессе иммунопрофилактики поможет осуществить иммунограмма, в первую очередь - ее интегральный показатель ИН (см.гл. 8).

Наш опыт последних лет показал, что такой подход к иммунопрофилактике хронических и рецидивирующих воспалительных заболеваний различной локализации - использование малых доз препаратов по индивидуальной схеме под контролем иммунограммы - позволяет существенно повысить ее эффективность, увеличивая процент случаев с выраженными позитивными клиническими результатами и сводя к минимуму число случаев отрицательного действия профилактического лечения. В данной главе мы приводим конкретные примеры разбора и трактовки показателей иммунограмм в процессе иммунопрофилактики. Наряду с оценкой иммунограмм, отражающих текущую работу клиницистов и иммунологов, мы ретроспективно пытались восстановить значимость иммунограммы при лечении ранее обследованных пациентов с учетом современных взглядов на эту проблему.

Пример 148. Больной Д., 35 лет. Диагноз: **хронический тонзиллит**, компенсированная форма. Заболевание выявлено во время профосмотра рабочих текстильного предприятия в 1982 г. Обострений тонзиллита по данным амбулаторной карты в последние 2 года не было, однако отмечены частые эпизоды ОРЗ (более трех случаев в году). Очередной острый процесс сопровождался повышением температуры тела (37,4°C), недомоганием, болями при глотании, явлениями серозного ринита и конъюнктивита. Локальные изменения: гиперемия и отечность слизистых носоглотки, миндалины рыхлые, жидкий гной в расширенных лакунах, отечность краев передних дужек, рубцовые спайки с миндалинами. Увеличенные и болезненные при пальпации регионарные лимфоузлы. Состояние расценено как обострение хронического тонзиллита, сопряженное с ОРЗ. Через 2 недели после окончания курса комплексной терапии и клинического выздоровления с восстановлением трудоспособности пациенту сделана иммунограмма. Повышенная СОЭ, относительно невысокий уровень Т-лимфоцитов при высоком количестве нулевых клеток и Т-супрессоров указывают на неполный выход организма в фазу ремиссии. Низкий уровень ИН свидетельствует о состоянии баланса иммунной системы, характерном для ремиссии хронического процесса или несильном обострении хроники.

Пример 148	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Мужчина 35 лет																
До профилактики	5,8	0	2	1	58	7	32	<u>50</u>	3	<u>47</u>	30	20	25	48	<u>1,2</u>	<u>25</u>
Через 1,5 года	7,9	0	2	2	64	3	29	<u>60</u>	8	32	43	17	20	56	3,0	4

Пример 149. Больная К., 25 лет. Диагноз: **хронический тонзиллит** в компенсированной форме. Заболевание выявлено в двадцатилетнем возрасте, обострения редки (раз в два года). В последние 3 года отмечает появление частых ОРЗ (5 и более в году). Работает прядильщицей, имеет постоянный ингаляционный контакт с хлопковой пылью. Обследована клиницистом и иммунологом в фазе ремиссии процесса. Кроме хронического тонзиллита, выявлен хронический ларингит. Иммунограмма (а) практически по всем показателям характерна для фазы стойкой ремиссии хронического процесса.

Пример 149	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Женщина 25 лет																
а	7,2	0	4	3	65	7	21	63	9	28	49	14	26	33	<u>1,2</u>	12
б	8,1	1	2	4	59	3	31	<u>51</u>	15	<u>34</u>	30	21	31	16	<u>1,3</u>	15
в	6,4	0	4	1	69	5	21	<u>70</u>	8	<u>22</u>	58	12	24	49	<u>1,8</u>	13
г	6,6	1	3	2	61	4	29	73	10	17	54	19	21	57	4,0	11

Пример 150. Больной З., 44 года. Диагноз: **хронический обструктивный бронхит**; легочная недостаточность 1-2 стадии. Страдает хроническим бронхитом 8 лет, в последние 2,5 года отмечается ухудшение течения заболевания, обострения до 4 раз в году. Злоупотребляет ал-коголем, много курит. Постоянно лечится амбулаторно. Последнее обострение протекало достаточно тяжело: усилился кашель, мокрота гнойная, густая, до 40 мл в сутки. Общая слабость, субфебрилитет. Объективно: астеник, одышка при умеренной физической нагрузке. В легких жесткое дыхание, большое количество сухих хрипов; перкураторно - легочный звук с коробочным оттенком. Рентгенологически усиление бронхолегочного рисунка, признаки эмфиземы. Курс лечения в стационаре в течение 3 недель включал антибиотики, сульфаниламидные и десенсибилизирующие препараты, бронхолитики, отхаркивающие средства, ингаляции. В результате отмечена заметная положительная динамика процесса с нормализацией температуры, улучшением самочувствия. Кашель, одышка меньше, мокрота в небольшом количестве, светлая. Остаются рассеянные хрипы при аускультации. Иммунограмма, сделанная в конце процесса (а) характерна для заключительной фазы обострения хронического процесса (пониженное количество Т-лимфоцитов, повышенное число нулевых клеток и Т-

хелперов). О неблагоприятном течении этой фазы свидетельствуют небольшой сдвиг в лево, повышенная СОЭ и особенно ИН. Повышенный ИН в периоде обострения хроники свидетельствует о тяжелом обострении процесса. Последующее общеукрепляющее лечение больной прошел амбулаторно.

Через 1 месяц на повторной иммунограмме (б) отмечено увеличение количества Т-лимфоцитов и восстановление адекватного соотношения Т-хелперов и Т-упрессоров, снижение ИН до значения, меньшего 2. Все это, параллельно с положительными клиническими сдвигами в течении заболевания, подтверждает выход больного в фазу ремиссии хронического бронхита. На этом фоне больному начато иммунопрофилактическое лечение с использованием эндобронхиального воздействия стафилококкового анатоксина (в течение 3 дней в неделю ежедневные ингаляции по 2 мл раствора стафилококкового анатоксина, содержащие 20 ед/мл; курс 2 недели) на фоне детоксицирующей терапии в течение первых 5 дней (ежедневный прием клюквенного морса 3,0 л с добавлением настоя листьев березы 10,0 на 200,0)

Пример 150	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Мужчина 44 лет																
а	5,2	0	5	5	59	4	27	<u>49</u>	15	<u>36</u>	<u>29</u>	20	14	29	<u>3,5</u>	<u>19</u>
б	4,9	0	3	2	61	4	30	68	11	21	52	16	21	43	<u>1,7</u>	11
в	5,8	0	2	5	64	3	26	<u>52</u>	20	28	46	6	24	40	<u>0,9</u>	15
г	6,0	0	2	2	63	5	28	<u>70</u>	8	22	60	10	18	22	1,9	10

Через месяц после окончания иммунотерапии был рецидив заболевания, но обострение протекало в более легкой форме. Иммунограмма в этот период (в) характеризовалась снижением уровня Т-лимфоцитов и повышением числа В-лимфоцитов. Сниженный ИН свидетельствовал о повышенной напряженности иммунной системы, что у пациентов с хроническим заболеванием указывает на легкую форму обострения процесса. Учитывая, что клинико-иммунологические сдвиги в течении заболевания, пусть небольшие, прослеживаются, было сделано заключение о целесообразности проведения еще одного курса местной иммунотерапии под контролем иммунограммы. Через 1 месяц после его проведения на фоне ремиссии процесса вновь была сделана иммунограмма (г). Она характеризуется нормализацией всех показателей и приближением ИН к 2, что является благоприятным прогностическим признаком. В течение последующих трех месяцев наблюдения обострений не отмечалось.

Пример 151. Больная С., 38 лет. **Хроническим бронхитом** страдает около 5 лет, обострения редки, примерно раз в два года. Много курит. Однако в последние два года появились частые ОРЗ (3 и более раз в году). Иммунограмма, полученная в фазе ремиссии заболевания (а) характеризуется не только обычным снижением ИН, но также несколько повышенным уровнем В-лимфоцитов и Т-супрессоров, что отражает гетерогенность параметров, часто встречающуюся в ремиссии хроники из-за разбалансировки компонентов иммунной системы. От иммунотерапии больная отказалась. При наблюдении в течение последующего года переболела ОРЗ всего 1 раз. Клинически отмечена хорошая ремиссия. Иммунограмма, сделанная по прошествии года наблюдения больной (б), подтвердила достаточно полную и устойчивую ремиссию хронического процесса. Налицо самостоятельный выход больной в стабильную фазу ремиссии хронического заболевания.

Пример 151	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Женщина 38 лет																
а	6,1	0	1	1	59	2	37	66	27	7	44	22	36	64	<u>1,2</u>	15
б	5,7	0	3	1	65	3	28	74	8	18	60	14	29	58	2,2	9

Пример 152. Больной Н., 40 лет. **Хронический бронхит** длится около 6 лет, постепенно прогрессирует, обострения становятся чаще, до 2-3 раз в году. Лечится амбулаторно. Кашель постоянно, мокрота светлая в небольшом количестве. В период ремиссии отмечалась ригидность грудной клетки, перкуторно легочный звук с коробочным оттенком, единичные, но постоянные сухие хрипы, одышка лишь при выраженной нагрузке, легочная недостаточность 1 степени, с учетом вентиляционных проб. В иммунограмме этого периода (а) обращает внимание гетерогенность сдвигов показателей: при достаточном содержании Т-лимфоцитов уровни В-клеток и Т-супрессоров снижены, число нулевых клеток слегка повышено. ИН снижен. В совокупности эти показатели отражают фазу ремиссии хронического процесса. На этом фоне пациенту проведен курс иммунопрофилактики. Использовали ингаляционное введение стафилококкового анатоксина ежедневно по 2 мл (20 ед/мл) в течение 3 дней в неделю, курс 2 недели. Уже в первые 6 месяцев отмечена положительная динамика хронического процесса. В течение 1,5 лет наблюдения за больным обострений отмечено не было. В контрольных иммунограммах, сделанных через 6(б) и 12 месяцев (в) после курса иммунопрофилактики отмеченная выше гетерогенность показателей исчезла. Держится на высоком уровне ИН, что отражает выход пациента из хронического воспалительного процесса.

Пример 152	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Мужчина 40 лет																
а	4,3	1	4	3	49	5	38	62	3	35	58	4	30	68	1,1	8
б	4,8	0	5	2	56	5	32	61	15	24	44	17	23	54	2,9	4
в	4,5	1	2	4	60	7	26	73	11	16	50	23	25	57	3,6	4

Пример 153. Больной М., 38 лет. Диагноз: **хронический стафилококковый пиодермит** волосистой части головы и верхних конечностей. Заболеванием страдает около 1,5 лет, течение упорное, почти каждые 3 месяца обострения. Лечится амбулаторно. При обследовании в период обострения выявлено следующее: в височной и теменной областях головы участки гиперемии кожи в виде колец разной величины с краевым отеком, рассеянные пузырьки с воспалительной каймой и серозно-гнойным содержимым, участки с рыхлыми корочками бурого цвета. В комплексе лечения получал антибиотики, сульфопрепараты, витамины, местное лечение антисептиками, физиопроцедуры. Динамика процесса вялая. Иммунограмма, сделанная на 10-й день лечения (а), характерна для второй фазы острого воспалительного процесса: снижены уровень Т-лимфоцитов и соотношение Tx/Tc, повышены количество нулевых клеток и СОЭ. ИН снижен, что при обострении хронического процесса указывает на небольшую тяжесть процесса. Учитывая клинко-иммунологические данные, в комплекс лечения дополнительно включен декарис (леваamisол) в стандартной дозе: 150 мг каждые первые 3 дня недели.

Пример 153	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Мужчина 38 лет																
а	7,1	1	2	5	64	8	20	39	20	41	19	20	17	24	0,8	11
б	5,7	1	4	2	55	3	35	66	13	21	49	17	28	43	1,9	6
в	5,3	0	1	1	66	2	30	60	7	33	52	8	21	38	2,6	6
г	5,9	0	3	2	59	7	29	77	9	14	55	22	20	50	3,9	4

Курс 2 недели. В течение первых 6 дней ежедневный прием 2,5л разбавленной брусничной воды с добавлением настоя ягод можжевельника /20,0 на 200,0/. В результате достигнут хороший клинический эффект с последующей положительной динамикой в течении хронического заболевания: в ближайший год отмечено лишь одно нетяжелое обострение, в течение второго года наблюдения отмечена стабильная ремиссия процесса, обострений не было. Иммунограмма (б) сделана через 2 месяца после курса иммунопрофилактики в фазе ремиссии процесса, (в) - через 2 месяца после последнего обострения, (г) - в конце первого года наблюдения за больным после иммунопрофилактики. Все они подтверждают хорошую последовательную динамику выхода больно-

го во всяком случае в стойкую ремиссию хронического процесса, если не вообще выхода из него. Во всех иммунограммах значения показателей в пределах нормы. Постепенное увеличение ИН с течением времени отражает снятие напряженности функционирования иммунной системы, что характерно для здоровых людей.

Пример 154 (из практики к.м.н. В.В.Шкворовой). Больная П., 4 года. Диагноз: **хроническая нижедолевая пневмония справа**, страдает в течение 1,5 лет. Лечится амбулаторно, трижды при обострениях - в стационаре. В период последнего острого эпизода постгриппозной пневмонии нижней доли справа с затянувшимся течением сделана иммунограмма (а), которая соответствовала второй фазе обострения воспалительного процесса: наряду со сниженным количеством Т-лимфоцитов и повышенным числом нулевых клеток повышен уровень В-лимфоцитов и Т-супрессоров, увеличена СОЭ, хотя уровень эозинофилов норма-лизовался, сохраняется сдвиг ядер нейтрофилов влево. Низкая фагоцитарная активность нейтрофилов свидетельствует об интоксикации организма, а высокий ИН указывает на тяжелое течение обострения хронического процесса.

На этом фоне к комплексу проводимой общепринятой терапии был добавлен левамизол (декарис): 50 мг ежедневно в течение 3 дней в неделю, курс - 4 недели. В результате отмечена положительная клиническая динамика процесса с хорошим выходом в состояние ремиссии, что подтвердила контрольная иммунограмма (б), снятая через месяц после курса лечения иммуномодулятором: на ней отмечена нормализация всех показателей, в том числе понижению ИН, что соответствует достаточно полному выходу в ремиссию хронического процесса.

Пример 154	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Девочка 4 лет																
а	9,4	0	4	8	47	7	34	46	18	36	21	25	12	6	4,1	26
б	8,9	0	2	3	64	3	28	69	11	20	58	11	16	32	3,3	16
в	8,5	1	4	2	59	2	32	58	12	30	48	10	15	36	1,4	12

В течение последующего года состояние ребенка удовлетворительное, но контрольная иммунограмма показала резкое снижение ИН, что свидетельствует о повышении напряженности иммунной системы, характерной для хронического процесса, на основании чего был сделан вывод о неблагоприятном прогнозе. В последующий год ребенок трижды перенес ОРЗ.

Пример 155. Больная К., 7 лет. Диагноз: **хронический бронхит с астматическим компонентом**. Заболевание длится около 5 лет. Неоднократно лечилась в стационарах по поводу обострений процесса; постоянно лечится амбулаторно. При последнем обострении - субфебрильная температура к вечеру, сухой кашель, иногда со светло-желтой мокротой, слабость, потливость. Объективно: в легких ослабленное везикулярное дыхание, сухие хрипы. Иммунограмма, сделанная в этот период (а), характерна для обострения хронического процесса: понижено количество Т-лимфоцитов, повышено число нулевых клеток, ИН и СОЭ. Через 3 недели комплексной терапии (антибиотики, бронхолитики, антигистаминные препараты) отмечен хороший клинический эффект с выходом в ремиссию заболевания.

Пример 155	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Девочка 7 лет																
22	а	3,6	0	5	2	48	9	36	35	6	59	25	10	15	24	2,2
9	б	5,4	0	1	3	61	1	34	57	20	23	42	15	22	31	1,4
	в	7,3	0	3	2	55	5	35	50	8	42	36	14	17	35	3,0

12

г 5,7 0 2 5 62 5 26 81 12 7 59 22 19 32 4,2 4

Через 4 месяца устойчивой ремиссии сделана контрольная иммунограмма (б), которая характерна для фазы ремиссии хронического процесса, но не выздоровления, поскольку ИН снижен. Она явилась исходной для начала профилактических мероприятий. Использован декарис (левамезол) в дозе 10 мг для полоскания горла 1 раз в сутки, в течение 3 дней (10 мл декариса разводили в 20 мл кипяченой воды с 2 г питьевой соды). Побочных эффектов при местном применении препарата не наблюдалось. Клиника в ремиссии стабильна. Через 1,5 недели после курса профилактики контрольная иммунограмма (в) выявила снижение уровня Т-лимфоцитов и повышение числа нулевых клеток, однако восстановление ИН, указывающее на снижение напряженности иммунной системы, характерное для здоровых людей, свидетельствует о хорошем эффекте профилактического лечения. Через 1,5 месяца на хорошем клиническом фоне сделана контрольная иммунограмма, в которой отмечено полное восстановление баланса показателей, внушавших тревогу на предыдущей иммунограмме (в), а ИН еще более возрос. В течение последующих 9 месяцев наблюдения обострений заболевания не наблюдалось: клинически и иммунологически отмечено стойкое восстановление защитных сил организма.

Пример 156. Больная Т., 35 лет. Диагноз: **рассеянный склероз**. Заболевание выявлено около 9 лет назад, течение ремиттирующее, обострения ежегодно, патология прогрессирует. Последние 4 года находится на 2 группе инвалидности. При обследовании отмечены выраженные нарушения походки, равновесия, постоянные мышечные боли, головокружения. Снижено зрение на левый глаз, расстройства чувствительности, патологические пирамидные рефлексы. Неоднократно лечилась в стационаре. В комплексе лечения получала антибиотики, противовоспалительные, десенсибилизирующие, гормональные препараты, витамины, симптоматические средства. Через месяц после очередного обострения при достаточно четкой клинике выхода в фазу ремиссии процесса сделана иммунограмма (а) Она отражает неполный выход организма в состояние ремиссии хронического процесса: осталось сниженным количество Т-лимфоцитов и повышенным число нулевых клеток. Сниженный ИН свидетельствует о перенапряженности иммунной системы. На этом фоне проведен курс иммунопрофилактического лечения с использованием тималина по 1 мл внутримышечно через день (всего 5 инъекций). Клинические сдвиги оказались заметными: уменьшились мышечные боли, улучшилась походка, пациентка отмечает хорошее самочувствие. Повторная иммунограмма (б), полученная через 2 недели после курса лечения, показала полное соответствие иммунологических параметров периоду стабильной ремиссии хронического процесса. При этом не только повысилось количество Т-лимфоцитов и снизилось число нулевых клеток, но и существенно увеличился ИН, что является благоприятным признаком. В течение последующего года обострений и прогрессирования процесса не отмечено. Еще через 8 месяцев появились признаки ухудшения состояния больной: участились мышечные боли, субъективно также чувствует себя хуже. На контрольной иммунограмме (в) вновь зафиксировано повышение содержания нулевых клеток и падение уровней Т-лимфоцитов, снизился ИН. Поэтому больной повторно проведен курс тималином по 1 мл внутримышечно ежедневно (в течение 6 дней). Контрольная иммунограмма (г), сделанная через 3 недели, показала восстановление содержания Т- и 0-клеток, а также повышение ИН. В последующие 1,5 года наблюдения за больной отмечена стабилизация патологического процесса без признаков прогрессирования.

Пример 156	Л	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Женщина 35 лет																
а	6,2	0	2	1	59	4	34	<u>42</u>	18	<u>40</u>	38	14	22	41	<u>1,0</u>	25
б	5,3	0	4	3	57	6	30	<u>71</u>	12	<u>17</u>	49	22	24	49	<u>2,9</u>	18
в	6,7	1	1	4	62	4	28	<u>43</u>	19	<u>38</u>	35	8	21	40	<u>1,5</u>	20
г	5,5	0	2	1	65	6	26	69	10	21	50	19	28	56	2,5	14

Пример 157. Больная Д., 44 года. Диагноз: **рак щитовидной железы IV стадии**. Этот случай не относится к заболеваниям истинно воспалительного характера, но он довольно нагляден и существенно пополнил наш опыт работы в этом направлении, ока-

завшись одновременно полезным и для больной. 20 лет назад больная оперирована по поводу рака щитовидной железы. 7 лет назад выявлен рецидив заболевания, обнаружен единичный метастаз в прикорневой зоне правого легкого, подтвержденный пункционной биопсией. Проведен курс радио и химиотерапии. Через год рентгенологически выявлена серия мелких метастазов в прикорневой зоне обоих легких. Общее состояние больной относительно удовлетворительное. В этой ситуации сделана иммунограмма (а), в которой обращают внимание высокие уровни эозинофилов и моноцитов, что связано с нарушением в гармоничности функционирования эндокринных желез, глюкокортикоидной недостаточности. Низкий уровень Т-лимфоцитов при повышенном количестве Т-супрессоров и нулевых клеток при отсутствии острого воспалительного процесса характерны для онкологических заболеваний. Низкое значение ИН свидетельствует о повышенной напряженности иммунной системы, что является благоприятным признаком, поскольку указывает на мобилизацию сил организма. Больной проведен курс иммунопрофилактического лечения Т-активинном в дозе 1,5 мл ежедневно внутримышечно на фоне детоксицирующей терапии. Суммарная доза иммуномодулятора - 12 мл. Контрольные иммунограммы, сделанные через 1 (б) и через 3 месяца (в) после лечения, свидетельствуют о последовательной положительной динамике процесса. Нормализовалось количество эозинофилов, повысилось число Т-лимфоцитов, снизился уровень Т-супрессоров и нулевых клеток.

Пример 157	Л	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН	СОЭ
Женщина 44 лет																
а	4,1	1	10	4	49	10	26	34	17	49	15	19	25	39	1,3	35
б	5,7	0	5	2	57	6	30	78	5	17	60	18	24	33	3,3	20
в	4,7	0	3	1	61	4	31	70	8	22	51	17	33	52	2,0	28
г	6,0	0	4	1	64	2	29	73	12	15	59	14	20	45	3,6	19

Повышение ИН в данном случае указывает на стабилизацию работы иммунной системы на другом, более низком уровне напряженности. Решено повторного курса лечения

Т-активинном не проводить.

Спустя год состояние больной удовлетворительное. Рентгенологически выявлено исчезновение метастазов в легких. Но на контрольных иммунограммах на фоне стабильности иммунологических параметров ИН стал снижаться (впрочем, эта тенденция наметилась еще в иммунограмме /в/). В связи с этим был проведен курс местной иммунопрофилактики ингаляциями левамизола в дозе 2 мл 0,1%-ного раствора 1 раз в день (3 процедуры). Через 2 недели была получена контрольная иммунограмма, из которой видна нормализация ИН. В последующие 5 лет состояние пациентки удовлетворительное. При контрольном обследовании онкологом данных о рецидиве опухоли и метастазах нет.

Пример 158. Больная М., 42 лет. Диагноз: **хронический калькулезный холецистит; хронический бронхит.** Хроническим калькулезным холециститом страдает около 5 лет, обострения 2-3 раза в году. Лечится как амбулаторно, так и в стационаре. Хроническим бронхитом болеет около трех лет, в течение последнего года заболевание осложнилось присоединением час-тых ОРЗ (до 5 эпизодов в году). Работает рентгенологом. В период очередной клинической ремиссии пациентке сделана иммунограмма (а), в которой отмечено характерное снижение ИН; кроме того, повышена СОЭ.

Пациентке проведен курс иммунопрофилактики: 2 ингаляции левамизола (0,1% раствора по 2 мл) через день, спустя неделю еще 2 ингаляции. На контрольной иммунограмме (б) отмечено возрастание ИН, что свидетельствует о положительной динамике процесса.

Пример	L	Б	Э	П	С	М	Л	Т	В	0	Tx	Tc	Фа	Фз	ИН	СОЭ
158																
а	4,1	0	1	4	62	3	30	72	4	24	58	14	34	66	<u>0,7</u>	25
б	4,6	0	2	2	60	4	32	61	10	29	42	19	27	50	<u>1,7</u>	19
в	5,2	1	3	2	59	7	28	67	6	27	49	18	33	48	2,1	18
г	4,3	0	4	3	67	3	23	77	3	20	61	16	28	45	<u>1,6</u>	20
д	5,0	0	2	2	62	4	30	70	11	19	55	15	29	51	2,5	15

Заключительные примеры характеризуют последний этап работы, где мы использовали с целью иммунопрофилактики малые дозы иммуномодуляторов и дробные короткие курсы, а в ряде случаев - местный способ их воздействия на организм. При выходе пациента в состояние глубокой стойкой ремиссии, что подтверждалось нормализацией баланса показателей иммунограммы и повышением уровня ИН, курс иммунопрофилактики прекращали до момента падения ИН до значений, ниже нормальных, указывающих на возвращение перенапряженности иммунной системы, свойственной хроническому заболеванию с частыми обострениями. При такой четкой индивидуализации курсов иммунопрофилактики удается достичь достаточно длительной стойкой ремиссии. Подобный подход к иммунопрофилактическому лечению под контролем иммунограммы только начал свое развитие и требует дальнейших исследований в широкой практике. И, конечно, использование иммунограмм в иммунопрофилактике должно служить не только целям контроля эффективности лечения, но и для решения ряда более сложных вопросов: индивидуального подбора иммуномоделирующих средств, расчета разовой дозы и модификации курса лечения в каждом конкретном случае заболевания.

Поскольку ИН не достиг нормы, решено дополнительно назначить 2 ингаляции левамизола. Снятая через неделю контрольная иммунограмма (в) показала увеличение уровня ИН до нормы. Решено прекратить лечение иммуномодулятором. Состояние пациентки в фазе ремиссии удовлетворительное. Через месяц на контрольной иммунограмме (г) вновь зафиксировано падение ИН. Назначены еще 2 ингаляции левамизола. На иммунограмме (д), сделанной через неделю, ИН возрос до 2,5, что подтвердило стабилизацию глубокой ремиссии хронического процесса. 3 последующие полгода у пациентки наблюдалась хорошая клиническая ремиссия, подтвержденная ежемесячными контрольными иммунограммами. Однако в последней иммунограмме было зафиксировано снижение ИН. На этом фоне больная перенесла ОРЗ в легкой форме. Спустя 2 недели после ОРЗ на контрольной иммунограмме было отмечено снижение ИН, в связи с чем повторен курс ингаляций левамизола (2 процедуры). На контрольной иммунограмме, сделанной через 2 недели, отмечено повышение ИН до нормы. В последующие полгода наблюдения за больной случаев обострения бронхита, холецистита или ОРЗ не было.

15.0. Глава 15.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ ИММУНОГРАММЫ В РАЗЛИЧНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯХ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Непременное условие получения пользы для врача от иммунограмм состоит в их качественном и быстром определении. Это зависит от организации лабораторной

службы. Определение полной или частичной иммунограммы может быть организовано по-разному, в зависимости от конкретной необходимости: на уровне города или района, поликлиники, больницы или медсанчасти и даже на рабочем месте семейного врача. Однако во всех случаях оно должно опираться на высокую квалификацию работника, заинтересованность его в получении качественных результатов и полное обеспечение необходимыми материалами.

Другое условие высокой эффективности использования иммунограмм состоит в обсуждении полученной иммунограммы врачом, лечащим пациента и врачом-лаборантом, ответственным за определение в лаборатории иммунограммы, с составлением совместного заключения. Ибо правильная трактовка иммунограммы в большинстве случаев возможна лишь при хорошем знании клинической картины заболевания и особенностей организма пациента с одной стороны и всех нюансов полученной иммунограммы с другой. Конечно, оптимальным для пациента является тот вариант, когда все эти знания находятся в руках одного лечащего специалиста - семейного врача.

Выше (гл.5) мы уже останавливались на необходимых оборудовании, материалах и реактивах для определения комплекса иммунологических показателей, а также описали организацию работ по проведению комплексного анализа. Здесь мы обсудим организацию лабораторной службы без акцентирования внимания на манипуляциях по постановке метода - по сути на том, что может сделать администратор для организации такой службы у себя в учреждении. Опираемся мы будем на данные, приведенные в гл. 2. Основными задачами администратора при организации службы иммунограммы является организация группы, выполняющей анализ; оборудование помещения и налаживание связи лабораторных работников с врачами, лечащими пациентов. Ясно, что в зависимости от конкретных условий осуществления анализов (в лабораториях клиник, поликлиник или медсанчастей, центральной межбольничной лаборатории, в кабинете семейного врача) решение этих задач и по размаху, и по материальному обеспечению имеет свои особенности. Однако перед тем, как определить их, представим отдельный оптимальный организационный блок определения иммунограммы (он подходит для небольшой стандартной поликлиники или многопрофильной больницы).

15.1. Оптимальная служба иммунограммы

15.1.1 Трудовое обеспечение.

Наибольшие затраты на определение иммунограммы приходятся на оплату труда, поскольку потребность в реактивах минимальна, а оборудование необходимо самое простое, причем имеется существенный резерв его удешевления при централизованном обеспечении укладками.

Остановимся подробно на затратах рабочего времени, поскольку именно они определяют основные затраты на получение иммунограммы.

Приведем данные ориентировочных затрат рабочего времени, которые требуются на определение показателей иммунограммы по методам, описанным в гл. 2. Заметим, что время, затрачиваемое на определение одного анализа как традиционных, так и новых показателей иммунограммы, в той или иной степени зависит от количества анализов.

Из таблицы 6 видно, что время, необходимое для выполнения разных анализов, в основном зависит от числа одновременно осуществляемых анализов. Зависимость эта неодинакова из-за того, что неодинаково число операций, проводимых одновременно с большим числом проб. Так, длительность определения содержания лейкоцитов в одном образце крови вовсе не зависит от числа одновременно проводимых анализов, тогда как время определения комплекса показателей розеткообразования и фагоцитоза у одного человека зависит от числа одновременно осуществляемых анализов весьма

сильно, особенно при одновременном выполнении до 12 анализов. Если на выполнение единственного комплексного анализа иммунограммы уходит в сумме 390 мин., то на выполнение этого же анализа в процессе комплексного определения 12 анализов уходит 48 мин., а 48 анализов - 30 мин.

Вместе с тем видно, что после определенного предела длительность одного анализа в основном перестает зависеть от количества одновременно выполняемых анализов. Для разных анализов эти пределы различны. Для комплекса тестов розеткообразования и фагоцитоза эта зависимость практически исчезает при определении свыше 48 анализов одновременно, для определения формулы крови - свыше 12 анализов, для определения содержания иммуноглобулинов и СОЭ - свыше 6 анализов. Из этих ориентировочных расчетов следует, что оптимальное количество одновременно выполняемых комплексных иммунограмм составляет 48, и во всяком случае экономически целесообразно ставить одновременно не менее 24 иммунограмм. При этом проведение одновременно всего 1-6 анализов розеткообразования и фагоцитоза требует слишком больших затрат времени на один анализ и потому нецелесообразно, тогда как проведение 1-6 других анализов, хотя и требует больших затрат времени, но не на столько, чтобы стать нецелесообразным.

Таблица № 6

Анализ*	Время на 1 анализ, мин. (при одновременном выполнении количества анализов)					
	1	6	12	24	48	96
Постановка комплекса тестов розеткообразования и фагоцитоза с двумя нагрузочными третями (всего 10 показателей)	270	68	48	35	30	28
Определение содержания иммуноглобулинов А, М, G (всего 3 показателя)	28	12	9	8	8	8
Подсчет содержания лейкоцитов (1 показатель)	4	4	4	4	4	4
Формула крови (обычно 5-6 показателей)	25	17	12	10	10	10
Определение СОЭ с учетом времени выдерживания (1 показатель)	63	13	9	8	8	8
Определение полной иммунограммы (20 показателей)	390	114	82	65	60	58

* Считается время проведения анализа с подсчетом результатов и внесением данных в лабораторную документацию.

При определении оптимального количества сотрудников группы лабораторного анализа иммунограммы будем исходить из того, что, как показали приведенные выше расчеты (табл. 6), экономически целесообразно осуществлять одновременное определение 48 иммунограмм: тогда для этого требуется практически минимальное время - 48 часов рабочего времени. Важно, что из этих 48 часов примерно 60% (т.е. около 29 часов) составляют затраты времени на подготовку к анализу и подсчет препаратов, что можно осуществлять не в день постановки анализа. Таким образом, в день анализа требуется около 19 час, рабочего времени, что реально лишь при работе одновременно трех лаборантов. Итак, если мы остановимся на группе, состоящей из 3 лаборантов, то при наличии у них суммарного рабочего времени 108 часов в неделю и исходя из того, что при одновременной постановке 48 анализов на каждый анализ требуется 60 мин., можно заключить, что три лаборанта могут поставить приблизительно 96 анализов в неделю. По-видимому, в среднем 96 иммунограмм в неделю - это то количество, которое в основном соответствует потребности в иммунограммах районной поликлиники или боль-

ницы на 200-250 копеек, и при этом экономически оно определяет минимальную стоимость иммунограммы.

Поскольку при использовании иммунограмм в клинике должна идти речь не только об экономически доступном получении нужного количества иммунограмм, но и о реальной клинической пользе иммунограммы, то нельзя ограничиться тремя лаборантами, определяющими иммунограммы. В этой группе обязательно должен быть врач-лаборант, важнейшей обязанностью которого является интерпретация иммунограмм вместе с врачом-клиницистом и слежение за целесообразностью назначения этого анализа. На первый взгляд, наличие врача-лаборанта повысит стоимость анализа иммунограммы. Однако на самом деле это не так. Стоимость иммунограммы следует рассчитывать по количеству эффективных, принесших пользу в клинике иммунограмм (качеству), а не по общему количеству выданных иммунограмм (валу), считая напрасно сделанные или невостребованные иммунограммы убыточными. Тогда станет ясно, что присутствие врача-лаборанта позволит не только повысить качество диагностики и лечения больного, но и выгодно экономически, т.к. снизит стоимость клинически полезной иммунограммы.

15.1.2. Материальное обеспечение.

Материальное обеспечение иммунограммы складывается из снабжения оборудованием, реактивами и обеспечения лабораторными помещениями, мебелью. Мы будем исходить из минимальных затрат, необходимых для работы группы иммунограммы производительностью 96 анализов в неделю.

Снабжение оборудованием и материалами требует не более 10-15% всех затрат, необходимых на получение иммунограммы. Мы уже подробно перечислили оборудование и материалы, необходимые для получения новых показателей иммунограммы (гл.2), и здесь мы остановимся на количестве оборудования, поскольку оно является наиболее дорогостоящим из всего материального обеспечения.

Для определения иммунограммы указанной группой, состоящей из врача-лаборанта иммунолога и трех лаборантов, необходимо иметь: центрифугу - 1, холодильник - 1, термостат воздушный - 1, терморегулируемую водную баню - 1, микроскопы для подсчета клеток - 3, микроскоп стереоскопический (бинокулярная лупа) - 1, счетчики лабораторные для счета формулы крови - 3.

При использовании материалов должны соблюдаться два принципа.

Во-первых, материалы должны расходоваться в количестве, необходимом для получения иммунограммы, но не большем. Это относится в первую очередь к планшетам для иммунологических реакций однократного применения. В наиболее распространенном отечественном планшете имеется 96 лунок, и они должны использоваться как можно более полно, т.е. число неиспользованных на каждом планшете лунок должно быть минимальным (именно исходя из полного использования 96 лунок в планшете мы и вели расчеты затрат рабочего времени).

Во-вторых, необходимо отдавать предпочтение материалам однократного применения. Это не только избавит от риска заражения пациента вирусами гепатита, СПИД и др., но и сведет к минимуму необходимость мыть посуду (использование труда санитарки для мытья большого количества посуды резко повышает стоимость иммунограммы).

Имеются определенные резервы снижения затрат на оборудование и материалы. Хотя их реализация зависит от медицинской промышленности, мы не можем не привести некоторые из них, поскольку организация выпуска тех или иных материалов или оборудования несложна (под силу кооперативам), но она обеспечит резкое удешевление получения иммунограмм в масштабах страны.

Вместо дорогостоящей центрифуги ОС-6М можно использовать небольшую настольную центрифугу ОПН-3 или ОПН-8 с модифицированным ротором, которая в несколько раз дешевле (см.гл.2). Можно изготавливать планшеты не из пластмассы, а из

синтетической пленки, что на порядок снизит их стоимость. Изготовление промышленностью готовой системы для определения содержания иммуноглобулинов (либо на основе слоев геля, либо системы "Иммунокап", см. гл. 2), с одной стороны, избавит от необходимости приобретения водяной терморегулируемой бани, с другой - резко сократит затраты труда на проведение анализа. Наличие в продаже комплектов основных материалов и реактивов для получения иммунограммы (в состав которых должны входить, в частности, калиброванные трубочки и капилляры однократного применения) также резко сократит затраты труда на проведение анализов, которые составляют, в частности, для комплекса тестов розеткообразования и фагоцитоза 10% от необходимого рабочего времени.

Для нормальной работы группы иммунограммы, состоящей из врача-лаборанта и трех лаборантов и выдающей в неделю 96 полных иммунограмм, необходимо две комнаты, первая из которых имеет площадь 20-25 кв. м., вторая 10-15 кв. м.

Первая комната, большая по площади, служит лабораторным помещением, в котором производят взятие крови и далее ее обработку и постановку тестов. В ней должны быть водо-провод и электрический щит с заземлением для подключения оборудования, имеющий не менее четырех электрических розеток. должно быть два рабочих места для взятия крови и постановки реакций (два стола), рабочее место (стол) для подготовительных операций, стол для окраски препаратов, столики для весов, бинокулярной лупы, шкафы для используемой посуды и реактивов. Здесь же должны находиться центрифуга, холодильник и термостат. Вся мебель должна иметь гладкую, легко моющуюся поверхность.

Наш многолетний опыт позволяет рекомендовать следующий план расстановки мебели, который является наиболее рациональным. В центр комнаты ставится один большой стол (размером не менее 1,5x2,0 м), либо вплотную два стола меньшего. С каждой стороны стола должно быть рабочее место (всего два места лицом друг к другу) для взятия крови и для постановки реакции, причем подход с любой стороны должен быть свободным. В центре стола должны располагаться два светильника с подвижными держателями, что дает возможность создавать оптимальное освещение рабочего места. Вдоль стен комнаты располагаются: небольшой стол для окраски мазков крови (рядом с раковиной), стол для подготовительных операций, рядом с ним столик с бинокулярной лупой, центрифуга (над ней должна висеть номограмма соответствия центростремительного ускорения числу оборотов ротора центрифуги), далее столик с весами, холодильник, термостат, 2-3 шкафа для хранения посуды, материалов и реактивов.

Вторая комната, меньшая по площади, служит для подсчета препаратов, оформления документации. В ней же может проводиться обсуждение результатов врачом-лаборантом и врачом-клиницистом. В ней стоят 4 письменных стола, на трех из которых находятся микроскопы с осветителями, счетчики клеток и калькуляторы, а также шкаф для хранения текущей архивной документации.

15.1.3. Организация службы .

Организация работ по обследованию 96 пациентов в неделю тремя лаборантами будет прежде всего зависеть от количества одновременно обследуемых пациентов. Можно в один день забирать кровь, проводить ее обработку и ставить реакции у 96 пациентов, хотя это связано с превышением затрат рабочего времени по сравнению с нормированным рабочим днем лаборантов (см. п. 15.1.1) (конечно, с компенсацией этого времени в последующие дни). Такой вариант, по-видимому, в первую очередь удобен при проведении диспансеризации со стабильным большим потоком обследуемых.

Оптимальной с точки зрения затрат и удобства работы является организация труда, когда кровь забирают и обрабатывают дважды в неделю, проводя одновременно обследование 48 пациентов. В этом случае на полный анализ иммунограммы у одного пациента требуется 1 час и затраты времени, необходимого для окончания всех работ в дни взятия крови, не превышают суммарной длительности рабочего дня трех лаборантов.

Взятие крови дважды в неделю может быть недостаточным для нормального осу-

ществ-ления лечебного процесса. Поэтому вполне возможно осуществлять взятие и обработку крови четырежды в неделю, у 24 пациентов в день. Однако следует помнить, что в этом случае на определение иммунограммы у одного пациента уходит 65 мин., а значит, для анализа 96 иммунограмм необходимо 104 часа, что на 8 часов больше, чем при организации взятия крови дважды в неделю по 48 образцов (хотя это время укладывается в общий резерв рабочего времени лаборантов - 108 часов в неделю). По-видимому, далее дробить общую сумму анализов нецелесообразно, поскольку в этом случае слишком сильно возрастут затраты рабочего времени на один анализ. В части случаев удобной становится организация, основанная на обработке и взятии крови трижды в неделю, у 32 пациентов в день.

Таким образом, при определении количества дней взятия крови на иммунограмму следует исходить из потребности клиники, однако нельзя не учитывать и рост затрат рабочего времени на анализ при уменьшении количества одновременно определяемых иммунограмм. Заметим, что указанный объем 96 анализов в неделю является ориентировочным, и небольшие колебания в количестве анализов (например, от 90 до 100) не приведут к существенному изменению длительности одного анализа и не повлияют на организацию труда.

В обязанности лаборантов, как мы уже указывали, входит определение полной иммунограммы у пациентов. Об организации труда лаборантов по стадиям при осуществлении постановки комплекса тестов розеткообразования и фагоцитоза, определении содержания иммуноглобулинов и лейкоцитов мы писали выше (см. гл.2). Иммунограмма пациента должна быть готова к вечеру следующего дня. Исключение составляет IgM, для которого результат готов через четверо суток с момента постановки.

В обязанности врача-лаборанта иммунолога входит:

- 1) Контроль за качеством постановки всех тестов; за правильностью просчета формулы крови и просчет формулы в случае выявления цитологических аномалий; за правильностью просчета розеткообразующих и фагоцитирующих клеток; за построением калибровочной кривой и правильностью определения содержания иммуноглобулинов.
- 2) Трактовка иммунограмм с врачом-клиницистом и выдача совместного заключения;
- 3) Учет эффективности иммунограмм, в частности, правильности назначения этого анализа врачом.
- 4) Иммунологическая консультация врача-клинициста в ведении иммунотерапии пациента.

Таким образом, врач-лаборант иммунолог должен обладать высокой квалификацией, являясь специалистом не только в области лабораторного анализа, но и быть иммунологом-клиницистом.

Ознакомившись с вариантом оптимальной организации работы группы определения иммунограмм в лаборатории, читатель должен понимать, что это лишь ориентировочная схема, а не безусловная рекомендация. Как всякая схема, она нечасто в чистом виде будет использоваться на практике. Однако она будет служить основой для организации лаборатории в конкретных условиях. Приведем несколько вариантов организации службы иммунограммы в конкретных условиях медицинских учреждений.

15.1.4. Лаборатория крупной больницы.

Для крупных широкопрофильных больниц указанной мощности 96 иммунограмм в неделю, - может быть недостаточно, в связи с чем появляется необходимость расши-

рения группы иммунограммы. Наш опыт показывает, что увеличивать мощность целесообразно за счет дублирования группы анализа. Шесть лаборантов группы должны составить две бригады, организация работы каждой из которых не будет отличаться от той, которая описана выше. Дни взятия крови и постановки реакций каждой из групп должны чередоваться, количество обследуемых пациентов в день должно составлять 32-48 человек.

Между врачами группы возможно разделение обязанностей: один врач в большей степени ведет контроль качества иммунограммы, другой консультирует пациентов и клиницистов по вопросам иммунологии. Однако интерпретацией иммунограммы с врачом-клиницистом и составлением заключения занимаются оба врача-иммунолога.

Для нормальной работы двух бригад нет необходимости приобретать большинство до-полнительного оборудования. Нужно приобрести добавочно лишь 3 микроскопа с осветителями и 3 счетчика формулы крови.

Лабораторное помещение со всем оборудованием остается таким же, как и при работе одной бригады. Помещение для подсчета препаратов целесообразно увеличить на 8-10 кв.м, поставив в нем столы для каждого дополнительного сотрудника и поместив микроскопы.

Работу группы иммунограммы, состоящей из трех бригад, организуют аналогично. Из материального обеспечения для нормальной работы такой группы также требуется лишь расширение помещения для подсчета препаратов на 8-10 кв.м с установкой соответствующей мебели и микроскопов.

15.1.5. Межбольничная лаборатория города или района

Служба иммунограммы на уровне крупной межбольничной лаборатории, по-видимому, также должна состоять из бригад, но более крупных, с количеством лаборантов, соответствующим числу закрепленных больниц. Основная особенность здесь заключается в необходимости налаживания связей между лабораторией и больницами. Связи налаживаются посредством автомашины, приданной лаборатории, и телефона.

Утром лаборанты бригады на автомашине выезжают в больницы для взятия крови, а один остается в лаборатории для подготовки к проведению анализа. После возвращения один или двое осуществляют постановку тестов всех проб крови, остальные ведут измерение или подсчет результатов, оформляют необходимую документацию. На каждого лаборанта, в отличие от описанных выше схем, должно приходиться менее 32 анализов в неделю с учетом потерь рабочего времени на транспортировку. За одну поездку лаборант должен забирать кровь примерно у 24 пациентов.

Соотношение количества лаборантов и врачей-иммунологов сохраняется. Для интерпретации иммунограмм врачи выезжают в больницы, где и составляют заключения с врачами-клиницистами, при необходимости проводя осмотр пациента. В случае необходимости экстренного заключения его можно составлять после обсуждения по телефону.

Лабораторное помещение со всем оборудованием остается без изменений. Если число ежедневных анализов превышает 96, то, из-за необходимости параллельного ведения двух постановок, целесообразно у центрального стола иметь не 2, а 4 рабочих места. В помещении для подсчета препаратов для каждого лаборанта устанавливается стол с микроскопом. Письменные столы должны быть и у врачей.

Для осуществления связи лаборатории и больниц (транспортировки материала, доставки врачей и т.д.) необходима автомашина.

Для выездов каждому лаборанту необходимо иметь чемоданчик с выдвижной полкой (что позволяет при необходимости забирать кровь не только в отделении, но и у

постели больного). В нем должны в определенном порядке находиться следующие основные материалы:

а) стерильные скарификаторы однократного использования, вата, флакон со спиртом;

б) планшет, в лунки которого залито по 0,1 мл 10%-ного раствора уксусной кислоты, с крышкой;

стерильные капилляры для дозированного взятия крови; приспособление для сброса взятой крови в лунку с уксусной кислотой;

в) стекла предметные обезжиренные для приготовления мазка крови; коробка для полученных мазков;

г) планшет с лунками объемом 2 мл, в которые предварительно залито 1,8 мл дистиллированной воды; стерильные мерные пластмассовые трубочки; глазная пипетка для взятия крови в трубочку; емкость, содержащая 10-кратный физиологический раствор с желатином; песочные часы на 40 сек;

д) система для определения содержания иммуноглобулинов: слои агара, содержащие антисыворотки к иммуноглобулинам классов А, М и G; коробка с полосками хроматографической бумаги; глазной пинцет;

е) штатив с капиллярами для определения СОЭ;

ж) емкость для сброса использованных материалов;

з) бланк для регистрации пациентов, ручка и карандаш.

15.1.6. Лаборатория поликлиники, медсанчасти предприятия.

В этих лабораториях имеются определенные особенности организации работ, связанные с проведением диспансерного обследования населения и работников предприятий.

Во-первых, поскольку в выдаче результатов диспансерного обследования на вторые сутки нет необходимости, можно изменить порядок работы, распределив всю работу на два этапа.

На первом этапе осуществлять взятие крови, все операции по ее обработке и постановку реакций, на втором - просчет препаратов (формулы крови и клеточных реакций). Например, вначале трое лаборантов каждый день проводят взятие крови, ее обработку и постановку реакций, а затем, после прохождения всего запланированного контингента, осуществляют просчет всех препаратов.

Во-вторых, при необходимости выезда для взятия крови каждому лаборанту необходим чемоданчик, укомплектованный материалами и реактивами так, как описано выше.

Третья особенность касается решения задач диспансеризации, поэтому относится к врачу-иммунологу. Не менее важной задачей, чем обнаружение заболеваний у пациентов, является определение их индивидуальной нормы иммунограммы, входящей в паспорт здоровья. Поэтому иммунограмму пациента (в норме или вне обострения хронического заболевания, но не в периоде обострения хроничности или при остром заболевании) необходимо не только подклеить в карту, но и вписать в паспорт здоровья в случае его наличия, а в противном случае выдать ее на руки либо предупредить его, что в случае обращения к врачу по поводу заболевания он (или лечащий врач) сможет получить эту иммунограмму. При повторных диспансерных обследованиях нормативная иммунограмма должна подвергаться корректировке. Для хранения таких иммунограмм индивидуальной нормы для каждого пациента в лаборатории должна быть картотека, а лучше - компьютерный вариант.

15.1.7. Лаборатория малого лечебного учреждения.

Службу иммунограммы не только можно, но и целесообразно организовать и в небольших лечебных учреждениях - больницах менее чем на 100 коек, поселковых поликлиниках, медпунктах. При этом один анализ обойдется несколько дороже за счет увеличения необходимого рабочего времени и низкой эксплуатации оборудования.

Если в группе иммунограммы работает один лаборант, то он не сможет осуществить взятие, обработку крови и постановку реакций ни у 32, ни даже у 24 пациентов, поскольку необходимое для этого время существенно (более чем в 1,5 раза) превышает длительность его рабочего дня. Поэтому забирать кровь для анализа нужно в этом случае дважды в неделю, определяя иммунограмму одновременно у 12 пациентов. При этом на получение одной иммунограммы потребуется 82 мин (см.табл. 6).

При наличии двух лаборантов иммунограмму можно определять у 64 пациентов в неделю, проводя взятие крови и постановку анализа одновременно у 32 человек дважды в неделю. Можно забирать кровь на анализ трижды в неделю, приблизительно по 20 человек в день, но в этом случае производительность лаборатории несколько понизится.

Важнейшей деталью остается интерпретация иммунограммы. Для этого необходимо в столь малой группе иметь врача-иммунолога, который, кроме выполнения основных обязанностей, может взять на себя наиболее сложную часть работы по получению иммунограммы (постановку клеточных реакций, подсчет препаратов), увеличив таким образом производительность группы.

Для маленькой группы иммунограммы, состоящей из 2-3 человек, достаточно одной лабораторной комнаты, в которой будут осуществляться и взятие крови с постановкой реакции, и подсчет препаратов. В этой комнате необходимо иметь одно рабочее место для постановки реакции, а также для каждого сотрудника столы с микроскопами. Оборудование то же самое, но центрифугу лучше иметь малую настольную с модифицированным ротором, которая, во-первых, стоит в несколько раз дешевле большой, во-вторых, занимает меньше места.

15.1.8. Кабинет семейного врача.

При возвращении традиции семейного врача ему следует вернуть, по-видимому, и инструмент лабораторной экспресс-диагностики, дать ему в руки анализ крови. Конечно, семейному врачу нецелесообразно определять все показатели крови, но главные определять необходимо. К таким главным показателям относятся содержание лейкоцитов, формула крови и уровень Т-лимфоцитов (крайне желательно также определять чувствительность клеток к теофиллину, что позволит оценить не только количество Т-хелперов и Т-супрессоров, но и ИН). Эти показатели позволяют четко дифференцировать наличие и отсутствие воспалительного процесса, определить характер течения процесса. Разумеется, выполнение таких анализов не должно быть серийным, они должны осуществляться в случае экстренной необходимости (на определение полной иммунограммы пациента следует направить в поликлинику). Анализ должна осуществлять медсестра, подсчет препаратов в основном врач. Для врача это важно, поскольку вид препарата может помочь ему в диагностике заболевания и прогнозировании его течения. И, конечно, врач должен иметь высокую квалификацию в области иммунологии и интерпретации иммунограмм.

Для осуществления таких единичных анализов достаточно одного большого стола

у стены, на одном краю которого стоит микроскоп с осветителем, на другом проводятся манипуляции по взятию и затем обработке крови. Оборудование требуется то же самое, но желательно вместо большой центрифуги иметь малую настольную с модифицированным ротором. Все материалы должны быть однократного применения, причем лучше пользоваться готовыми наборами реактивов и материалов.

15.1.9. Передвижная лаборатория.

Для обследования людей в отдаленных районах сельской местности, при эпидемиологическом обследовании в экстренных ситуациях городским отделам здравоохранения при крупных лабораториях целесообразно иметь выездные лаборатории по определению иммунограммы. Для размещения этих лабораторий достаточно автобуса.

Задачей такой лаборатории является взятие крови, ее обработка с получением некоторых результатов на месте (СОЭ, содержания лейкоцитов, содержания иммуноглобулинов и уровня гемоглобина) и постановка реакций с приготовлением препаратов. Подсчет препаратов формулы крови и клеточных реакций и интерпретацию полной иммунограммы осуществляют в основной лаборатории, куда передают материал для завершения анализа (либо после возвращения из экспедиции). В передвижной лаборатории могут работать два лаборанта. С учетом отсутствия необходимости окраски препаратов формулы крови и окончательного приготовления препаратов иммунологических реакций, а также предварительно проведенной в основной лаборатории работе по подготовке к осуществлению анализа, они могут обрабатывать в день до 96 образцов крови с учетом ее взятия и постановки реакций.

В автобусе должны быть закреплены стол с двумя рабочими местами, центрифуга (малая настольная центрифуга типа ОПН-3 или 8 с модифицированным ротором), малый холодильник (типа "Морозко") небольшой термостат, микроскоп (для подсчета содержания лейкоцитов). Все необходимые материалы и реактивы должны быть предварительно подготовлены и расфасованы для каждого дня обследования.

16.0. Глава 16

ИММУНОГРАММА В ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

Экологическую иммунологию можно определить как область иммунологии, занимающуюся изучением иммунного статуса организма в условиях изменяющейся экологической обстановки. Эта новая область гораздо шире, чем популяционная иммунология, поскольку включает изучение иммунного статуса не только популяций, но и отдельных индивидов. Она также шире, нежели эпидемиологическая иммунология, ибо исследует не только распространение заболеваний, обусловленных дефектами или недостаточностью работы иммунной системы, но и адаптационные сдвиги в иммунной системе, возникшие под влиянием изменения среды обитания человека в обуславливающие оптимум ее функционирования в новых условиях. Важность этого направления в связи с резким обострением экологической ситуации в последние годы резко возросла, поэтому мы сочли необходимым посвятить ему отдельную главу.

Судьба экологической иммунологии необычна: ее возникновение как отдельной области со своими задачами определила неотложная практическая потребность. Сложная экологическая ситуация в мире заставляет медиков ожидать немедленного практического выхода из этой области иммунологии, и для этого есть сейчас все основания. Имеются экспресс-микрометоды для определения иммунограммы при массовых обследованиях людей - они описаны в этой книге. Разработаны подходы к интерпретации иммунограммы у пациента. В данной главе даны теоретические подходы к развитию экологической иммунологии. Все это позволило не только получить реальные важные для практики результаты уже вначале, но и оценить практические возможности данного направления.

Экологическая иммунология сейчас находится в стадии становления. В связи с катастрофическим ухудшением экологической обстановки во всем мире, вызывающим озабоченность общественности - с одной стороны и модностью современной иммунологии - с другой, подобное становление происходит бурно. А любое бурное развитие науки не может избежать необоснованных, бессмысленных и даже вредных процессов. Учитывая это, необходимо свое- временно проанализировать место иммунограммы в медикоэкологических обследованиях людей.

16.1. Основные задачи экологической иммунологии и принципы их решения

Экологическая иммунология берет на себя решение важнейшей проблемы: определения, на какие экологические сдвиги и при каких условиях система защиты организма отвечает

а) качественными изменениями баланса, необходимыми для успешной адаптации организма; б) нарушениями функционирования, открывающими возможность развития патологии.

Другая, не менее важная проблема состоит в изучении иммунного статуса людей при изменении среды обитания. И, если в настоящее время первая проблема имеет скорее теоретическое значение, то вторая - важна именно для практики.

С наиболее неотложными проблемами медики сталкиваются обычно в районах экологических катастроф, для которых характерно резкое изменение окружающей среды за счет появления больших количеств химических веществ или физических воздействий, токсичных для организма. Здесь иммуноэкология может принести существенную практическую пользу. Она дает возможность оценить состояние иммунной системы в популяции людей данного региона и своевременно выявить группировки людей с начинающимися сдвигами в иммунной системе с целью их отбора для проведения лечебных мероприятий.

Имеются 4 последовательные задачи экологической иммунологии, основанные на оценке иммунного статуса при помощи определения иммунограммы в популяциях лю-

дей, подвергшихся опасности поражения иммунной системы в результате изменений в экологической обстановке. Для успешной помощи населению эти задачи должны решаться комплексно.

Первые две из них решаются непосредственно после экологической катастрофы.

1. Отбор из всей популяции тех людей, у которых воздействие патогена приводит непосредственно к заболеванию.

2. Оценка широты и глубины реального поражения населения на основании разделения популяции на внутривнутрипопуляционные группировки в зависимости от степени поражения.

И при постепенных нарушениях среды обитания человека, а, в особенности, при экологических катастрофах (скачкообразных изменениях внешней среды), таких как Чернобыльская (радиация), Уфимская (фенол) и др., обычно лишь часть населения получает дозы токсических воздействий и веществ в концентрациях, вызывающих развитие патологического процесса (в нашем случае - лучевая болезнь и клинически выраженное отравление фенолом). Основная часть популяции даже при таких катастрофах получает дозы, не вызывающие непосредственно патологического процесса, соответствующего данному воздействию. Поэтому уже на первом этапе после катастрофы необходимо выявить людей, у которых должно развиваться заболевание данной этиологии, желательно до появления клинических симптомов или, еще лучше, на стадии prodromы. Это необходимо для своевременного и качественного лечения людей. В остальной части популяции воздействие патогена хотя и не привело к непосредственному развитию патологии, но повлияло на организм, и, в частности, на иммунную систему, изменив ее баланс, а значит, переведя на иной уровень функционирования. Это может привести к активации латентных дефектов и мутаций, выводя их в активную патологию, поэтому таким людям необходимо проводить профилактические мероприятия.

Чтобы пояснить эту мысль, разберем пример с онкотрансформированными клетками. Известно, что они возникают в организме человека с большой частотой. Подавляющее большинство из них немедленно уничтожается иммунной системой, но немногие из них в течение длительного времени все же остаются жизнеспособными. Так, в предстательной железе 70-летних людей более чем в 80% случаев удалось найти неразвивающиеся очаги опухолевых клеток. При благоприятных условиях эти латентные очаги дают начало генерализованному опухолевому росту.

С другой стороны, ряд неблагоприятных внешних воздействий, и в первую очередь ионизирующее излучение и многочисленные химические мутагены, усиливают мутационные процессы. Это также влияет на частоту возникновения в популяции различных патологий.

Остальные две задачи касаются длительного наблюдения за популяцией людей, подвергшихся вредному воздействию. Они имеют непосредственное отношение не только к катастрофам, но и к постепенному изменению среды обитания.

3. Наблюдение и контроль за адаптационными сдвигами в иммунной системе при длительном динамическом анализе иммунограммы с целью своевременного выявления группы людей со срывом работы иммунной системы.

4. Выявление и динамический контроль группы лиц с активацией латентных или мутационных повреждений.

В основе решения всех этих задач лежат, безусловно, методы оценки иммунного статуса в популяциях и принципы клинической интерпретации полученных результатов. Наряду с этим в экологической иммунологии имеются определенные особенности, которые кардинально изменяют стратегию решения этих задач.

В предыдущие годы по всем разделам медицины прокатилась мощная волна усилий по выявлению различных границ: предельно допустимых доз воздействий на организм, не приводящих к развитию патологии; значений показателей, разграничивающих нормальное и патологическое функционирование организма и т.д. Не избежала этого и иммунология. Нельзя отрицать значения данного подхода для решения ряда важных практических задач. Но когда речь идет о задачах экологической иммунологии, обозна-

ченных нами выше, выявление таких пределов имеет ограниченную практическую ценность. Этому есть две причины.

1) Любое воздействие (химическое, физическое и др.) оказывает влияние на организм не изолированно, а в совокупности с комплексом других внешних факторов. Медики хорошо знают, что заболевание обычно обуславливается суммой причин. Степень влияния каждой из них может изменяться в зависимости от многих факторов, в том числе окружающей среды.

Поясним примером. В результате Чернобыльской катастрофы жители ряда регионов страны, и среди них дети, получили определенную дозу радиации в виде прямого внешнего облучения кожи и глубоких тканей и инкорпорации в организм радионуклидов. Многие из этих детей в тот же год были организованно отправлены на южные курорты страны. Там они получили дозы ультрафиолетового и теплового облучения не нескольких порядков большие по сравнению

с теми детьми, которые находились в это время в центральных и северных районах. Ни у одного врача не возникнет сомнений, что реальное действие одной и той же дозы радиации на организм будет у детей этих двух групп принципиально различным: у тех, кто побывал на юге, оно резко усилится из-за дополнительных воздействий внешней Среды.

И другой пример. Во время Чернобыльской аварии среди других изотопов в окружающую среду были выброшены изотопы йода. Накопление их в щитовидной железе людей зависит не только от концентрации, но и от содержания “холодного” йода в окружающей среде и следовательно в организме людей живущих на данной территории. На территории Белоруссии имеются обширные эндемические зоны, отличающиеся отсутствием в воде йода. Ясно, что в этих зонах заражение людей радиоактивными изотопами йода будет более выраженным, чем в тех областях, где “холодный” йод в воде присутствует и конкурирует в организме с его радиоактивным изотопом.

Таким образом, конечный эффект патогенного воздействия определяет лишь сумма внешних факторов, а не один какой-либо фактор, даже если он является преобладающим. Все остальные факторы могут или усилить, или ослабить его действие, нередко многократно.

2) Сила влияния на организм любого воздействия зависит от физиологического состояния организма в момент этого воздействия.

Об этом свидетельствует факт, широко известный биологам - экспериментаторам. Если группу линейных (генетически идентичных) животных одного возраста, пола и веса облучить дозой радиации, ниже абсолютно смертельной для данной линии животных, то часть из них погибнет, а другие, переболев, останутся живы. На относительно невысокие дозы радиации эти животные также прореагируют неодинаково, что выразится в разной степени проявления клинических симптомов (понос, потеря веса, облысение и т.д.): от резко выраженных до полного их отсутствия. Это происходит из-за физиологических различий активности функционирования подсистем организма, обусловленных биоритмическими колебаниями, различиями в физической нагрузке, наконец, флуктуациями, которые у разных индивидов сочетаются по-разному и приводят в итоге к неодинаковому конечному результату. В естественных, генетически разнородных популяциях (в том числе людей) различия в чувствительности организма к одному и тому же воздействию во много раз сильнее. Так, чувствительность к радиации у имбредных мышей разных линий может различаться более чем вдвое.

Для полноты картины возможностей различий чувствительности разных индивидов в популяции к тем или иным воздействиям необходимо добавить различия связанные с полом, возрастом, весом, гормональным циклом, питанием, наличием вредных привычек (употребление алкоголя, курение и т.д.). Необходимость учета всех этих факторов придает экологической медицине и, в частности, иммунологии принципиальные особенности.

Сформулируем три фундаментальных принципа исследований в экологической медицине-не.

1. При медико-экологических исследованиях недостаточно изучать статус организма лишь в связи с наличием того или иного внешнего воздействия или его дозой. Для объективной оценки необходимо учитывать влияние на организм всех других факторов, как вредных, так и благоприятных, а также состояние всех систем организма с учетом его генетических особенностей.

2. Исследование усредненного воздействия неблагоприятных факторов на всю популяцию в целом обычно мало эффективно. Недостаточно оценить влияние этих факторов и на группы, выделенные по возрасту или полу. Должный эффект может дать лишь анализ, проведенный на уровне внутривидовых группировок, выделенных по конечному эффекту воздействия на организм в целом, его системы или отдельные параметры.

3. Для оценки начальных сдвигов в организме под влиянием вредных воздействий лучше всего подходят постоянно активно метаболизирующие, пролиферирующие системы поддержания гомеостаза, имеющие общеорганизменное значение. К таким системам наряду с сердечно-сосудистой, метаболитической, гормональной относится и иммунная система. Подчеркнем, что иммунная система в самом общем смысле несет функцию поддержания качественного состава организма, что отличает ее от других систем, выполняющих функцию поддержания количественного постоянства состава организма. Это обуславливает первостепенную значимость оценки состояния иммунной системы в медикоэкологических исследованиях.

Иммунная система является активно пролиферирующей и обладает высокой метаболитической активностью. Поэтому все вещества и физические факторы не только прямо или косвенно влияют на состояние иммунной системы, но и оказывают на нее свое действие чаще в более низких дозах, чем на другие системы организма.

Одним из важнейших компонентов экологической системы, в сильнейшей степени влияющим на иммунитет, является микрофлора, окружающая человека. В данном случае вопрос касается не столько обогащения микрофлоры почвы, водоемов и т.д. патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, чем занимаются гигиенисты, сколько количественных изменений микрофлоры самого человека. Здесь самым главным, пожалуй, является количественное изменение в популяции людей патогенных штаммов микробов и вирусов. Именно нарастание уровня того или иного возбудителя до определенного критического предела и дает начало эпидемии. Оно же приводит к существенным сдвигам функционирования иммунной системы. Примерами этому могут служить возникновение эпидемии гриппа, изменение иммунного статуса при носительстве микробов (стафилококка, стрептококка и др.), вирусов (гепатита, герпеса, СПИДа и др.).

В течение длительного времени популяционные исследования в иммунологии основывались на оценке иммунного статуса прежде всего клинически здоровых людей с целью выявления различий у жителей разных регионов и работников разных предприятий (Козаченко Н.В. и др., 1983; Петров Р.В., Орадовская И.В., 1988). К сожалению, и практическая, и теоретическая ценность таких исследований оказалась невелика. Это объясняется тем, что иммунная система слишком сложна и для ее адекватной оценки недостаточно изучить одно из ее состояний вне динамики функционирования.

В I части книги мы сформулировали положение о том, что нормальная иммунная система организма может находиться в двух принципиально различных состояниях: от носительного спокойствия (у клинически здоровых людей) и активного функционирования (при воспалительном процессе). Каждое из этих состояний характеризуется своими, существенно различающимися между собой нормативами иммунологических параметров. Это принципиально отличает иммунную систему от многих других систем организма. Из этого следует важнейший для иммуноэкологических исследований вывод о

том, что принципиально более полную информацию об иммунной системе можно получить, анализируя иммунную систему не только в спокойной фазе, в группах клинически здоровых людей, но и в активной фазе, у больных острыми воспалительными заболеваниями или людей с поствакцинальными реакциями организма. Именно такой двухсторонний анализ позволит наиболее четко ответить на вопрос, являются сдвиги в иммунной системе адапционными или они отражают возникший (хотя, возможно, пока не проявившийся клинически) срыв работы иммунной системы. Этот вопрос по своей практической значимости является важнейшим, ибо от ответа на него зависит применение тех или иных профилактических или лечебных мероприятий.

16.2. Сдвиги и в иммунограмме при изменениях в экологическом окружении

Иммуноэкологические исследования при скачкообразных изменениях окружающей среды лишь начинаются, и сейчас еще нет опубликованных добротных данных об иммунном статусе популяций людей, подвергшихся таким воздействиям. В данной главе мы сделаем попытку анализа данных иммунограммы, полученных при обследовании популяций людей в течение определенного периода времени, характеризующегося постепенным изменением экологической обстановки. Ясно, что в такой ситуации изменения в иммунном статусе, во всяком случае у здоровых, будут носить преимущественно адапционный характер.

Одним из важнейших принципов оценки популяций является принцип дискретности: выделение и изучение внутрипопуляционных группировок в соответствии с этим принципом проанализируем данные о содержании лейкоцитов в крови здоровых людей, полученные в течение нескольких десятилетий (30-70 годы этого столетия) в Москве, Петербурге и других крупных городах Европейской части страны рядом исследователей (Аккерман В.В. 1938); (Кассирский И.А., Денциков Д.И., 1974; Николаева Л.К. и др.; Соколов В.В., 1963 и др.). Не вызывает сомнений, что в течение этих десятилетий экологическая обстановка в больших городах постепенно менялась в сторону увеличения количества и качества разнообразных внешних факторов. Исследования всех авторов проведены на сотнях и тысячах доноров, поэтому, несмотря на большие разбросы показателей во всех группах, среднеквадратическая ошибка была минимальна, что повышало достоверность даже небольших различий средних значений.

Анализируя эти данные, удалось установить, что за последние 50 лет средние значения содержания лейкоцитов в крови у здоровых людей постепенно уменьшались. Но это снижение средних было незначительным даже за весь полувекотный отрезок времени: хотя эти различия из-за малой среднеквадратичной ошибки были достоверными, они составляли менее $1 \times 10^9/\text{л}$ (рис.7). Если учесть наличие значительных колебаний уровня лейкоцитов под действием биологических ритмов и физической нагрузки (см.гл.3), такое снижение может считаться для практики ничтожным.

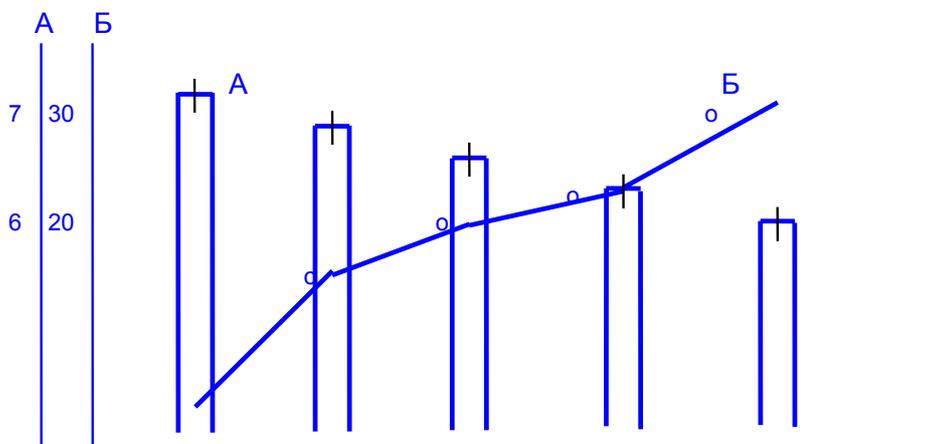




Рис. 7. Динамика среднего содержания лейкоцитов в крови (А) и изменения величины группировки людей с содержанием лейкоцитов менее $5 \cdot 10^9/\text{л}$ в популяциях здоровых людей в течение нескольких десятилетий.

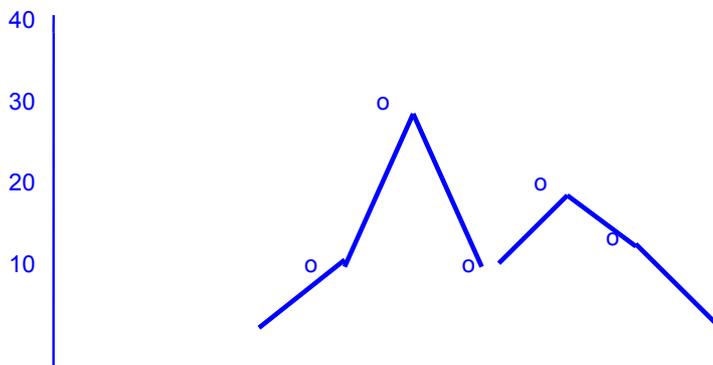
1 - 1932-1936 гг. (Аккерман В.В., 1936г.); 2 - 1959 г. (Соколов В.В., 1963 г.); 3 - 1960 г. (Николаева Л.К., 1969 г.); 4 - 1966-1968 гг. (Кассирский И.А., Денщиков Д.И., 1974 г.); 5 - 1981-1982 гг. (наши данные); 6 - 1986 г. (наши данные).

По оси ординат : А - содержание лейкоцитов в крови, $10^9/\text{л}$. Б - количество индивидов в обследуемой популяции с уровнем лейкоцитов в крови менее $5 \cdot 10^9/\text{л}$.

Опыт врачей, отраженный во многих монографиях, свидетельствует о том, что за последние десятилетия уровень лейкоцитов в крови у многих людей существенно снизился. Если в 60-70-е годы содержание лейкоцитов в крови менее $4 \times 10^9/\text{л}$ выявлялось крайне редко (Кассирский И.А., Денщиков Д.И., 1974), то в 80-е годы столь низкие цифры считались уже нормальным явлением. Менее выраженным стало и повышение уровня лейкоцитов при воспалительном процессе: у многих больных в острой фазе заболевания лейкоцитоз не выходит за пределы нормы. На чем же основываются эти отчетливые эмпирические знания практических врачей, если анализ средних значений данного показателя даже за 50 лет не дал резкого сдвига?

Воспользуемся для анализа этих же данных принципом дискретности. Для этого необходимо оценить распределение исследуемого показателя в популяции. На рис. 8 показана гистограмма распределения уровня лейкоцитов в популяции здоровых людей (жителей г.Москвы), полученная в 1986 г. Видно, что эта гистограмма не только не симметрична, но характеризуется двумя пиками.

Распределения значений иммунологических (так же, как биохимических и других) показателей в однородных по возрасту и полу группах здоровых и клинически однородных (по диагнозу и стадии процесса) группах больных, как правило, не являются нормальными (т.е. описываемыми гауссовой кривой). Более того: часто они характеризуются не одним пиком, а несколькими, причем эти пики обычно являются несимметричными. Это можно объяснить неоднородностью популяций по каждому параметру. Степень этой неоднородности для разных показателей неодинакова. По-видимому, эта внутренняя неоднородность является неотъемлемым свойством любой популяции, даже состоящей из однотипных по клиническому состоянию индивидов. Исследуя распределение популяции по тому или иному параметру, необходимо учитывать эту неоднородность, выделяя для исследований внутрипопуляционные группировки, соответствующие пикам на гистограмме. Анализ распределения одного и того же показателя в различных популяциях людей (в разных регионах, в разные годы) показал, что внутрипопуляционные группировки, характеризующиеся одними и теми же пиками, обычно сохраняются, хотя могут, и весьма сильно, изменяться по своему объему внутри всей популяции.



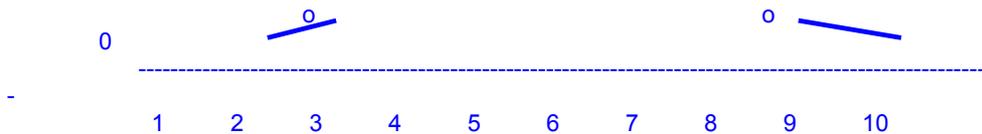


Рис . 8. Гистограмма распределения содержания лейкоцитов в крови здоровых людей, полученная в 1986 году. По оси абсцисс - содержание лейкоцитов , 10^9 /л . По оси ординат - % индивидов в группе

На основании гистограммы, представленной на рис. 8, исследуемую популяцию можно разбить на две большие группировки, одна из которых включает людей с содержанием лейкоцитов в крови ниже 5×10^9 /л, другая - выше этого значения. Поскольку нас интересует снижение уровня лейкоцитов у индивидов, проанализируем объем первой группировки в более ранних популяционных исследованиях данного показателя, проведенных авторами перечисленных выше работ - благо, они приводили в своих публикациях таблицы с указанием процента людей из всего обследованного контингента с разными уровнями лейкоцитов. Как видно из рис. 7, внутрипопуляционная группировка людей, в крови которых содержится менее $5 \cdot 10^9$ /л лейкоцитов, за пять десятилетий многократно увеличилась. В то же время средний уровень лейкоцитов в популяции снижался, как видно из того же рисунка, незначительно. Такое кажущееся противоречие можно объяснить тем, что происходит нивелирование обще-групповых значений показателя за счет его значений в другой группировке.

Таким образом, несмотря на слабые сдвиги средних значений показателей, произошло мощное перераспределение людей в популяции по уровню лейкоцитов. Можно полагать, что основной причиной этого являются процессы адаптации, активно идущие в иммунной системе в

соответствии с изменениями в среде, окружающей человека. Во всяком случае, практикующий врач должен знать о таком перераспределении и тенденциях его дальнейших изменений. При этом важно понимать, что подобные сдвиги в популяции в своем подавляющем большинстве отражают не появление чего-то нового в качественном выражении, а лишь количественное изменение доли той или иной группы. Для клинициста весьма важен вопрос о том, за счет каких клеток произошло такое снижение уровня суммарных лимфоцитов. Для ответа на него было проведено изучение лейкограммы в популяциях здоровых людей. Наблюдаемые сдвиги показали, что снижение уровня лейкоцитов связано не с равноценным уменьшением в периферической крови клеток всех типов, а с преимущественным снижением числа гранулоцитов. Именно поэтому в течение тех же десятилетий отмечалось перераспределение популяции в сторону увеличения группировки людей с более высокими уровнями лимфоцитов.

Важно еще раз подчеркнуть, что выявленные изменения не являются отражением пато-логии. Подробное клиническое обследование людей, входящих в данные группировки, подтвердило, что они клинически ничем не отличаются от всех остальных индивидов группы. Выявленные изменения скорее указывают на то, что в процессе адаптации иммунная система все у большего числа людей предпочитает реализовать свой статус именно данным способом, а не каким-либо иным из тех, которые использовались ранее. Вопрос о том, при каком варианте иммунного статуса риск срыва работы системы больше - в том, который реализовывался ранее или имеет место сейчас, также остается открытым. Ибо весьма вероятно, что чем лучше система адаптируется к воздействию внешних факторов, тем лучше она выполняет свои функции, хотя здесь, конечно, нужно учитывать количественные и качественные параметры внешних факторов, оказывающих изменяющее воздействие.

Теперь проанализируем динамику лейкоцитов в период активной работы иммунной системы - при остром воспалительном процессе. Для этого изучали лейкограмму у больных с абсцессами разной локализации на этапе развернутого течения процесса в

момент поступления их в клинику, до операционного вмешательства. В этом периоде больным обычно еще не применялась интенсивная антибиотикотерапия. Для нашего анализа это существенно, ибо в 40-х годах антибиотики еще столь широко не использовались, как сейчас. И поэтому именно на эти сроки мы имеем право сопоставлять больных 40-50-х и 80-х годов.

Как и у здоровых, у больных гистограммы распределения уровня лейкоцитов имели несколько пиков, характеризующих внутривидовые группировки. Исследовали динамику группировки больных с уровнями лейкоцитов в крови менее $9 \times 10^9/\text{л}$. Оказалось, что в 80-е годы она резко увеличилась по сравнению с 40-50-ми годами. Это может указывать на уменьшение сдвига уровня лейкоцитов, характерного для активации иммунной системы в период воспалительного процесса в последние годы. Является ли это результатом менее активного процесса или качественного изменения баланса иммунной системы при столь же активной ее работе - неясно. Ясно то, что этот уменьшенный сдвиг отражает адекватную реакцию иммунной системы на процесс, и это подтверждает факт благополучного завершения процесса у этих больных.

Таким образом, в последние годы популяции людей характеризуются не только общим снижением числа лейкоцитов в период спокойной работы иммунной системы, но и меньшим их подъемом в период ее активации.

По-видимому, такая перестройка позволяет иммунной системе сохранить оптимальную реактивность в изменившихся экологических условиях, включающих и увеличение поступления в организм с пищей нитратов, ядохимикатов, антибиотиков и других вредных веществ. Что это именно адаптационные, а не патологические сдвиги следует из того, что все эти данные получены при исследовании популяций клинически здоровых людей и больных острыми воспалительными заболеваниями с благополучным клиническим исходом.

Мы привели данные, из которых следует поразительный факт изменения в крови больших популяций городского населения содержания лейкоцитов и лейкограммы в течение всего лишь нескольких десятилетий. Однако этим, по-видимому, не исчерпываются адаптационные возможности иммунной системы.

В последнее десятилетие, с появлением общедоступных методов массового иммунологического обследования, была определена полная иммунограмма в разнообразных популяциях здоровых и больных жителей Москвы, Ленинграда и других крупных городов. Проанализировав данные этих обследований описанным выше методом дискретных группировок в однородных группах людей, удалось обнаружить ощутимые сдвиги в тонком звене иммунной системы - субпопуляционном составе лимфоцитов. Была выявлена отчетливая, сохраняющаяся во всех исследованных группах, внутривидовая группировка, в которую входили индивиды с соотношением Тх/Тс менее 1,2. Она была проанализирована в динамике. Оказалось, что величина этой группировки у здоровых доноров разного возраста, обследованных в 1982-1985 гг., составляла от 6,2 до 12% популяции, в 1987-1989 гг. - от 18,3 до 39,2%. В однородных по диагнозу и стадии процесса группах больных острыми и хроническими воспалительными процессами эта группировка составляла в 1982-1984 гг. 3,1-9,8%, а в 1988-1989 гг. - уже 18,1-44,3%

Таким образом, в популяции резко возросло число индивидов с более низкими значениями данного показателя. Нужно отметить, что, в отличие от предыдущего примера, увеличение этой группировки отразилось и на среднегрупповых значениях соотношения Тх/Тс, которые во второй половине десятилетия по сравнению с первой были в однотипных группах обычно достоверно понижены.

Не вызывает сомнений, что подобное изменение также связано со сдвигами в экологии в крупных городах страны, тем более, что они в последнее десятилетие особенно резко прогрессировали. Сегодня у нас нет данных о том, какой именно фактор из их суммы повлиял на данное изменение в иммунограмме. Однако можно предположить, что одной из вероятных причин этого является качественное и количественное измене-

ние вирусного и микробного носительства среди населения. Тем более, что при инфицировании организма вирусом гепатита, ВИЧ и др. отмечают снижение соотношения Тх/Тс.

Итак, мы выяснили, что длительное воздействие вредных факторов окружающей среды на популяцию приводит к определенным сдвигам в иммунной системе людей. Теперь разберем, как реагирует иммунная система на разовое вредное воздействие небольшой дозы ионизирующей радиации. Разумеется, это исследование было проведено на животных.

Мышей линии BALB/c (здоровых и зараженных опухолевыми клетками) облучали дозой радиации в 75 Бер. Эта доза является относительно небольшой, не вызывающей прямой гибели животных, она в несколько раз ниже абсолютно смертельной. Через трое суток у мышей определяли иммунограмму: уровни лейкоцитов, формулу клеток крови, адгезивную активность, лимфоцитов и фагоцитарную активность нейтрофилов в серии нагрузочных тестов, индекс нагрузки (ИН).

На третьи сутки после воздействия радиации у здоровых облученных мышей по сравнению с контрольной группой отмечался целый комплекс изменений в иммунограмме. В крови животных несколько снижался уровень лейкоцитов за счет лимфоцитов, имелась тенденция к повышению фагоцитарной активности нейтрофилов. Сильные изменения были выявлены в системной характеристике - сопряженности компонентов (которая выражается количеством достоверных взаимосвязей между параметрами). У мышей облученных по сравнению с интактными она возростала в 5 раз. Это соответствовало столь же резкому снижению ИН (как мы уже отмечали, у людей изменения ИН также соответствуют изменению сопряженности компонентов).

У мышей, зараженных клетками асцитной карциномы Эрлиха, подобное облучение привело к тем же сдвигам показателей иммунограммы, но в несколько раз более выраженным. По сравнению с контрольными мышами, зараженными в тот же срок, у них отмечали резкое снижение содержания лейкоцитов за счет клеток всех типов, значительно повышалась фагоцитарная активность нейтрофилов. Однако направление изменения сопряженности у этих больных мышей было противоположно тому, которое отмечали у здоровых: связанность компонентов у них снижалась вдвое. Последний факт очень важен, поскольку, как мы указывали выше, связанность отражает степень напряженности, активации работы иммунной системы в борьбе с чужеродным антигеном. У мышей, зараженных клетками асцитной карциномы (так же, как, впрочем, микроорганизмами), резко возростала сопряженность компонентов иммунной системы, что указывало на ее активную работу. Снижение связанности компонентов после облучения свидетельствует о снижении активности работы иммунной системы при развивающемся процессе. Действительно, облученные больные мыши, в отличие от необлученных, уже в период обследования стали гибнуть. Таким образом, однократное воздействие на организм радиации, даже в относительно небольшой дозе, приводит к резким изменениям в иммунной системе. Причем влияние это у здоровых и больных животных неодинаково. У здоровых сдвиги в иммунной системе были направлены, по-видимому, на компенсацию этих воздействий через активацию ее функционирования (что отражает повышенная сопряженность компонентов). У больных эти сдвиги, напротив, оказались резко негативными. Это выразилось в сбое всех параметров, которые система пыталась реализовать для борьбы с чужеродным. Так, если у больных мышей воплощение защитных функций иммунной системы выражалось в многократном повышении сопряженности ее компонентов, резком повышении уровня лейкоцитов за счет нейтрофилов, слабом снижении фагоцитарной активности нейтрофилов, то после облучения у них резко упала сопряженность компонентов, снизился уровень лейкоцитов за счет всех клеток и повысился уровень фагоцитоза. Как мы уже писали, подобные противоположные характерные для текущего процесса сдвиги в иммунограмме всегда являются крайне неблагоприятными, что и подтвердилось на практике.

Конечно, вредные воздействия не всегда будут иметь столь отрицательные последствия для больных: все зависит от дозы воздействия, тяжести имеющегося заболевания и многих других причин. Но ясно то, что каждое такое воздействие создает для иммунной системы новое препятствие, которое ей необходимо преодолеть, и потому неудивительно, что длительные, пусть даже очень малые, воздействия столь основательно сдвигают показатели иммунограммы в популяции.

(Близкие изменения показателей иммунограммы были выявлены недавно при обследовании большого контингента взрослых и детей в зоне подвергнутой радиационному воздействию в результате Чернобыльской катастрофы. Подробно об этом см. в приложении № 3 настоящего издания.)

Изучая иммунную систему жителей крупных городов во временном аспекте, пусть в небольшом промежутке времени, мы увидели, что она не есть нечто застывшее в своем постоянстве. Ее баланс все время меняется под влиянием изменения в среде

обитания, а в соответствии с этим появляются сдвиги и в иммунограмме. По-видимому, при помощи этих изменений иммунная система пытается достичь оптимального выполнения своей главной цели - защиты организма. С течением времени, особенно когда человек стал активно воздействовать на окружающую среду, идет эволюция иммунной системы, а вместе с этим - и эволюция заболеваемости. Определенные этапы этой эволюции связаны с появлением новых инфекций, которые в свою очередь влияют на иммунную систему. И между всеми этими процессами нельзя отрицать наличия обратной связи. Не только: новая инфекция → изменения в иммунном статусе организма, но также: изменения в окружающей среде → адаптационные изменения в иммунном статусе → благоприятные условия для развития в организме новых видов инфекции. Ибо если иммунная система более успешно защищает организм от одних факторов, она оставляет его более уязвимым для других.

Врач ни в коем случае не должен забывать о том, что иммунный статус пациента сегодня отличается от того, каким он был у такого же пациента десятилетие назад. Иммуноэкологические исследования должны определять не только эти изменения на данный момент времени, но и прогнозировать их дальнейшую тенденцию.

Л.Л.Л. Литература

Авдеева В.С., Лебедев К.А. Системный подход к оценке показателей активности иммунитета при хроническом тонзиллите у работников текстильного предприятия. Журн. ушн. нос. и горл. бол. 1988. N 4. С. 7-11.

Алмазов В.А., Афанасьев Б.В., Зарицкий А.Ю. и др. Физиология лейкоцитов человека. Л.: Наука, 1979. 230 с.

Аничков Н.И. Учебник патологической физиологии. Л.: Мед-гиз, 1938. 320 с.

Арнет Н. Качественное учение о крови и его достижения. Харьков: Acta medica, 1938. Приложение к "Врачебному делу". С. 35-48.

Бернет М.Ф. Клеточная иммунология. М.: Мир, 1971. 537 с.

Вельтицев Ю.Е. Иммунодефицитные состояния.

Сохин А.А. Чернушенко Е.Ф. /ред./ Прикладная иммунология. Киев: Здоров'я, 1984. С. 76-105.

Виноградов Ю.Е., Лебедев К.А. Значение современной лейкограммы в клинической практике. // Тер. архив, 1989. N 1. С. 121-124.

Воробьев А.И., Лорие Ю.И. /ред./. **Руководство по гематологии.** М.: Медицина, 1989. 583 с.

Говалло В.И., Григорьева М.П., Космиади Г.А. и др. **Снижение содержания малых лимфоцитов в крови больных злокачественными опухолями.** **Вопр. онкологии.** 1987. N 9. С. 15-21.

Гробстайн К. **Стратегия жизни.** М.: Мир, 1968. 143 с.

Давыдовский И.В. **Проблемы причинности в медицине /этиология/.** М.: Медицина, 1965. 178 с.

Давыдовский И.В. **Общая патология человека.** М.: Медицина, 1969. 610 с.

Даштаянц Г.А. **Клиническая гематология.** Киев: Здоров'я, 1978. 344 с.

Дик Дж. /ред./. **Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний.** М.: Медицина, 1982. 573 с.

Дильман В.М. **Четыре модели медицины.** Л.: Медицина, 1987. 287 с.

Дюбо Р. **Бактериальная клетка в связи с проблемами вирулентности, иммунитета и химиотерапии.** М.: Изд. иностр. лит., 1948. 240 с.

Егоров А.М., Осипов А.Д., Дзантиев Б.Б., Гаврилова Е.М. **Теория и практика иммуноферментного анализа.** М.: Высшая школа, 1991. 288 с.

Йегер Л. /ред./. **Клиническая иммунология.** М.: Медицина, 1986. 476 с.

Кассирский И.А., Алексеев Г.А. **Болезни крови и кроветворной системы.** М.: Медгиз, 1948. 700 с.

Коган Г.И., Бобров И.И. **Клиническое толкование лабораторных анализов.** М.: Медгиз, 1949. 283 с.

Коен С., Уорд П.А., Мак-Класки Р.Т. /ред./. **Механизмы иммунопатологии.** М.: Медицина, 1983. 397 с.

Козаченко Н.В., Понякина И.Д., Абишева А.Б. **Выявление иммунологической недостаточности у шахтеров.** **Здравоохранение Казахстана.** 1989. N 4. С. 25-27.

Корнева Е.А., Шхинек Э.К. **Гормоны и иммунная система.** Л.: Наука, 1988. 249 с.

Корольков А.А., Петленко В.П. **Философские проблемы теории нормы в биологии и медицине.** М.: Медицина, 1977. 392 с.

Краскина Н.А., Зегер Э.И., Лопатина Т.К. **Неспецифические изменения в иммунной системе, возникающие в процессе формирования поствакцинального иммунитета.** **Современные аспекты изучения иммунологической безвредности и эффективности вакцинации.** М.: МНИИСВ, 1988. С. 44-65.

Крюков А.Н. **Морфология крови.** М.: 1920. 420 с.

Кузин М.И., Белоцкий С.М., Костюченко Б.М. и др. **T- и B-системы иммунитета при острой гнойной хирургической инфекции.** **Клин. мед.,** 1981. N 5. С. 81-85.

Купер Э. **Сравнительная иммунология.** М.: Мир, 1980. 422 с.

Лебедев К.А. **Принцип двуфазности для объяснения механизма специфических иммунологических процессов.** **Журнал общей биологии,** 1969. Т. 30. N 5. С. 528-544.

Лебедев К.А., Алексеева М.И., Барамыкова Г.П. и др. Подходы к лабораторному прогнозированию эффективности применения декариса /левамизола/. Сов. медицина. 1980. N 11. С. 62-65.

Лебедев К.А., Понякина И.Д. Принципы работы систем организма и их приложение в практической медицине. Физиология человека. 1991 а. Т.17. N 4. С. 154-167.

Лебедев К.А., Понякина И.Д. Принципы работы систем организма и их приложение в практической медицине /продолжение/. Физиология человека. 1991 б. Т. 17. N 6. С. 108-123.

Лебедев К.А., Понякина И.Д. Дискретно-динамический анализ новый подход к оценке иммунного статуса человека.. Итоги науки и техники, серия Иммунология. М.:ВИНИТИ, 1986. Т.15. С. 64-96.

Лебедев К.А., Понякина И.Д. Общий синдром иммунологической недостаточности. Итоги науки и техники, серия Иммунология.М.:ВИНИТИ, 1988. Т.22. С. 147-192.

Лебедев К.А., Понякина И.Д., Авдеева В.С. Иммунный статус человека. Сообщение I. Необходимость системного подхода. // Физиология человека. 1989. Т.15. N 1. С. 131-142.

Лебедев К.А., Понякина И.Д., Авдеева В.С. Иммунный статус человека. Сообщение II. Первые успехи системного подхода. // Физиология человека. 1989. Т.15. N 2. С. 121-132.

Лебедев К.А., Понякина И.Д., Авдеева В.С. Системное представление о спокойном и активном функционировании иммунной системы. // Успехи современной биологии. 1991. N 2.

Лебедев К.А., Понякина И.Д., Козаченко Н.В. Понятие нормы в оценке иммунного статуса человека.. // Физиология человека, 1989. Т.15. N 6. С. 34-45.

Лебедев К.А., Понякина И.Д., Нестерина Л.Ф., Иткина Л.Д. Функциональный подход к оценке иммунного статуса человека /применение нагрузочных тестов для диагностики иммунологической недостаточности/. Физиология человека. 1987. Т.13. N 5. С. 839-847.

Лебедев К.А., Понякина И.Д., Робустова Т.Г. и др. Сдвиги иммунограммы у людей с нормальной антиинфекционной защитой /использование метода дискретных группировок в популяционных исследованиях последнего десятилетия. Физиология человека. 1990.Т.16. N 6. С. 127-134.

Лимфоциты. Методы. М.: Мир, 1990. 397с.

Лозовой В.П., Шергин С.М. Структурно-функциональная организация иммунной системы.: Новосибирск. Наука, 1981. 229 с.

Максимов А.А. Основы гистологии. Ч.П. Учение о тканях. Петроград: Изд. К.Л. Риккера, 1915. 614 с.

Манько В.М. Антигены и рецепторы Т- и В-лимфоцитов человека. // Иммунология, 1987. N 5. С. 15-25.

Манько В.М. Антигены и рецепторы лимфоцитов третьего типа /О,К,NK/ и моноцитов /макрофагов человека./ // Иммунология. 1988. N 2. С. 17-30.

Мате Ж.. Активная иммунотерапия рака. Иммунопрофилактика и иммунореабилитация. М.: Медицина, 1980. 424 с.

Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. М.: Наука, 1980. 264 с.

Мечников И.И. Лекции по сравнительной патологии воспаления. М.: 1917. 219 с.

Мечников И.И. Вопросы иммунитета.. М.: Издательство АН СССР, 1951. 732 с.

Миллер И. Иммунитет человеческого плода. Прага: Авиценум. 1983. 541 с.

Парин В.В., Баевский Р.М. Важнейшие аспекты комплексных исследований процессов регуляции висцеральных систем организма человека. Успехи физиол. наук. 1970. N 2. С. 100-112.

Петров Р.В., Лебедев К.А. Новое в клинической иммунологии. Клин. медицина, 1985. N 3. С. 5-13.

Петров Р.В., Лебедев К.А., Саидов М. З., Башун Е.П. Способ определения иммуноглобулинов в биологических жидкостях "Иммунокап". АС N 1312484, Бюл. N 19. 1987.

Петров Р.В., Лопухин Ю.М., Чередеев А.Н. и др. Оценка иммунного статуса человека. Методические рекомендации МЗ СССР. М., 1984. 36 с.

Робустова Т.Г., Лебедев К.А., Понякина И.Д. и др. Перспективы клинической иммунологии в диагностике и терапии хирургических стоматологических заболеваний. Стоматология, 1988. N 4. С. 89-91.

Робустова Т.Г., Лебедев К.А., Понякина И.Д. и др. Иммунная система в регионе зуб - зубочелюстной сегмент. // Стоматология. 1990. N 5. С. 30-33.

Сильвестров В.П., Караулов А.В. Иммунологическая недостаточность при заболеваниях органов дыхания /вопросы диагностики, патогенеза и лечения. / // Тер. архив. N 3. С. 3-9.

Смирнова Л.Г., Кост Е.А. /ред/. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям. М.: Медгиз. 1960. 620 с.

Ростова Н.С. Сравнительный анализ корреляционных структур. // Шмидт В.М. /ред./ Исследование биологических систем математическими методами. Л.: Изд-во Ленинградского ун-та. 1985. С. 35-50.

Уильямс Р. Биохимическая индивидуальность. Основы генетотрофной концепции. М.: Ин. лит., 1960. 295 с.

Успенский В.М., Ващенко В.М. Значение проб с тималином, декарисом и теофиллином при оценке Т-лимфоцитов. Лаб. дело. 1984. N6. С. 332-336.

Фрейнфельд Е.И. Гематология. М.: Медгиз, 1947. 387 с.

Фриденштейн А.Я., Лурия Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. М.: Медицина, 1980. 214 с.

Хейуорд А.Р. Иммунодефициты. / Дик. Дж./ред./ Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний. М.: Медицина, 1982. С. 175-232.

Чертков И.Л., Воробьев А.И. Современная схема кроветворения. Пробл. гематол., 1973. N 10. С. 3-13.

Шиллинг В. Картина крови и ее клиническое значение. М.-Л.: Госмедиздат, 1931. 411 с.

Ширинский В.С., Жук Е.А. Проблемы иммуностимулирующей терапии. Иммунология. 1991. N 3. С. 7-9.

Шор Р.Р., Жуковский А.А., Лебедев К.А. Иммунный статус у детей с различными формами диффузного токсического зоба. Педиатрия. 1987. N 7. С. 24-29.

Яновский Д.Н. Картина крови и ее клиническое значение. Киев: Госмедиздат УССР, 1957. 548 с.

Bach J.-F. Avaluation of T-cells and thymic serum factors in man using the resette technique. Transplant. Rev., 1973. V.16 . P. 196-206.

Bach M.-A., Bach J.-F. The use of monoclonal anti-T cell antibodies to study T cell imbalances in human disseasses. / Clin. Exp. Immunol., 1981a. V.145. N 3. P. 499-508.

Bach M.-A., Bach J.-F. Imbalance in T cell subsets in human diseases. Int. J. Immunopharm., V. 3. N 3. P. 269-273.

Bach M.-A., Phan-Dinh-Tuy., Tournier E., et al. Defict of suppressor T cell in active multiple sclerosis. Lancet, 1980. V. 11. N 8206. P. 1221-1223.

Barnaba V., Musca A., Cordova C., et al. Relationship between T cell subsets and suppressor cell activity in chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Clin. Exp. Immunol., 1983. V. 53. N 2. P. 281-288.

Canonica G.M., Bagnesco M., Corte G., et al. Circulating T-lymphocytes in Hashimoto's disease: imbalance of subsets and presence of activated cells. Clin. Immunol. Immunopath., 1982. V. 23. N 3. P. 616-625.

Colley D.G., Katz N. Immune responses during human schistosomiasis mansoni. Scand. J. Immunol. 1983. V.17. N 4. P.297-305.

Edwards A.J., Bacon T.H., Elms C.A., et al. Changes in the populations of limphoid cells in human peripheral blood following physical exercise. Clin. Exp. Immunol. 1984. V.58. N 2. P. 420-427.

Ehlich R. Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin, 1891. 370 S.

Joffe M.I., Sukha N.R., Rabson A.R. Lymphocyte subsets in measles. Depressed helper /inducer subpopulation reversed by in vitro treatment with levamisol and ascorbic acid. J. Clin. Invest. 1983. V. 72. N 3. P. 971-980.

Landmann R.M.A., Muller E.B., Perini C., et al. Changes of immunoregulatory cells induced by psychological and physical stress: relationship to plasma catecholamines. Clin. Exp. Immunol. 1984. V.58. N 1. P. 127-135.

Lederman M. Impaired cell-mediated immunity in patients with classic hemophilia. N.Engl.J.Med.1983. V. 308. N 2. P. 79-86.

Levinsky R.J., Harvey B.A.M., Paleja S. A rapid objective method for measuring the yeastsonization activity of serum. J. Immunol. Meth. 1978. V. 24. N 3-4. P. 251-260.

Melendro E.I., Saldade G., Rivero S.J., et al. T-cell subpopulation in the peripheral blood of patients with connective tissue diseases and determination by flow cytometry using monoclonal antibodies. Clin. Immunol. Immunopathol. 1983. V. 27. N 3. P. 340-347.

Mesarovic M.D. Systems theory biology view of a theoretician. **Mesarovic M.D.** (ed.) Systems theory and biology. Berlin N.Y. 1968. P. 59-90.

Mills K.H.C., Cawev C. Abnormal monoclonal antibody defined helper /Suppressor T cell subpopulation in multiple myeloma. Brit. J. Haematol. 1983. V. 53. N 2. P. 271-280.

Nonomura A., Tanino M., Korumaya H., et al. Disordered immunoregulatory functions in patients with chronic active hepatitis. Clin. Exp. Immunol. 1982. V. 47. N 3. P. 595-605.

Oudin J. Simple diffusion in tubes. **Williams C.A., Chase M.W. (ed.)** Methods in Immunology and Immunochemistry. V. 1, N.Y. London: Acad. Press. 1971. P. 118-125.

Pandolfi F., Corte G., Quinti I., et al. Defect of T helper lymphocytes as identified by the 5/9 monoclonal antibody in patients with common variable hypogammaglobulinaemia. Clin. Exp. Immunol. 1983. V. 51. N. 3. P. 470-474.

Troys-Blomberg M., Syholm P.-E., Perlmann H., et al. Regulation of the immune response in plasmodium falciparum malaria. Clin. Exp. Immunol. 1983. V. 53. N 2. P. 335-344.

ПРИЛОЖЕНИЯ

17.0. ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Журнал ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

ТОМ 21, N 9 5, 1995
УДК 612.821 © .

ОЧИСТКА ОРГАНИЗМА ОТ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ КАК СПОСОБ НОРМАЛИЗАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

К. А. Лебедев, И. Д. Понякина, Л. Г. Саган, и др.

Важнейшим условием эффективного лечения самых разнообразных заболеваний является детоксикация организма. В статье сформулированы основные принципы очистки организма при острой и хронической интоксикации. Один из них - необходимость дозированной детоксикации во избежание нарушения обмена веществ в организме. Для этого разработаны лабораторные критерии оценки интоксикации на основе иммунограммы. Наиболее сложно избавиться от хронической интоксикации, при которой повышенный уровень токсинов стал привычным для организма. Предложен физиологичный способ купирования. Важнейшим условием эффективного лечения самых разнообразных заболеваний является детоксикация хронической интоксикации. Анализ данных иммунологического обследования лиц с различными хроническими заболеваниями показал, что детоксикация организма приводит к активизации функционирования иммунной системы. В иммунограмме появляются соответствующие сдвиги, которые быстро исчезают, и у многих пациентов процесс переходит в длительную ремиссию. Подобную картину наблюдали и при использовании иммуномодуляторов. По-видимому, удаление токсических веществ восстанавливает функционирование иммунной системы, приводит к повышению эффективности ее борьбы с чужеродным .

Различные методы очистки организма от токсических веществ известны с давних времен.

В официальной медицине их используют в основном для эффективного купирования острых процессов: при отравлениях недоброкачественными продуктами питания и различными химическими веществами, при ожоговых травмах, при интоксикациях после получения больших доз радиации, при инфекционных заболеваниях и острых воспалительных процессах. Для этих целей обычно применяются методы интенсивной детоксикации, такие как введение препаратов типа гемодеза, активная оксигенация, а в последние годы - гемосорбция, гемодиализ, плазмоферез и др.

Однако несомненно, что повышение в организме содержания токсинов имеет место не только при острых процессах, но также в результате неправильного питания и при запорах кишечника, особенно в сочетании с различными хроническими заболеваниями. Поддержание высокого содержания токсических веществ в организме в течение длительного времени оказывает существенное влияние на метаболические процессы, во многом определяет качество функционирования систем и органов, т. е. возникает хроническая интоксикация с соответствующим симптомокомплексом [1-31].

В последние десятилетия в параофициальной медицине для общего улучшения состояния здоровья и активации регулирующих систем организма широко используются различные методы детоксикации, такие, как голодание, сыроедение, промывание кишечника водой и др.

[4-7]. Фрагменты этих методов, в частности энтеросорбция, стали применяться и в официальной медицине при лечении различных хронических воспалительных заболеваний [8]. Однако

осознанное использование детоксикации организма в качестве основы для нормализации функционирования систем организма, и в первую очередь, иммунной, пока не вошло в широкую клиническую практику. И, к сожалению, как в официальной, так и в параофициальной медицине отсутствует четкий лабораторный контроль их эффективности. Это приводит либо к недостаточной очистке организма, что делает бессмысленны-

ми предпринятые меры по детоксикации, либо, напротив, к избыточной его очистке, что очень опасно, ибо может привести к нарушению ионного баланса и другим неблагоприятным сдвигам [2, 8, 91].

Ряд иммунологов на опыте убедились в благотворном влиянии детоксицирующих воздействий или препаратов на иммунную систему, в связи с чем гемодез, например, считают иммуномодулятором [1]. Однако такая точка зрения принципиально опасна, поскольку гемодез, являясь типичным детоксицирующим препаратом, нормализует работу иммунной системы опосредованно, путем снятия с нее прессинга токсических веществ, в то время как серия препаратов, называемых иммуномодуляторами, подразумевает непосредственное влияние на компоненты иммунной системы.

Все сказанное выше приводит к необходимости: 1) разработки простых тестов оценки наличия и интенсивности хронической интоксикации; 2) определения наиболее простого, физиологического и мягкого способа очистки организма от токсинов, дозированного на основании контроля лабораторных тестов; 3) оценки влияния снижения уровня токсинов в организме на иммунную систему у людей с хронической интоксикацией.

17.1. ВОЗНИКНОВЕНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ И ЕСТЕСТВЕННАЯ ОЧИСТКА ОРГАНИЗМА ОТ ТОКСИНОВ

В процессе метаболизма всех продуктов питания, особенно белков животного происхождения, в организме образуется значительное количество токсических продуктов - различных альдегидов, кетонов, мочевины и ее производных и др. [1, 11]. В категорию постоянно образующихся в организме токсинов входят так же продукты метаболизма микроорганизмов желудочно-кишечного тракта, всех слизистых оболочек и кожных покровов организма. В зависимости от состава микрофлоры уровень токсических веществ микробного происхождения может быть весьма высоким [12]. При нормальном функционировании желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, кожных покровов основное количество образующихся токсинов эвакуируется естественным путем с каловыми массами, при пото- и жиороотделении, с десквамированным эпителием. Однако часть этих веществ диффундирует через эпителий кишечника, слизистых оболочек и кожу и снова всасывается во внутреннюю среду организма, пополняя естественный пул токсинов. При нарушении нормальной перистальтики всего кишечника или его отделов значительная часть токсинов микробного происхождения попадает в организм, приводя к резкому повышению уровня токсических веществ в внутренней среде [9]. В условиях инфицирования организма микроорганизмы, размножаясь в тех или иных органах и тканях, выделяют свои эндо- и экзотоксины непосредственно в организм, определяя главный источник интоксикации [12].

Для удаления токсинов в организме имеется мощная система, обладающая высокой степенью надежности благодаря наличию дублирующих и резервных механизмов. Главным органом концентрации и нейтрализации токсических веществ является печень. Из нее с желчью по желчевыводящим протокам через просвет кишечника выводятся высокомолекулярные токсические соединения. Другая часть токсинов фильтруется на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Все низкомолекулярные токсические вещества (в основном это мочевина) фильтруются из крови через почки. Важной системой выделения является кожа и все слизистые поверхности. Токсины выделяются также через все железы как с секретами, так и непосредственно проходя через поверхностный слой клеток по межклеточным щелям. Существенный вклад в удаление токсинов из организма вносит бронхо-легочная система, где они удаляются через альвеолы и поверхность эпителия бронхов [8].

Любые токсические вещества, выделяемые всеми перечисленными органами и системами, должны немедленно связываться и эвакуироваться. Если этого не происходит, они немедленно начинают всасываться обратно через поверхностный слой слизистой оболочки и кожу [2]. Эта естественная обратная диффузия предотвращается осажде-

нием токсинов на сорбенты. К естественным сорбентам, поступающим с пищей, относятся клетчатка овощей и фруктов, состоящая из целлюлозы, хитин из грибов, в основе которого полисахариды, и другие неперевариваемые вещества. Хорошими сорбентами служат оболочки погибших клеток организма и микробов, которых много на поверхности организма. Так, около 70% сухого вещества каловых масс состоит из погибших микробных клеток и слущенного эпителия. За сутки на слизистой поверхности органов желудочно-кишечного тракта происходит практически полное обновление эпителия [3, 9].

Осевшие на поверхность сорбента токсины должны быстро выводиться из организма, ибо уже через короткий промежуток времени происходит их десорбция из-за изменения микро-рН, электростатического заряда и других физико-химических параметров вследствие воздействия ферментов, микроорганизмов и т. д. Свободные токсины вносят диффундируют через оболочки во внутреннюю среду организма. Поэтому в механизме естественной детоксикации принципиальное значение имеет быстрая эвакуация токсинов, осевших на сорбенты. Это обеспечивает, в первую очередь, нормальная перистальтика желудочно-кишечного тракта на всем его протяжении [2, 9].

Естественная детоксикация имеет место и при наличии патологического очага. Любой внедрившийся чужеродный агент, собственные дефектные или поврежденные клетки организма, опухолевые клетки инициируют вокруг себя воспалительный процесс, который в целом и решает проблему локализации и уничтожения чужеродного, нейтрализации выделенных токсинов и их эвакуации из организма. В процессе локализации и нейтрализации чужеродного принимают участие как клеточные компоненты, преимущественно гранулоцитарного ряда, так и гуморальные факторы [13]. Наиболее мощный механизм нейтрализации и удаления токсинов из очага воспаления заключается в образовании нейтрофилами гноя. Он содержит концентрат токсинов и выходит из очага наружу, лизируя на своем пути ткани. Однако, каким бы эффективным ни являлся такой путь удаления токсинов, значительная их часть поступает в окружающие ткани даже в случае капсуляции очага воспаления. Это приводит к повышению уровня токсинов не только в локальном регионе, но и во всем организме [12].

17.2. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ОЧИСТКИ ОРГАНИЗМА ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В настоящее время разработано большое число методов и лекарственных препаратов, помогающих очистить организм от токсических веществ. В основе их всех - от гемосорбции и гемодиализа до применения сорбентов или веществ, стимулирующих работу органов и систем детоксикации - лежат усиление или замена естественных механизмов очистки организма. В основе использования любого метода детоксикации должны лежать три важнейшие принципа, без соблюдения которых не только нельзя достигнуть желаемого результата, но можно и повредить организму [14].

1. Использование любого метода очистки организма приведет к стойкому положительному эффекту только в том случае, если оно будет сочетаться с нормализацией естественных процессов детоксикации.

Поэтому для успеха детоксикации необходимо, прежде всего, нормализовать перистальтику кишечника на всем его протяжении. В настоящее время большая часть населения страдает хроническими запорами. В этой ситуации нужно понимать, что средства, ведущие к опорожнению только толстого кишечника (клизмы или некоторые препараты, действующие избирательно на толстый кишечник, такие как сеннаде) хороши как экстенсивные меры от завалов в кишечнике, но не годятся для эвакуации выделенных в кишечный тракт токсинов. Только нормализация перистальтики всего кишечного тракта приведет к должному эффекту удаления токсических веществ через кишечник.

Необходимо также нормализовать эвакуацию секретов из бронхо-легочного тракта. С этой целью при необходимости (в случае нарушений) назначаются отхаркивающие и

секреторазмягчающие препараты.

Кроме того, нужно проводить регулярную очистку кожи с помощью ванн с лекарственными растениями, усиливающими выделительную функцию кожи. Важно также нормализовать эвакуацию секретов со слизистых поверхностей полости рта и влажной кожи лица.

2. Выбранный метод детоксикации должен быть адекватным имеющемуся уровню интоксикации и не превышать допустимый предел очистки организма в каждом конкретном случае. Иными словами, в оптимальном варианте детоксикация должна быть индивидуально дозирована, проводиться под контролем динамических лабораторных исследований и заканчиваться после нормализации соответствующих показателей.

Это связано с тем, что все методы детоксикации, так же, как любые терапевтические воздействия, являются в той или иной степени форсированными и не обеспечены гомеостатическими механизмами, в связи с чем вся тяжесть такой детоксикации ложится на биохимическую систему организма. Передозировка мер по очистке организма приводит зачастую к крайне тяжелым осложнениям, поскольку вызывает нарушение баланса в организме, системы которого и без того напряжены из-за имеющейся патологии. При индивидуальной передозировке любых методов детоксикации (индивидуальной потому, что для каждого организма передозировка может быть вызвана неодинаковыми по силе воздействия) обычно происходит нарушение баланса обмена веществ в организме, вызванное потерей электролитов, особенно калия, альбумина и других веществ.

3. Интоксикация организма бывает острая, которая вызывается отравлением, травмой или острым процессом, и хроническая, привычная, которая длительное время поддерживается в организме неадекватным функционированием тех или иных систем и органов. Метод, используемый для очистки организма, зависит от типа интоксикации.

Наиболее сложно справиться с хронической интоксикацией, так как для успешной борьбы с ней, прежде всего, нужно ликвидировать причину заболевания. Однако следует помнить, что, как и при любом хроническом заболевании, в этом случае метаболические механизмы, включая систему гомеостаза, адаптировались к ненормально высокому уровню токсинов в организме. Именно в таких условиях приходится функционировать иммунной и другим системам организма, что, конечно, снижает их эффективность. Но, поскольку повышенный уровень токсинов вошел в гомеостаз, то система гомеостаза фактически будет помогать его сохранению, а следовательно, после первого цикла детоксикации она будет способствовать новому быстрому накоплению токсинов. Поэтому для успешной борьбы с хронической интоксикацией необходимы повторные циклы лечения, причем не дожидаясь ее клинических проявлений, а опираясь на лабораторные методы, дающие возможность ее выявления на самых ранних этапах [5, 16]

17.3 ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА

Как следует из вышесказанного, для успешного преодоления хронической интоксикации необходимо иметь четкие критерии, позволяющие не только диагностировать ее наличие, но и оценить ее уровень. Имеется целый ряд клинических симптомов хронической интоксикации, к которым относятся, прежде всего, слабость, вялость, потливость, головные боли, усиленное выпадение волос [2]. Эти симптомы являются результатом длительного функционирования систем и органов в условиях хронической интоксикации, поэтому они характеризуют фактически уже развившееся патологическое состояние. На начальных стадиях (Таблица 1) развития хронической интоксикации и в не тяжелых случаях они могут проявляться слабо или вовсе отсутствовать. Следовательно, для более ранней диагностики и четкого контроля интоксикации недостаточно полагаться на клинические симптомы, необходимо базироваться на более тонких лабораторных критериях.

Для оценки интоксикации в организме наибольшее практическое значение имеет клинический анализ крови, позволяющий получить как прямые, так и косвенные критерии наличия интоксикации в организме [17]. Анализ клеточных элементов крови, расширенный за счет определения субпопуляций и физиологической активности клеток - иммунограмма - позволяет более точно оценить наличие интоксикации в организме [18].

Основные критерии непосредственной оценки интоксикации в организме дает нейтрофильное звено иммунограммы, причем важна комплексная всесторонняя оценка нейтрофилов, включающая определение их содержания в крови, морфологических особенностей и физиологической активности. Косвенными критериями наличия интоксикации могут служить показатели иммунограммы, характеризующие наличие воспалительного процесса и напряженность функционирования иммунной системы. Неадекватность сдвигов этих параметров клиническому состоянию пациента может быть результатом наличия интоксикации [13].

Таблица 1.

Показатели иммунограммы и их значения у здоровых людей 19-±55 лет

Показатель	Сокращение	Среднее значение(M±m)	Минимальное-максимальное значение показателя
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Лей	5,32±0,21	3,5 - 9,5
Лимфоциты, %	Л	30,2±1,20	18 - 48
Моноциты, %	М	6,2±0,23	3 - 10
Нейтрофилы, %			
Сегментоядерные	С	58,5±1,18	42 - 72
Палочкоядерные	П	1,7±0,08	0,5 - 5
Эозинофилы, %	Э	2,2±0,09	0,5 - 5
Базофилы, %	Б	0,2±0,01	0 - 1
Т-лимфоциты, %	Т	65,4±1,19	40 - 84
В-лимфоциты, %	В	7,6±0,78	3 - 25
Нулевые лимфоциты, %	0	27,0±0,92	0 - 40
Т-хелперы, %	Тх	52,8±1,16	28 - 75
Т-супрессоры, %	Тс	12,6±0,88	-5 - 35
Адгезивная активность нейтрофилов (Е-розеткообразующие нейтрофилы), %	Е-РОН	25,5±0,72	10 - 42
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	ФН	40,5±1,12	20 - 80
Токсигенная зернистость в нейтрофилах, балл	ТЗН	0	0
Дегенеративные ядра в нейтрофилах, балл	ДЯН	0	0

В табл. 1 приведены нормативные значения показателей иммунограммы, имеющие значение для выявления интоксикации. Среди показателей иммунограммы критериями непосредственной оценки интоксикации в организме являются следующие.

1. Морфологические изменения в нейтрофилах. Они видны только при правильной окраске мазка (наиболее простой способ - окраска по Романовскому-Гимза при фиксации мазков метанолом и жестком соблюдении времени экспозиции).

К важнейшим морфологическим сдвигам относятся следующие. а) Наличие токсигенной (патологической) зернистости в нейтрофилах. Это полуколичественная оценка, обычно выражается в баллах, от 0 до 3. При отсутствии интоксикации токсигенная зернистость отсутствует.

Усиление патологической зернистости соответствует повышению интоксикации. б) Наличие дегенеративных ядер в нейтрофилах также отмечается только при интоксикации. Выражается в баллах, от 0 до 3. Чем более выражены дегенеративные изменения в ядрах нейтрофилов, тем сильнее интоксикация.

2. Лейкопения за счет нейтрофилов, то есть снижение содержания (10^9 /л) нейтрофилов в крови. Относительное количество (%) нейтрофилов при этом также понижено. Наиболее опасен переход лейкопении в гипогранулоцитоз.

3. Сдвиг влево ядер нейтрофилов дегенеративный (в отличие от пролиферативного сдвига влево, имеющего место при активном воспалительном процессе).

4. Снижение фагоцитарной, а нередко и адгезивной активности нейтрофилов.

5. Морфологические изменения в лимфоцитах (наличие дегенеративных ядер, клазмоцитоз цитоплазмы). Выражаются в баллах, от 0 до 3. Степень выраженности этих признаков соответствует интенсивности интоксикации.

6. Моноцитоз.

Все указанные критерии являются количественными и степень их выраженности соответствует уровню интоксикации. Они могут проявляться не одновременно. Чем больше критериев затронуты, тем сильнее интоксикация.

Значимость этих критериев для выявления интоксикации зависит от наличия в организме активного воспалительного процесса.

В период острого (или обострения) хронического процесса диагностически значимыми для оценки интоксикации являются следующие критерии: наличие патологических форм нейтрофилов и лимфоцитов; снижение содержания нейтрофилов; снижение фагоцитарной и адгезивной активности нейтрофилов. Нельзя забывать, что вообще для активного воспалительного процесса характерно повышение фагоцитарной и адгезивной активности нейтрофилов, а в начальном периоде - повышение содержания нейтрофилов в крови. Поэтому в данном случае порог значений этих показателей, за которым может идти речь об интоксикации, находится существенно выше, чем при отсутствии воспаления [19]. Кроме указанных критериев, при наличии активного воспалительного процесса имеется косвенный признак интоксикации. Сильная интоксикация подавляет нормальное развитие иммунных реакций в организме. В результате при наличии выраженной клинической картины воспаления в иммунограмме отмечаются крайне несущественные, неадекватные сдвиги значений показателей. (Основными сдвигами иммунограммы, характеризующими активный воспалительный процесс на большинстве его этапов, является наличие лейкоцитоза, сдвиг ядер нейтрофилов влево, пониженный уровень Т-лимфоцитов, часто с преобладанием Т-хелперов, повышенный процент нулевых клеток; для нормально текущего воспалительного процесса характерно также повышение напряженности функционирования иммунной системы.) Проведение детоксикации в этих случаях обычно нормализует течение воспалительного процесса, что проявляется, в частности, в появлении адекватных сдвигов показателей иммунограммы.

При отсутствии активного воспалительного процесса диагностическую значимость имеют все перечисленные выше критерии интоксикации. Обычно у одного индивида имеется сдвиг лишь части соответствующих показателей. Степень интоксикации соответствует количеству затронутых критериев и глубине выявленных сдвигов. Качество сдвигов зависит от происхождения интоксикации. Так, дегенеративный сдвиг ядер нейтрофилов влево чаще встречается при длительных хронических заболеваниях. Лейкопении часто бывают при интоксикациях, вызванных воздействием химических веществ - например, при передозировках лекарственных препаратов.

В целом указанные лабораторные критерии позволяют не только выявлять наличие интоксикации, но в комплексе с клиническими симптомами и диагностировать хро-

ническую интоксикацию. Они дают возможность четкого контроля интенсивности интоксикации в процессе лечения пациента, так как обладают более высокой чувствительностью к наличию интоксикации, чем клинические симптомы.

17.4. ПРАКТИЧЕСКОЕ КУПИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Для борьбы с хронической интоксикацией подходят лишь естественные методы, направленные на мягкое усиление функционирования всех органов очистки организма в сочетании с ограничением поступления в организм токсических веществ. Важнейшее практическое значение имеют два из них.

Во-первых, это такое изменение рациона питания, при котором в организм поступает минимальное количество веществ, в результате расщепления которых образуются токсины (в частности, белков и липидов животного происхождения), и большое количество веществ, активирующих работу печени, почек и кишечника (овощей, фруктов и т. д.). Одним из крайних вариантов этого метода является лечебное голодание [41]. Однако этот метод, на наш взгляд, является слишком жестким, его можно применять лишь в редких случаях.

Во-вторых, это использование энтеросорбции. В последние годы разработан целый ряд емких малотоксичных сорбентов, что существенно расширило возможности этого метода [8]. В нашей стране используются преимущественно углеродистые энтеросорбенты, наиболее распространен активированный уголь в виде порошка и таблеток (заметим, что таблетки отечественного производства существенно менее активны из-за связующего материала, применяющегося при их изготовлении) [20].

Имеются различные практические воплощения каждого из приведенных методов детоксикации либо их сочетания [5]. Так, ряд зарубежных фармакологических фирм выпускает наборы энергетического питания. В его состав входят химически чистые компоненты питательных веществ (аминокислоты, углеводы, витамины, микроэлементы) с дозированными добавками веществ, преимущественно экстрактов лекарственных растений, стимулирующих работу печени, почек и кишечника. При усвоении такого питания токсических веществ практически не образуется, а основные органы и системы детоксикации функционируют в активном режиме. Добавление водных процедур, очищающих кожу (ванны), создает условия для активации фактически всех систем очистки организма. Применение такого способа детоксикации в зарубежных клиниках позволяет получать хорошие результаты. К сожалению, этот метод является дорогостоящим, особенно если он проводится в дозированном варианте, то есть под динамическим контролем лабораторных показателей интоксикации организма.

Нами разработана и применяется другая схема детоксикации организма, в основе которой лежит строгий пост в качестве нетоксичной диеты в сочетании с приемом энтеросорбентов и лекарственных растений. Такая схема отличается большей естественностью и физиологичностью, не требует применения дорогостоящих препаратов. Более чем пятилетний опыт ее использования для лечения больных с различной хронической патологией показал высокую эффективность.

Детоксикация организма на основе строгого поста включает несколько обязательных действий.

1. На основании клинического и лабораторного обследования выявляют наличие хронической интоксикации, оценивают глубину ее проявления. В процессе осуществления очистки организма контролируют наличие и интенсивность интоксикации.

2. Если пациент страдает хроническим запором, его необходимо устранить. Для

этого назначают препараты, нормализующие перистальтику всех отделов кишечника (например, агиолак - препарат, в основе которого набор лекарственных растений, действующий на все отделы кишечника: семена и оболочки семян подорожника и сенна). Только после налаживания регулярного опорожнения кишечника можно приступать к детоксикации организма.

3. Основой детоксикации является семидневный курс строгого поста (здесь излишне придумывать что-либо новое: эффективность таких постов для очистки организма подтверждена многими веками).

Начинается и заканчивается такой лечебный пост глубокой очисткой кожи. Это достигается воздействием паров воды с экстрактом лекарственных растений, лучше березы или можжевельника (баня с березовым или можжевельным веником) [21]. Пары воды с экстрактами этих растений активно воздействуют на кожу и слизистые оболочки бронхо-легочного дерева. Они открывают поры и стимулируют работу желез, в результате чего через кожные и слизистые покровы интенсивно выделяются токсические продукты. Тем, кому высокая температура парной противопоказана, она заменяется на ванну с настоем тех же растений либо корня лопуха, травы чистотела или череды, хотя, конечно, такая замена снижает эффективность очистки организма.

Диета строгого поста полностью исключает прием в пищу всех продуктов животного происхождения. Она предполагает использование для питания несдобного хлеба, овощей, фруктов, круп, орехов, грибов, растительных масел и т. д. Заканчивают пост седьмым днем полного голодания. Такая диета позволяет достигнуть минимальной нагрузки на печень, поскольку при

водит к образованию небольшого количества токсических веществ. При этом овощи, фрукты, овсяная крупа стимулируют работу печени, почек и кишечника, а клетчатка овощей и фруктов, хитин грибов являются прекрасными сорбентами. Последние сутки голодания стимулируют утилизацию печени и выведение из организма значительной части балластных высокомолекулярных комплексов, циркулирующих в организме.

Строгий пост рассчитан на регулярную очистку организма от токсинов, прежде всего у здоровых людей. Однако для преодоления развившейся хронической интоксикации одного такого поста недостаточно. Его необходимо усилить в той или иной степени в зависимости от интенсивности хронической интоксикации.

4. Для усиления процессов выведения токсинов из организма в течение семидневного поста назначают дополнительно энтеросорбенты, например активированный уголь (его принимают по 5–10 таблеток 2 раза в день между едой). В течение этих же семи дней принимают настои лекарственных растений, стимулирующих работу печени, почек и кишечника (листьев березы или брусники, коры калины, травы горца почечуйного или хвоща полевого, корня лопуха, плодов можжевельника и др.). С настоями этих растений употребляют большое количество воды (до 3,5 л в день), поскольку диурез, резко активируемый этими растениями, приводит к усиленному выведению токсических веществ почками.

В подавляющем большинстве случаев такой семидневный комплексный курс очистки организма приводит к исчезновению клинических симптомов интоксикации и нормализации большинства лабораторных показателей, указывающих на наличие интоксикации.

Таблица 2

Изменения показателей иммунограммы у больных хроническим бронхитом и хронической пневмонией в фазе обострения после детоксикации

Показатели	Средние значения показателя $M \pm m$ (минимальное-максимальное значение)	
		Больные хроническим бронхитом и пневмо-

	нией		--- бонхитом
	Перед детоксикацией	После детоксикации	
Лей, 10 ⁹ /л	6,9±0,62(4,8-12,3)	8,2±0,58(6,2-12,7)	8,7±0,65(6,9-13,5)
Л, %	25,2±1,9 (16 - 42)	23,8±2,01 (15 - 38)	22,2±1,80 (15 - 39)
М, %	8,5±0,42 (3 - 13)	7,2±0,39 (3 - 11)	7,8±0,39 (3-12)
С, %	58,3±2,35 (48 - 70)	61,3±2,48 (1 - 5)	62,9±2,51 (50-75)
П, %	4,8±0,56 (1 - 13)	5,0±0,48 (1 - 5)	5,5±0,50 (3 - 13)
Э, %	3,1±0,42 (0 - 6)	2,6±0,39 (0 - 5)	1,5±0,18 (0 3)
Б, %	0,1±0,001 (0 - 1)	0,1±0,002 (0 - 1)	0,1±0,001 (0 - 1)
Т, %	60,2±2,42 (36 - 78)	50,2±2,31 (32 - 69)	48,5±2,12 (33 -60)
В, %	9,3±1,12 (3 - 24)	8,5±0,99 (3 -20)	8,8±1,02 (3 - 21)
О, %	30,5±1,65 (4 -48)	41,3±1,58 (6 -50)	42,7±1,70 (15 - 61)
Тх, %	38,7±1,72 (27 - 72)	43,6±1,94 (29 - 80)	43,4±1,70 (15 - 61)
Тс, %	21,5±1,22 (-2 - 40)	8,6±1,06 (-12 - 36)	5,1±1,10 (-20 -24)
Е-РОН, %	38,7±1,82 (9 - 50)	40,2±1,99 (10 - 56)	40,8±1,78 (10 - 52)
ФН, %	34,5±1,62 (12 - 69)	56,4±1,88 (24 - 82)	53,2±1,72 (19 - 80)
ИН	1,91±0,1 (1,1 - 4,2)	1,44±0,09 (0,9 - 2,0)	1,23±0,10 (0,9-1,9)
ТЗН	2,4±0,03 (0 - 3)	0,9±0,01 (0 - 2)	1,9±0,02 (0 - 3)
ДЯН	2,1±0,02 (0 - 3)	1,1±0,01 (0 - 2)	1,5±0,02 (0 - 3)

Однако для полного преодоления хронической интоксикации одного такого курса лечения недостаточно. Необходимо 3-4-кратное повторение таких курсов с интервалом приблизительно в 1 месяц. В этих промежутках требуется проведение повторных лабораторных анализов, и, если даже при отсутствии клинических симптомов появляются сдвиги показателей иммунограммы, свидетельствующие об интоксикации, повторный курс проводят немедленно, не дожидаясь истечения 1 месяца. Это важно для того, чтобы избавиться от хронической интоксикации.

Такой пост применялся нами при лечении пациентов с самыми разнообразными хроническими воспалительными заболеваниями дыхательного тракта (хронической пневмонией, хроническим бронхитом, тонзиллитом, гайморитом и др.), челюстно-лицевой области (гингивитом, пародонтитом, сиалоденитом, красным плоским лишаем, остеомиелитом, флегмоной и др.), желудочно-кишечного тракта (гастритом, колитом и др.), мочеполовой системы пиелонефритом, простатитом, аднекситом и др.), а также лимфоаденопатиями, частыми ОРЗ, ревматоидным артритом, псориазом, фурункулезом и др. Всего проведена детоксикация под контролем лабораторных тестов у 2358 человек, из них 832 находились в периоде обострения заболевания, 1526 - в ремиссии. Контрольная группа (определение иммунограмм без проведения детоксикации) составила 726 человек (442 в обострении, 284-в ремиссии).

17.5. ВЛИЯНИЕ ДЕТОКСИКАЦИИ НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Проведение цикла очистки организма оказывало существенное влияние не только на клиническое состояние пациента, но и на иммунограмму - как показатели, характеризующие интоксикацию, так и параметры, оценивающие иммунный статус.

В табл. 2 приведены значения показателей иммунограммы у больных хроническим бронхитом и хронической пневмонией в фазе обострения до проведения детоксикации и после семидневного цикла очистки организма. В группу пациентов для проведения детоксикации были отобраны лица с вялым, затяжным течением процесса. Применявшаяся для купирования обострения антибиотикотерапия была низкоэффективной. По иммунограмме такому течению обострения соответствовали слабые сдвиги показателей, характеризующих функционирование иммунной системы, неадекватные наличию активного воспалительного процесса. Лишь у 52%, пациентов отмечен сдвиг

одного из показателей, характеризующих наличие активного воспалительного процесса: повышение содержания лейкоцитов, сдвиг влево, понижение уровня Т-лимфоцитов, повышение количества Т-хелперов либо повышение уровня нулевых клеток. Только у 7%, отмечен сдвиг двух и большего количества параметров. У 49%, отсутствовало снижение ИН, свидетельствующее о повышении напряженности функционирования иммунной системы, что является обязательным признаком нормально текущего воспалительного процесса. При этом у всех пациентов обнаруживались не только клинические, но и лабораторные признаки выраженной интоксикации: низкая фагоцитарная активность нейтрофилов (при активном воспалительном процессе уровень фагоцитоза должен быть повышен), наличие в нейтрофилах резко выраженной патологической зернистости и дегенеративных ядер.

После проведения семидневного цикла очистки организма на фоне применявшегося лечения антибиотиками в иммунограмме всех пациентов отмечено значительное ослабление признаков интоксикации: увеличилась фагоцитарная активность нейтрофилов, стали менее выраженными или вовсе отсутствовали патологические изменения в нейтрофилах. В то же время появились сдвиги, адекватные наличию активного воспалительного процесса (как у больных острым 1 бронхитом, см. табл. 2): повысилось содержание лейкоцитов за счет нейтрофилов, усилился сдвиг влево, понизился уровень Т-лимфоцитов, среди них увеличился процент Т-хелперов, повысилось количество нулевых клеток. Причем лишь у 3% имелись сдвиги одного из указанных параметров, у остальных обнаруживались сдвиги двух и более показателей. Снижение индекса нагрузки, соответствующее повышению напряженности функционирования иммунной системы, отмечено у всех больных. Все эти сдвиги соответствуют активации функционирования иммунной системы, то есть обострению воспалительного процесса. Через 5-7 дней сдвиги показателей иммунограммы и клинический статус у большинства пациентов нормализовались, процесс перешел в стойкую ремиссию. Всем пациентам было рекомендовано проведение циклов детоксикации не реже 1 раза в месяц. В результате у 2 пациентов ремиссия длится свыше 5 лет, в связи с чем можно говорить о выздоровлении, у других периоды ремиссии были более длительными, чем раньше.

Объем статьи не позволяет нам привести данные о клинических и иммунологических сдвигах, полученных в результате проведения детоксикации организма при обострении других хронических заболеваний или острых процессах. Отметим лишь, что во всех случаях, даже при процессах неясной этиологии, таких как красный плоский лишай, очистка организма приводила к активации функционирования иммунной системы, и, как следствие, к более быстрому выздоровлению и стойкой ремиссии.

Если задачей терапевта при лечении хронического процесса является купирование обострения, то задача иммунолога состоит в том, чтобы, активизируя функционирование иммунной системы, добиться отсутствия обострений заболевания. При хроническом процессе важнейшим этапом является именно период ремиссии, когда иммунной системе благодаря высокой напряженности функционирования удастся сдерживать распространение чужеродного. Любые неблагоприятные условия, в том числе интоксикация, способствуют активации чужеродного, и тогда возникает обострение хронического процесса. Но само наличие хронического очага способствует появлению интоксикации в организме, которая, также становясь хронической, подавляет функционирование иммунной системы. Поэтому при наличии хронической интоксикации, в первую очередь, необходимо от нее избавиться. Именно это явилось основанием для проведения цикла очистки организма у больных хроническими воспалительными заболеваниями в фазе ремиссии.

В табл. 3 приведены значения показателей иммунограммы у больных хроническим тонзиллитом и частыми ОРЗ вне обострения. Иммунограмма всех этих пациентов характеризовалась пониженным ИН. У части пациентов отмечались также сдвиги отдельных показателей: низкое содержание лейкоцитов, низкий уровень Т-лимфоцитов, высокий процент нулевых клеток или Т-супрессоров либо другие сдвиги. Все эти изменения обычно встречаются при ремиссии любого хронического процесса. Кроме того, у всех пациентов имелись выраженные клинические и лабораторные признаки хронической

интоксикации. В иммунограмме пациентов выявлялось не менее двух из следующих признаков интоксикации: низкое содержание нейтрофилов, низкая фагоцитарная активность нейтрофилов, наличие в нейтрофилах дегенеративных ядер и патологической зернистости, наличие дегенеративного сдвига влево.

Таблица 3

Изменения показателей иммунограммы у больных хроническим тонзиллитом и частыми ОРЗ в фазе ремиссии после детоксикации

Показатель	Среднее значение показателя $M \pm m$ (минимальное - максимальное значение)		
	Перед детоксикацией	После цикла детоксикации	Через 5 - 7 дней после детоксикации
Лей, $10^9/\text{л}$	4,1±0,38 (3,0 - 7,8)	6,2±0,44 (3,6 - 9,8)	5,7±0,41 (3,5 - 8,6)
Л, %	36,4±2,10 (24 - 56)	33,6±2,56 (18 - 52)	31,5±2,05 (20 - 48)
М, %	5,8±0,45 (3 - 10)	6,2±0,49 (3 - 11)	5,2±0,44 (3 - 10)
С, %	52,0±2,33 (46 - 68)	55,3±2,52 (44 - 72)	58,8±2,60 (46 - 70)
П, %	2,1±0,18 (1 - 6)	3,0±0,23 (1 - 7)	1,8±0,14 (1 - 5)
Э, %	3,5±0,20 (1 - 5)	1,8±0,14 (0 - 5)	2,7±0,17 (1 - 5)
Б, %	0,2±0,001 (0 - 1)	0,1±0,001 (0 - 1)	0,1±0,001 (0 - 1)
Т, %	59,6±2,54 (39 - 78)	52,7±2,38 (37 - 72)	62,4±2,72 (42 - 80)
В, %	6,8±0,86 (3 - 22)	7,5±0,90 (3 - 25)	7,0±0,85 (3 - 22)
О, %	32,6±1,39 (4 - 48)	39,8±1,52 (5 - 50)	30,6±1,33 (3 - 45)
Тх, %	43,6±1,85 (36 - 75)	44,1±1,88 (38 - 75)	50,0±1,95 (36 - 76)
Тс, %	15,7±1,03 (-7 - 32)	8,6±0,80 (-12 - 28)	12,4±0,99 (-9 - 31)
Е-РОН, %	36,8±1,32 (9 - 50)	38,4±1,40 (10 - 52)	34,3±1,21 (10 - 48)
ФН, %	28,4±1,12 (16 - 54)	48,6±1,92 (26 - 84)	38,8±1,39 (20 - 65)
ИН	1,42±0,08 (0,9 - 2,0)	1,30±0,07 (0,8 - 2,0)	1,81±0,11 (1,2 - 3,3)
ТЗН	1,6±0,04 (0 - 3)	0,4±0,01 (0 - 2)	0,7±0,02 (0 - 2)
ДЯН	2,4±0,03 (0 - 3)	1,1±0,01 (0 - 2)	1,3±0,02 (0 - 3)

После проведения семи дней детоксикации сдвиги нейтрофильного звена, указывающие на наличие интоксикации, существенно уменьшились, а у 52% больных исчезли вовсе. В иммунограмме 83% пациентов появились слабые сдвиги, характерные для активного воспалительного процесса. Среди них можно отметить повышение содержания лейкоцитов в крови, снижение уровня эозинофилов и Т-лимфоцитов, в том числе Т-супрессоров, повышение процента нулевых клеток, а также понижение ИН. Конечно, эти сдвиги обычно проявлялись у пациентов не одновременно, а лишь частично, причем в основном они были выражены несильно. У 5 пациентов эти сдвиги сопровождались слабыми клиническими проявлениями воспаления. Наличие всех этих изменений свидетельствует об активации функционирования иммунной системы. Отметим, что подобные сдвиги, но более четко выраженные, отмечались и после приема пациентами иммуномодуляторов [22].

Спустя 5-7 дней после окончания курса детоксикации данные сдвиги, характерные для активного воспалительного процесса, исчезли, и значения показателей приблизились к их уровням у здоровых людей (табл. 3 и 1). Важно, что у 48% пациентов нормализовался ИН, что свидетельствовало о полной нормализации функционирования иммунной системы на данный момент. Однако у части пациентов остались те или иные признаки интоксикации по иммунограмме. В дальнейшем они нарастали, причем часто параллельно с этим снижался ИН. Таким пациентам назначали повторные курсы детоксикации, что позволяло продлить ремиссию хронического воспалительного процесса.

Таким образом, проведение курса очистки организма от токсинов наряду с достижением основной цели приводило к активизации функционирования иммунной системы. Это проявлялось не только клинически, но и выражалось в сдвигах показателей иммунограммы, где появлялись признаки обострения воспалительного процесса, повышалась напряженность функционирования иммунной системы. Затем эти сдвиги быстро исчезали, и иммунный статус приближался к норме. Клинически это соответствовало улучшению состояния пациента. Однако при наличии хронической интоксикации, которая имела место у подавляющего большинства больных хроническими воспалительными заболеваниями, этот эффект являлся временным, и через некоторое время уровень токсинов в организме вновь повышался, чему соответствовало подавление функционирования иммунной системы. Проведение повторных циклов дозированной детоксикации под контролем лабораторных тестов позволяло избавиться от хронической интоксикации и во многих случаях приводило к устойчивой нормализации функционирования иммунной системы.

17.6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунотерапия как способ активации функционирования иммунной системы для лечения самого широкого круга заболеваний, и в первую очередь, хронических воспалительных процессов, прочно вошла в клиническую практику. С ее помощью удастся не только существенно увеличить периоды ремиссии, но нередко и полностью купировать хронический процесс. Однако, как показал опыт, эффект такого лечения высок лишь в случаях отсутствия интоксикации организма или минимальных ее проявлений. К сожалению, у большинства больных хроническими воспалительными заболеваниями имеет место ярко выраженная интоксикация. У многих больных и здоровых имеется хроническая интоксикация, которая диагностируется на основании клинических симптомов и лабораторных признаков.

Из этого следует, **что перед осуществлением иммунотерапии необходимо избавиться от интоксикации.** В результате проведения циклов детоксикации организма у больных самыми разнообразными хроническими заболеваниями оказалось, что очистка организма от токсинов уже сама, без дополнительных лечебных мероприятий, приводит к стимуляции функционирования иммунной системы. В иммунограмме появляются сдвиги, характерные для активного воспалительного процесса (иногда имеются и клинические проявления), которые затем быстро исчезают, и у многих пациентов процесс переходит в длительную ремиссию. Подобную картину наблюдали и при использовании иммуномодуляторов. Конечно, во многих случаях для достижения необходимого уровня активации иммунной системы недостаточно одной лишь детоксикации, и в этих случаях добавление небольших доз иммуномодуляторов позволяет достигнуть желаемого эффекта. Такое выраженное влияние детоксикации на функционирование иммунной системы можно объяснить ее высокой чувствительностью к уровню токсинов в организме. Действительно, иммунная система является активно пролиферирующей, поэтому повышение концентрации токсинов в организме и обусловленное этим нарушение обменных процессов подавляет ее функционирование. Снятие прессинга токсических веществ восстанавливает ее работу, приводит к повышению эффективности борьбы с чужеродным.

Известно большое количество способов детоксикации.

Для восстановления функционирования иммунной системы наибольшее значение имеет борьба с хронической интоксикацией, которая оказывает на нее наиболее существенное влияние из-за длительности воздействия и сдвигов в обменных процессах. В основе лечения хронической интоксикации лежат естественные методы, усиливающие функции выделительных органов с одновременным сокращением поступления в организм веществ, при разрушении которых образуется большое количество токсинов. Однако передозировка детоксикационных мероприятий даже в таком мягком варианте может привести к нарушению обменных процессов в организме, поэтому курс детоксикации должен быть строго дозированным, что достигается при помощи лабораторных

тестов. Проведение нескольких циклов дозированной очистки организма позволяет не только избавиться от хронической интоксикации, но и во многих случаях приводит к полной нормализации функционирования иммунной системы без применения иммуномодуляторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Уголев А. М. **Энтерининовая (кишечная, гормональная) система**. Л.: Наука, 1978.
2. Голиков С. Н., Саноцкий И. В., Тиунов Л. Н. **Общие механизмы токсического действия**. Л.: Медицина, 1986. 280 с.
3. Гальперин Ю. М., Лазарев П. И. **Пищеварение и гомеостаз**. М.: Наука, 1986. 303 с.
4. Брегг П. С. **Чудо голодания**. М.: МНПП Траст, 1990. 87 с.
5. Джарвис Д. С., Уокер Н. В., Кнеир С. и др. **Зарубежные методы лечения**. СПб.: АО СПИКС. 1994. 325 с.
6. Степанюк Т. С. **Тайная мудрость знахаря**. СПб.: АЗИЯ. 1992. 218 с.
7. Волосянко М. И. **Самолечение (естественные методы лечения)**. М.: Писатель, 1993. 335 с.
8. Беляков Н. А. **Энтеросорбция**. Л.: Центр сорбционных технологий. 1991.
9. Уголев А. М. **Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций**. Л.: Наука. 1985. 453 с.
10. Земсков А. М., Земсков В. М., Золоедов В. И. **Сдвиги в иммунной системе человека при различной патологии в результате применения иммуномодуляторов**// Физиология человека. 1994. Т. 20. N 5. С. 91.
11. Мецлер Д. **Биохимия**. Т. 2. М.: Мир, 1980. 606 с.
12. Дюбо Р. **Биохимические факторы в микробных заболеваниях**. М.: Изд-во иностр. лит. 1957. 120 с.
13. Лебедев К. А., Понякина И. Д. **Иммунограмма в клинической практике (введение в прикладную иммунологию)**. М.: Наука, 1990. 224 с.
14. Лебедев К. А. **Общедоступный метод очищения организма от вредных веществ**. М.: Медзнерго, 1995. 70 с.
15. Лебедев К. А., Понякина И. Д. **Принципы работы систем организма человека и их приложение в практической медицине**. Сообщение 1// Физиология человека. 1991. Т. 17. № 4. С. 132.
16. Лебедев К. А., Понякина И. Д. **Принципы работы систем организма человека и их применение в практической медицине**. Сообщение 2// Физиология человека. 1991. Т.

17. № 6. С. 95.

17. Шиллинг В. Картина крови и ее клиническое значение. М.-Л.: Госмедиздат, 1931. 411 с.

18. Лебедев К. А., Понякина И. Д., Авдеева В. С. Отбор и реабилитация людей с хронической интоксикацией и иммунной недостаточностью, проживающих в экологически неблагоприятных районах и зонах экологических катастроф. Методические рекомендации. М.-Иваново, 1993. 31 с.

19. Лебедев К. А., Понякина И. Д., Авдеева В. С. Системное представление о спокойном и активном функционировании иммунной системы//Успехи совр. биологии. 1991. Т. 52. С. 229.

20. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Изд. 10. М.: Медицина, 1994. Т. 1, 2. С. 625, 715.

21. Галицкий А. В. Щедрый жар. М.: Физкультура и спорт, 1975. 179 с.

22. Лебедев К. А., Понякина И. Д., Моховиков Г. И. и др. Иммунологические нарушения у населения К урской области через 6 лет после Чернобыльской катастрофы и пути их коррекции Физиология человека. 1994. Т. 20. Ns 2. С. 114.

18.0. Приложение 2

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА
 ТОМ17 №4 1991
 УДК616-092:612.017.1
 © 1991 г.

К.А.Лебедев , И.Д.Понякина

**ПРИНЦИПЫ РАБОТЫ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА
 И ИХ ПРИЛОЖЕНИЕ К ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ.**

СООБЩЕНИЕ 1

Функционирование любой биологической системы подчиняется принципам, общим для всех систем независимо от их цели и величины. Поэтому при анализе таких систем адекватным будет подход, который исходит именно из первостепенной значимости этих общих принципов и сложности систем организма. В работе рассматривается практическая значимость принципов, связанных с многокомпонентностью, многосвязностью и мультивариабельностью регуляции биологических систем. Подчеркивается недопустимость размывания границ между теоретическими изысканиями ученых и практической работой врача.

Несмотря на продолжающуюся детализацию медицинских исследований, все больше ученых убеждается в необходимости учитывать при анализе полученных данных всю сложность и многокомпонентность фактически любой системы организма. В последние десятилетия появились сотни статей и монографий, в которых представлены глубокие исследования функционирования различных систем организма с точки зрения системного подхода, в том числе с использованием методов системотехники, математической логики, статистики, моделирования [1-8 и др].

Настоящая работа не столько претендует на новый вклад в эту область физиологии, сколько ставит своей задачей анализ возможностей и ограничений интерпретации параметров систем организма в клинической медицине с учетом сложности и целостности этих систем. Необходимость эта назрела именно теперь, когда усиленное дробление медицинской науки и практических дисциплин привело к реальному забвению общих принципов старой классической медицины и идеализации новейших методов обследования пациентов. Поэтому появляются грубые ошибки в тактике врача даже при использовании самых современных медицинских технологий.

Накопленный столетиями преимущественно эмпирический опыт, лежащий в основе традиционного врачевания, вообрал в себя основные принципы системного подхода к обследованию и лечению пациента. К ним относятся, в частности, известные положения о том, что лечить нужно не болезнь, а больного; что каждый организм требует индивидуального подхода, что при диагностике должно обращать внимание не только на больной орган, но и на весь организм и т.д. Все эти положения были развиты отечественными корифеями медицины - Боткиным, Сеченовым, Бехтеревым и другими в конце прошлого - начале нынешнего века, что явилось основой высочайшего уровня диагностики, прогнозирования течения заболеваний и лечения представителями российских классических школ, признанных во всем мире. Новые совершенные технологии обследования пациентов, в том числе лабораторного, появившиеся во второй половине нашего века, обеспечили значительный

прогресс отдельных научных направлений. Впервые стали ясны механизмы работы различных подсистем организма, что позволило объяснить патогенез многих заболеваний. Впечатляющие достижения этих исследований привели к чрезмерной концентрации внимания на вновь открытых компонентах и частных механизмах их взаимодействий, ко все большей локализации научных интересов исследователей. В результате возникла иллюзия безграничных возможностей таких исследований для практики, чему способствует широкая реклама специалистами-теоретиками своих достижений в этом направлении. Слишком многие современные медики игнорируют в своей работе общие медицинские принципы, во всяком случае, не распространяют их на новые методы обследования и лечения больных, считая, что эти методы уже сами по себе способны дать необходимый эффект. А в это время теоретики-системщики в области физиологии увлечены новыми захватывающими возможностями системного анализа, компьютеризацией его методов. Но именно эта категория медиков и физиологов должна взяться, на наш взгляд, за не столь впечатляющий, но необходимый труд восстановления в сознании врачей, особенно практикующих общих принципов врачевания, заложенных тысячелетним опытом медицины, а сегодня обоснованных системным анализом в физиологии.

18.1. НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ В ОДНОТИПНЫХ УСЛОВИЯХ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОРГАНИЗМА

Все этапы развития фактически любого раздела физиологии сопряжены с попытками как можно более четко определить константы, описывающие состояние соответствующей системы здорового человека, чтобы на основании этого точно охарактеризовать патологию. И это стремление абсолютно понятно, поскольку работа с нечетким, "плывущим" значением показателя крайне сложна для ученых-теоретиков. Однако эти попытки почти всегда оказывались несостоятельными: как бы тщательно не подбирали для обследования группу здоровых людей, все параметры изменялись в довольно широком диапазоне значений. Так, содержание в крови различных биохимических соединений, лейкоцитов и их различных субпопуляций может различаться у разных индивидов в несколько раз [8-11]. Казалось бы, температура тела и pH крови почти постоянны, поскольку колеблются в пределах всего нескольких десятых. Но здесь нужно учитывать критерии оценки этих показателей (в данном случае мы традиционно сравниваем со всей огромной шкалой их возможных значений в природе) и чувствительностью используемого метода измерения. В целом большой диапазон возможных значений показателя, создавая неопределенность в манипулировании данными исследователей, привел теоретиков к необходимости введения хотя бы формальной оценки - среднегрупповых значений показателя, которые широко используются в медицинской науке.

В отличие от теоретиков, практикующие врачи во все времена вынуждены были учитывать широкие разбросы значений показателей и исходить в своей работе именно из этого. Но

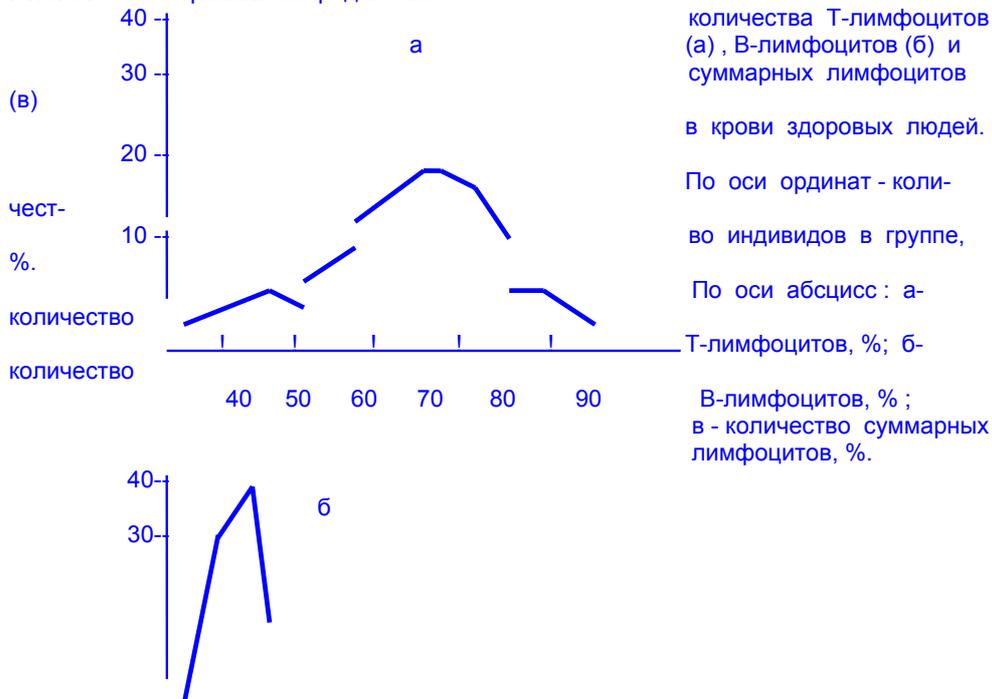
с развитием в медицине все более узкой специализации, возникающей благодаря научному прорыву в различных областях (таких как иммунология, генетика и др.). врачи вслед за учеными ---теоретиками стали стремиться к однозначности параметров. Монографии и статьи, посвященные разнообразию возможных значений показателей (например, [9.10]. тонут в море специализированных исследований, сделанных на основе новых и новейших технологий и не углубляющихся в анализ вариаций значений полученных показателей. Усиление этих тенденций смещает внимание врачей на вновь открываемые параметры. От каждого нового показателя ждут однозначной характеристики различий нормы и патологии, и, когда ожидания в очередной раз не оправдываются, начинают искать очередной новый параметр, который наконец точно охарактеризовал бы состояние человека. Несмотря на то, что подобные надежды каждый раз оканчиваются разочарованиями и выявляется широкая вариабельность очередного параметра,

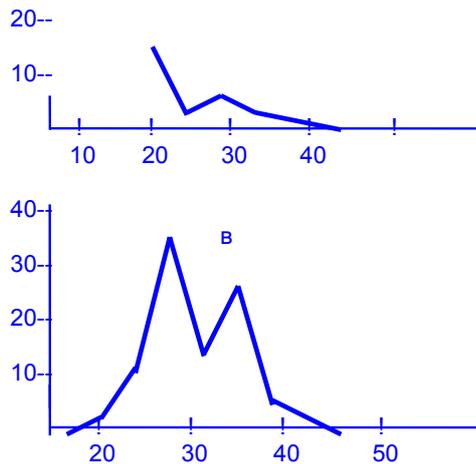
многие продолжают считать, что она вызвана ошибкой методов измерения. Поэтому необходимо разобраться в вопросе возможных значений определяемых параметров.

Широкий диапазон значений параметров организма обусловлен свойствами самого организма как сложной многокомпонентной системы. Это хорошо сформулировал В.А. Шидловский в статье, посвященной изучению вегетативных функций [12]: в многокомпонентной мультирегуляторной системе в одних и тех же условиях оптимальный эффект может достигаться множеством возможных количественных соотношений компонентов. Следовательно, у разных людей, состояние здоровья которых одинаково, значения параметров организма могут существенно различаться. Поэтому в любой, максимально однородно подобранной группе уровень любого параметра будет не однозначным, но представлен в виде некоего, обычно довольно широкого, интервала значений. Если это группа здоровых людей, то такой интервал представляет норму реакции организма по данному показателю.

На рисунке (а) показана гистограмма, отражающая норму реакции организма здоровых людей 20-55 лет по уровню в крови Т-лимфоцитов. Кроме того, что диапазон изменения этого показателя достаточно широк, из рисунка можно видеть также, что одни значения показателя встречаются в группе чаще, другие - реже. То есть вероятность встречаемости разных значений показателя среди здоровых людей неодинакова. Как следует из гистограммы, всю группу можно условно разделить на три группировки одна (9% всей группы) характеризуется низкими уровнями Т-лимфоцитов, другая (5% от всей группы) высокими, третья, самая большая по численности и включающая всех остальных индивидов - средними, в интервале 51-85%. Подобные группировки (хотя и различающиеся по величине и количеству их в группе) выявлялись и при изучении гистограмм других показателей - примеры таких группировок приведены для распределений уровней В-лимфоцитов и суммарных лимфоцитов на рис. (б, в). По-видимому, их выделение в общей группе - результат фенотипических проявлений определенных генотипов людей в данных условиях существования. Показано, что при изменении экологических условий группировки, характеризующиеся одними и теми же параметрами, могут значительно меняться по объему [13]. Иными словами, частота встречаемости индивидов с теми или иными значениями показателя может со временем меняться, и весьма значительно. Таким образом, важно знать не только границы диапазона возможных изменений показателя, но и вероятность встречаемости людей с тем или иным значением показателя в этом диапазоне. Конечно, это гораздо сложнее, нежели манипулирование одними средними значениями параметра, но гораздо ближе к реальности.

Рис. 9. Гистограммы аспределения





То, что мы описали для нормы - и диапазон характерных значений, и группировки, и разная вероятность встречаемости в популяции тех или иных значений показателей - справедливо и для любой патологии. Даже если средние значения показателей в норме и при патологии сильно различаются, интервалы возможных значений перекрываются, зачастую весьма значительно. Поэтому для правильной интерпретации того или иного значения показателя нужно учитывать вероятности встречаемости этого значения у здоровых и больных. Таким образом, при оценке результатов лабораторного или иного обследования суждение о значимости показателя для пациента может быть только вероятностным, но никак не однозначным. Лишь резкие отклонения значения показателя от границ нормы реакции позволяют практически с полной определенностью говорить о нарушении или атипичности работы того или иного компонента системы, который характеризуется соответствующим показателем. Впрочем, такие сдвиги встречаются не столь часто.

На практике для врача важен вопрос, как у конкретного пациента повысить вероятность правильной интерпретации значения показателя, полученного при обследовании. Важнейшим шагом к достижению этой цели может быть использование в качестве нормы реакции всей популяции, о чем мы писали выше, а индивидуальной нормы реакции пациента, определяемой его фенотипом. Такая индивидуальная норма реакции не является жестко детерминированным значением показателя. Фактически любой параметр организма подвержен значительным колебаниям, и его возможные значения ограничены определенным, возможно, генетически обусловленным интервалом. На значение, которое может принимать параметр внутри этого диапазона, влияет огромное число факторов - такие как биоритмические колебания, диета, степень адаптации, экологические условия и др. Несмотря на это, индивидуальный интервал колебаний параметров обычно значительно уже, чем диапазон возможных значений показателей во всей популяции. Если знать этот индивидуальный интервал вероятность правильной интерпретации результата анализа у данного пациента возрастает.

Осознание несомненной пользы определения индивидуальной нормы реакции привело к созданию паспорта здоровья по основным жизненно важным показателям человека во всех экономически развитых странах. В нашей стране эта работа, к сожалению, находится в зачаточном состоянии и зачастую подменяется стремлением к массовой диспансеризации населения без специального определения нормы реакции организма. Нам представляется, что отставание в этом направлении есть следствие утраты массой врачей понимания реальности широты естественных колебаний значений любого параметра и вероятностной (а не абсолютной) значимости результатов любого

анализа. Вместо этого из теории в практику вошло стремление к упрощению - использование усредненных нормативных значений.

Суммируем практически важные выводы, которые следуют из принципа неоднозначности реакции системы.

Во-первых, в практической работе врачу нельзя основываться на средних значениях показателя: нужно учитывать довольно широкий диапазон его возможных значений. Например, среднее значение лейкоцитов в крови здоровых людей составляет $6,8 \pm 0,65 \times 10^9$ /л. А у конкретного здорового индивида при трехкратном определении в течение 2 лет оно колебалось в интервале $3,0 - 3,9 \times 10^9$ /л, то есть было меньше почти вдвое. Однако такое значение не покажется странным, если учесть, что норма реакции по данному показателю в популяции колеблется в интервале $3,0 - 9,5 \times 10^9$ /л.

Во-вторых, для правильной интерпретации результата врачу необходимо знать частоту встречаемости данного значения показателя в норме. Например, насколько часто встречаются среди здоровых люди с содержанием лейкоцитов в крови $3-3,5 \times 10^9$ /л. Если 20-30 лет назад такие значения показателя имели 3-5% здоровых людей, то в последние 5 лет - уже 12-18% [10, 12]. Таким образом, если у обследуемого в крови содержится $3,2 \times 10^9$ /л лейкоцитов, в настоящее время это должно в меньшей степени насторожить врача, чем если это было бы четверть века назад.

В-третьих, при обследовании сложной системы - организма - можно ставить вопрос не о точном выводе типа есть - нет, а лишь о более или менее высокой вероятности. Наличие или отсутствие сдвигов показателя позволяет делать заключение лишь с той или иной вероятностью. Учитывая это как объективную реальность, можно и нужно стремиться к повышению достоверности суждения. Для этого, в частности необходимо знать индивидуальные значения показателей, а точнее - интервал их изменений у человека, находящегося в состоянии клинического здоровья (паспорт здоровья).

18. 2. МНОГОКОМПОНЕНТНОСТЬ И МНОГОСВЯЗНОСТЬ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА

Важнейший принцип системного анализа гласит, что любая система не является простой суммой компонентов, но есть нечто большее [14]. Это "нечто большее" обеспечивается, по-видимому, многосвязностью системы - тем, что каждый компонент прямо или косвенно связан со всеми остальными. Отсюда вытекает, что любой компонент, находящийся в системе, работает во многом не так, как изолированный из нее. Поясним это крайне важное для многих клинических дисциплин положение примером.

Фагоциты (макрофаги, нейтрофилы), выделенные из организма и помещенные в пробирку, так же, как простейшие одноклеточные организмы осуществляют акт фагоцитоза сугубо неспецифически. Однако в целостном организме человека и животных фагоциты работают в окружении других компонентов. Среди них имеются специфические клетки и молекулы - соответственно лимфоциты и антитела (молекулы иммуноглобулинов), способные распознавать чужеродные антигены. Специфичность эта осуществляется за счет особых структур, находящихся в вариабельной области молекул иммуноглобулинов. С другой стороны, на поверхности фагоцитов имеются рецепторы к Fc-фрагменту (постоянному фрагменту) иммуноглобулинов. Поэтому в организме антитела, связываясь с Fc-рецепторами фагоцитов, определяют специфичность фагоцитарной функции этих клеток. Интересно, что и иммуноглобулины, и рецепторы к Fc-фрагментам иммуноглобулинов на фагоцитирующих клетках появились на одной ступени эволюции - у круглоротых рыб и присутствуют у всех высших животных [15].

В 40-50-е годы появились серии работ, изучающих чувствительность макрофагов, выделенных из организма, к радиации. Все они однозначно указывали на высокую радиорезистентность этих клеток [16]. Однако когда было изучено влияние радиации на

фагоцитарную функцию макрофагов в целостном организме, выяснилось, что даже малые дозы, несмертельные для животного, существенно подавляют функциональную активность этих клеток [17]. Позже аналогичные выводы были сделаны и для других иммунокомпетентных клеток [18].

Подобных примеров можно было бы привести множество. Они со всей убедительностью показывают, что по данным, полученным на изолированных компонентах системы "in vitro", нельзя непосредственно судить о работе этих компонентов в целостной системе организма, хотя они и несут часто ценнейшую научную информацию. К сожалению, это очевидное положение нередко нарушается, когда на основании обнаруженной в пробирочном эксперименте эффективности того или иного фактора делают вывод об аналогичном действии его в организме. Именно так обычно происходит с новыми открытиями теоретиков, которые начинают использоваться на практике без предварительной широкой проверки в условиях целостного организма. Сейчас из-за ускоряющегося развития науки это происходит все чаще, приводя к бессмысленным тратам средств и, самое печальное, к разочарованию клиницистов, что нередко тормозит использование открытия на долгие годы.

Из принципа многокомпонентности и многосвязности систем организма возникает и другое важное для практики положение. В большинстве случаев по характеристике какого-либо одного компонента нельзя сколько-нибудь достоверно оценить качество функционирования всей системы. Встает законный вопрос сколько показателей и какие нужно определить, чтобы адекватно оценить работу той или иной системы организма? Любая система, имеющая сложную иерархическую структуру, состоит из подсистем, каждая из которых в свою очередь также подразделяется. Так, важнейшим звеном иммунной системы являются иммунокомпетентные клетки пяти основных типов (популяций) лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы. Клетки каждого типа делятся на субпопуляции. Например, среди лимфоцитов различают Т-лимфоциты. В-лимфоциты, нулевые лимфоциты и др. Эти клетки подразделяются в свою очередь. Например, Т-лимфоциты включают Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-киллеры и др. Каждая из этих субпопуляций представлена также не однотипными клетками, но различающимися по степени активации, синтезу различных медиаторов и т.д. Сегодня в литературе описаны сотни разновидностей субпопуляций иммунокомпетентных клеток и иммунологически активных молекул, обладающих самыми разными функциями и свойствами. Очевидно, что огромное число субпопуляций клеток и типов молекул еще не открыто.

Теоретически полностью оценить работу системы по сумме факторов будет возможно тогда, когда мы сможем узнать и количественно оценить каждый из ее компонентов. Возможно, в первом приближении это и удастся когда-либо осуществить (только в первом - ибо в любой, сколь угодно узкой субпопуляции клеток или субгруппе крупных белковых молекул отдельные элементы не будут идентичны, но будут различаться по возрасту, по уровню физиологической активности, если это клетки; по особенностям четвертичной структуры или степени гидратации, если это молекулы и т.д.). Сейчас возможно оценить лишь часть параметров, причем если их будет слишком много, мы не в состоянии осознать их все и сделать правильный вывод, даже с помощью компьютера, ибо чем больше параметров, тем сложнее правильно составить программу. Впрочем, в практической медицине более актуальным является вопрос об отборе из массы критериев комплекса наиболее информативных и адекватном подходе к их оценке. Теория систем подсказывает, что наиболее информативными будут параметры, дающие суммарную оценку работы достаточно больших блоков системы. Однако на деле реализовать такой отбор непросто, поскольку о функционировании систем и подсистем мы знаем еще очень мало.

Поэтому для отбора наиболее ценных критериев очень важен практический опыт. Только в результате длительных практических испытаний нового лабораторного или клинического теста становится ясно, насколько он информативен для врача.

Именно так было со многими новыми тестами, которые вначале казались крайне важными для оценки работы иммунной системы, но не получили признания медиков из-

за низкой практической пользы. Например, еще 5-7 лет назад определение содержания в крови сывороточных иммуноглобулинов классов А, G, М являлось обязательным, поскольку снижение этого показателя считалось важнейшим критерием иммунной недостаточности организма. Однако широкая клиническая проверка не оправдала теоретически обоснованных ожиданий и сейчас этот тест уходит из ряда первостепенных для оценки иммунного статуса организма при самом широком круге воспалительных и других патологий. Хотя он по-прежнему остается обязательным для выявления врожденных иммунодефектов, которые (как любые генетические уродства) встречаются относительно редко, причем их функция зачастую полностью компенсируются системой. Сегодня мы можем относительно полно объяснить, почему ожидания высокой клинической значимости определения уровня иммуноглобулинов не оправдались. До 60 % циркулирующих с кровью иммуноглобулинов сорбировано на поверхности клеток. Огромные их количества депонированы в тканях и на стенках сосудов. Легкость сорбции и десорбции иммуноглобулинов приводит, с одной стороны, к сглаживанию их содержания в сыворотке при изменении скорости синтеза или потребления, с другой - к резким скачкам их уровня даже при минимальных изменениях в биохимическом составе крови. Это обуславливает, с одной стороны, нивелирование их сдвигов при изменении скорости синтеза в результате иммунных реакций в организме, с другой - широкий диапазон физиологических колебаний. Лишь значительные нарушения уровня глобулинопродукции (при врожденных дефектах системы В- лимфоцитов и лимфопролиферативных процессах плазмоцитарного ряда) приводят к таким сдвигам, при которых определение уровней иммуноглобулинов становится диагностически ценным.

Таким образом, никогда не может быть абсолютной уверенности в том, что любой новый тест найдет свое постоянное незаменимое приложение в клинике, даже если он хорошо обоснован теоретически. Но если тест завоевал свое место в практике, его сможет вытеснить только более информативный и доступный и столь же хорошо апробированный. Иными словами, практической медицине присущ здоровый консерватизм, который позволяет при появлении новых тестов не снимать немедленно старые и испытанные, но использовать их длительное время параллельно, пока новые не докажут свою предпочтительность. Нарушение этого правила может привести к значительным потерям для медицины. Так было с преждевременной заменой кожного теста Иоффе [19] определением содержания в крови иммуноглобулинов и других гуморальных факторов иммунитета. Сегодня во всем мире широко ставится проба на анергию, являющаяся фактически развитием теста В.И. Иоффе для определения общей резистентности организма, и его не может заменить определение отдельных компонентов иммунитета, то есть качественно другой показатель.

В целом врач всегда должен помнить, что, как бы ни были удобны и точны тесты, проводимые с клетками или веществами, они лишь частично отражают работу соответствующих компонентов в целостной системе. Однако для врача более важным представляется вопрос о том, насколько они информативны. Практика подтвердила следующее из системного анализа положение о том, что более информативным является всегда интегральный тест, позволяющий оценивать функционирование всей системы или ее крупных частей, либо комплекс частных показателей, оценивающих систему с разных сторон. Окончательно выяснить это можно лишь в процессе длительной и широкой клинической проверки.

18.3. РАЗНООБРАЗИЕ СВЯЗЕЙ И РЕГУЛЯТОРНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МЕЖДУ КОМПОНЕНТАМИ СИСТЕМЫ

Любая биологическая система подразумевает сложнейшую сеть связей между всеми ее компонентами как по горизонтали (между компонентами одного иерархического уровня), так и по вертикали (между компонентами разных иерархических уровней) [20]. Связи между разными компонентами неодинаковы и различаются по силе, направлению, форме. Кроме того, связь между одними и теми же компонентами непостоянна и изменяется во времени, в зависимости от состояния всей системы. Лишь немногие взаимосвязи сохраняют постоянство своего качества (например, всегда являются положительными или отрицательными), меня-

ясь лишь количественно. Большинство связей достаточно лабильно реагирует на различные внутренние и внешние воздействия на организм, изменяясь по направлению или форме. Это определяет своеобразие баланса системы в каждом новом ее состоянии [18, 21], который обуславливает соответствующий набор значений показателей.

Такая сложность структуры взаимосвязей позволяет системе поддерживать устойчивый баланс и сохранять ее оптимальное функционирование в условиях постоянных изменений внутренней и внешней среды (в том числе при биоритмических колебаниях). Изучить динамику каждой из этих связей, исследовать всевозможные варианты “рисунков”, в которые они складываются при разных состояниях организма сегодня не представляется возможным из-за слишком большой сложности и многокомпонентности системы, многогранности взаимоотношений ее компонентов. Ясно лишь, что изучение взаимосвязей должно дать ценнейшую информацию о закономерностях функционирования систем организма. Одна из таких закономерностей была описана недавно [8, 22, 23]. Она состоит в том, что при активации работы системы резко повышается сила взаимосвязей между ее компонентами независимо от их направления и формы. Иными словами, спокойному функционированию системы соответствует слабая суммарная сопряженность всех ее компонентов, в то время как активации системы соответствует усиление общей связанности. Осознание этой закономерности позволило по-новому подойти ко многим проблемам медицины, в частности иммунологии [11]. В целом нужно отметить, что при изучении такой сложной системы, как организм, эффективными могут быть только методы, предполагающие системный подход.

На практике сложность взаимосвязей в биологической системе затрудняет использование отдельных параметров для оценки состояния организма, делает их значимость в большинстве случаев не абсолютной, а вероятностной. Не много имеется таких частных параметров, сдвиг которых однозначно указывал бы на те или иные изменения в организме - как например, повышение в крови количества юных и палочкоядерных нейтрофилов, отражающее наличие воспалительного процесса в организме. Впрочем, отсутствие такого сдвига отнюдь не указывает на отсутствие воспалительного процесса.

Лишь недавно благодаря изучению взаимосвязей учеными была теоретически обоснована невозможность оценки системы по отдельно взятому параметру, характеризующему тот или иной компонент. Практики обнаружили это давно. В результате были разработаны принципы использования показателей для оценки работы системы.

Первый принцип, провозглашенный еще в начале века во многих областях физиологии и, в частности, В. Шиллингом в анализе крови [24], состоит в том, что в подавляющем большинстве случаев соотношения параметров более информативны, нежели их абсолютные значения.

Если учесть широкие диапазоны колебаний показателей, станет ясно, что точку отсчета в этом колеблющемся море можно обрести, лишь определив значение показателя по отношению к другому. К сожалению, этот общий принцип каждый раз забывается теми, кто принимает участие в развитии новой ветви науки. Появляются новые параметры и начинает казаться, что они сами по себе крайне информативны - но каждый раз это первое впечатление оказывается обманчивым и в конце концов ученым приходится заново открывать этот принцип. Так было и в иммунологии, когда были обнаружены субпопуляции лимфоцитов. Практика показала, что абсолютные содержания этих клеток информативны лишь в редких случаях, в основном при иммунодефектных состояниях, в то время как в большинстве случаев для оценки иммунного статуса полезны соотношения (%) этих клеток. Если мы вернемся к примеру, касающемуся уровня юных форм нейтрофилов, то увидим, что данный показатель более информативен (и чаще используется) в соотношении с количеством зрелых (сегментоядерных) нейтрофилов - принято определять “сдвиг влево или вправо” для этих клеток. В то же время абсолютные содержания всех этих клеток ($10^9/\text{л}$) могут значительно колебаться - от увеличенного в несколько раз по сравнению с нормой (например, при обширном и интенсивном воспалительном процессе, вызванном стафилококковой инфекцией) до резко сниженного - при ряде вирусных воспалительных процессов).

Второй принцип предлагает для эффективной оценки работы системы анализировать обязательно комплекс показателей, причем включать в него те, для которых характерен резкий сдвиг при изменении клинической картины.

Это обусловлено тем, что при одном и том же клиническом статусе пациентов из-за сложности сети взаимосвязей одновременный сдвиг всех показателей комплекса случается редко: чаще обнаруживаются сдвиги большей или меньшей части показателей, причем у разных индивидов неодинаковые. Благодаря лабильности связей каждый параметр в момент исследования может иметь как значение, характерное для данного состояния, так и значение, общее для двух разных состояний. Поэтому лишь имея комплекс показателей, можно выявить сдвиги, характерные для того или иного состояния организма.

В соответствии с **третьим принципом**, для адекватной оценки функционирования системы необходимо стремиться к интегральным критериям, характеризующим работу не отдельных компонентов, а целостной системы или ее частей.

Сегодня физиологи активно разрабатывают такие критерии для сердечно-сосудистой, нервной и других систем [4, 5,7] По-видимому, высоко информативным критерием для любой системы является оценка связанности, сопряженности ее компонентов, отражающая степень активации (напряженности) ее функционирования. Заметим, что понятие активации всей системы следует отличать от активации отдельных компонентов. В большинстве случаев несоответствие активности функционирования одного из компонентов всем остальным ведет к неадекватной реакции всей системы и, как следствие, развитию определенной патологии (например, при неадекватном повышении продукции антител или чувствительности клеток-мишеней могут развиваться аллергические или аутоиммунные заболевания).

Важность системных интегральных критериев трудно переоценить. Так, в настоящее время для оценки сопряженности компонентов иммунной системы разработан легко определяемый интегральный показатель - индекс нагрузки (ИН) [11]. Этот показатель определяют на основании изучения динамики соотношений адгезивной активности лимфоцитов и нейтрофилов в серии нагрузочных тестов, проводимых с клетками, выделенными из крови, в пробирке. ИН тесно коррелирует с силой связанности компонентов системы, давая возможность определения степени активации (напряженности) иммунной системы, а следовательно, уточнения состояния пациента. У здоровых напряженность иммунной системы невысока. В то же время у больных хроническими заболеваниями в периоде их клинического здоровья (ремиссии) напряженность резко повышена, что позволяет отличать этих людей от здоровых. При остром воспалительном процессе сопряженность компонентов повышается, что адекватно отражает активацию иммунной системы. Снижение сопряженности на фоне текущего воспалительного процесса - неблагоприятный признак, указывающий на недостаточность работы иммунной системы. Такую картину мы часто наблюдаем и при обострении хронического заболевания. Из приведенных примеров использования данного критерия видно, насколько он важен для прогнозирования состояния пациента. Еще более он важен для оценки иммунной системы в процессе лечения, особенно применения иммунокорректирующей терапии, поскольку позволяет индивидуализировать использование иммуномодуляторов.

Нужно признать, что опытные врачи давно уже эмпирически пришли к осознанию приоритетной ценности системных критериев для определения состояния пациента. В старинных трактатах о лечении отмечалась важность баланса всех частей целого и указывалось на неблагоприятность нарушений этого баланса. Теперь, когда значимость критериев, оценивающих баланс системы, обоснована, открыты пути для разработки соответствующих показателей, использованию которых на практике врачи смогут быстро обучиться независимо от опыта их работы.

18.4. КОНЕЧНЫЙ ЭФФЕКТ РАБОТЫ СИСТЕМЫ ДОСТИГАЕТСЯ КОЛЛЕКТИВНЫМ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕМ ЕЕ КОМПОНЕНТОВ

Конечный эффект функционирования любой системы организма достигается в ре-

зультате взаимодействий всех ее компонентов - и клеточных, и молекулярных. Эти взаимодействия сложны и многогранны. Одни компоненты частично дублируют функции друг друга, другие обладают противоположным эффектом. Сила и даже направленность действия отдельных компонентов зависит от многих причин от их концентрации, от свойств окружающей их среды (температура, pH, молекулярный состав) и т.д. Из этого следует, что на основании значения параметра, количественно характеризующего компонент, нельзя напрямую судить о преобладании или дефиците соответствующего эффекта в организме.

Рассмотрим пример из клинической иммунологии. Одна из хорошо изученных субпопуляций Т-лимфоцитов - Т-супрессоры. В соответствии с теоретическими исследованиями в пробирке, в эту субпопуляцию входят клетки, оказывающее супрессирующее (подавляющее) влияние на развитие иммунных реакций и обладающее цитотоксическим действием (способностью убивать чужеродные клетки). Если в крови обнаружен повышенный уровень Т-супрессоров, то без специальных исследований трудно сказать, какой именно эффект этой субпопуляции превалирует. И уж тем более мы не можем знать, какой эффект преобладает в организме и насколько он выражен. Ибо помимо этих клеток, супрессивной активностью обладает ряд молекулярных факторов, а также субпопуляции В-лимфоцитов и макрофагов. Цитотоксическую способность проявляют естественные киллеры, фагоциты, а кроме того - молекулы (антитела, система комплемента и т.д.). Поэтому мы можем лишь предполагать, какое значение для организма имеет повышение в крови уровня Т-супрессоров. Так, если в процессе лечения интерлейкином-2 пациента с опухолью повысился уровень этих клеток, это может свидетельствовать скорее об усилении цитотоксической, а не супрессорной активности, а следовательно, является благоприятным признаком. Однако правильность этого предположения должна быть проверена практикой.

Вообще чрезмерное увлечение клиницистов-практиков теоретическими объяснениями механизмов изменения показателя, характеризующего компонент системы, кажется нам мало перспективным. Врачу более важно освоить феноменологию динамики показателя в применении к той или иной патологии. В нашем случае определение в крови уровня Т-супрессоров является достаточно апробированным и широко используемым тестом. Динамика этого показателя хорошо изучена при многих инфекционных, воспалительных, опухолевых и других заболеваниях, что позволяет с успехом использовать его в дифференциальной диагностике, для определения фазы воспалительного процесса, выявления нарушений в его течении и т.д. [11].

Возьмем факт, хорошо известный врачу - быстрое и резкое снижение в крови уровня эозинофилов в начале воспалительного процесса, которое держится вплоть до кризиса заболевания. Это легко объясняется тем, что, в отличие от нейтрофилов, эти клетки не имеют больших резервов ни в кровотоке, ни в костном мозге. Когда начинается формироваться очаг воспаления, эозинофилы быстро мигрируют в него из кровотока. Скорость ухода эозинофилов из кровотока превышает скорость их поступления даже несмотря на усиленное образование в костном мозге, что и приводит к уменьшению количества этих клеток в крови. Окончание формирования воспалительного очага, его регресс связаны с уменьшением потребности в эозинофилах, что ведет к восстановлению их уровня в крови. Это объяснение вполне логично и обосновано данными о роли эозинофилов в формировании и ограничении очага воспаления.

Однако если взглянуть в динамику воспалительного процесса более внимательно, можно увидеть множество несоответствий действительности приведенного объяснения. Так, морфология формирующегося очага воспаления указывает на то, что эозинофилы появляются в нем значительно позже других иммунокомпетентных клеток - нейтрофилов, лимфоцитов, базофилов, тучных клеток. Да и положительный хемотаксический потенциал очага воспаления достигает своего максимума не сразу. Кроме того, доказано, что в процессе воспаления новообразование эозинофилов в костном мозге усиливается, а цикл их созревания сокращается в несколько раз. Поэтому вызывает удивление, что в период кризиса заболевания количество эозинофилов восстанавливается, но не дает всплеска выше обычного уровня здорового человека, хотя для клеток других типов это обычно имеет место. Наконец, возникает вопрос: почему при воспалительном процессе не наблюдается снижения в крови уровня моноцитов в момент

их активной миграции в очаг воспаления? Можно привести еще много подобных несоответствий. Можно даже попытаться их логично объяснить - например тем, что при воспалении дегрануляция эозинофилов происходит не только и не столько в очаге воспаления, но также в других местах организма и в самом кровотоке. Чем устраняется возможность запуска локальной иммунной реакции вне очага воспаления. Но думается, что каким бы логичным ни было очередное объяснение, оно никогда не будет всеобъемлющим, не будет во всех деталях отражать функционирование эозинофилов во всем многообразии их взаимоотношений с другими компонентами системы.

Реальные взаимодействия в организме всегда сложнее любых теоретических объяснений. **Для врача важно освоить точно установленные фактологические закономерности изменения того или иного параметра и их практическую значимость.** Если же практик будет полагаться в своей работе на теоретические объяснения патогенетических механизмов процесса, он рискует нанести вред пациенту, ибо любое теоретическое объяснение лишь схематично отражает сложнейшие взаимодействия в организме, а зачастую и весьма отдаленно.

Таким образом, из-за того, что конечный эффект работы любого функционального звена системы достигается коллективным взаимодействием его компонентов, обычно, трудно судить, насколько то или иное значение показателя отражает истинное состояние этого звена в организме. Нельзя напрямую связывать теоретические знания о механизмах функционирования изолированного компонента или их группы, полученные в пробирке, с информацией об изменении параметров этого компонента в организме, лежащей в основе практической интерпретации показателя у пациента. Любое теоретизирование позволяет получить лишь грубую схему явления на данном уровне знаний, что может излишне упростить наше понимание истинного взаимоотношения компонентов системы. В конечном итоге это может привести к некорректному практическому использованию научных достижений. К сожалению, в отечественной медицине последних пятидесяти лет слишком часто нарушалась, размывалась граница между теорией и практикой, что явилось одной из важнейших причин кризиса обоих этих направлений.

18.5. ДУБЛИРОВАНИЕ КОМПОНЕНТАМИ СИСТЕМЫ ОДНИХ И ТЕХ ЖЕ ФУНКЦИЙ

Фактически любая функция на уровне звеньев и подсистем организма дублируется несколькими компонентами. Этим достигается высокая надежность работы системы, что особенно ценно в условиях неблагоприятных воздействий на организм и при различных патологиях. Принципы такого дублирования достаточно интересны, чтобы остановиться на них подробнее.

В механических, электронных и других системах, создаваемых человеком, дублирующие системы построены обычно так же, как основные, и просто подменяют их в случае патологии, включаясь с помощью буферных механизмов. В биологических системах подобная роль замены выполняется процессами регенерации органов и тканей, которые происходят благодаря постоянной пролиферации и смене популяций клеток, их составляющих. Но кроме того, в организме имеются и другие механизмы дублирования. Большинство компонентов организма, особенно такие сложные, как клетки, выполняют обычно не одну, а несколько функций. Каждую присущую ему функцию компонент выполняет постоянно, но с разной степенью интенсивности в соответствии с определенными его специализацией особенностями, составом и свойствами микроокружения. Иными словами, в нормальных условиях какую-либо функцию один компонент выполняет интенсивно, для него она может являться основной, другой - еле заметно, оставаясь в резерве. При повышенной нагрузке на систему, и тем более при повреждающих воздействиях, в выполнение данной функции могут включаться резервные компоненты, для которых ранее она не являлась главной. А поскольку компоненты, могущие выполнять одну и ту же функции, принадлежат обычно к разным звеньям системы, то блокировка даже целого звена оставляет возможность полноценного выполнения этой функции компонентом другого звена. Таким образом, любая биологическая система отличается от самой сложной искусственной разнообразием и сложностью механизмов дублирования. Это дает ей огромные компенсаторные возможности, позволяя достигать

оптимального эффекта за счет разных путей реализации тех или иных функций. Но именно это резко усложняет анализ биологической системы, заставляя относиться к ней как к черному ящику, где наиболее достоверную информацию можно получить, лишь оценив сдвиги параметров на выходе из системы при изменении сигнала на входе.

Из этого следует важнейший практический вывод, который состоит в том, что любое частичное или полное нарушение работы какого-либо фрагмента системы далеко не всегда приводит к неполноценности работы всей системы. Конечно, полнота компенсации в этой ситуации зависит от величины и значимости для организма дефектного фрагмента, полноценности дублирующей системы. Чем выше иерархия пораженного фрагмента, чем он сложнее и чем глубже дефект, тем меньше вероятность полной его компенсации. И наоборот: чем более элементарным является дефектный компонент, тем более полноценно его функция может компенсироваться другим, дублирующим компонентом. Так как сегодняшнее развитие методов анализа позволяет определять параметры самых низших элементов системы (вплоть до молекул), то с каждым годом все больше выявляется таких компонентов, нарушения которых могут быть достаточно полно компенсированы в организме. Так, в последнее десятилетие было показано, что более чем у половины людей с дефектами в системе комплемента (отсутствием компонентов C2-C4), а в системе иммунитета (отсутствием в крови IgA и др.) имеет место полная, то есть без последствий для организма, компенсация.

Рассмотрим пример. У больного пневмонией в разгаре заболевания обнаружен пониженный уровень Т-супрессоров. При помощи дополнительных тестов было показано, что повысилась именно супрессорная (а не киллерная) активность Т-клеток. С учетом фазы процесса это заставило предположить неблагоприятное течение заболевания. Однако, несмотря на увеличение уровня Т-супрессоров и их функциональной активности у пациента не только не было отмечено снижения иммунной реакции, но она даже активизировалась и больной довольно быстро выздоровел. Этот факт можно объяснить довольно просто исходя из принципа дублирования (хотя в реальном механизме все, конечно, гораздо сложнее). Как мы уже отмечали, факторы, подавляющие активность иммунной системы, образуются не только клетками названной субпопуляции Т-лимфоцитов, но также В-супрессорами и супрессорной субпопуляцией макрофагов. Подобные ингибирующие факторы образуются также клетками печени, а кроме того, в процессе метаболизма продуктов питания (метаболические супрессоры). Возможно, есть и другие факторы подобного действия, пока неизвестные. Каждый из этих факторов имеет свою специфику действия. Но конечный эффект их подавляющего влияния на иммунную систему зависит от суммарного действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Методологические вопросы биокibernетики (ред. Геллер Е.С.)** М.: Наука. 1974. 231 с.
2. **Шмальгаузен И.И. Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии** Избранные труды. М., Наука. 1982. 383 с.
3. **Анохин П.К. Узловые вопросы теории функционирования системы.** М.: Наука. 1980. 196 с
4. **Корнева Е.А. Элементы системного подхода в изучении механизмов нейрогуморальной регуляции иммунологических процессов.** Вестник АМН СССР. 1985. № 3. С. 63.

5. **Судаков К.В.** Системные механизмы высшей нервной деятельности: теоретические и прикладные аспекты. Вестник АМН СССР. 1987. № 8. С. 3.
6. **Теория систем и биология (ред. Месарович М.).** М.: Мир. 1971. 127 с.
7. **Баевский Р.М. Кириллов О.И., Клецкин С.З.** Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.; Наука. 1984. 219 с.
8. **Лебедев К.А., Понякина И.Д., Авдеева В.С.** Иммунный статус человека, необходимость и первые успехи системного подхода. Физиология человека. 1989. Т. 15. № 1. С. 131; № 2. С. 115.
9. **Уильямс Р.** Биохимическая индивидуальность. М.; Изд-во иностранной лит. 1960. 295 с.
10. **Кассирский И.А., Денщиков Д.И.** Физиологические нормы лейкоцитов и проблемы лейкопении. М.: Медицина. 1974. 380 с.
11. **Лебедев К.А., Понякина И.Д.** Иммунограмма в клинической практике (введение в прикладную иммунологию). М.: Наука. 1990. 224 с.
12. **Шидловский В.А.** Системный анализ вегетативных функций. Вопросы кибернетики. Вып. 37. М.; ВИНТИ. 1978. С. 3.
13. **Лебедев К.А., Понякина И.Д., Робустова Т.Г. и др.** Сдвиги иммунограммы у людей с нормальной антиинфекционной защитой в последнее десятилетие. Физиология человека, 1990. Т. 16. №6. С. 78.
14. **Джонсон Р., Каст Ф., Розенцвейг Д.** Системы и руководство (теория систем и руководство системами). М., Сов, радио. 1971. 647 с.
15. **Купер Э.** Сравнительная иммунология. М.; Мир. 1980. 422 с.
16. **Чахава О.В.** Гнотобиология. М.: Медицина. 1972. 282 с.
17. **Фриденштейн А.Я.** Гистохимическое изучение фагоцитарных процессов в аппендиксе кроликов при облучении их рентгеновыми лучами. Мед. радиология. 1958. № 4. С. 56.
18. **Birkeland S.A.** In vitro radiosensitivity of human T-and B-Lymphocytes evaluated using Lymphocyte transformation tests and rosette formation tests / Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol. 1978. V. 57 , № 5, p. 425.
19. **Иоффе В.И.** Клиническая и эпидемиологическая иммунология. Л.: Медицина. 1968. 372с.
20. **Гаазе-Рапопорт М.Г.** О некоторых философских проблемах биокибернетики // Методологические вопросы биокибернетики. М.: Наука. 1974. С. 12.
21. **Лебедев К.А., Понякина И.Д.** Дискретно-динамический анализ - новый подход к оценке иммунного статуса человека. Итоги науки и техники, серия Иммунология. М.: ВИНТИ.

1986. Т. 15. С. 64.

22. Лебедев К.А., Понякина И.Д. *Общий синдром иммунологической недостаточности. Итоги науки и техники, серия Иммунология.* М.; ВИНТИ. 1988. Т. 22. С. 147.

23. Lebedev K.A., Ponyakina I.D. *A systems approach to the assessment of human immune status* //Sov. Med. Rev. D. Immunol.. V. 2. 1989, p. 1.

24 Шиллинг В. *Картина крови и ее клиническое значение.* М., Л.; Госмедиздат. 1931. 411 с.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА ТОМ17,№6,1991

УДК616-092*2.017.1

© 1991 г.

К.А. Лебедев, И.Д. Понякина

**ПРИНЦИПЫ РАБОТЫ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА
И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ.
СООБЩЕНИЕ II.**

Рассмотрены важнейшие процессы функционирования систем организма. Показана практическая значимость представления о норме как понятия, конкретного для разных типов систем и иерархических уровней. Каждый показатель организма не стабилен, но колеблется внутри определенного диапазона, представляющего норму реакции. Эти колебания обусловлены свойствами живых систем, что влечет за собой определенные практические выводы. Не меньшую значимость для работы врача имеет и то, что постепенное изменение какого-либо фактора (например, дозы воздействия) не является условием пропорциональных или хотя бы однонаправленных сдвигов в работе систем организма. Применение всех разобранных в статье восьми принципов проиллюстрировано на примерах из практики. В частности, подробно разбирается недавно разработанный принцип коррекции работы иммунной системы - дозированной иммунотерапии

**18.6. КОНКРЕТНОСТЬ ПОНЯТИЯ НОРМЫ ПРИ ОЦЕНКЕ
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ И ЕЕ ЧАСТЕЙ**

Проблемы нормы и патологии всегда волновали медиков. В последние десятилетия в разных областях физиологии не раз вспыхивали бурные дискуссии о понятии нормы в биологии и медицине [1-4], в которых высказывались многочисленные, зачастую противоречивые, точки зрения. Однако к единому мнению ученые так и не пришли, а следовательно, и понятие нормы, которое является отправной точкой для всей деятельности врача, до сих пор расплывчато и неясно. Мы уверены, что рассмотрение этого вопроса с общемедицинских позиций, в основе которых лежит системный подход, внесет ясность в эту дискуссию, а главное, сделает понятие нормы более определенным для врачей-практиков.

Первое положение, необходимое для характеристики нормы, исходит из того, что любая сложная система имеет многоуровневую иерархическую структуру. Каждый ее уровень отличается от других степенью сложности и спецификой функционирования. Из этого следует, что не может быть понятия нормы вообще: оно должно соотноситься с определенной иерархической ступенью.

Рассмотрим такой ряд ступеней системной организации: целостный организм - иммунная система организма - система специфического гуморального иммунитета - система плазматических клеток, продуцирующих γ -глобулины, - система антител. В этом ряду каждая последующая система является частью предыдущей. Система, находящаяся на верхней иерархической ступени, включает в себя то или иное количество подсистем, стоящих на нижней ступени. И понятие нормы для систем, находящихся на каждом из этих уровней, будет лишь частично распространяться на системы других уровней и, более того, даже не всегда будет полностью им соответствовать. Это объясняется тем, что подсистемы, составляющие систему могут в большей или меньшей степени дублировать функции друг друга. Поэтому дефект, имеющийся на нижнем уровне, может быть успешно компенсирован параллельной подсистемой и не отражаться

на эффективности функционирования системы в целом (хотя, конечно, такая компенсация не всегда будет эффективной и дефект может не только перейти на более высокий уровень, вызвав неполноценность функционирования всей системы, но и преобразоваться там, индуцировать новый дефект). Например, генетический дефект в системе синтеза IgA часто успешно компенсируется синтезом иммуноглобулинов других классов, в результате чего иммунная система работает нормально и человек клинически здоров. Следовательно, отсутствие IgA в крови здорового человека на самой нижней иерархической ступени можно рассматривать как дефект, а на уровне целостной иммунной системы - это всего лишь вариант (впрочем, не столь часто встречающийся) ее нормального функционирования. С другой стороны, для системы иммунитета, которая является «армией» организма, защищающей его качественный гомеостаз, нормальным является не только спокойное функционирование, когда человек здоров, но и активная работа в период развития воспалительного процесса, который организует иммунная система для успешной защиты организма от чужеродного антигена [5]. В то же время для организма в целом наличие воспалительного процесса уже не норма, а болезнь.

В основе второго положения, которое нужно учитывать при определении нормы, лежит общий принцип системного анализа, состоящий в том, что для описания системы или ее фрагмента недостаточно знаний об отдельных компонентах: нужно еще изучить взаимосвязи между ними. Однако каких бы захватывающих успехов ни достигли медицинские науки, на деле мы можем сегодня очень немного - определять лишь параметры, отражающие те или иные качества компонентов системы. Зная такой параметр, можно говорить лишь о наличии или отсутствии его отклонений от обычных значений, но нельзя судить о норме или ненорме реальной работы соответствующего фрагмента системы. Т.е. мы не можем по отдельному компоненту судить о целостном фрагменте системы, поскольку его может характеризовать лишь сумма всех компонентов и взаимосвязей. О работе системы или ее фрагмента лучше всегда судить, основываясь на конечном эффекте ее функционирования - качестве выполнения цели (например, о работе иммунной системы можно судить по состоянию здоровья человека). Большую помощь могут оказать интегральные показатели, включающие результат взаимодействия нескольких компонентов системы (такие, как кожные тесты, СОЭ, индекс напряженности и т.д.). И нужно всегда помнить об условности и ограниченности определения качества работы системы (даже в таком приблизительном виде, как норма - патология) на основании значений параметров, характеризующих ее отдельные компоненты.

Третье положение, не менее важное для характеристики нормы, базируется на мультивариабельности биологических систем. Один и тот же эффект - например, оптимальное функционирование организма достигается у разных индивидов неодинаково, в соответствии с их генетическими особенностями. Поэтому в популяции нормативные значения того или иного показателя неодинаковы у всех индивидов, но представляют

определенный интервал значений [6]. Но и у одного и того же индивида на состояние организма и его систем влияет множество самых разнообразных факторов и среди них биологические ритмы самой разной периодичности (из них наиболее изучены циркадные, которые могут приводить к более чем двукратным изменениям показателей), геофизические, экологические факторы и т.д. Следовательно, у индивида норма значения каждого показателя не является постоянной, характеризующейся определенным значением, но колеблется в пределах некоего диапазона возможных значений.

Таким образом, норма показателя представляет собой не точку, а интервал (интервал нормы реакции), что несет некоторую неопределенность - нахождение значения показателя в той или иной точке в данный момент времени имеет вероятностный характер. Это обусловлено важнейшим свойством биологических систем (к которым относятся организм и его системы), которое состоит в том, что поддержание оптимального функционирования в процессе приспособления ко всем внутренним и внешним изменениям осуществляется за счет изменения взаимосвязей ее компонентов, которое проявляется в изменении параметров системы в определенном интервале значений. т.е. лабильность показателей есть неотъемлемое свойство компонентов системы. Исходя из этого, стабильность параметра во времени - признак неадекватного функционирования системы в условиях постоянно меняющейся внешней среды, ее перенапряженности, которая повышает риск срыва нормальной работы системы. Подобное явление врачи часто наблюдают у спортсменов.

Наконец, **четвертое положение**, особенно важное для практики, исходит из того, что любая нормально функционирующая система может находиться в состояниях разной степени активации: от спокойного до в высшей степени активного. Например, мышцы ног во время отдыха, ходьбы и бега, нервная система в спокойном состоянии и при стрессе, иммунная система в период спокойного функционирования (у здорового человека) и при активной работе - развитии воспалительной реакции. Любое из этих состояний будет соответствовать нормально работающей системе (если, конечно, не возникнет патологических реакций из-за дефектов соответствующих систем, истощения или других причин) и, конечно, характеризоваться своей нормой реакции. Из этого следует, что нормативы значений параметров при спокойном и активном функционировании системы будут существенно различаться [7]. Так, врач должен понимать, что бессмысленно искать отклонения в иммунологических параметрах, например, у больного бронхитом по сравнению со здоровым - норма активной работы иммунной системы заведомо отличается от нормы спокойной работы. Если врач хочет реально оценить состояние пациента, помочь ему, то нужно сравнить параметры такого больного с нормативами активно работающей иммунной системы и выяснить, имеются ли отклонения от этих нормативов - именно это будет свидетельствовать о качестве работы иммунной системы. А чтобы это было возможно, необходимо иметь комплекс нормативов параметров системы на разных стадиях ее активации. Норма реакции здорового человека, у которого системы организма функционируют спокойно, может служить лишь точкой отсчета, но никак не основой для заключения об эффективности функционирования систем организма на всей шкале степеней их активации. Итак, понятие нормы отражает наши знания о биологических системах на соответствующем этапе развития биологии и медицины. Однако, несмотря на обширность информации об элементах организма, полученной учеными к настоящему времени, мы должны признать, что знаний об организме как о сложной системе у нас еще очень мало. Поэтому на практике к определению нормы полезно подходить конкретно. Понятие нормы неидентично для организма в целом и его систем разных иерархических уровней, а также разных типов систем, определяемых целью функционирования. Норма реакции системы, определяемая интервалом нормативов ее показателей, различается в зависимости от степени активации системы. И вообще, норму нужно представлять отнюдь не как комплекс стабильных показателей, но как совокупность интервалов значений показателей, описывающих конкретную систему на разных стадиях ее активации.

18.7. ГОМЕОСТАЗ ОРГАНИЗМА ОБЕСПЕЧИВАЕТСЯ ДИНАМИЗМОМ КОМПОНЕНТОВ И ИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

Понятие гомеостаза является важнейшим в медицине. Смысл его состоит в том, что у высших организмов сложная система регуляции обеспечивает поддержание постоянных значений параметров функционирования систем организма в широких пределах внешних и внутренних возмущений. Однако многие врачи и исследователи толкуют это понятие упрощенно, особенно в той части, которая касается постоянства показателей системы. Обычно в литературе приводятся примеры высокой стабильности у здорового человека температуры тела, рН жидкостей и тканей, несмотря на значительные колебания температуры окружающей среды и рН потребляемых продуктов питания. В действительности же для каждого показателя организма у индивида имеется определенный диапазон колебаний - норма реакции показателя. Для одних показателей (как упомянутые выше) норма реакции представлена более узким интервалом возможных значений, для других (содержание лейкоцитов в крови, многих биохимических показателей) этот диапазон весьма широк, но всегда это интервал. Чтобы получить адекватное представление о сложной биологической системе, какой является организм, нужно акцентировать внимание не только на ограниченности диапазона колебания («стабильности в определенных пределах»), но и на необходимости, закономерности этих колебаний, которые собственно и позволяют организму оптимально функционировать в постоянно меняющихся условиях окружающей Среды.

Колебания показателей системы могут быть как ритмическими (циклическими), так и аритмическими. В сущности, любые колебания показателей обусловлены реакцией системы на изменения внешних и внутренних факторов. А поскольку реальные условия окружающей среды постоянно меняются, то система, стремясь компенсировать эти изменения без ущерба для конечного эффекта функционирования, постоянно меняет свои параметры. Колебания параметров происходят при этом в определенном генетически обусловленном интервале нормы реакции. На практике нужно ясно представлять себе, что изменения одного параметра в системе всегда сопряжены со сдвигами других параметров, что дает системе возможность сохранять такой баланс своих компонентов, который соответствовал бы ее оптимальной работе.

Поддержание в системе адекватного баланса обеспечивается изменением не только значений параметров, но также силы и направления взаимосвязей между компонентами. Таким образом, следующий уровень характеристики нормы реакции системы - интервал изменения взаимосвязей между теми или иными компонентами. Этот уровень более высок, поскольку включает два параметра и взаимосвязь между ними. Еще более высокий уровень характеристики нормы реакции представляют колебания общей сопряженности (суммарной связанности) группы компонентов, и чем больше компонентов входит в эту группу, тем полнее оценка системы [5, 8]. На каждом из этих уровней никогда не может быть абсолютной стабильности значений показателей. Всегда нормальные значения (соответствующие оптимальной работе системы) колеблются внутри определенного интервала. Остановка этих балансирующих колебаний в постоянно меняющейся окружающей среде соответствовала бы прекращению существования саморегулирующейся живой системы.

Из огромного числа вариантов изменений внешней и внутренней среды выделены всевозможные циклические колебания. Наиболее изученными из них являются около-суточные (циркадные) ритмы, которые могут не только изменять отдельные параметры в несколько раз, но и существенно влиять на взаимосвязи между ними [9]. Кроме того, имеются многочисленные ритмические колебания как меньшей периодичности, так и большей (например, 3-6-, 9-10-, 15-18-, 23-24-, 28-32-суточные, многомесячные, годовые и т.д.) [10, 11]. Все эти ритмы, различаясь по амплитуде, накладываются друг на друга, создавая характерный колебательный цикл во всех системах организма.

Помимо циклических, системы организма испытывают множество аритмических воздействий со стороны окружающей среды. В ответ на принятие пищи, эмоциональное напряжение, физическую нагрузку появление в окружающей среде новых или увеличение концентрации тех или иных веществ и т.д. системы организма реагируют изменением своего баланса, которое выражается в сдвигах параметров и взаимосвязей между

компонентами. Например, после принятия пищи, после эмоциональной нагрузки или физических упражнений содержание лейкоцитов в крови может подниматься в несколько раз. Следует заметить, что изменения происходят не только в системах, имеющих непосредственное отношение к воздействию (например, мышцы при физической работе, нервная система при эмоциональном напряжении), но и в системах, не участвующих непосредственно в данном виде деятельности и в пределах своей цели остающихся на том же уровне активации. Но именно изменения функционального состояния активно работающих систем (мышечной, нервной, пищеварительной и др.) сказываются на изменении баланса во всех остальных системах, что определяет соответствующие сдвиги их параметров. Иными словами, в каждой системе организма постоянно происходят приспособительные компенсаторные сдвиги независимо от активности ее функционирования в данный период времени.

Таким образом, только постоянные колебания параметров и взаимосвязей системы могут обеспечить качественное постоянство выполнения ею своих функций. Следовательно, адекватное понимание гомеостаза невозможно без учета динамики всех параметров систем организма как их основной характеристики.

Рассмотрим значимость этого для практики.

Во-первых, нормативы показателей организма индивида в паспорте здоровья всегда должны даваться в виде интервала, а не одного значения. У разных индивидов величина этого интервала (амплитуда колебаний) может существенно различаться. Наряду со значением параметра амплитуда колебаний является важной характеристикой нормы реакции [9]. Выход показателя за пределы индивидуальных нормативных значений в ту или иную сторону, т.е. изменение амплитуды колебаний, является свидетельством неадекватности реакции системы и может указывать на срыв ее нормального функционирования [12].

Во-вторых, наличие естественных колебаний параметров делает бессмысленной слишком высокую точность определения лабораторных показателей, особенно тех, которые определяют отдельные компоненты системы. Еще В. Шиллинг [13] писал, что нет необходимости определять содержание лейкоцитов в крови со слишком большой точностью. В большинстве случаев (если не считать лейкопений) достаточная для адекватной оценки точность определения этого показателя составляет $(0,5-1,0) \times 10^9/\text{л}$. Именно с этих позиций необходимой достаточности точности и должны рассматриваться лабораторные методы определения различных показателей. При этом, конечно, все этапы методик должны четко выполняться, ибо установленная граница точности не имеет отношения к ошибочным результатам из-за плохо освоенного метода или несоблюдения режима его осуществления.

Наконец, вслед за теоретиками практики нередко стремятся к детальному анализу причин сдвигов того или иного показателя, что нередко приводит к отрицательному результату при лечении больного. Дело в том, что сегодня мы очень мало знаем о реальных причинах сдвига того или иного показателя системы, хотя всегда можно предложить ряд правдоподобных объяснений наличия этих сдвигов. Желая скорректировать сдвиг, врач обычно исходит в своих действиях из причины, которую представляет пространенная на данный период времени научная концепция. Если концепция неточна, приближительна или, что хуже, неверна, врач предпримет неверные шаги в лечении пациента, что в конечном итоге принесет ему вред. Так было, например, с концепцией, трактующей снижение уровня Т- лимфоцитов в крови как проявление иммунодефицита. Пытаясь при остром процессе или обострении хронического процесса поднять этот показатель до нормы здорового человека, врачи способствовали срыву нормальной работы иммунной системы. Из этого следует, что, имея дело со сложной системой, об интимных механизмах функционирования которой мы знаем очень мало, даже имея широкую информацию о сдвигах ее показателей, мы можем лишь попытаться помочь ей, осторожно подталкивая в нужном направлении, но ни в коем случае не должны вмешиваться грубо в ее работу и тем более не пытаться управлять ею. Здесь, по-видимому, уместно сравнение с другой сложной системой - социологической. Жесткое централизованное административное управление любой функциональной единицей, например

каждым предприятием, вместо корректного использования экономических рычагов, позволяющих направлять основную работу в соответствии с потребностями всей системы, довольно быстро приводит к ситуации истощения ресурсов системы и далее ее нежизнеспособности.

18.8. МОНОТОННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ КАКОГО-ЛИБО ФАКТОРА, КАК ПРАВИЛО, НЕ ВЫЗЫВАЕТ ПРОПОРЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ХАРАКТЕРИСТИК И ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ

Изучение любых биологических систем - не только сложных, таких, как организм и его подсистемы, но и более простых, которые исследователь создает в пробирке, - заставляет прийти к общему выводу о наличии сложной зависимости эффекта, наблюдаемого в этих системах, от дозы любого воздействия на них. Если на клетки, выделенные из организма, воздействовать разными концентрациями каких-либо веществ (антигенов, лекарственных препаратов и т.д.), то физиологическая активность клеток, как правило не будет изменяться пропорционально уменьшению дозы; она будет изменяться в колебательном ритме, то уменьшаясь, то увеличиваясь. На рисунке показано изменение способности Т-лимфоцитов здорового донора к розеткообразованию под влиянием инкубации лейкоцитарной взвеси с разными дозами стафилококкового антигена.

Как видно из рисунка, одни концентрации этого антигена подавляли розеткообразующую активность лимфоцитов, другие стимулировали, третьи на нее практически не влияли, а в целом

эти изменения носили колебательный характер. Аналогичный эффект изменения физиологической активности наблюдали и в смешанной культуре клеток, при изменении их соотношения в пробирке [14].

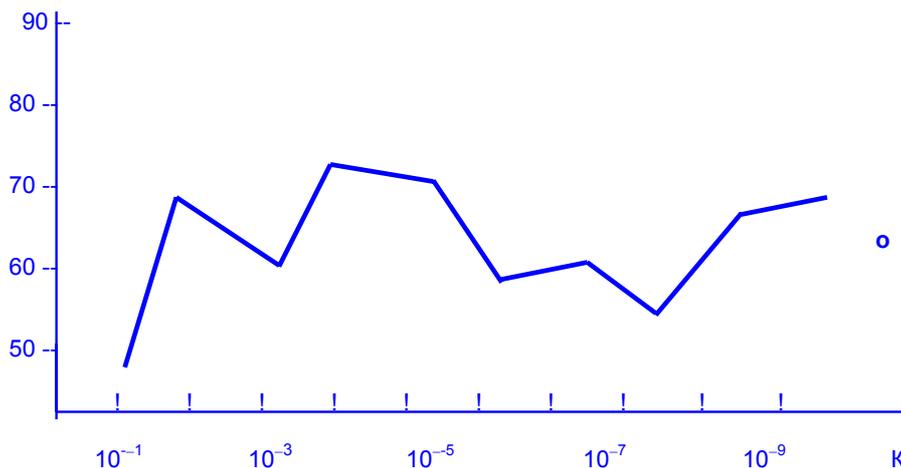


Рис. 10. Изменение способности лимфоцитов здорового донора к розеткообразованию с эритроцитами барана (Е-роzetкообразованию) в нагрузочных тестах с стафилококковым анатоксином (инкубация с препаратом в течение 0,5 ч) при снижении концентрации препарата.

По оси абсцисс - разведение стандартного раствора стафилококкового анатоксина (К-контроль, отсутствие препарата).

По оси ординат - количество розеткообразующих лимфоцитов, %.

Менее изучено влияние постепенного изменения дозы тех или иных веществ на изменение функциональных характеристик организма и его систем. Однако известно, что одни и те же вещества или воздействия, примененные в малых дозах, оказывают противоположный эффект, нежели большие дозы. Например, многие химические соединения, а также радиоактивное, электромагнитное и другие излучения в больших дозах подавляют активность клеток в организме, в малых - стимулируют. Этим свойством пользуются гомеопаты, но о нем часто забывают аллопаты, считая, что зависимость эффекта от дозы - может быть только прямой. Но именно из сложности этой зависимости следует ряд выводов, важных для практической медицины.

Полагаясь на эффективность любых лекарств, врачи часто уделяют недостаточно внимания их дозировке, думая, что малые дозы препаратов будут действовать в том же направлении, хотя и несколько слабее. Например, пациентам нередко назначают небольшие дозы антибиотиков либо антибиотики в значительных дозах, но те, к которым микроорганизмы сейчас обладают низкой чувствительностью (такие, как пенициллин, тетрациклин и др.). Однако показано, что в низких концентрациях эти препараты не подавляют, а напротив, стимулируют рост микроорганизмов. Поэтому прием низкоактивных антибиотиков или в малых дозах приводит не только к появлению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, но прежде всего стимулирует их рост. т.е. приводит к эффекту, противоположному ожидаемому. Возможно, аналогично обстоит дело и с другими препаратами, и именно из-за неподходящей индивидуальной дозировки, которую не может учесть ни одна инструкция, они плохо помогают части больных. Таким образом, врачу необходимо помнить в своей работе, что **от концентрации препарата зависит не только сила, но и направление его действия на организм.**

Другой аспект практического применения разбираемого принципа связан с лабораторным прогнозированием воздействия того или иного препарата на организм. Попытки этого в медицинской науке, и в частности в иммунологии, постоянно возобновляются с открытием новых клеточных тестов, но каждый раз первоначальные успехи не подтверждаются широкими практическими испытаниями. Ранее мы разобрали причину этого с точки зрения многокомпонентности и многосвязности систем организма, сейчас подойдем к этой проблеме с позиции принципа сложности ответа системы на постоянно меняющиеся дозы воздействий. Цикличность изменений физиологической активности клеток при изменении доз препаратов, проиллюстрированная на рисунке, справедлива для всех препаратов, в том числе иммуномодулирующих [8].

Причем частотные характеристики этих циклов и амплитуды колебаний зависят от исходной физиологической активности клеток. т.е. от состояния конкретного организма, а кроме того, от типа испытуемых клеток и используемого теста. Если иммуномодулятор в данной концентрации в пробирке стимулирует физиологическую активность лимфоцитов, то это вовсе не говорит об однозначности его действия, на которую можно полагаться при назначении препарата. В другом разведении он может подавлять физиологическую активность этих клеток. Эффект действия препарата в сильной степени зависит и от длительности воздействия его на клетки. И совсем трудно прогнозировать, как будет действовать данная концентрация препарата на эти клетки в организме, даже если ее удастся точно воспроизвести (что маловероятно). Препарат, поступивший в организм, вступает в цикл метаболизма, и в результате помимо неразрушенного вещества мы имеем целый набор осколков его молекулы, а также разнообразные комплексы его с молекулами организма. Но наиболее важно то, что конечный эффект воздействия препарата на систему организма, в данном случае иммунную, зависит от его влияния на всю совокупность иммунокомпетентных клеток, а не только на лимфоциты. При тестировании препарата в пробирке с использованием цельной суспензии мы часто видим,

что одна и та же доза препарата стимулирует активность одних клеток и подавляет другие. И неясно, какой из двух эффектов брать за основу для вывода о направлении действия данного препарата.

Анализируя вопрос о возможности оценки действия препарата на организм на основании его тестирования в пробирке, следует иметь в виду также наличие макроскопических флуктуаций [15] - определенного диапазона разбросов реакции на препарат разных порций клеток, взятых для анализа, даже если они выделены и обработаны одновременно. Эти разбросы не имеют отношения к ошибке опыта и являются следствием дискретности состояний материи. Флуктуации могут быть довольно велики, вследствие чего будет создаваться неопределенность при оценке стимулирующего или подавляющего действия препарата на клетки. Возможно, в организме также имеются флуктуации ответа клеток при воздействии на них препаратами, но они, по-видимому, гасятся системой. Эта часть проблемы практически не изучена.

В целом указанные причины делают критерии оценки действия препарата на основании пробирочных тестов слишком расплывчатыми. Это создает для практического прогнозирования воздействия препарата на организм малопреодолимые трудности, во всяком случае сегодня.

18.9. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА - ИСХОДНАЯ ПОЗИЦИЯ В РАБОТЕ ПРАКТИКА (ДОЗИРОВАННАЯ МУНОТЕРАПИЯ)

Практический опыт показывает, что выводы о состоянии любой системы, получаемые при взгляде на нее с позиций общих принципов функционирования, как правило, отличаются от тех, которые получают, основываясь лишь на частном анализе тех или иных факторов, пусть даже самом глубоком. Именно такой фрагментарный путь анализа, игнорирующий системные функционирования, приводит зачастую к неадекватному использованию новых открытий и разработок в медицине - в лучшем случае недостаточно эффективному, а нередко даже к их дискредитации. Важнейший вывод, который позволяет сделать изучение сложных систем организма (а фактически все такие системы обладают соответствующими определенными признаками - сложной структурой и поведением [16]), состоит в следующем; объективное существование общих принципов работы систем организма обуславливает необходимость соответствующего системного подхода к оценке их работы.

Фактически все принципы системного подхода к анализу организма и его частей были заложены врачами и учеными еще в предыдущие столетия. Сейчас благодаря развитию системного анализа в биологии и медицине они не только приобретают современные научные формы, но и получили новый импульс к их более глубокому осознанию. Иначе обстоит дело с институтом подготовки врачей. Уже несколько десятилетий эти принципы не рассматриваются как главенствующие в курсах медицинских дисциплин, уступив место огромному массиву информации об отдельных процессах и компонентах. Причем это касается не столько частных медицинских направлений (таких, как терапия, хирургия, оториноларингология и др.), но и общих дисциплин, таких, как физиология, иммунология, микробиология. Вместе с тем практический опыт показывает, что для врача гораздо полезнее глубоко узнать общие законы и принципы функционирования систем организма, нежели выучить огромный набор разнообразных фрагментарных сведений, ибо сведения без понимания сути работы систем быстро забываются или используются нерационально. Врач же, осознавший законы и принципы работы систем, легко ориентируется в любой частной информации, которой с каждым годом становится все больше и, что самое главное, научится правильно ее применять.

Проиллюстрируем это примером из области микробиологии.

Осуществление анализа микрофлоры в очаге воспаления кажется на первый взгляд очень простым. В соответствии с инструкцией и знаниями, полученными в институте,

врач ватным стерильным тампоном, так, чтобы не было контаминации посторонней микрофлорой, берет из очага гнойный материал и отправляет его в лабораторию на анализ. Там делают посевы на питательную среду и затем идентифицируют размножившиеся микробы либо определяют их чувствительность к бактериальным препаратам. Из современных учебников по медицинской микробиологии можно узнать массу сведений, детализирующих данную схему: например, о том, что взятый для исследования материал не должен высохнуть, поэтому его необходимо как можно быстрее поместить в питательную среду; о том, какие среды готовить для аэробных и анаэробных микроорганизмов и о новых дифференциальных средах, на которых растут лишь определенные микробы; об имеющихся иностранных автоматах, позволяющих ускорить микробиологический анализ и повысить его стандартность, и т.д. Этот далеко не полный перечень показывает, сколько разнообразных знаний получает врач в институте, чтобы осуществить простейшую операцию по взятию материала из очага. Но достаточно ли этих знаний для получения адекватных результатов анализа? Ответ можно найти в том общеизвестном факте, что любая, даже высокооснащенная, лаборатория в значительном числе случаев выдает отрицательные результаты анализа. Получается, что имеется очаг воспаления, но микробы из него не высеваются, а если и высеваются, то зачастую это сопутствующая микрофлора. Причина этого, по-видимому, лежит в способе взятия материала для исследования из очага воспаления. А чтобы его определить, рассмотрим воспаление и образование очага как системную защитную реакцию организма против чужеродного [1].

Процесс борьбы организма с микробами сопровождается гибелью и разрушением не только последних, но и огромного числа клеток, участвующих в их уничтожении. - лейкоцитов всех типов. Разрушаясь, гранулоциты выделяют широкий спектр ферментов, которые лизируют окружающие ткани. В результате в очаге образуется гной - эта своеобразная «черная дыра», в которой скапливаются погибшие клетки и ферменты. Он втягивает в себя все новые лейкоциты, ферменты которых обеспечивают ему активный лизис тканей и, следовательно, продвижение наружу. Ясно, что в гное, лизирующая активность которого столь высока, трудно найти любые жизнеспособные клетки. Давая выход гною, хирург прекращает его самоподдержание в очаге, но отнюдь не удаляет микроорганизмы, вызвавшие воспалительный процесс. Микробы остаются в тканях, и врач помогает организму их уничтожить, назначая антибактериальные препараты, другие терапевтические воздействия общего и местного характера. Только осознав в общем виде этот сложный процесс, в котором участвуют многочисленные компоненты, врач поймет, как правильно забирать материал для тестирования микрофлоры воспалительного очага: нужно вначале тщательно убрать омертвевшие ткани и гной, а затем уже на границе регенерации, с поверхности гиперплазированной ткани, взять материал.

Еще Роберт Кох рекомендовал забирать на анализ у предполагаемых больных туберкулезом легких не первые порции мокроты, а последние, полученные после нескольких отхаркиваний. И если врач будет обладать системным представлением о процессах, идущих в очаге воспаления, ему не помешают правильно взять материал для микробиологического анализа никакие частные, хотя и важные, сведения - например, то, что в мазке гноя имеются фагоциты, захватившие бактерии, а некоторые микробы, такие, как гонококки, остаются при этом даже жизнеспособными. Таким образом, любая частная информация может принести положительные плоды лишь в преломлении ее через призму общих принципов и законов работы систем, в противном случае она легко может ввести практика в заблуждение.

В завершение мы считаем целесообразным проанализировать практическое использование системного подхода к оценке функционирования систем организма на примере иммунотерапии хронических воспалительных и онкологических заболеваний. Этот вопрос сегодня весьма актуален. Очень велико и постоянно увеличивается количество людей с хроническими или рецидивирующими воспалительными заболеваниями разной локализации. К сожалению, по

числу этих заболеваний наша страна занимает одно из первых мест в мире вследствие низкого уровня жизни населения, неблагоприятия экологической обстановки, бюрократизации лечения (инструкция предписывает при каждом заболевании освобождать от

работы на определенное число дней без учета индивидуальных особенностей) и других причин. В излечении людей от всех этих заболеваний существенную помощь может оказать иммунокорригирующая терапия. В развитых странах иммунотерапия широко применяется и при лечении онкологических заболеваний, в то время как у нас ее получает ничтожная часть таких больных. В целом иммунотерапия могла бы помочь многим больным, но ее редко используют большинство наших врачей в своей практической работе из-за отсутствия опыта и интуитивного осознания опасности, которая может быть нанесена больному при неправильном проведении такого лечения. В последние годы в нашей стране налаживается выпуск все новых иммуномодуляторов в связи с чем они принадлежат к тем немногим препаратам, которые доступны сегодня пациентам.

Проблема использования иммуномодуляторов заключается в себе три основных вопроса: какие иммуномодуляторы лучше использовать, когда проводить лечение больного и как его осуществлять. Попробуем ответить на них, основываясь на принципах функционирования сложных систем организма, рассмотренных в данной работе.

Вопрос о том, какие иммуномодуляторы лучше использовать для лечения больных, особенно волнует врачей. Однако ответ на него, возможно, разочарует многих из них. В настоящее время в арсенале врача имеется довольно много самых разнообразных иммуномодулирующих препаратов. К ним относятся синтетические (левамизол, диуцифон), препараты выделенные из микроорганизмов (нуклеинат натрия, продигозан, пирогенал), пептиды, выделенные из тимуса (Т-активин, тималин, тимоптин) и костного мозга крупного рогатого скота (миелопид), а также многие другие, в том числе аскорбиновая кислота. Такое разнообразие предложенных типов препаратов в значительной степени связано с неустанными поисками иммуномодуляторов «точечного действия» - таких, которые воздействовали бы на то или иное звено иммунной системы. Идея отыскания лекарств, стимулирующих конкретное звено иммунной системы, возникла после открытия врожденных иммунодефектов с целью поиска методов эффективного лечения этих больных. Однако здесь произошла произвольная подмена понятий. Идея заместительной терапии, которая действительно ставит целью исправить или заменить конкретное пораженное звено и действительно зачастую высокоэффективна в достижении лечебного эффекта (трансплантация органов иммунитета, введение недостающих организму иммуноглобулинов и т.д.), была подменена идеей создания препарата, стимулирующего пораженное звено, но не затрагивающего остальные. Эта подмена усложнила понимание сути иммунокоррекции, но дала мощный импульс к поиску и изучению мощных иммуномодуляторов. **Однако практические испытания каждого вновь выделенного препарата показали, что он, как и остальные, воздействует на все иммунокомпетентные клетки (а также на другие клетки организма и микроорганизмы).** Впрочем, иначе и не могло быть, поскольку эффект этих препаратов проявляется через воздействие на окислительно-восстановительные процессы, идущие во всех живых клетках.

Справедливости ради отметим, что иммуномодуляторы в своей сути - это отнюдь не достижение последней трети XX в. В наше время лишь во многом прояснилась суть механизма действия. На самом деле эти препараты - лишь третье поколение иммуномодулирующих средств, которые издавна применялись в медицине. До середины нашего века в качестве терапии, стимулирующей защитные силы организма, широко использовались такие средства, как шпанская мушка, аутогемотерапия, лактотерапия, и др. В середине нашего века было показано, что различные бактериальные препараты, например пирогенал, стафилококковый анатоксин, разнообразные вакцины, в том числе БЦЖ, бруцеллезная и т.д., способны стимулировать иммунную систему. Все эти средства до сих пор используют для стимуляции иммунной системы. Наконец, в наше время появились иммуномодуляторы нового типа, которые мы перечислили выше. Направление действия всех этих средств и препаратов в целом однотипно - стимуляция всех компонентов иммунной системы. Однако современные препараты - это высокоочищенные вещества, которые могут вводиться в организм в разных дозировках и различными способами.

В сущности, тем, что принято называть иммуномодуляторами, являются препараты,

способные стимулировать процессы жизнедеятельности клеток, включая и их пролиферативный потенциал. Сила их действия зависит, с одной стороны, от концентрации препарата в организме, с другой - от исходной физиологической активности иммунной системы и ее компонентов.

При определенных условиях один и тот же препарат может стимулировать или подавлять физиологическую активность тех или иных клеток, на основании чего делают вывод о модулирующем, т.е. разнонаправленном, его действии. Однако, как мы писали в одной из предыдущих глав, конечное состояние целостной системы не зависит напрямую от изменений ее отдельных компонентов. Нередко активация всей системы возможна только при подавлении активности некоторых клеток, например разнообразных супрессоров (лимфоцитарных, макрофагальных и др.). Такое объяснение, конечно, является упрощенным и не отражает всей сложности взаимодействия компонентов системы, но оно наглядно демонстрирует, что снижение уровня того или иного показателя после приема иммуномодулятора не является основанием для вывода о подавляющем действии препарата. В целом вопрос о способности иммуномодуляторов двояко воздействовать на иммунный ответ является очень сложным и требует серьезных исследований. Вместе с тем длительное практическое применение этих препаратов показывает, что все они в конечном итоге обладают выраженным стимулирующим действием на иммунную систему. Мы будем называть их иммуномодуляторами только как дань традиции. Но, подумает врач, из этого напрашивается вывод о том, что фактически безразлично, какой препарат назначать пациенту. Действительно, весь практический опыт свидетельствует именно об этом. **На первый план выходят доза и схема применения препарата.** Впрочем, при выборе препарата следует учитывать его силу, побочное действие, а также особенности пациента и характер заболевания. Например, миелопид обладает обезболивающим действием, поэтому его целесообразно применять при заболеваниях, сопровождающихся болями. Препараты тимуса, по-видимому, предпочтительно назначать людям старшего возраста, у которых тимус атрофирован. Однако при отсутствии выбранного препарата тот же эффект может быть достигнут при использовании других.

Итак, мы пришли к выводу о том, что в **иммунотерапии первостепенное значение имеет не выбор препарата, а способ лечения, в ходе которого он применяется.** И первый вопрос, с которым здесь сталкивается врач, состоит в том, когда проводить лечение. Мы уже отмечали, что иммунотерапия показана для лечения всех заболеваний, при которых иммунная система не может окончательно справиться с чужеродным: хронических и рецидивирующих воспалительных процессов самой разной этиологии, онкологических заболеваний. Период заболевания, в который осуществляется иммунотерапия, порой оказывает решающее влияние на успех лечения. В соответствии с работами И.В. Давыдовского [1] ремиссия хронического воспалительного процесса представляется как незавершенный острый процесс, когда защитные силы организма компенсируют клинические проявления заболевания, но не могут полностью уничтожить чужеродное. Любые неблагоприятные условия активизируют процесс, выводя его в фазу обострения. Затем иммунной системе удается приостановить развитие чужеродного, и вновь наступает клиническая компенсация. Далее все повторяется. Как было показано [5, 81], в течение всего хронического процесса иммунная система находится в состоянии напряжения. Но если в фазе ремиссии она обходится при этом минимальными ресурсами, то острый период соответствует возрастанию активности ее борьбы с чужеродным, характеризуется увеличением интенсивности функционирования компонентов и вовлечением в эту борьбу резервов. Из этого логично предположить, что вмешиваться в работу иммунной системы в тот период, когда она сама активно борется с чужеродным с привлечением максимума ресурсов, опасно. Введение иммуномодулятора активирует и микробы, и иммунокомпетентные клетки. Это вызовет добавочную активацию процесса, привлечение новых ресурсов, что нередко грозит их истощением, а следовательно, срывом работы системы. Обширные клинические исследования применения иммуномодуляторов в стадии обострения хронического процесса показали, что зачастую они действительно усиливают воспалительную реакцию, во всяком случае не уменьшают длительности обострения, хотя в части случаев и приводят к последующему увеличению длительности ремиссий. **Более эффективным и безопасным является применение иммуномодуляторов в тех случаях, когда это возможно, в промежутке ме-**

жду обострениями, а период клинического здоровья организма. Хотя и в этом случае бесконтрольное использование иммуномодуляторов не гарантирует отсутствия вызванного ими обострения процесса, но все же риск истощения резервов и углубления хроники из-за срыва работы системы резко уменьшается. В соответствии с общепринятой терминологией такую иммунотерапию можно назвать вторичной профилактикой заболевания. Однако поскольку активное течение хронического заболевания характерно не только для обострения, но и для ремиссии, нам представляется более корректным считать это всетаки лечением.

Нередки случаи, когда иммуномодуляторы целесообразно использовать именно для мобилизации резервов иммунной системы. Это бывает при затяжных обострениях процесса, у послеоперационных больных, в том числе онкологических, когда иммунная система по ряду причин слабо реагирует на чужеродное. В этих случаях препараты должны применяться крайне осторожно, при обязательном контроле иммунограммы (напомним, что иммунограмма - это лейкограмма, дополненная определением субпопуляций и физиологической активности иммунокомпетентных клеток). При первых же наметившихся сдвигах в характеристиках иммунокомпетентных клеток крови их применение необходимо прекратить, иначе может произойти срыв иммунной системы из-за истощения ее резервов.

Перед тем как рассмотреть вопрос об иммунотерапии для восстановления активности иммунной системы, еще раз вернемся к характеристике хронического воспалительного процесса. При хроническом заболевании в большинстве случаев иммунная система по своей сути нормальная, но активность ее работы недостаточна, чтобы окончательно справиться с патологией. Длительное течение хронического процесса приводит к дисбалансу систем организма, хронической интоксикации, сдвигам обменных процессов. В этой ситуации, по-видимому, наиболее эффективная стратегия врача - помочь организму самому окончательно справиться с патологией путем активации иммунной системы, которая должна проводиться на фоне детоксикации организма и нормализации обменных процессов.

Нужно отметить, что этот принцип иммунотерапии уходит корнями в далекое прошлое. Издавна лечение больных различными хроническими и рецидивирующими воспалительными заболеваниями, в том числе таких, у которых эти заболевания из-за общей ослабленности организма приобретали системный характер и затрагивали разные органы (это состояние называли тогда золотухой [17, 18], осуществляли на основе единого принципа. Он состоял в использовании стимулирующей, раздражающей терапии (шпанская мушка, волчье лыко и др.) в сочетании с очистительными, детоксицирующими процедурами и при обязательном использовании общеукрепляющих мер (усиленное высококалорийное, витаминизированное питание) [18]. Конечно, тогда не называли такое лечение иммунокоррекцией, поскольку еще не было такого термина и очень мало знали об иммунной системе. Но его использовали для лечения именно тех заболеваний, при которых мы теперь считаем необходимым проведение иммунокоррекции, и главной сутью этого лечения была стимуляция защитных сил организма. Теперь лечение на основе этого принципа приобрело новые формы. Если суть детоксицирующих и общеукрепляющих мероприятий осталась в основном прежней (хотя появились новые препараты и методы, например мощные энтеросорбенты в замен активированного угля, гемосорбция, разнообразные синтетические диуретики и витамины, мы считаем, что в обычных, неэкстремальных ситуациях целесообразно пользоваться натуральными, более мягко действующими препаратами - растениями, их соками и т.д.), то часть, которая касается стимуляции защитных сил организма, претерпела определенную эволюцию.

До середины нашего века в качестве иммуномодулирующих мер назначали шпанскую мушку, аутогемотерапию, кровопускания, раздражающие мази. Затем, с развитием клинической иммунологии, когда научились целенаправленно оценивать активность иммунной системы, были обнаружены препараты, которые оказывают на нее стимулирующее воздействие. Были налажены их выпуск и использование для лечения больных. Назначали их в массированных дозах исходя из концепции, что они восстанавливают поломки в звеньях иммунной системы (наличие таких поломок устанавливали на

основании снижения в периферической крови значений параметров, например Т-лимфоцитов). Однако весь огромный практический опыт показал, что такое лечение давало слишком высокий процент отрицательных результатов - приводило к срыву работы иммунной системы и далее к углублению заболевания [19]. Можно было предположить, что неверна основная посылка назначения иммуномодуляторов - с целью «устранения поломки» в том или ином звене иммунной системы. Да и поломки эти при хронических заболеваниях никому так и не удалось выявить - речь может идти, скорее всего, лишь о дисбалансе иммунной системы [20]. Если же основанием для применения иммуномодуляторов считать необходимость стимуляции иммунной системы с целью выведения ее на более активный уровень функционирования, что поможет ей интенсифицировать свою борьбу с чужеродным с одной стороны, и послужит толчком для нормализации баланса - с другой, то станет ясно, что такую активацию необходимо осуществлять с большой осторожностью. А следовательно, курсы лечения должны быть короткими, дозы - минимальными. Здесь возникает большое разнообразие способов введения иммуномодуляторов - не только подкожное или внутримышечное, но и интраназальное, в виде инсоляций и ингаляций. Как было показано нами и другими иммунологами

ми в течение последних 7-8 лет, применение иммуномодуляторов в небольших дозах, зачастую даже местное, позволяет существенно снизить число отрицательных результатов лечения и, что особенно важно, повысить количество положительных результатов.

Рассматривая общую схему иммунотерапии при хронических заболеваниях, мы должны подчеркнуть, что это - лишь общий принцип, который можно широко варьировать в плане конкретизации используемых препаратов и способов их применения. При выборе схемы лечения необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента. Здесь особенно важен постоянный контроль хода лечения, который позволил бы уловить изменения в иммунной системе еще до того, когда будут налицо клинические признаки изменения состояния пациента в ту или иную сторону. Такой контроль можно осуществлять по иммунограмме - лейкограмме, расширенной за счет определения субпопуляций и физиологической активности иммунокомпетентных клеток [21].

Главное в индивидуализации лечения состоит в том, чтобы подобрать дозу иммуномодулирующего препарата.

Слишком низкая доза не даст лечебного эффекта, в то время как высокая может привести к излишней активации иммунной системы, что грозит срывом ее работы, а следовательно, ухудшением состояния пациента. Как отмечалось выше, подобрать эффективную дозу по инструкциям *in vitro* нельзя. В этой ситуации, по-видимому, оптимальным может быть следующий путь. Вначале нужно назначить пациенту минимальную дозу иммуномодулятора, которая заведомо не нанесет ему вреда, хотя может и не подействовать. Затем по сдвигам в иммунограмме проконтролировать наличие эффекта. Если появились основательные положительные сдвиги (прежде всего нормализовались показатели, отражающие напряженность работы системы), лечение следует прекратить. В противном случае пациенту следует добавить препарат и вновь оценить наличие положительных сдвигов по иммунограмме. При наличии желаемых сдвигов препарат следует отменить, не дожидаясь клинических проявлений обострения процесса. Обычно через 1-2 мес иммунограмма снова нарушается, что указывает на повторный срыв системы. Тогда необходим повторный цикл иммуномодулятора. Таких циклов обычно требуется несколько. **Такой принцип иммунокоррекции** хорош тем, что позволяет достигнуть положительного результата лечения в большинстве случаев фактически без риска срыва работы иммунной системы. **Мы назвали его дозированной иммунотерапией** потому, что смысл лечения состоит в применении иммуномодулирующих препаратов (или воздействий) серией коротких циклов под контролем иммунного статуса организма.

Применение одновременно с этими короткими циклами детоксикационных мероприятий (например, большое количество питья со слабыми фитодиуретиками) на фоне длительного приема общеукрепляющих препаратов (полиненасыщенных жирных ки-

слот, витаминов в комплексе с микроэлементами и т.д.) позволяет резко повысить эффективность иммунотерапии.

Таким образом, в настоящее время разработан и апробирован на тысячах больных общий принцип иммунотерапии самого широкого круга хронических заболеваний. Это дозированная иммунотерапия, которая состоит в назначении пациенту коротких циклов иммуномодуляторов на фоне детоксикационной и общеукрепляющей терапии под контролем иммунограммы. В своей основе этот принцип не нов: как мы уже отмечали, именно он использовался врачами вплоть до середины нашего века. Но затем, с появлением антибиотиков, такая терапия была забыта врачами, и, возможно именно поэтому современные иммунологи не осознали ее как иммуностимулирующую, а появление современных иммуномодуляторов воспринималось как принципиально новое достижение иммунологии. Однако бесспорное достижение иммунологии сегодняшнего дня - появление возможности оценки иммунного статуса пациента на основании определения иммунограммы и создание разнообразных очищенных иммуномодуляторов с широким диапазоном возможных способов применения и дозирования. **Многолетние клинические испытания, итог которых явился драматичным для многих больных, потребовались для того, чтобы установить, что препараты эти не безвредны и дозы их должны быть минимальными.** Больших трудов стоило осознать и то, что иммуностимуляция на фоне детоксикации и общеукрепляющего лечения - это старый, отработанный, испытанный многими поколениями врачей метод лечения хронических больных. Многих ошибок на пути становления иммунотерапии можно было бы избежать, если бы в системе фундаментального медицинского образования бережно хранился вековой опыт медиков прошлого, вошедший в общие принципы врачевания, который не заслонялся бы лавиной частных открытий, сделанных во второй половине нашего века и значение которых во многом еще не осознано.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдовский И.В. **Общая патология человека.** М.: Медицина, 1969. 610 с.

2. **Корольков А.А., Петленко В.П.** **Философские проблемы теории нормы в биологии и медицине.** М.: Медицина, 1977. 392с.
3. **Степанов А.Л.** **Норма, болезнь и вопросы здравоохранения.** Горький: Волго-Вят. кн. изд-во, 1975. 279 с.
4. **Лебедев К.А., Понякина И.Д., Козаченко Н.В.** **Понятие нормы в оценке иммунного статуса человека.**// Физиология человека. 1989. Т. 15. № 6. С. 23.
5. **Лебедев К.А. Понякина И.Д.** **Иммунограмма в клинической практике (введение в прикладную иммунологию).** М.: Наука. 1990. 225 с.
6. **Лебедев К.А., Понякина И.Д., Робустова Т.Г. и др.** **Сдвиги иммунограммы у людей с нормальной антиинфекционной защитой (использование метода дискретных группировок в популяционных исследованиях последнего десятилетия)** // Физиология человека. 1990. Т. 16. № 6. С. 127.
7. **Лебедев К.А., Понякина И.Д., Авдеева В.С.** **Системное представление о спокойном и активном функционировании иммунной системы.** // Успехи соврем. биологии. 1991. № 2. С. 28.
8. **Лебедев К. А., Понякина И.Д., Нестерина Л.Ф.** **Функциональный подход к оценке иммунного статуса человека.**// Физиология человека. 1987. Т. 13. № 5. С. 839.
9. **Лебедев К.А., Акимова Н.Л., Морозов Ю.Н.** **Стабильность взаимосвязей иммунологических параметров у отдельных больных хроническим бронхитом.**// Иммунология. 1986. № 4. С. 55.
10. **Моисеева Н.И., Сысуев В.М.** **Временная среда и биологические ритмы.** Л.: Наука, 1981. 127 с.
11. **Бюнинг Э.** **Биологические часы.** М.: Мир. 1964. 561 с.
12. **Лебедев К.А., Морозов Ю.Н., Понякина И.Д.** **Различия колебаний иммунологических параметров при хроническом бронхите и в норме** // Иммунология. 1985. № 5. С. 71.
13. **Шиллинг В.** **Картина крови и ее клиническое значение.** М.: Л.: Госмедиздат, 1931. 411 с.
14. **Лебедев К.А., Симонова В.В., Хоробрых В.В.** **Изменения пролиферативной активности клеток под действием иммунных сывороток.**// Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1981. № 9. С. 337.
15. **Шноль С.Э., Удальцова Н.В., Бодрова Н.Б. и др.** **Дискретные макроскопические флуктуации в процессах разной природы.**//Биофизика. 1989. Т.34. Вып.4. С.711.
16. **Темников Ф.Е.** **Высокоорганизованные системы.**//Большие системы. Теория, методология, моделирование. М.:Наука. 1971. С.85
17. **Раченко В.О.** **О существенных свойствах золотушных болезней.** М., 1807. 221 с.
18. **Либер А.** **Опытное учение о золотушных болезнях.** Спб., 1860. 127 с.

19. Зайцева С.Ю., Лебедев К.А., Машкиллейсон А.Л. Оценка чувствительности лимфоцитов к левамизолу у больных стафилококковой пиодермией. // Иммунология. 1981. №2. С. 80.

20. Петров Р.В., Лебедев К.А. Новое в клинической иммунологии. // Клиническая медицина. 1985. №3. С. 5.

19.0. ПРИЛОЖЕНИЕ 3

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА
ТОМ 20, N 2, 1994
УДК 612.821
© 1994 г.

К. А. Лебедев, И.Д. Понякина, Л.Г.Саган и др.

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ
КУРСКОЙ ОБЛАСТИ ЧЕРЕЗ 6 ЛЕТ ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ
КАТАСТРОФЫ
И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ**

У детей г. Железнодорожска Курской области, затронутой Чернобыльской аварией в 1986 г., оценивали иммунный статус на основании определения иммунограммы и клинического обследования. Обнаруженные лабораторные и клинические сдвиги характерны для жителей подобных регионов: у большинства детей выявлена хроническая интоксикация, у многих имеется раздражение лимфоидного роста клеток, резко повышен процент детей с хроническими воспалительными процессами. Показано, что данные сдвиги инициированы именно в первые месяцы после катастрофы. Предложена схема динамики развития патологических изменений в организме в результате радиационного загрязнения и других неблагоприятных факторов окружающей среды: нарушение обменных процессов - развитие хронической интоксикации - развитие иммунной недостаточности - развитие патологий. Исходя из этого, детям с наиболее тяжелыми патологиями были проведены иммунореабилитационные мероприятия, направленные на устранение основы возникших патологий. Такое лечение, включающее детоксикационную терапию и иммунотерапию, дало положительный эффект, что подтвердило предложенную схему.

В 1992-1993 гг. нами было проведено клинко-иммунологическое обследование свыше 2000 жителей г. Железнодорожска Курской области, находящегося в зоне радиоактивного заражения в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Подобные исследования постоянно проводятся с момента этой катастрофы во всех регионах, которые были ею затронуты. В обширной литературе последних лет [1-5 и др.], посвященной этой проблеме, представлены неодинаковые результаты изучения иммунного статуса населения, пострадавшего от радиации. В подавляющем большинстве опубликованных работ приводятся среднegrupповые значения изученных параметров. Однако несомненно, что любые популяции людей, проживающих в одном и том же регионе, неоднородны как по полученным дозам патологических воздействий [6], так и по чувствительности индивидов к одним и тем же дозам, и, следовательно, крайне неоднотипны по возникающим патологиям и сдвигам лабораторных показателей. Поэтому адекватные результаты могут быть получены лишь при разделении популяции на отдельные субгруппировки по системным критериям и при анализе иммунного статуса именно в них [7, 8], а не путем определения средних значений показателя во всей гетерогенной популяции, как делается в большинстве отечественных работ [9]. Кроме того, в работах, как правило, приводятся фрагментарные данные либо лабораторных [4, 5, 10-12], либо клинических [13-16] наблюдений. Лишь в некоторых изучались совместно и клинические, и лабораторные показатели [17, 18], впрочем, практически без взаимосвязи друг с другом. Вместе с тем ясно, что сдвиги любых лабораторных показателей должны рассматриваться в соответствии с клинической картиной [19, 20] и оценка их вне клинического статуса при обследовании контингентов людей дает неадекватные результаты и может привести к артефактным выводам.

Исходя из этих общезиологических положений, нами проведен анализ клинических и лабораторных сдвигов у жителей Железнодорожска, однако из-за обширности материала в этой публикации приведены только данные обследования детей. Сопоставление клинкоиммунологических данных в дискретных группировках обследованного контингента с общепринятым определением средних значений показателей всех обследованных позволило провести параллель между нашими результатами и другими аналогичными исследованиями и сделать обобщенные выводы. Авторами приведены собственные данные о результатах иммунореабилитационного лечения детей с наиболее тяжелыми патологическими сдвигами, которые подтверждают правильность сделанных ими выводов о сути патологических изменений в состоянии здоровья населения регионов, захваченных Чернобыльской и другими подобными катастрофами.

[Радиационная нагрузка на население региона после 1986 г.](#)

Дозовые нагрузки у обследованных нами людей не определялись, поэтому попытаемся ориентировочно оценить их на основании данных литературы. Известно, что основная доза радиации, полученная населением, приходится на первые полгода после Чернобыльской аварии и определяется в основном попавшими в организм радионуклидами пылевого облака - как короткоживущими (в основном йод-131), так и долгоживущими (цезий-137 и 134, радий-226, стронций-141 и др.) [6, 21, 22]. К сожалению, четких дозиметрических и радиометрических данных о внешнем и внутреннем облучении населения Курской области в этот период в доступной литературе нами обнаружено не было. По официальным данным на 1990-1991 гг. [23], часть Курской области захвачена сформировавшимся Курско-Орловско-Калужским радиоактивным пятном. В Железногорске в 1991 г. загрязнение почвы по цезию-137 составило в среднем 1,48 Ки/км² (от 0,06 до 5,89) [24]. Теоретически уровень радиации в пятне убывает каждые 2 года вдвое [25], и, следовательно, в первые годы после Чернобыльской катастрофы был значительно выше. В аналогичных по уровню зараженности областях Белоруссии в 1990 г. у детей в моче выявлялось радионуклидов в среднем на два порядка выше нормы [22]. В то же время в Германии и Швеции, где радиоактивное заражение Чернобыльского происхождения было существенно ниже, чем в России, в 1987 г. уровень радиации в моче превышал норму в 1,5-2 раза [10, 22]. **Учитывая все это, можно с уверенностью считать, что в среднем доза радиации, полученная каждым жителем Курской области в 1986 г., составляет, по-видимому, не менее 20 Вег, хотя у отдельных индивидов она может отличаться более чем на два порядка [26, 27].**

Для того, чтобы составить представление о влиянии на здоровье населения этих относительно небольших доз радиации, в основном за счет инкорпорированных радионуклидов, необходимо учитывать, во-первых, широкую вариабельность доз, полученных разными людьми, во-вторых, различие чувствительности индивидов к одним и тем же дозам и, в-третьих, стартовое состояние здоровья организма каждого конкретного пострадавшего. Кроме того, необходимо иметь в виду влияние ряда отягощающих факторов, усиливающих патологическое действие радиации на организм жителей данного региона. В первые месяцы после Чернобыльской аварии в Курской области, как и во многих других регионах Российской Федерации, практически отсутствовала информация об имеющейся угрозе радиационного поражения населения и, следовательно, не были приняты соответствующие защитные меры. Население, если и принимало препараты холодного йода, то более чем через месяц после аварии, когда было уже поздно. Опасность резко усугубляло то, что именно Железногорск, как и другие северо-западные районы Курской области, относится к местности, дефицитной по йоду [1]. Жителям региона не давались и какие-либо антиоксиданты. Наконец, в течение первого года после аварии не было принято никаких мер по ограничению поступления радионуклидов в организм через загрязненные продукты питания, что осуществлялось даже в Германии, Швеции, Венгрии и других странах, имевших неизмеримо меньшее радиационное загрязнение почвы. Причем не только не было ограничено потребление продуктов, выращенных в районах, пострадавших от Чернобыля, но не было даже пропаганды по ограничению купания в природных водоемах, попадания пыли в жилые помещения и т. д. Среди населения региона начиная с 1986 г. и в течение последующих лет не были ограничены медицинские и другие процедуры, способствующие усилению действия небольших хронических доз радиации, такие как рентгенологические обследования, инсоляции, особенно на южных курортах страны и т. п. Так, из обследованных нами детей 27% получили за этот период неоднократное облучение за счет рентгена грудной клетки, крупных костей конечностей и пр.; 21% детей не раз выезжали в летние месяцы на курорты Крыма и Кавказа (преимущественно за счет льготных путевок). Наконец, патологическое действие радиации на организм усиливалось и из-за экологических факторов, присущих данному региону. К ним относятся повышенное содержание пестицидов, нитритов и нитратов в почве; загрязнение воздуха отходами промышленных предприятий и, в первую очередь, фактически еженедельное появление железисто-пылевого облака от взрывов на руднике, содержащего в высоких концентрациях соли тяжелых металлов, окислы серы, азота, углерода и т. д.; влияние мощного аномального геофизического фона - Курской магнитной аномалии.

Суммируя сказанное выше, можно сделать вывод о значительном интегральном таксико-радиационном влиянии на организм жителей Железнодорожного комплекса неблагоприятных эколого-медицинских и социальных факторов.

МЕТОДИКА

Обследовано 1012 детей, проживающих в г. Железнодорожном Курской области: 527 в возрасте 7-13 лет и 485 в возрасте 14-16 лет. Из них 98 человек приехали в Железнодорожный после 1986 г., то есть в год Чернобыльской аварии не присутствовали в городе или подобных ему по радиоактивной зараженности районах, 96 детей были обследованы 3-4 раза в процессе иммунотерапии.

В качестве контроля использовали данные обследования 477 детей в возрасте 7-16 лет, проживающих в городах Московской области, полученные нами в 1992 г.

Клинико-иммунологическое обследование детей включало оценку функционирования иммунной системы по клиническому статусу на основе анкетирования и определение иммунограммы периферической крови.

Анкета составлена из вопросов, позволяющих оценить три важных аспекта в определении клинического статуса пациентов.

1) Радиоактивное заражение и усиливающие его действие факторы оценивали на основании ответов на вопросы о месте жительства в 1986-1993 гг. (если в Железнодорожном или других подобных регионах, то выясняли активность купания в открытых водоемах и загорания на солнце в 1986 г.); количестве и виде проведенных рентгенологических обследований за этот период; годах выездов для отдыха на юг в летние месяцы.

2) Сведения из истории болезни и опрос пациентов включали выяснение вопросов о наличии хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, бронхолегочного и желудочно-кишечного тракта, печени, кожи, мочеполовой системы и частоте их обострений; о частоте ОРЗ; о наличии аллергических заболеваний и степени их тяжести; о наличии дисфункции щитовидной железы; о наличии гельминтоза.

3) Клинический осмотр, при котором главное внимание обращали на степень увеличения щитовидной железы, наличие лимфоаденопатии и степень ее выраженности (дифференцировали увеличение локальных, единичных лимфоузлов; увеличение отдельных групп лимфоузлов; тотальное увеличение многих групп лимфоузлов), состояние миндалин и др.

Иммунограмма включала определение в крови содержания лейкоцитов, количественную оценку их отдельных популяций (процент лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов и базофилов) с описанием морфологических особенностей клеток, определение уровней Т-, В- и нулевых лимфоцитов, оценку Т-хелперов и Т-супрессоров, исследование фагоцитарной и адгезивной активности нейтрофилов и определение индекса нагрузки - соотношения адгезивной активности лимфоцитов и нейтрофилов в серии нагрузочных тестов [28]. Субпопуляции иммунокомпетентных клеток определяли при помощи ускоренной технологии на основе методов розеткообразования с использованием капиллярной крови из пальца, позволяющей провести массовое обследование населения [19].

Обработку полученных результатов осуществляли с использованием непараметрических критериев [29] на основании системного подхода [30].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-иммунологические сдвиги в организме обследованных детей. Средние значения большинства показателей иммунограммы у обследованных детей - постоянных жителей Железнодорожного имели более или менее выраженные отличия от уровней параметров у детей Московской области (контрольная группа), причем сдвиги эти касались всех звеньев иммунограммы.

Во-первых, имелись отчетливые сдвиги в субпопуляционном составе лимфоцитов.

Процент суммарных лимфоцитов у обследованных был достоверно ($p < 0,05$) выше ($41,0 \pm 0,65\%$), чем в контрольной группе ($36,4 \pm 0,88\%$), хотя абсолютное их содержание в крови практически не отличалось ($2,44 \times 10^9/\text{л} \pm 0,13$ и $2,29 \times 10^9/\text{л} \pm 0,15$). В группе детей Железногорска было достоверно понижено количество Т-лимфоцитов ($54,4 \pm 0,70$, в контроле $62,6 \pm 0,84\%$), повышен уровень В лимфоцитов ($9,1 \pm 0,41$, в контроле $6,5 \pm 0,52\%$), увеличен процент нулевых клеток ($36,5 \pm 0,52$, в контроле $30,9 \pm 0,68\%$). У обследованных отмечено также достоверное повышение уровня Т-супрессоров по оценке в тесте с теофиллином ($16,5 \pm 0,48$, в контроле $14,2 \pm 0,55\%$), что обусловило значительное снижение у них соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры ($2,29 \pm 0,03$ при $3,40 \pm 0,04$ в контроле).

Во-вторых, отмечены существенные изменения в значениях показателей нейтрофильного звена иммунограммы. В группе детей Железногорска был достоверно ($p < 0,05$) понижен процент сегментоядерных нейтрофилов ($43,8 \pm 0,68$, в контроле $52,1 \pm 0,84\%$) и повышено количество палочкоядерных нейтрофилов ($3,8 \pm 0,02$, в контроле $2,7 \pm 0,03\%$). Это отразилось на соотношении палочко- и сегментоядерных нейтрофилов (соответственно 11,9 и 18,6) и указывает на наличие некоторого сдвига ядер нейтрофилов влево у этих детей. Абсолютное содержание нейтрофилов в крови обследованных детей также было достоверно ниже, чем в контрольной группе (соответственно $2,64 \times 10^9/\text{л} \pm 0,84$ и $3,28 \times 10^9/\text{л} \pm 0,095$). Кроме того, отмечено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов ($31,7 \pm 0,55$, контроль - $41,0 \pm 0,65\%$).

В-третьих, в группе обследованных детей обнаружено достоверное и существенное повышение процента эозинофилов ($3,8 \pm 0,02$, в контроле $2,2 \pm 0,02\%$), имелась тенденция к увеличению уровня моноцитов ($7,6 \pm 0,25$, в контроле $6,6 \pm 0,20\%$).

В-четвертых, помимо сдвигов частных показателей иммунограммы в группе обследованных детей было обнаружено изменение интегрального показателя, отражающего напряженность функционирования иммунной системы. Достоверное снижение индекса нагрузки у детей Железногорска по сравнению с контрольной группой ($1,72 \pm 0,02$, в контроле $1,98 \pm 0,02$) свидетельствует о повышенной напряженности функционирования у них иммунной системы [19].

Наконец, морфологический анализ клеток крови позволил выявить у детей г. Железногорска по сравнению с контрольной группой существенные изменения. В мазках крови большинства обследованных детей обнаружено повышенное количество патологических форм лимфоцитов - клеток с класмоцитозом и вакуолизацией цитоплазмы, размытыми краями и фрагментацией ядер, глыбками хроматина в ядре, а также теней разрушенных клеток. Более чем у половины обследованных эти признаки были резко выражены, в то время как в контрольной группе подобные патологические формы лимфоцитов в практически значимых количествах не встретились ни в одном мазке. У 47,5% обследованных был повышен процент больших и средних лимфоцитов (отличающихся увеличенными размерами клетки и ее ядра, более рыхлой структурой хроматина и представляющих собой более юные формы лимфоцитов [31]). Эти клетки составляли у них свыше 15% всех лимфоцитов, в то время как в контрольной группе уровень таких лимфоцитов в мазках не превышал обычно 7%. У 26% обследованных детей большими и средними лимфоцитами было представлено свыше 30% всех лимфоцитов. У 65% обследованных выявлялись патологические изменения и в структуре нейтрофилов. Токсигенная зернистость в цитоплазме нейтрофилов выявлена у 48% детей, причем у 23% она была резко выражена и обнаруживалась в подавляющем большинстве клеток. 29% обследованных имели другие патологические изменения в нейтрофилах, выражавшиеся в фрагментации и размытых контурах ядра, наличии в ядрах уплотненных глыбок хроматина, вакуолизации цитоплазмы, усиленном разрушении клеток при приготовлении мазка. 12% обследованных детей

имели патологические изменения как в цитоплазме, так и в ядрах нейтрофилов. Подобных комплексных изменений в структуре нейтрофилов у детей контрольной группы обнаружено не было, а отдельные изменения если и выявлялись, то имели невысокую интенсивность.

При исследовании мазков крови у 28% детей было отмечено повышенное количество патологических форм эритроцитов (клеток неправильной формы, с неровными краями, с гипохромией). Это сочеталось со снижением у них уровня гемоглобина.

Таким образом, среднегрупповые значения показателей иммунограммы у детей Железногорска имели значительные изменения по сравнению с показателями детей Московской области. Подобные по направленности сдвиги были обнаружены и другими исследователями при обследовании жителей иных регионов, затронутых Чернобыльской катастрофой, причем как для количественных показателей [1-4, 10, 17, 18], так и для морфологии клеток [3, 4, 11]. Это свидетельствует о реальности и однотипности изменений, которые происходят в иммунной системе населения, проживающего в районах, пораженных радиацией. Однако для того чтобы знание об этих сдвигах в иммунограмме принесло реальную пользу научной и практической медицине, необходимо знать их клиническую значимость. Обычные заключения о том, что снижение лишь лабораторных показателей уровней Т-лимфоцитов, соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры или фагоцитарной активности нейтрофилов - является признаком иммунодефицитности [5, 9], уже не могут удовлетворить врачей, так как доказали свою практическую несостоятельность и не учитывают ни сложности и мультивариабельности функционирования иммунной системы, ни гетерогенности обследуемых контингентов [10]. Для того чтобы установить клиническую значимость выявленных сдвигов, необходимо включить в рассмотрение еще один системный критерий - клинический статус обследуемого, который фактически представляет собой информацию на выходе из системы, то есть о конечном итоге ее функционирования. Попытаемся определить соответствие комплекса выявленных изменений в иммунограмме состоянию здоровья организма.

Анализ гистограмм распределения каждого из изученных параметров в популяции позволил установить, что сдвиги различных показателей неравноценны. Снижение относительного и абсолютного количества нейтрофилов в крови, уменьшение их фагоцитарной активности, повышенный уровень патологических форм среди нейтрофилов и лимфоцитов были характерны для подавляющего большинства обследованных детей г. Железногорска по сравнению с детьми контрольной группы. Эти изменения, по-видимому, отражают общий результат прессинга неблагоприятных факторов окружающей среды на живой организм. В то же время снижение уровня Т-лимфоцитов, соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры, индекса нагрузки и повышение количества В-лимфоцитов и нулевых клеток, эозинофилов и моноцитов были отмечены лишь у части обследованных, а у остальных они не отличались от нормативных значений. Так, по уровням Т- лимфоцитов выявлено две субгруппы детей: в меньшей, составляющей 19,5% обследованных, среднее значение Тлимфоцитов составило $41,4 \pm 0,86\%$, а в субгруппе, включающей остальных детей, средний уровень Т-лимфоцитов равнялся $64,2 \pm 0,92\%$. 28,3% детей относились к субгруппе со средним уровнем В-лимфоцитов $15,2 \pm 0,54\%$, остальные 71,7% обследованных имели в среднем $6,8 \pm 0,56\%$ В-клеток. 21,0% детей имели повышенный процент эозинофилов ($7,2 \pm 0,04\%$), а в субгруппе, включающей остальных детей, уровни эозинофилов не отличались от нормы ($1,9 \pm 0,03\%$). Вероятно, это указывает на то, что в популяции имеются субгруппы детей с вполне определенными изменениями в состоянии здоровья, находящими свое отражение в конкретных сдвигах показателей иммунограммы. Это подтверждает рисунок 11, на котором показаны средние значения Т-лимфоцитов и индекса нагрузки в субгруппах обследованных, различающихся по состоянию здоровья. Как видно из рисунка, наиболее сильная тенденция к снижению уровня Т-лимфоцитов и особенно индекса нагрузки отмечалась у детей, страдающих хроническими заболеваниями и лимфоаденопатиями, а у клинически здоровых лиц эти показатели приближались к возрастной норме. В связи с этим мы будем обсуждать сдвиги тех или иных параметров иммунограммы в соответствии с клиническим статусом организма. Свыше 80% детей жаловались на слабость, быструю утомляемость, сонливость, головные боли и снижение аппетита. У 39%, кроме того, отмечались тошнота, потливость, повышенное выпадение волос, слабая окраска слизистой оболочки век (что свидетельствовало о наличии анемии). Все эти клинические симптомы, как правило, сочетались с уменьшением содержания нейтрофилов в крови, наличием в них токсигенной зернистости, снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, появлением патологических форм нейтрофилов и лимфоцитов,

а у части детей - с повышением уровня палочкоядерных нейтрофилов без появления юных форм

и снижением уровня гемоглобина в крови. Конечно, у разных индивидов эти признаки могли проявляться частично и с разной интенсивностью. Но полнота и выраженность клинического симптомокомплекса имела четкую положительную корреляцию с интенсивностью сдвигов указанных

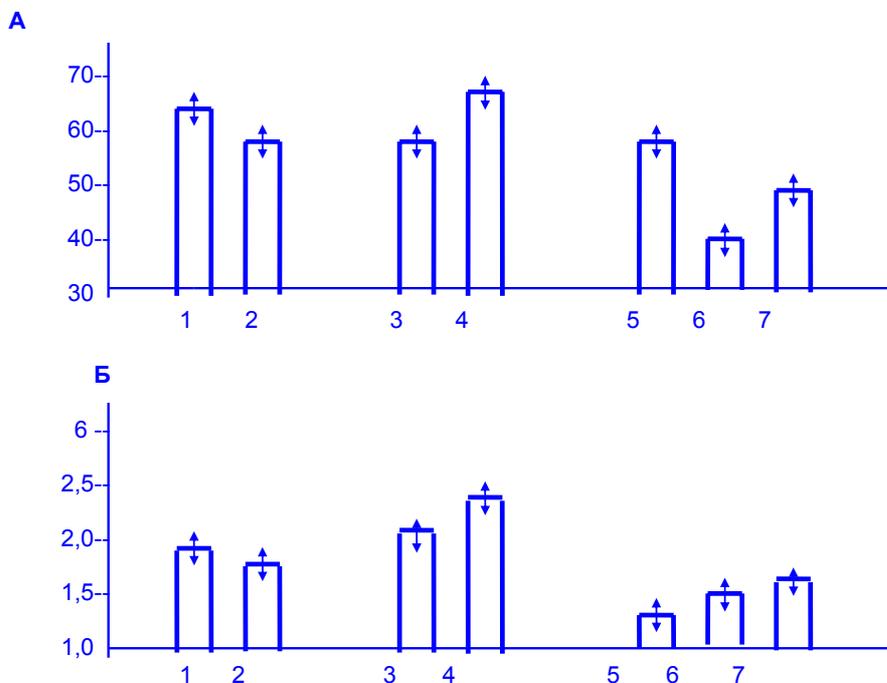


Рис. 11. Средние значения Т-лимфоцитов и индекса нагрузки в подгруппах обследованных детей. 1 - контрольная группа (дети Московской обл.); 2 - вся обследованная группа детей города Железногорска; 3 - клинически здоровые дети, выросшие в г. Железногорске; 4 - клинически здоровые дети, приехавшие в Железногорск через год и более после Чернобыльской аварии; 5 - дети с хроническими воспалительными заболеваниями в ремиссии; 6 - дети с хроническими заболеваниями в неполной ремиссии; 7 - дети с лимфаденопатией.

По оси ординат: А - уровни Т-лимфоцитов, %; Б - значения индекса нагрузки.

параметров иммунограммы. Весь этот комплекс лабораторных и клинических сдвигов в организме укладывается в сумму признаков, характеризующих хроническую интоксикацию организма [32]. В части публикаций по клиническому статусу детей и взрослых, проживающих в зонах, затронутых Чернобыльской аварией [3,17], комплекс указанных клинических симптомов называют «синдромом повышенной утомляемости», что, на наш взгляд, не совсем удачно, ибо этот термин не отражает основной сути процессов, которые соответствуют описанному симптомокомплексу.

В отличие от детей - жителей Железногорска, данный комплекс сдвигов, характеризующий наличие хронической интоксикации, встречался и у 17% детей контрольной группы, а в резко выраженной форме - лишь у 5% этих детей. У последних хроническая интоксикация обычно сочеталась с наличием разнообразных хронических процессов в фазе ремиссии. Среди обследованных в Железногорске наиболее выраженные признаки интоксикации также выявлялись преимущественно у детей, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями (рис.12).

28% обследованных детей страдали хроническими запорами. Не вызывает сомнения, то это достаточно тяжелая патология, усиливающая интоксикацию организма. И действительно, у этих детей интоксикация проявлялась в более тяжелой форме как по лабораторным (рис. 2), так и по клиническим признакам

Из данных анкетирования следует, что у 18% обследованных детей в последние 5 лет при анализах кала обнаруживались гельминты, в связи с чем проводилось антигельминтное лечение. Анализ иммунограмм показал, что 21% всех обследованных имели повышенное (свыше 6%) количество эозинофилов в крови без каких-либо клинических проявлений аллергии. Мы предположили наличие у них глистных инвазий. Выборочное обследование 28 таких детей на гельминты обнаружило у них острицы, аскариды или лямблии. Вместе с тем известно, что не на всех стадиях развития гельминтов в крови человека отмечается подъем уровня эозинофилов [33]. Повторное определение иммунограммы у 125 детей, не имеющих аллергических заболеваний, позволило обнаружить повышенный уровень эозинофилов еще у 8%, детей из тех, у кого при первом обследовании этот показатель был в норме

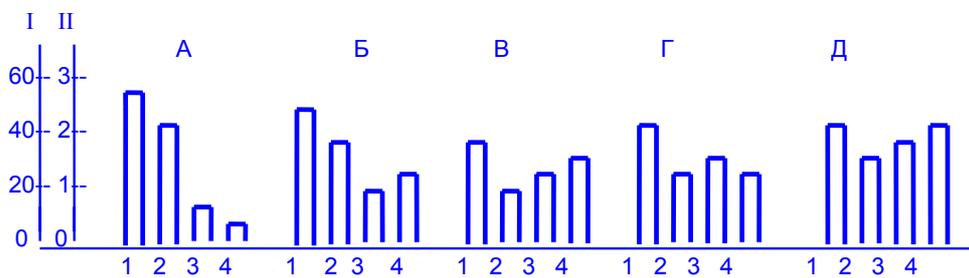


Рис. 12. Выраженность лабораторных признаков интоксикации организма в разных подгруппах обследованных детей.

А- контрольная группа (дети Московской обл.); Б- все обследованные дети г. Железнодорожска; В- дети с хронической интоксикацией; Г- дети с привычными запорами; Д- дети с хроническими воспалительными заболеваниями.

1 - уровень нейтрофилов, % ; 2 - фагоцитарная активность нейтрофилов, % ; 3 - патологическая зернистость в нейтрофилах, балл ; 4 - патологические формы нейтрофилов и лимфоцитов, балл. По оси ординат : 1 - % ; 2 - балл (интенсивность признака по трехбалльной системе : отсутствие признака - 0, максимальная выраженность признака - 3 балла).

Таким образом, можно говорить о зараженности гельминтами не менее 30%, обследованных детей. Сопряженность повышенного числа эозинофилов в крови с наличием гельминтов в организме подтверждается резкими различиями уровней этого показателя в разных коллективах. Так, в группе учащихся 10 А класса школы № 8 средний уровень эозинофилов составил $3,0 \pm 0,48\%$, в то время как у детей из класса 8 В школы № 1 - $4,8 \pm 0,56\%$ (что соответствует контактному распространению гельминтозов). Проведенная массовая антигельминтная терапия среди таких детей привела к нормализации уровня эозинофилов.

Когда от общей группы обследованных отделили всех детей, имеющих повышенные уровни эозинофилов, но без каких-либо проявлений аллергии в прошлом или настоящем, то в оставшейся подгруппе среднее количество эозинофилов было $2,3 \pm 0,05\%$, что практически не отличалось от выявленного в контрольной группе. В этой подгруппе осталось 4,2% детей с повышенным уровнем эозинофилов, имеющих аллергические заболевания.

Итак, не вызывает сомнений, что популяция детей г. Железнодорожска в высокой степени заражена гельминтами, что и определяет суммарный подъем уровня эозино-

филов в крови. Аналогичное увеличение количества этих клеток отмечено и в ряде других работ, посвященных обследованию детей различных регионов, подвергшихся влиянию Чернобыльской аварии [3, 4]. Повидимому, в этих районах выявление эозинофилий обусловливается в значительной степени наличием глистных инвазий. Хорошо известно, что в ситуациях длительного стрессового состояния популяции и после катастроф у населения обнаруживается резкий подъем зараженности гельминтами [34]. Наличие гельминтоза приводит к усилению и поддержанию на высоком уровне интоксикации организма, усилению анемии, желудочно-кишечным расстройствам [33]. Действительно, обследованные нами дети, имеющие повышенный процент эозинофилов без аллергических патологий, отличались резко выраженными проявлениями хронической интоксикации.

29% обследованных детей страдали различными хроническими или рецидивирующими воспалительными заболеваниями, что существенно больше, чем в контрольной группе (12%). В эту группу вошли дети, часто болеющие ОРЗ (не менее 5 раз в год), а также имеющие хронические тонзиллиты, гаймориты, бронхиты, гастриты, холециститы, колиты, циститы, угревую сыпь, пиодермию, артриты, псориаз (имевшие за последние 4 года не менее одного обострения заболевания в год). Главным критерием, отличающим иммунограммы всех этих детей, был сниженный индекс нагрузки (рис. 11,13), свидетельствующий о повышенной напряженности функционирования иммунной системы. Кроме того, у них были резко выражены признаки хронической интоксикации (рис. 12, 13). 30,5% детей этой группы находились в момент обследования в стадии неполной ремиссии хронического процесса. Большинство из них имели резко увеличенные миндалины с гнойными пробками либо активный холецистит, либо угревую сыпь с большим числом новых высыпаний. В этой группе отмечался пониженный уровень Т-лимфоцитов ($40,8 \pm 0,89\%$) при более высоком соотношении Т-хелперы/Т-супрессоры ($2,8 \pm 0,04$), увеличение количества В-лимфоцитов ($9,8 \pm 0,62\%$) и моноцитов ($8,9 \pm 0,42\%$). И если снижение уровня Т-лимфоцитов именно в этой группе в основном определяло уменьшение среднего количества Т-клеток у всех обследованных, то повышение среднего группового значения В-клеток определялось увеличением этого показателя менее чем у 20% этих детей.

Наиболее часто повышение числа В-лимфоцитов отмечалось у детей с дисфункцией (как гипо-, так и гиперфункцией) увеличенной щитовидной железы. Увеличение щитовидной железы (пальпаторно) определялось у 46%, обследованных детей, из них 22% имели признаки ее гипо- или гиперфункции и состояли на учете у эндокринолога. В этой subgroupе средний уровень В-лимфоцитов составлял $15,8 \pm 0,46\%$, а среднее значение Т-лимфоцитов $49,4 \pm 0,52\%$. Выявленное повышение уровня В-лимфоцитов у детей с дисфункцией щитовидной железы согласуется с опубликованными ранее данными [35].

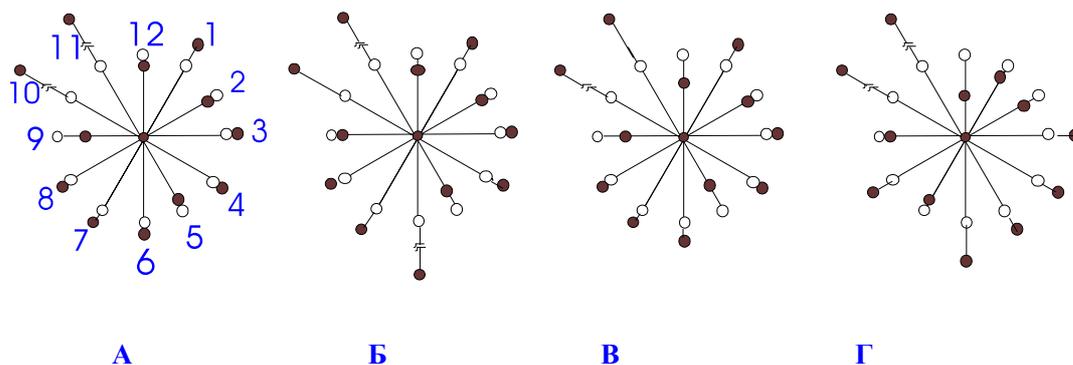


Рис. 13. Уровни основных показателей иммунограммы у детей г. Железногорска с клинически выявляемыми патологическими симптомами (черные кружки) по сравнению с клинически здоровыми детьми (светлые кружки) (значения приняты за 100 %).

А - с симптомами хронической интоксикации; Б - дети с лимфоаденопатиями; В - дети с хроническими воспалительными заболеваниями в ремиссии; Г - дети с хроническими воспалительными заболеваниями в неполной ремиссии.

1 - лимфоциты, %; 2 - Т-лимфоциты, %; 3 - В-лимфоциты, %; 4 - нулевые лимфоциты, %; 5 - соотношение Т-хелперы / Т-супрессоры ; 6 - большие лимфоциты, балл; 7 - эозинофилы, %;

8 - соотношение палочкоядерные нейтрофилы / сегментоядерные нейтрофилы (сдвиг влево);

9 - фагоцитарная активность нейтрофилов, %; 10 - уровень патологической зернистости в нейтрофилах, балл; 11 - уровень патологических форм лимфоцитов и нейтрофилов, балл;

12 - индекс нагрузки.

Одной из распространенных патологий обследованного контингента детей г. Железногорска явилось наличие лимфоаденопатии. У 47% обследованных обнаружено увеличение либо отдельных лимфоузлов, либо их группы, либо тотально многих групп лимфоузлов. 22% обследованных имели множественное увеличение лимфоузлов разных групп - подчелюстных, шейных, подмышечных, паховых. Обычно лимфоузлы были безболезненны, подвижны. Их увеличение не всегда сочеталось с наличием хронических воспалительных процессов. Однако в крови этих детей обычно наблюдался высокий процент больших лимфоцитов (рис. 13).

Несомненно, что лимфоаденопатия, сочетающаяся с выбросом в кровотоки более юных форм лимфоцитов, указывает на пролиферативное раздражение лимфоидного ростка, что является фактором риска развития лимфопрولیферативных процессов [31]. Настораживает и то, что в этой подгруппе детей отмечено снижение уровня Т-лимфоцитов (у 55% детей он был ниже 50%) при сниженном соотношении Т-хелперы/Т-супрессоры (рис. 3, Б). Следует обратить внимание на то, что 74% лиц этой группы после 1986 г. проходили неоднократные рентгенологические обследования либо выезжали в летние месяцы на юг.

Итак, мы описали основные группы патологий, связанных с функционированием иммунной системы, которые выявили у обследованных детей. У каждого ребенка обязательно имелась лишь одна из указанных патологий, довольно часто они давали те или иные комбинации. Группа наиболее тяжелых детей составила 12% всех обследованных. Большинство из них имели сильную интоксикацию с наличием тяжелых форм хронических воспалительных процессов и множественной лимфоаденопатии, а в крови был существенно повышен уровень больших лимфоцитов. Именно эти дети были взяты на реабилитационное лечение с применением дозированной иммунотерапии и детоксикации.

Осознание выявленных нарушений в организме детей, проживающих на затронутой Чернобыльской аварийной территории, и их связи с изменениями показателей иммунной программы дало нам возможность предложить общую схематичную последовательность развития патологических сдвигов в организме под влиянием радиоактивного загрязнения окружающей Среды:

Радиационное облучение вместе с другими неблагоприятными факторами окружающей среды приводит к нарушениям обменных процессов в организме, что обуславливает неполноценное функционирование органов и систем его детоксикации - печени, почек и кишечника. Это, особенно при наличии таких дополнительныхотягающих обстоятельств, как привычные запоры, гельминтозы, неправильное питание без разгрузок, ведет к развитию хронической интоксикации организма. В свою очередь, наличие постоянно повышенного уровня токсинов в организме подавляет работу иммунной системы, что создает благоприятные условия для возникновения и поддержания разнообразных хронических воспалительных процессов. На фоне развившейся иммунной недостаточности и постоянной интоксикации даже минимальные дополнительные воздействия, такие как ультрафиолетовое (инсоляции) или рентгеновское облучение, могут привести к раздражению пролиферативной активности кроветворной системы, что стимулирует возникновение лимфоаденопатии и повышение в крови количества юных лимфоцитов, являющихся признаками повышенного риска развития лимфопрولیферативных заболеваний.

Таким образом, у обследованных детей г. Железногорска обнаружены суще-

ственные сдвиги в иммунной системе, вызванные изменениями в окружающей среде, инициированными Чернобыльской аварией. Эти сдвиги, выявляемые как клинически, так и по иммунограмме, имеют вполне конкретную направленность и характеризуют в основном наличие массовой хронической интоксикации, резкое повышение уровня хронических воспалительных заболеваний и раздражения пролиферативной активности кроветворной системы в популяции.

Осталось выяснить вопрос о том, какой именно период после катастрофы имел наиболее пагубное влияние на здоровье населения: первые несколько месяцев ударного повышения уровня радиации без принятия соответствующих мер защиты населения или последующая жизнь людей при равномерном относительно небольшом повышении радиационного фона. Именно от этого зависит тактика реабилитации населения. Для ответа на этот вопрос мы проанализировали отдельно группу детей (98 человек), приехавших в Железнодорожск не менее чем через год после Чернобыльской катастрофы из районов, не подвергшихся ощутимому заражению радионуклидами.

В группе этих детей по сравнению с контрольной группой был достоверно ($p < 0,05$) повышен процент эозинофилов ($3,7 \pm 0,04\%$). Поскольку лишь 3 человека из них имели аллергические заболевания, можно с уверенностью говорить о столь же высоком уровне гельминтозов у этих детей, как и среди коренных жителей города. Остальные количественные показатели иммунограммы у приезжих детей хотя и имели по сравнению с контролем сдвиги той же направленности, что и у коренных жителей, но они были значительно менее выраженные, недостоверные. Лишь у 8 детей была выявлена патологическая зернистость в нейтрофилах, у 9 - патологические формы лимфоцитов и нейтрофилов. У 7 человек был повышен уровень больших лимфоцитов, впрочем, несильно - в мазках их встречалось не более 20%. Небольшое снижение содержания гемоглобина в крови отмечено лишь у 10 человек.

Иммунограмма соответствовала клиническому статусу приезжих детей. Хроническими воспалительными заболеваниями страдали лишь 14 из них, что в процентном соотношении вдвое меньше, чем среди местных жителей. Клинические признаки интоксикации и подтверждающие их сдвиги в иммунограмме имели 12 детей, причем это были дети с хроническими процессами. У 11% детей отмечено увеличение отдельных лимфоузлов, и все эти дети также были из группы имеющих хронические воспалительные заболевания. Увеличение щитовидной железы отмечено у троих детей, но лишь у одного из них оно сопровождалось гиперфункцией щитовидной железы и у него же был повышен процент В-лимфоцитов.

Итак, у детей, приехавших в город в последующие годы после Чернобыльской аварии, отмечены в несколько раз менее выраженные сдвиги и в клиническом статусе, и в иммунограмме, нежели у детей, проживающих там постоянно. Это однозначно указывает на то, что основной причиной патологических сдвигов в здоровье детей г. Железнодорожска является именно то ударное радиационное воздействие, которое имело место непосредственно после аварии в 1986 г. В последующие годы обусловленные им сдвиги в экологической обстановке лишь усиливали влияние на организм радиации первых месяцев после катастрофы.

Реабилитационная иммунотерапия с детоксикацией

Для проведения реабилитации было отобрано 96 наиболее тяжелых детей в возрасте 7-15 лет, страдающих разнообразными хроническими воспалительными заболеваниями и имеющих выраженные признаки хронической интоксикации. 89 из них имели лимфоаденопатию, 92-резко повышенное содержание больших лимфоцитов в крови. Сдвиги показателей иммунограммы детей этой группы соответствовали их клиническому статусу (см. таблицу) и были в основном более выражены, чем среднегрупповые значения показателей всех обследованных.

Таблица
Изменение средних значений показателей иммунограммы у детей в процессе реабилитационного лечения

Показатель	Первичное	Спустя 4 не-	После 1	После завершения
------------	-----------	--------------	---------	------------------

	обсле-дова-ние	дели(до лече-ния)	цикла лече-ния	цикла лечения
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,85±0,19	6,18±0,19	6,32±0,21	6,16±0,18
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	25,8±0,46	24,2±0,43	35,2±0,48	38,4±0,49
Патологическая зернистость нейтрофилов, балл*	1,9±0,02	1,8±0,03	1,1±0,2	0,6±0,02
Патологические формы нейтрофилов, балл	2,1±0,03	1,8±0,03	0,9±0,03	0,4±0,02
Нейтрофилы, % сегментоядерные палочкоядерные	43,5±0,7 04,2±0,05	46,7±0,72 3,8±0,04	50,2±0,69 2,7±0,04	50,1±0,74 2,5±0,04
Лимфоциты, %	42,0±0,92	41,1±0,89	38,2±0,95	39,5±0,90
Т-лимфоциты, %	47,6±0,86	51,4±0,88	54,6±0,84	55,6±0,89
В-лимфоциты, %	9,2±0,54	9,0±0,52	8,3±0,49	8,2±0,52
Т-хелперы, %	31,0±0,55	35,2±0,56	39,5±0,60	41,8±0,58
Т-супрессоры, %	16,6±0,50	16,2±0,48	15,1±0,51	13,8±0,52
Соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры	1,87±0,05	2,17±0,04	2,61±0,04	3,02±0,05
Большие лимфоциты, балл	2,2±0,03	2,2±0,03	1,6±0,02	0,4±0,02
Эозинофилы, %	3,4±0,04	2,2±0,04	2,5±0,03	2,1±0,04
Моноциты, %	6,9±0,40	7,2±0,39	6,4±0,42	5,8±0,41
Индекс нагрузки	1,33±0,03	1,30±0,03	1,71±0,03	1,92±0,04

* Здесь и далее: оценка показателей в баллах дается по трехбалльной шкале.

Реабилитацию этих детей осуществляли с использованием метода дозированной иммунотерапии с детоксикацией организма, разработанного К. А. Лебедевым [20, 36] и широко используемого его учениками. Перед осуществлением цикла реабилитационного лечения всем отобранным пациентам при необходимости был проведен курс антигельминтной терапии

(с применением парантела или пиперазина); прерваны хронические запоры использованием агиолакса с последующим включением в диету сока моркови, свеклы и других растительных продуктов.

Далее всем 96 детям была сделана повторная иммунограмма (через 4 недели после их первичного обследования, см. таблицу) и назначен семидневный курс детоксикации организма. В его основе лежала вегетарианская диета, очищающее действие которой усиливалось приемами между едой энтеросорбентов (в основном активированного угля) и обильного питья с настоем лекарственных растений, усиливающих работу печени, почек и кишечника (таких, как почки или лист березы, горец почечуйный, кора калины и др.). Перед началом этого цикла назначалась баня или ванна с настоем березовых листьев или других растений, способствующих очистке кожи. Заметим, что лекарственные растения для приготовления питья и ванн назначались индивидуально в зависимости от иммунограммы и клинического статуса пациента. В конце цикла детоксикации назначали 2-3 дозы какого-либо иммуномодулятора (декарис, тималин, тимоптин, т-активин, нуклеинат натрия и др.) по 1 дозе в день в течение 2-3 дней. Тип иммуномодулятора также выбирали в зависимости от клиника-иммунологического статуса пациента [20, 36].

Спустя 2-3 недели после окончания этого цикла проводили контрольное обследование этих детей с определением у них иммунограммы. Тем, у кого восстановление по клинической картине и по иммунограмме было неполным, назначали повторный аналогичный цикл, возможно, с коррекцией применяемых лекарственных растений и иммуномодуляторов. Всего таких циклов у каждого пациента было проведено 3-4.

В промежутках между циклами детоксикации и иммунотерапии пациентам для нормализации обменных и пролиферативных процессов назначали поливитамины с мик-

роэлементами (для детей 7-10 лет юникап М, для более взрослых - юникап Т) и обязательно рыбий жир.

Для того чтобы дети реально смогли пройти указанный цикл лечения, все назначенные препараты им выдавались. И все же 11 детей по тем или иным причинам не смогли полностью или частично исполнить назначения 1 цикла, вследствие чего четкий положительный эффект у них отсутствовал. У тех, кто выполнил все рекомендации, уже после первого цикла иммунотерапии исчезли или резко уменьшились клинические симптомы и лабораторные признаки интоксикации, снизился процент юных форм среди лимфоцитов, повысился индекс нагрузки (см. таблицу), повысилось содержание гемоглобина. Однако степень положительных сдвигов у разных детей были неодинаковой.

Наиболее медленно шло восстановление у детей с хроническим тонзиллитом, которых перед реабилитационным лечением не удалось ввести в полную ремиссию процесса, вследствие чего иммунотерапия проводилась на фоне увеличенных рыхлых миндалин с признаками воспаления. Лишь впоследствии, после радикальной санации миндалин, у части этих детей дозированная иммунотерапия с детоксикацией привела к нормализации клинического статуса и иммунограммы.

Каждому пациенту не только делались индивидуальные назначения иммуномодуляторов и фитопрепаратов, но и строго дозировалось их количество и число циклов иммунотерапии и детоксикации на основании повторных иммунограмм. Для достижения значительного положительного эффекта 54% детей было проведено 3 таких цикла, остальным - 4 цикла. В таблице приведены значения показателей иммунограммы детей после последнего проведенного цикла реабилитационного лечения. Как видно из таблицы, после заключительного цикла лечения у детей большинство показателей иммунограммы нормализовалось, остался лишь несколько пониженным процент Т-лимфоцитов и индекс нагрузки. Следует особо отметить резкое уменьшение уровня больших лимфоцитов. Параллельно с этим клиническое обследование показало исчезновение увеличенных лимфоузлов у 49% детей и уменьшение их величины у остальных.

Наш опыт показывает [36], что успех проведенного курса лечения вовсе не означает, что через некоторое время (обычно 2-3 месяца) у этих детей часть патологических признаков не возобновится. Таким детям придется проводить повторные курсы лечения. Для полного излечения обычно достаточно провести 2-3 курса дозированной иммунотерапии с детоксикацией организма и с длительным приемом в перерывах рыбьего жира как источника полиненасыщенных жирных кислот.

Итак, приступая к реабилитации отобранных детей с явными клинико-иммунологическими нарушениями, мы исходили из предложенной нами общей схемы развития патологии под влиянием радиационного загрязнения и других неблагоприятных факторов окружающей Среды:

нарушение обменных процессов → развитие хронической интоксикации → нарушение защитных функций иммунной системы → развитие патологий (хронических воспалительных процессов, раздражения пролиферативной активности лимфоидного ростка с лимфоаденопатией и т. д.).

В соответствии с этим общий принцип реабилитационного лечения заключается в дозированной (чтобы не нарушить баланса веществ в организме) детоксикации, дозированной иммунотерапии на этом фоне и в промежутках между циклами нормализации обменных процессов. Успех проведенных лечебных мероприятий фактически подтвердил правильность предложенной схемы и показал эффективность лечения, направленного на преодоление этой цепи развития патологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-иммунологическое обследование группы детей г. Железногорска, находящегося на территории, получившей радиоактивное заражение в результате Чернобыльской аварии, выявило у них в организме целый комплекс патологических изменений, определяемый по иммунограмме и клиническим симптомам. У большинства обследованных была обнаружена хроническая интоксикация. По сравнению с незаражен-

ным районом более чем вдвое повышен процент детей с хроническими воспалительными процессами, на порядок увеличено число детей с раздражением лимфоидного ростка клеток. На аналогичные сдвиги и в клиническом статусе, и в иммунограмме указывали и другие авторы, обследовавшие жителей других затронутых Чернобылем регионов. Это свидетельствует о принципиальной единообразии изменений в популяции, вызванных загрязнением окружающей среды радионуклидами. Следует отметить, что влияние вредоносных факторов на детей было индивидуальным: часть детей Железнодорожска были относительно здоровы, часть имела лишь хроническую интоксикацию, у части развились симптомы более глубокой патологии. Отличие от контрольной группы состояло в сущности в многократном увеличении числа детей с лабораторными и клиническими признаками патологии. Такие дети нуждаются в реабилитационном лечении. Сравнительный анализ субгрупп коренных жителей города и детей, приехавших в Железнодорожск после аварии на ЧАЭС, показал, что основное значение в ухудшении здоровья населения имели именно первые месяцы после катастрофы.

Анализ клинических нарушений в сочетании со сдвигами в иммунограмме позволил предложить следующую схему динамики развития патологических изменений в организме. Радиационное воздействие приводит к нарушению обменных процессов в организме, что ослабляет функционирование систем и органов очистки организма (печени, почек и кишечника). На основе этого развивается хроническая интоксикация с соответствующими клиническими и лабораторными признаками. Иммунная система как одна из наиболее активно пролиферирующих чутко реагирует на повышение уровня токсинов в организме, которые угнетают ее работу. Возникает недостаточность функционирования иммунной системы, проявляющаяся в большинстве случаев в развитии хронических воспалительных заболеваний и в появлении симптомов раздражения лимфопролиферативных процессов в организме.

В соответствии с этой схемой развития патологии у детей были применены лечебные мероприятия, направленные на устранение основы возникших патологий: для их лечения была использована дозированная иммуностимулирующая терапия на фоне мягкой детоксикации организма и приема препаратов, нормализующих пролиферативные и обменные процессы в организме. Положительные результаты, полученные при использовании данного лечения, подтвердили правильность предложенной схемы развития патологии под влиянием экологически неблагоприятных факторов и, главное, показали, что проведение подобных реабилитационных мероприятий может реально улучшить состояние здоровья жителей подобных регионов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Медицинские аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС:** Тез. докл. научно-практической конференции. Курск, 1993. 120 с.
2. **Иммунный статус человека и радиация:** Тез. докл. научной конференции. (Гомель, 1991 г.). М., 1991. 186 с.
3. **Итоги оценки медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС:** Тез. докл. республиканской научно-практической конференции. Киев, 1991. 290 с.
4. **Зверкова А. С., Комиссаренко В. Г., Дарчук Г. Ф. и др. Результаты исследования периферической крови детей Полесского района Киевской области и г. Киева через 4 года после аварии на Чернобыльской АЭС//**Врачебное дело. 1992. № 1. С. 40.
5. **Ярилин А. А., Беляков И. М., Надеждина Н. М. и др. Индивидуальные иммунологические показатели у ликвидаторов через 5 лет после воздействия факторов Чернобыльской аварии//**Радиобиология. 1992. Т. 32. Вып. 6. С. 771.

- 6. Матюхин В. Л.** Радиационно-экологическая ситуация и медико-биологические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС в Белоруссии // Здравоохранение Белоруссии 1990. № 6. С. 2.
- 7. Яблоков А. В.** Популяционная биология. М.: Высш. шк., 1987. 303 с.
- 8. Лебедев К. А., Понякна И. Д., Робустова Т. Г. и др.** Сдвиги иммунограммы у людей с нормальной антиинфекционной защитой (использование метода дискретных группировок в популяционных исследованиях последнего десятилетия) // Физиология человека. 1990. Т. 16. № 6. С. 127.
- 9. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Орадовская И. В.** Иммунологический мониторинг больших групп населения страны // Иммунология. 1992. № 4. С. 43.
- 10. Галицкая Н. Н., Хмелевская Л. А., Жук Г. М. и др.** Оценка иммунного статуса детей в зоне повышенного риска // Здравоохранение Белоруссии. 1990. № 6. С. 30.
- 11. Евец Л. В., Ляликов С. А., Орехова Т. Д. и др.** Биологический эффект малых доз радиации на морфологический состав периферической крови у детей // Здравоохранение Белоруссии. 1990. № 6. С. 38.
- 12. Кузьмина Е. Г., Пантелева Е. С., Неприна Г. С. и др.** Динамическое обследование систем иммунитета у детей и подростков районов Калужской области, загрязненных радионуклидами // Медицинские аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. научно-практической конференции. Курск, 1993. С. 29.
- 13. Шишмарев Ю. Н., Алексеев Г. И., Никифоров А. М. и др.** Клинические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Радиобиология. 1992. Т. 32. Вып. 3. С. 323.
- 14. Гресь Н. А., Полякова Т. Н., Морозевич Т. С.** Распространенность и нозологическая структура хронических болезней системы пищеварения у детей и подростков, подвергшихся длительному радиационному воздействию в малых дозах // Итоги оценки медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. республиканской научно-практической конференции. Киев, 1991. С. 55.
- 15. Бугаев В. Н., Трескунова Т. В., Бойко Е. И.** Уровень и структура заболеваемости детей, проживающих на территории УССР, подвергнутых радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Вестник АМН СССР. 1991. № 8. С. 12.
- 16. Черткова В. Н., Голиков Б. М., Гапонова М. И.** Заболеваемость гемобластозами в Курской области // Медицинские аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. научно-практической конференции. Курск, 1993. С. 29.
- 17. Дранник Г. Н., Петровская И. А., Кушко Л. Я. и др.** Дисфункция иммунитета и «синдром повышенной утомляемости» у жителей Киева // Итоги оценки медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. республиканской научно-практической конференции. Киев, 1991. С. 70.
- 18. Семененко Т. А., Данилина Г. А., Филюкова О. Б. и др.** Сравнительная характеристика иммунного статуса детей, проживающих на территориях, подвергшихся воздействию радионуклидов // Медицинские аспекты последствий аварии на Чернобыль-

ской АЭС: Тез. докл. научно-практической конференции. Курск, 1993. С.27.

19. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунограмма в клинической практике (введение в прикладную иммунологию). М.: Наука, 1990. 224 с.

20. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Принцип работы систем организма и их приложение в практической медицине. Сообщение 1 // Физиология человека. 1991. Т. 17. № 4. С. 132.

21. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Принцип работы систем организма и их приложение в практической медицине. Сообщение 2 // Физиология человека. 1991. Т. 17. № 6. С. 95.

22. Челюненко В. В., Савельев В. А. Некоторые аспекты радиационной остановки на территориях Российской Федерации, Украины и Республики Беларусь в 1991 г. //Метеорология и гидрология. 1992. № 3. С. 114.

23. Улащик В. С. Охрана здоровья населения Белоруссии в связи с аварией на Чернобыльской атомной электростанции // Здравоохранение Белоруссии. 1990. № 6. С. 3.

24. Карта радиоактивного загрязнения Курской области. СПб. М.: ТОО «Резолит», 1992.

25. Убайдов Ф. У., Якубова И. Ш., Чемодуров Н. Н. Гигиеническая оценка окружающей среды в городе Железногорске Курской области // Медицинские аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. научно-практической конференции. Курск, 1993. С. 9.

26. Чернобыль: радиоактивное загрязнение природных сред/Под ред. Израэля К). А. Л.: Гидрометиздат, 1990. 232 с.

27. Бахударов Р. М. Характеристика уровней облучения населения контролируемых районов за 4 года после аварии на Чернобыльской АЭС // Вестник АМН СССР. 1991. № 8. С. 3.

28. Измайлова Н. Н. Медико-генетическое обследование одновозрастных детей с облученной щитовидной железой в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинские аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. научно-практической конференции. Курск, 1993. С. 30.

29. Лебедев К. А., Понякина И. Д., Нестерина Л. Ф. и др. Функциональный подход к оценке иммунного статуса человека (применение нагрузочных тестов для диагностики иммунологической недостаточности) // Физиология человека. 1987. Т. 13. № 5. С. 839.

30. Бейли Н. Статистические методы в биологии. М.: Мир, 1964. 271 с.

31. Лебедев К. А., Понякина И. Д., Авдеева В. С. Иммунный статус человека. Первые успехи системного подхода // Физиология человека. 1989. Т. 15. С. 115.

32. Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Болезни крови и кроветворной системы. М.: Медгиз, 1948. 700 с.

33. Тареев Е. М. Внутренние болезни. М.: Медгиз, 1956. 640 с.

34. Тропические болезни (Под ред. Шуваловой Е. П.) Л.: Медицина, 1973. 890 с.

35. Иоффе В.И. Клиническая и эпидемиологическая иммунология. Л.: Медицина, 1968. 372 с.

36. Шор Р. Р., Жуковский М. А., Лебедев К. А. Иммунный статус у детей с различными формами диффузного токсического зоба // Педиатрия. 1987. № 7. С. 24.

37. Лебедев К. А., Понякина И. Д., Авдеева В. С., Чернобровый В. Ф. Отбор и реабилитация людей с хронической интоксикацией и иммунной недостаточностью, проживающих в экологически неблагополучных районах и зонах экологических катастроф // Методические рекомендации. Москва-Иваново, 1993. 31 с.

20.0. ПРИЛОЖЕНИЕ 4

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

ТОМ 15, № 6 . 1989
УДК 616-092:612.017.1

К. А. Лебедев, И. Д. Понякина, Н. В. Козаченко

ПОНЯТИЕ НОРМЫ В ОЦЕНКЕ ИММУННОГО СТАТУСА ЧЕЛОВЕКА

На основании изучения важнейших показателей Т-, В- и фагоцитарной систем иммунитета у здоровых лиц обоего пола в возрасте с рождения до 90 лет сделано заключение, согласно которому состояние нормально функционирующей иммунной системы каждого человека индивидуально и определяется генетически детерминированным динамическим (зависящим от возраста, биологических ритмов) набором значений параметров и характером их колебаний под действием нагрузочных факторов. Объективную характеристику функционирования иммунной системы могут дать только системные исследования. Системный подход позволил выявить закономерность, отличающую норму от патологии в функционировании иммунной системы, что привело к определению нормы как характеристики связанности компонентов иммунной системы в динамике не только спокойных, но и активных ее состояний. В этом случае критерием оценки нормы является динамика изменения связанности параметров. Такая трактовка нормы влечет за собою новое понимание патологии, что должно повлиять на тактику лечения больных. Показана возможность оценки связанности параметров по изменению соотношения показателей активности лимфоцитов и нейтрофилов в нагрузочных тестах, что важно для практики.

Многие ученые и философы указывали на тесное единство нормы и патологии, невозможность определения одного без другого [1]. И.В.Давыдовский писал [2], что с общетеоретической и философской точки зрения норма и патология составляют диалектическое единство, они представляют две неразрывные стороны жизнедеятельности и характеризуют приспособительную реакцию организма. Однако и врачи, и пациенты всегда ощущают необходимость принципиального разграничения здоровья и болезни, следовательно, с медицинских позиций понятия «норма» и «патология» разнокачественны.

В современной медицине (в частности, в клинической иммунологии) представление о норме чаще связывают со среднестатистической величиной отдельных показателей [1, 3]. Такая норма включает в себя среднюю арифметическую величину отдельного параметра и отклонения от нее в известном диапазоне (доверительный интервал). Многие указывают на низкую ценность подобного определения нормы из-за сильных колебаний индивидуальных значений параметров [3-6], тем не менее им продолжают широко пользоваться. Однако для клиники гораздо большее значение имеют не средние уровни, а возможные пределы разбросов показателей, характерные для здоровых индивидов, хотя большая широта разбросов этих параметров существенно ограничивает их информативность [6].

Большая вариабельность показателей у здоровых людей не случайна: она обусловлена разнообразием значений параметров у индивидов. Если нормой считать значения показателей в границах 95%-ного доверительного интервала, то, как указал Р. Уильямс [7], у индивида хотя бы один из сотен параметров выйдет за указанные границы нормы. Следовательно, практически каждый человек представляет собой то или иное отклонение от общепринятой нормы. Иначе говоря, каждому человеку присуща индивидуальная характеристика состояния нормы, не всякое отклонение от «нормальных» значений является патологией [7]. Принцип индивидуальности нормы справедлив и для динамики состояний. Так, согласно В. М. Дильману [8], возраст формирования в процессе роста организма нормы, свойственной взрослому человеку («оптимальной нормы»), индивидуален и наступает в интервале от 20 до 25 лет. К этому следует добавить, что значения отдельных показателей часто вообще не могут служить критерием нормы, поскольку известны

многочисленные случаи, когда у клинически длительно здоровых индивидов обнаруживаются резкие отклонения значений показателей, далеко выходящие за обычные пределы нормы (вплоть до полного отсутствия тех или иных компонентов), и, напротив, при незначительных отклонениях может наблюдаться серьезная патология [5, 6].

Многokrатно предпринимались попытки определения нормы с позиции целостной системы организма, гармонического целостного единства, согласованности всех его частей [1]. В последние десятилетия осмысление понятия нормы происходило интенсивнее и конкретнее. Так, А. А. Богомолец оценивал проблему нормы и патологии как проблему нормальной и патологической реактивности [9]. И. В. Давыдовский рассматривал понятие нормы с точки зрения приспособления, уравнивания физиологическими системами организма воздействий внешней среды [10]. В. В. Парин писал, что при рассмотрении нормы нельзя не учитывать взаимосвязи и взаимовлияния систем и органов, которые в интересах целостного организма могут весьма сильно смещать значения отдельных показателей [11]. Эти и другие определения нормы можно суммировать следующим образом: норма есть понятие динамическое [3, 9, 11, 12] и должно включать в себя характеристики функционирования и адаптации целостной системы организма [1, 3, 5, 9-11, 13]. Одной из наиболее продуманных дефиниций нормы, по-видимому, является определение ее как **функционального оптимума состояния системы** [1, 3, 5, 11, 13].

Итак, не вызывает сомнений, что представление о норме с позиции функционирования целостной системы более научно и полезно, чем определение нормы как среднестатистического варианта отдельных показателей. Однако на практике находит применение именно последнее. Это связано с тем, что средние значения можно легко вычислять и эта легкость мнимо компенсирует малую эффективность их практического использования. В то же время попытки создания системных критериев нормы выявили огромную сложность этой задачи. Такие конкретизации системного представления о норме, как биологическая полноценность индивида, самочувствие, трудоспособность, душевное и социальное благополучие, отсутствие болезни [1, 3, 5] не могут служить безусловными критериями нормы хотя бы из-за их субъективности, поскольку развитие болезни может происходить незаметно для индивида. Поэтому так очевидна необходимость определения объективных критериев нормы с позиций системного подхода, которые на практике были бы столь же реальными, как среднестатистические величины.

Развитие понятия нормы наиболее важно для таких молодых интенсивно развивающихся областей медицины, как иммунология. До сих пор в иммунологии распространено преимущественно среднестатистическое представление о норме, однако сегодня, когда на это направление медицины возлагаются большие надежды (прежде всего - в смысле повышения эффективности лечебных и профилактических мероприятий), такое понимание нормы уже не может удовлетворить врача. Вот почему столь необходимо развитие указанных выше системных представлений о норме иммунной системы. Это важно и потому, что с разработкой и внедрением в практику простых методов определения иммунных показателей [14] становится общедоступным получение иммунограммы пациента. В связи с этим настало время обобщить и всесторонне проанализировать данные, накопленные за последние несколько лет в результате иммунологического обследования разных контингентов здоровых индивидов.

20.1. МЕТОДИКА

Иммунологическим обследованием было охвачено 1230 здоровых людей (664 - мужского, 566 - женского пола) в возрасте до 90 лет, в том числе 86 детей 1-го года жизни, 103 - 1-3 лет, 46 - 4-6 лет, 42 - 7-10 лет, 48 - 11-15 лет, 252 - 18-25 лет, 583 - 26-55 лет и 70 - 60-90 лет. В число обследованных входили люди из разных регионов страны (средняя полоса России, Казахстан), работавшие в тяжелых условиях (на химических и металлургических предприятиях, в шахтах). У большинства иммунные показатели определяли один раз; у 34 человек - дважды в сутки, утром и вечером; у 12 - несколько раз в течение года. У 30

человек показатели определяли до и после дозированной физической нагрузки (60 приседаний), у 5 - до и после химической нагрузки (выкуривание 2-х сигарет).

У всех обследованных лиц не было выявлено никаких хронических или рецидивирующих заболеваний; частота острых респираторных заболеваний (ОРЗ) составляла не более 1-2 раз в год. В момент обследования и за 2 нед до него у всех указанных лиц не было выявлено никаких отклонений в функционировании органов. В периферической крови у всех обследованных определяли комплекс иммунных показателей, включающий содержание лейкоцитов, лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов (соответственно Е- и М-розеткообразующих лимфоцитов: Е- и М-РОЛ), показатели, оценивающие субпопуляции Т-лимфоцитов, обогащенные клетками с хелперной и супрессорной активностью (соответственно резистентные и чувствительные к инкубации с теофиллином Е-РОЛ), показатели фагоцитарной активности нейтрофилов в отношении клеток пекарских дрожжей (Д-ФН) и адгезивной активности нейтрофилов по тестам розеткообразования с эритроцитами барана и мыши (соответственно Е- и М-розеткообразующих нейтрофилов: Е- и М-РОН), показатели нагрузочных тестов розеткообразования (Е-РОЛ и Е-РОН после инкубации клеток при 37°С в течение 0,5 и 1 ч без препаратов или с теофиллином, левамизолом и др.), содержание иммуноглобулинов классов А, М, G [14, 15]. В работе были использованы также данные, полученные нами ранее для здоровых и больных различными острыми и хроническими заболеваниями [16-26]. При анализе полученных данных применяли системный подход, основываясь на дискретно-динамическом принципе [26]. Для статистической обработки данных использовали стандартные методы математической статистики [27].

20.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Индивидуальность иммунологической нормы. До недавнего времени среди иммунологов поддерживалось убеждение, что иммунные показатели в отличие от биохимических стабильны и потому более пригодны для диагностики. В этой связи мы подробно проанализировали имеющиеся данные с точки зрения определения возможного диапазона изменений иммунологических параметров в группах здоровых людей и у отдельных индивидов. На рис. 14 показаны возможные значения 16 иммунологических показателей у здоровых людей 18-55 лет.

Средние значения параметров данного комплекса у людей разного пола (рис. 14, Б) и возраста (рис. 14, В), составлявших рассматриваемую группу, отличались от средних значений в полной группе (рис. 14, А) и различались между собой. Впрочем, указанные групповые различия отдельных показателей были невелики и, по-видимому, могли иметь значение лишь при сочетании сдвигов нескольких показателей. Вместе с тем у отдельных индивидов (рис. 14, Г, Д) уровни показателей весьма сильно отличались от среднegrupповых значений: они могли превышать средние в несколько раз или быть значительно меньше средних (вплоть до нулевых значений).

Каждому индивиду была присуща своя диаграмма значений параметров, отличная от диаграмм других индивидов. В то же время у гомозиготных близнецов, живущих в одной семье, диаграммы различались весьма слабо (рис. 14, Д).

Подобные исследования, проведенные во всех возрастных группах, показали, что возрастные изменения среднестатистических значений иммунологических параметров, а также различия у людей разного пола несомненно имеют место. Поскольку такие различия были подробно описаны ранее [6, 14, 16-19], мы на них останавливаться не будем; отметим лишь, что эти изменения оказались менее значимы, нежели возможные различия параметров у отдельных индивидов. Так, у конкретных людей одного возраста уровни лейкоцитов могли различаться в 3,3 раза, Т-лимфоцитов (%) - в 2,5 раза, В-лимфоцитов (%) - в 10, фагоцитирующих нейтрофилов - в 3, IgM-в 10, IgG-в 4, IgA-в 9 раз (у двоих, см. рис. 1 Г, IgA не был обнаружен вообще) и т. д. Причем из 125 изученных диаграмм, подобных представленным на рис. 1, ни одна не повторяла другие, за исключением гомозиготных близнецов (Рис. 14, Д).

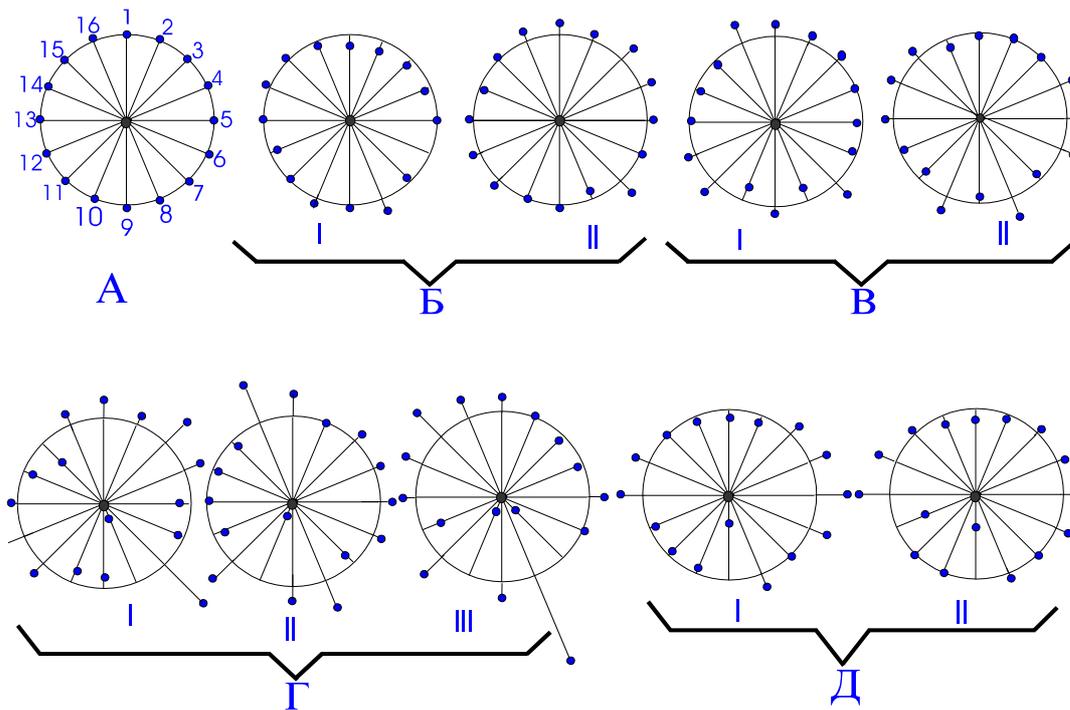


Рис. 14. Значение иммунологических показателей у здоровых людей 18 - 55

лет.

А - средние значения показателей в группе, Б - средние значения показателей у мужчин (I) и женщин (II) данной группы. В - средние значения показателей у людей 18 - 25 лет (I) и 26 - 55 лет (II) данной группы. Г - значения показателей у индивидов из данной группы : женщины 28 лет (I), 19 лет (II), мужчины 32 лет (III). Д - значения показателей у индивидов данной группы: гомозиготные близнецы, юноши 18 лет (I, II). Средние значения показателей в группе приняты за единицу.

Показатели: 1 - лейкоциты, $10^9/л$; 2 - лимфоциты, $10^9/л$; 3 - Е- РОЛ, $10^9/л$; 4 - Е-РОЛ, %; 5 - Е- РОЛ после инкубации клеток при $37^{\circ}C$ в течение 1ч, %; 6 - резистентные к инкубации с теофиллином Е- РОЛ, %; 7 - чувствительные к инкубации с теофиллином Е - РОЛ, %; 8 - соотношение резистентных и чувствительных к теофиллину Е - РОЛ; 9 - М - РОЛ, %; 10 - Ig A ,г/л; 11 - Ig G,г/л; 12 - Ig M, г/л; 13 - фагоцитоз нейтрофилов, %; 14 - Е - РОН после инкубации клеток при $37^{\circ}C$ в течение 1ч, %; 15 - Е - РОН, %; 16 - нейтрофилы, $10^9/л$.

Таким образом, для людей разного возраста и пола характерны своеобразные состояния иммунной системы, определяющиеся небольшими изменениями средних значений показателей. Однако колебания этих показателей в группах столь велики, что сводят к минимуму значения различий, выявляемых по отдельным параметрам, и часто не позволяют четко охарактеризовать особенности этих различий. Между тем такие различия должны быть существенными, ведь на протяжении жизни человека иммунная система функционирует в разных условиях, активно развиваясь в течение первых лет жизни ребенка, а затем подвергаясь существенным влияниям возрастных гормональных перестроек [8, 19]. Следствием этого, по-видимому, является преимущественная предрасположенность людей к различным заболеваниям в разные периоды жизни: например, к инфекционным - в детском возрасте и к неопластическим - в старости [8]; повышенная устойчивость женщин к некоторым бактериальным инфекциям при большей частоте возникновения у них аллергических заболеваний [28]. Все это заставляет ду-

мать о том, что должны иметь место четкие характеристики возрастной и половой нормы иммунной системы, и, поскольку поиск их на уровне отдельных показателей нерезультативен, их следует искать на более высоком системном уровне.

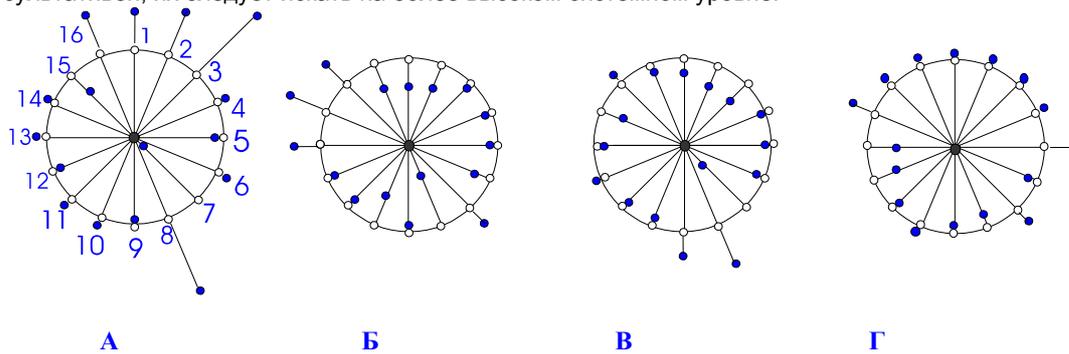


Рис. 15. Изменение иммунологических показателей у индивидов в динамике.

А : светлые кружки - утро , темные - вечер. Б : светлые кружки - весна, темные - осень.
В: светлые кружки - до приседаний, темные - после 60 приседаний. Г: светлые кружки - до, темные - после выкуривания 2-х сигарет. Значения показателей, обозначенных светлыми кружками, приняты за единицу. Остальные обозначения см. рис. 14.

Статус иммунной системы человека генетически детерминирован, о чем наглядно свидетельствует изучение диаграмм, подобных приведенным на рис. 1 Г и Д. Действительно, наличие у людей определенных HLA-антигенов соответствует большей или меньшей частоте возникновения у них тех или иных заболеваний, высокому или низкому синтезу антител на различные антигены («сильный и слабый типы иммунного реагирования») [29]. Однако необходимо подчеркнуть, что проблема HLA-антигенов и заболеваемости, как и типов иммунного реагирования, имеет дело с полноценным генотипом того или иного варианта, определяющим фенотип здорового человека, хотя разные его варианты (как и любая оптимальная система) имеют ту или иную «ахиллесову пятю», проявляющуюся в большем риске развития соответствующей патологии. Таким образом, каждому индивиду присущ неповторимый иммунный статус и состояние его здоровья достигается своим путем, что, однако, не исключает риска возникновения какого-либо заболевания. На первый взгляд, это заставляет подходить к иммунологической норме, подобно Р. Уильямсу [7], как к сугубо индивидуальному понятию. Однако отсутствие общих закономерностей на уровне отдельных показателей отнюдь не исключает возможности их существования на уровне системы.

Другой характерной чертой иммунной системы является ее динамичность. Почти все иммунологические показатели под влиянием биологических ритмов (рис. 15 Л, Д), физиологического гормонального цикла [30] изменяются, часто весьма сильно. Физическая и химическая (например, курение) нагрузки (рис. 15, В, Г) также приводят к значительным изменениям иммунологических параметров, причем, как было показано ранее, физический стресс может приводить к резкому, практически до следовых количеств, снижению уровня сывороточных иммуноглобулинов [31]. Различия значений некоторых иммунологических показателей установлены также у людей, живущих в разных экологических условиях или работающих в горячих цехах, шахтах и обычных условиях [32, 33], у здоровых носителей патогенных микроорганизмов и доноров, свободных от носительства [34]. Не исключено, что иммунологические показатели подвержены колебаниям и в изменяющейся эпидемиологической обстановке, что, в частности, может быть связано с переменой условий жизни человека вследствие быстрого научно-технического прогресса. Так, например, несколько десятилетий назад содержание лейкоцитов в периферической крови здоровых жителей промышленных городов редко выходило за пределы $5-8 \times 10^9/\text{л}$ [35], в настоящее же время колебания в пределах $3-10 \times 10^9/\text{л}$ уже не вызывают удивления.

Таким образом, как биологические ритмы, так и разнообразные нагрузочные фак-

торы - физические, химические, биологические - приводят к сдвигам иммунологических параметров, зачастую весьма сильным. Анализ всего нашего материала, подобный приведенному на рис. 15, свидетельствует, что такие изменения наблюдаются у каждого человека, причем их характер во многом индивидуален. Однако, несмотря на столь значительную лабильность параметров, иммунная система здорового человека в определенных пределах нагрузок полностью выполняет свои функции независимо от времени суток, года и т. д. По-видимому, при помощи подобных перестроек, наблюдаемых по изменениям значений параметров, иммунная система в зависимости от состояния других систем организма и внешней среды поддерживает себя в оптимальном рабочем состоянии. Вот почему критериями такой постоянно функционирующей системы, как иммунная, должны служить не только значения ее параметров, но и их изменения под влиянием биологических ритмов и разнообразных нагрузок.

Итак, состояние нормально функционирующей иммунной системы индивида определяется генетически детерминированным, зависящим от возраста, пола, биологических ритмов, набором значений параметров и характером их изменений под действием нагрузочных факторов. Справедливо утверждать: каждому человеку присуща индивидуальная характеристика полноценно функционирующей иммунной системы. На первый взгляд подобный вывод может внушать лишь пессимизм в отношении целесообразности дальнейшего изучения нормы. Ведь состояние и характер лабильности иммунной системы при патологии также индивидуальны. Однако на самом деле такой вывод заставляет искать общие закономерности, отличающие норму от патологии, на более высоком уровне - уровне системных взаимоотношений.

От системных исследований - к новому пониманию иммунологической нормы. Поскольку в основе функционирования любой системы лежат связи между ее компонентами [36], для изучения состояния иммунной системы у здоровых людей был применен дискретно-динамический подход, базирующийся на оценке системы с позиции взаимосвязей между параметрами [26]. Изучение комплекса отдельных взаимосвязей между параметрами (баланса взаимосвязей) позволило обнаружить существенные отличия в иммунном статусе здоровых индивидов по сравнению с больными, выявить различия статуса у людей разного возраста [21], пола [17], в разные периоды биологических ритмов, при разных условиях жизни. Однако, подобно анализу отдельных параметров, этот подход не привел к обнаружению общих закономерностей, поскольку большое число различающихся связей не позволило отличить общее от частного.

Поэтому в основу изучения состояния системы был положен интегральный критерий - уровень общей связанности параметров, определяемый как сумма сочетаний показателей изученного комплекса, между которыми имеются достоверные связи (независимо от их направлений) [21, 22]. **У здоровых индивидов во всех изученных группах общая связанность параметров оказалась, как правило, в 1,5-4,5 раза ниже, чем у больных того же возраста и пола.** Казалось бы, выявленный факт может служить универсальной характеристикой в определении нормы. Однако более подробный анализ обнаружил, что у здоровых людей связанность системы может существенно возрастать под влиянием циркадных ритмов, физической нагрузки, условий работы (рис. 3); она монотонно повышается с возрастом и у стариков в 1,5--2 раза выше, чем у людей 18-55 лет, а у последних в 2-2,5 раза выше, чем у детей 1-3 лет [23]. Отсюда можно заключить, что: 1) низкий уровень общей связанности параметров не может служить критерием нормы; 2) уровень связанности зависит от степени активации системы. Из этого следует, что для определения нормы знания иммунного статуса организма лишь в спокойном состоянии недостаточно, необходимо изучать функционирование иммунной системы в динамике - как в спокойном, так и в активном состояниях.

Все это заставило нас прийти к выводу, что следует ставить вопрос не о «нормальном состоянии», а о «нормальном функционировании» иммунной системы, для чего необходимо определить состояния человека, при которых иммунная система функционирует нормально. Это, по-видимому, период не только более или менее спокойного функционирования иммунной системы, определяемого биологическими ритмами или разнообразными физиологическими нагрузками, но и ее активной работы, когда экс-

тремальные нагрузки (инфекция, травма, неблагоприятные факторы внешней среды) приведут к возникновению заболевания.

Исходя из этого, была проанализирована связанность параметров иммунной системы у людей в состояниях: клиническое здоровье - острый патологический процесс. Обнаружено, что у людей с различными острыми заболеваниями (острая пневмония, одонтогенные флегмоны, острый стенозирующий ларинготрахеит /ОСЛТ/) связанность параметров по сравнению с клинически длительно здоровыми людьми была в 1,5-4 раза выше, снижаясь после выздоровления практически до нормы [21], что в общем напоминает ответ системы на действие более слабых нагрузок, не ведущих к заболеванию (рис.16).

В отличие от этого, у лиц с хроническими и рецидивирующими заболеваниями (хронический бронхит, пневмония, тонзиллит, рецидивирующий ОСЛТ и др.) в фазе клинического здоровья (ремиссии) отмечалась значительно более высокая связанность, чем у здоровых индивидов, а обострение или рецидив заболевания приводили к более или менее резкому понижению связанности [21]. Интересно, что у больного хроническим тонзиллитом вечером уровень связанности параметров был в 1,9 раза ниже, чем утром, что противоположно направлению изменения связанности соответствующих показателей у здоровых лиц (см. рис.16).

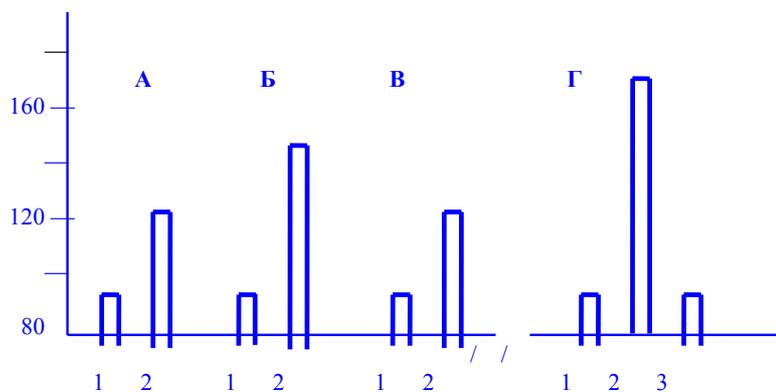


Рис. 16. Общая связанность между компонентами изученного фрагмента иммунной системы у здоровых людей.

А - мужчина 30 лет : 1 - утром, 2- вечером. Б - женщина 34 лет : 1 - утром, 2 - вечером.
В - женщина 25 лет : 1 - в спокойном состоянии, 2 - после 60 приседаний. Г - здоровые люди 18 - 55 лет : 1 - сотрудники медицинского института; 2 - шахтеры со стажем работы в подземных условиях 1 - 9 лет ; 3 - шахтеры со стажем подземной работы 10 - 20 лет.

По оси ординат - количество сочетаний изученного фрагмента иммунной системы, имеющих достоверные ($p \leq 0,05$) взаимосвязи между параметрами, % к числу достоверных взаимосвязей в первом состоянии (1-я группа).

Итак, у здоровых индивидов в период активной работы иммунной системы наблюдается резкое повышение связанности между иммунологическими параметрами, которое снижается после выздоровления, что и отличает их от лиц с дефектно функционирующей иммунной системой (рис.17). Напомним, что И. В. Давыдовский характеризовал выздоровление не только как восстановление, но и как «новое здоровье» [10]. Необходимо заметить, что при обострении заболеваний, т. е. в активной фазе работы иммунной системы по сравнению со спокойной фазой наблюдаются сдвиги и отдельных параметров (аналогичные приведенным на рис. 14,15), зачастую значительные. Однако эти сдвиги отражают лишь нормальный ответ иммунной системы на раздражение, а не «дефициты» компонентов, как было принято считать в последние годы.

Таким образом, мы предлагаем расширить понятие «нормы иммунной системы», введя в ее характеристику динамику функционирования и рассматривая как

норму работу иммунной системы не только в спокойном состоянии, но и в состоянии активности разной степени - от физической нагрузки до острого воспалительного процесса. В этом случае определение критериев нормы должно проводиться с учетом: 1) длительного клинического здоровья индивида; 2) оценки различных вариантов работы его иммунной системы в спокойном и «слабо активном» состоянии; 3) клинически эффективной борьбы организма с чужеродным, что имеет место при том или ином заболевании, как основы для оценки вариантов нормы работы иммунной системы в стадии ее активации.

По существу полного спокойствия в функционировании иммунной системы никогда не бывает - это постоянная работа с более или менее выраженной степенью активности, которой соответствует определенный уровень связанности (напряженности) параметров системы (рис. 4). При этом с возрастом нормальное функционирование системы достигается за счет большей напряженности ее параметров. Чем сложнее условия деятельности, чем ближе они к экстремальным (например, при работе в шахте), тем выше уровень связанности параметров, необходимый для нормального функционирования иммунной системы (см. рис.16), который затем, после адаптации, вновь снижается.

Однако даже при самой эффективной работе иммунной системы нередко случается так, что доза инфекта или сумма других неблагоприятных воздействий может привести к началу заболевания. Тогда иммунная система вступит в фазу наиболее активной работы, что сопровождается резким повышением связанности компонентов. В целом работу иммунной системы в любой фазе активности можно считать нормальной до тех пор, пока не произойдет срыва, после которого функционирование системы будет описываться качественно иными закономерностями (см. рис. 17).

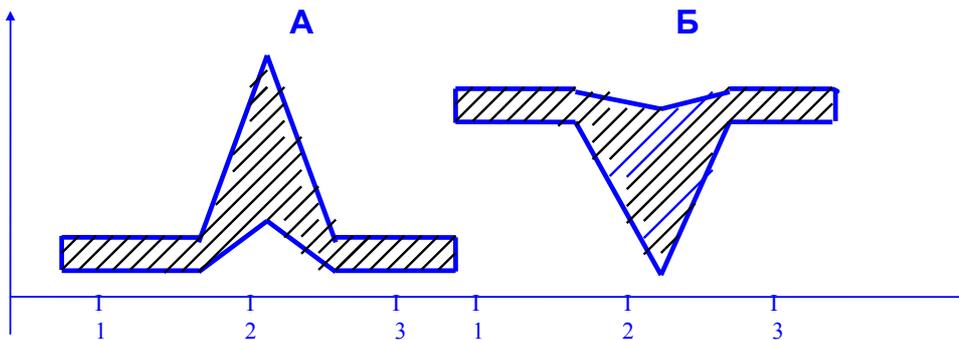


Рис. 17 Схемы нормального и дефектного функционирования иммунной системы по уровню связанности параметров.

А - нормальное функционирование : 1 - здоровье; 2 - активация (острое заболевание, травма); 3 - выздоровление ("новое здоровье").

Б - дефектное функционирование : 1,3 - клиническое здоровье (ремиссия); 2 - обострение (рецидив).

По оси ординат - направление возрастания связанности.

Новое понимание нормы, соответствующее закономерности изменения связанности (напряженности) системы, влечет за собой и принципиально новую трактовку патологии, что в свою очередь должно повлиять на тактику лечения больных. Становится ясным, что сдвиги показателей сами по себе не отражают недостаточности работы иммунной системы. Поэтому распространенное ныне применение иммунокорректирующих препаратов в острой фазе заболевания с целью «подтягивания» иммунологических показателей к значениям «спокойной нормы» в своей основе патогенетически неоправдано. Назначение иммуностимуляторов при повышенной активности работы иммунной системы, что связано с обострением заболевания, зачастую может привести к срыву работы системы, итак функционирующей в предельно напряженном режиме. В такой ситуации клиницисту необходимо направить усилия не к подстегиванию работы иммунной системы, а к снятию или уменьшению нагрузки (детоксикации организма,

элиминации микробов более мощными антибиотиками и т. д.). В этом заключается отличие описанной ситуации от тех случаев, когда имеет место дефект компонента или звена иммунной системы и необходимо проводить заместительную или стимулирующую терапию для компенсации работы дефектного звена. Итак, с новых позиций понимания нормы, становится ясным, что в основе лечения должна лежать в первую очередь не коренная перестройка процессов, идущих в организме, а лишь помощь ему в его борьбе с чужеродным.

Определение общего в индивидуальном. Итак, системный подход позволил выявить закономерность изменения связанности иммунологических параметров, отличающую норму от патологии. Вслед за этим встал вопрос: как применить найденную общую закономерность для оценки иммунного статуса у индивидов? Вопрос этот отнюдь не простой, особенно если учесть, что: а) на практике легко определять лишь числовые значения отдельных показателей, обычно имеющие слабое отношение к системной оценке связанности параметров; б) для оценки связанности необходимо провести несколько десятков определений комплекса показателей, что практически сделать очень трудно; в) для каждого индивида характерно особенное, свойственное только ему сочетание значений комплекса параметров, что резко затрудняет обнаружение у отдельных людей общего. Вместе с тем имеется по крайней мере один путь решения этого вопроса. Выведенное из связанности (напряженности) понимание нормы основано на признании нормальным функционирования иммунной системы как в более или менее спокойном состоянии, так и при активации под действием нагрузочных факторов разной силы либо экстремальных воздействий.

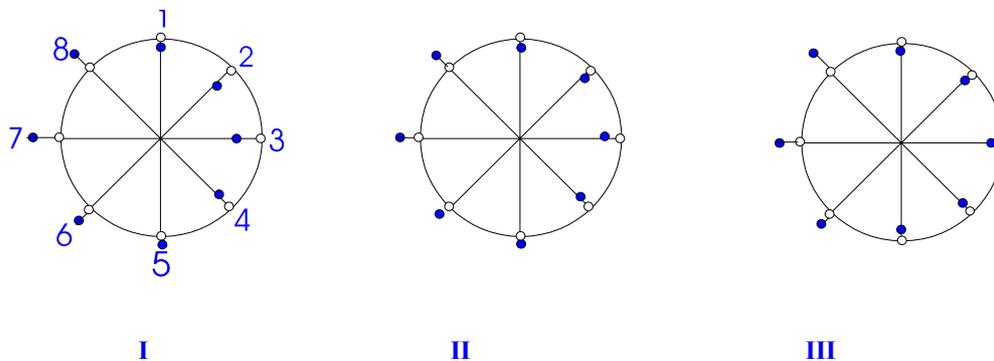


Рис. 18. Значения показателей активности лимфоцитов и нейтрофилов в нагрузочных тестах в группах людей вне обострения хронических или рецидивирующих заболеваний (темные кружки) в сравнении со здоровыми людьми того же возраста (светлые кружки).

Значения показателей у здоровых людей приняты за единицу. I - хронический бронхит; II - инфекционно-аллергическая бронхиальная астма; III - рабочие химических предприятий, часто болеющие ОРЗ.

1,5 - соответственно Е - РОЛ и Е - РОН, %; 2,6 - соответственно Е - РОЛ и Е - РОН после инкубации клеток при 37°C в течение 0,5 ч, %; 3,7 - соответственно Е - РОЛ и Е - РОН после инкубации клеток при 37°C в течение 1 ч, %; 4,8 - соответственно Е - РОЛ и Е - РОН после инкубации клеток при 37°C с раствором теофиллина в течение 1 ч, %.

Иначе говоря, состояние иммунной системы, в частности, норму ее функционирования, характеризует прежде всего адекватная реакция системы на нагрузочные воздействия. Из этого следует, что наиболее реальным критерием нормального функционирования системы может служить определение изменения ее показателей под влиянием нагрузочных воздействий. К подобным воздействиям относятся нагрузочные тесты розеткообразования с лейкоцитами крови [23]. На рис. 18 показаны значения Е-РОЛ и Е-РОН в серии нагрузочных тестов у больных хроническим бронхитом и инфекционно-аллергической бронхиальной астмой в ремиссии, а также у рабочих химического пред-

приятия, часто (более 3 раз в году) болеющих ОРЗ, вне обострения, в сравнении со здоровыми донорами того же возраста. Из рисунка видно, что инкубация лейкоцитов больных при 37°C с теofilлином или без него по сравнению с подобной нагрузкой на лейкоциты здоровых приводила к небольшому снижению уровней Е-РОЛ и повышению значений Е-РОН, а в целом - к существенному снижению соотношения Е-РОЛ/Е-РОН. Такое действие нагрузки было во всех трех группах однонаправленным, различалось только количественно. Аналогичное снижение соотношения Е-РОЛ/Е-РОН в нагрузочных тестах было выявлено ранее у детей с рецидивирующим ОСЛТ вне обострения и у взрослых с хронической пневмонией и хроническим средним отитом в ремиссии [23], а также у шахтеров, часто болеющих ОРЗ, вне обострения [33]. Следовательно, интегральный показатель - соотношение Е-РОЛ/Е-РОН в нагрузочных тестах - может служить системным критерием нормального функционирования иммунной системы у клинически здоровых людей. В активном состоянии иммунной системы данное соотношение снижено как при остром процессе, так и при обострении хронического [23], а потому не может служить критерием нормального функционирования иммунной системы. По-видимому, для оценки нормальной работы иммунной системы в активном состоянии следует искать другие критерии и приведенные результаты дают основание полагать, что в основе таких критериев также будут лежать нагрузочные тесты.

Все изложенное выше позволяет предложить следующие основные принципы определения нормального функционирования иммунной системы.

1. Определение комплекса иммунологических показателей в динамике функционирования организма, включающей работу иммунной системы в разных фазах ее активации. По сути, это создание «иммунологического паспорта» индивида, подобного «гормональному паспорту», идея создания которого принадлежит В. М. Дильману [8]. Однако иммунологический паспорт должен основываться не на «оптимальной норме» [8], а на возрастной динамической норме, т.е. данных, полученных у обследуемого в определенном возрасте, обогащенных сведениями, собранными при возникновении у индивида острого заболевания. Составление подобного паспорта станет реальным только после повсеместного внедрения в медицинскую практику компьютерной техники и индивидуального «паспорта здоровья» человека, длительно курируемого семейным врачом.

2. В комплекс оцениваемых иммунологических показателей обязательно должна входить объективная системная характеристика - нагрузочные тесты и интегральные показатели, полученные на их основе. Реализация этого принципа не встречает никаких препятствий, поскольку ряд подобных тестов разработан и готов к внедрению [23], а другие нагрузочные тесты можно будет внедрять по мере их доработки.

20.3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До последнего времени понятие нормы в иммунологии толковали упрощенно, ограничиваясь определением значений тех или иных показателей у клинически здоровых лиц; при этом критерием оценки служили среднegrupповые значения показателя. Однако ныне такая трактовка уже не может удовлетворять ни ученых, ни практиков, так как не обеспечивает развития теоретической и клинической иммунологии. Системный подход привел к трактовке иммунологической нормы с позиции динамики функционирования целостной системы и определению нормы как характеристики **связанности параметров** (напряженности) иммунной системы при спокойных и активных состояниях функционирования организма; критерием оценки служит **динамика колебаний связанности**.

Действительно, иммунная система никогда не пребывает в спокойном состоянии, она функционирует под влиянием не только биологических ритмов и гормональных воздействий, но и нагрузочных факторов внешней среды. Влияние этих факторов (например, доза микробов, различных вредных веществ, травма) в какой-то момент может стать столь значительным, что даже при самой эффективной работе иммунной системы возникнет острое заболевание; в этом случае иммунная система активизирует все

ресурсы для уничтожения чужеродного агента и устранения возникших нарушений. Подобное состояние также будет нормой работы иммунной системы, которая и существует для того, чтобы защищать организм от всего чужеродного. Следует заметить, что при остром заболевании нормальным можно считать функционирование только иммунной системы, в то время как работа других систем может находиться и вне нормы.

В сущности, абсолютной нормы не существует, норма - это понятие, всегда конкретно обусловленное определенными пространственными и временными параметрами. Это положение, а также то, что и относительно спокойное, и активное состояния иммунной системы являются признаками ее нормального статуса в разных условиях и одинаково правомерны, позволили признать рациональным только такой подход к лечению заболеваний, при котором основополагающим принципом служит не исправление или изменение течения процесса, а лишь помощь иммунной системе и организму в целом в ликвидации процесса.

Критериями нормы должны быть не столько частные оценки, такие как значения отдельных показателей, сколько системные характеристики, например, связанность компонентов. Лишь определение динамики изменения связанности параметров дало возможность четко разграничить нормальное и ненормальное функционирование иммунной системы (см. рис. 4). Адекватным выражением связанности может служить изменение интегральной характеристики показателей активности клеток периферической крови в нагрузочных тестах. Поэтому для оценки нормы при обследовании отдельных лиц или контингентов в комплекс иммунологических показателей должны быть обязательно включены нагрузочные тесты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Корольков А. Д., Петленко В. П.** **Философские проблемы теории нормы в биологии и медицине.** М.: Медицина. 1977. 392 с.
2. **Давыдовский И. В.** **Общая патология человека.** М.: Медицина, 1969. 610 с.
3. **Степанов А. Д.** **Норма, болезнь и вопросы здравоохранения.** Горький: Волга-Вятское книж. изд-во, 1975. 279 с.
4. **Аничков Н. И.** **Учебник патологической физиологии.** Л.: Медгиз, 1938. 320 с.
5. **Петленко В. П.** **Основные методологические проблемы теории медицины.** Л.: Медицина. 1982. 255 с.
6. **Петров Р. В., Лебедев К. А.** **Новое в клинической иммунологии**// Клиническая медицина, 1986. № 3. С. 5.
7. **Уильямс Р.** **Биохимическая индивидуальность. Основы генетотрофной концепции.** М.: Изд-во иностр. лит., 1960. 295 с.
8. **Дильман В. М.** **Четыре модели медицины.** Л.: Медицина, 1987. 287 с.
9. **Богомолец А. А.** **Избранные труды.** Т. 3. Киев: Изд-во АН УССР. 1958. 359 с.
10. **Давыдовский И. В.** М.: Медицина, **Проблема причинности в медицине (этиология).** 1965. 278 с.
11. **Парин В. В., Баевский Р. М.** **Важнейшие аспекты комплексных исследований процессов регуляции висцеральных систем организма человека.** // Успехи физиол. наук. 1970. №2. С.100.

12. Клиорин А. И. **Понятие нормы в развитии ребенка.** //Вестн. АМН СССР. 1968. № И.11. С. 26.
13. Шорников Б. С. **О биномиальности и оптимальности интерьерного статуса человека.** // Проблемы современной биометрии. М.: Изд-во МГУ, 1981. С. 139.
14. Лебедев К. А., Понякина И. Д и др. **Ускоренный метод постановки реакции розеткообразования.** // Лаб. дело. 1983. № 9. С. 48.
15. Лебедев К. А., Понякина И. Д., Тотолян А. А. и др. **Адаптация комплекса методов первичного иммунологического обследования для анализа капиллярной крови из пальца.** // Лаб. дело. 19187. № 7. С. 532.
16. Лебедев К. А., Мизерницкий Ю. Л., Прозоровская К. Н. **Показатели клеточного и гуморального иммунитета здоровых детей раннего возраста.** // Вопр. охраны материнства и детства. 1985. № 6. С. 29.
17. Шор Р. Р., Жуковский М. А., Лебедев К. А. **Различия взаимосвязей иммунологических параметров у здоровых девочек и мальчиков подросткового периода.** // Педиатрия. 1987. № 7. С. 110
18. Лебедев К. А., Понякина И. Д., Петрухин И. С. **Иммунная система при ремиссиях простого хронического бронхита.** //Иммунология. 1984. № 1. С. 61.
19. Лебедев К. А., Петров Р. В., Лопухин Ю. М. и др. **Качественная характеристика Т- и В-систем иммунитета у здоровых людей разных возрастных групп.** // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1977. № 2. С. 130.
20. Робустова Т. Г., Костишин И. Д., Понякина И. Д., Лебедев К. А. **Взаимосвязи показателей Т-, В- и А-систем иммунитета при актиномикозе челюстно-лицевой области.** // Стоматология. 1984. № 4. С. 23.
21. Лебедев К. А., Понякина И. Д. **Возрастные особенности баланса иммунной системы в норме и при патологии.** // Физиология человека. 1986. Т. 12. № 6.С. 922.
22. Понякина И. Д., Лебедев К. А., Аршинова С. С. **Особенности баланса иммунной системы у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой**// Патол. физиология и эксперим. терапия. 1987. № 1. С. 46.
23. Лебедев К. А., Понякина И. Д., Нестерина Л. Ф. **Функциональный подход к оценке иммунного статуса человека (применение нагрузочных тестов для диагностики иммунологической недостаточности)**// Физиология человека. 1987. Т. 13. № 5. С. 839.
24. Робустова Т. Г. Лебедев К. А., Ушаков Р. В., Понякина И. Д. **Взаимосвязи показателей Т-, В- и А-систем иммунитета у больных флегмонами челюстно-лицевой области**// Стоматология. 1985. № 1. С. 35.
25. Понякина И. Д., Беленький С. Н., Лебедев К. А. и др. **Характеристика иммунного статуса при острой пневмонии**// Вестн. АМН СССР. 1985. № 7. С. 41.
26. Лебедев К. А., Понякина И. Д. **Дискретно-динамический анализ - новый подход к оценке иммунного статуса человека**//Иммунология (Итоги науки и техники). Т. 15. М.: ВИНТИ. 1986. С. 64.
27. Бейли Н. **Статистические методы в биологии.** М.: Мир, 1964. 271 с.
28. Holdstock G., Chastenay B. F., Krawitt E. L. **Effects of testosterone, oestradiol and progesterone on immune regulation**// Clin. Exp. Immunol. 1982. V. 47. .No 2. P. 449.

29. Зарецкая Ю. М. *Клиническая иммуногенетика*. М.: Медицина, 1983. 240 с.
30. Ляпон А. О., Лебедев К. А., Машкиллейсон. А. Л. *Изучение Т-лимфоцитов периферической крови методом спонтанных и активных розеток с применением лева-мизола*//Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 1980. № 5. С. 630.
31. Першин Б. Б., Кузьмин С. Н., Суздальницкий Р. С. *Резервные возможности иммунитета*// Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1985. № 6. С. 59.
32. Козаченко Н. В., Кононова Р. Т., Лебедев К. А. *Массовое первичное иммунологическое обследование работоспособного населения г. Караганды*// Иммунология. 1988. № 2. С. 79.
33. Козаченко Н. В., Понякина И. Д., Абишева А. Б. *Выявление иммунологической недостаточности у шахтеров*// Здоровоохранение Казахстана. 1988. № 4. С. 25.
34. Киборт Р. В., Лебедев К. А., Понякина И. Д. *Взаимосвязи в иммунной системе у носителей Staphylococcus aureus*// Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1984. № 4. С. 93.
35. Шиллинг В. *Картина крови и ее клиническое значение*. М.; Л.: Госмедиздат. 1930. 250 с.
35. Касти Дж. *Большие системы. Связность, сложность и катастрофы*. М.: Мир, 1982. 216 с.

21.0. Информация об услугах и продукции, предлагаемых Центром прикладной иммунологии и фирмой
“Электронная медицинская книга”

Планы издательства “Электронная медицинская книга”

Настоящий том “Иммунология в клинической практике” открывает многотомную серию, направленную для оснащения в России широкой сети клиник и поликлиник, в первую очередь периферийных, полноценной справочной литературой по всем разделам медицины.

Эта серия будет включать литературу по 40 разделам медицины, в каждом из которых будет издано от 80 до 100 томов, включающих монографии, цветные атласы, справочники.

Организации и частные лица могут как приобрести отдельные тома, так и подписаться на приобретение всей серии с соответствующими скидками.

Издаваемые тома будут постоянно модернизироваться в соответствии с появлением новых методов диагностики, лечения заболеваний и др. При покупке

части или всей серии электронной книге прилагается паспорт, дающий возможность обмена в издательстве приобретенной версии данного тома на новую бесплатно (для дискет 1,44 Mb) или с минимальной доплатой (для компакт-дисков).

В настоящее время в издательстве подготовлены в разделе 5 "Иммунология" 2 и 3 тома, посвященные врожденным и приобретенным иммунодефицитам, а также два тома в разделе 6 "Гематология".

Тел.: (095) 973-04-14
Тел/факс: (095) 583-72-98

Адрес: 141007 Московская обл.
г.Мытищи
2-й Щелковский пр. 13/91
Лебедеву К.А.

ЦЕНТР ПРИКЛАДНОЙ ИММУНОЛОГИИ

Обучает врачей (лаборантов и клиницистов) постановке и интерпретации иммунограммы

методам дозированной иммунотерапии (курсы длительностью 1 нед и 1 мес.,

70% времени - индивидуальные и практические занятия).

Формирует службы иммунодиагностики и иммунотерапии в медицинских учреждениях (обучение, полное обеспечение оборудованием и расходуемыми материалами).

Проводит комплексное обследование, отбор и иммунотерапию контингентов больных в различных регионах России и СНГ.

Продает : оборудование для постановки иммунограммы (в том числе бакет-роторы для 96- луночных планшетов к отечественным центрифугам, осветители для микроскопов; расходуемые материалы и реактивы (краску, ТАЦ-пленку и др.)

Тел: (095) 973-04-14
Тел/факс: (095) 583-72-98