

612-017
П 759

Прикладная ИММУНОЛОГИЯ



612-017,
1759

Прикладная ИММУНОЛОГИЯ

Под редакцией
проф. А. А. Сохина, проф. Е. Ф. Чернушенко



КИЕВ «ЗДОРОВ'Я» 1984

УДК 616—097(083)

Коллектив авторов: *Г. М. Бутенко, Ю. Е. Вельтищев, М. Ш. Вербицкий, Ю. Е. Виноградова, Е. А. Зотиков, К. А. Лебедев, А. П. Лебединский, А. А. Сохин, Е. Ф. Чернушенко, М. А. Фролова*

Прикладная иммунология / Под ред. А. А. Сохина, Е. Ф. Чернушенко.— К.: Здоров'я, 1984.— 320 с.

В справочном пособии систематизирован материал по практической иммунологии, дана характеристика заболеваний, обусловленных недостаточностью иммунитета или связанных с иммунными реакциями, приведены современные методы иммунологических и аллергологических исследований, иммунодиагностики, иммунотерапии и иммунопрофилактики заболеваний. Освещено влияние экологических факторов на иммунологическую реактивность организма, изложены иммунологические аспекты старения.

Для врачей разных специальностей, а также научных работников, занимающихся вопросами иммунологии.

Ил. 11. Табл. 23. Библиогр.: с. 315—317.

Рецензенты акад. АМН СССР Р. В. ПЕТРОВ, д-р биол. наук И. В. ПОХОДЗЕИ

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АЛГ	— антилимфоцитарный глобулин
АЛС	— антилимфоцитарная сыворотка
АТГ	— антигитмоцитарный глобулин
БСА	— бычий сывороточный альбумин
ГЗТ	— гиперчувствительность замедленного типа
ДНХБ	— динитрохлорбензол
ИОК	— иммуноглобулинообразующие клетки
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
МИФ	— фактор, ингибирующий миграцию
МНС	— система антигенов (Major Histocompatibility Complex)
МФС	— мононуклеарная фагоцитирующая система
ПИН	— показатель повреждаемости нейтрофильных гранулоцитов
ПНЭ	— плотность потока энергии
ПНФ	— пурипуриноклеотидфосфоорилаза
РБТЛ	— реакция бластной трансформации лимфоцитов
РГА	— реакция гемагглютинации
РИФ	— реакция иммунофлуоресценции
РНА	— реакция нейтрализации антигена (антител)
РНГА	— реакция непрямой гемагглютинации
РНИФ	— реакция непрямой иммунофлуоресценции
РОК	— розеткообразующие клетки
РП	— реакция преципитации
РПГА	— реакция пассивной гемагглютинации
РСК	— реакция связывания комплемента
РТГА	— реакция торможения гемагглютинации
РТМЛ	— реакция торможения миграции лейкоцитов
РТММ	— реакция торможения миграции макрофагов
РТПХ	— реакция «трансплантат против хозяина»
РЭС	— ретикулоэндотелиальная система
СДГ	— сукцинатдегидрогеназа
СРП	— С-реактивный протеин
ФГА	— фитогемагглютинин
ХГЧ	— хориальный гонадотропин человека
α -ГФДГ	— α -глицерофосфатдегидрогеназа
β -ХГЧ	— β -хориальный гонадотропин человека
Ig	— иммуноглобулин

ПРЕДИСЛОВИЕ

Интенсивное развитие иммунологии в последние 20 лет способствовало проникновению ее во все разделы медицины. Без применения методов иммунологии невозможно успешное решение проблем трансплантации органов, переливания крови, выяснение механизмов развития злокачественных опухолей, хронических дегенеративных процессов, аллергических и аутоиммунных заболеваний, снижение и ликвидация инфекционных болезней и др. Поэтому врачам всех специальностей необходимы знания иммунологии, методов иммунологических исследований и применения их в клинической практике. Самостоятельное освоение врачом огромного разрозненного и противоречивого фактического материала по указанным вопросам не представляется возможным. Это определяет целесообразность издания справочного пособия по иммунологии, в котором систематизированы и в доступной форме изложены современные сведения об иммуногенезе, иммунологических реакциях и феноменах, о методах исследований, использовании их в клинической и профилактической медицине.

При составлении пособия авторы исходили из необходимости включения в него данных о неспецифической резистентности и специфической иммунологической реактивности, основных иммунологических синдромах и разделов иммунологии, представляющих наибольший интерес для практических врачей клинических (терапевтов, педиатров, хирургов, акушеров-гинекологов, гематологов, онкологов, инфекционистов) и профилактических (гигиенистов, эпидемиологов) специальностей.

Общие сведения о факторах и механизмах неспецифической резистентности и иммунитета изложены подробно в первой и второй главах. В последующих главах (иммунология репродукции, иммуногематология и клиническая иммуногенетика, иммунология трансплантации, иммунология опухолей и др.) эти вопросы либо не рассматриваются, либо характеризуются кратко с учетом специфики освещаемого иммунологического феномена или заболевания. Такой же подход в основном сохранен и при описании иммунологических методов исследования. Перечень и общая характеристика их даны в первых двух главах пособия. В связи с этим в главах, посвященных частным вопросам иммунологии, приведены лишь данные об особенностях применения методов иммунологии для диагностики конкретных состояний и заболеваний, оценки эффективности лечения и прогноза.

Авторы надеются, что пособие будет полезным врачам различных специальностей. Понимая, что книга не лишена некоторых недостатков, авторы будут благодарны читателям за все пожелания и критические замечания.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Под неспецифической резистентностью понимают способность организма противостоять действию чужеродных агентов стереотипными механизмами, выработанными в процессе многовековой эволюции. Эта форма реагирования возникла в филогенезе раньше, чем факторы специфической иммунной защиты. Она созревает первой в онтогенезе и включается раньше других при попадании во внутреннюю среду организма различных антигенных структур (микробов, клеток, трансплантатов).

Неспецифическая резистентность тесно связана с механизмами специфического иммунного ответа (см. главу 2) и является основой для выработки полноценного иммунитета. Следовательно, между механизмами неспецифической резистентности и иммунитета существуют синергические отношения. Поэтому правильнее было бы говорить о едином механизме иммунологической реактивности, включающем стереотипные и специфические клеточные (действие сенсibilизированных лимфоцитов) и гуморальные (синтез специфических иммуноглобулинов) реакции. Факторы неспецифической резистентности характеризуются большим многообразием.

Механические и физические факторы. Первые механические барьеры на пути проникновения микробов в организм — кожа и слизистые оболочки. Наряду с механической барьерной функцией, здоровая неповрежденная кожа обладает также выраженными бактерицидными свойствами. Последнее обусловлено действием нормальной микрофлоры (белые стафилококки, микрококки, дифтеронды, зеленящие стрептококки, сарцины, кислотоустойчивые бактерии и др.), кислой реакцией кожи, ее температурой и влажностью. Степень бактерицидности кожи — объективный показатель состояния общей резистентности организма и поэтому ее определение широко применяется в гигиенических, физиологических и клинических исследованиях. Оно основано на учете выросших колоний кишечной палочки, снятых с исследуемого участка кожи способом отпечатков через разные сроки после нанесения на нее микробной взвеси.

Кислая реакция кожи (рН) зависит от наличия на поверхности кожи молочной кислоты, летучих жирных кислот, аминокислот, пота и кожного сала, от метаболических процессов в эпидермисе и других факторов. Реакцию кожи можно определить потенциометрическим, капельно-колориметрическим методом и с помощью рН-индикаторной бумаги.

Резистентность слизистых оболочек желудка, кишок, глаз, носа, рта и других органов обусловлена теми же факторами, но выражена слабее. Клетки слизистых оболочек содержат

лизосим и секреторный Ig класса А (IgA), играющие важную роль в устойчивости кишечного и респираторного трактов к повреждающим агентам. Размножению патогенных возбудителей препятствует кислая реакция желудочного сока (рН ниже 3), влажность (рН 4—4,5). Проникновению микробов в ткани и органы препятствует также гиалуроновая кислота.

Микроорганизмы, которые преодолели барьер наружных покровов, задерживаются и обезвреживаются лимфатическими узлами — важными периферическими органами иммуногенеза.

Механическими факторами, обеспечивающими удаление патогенных микробов из организма, являются физиологические и патологические выделительные акты (кашель, насморк, чихание, рвота, секрция мочи, понос, потоотделение, слущивание эпителия и др.).

Большинство возбудителей инфекционных болезней человека размножаются оптимально при температуре 37 °С. Повышение температуры тела, наблюдаемое при многих заболеваниях, наряду с другими изменениями (воспаление), является важным физическим фактором саногенеза, мобилизирующим защитные реакции организма. У лиц, неспособных к выраженной температурной реакции, инфекционные болезни часто имеют вялое, затяжное течение. В связи с этим иногда в комплексе лечения ряда заболеваний включают пирогены (пирогенал). Применение жаропонижающих средств по этой причине должно быть строго обоснованным (высокая и длительная лихорадка).

Гуморальные факторы. К гуморальным факторам неспецифической резистентности относятся нормальные антитела, комплемент, лизоцим, пропердин, бета-лизины, лейкоцины, интерферон, ингибиторы вирусов и другие вещества, постоянно присутствующие в сыворотке крови, секретах слизистых оболочек и тканях организма. Эти субстанции возникли в филогенезе после формирования клеточных форм реактивности (фагоцитоз) и являются предшественниками антител.

Нормальные (естественные) антитела по отношению ко многим антигенам выявляются в низких титрах в сыворотках крови здоровых людей, которые не подвергались специальной иммунизации данными антигенами. Природа этих антител окончательно не установлена. Допускают, что они могут возникнуть либо спонтанно (в результате наследования информации об их синтезе), либо в результате скрытой иммунизации антигенами, поступающими с пищей, либо вследствие перекрестной (гетерогенной) иммунизации. В крови новорожденных нормальные антитела часто отсутствуют или определяются в очень низких титрах. В связи с этим их обнаружение в демонстративных титрах (1:4—1:32) является показателем степени иммунологической зрелости организма и нормального функционирования иммунной системы. При иммунодефицитных и других патологических состояниях организма титры этих антител резко снижаются или не выявляются.

Комплемент-термолабильная ферментная система состоит из 11 белков сыворотки крови, составляющих 9 компонентов.

Система комплемента каскадно активируется комплексами антиген—антитело в такой последовательности: C1; C4; C2 и C3; C5; C6; C7; C8; C9. Существуют 2 пути активации комплемента — классический и альтернативный. Активация комплемента по классическому пути происходит в несколько этапов:

1) присоединение компонента C1 к комплексу антиген—антитело;

2) каскадная активация компонентом C1 компонентов C4 и C2, которые, действуя в комплексе, образуют фермент конвертазу, расщепляющую C3;

3) активация основного компонента комплемента C3 ведет к фиксации его на чужеродной клетке, а также на тканевом базофиле, что сопровождается освобождением гистамина;

4) с помощью C3 образуются в комплексе компоненты C5, C6, C7, которые притягивают лейкоциты к чужеродной клетке;

5) последовательное образование C8 и C9, атака ими макромолекул и клеток.

При другом пути активации комплемента (альтернативном или пропердиновом) антигенные индукторы (полисахариды и эндотоксины грамотрицательных бактерий, зимозан и др.), а также IgG₁, IgA₁, IgA₂, IgD реагируют с пропердином. Пропердин активирует фактор D (аналог C1) и B (аналог C2), а они в свою очередь — C3. При образовании C3 усиливается фагоцитоз. Остальные этапы (C4—C9) включения компонентов комплемента такие же, как в классическом пути. Комплемент связывается с комплексами антиген—антитело и активирует их. Точка его приложения — определенные участки клеточной мембраны, что может приводить к дезинтеграции оболочки и лизису клетки или дегрануляции и высвобождению фармакологически активных веществ.

Биологические функции комплемента заключаются в усилении бактерицидных свойств сыворотки крови, фагоцитоза, внутриклеточного уничтожения чужеродных субстанций, в активации цитолиза, хемотаксиса, выделения клетками анафилотоксина и гистамина, иммунокоагуляции, иммунном прилипании.

Люди с дефицитом комплемента обладают повышенной чувствительностью к инфекциям, аутоиммунным заболеваниям, злокачественным новообразованиям.

Комплемент в сыворотке крови определяется классическими методами (по 50 % или 100 % гемолизу сенсibilизированных эритроцитов).

Лизоцим представляет собой фермент (ацетилмурамидаза). Он разрушает пептидополисахариды клеточных стенок бактерий, термостабилен (нагревание до температуры 75 °C лишь ослабляет его действие, полная инактивация достигается кипячением), чувствителен к действию кислот и оснований, УФЛ. Наибольшее количество лизоцима обнаружено в белке куриного яйца (титр 1:60 000 000), в слезах (1:40 000), носовой слизи и мокроте (1:13 500), меньше в слюне (1:300), сыворотке крови (1:270). Имеются сообщения о выделении лизоцима из экстрактов многих органов человека и животных. Наибольшую

активность лизоцим проявляет в отношении грамположительных микробов (стафилококки, стрептококки), меньшую — в отношении грамотрицательных микробов (кишечная палочка, холерный вибрион, гонококки). При определенных условиях (повышение температуры, изменения рН, добавление ферментов и других веществ) активность лизоцима может усиливаться.

Есть данные о том, что лизоцим действует совместно с антителами и комплементом, влияет на активность комплексов антиген—антитело. Содержание лизоцима в сыворотке крови человека коррелирует с бактерицидной ее активностью. Неспособность или сниженная способность лейкоцитов человека синтезировать лизоцим характеризует угнетение резистентности, наблюдаемое при ряде патологических состояний. Имеются данные о положительном терапевтическом эффекте препарата лизоцима при инфекционных заболеваниях с затяжным течением. Лизоцим в сыворотке крови обычно определяется нефелометрическим способом, а также титрованием с *M. Lysodeicticus*.

Пропердин — высокомолекулярный (молекулярная масса 230 000 дальтон) белок, обнаруживаемый в бета-, гамма-глобулиновой и других фракциях сыворотки крови. Он неоднороден по структуре, рассматривается как нормальное антитело, возникающее в результате естественной скрытой иммунизации субстанциями полисахаридной природы. Обладает способностью соединяться с полисахаридными структурами микробных клеток с образованием комплекса пропердин — полисахарид, который необратимо связывает третий компонент комплемента.

По мнению многих специалистов, определение пропердина — один из наиболее информативных тестов, характеризующих неспецифическую резистентность организма. В совокупности с другими гуморальными субстанциями и в присутствии ионов магния пропердин обеспечивает бактерицидные, гемолитические, вируснейтрализующие свойства сыворотки крови, является также медиатором иммунных реакций.

Содержание пропердина уменьшается при многих патологических состояниях, сопровождающихся ослаблением резистентности организма (острая кровопотеря, шок, тяжелые ожоги, заболевания крови, хронические инфекции). Низкое содержание пропердина выявлено также в пуповинных сыворотках новорожденных. Определение пропердина основано на его способности связываться с зимозаном. Комплекс пропердин — зимозан активирует С3 — компонент комплемента. О количестве пропердина судят по степени инактивации С3.

Бета-лизины — термостабильные (разрушаются при температуре 65—70 °С) бактерицидные факторы, проявляющие наибольшую активность в отношении анаэробов и спорообразующих аэробов. Они обнаруживаются в сыворотке крови после образования сгустка цельной крови. Возможно, бета-лизины выделяются тромбоцитами в процессе свертывания крови. Бета-лизины можно получить из сывороток крови животных, естественно резистентных к определенному микробу.

Содержание бета-лизинов снижается при затяжных инфекциях и других заболеваниях, сопровождающихся угнетением иммунореактивности. Определение бета-лизинов основано на высокой чувствительности к ним эталонных штаммов *Vac. subtilis*. Наиболее прост и доступен нефелометрический метод.

Лейкины — термостабильные фракции, выделяемые при распаде лейкоцитов (при распаде тромбоцитов образуются аналогичные вещества, названные плакинами). Они способны инактивировать стафилококки и другие грамположительные микробы.

Перечисленные выше антимикробные гуморальные факторы, присутствующие в сыворотке крови, в совокупности определяют очень важное ее свойство — бактерицидность в отношении многих микробов. Наиболее важную роль в проявлении бактерицидных свойств играет, вероятно, комплемент, поскольку инактивация его нагреванием сывороток до температуры 56 °С резко снижает их бактерицидность.

Бактерицидную активность сывороток крови определяют по количеству колоний тест-культуры, выросших на чашке Петри с агаром при посеве микробной взвеси до и после ее контакта с испытуемой сывороткой, а также нефелометрическим методом.

Интерфероны — группа относительно термостабильных неспецифических низкомолекулярных (до 100 тысяч дальтон) белков, синтезируемых лейкоцитами, обладающих противовирусной активностью. Механизм действия интерферона основывается на подавлении соединения вирусной РНК с рибосомами клетки (полисомы), что препятствует репродукции вируса в клетке. Наиболее активное противовирусное действие интерферон оказывает при введении его (или образовании) до заражения или в самом начале репродукции вируса. Интерферон, выработанный в ответ на внедрение одного вируса-индуктора, оказывает ингибирующее действие и в отношении других вирусов. Это дало основание отнести его к факторам неспецифической резистентности. Однако в настоящее время установлено, что интерферон оказывает избирательное действие. Гомологичные вирусы индуцируют более интенсивную продукцию интерферона и подавляются соответствующим интерфероном более полно и в более низких его концентрациях.

Интерферон обладает определенной видовой специфичностью. Так, очищенный интерферон куриного происхождения в 90 раз менее эффективен при введении его мышам, по сравнению с его активностью в организме кур.

В настоящее время обнаружено большое число вирусных и невирусных (бактерии, полисахариды, гамма-глобулин) индукторов интерферона. Показано участие интерферона в распознавании антигена, переносе иммунологической информации, регуляции иммунного ответа. Способность клеток организма синтезировать интерферон рассматривают как один из показателей иммунологической зрелости организма, напряженности иммунитета.

Препараты лейкоцитарного интерферона применяют для профилактики и лечения ряда вирусных инфекций и системных

заболеваний, в основе которых лежит поражение иммунной системы (коллагенозы, системная красная волчанка и др.).

Определение способности клеток вырабатывать интерферон предусматривает заражение лейкоцитарной взвеси в культуральной среде 199 стандартным вирусом-интерфероногеном (вирус болезни Ньюкасла, везикулярного стоматита, Сендай), выдерживание смеси в термостате при температуре 37 °С в течение 24 ч и выявление ингибирующей активности культуральной жидкости в отношении тест-вируса.

Для определения сывороточного интерферона последовательные разведения испытуемой сыворотки крови вносят в пробирки с первичной культурой эмбриональной кожи-мышечной ткани человека. После 18—20 ч инкубации в термостате в каждую пробирку добавляют тест-вирус с дозированным количеством тканевых цитопатогенных доз. После инкубации в термостате при температуре 37 °С в течение 48 ч тканевые культуры просматривают под микроскопом. Наибольшее разведение сыворотки, обеспечивающее нейтрализацию цитопатогенного действия тест-вируса в тканевых культурах, принимается за титр интерферона.

Ингибиторы вирусной активности являются первым гуморальным барьером, препятствующим контакту вируса с восприимчивыми клетками. В первую очередь эту роль выполняют термолabileные ингибиторы, способные инактивировать инфекционные, гемагглютинирующие, токсические свойства ингибиторочувствительных штаммов вирусов. Термостабильные ингибиторы блокируют соединение вируса с рецепторами клеток хозяина, не влияя на другие свойства его. Люди, у которых в сыворотке крови содержатся ингибиторы, отличаются более высокой устойчивостью к вирусным инфекциям. Приживляемость вакцинных штаммов вирусов у них происходит слабее. Определение термолabileных ингибиторов в сыворотке крови основано на нейтрализации ими эталонного вируса (вирус болезни Ньюкасла).

Древними формами неспецифических защитных реакций организма, преимущественно клеточного характера, являются воспаление и фагоцитоз.

Воспаление. Воспаление способствует локализации попавшей в организм вредности, мобилизации сосудистых и клеточных механизмов, направленных на связывание, разрушение и выведение чужеродных агентов. Вместе с тем воспаление представляет собой противоречивое явление, в котором при определенных условиях могут преобладать процессы альтерации тканей, сосудистые и клеточные нарушения, способствующие генерализации патологического очага. Условно процесс воспаления можно разделить на две фазы: сосудистую и клеточную.

В первую фазу преобладает сосудистая реакция, которая характеризуется быстрой кратковременной вазоконстрикцией, сменяющейся расширением капилляров и венул под влиянием высвобождающихся фармакологически активных веществ. Эти изменения ведут к развитию гиперемии, сосудистого стаза, ги-

поксини и ацидоза. Через несколько часов данная стадия сменяется коротким (несколько минут) периодом транссудации, во время которого плазма выходит из сосудов в окружающие ткани. Транссудация обусловлена непосредственным действием медиаторов на проницаемость эндотелия сосудов и состояние сосудистой стенки (сужение вен и расширение артериол).

Транссудация может привести к полному стазу, сопровождающемуся образованием местных микротромбов, склеиванию форменных элементов, повышению вязкости крови. Стаз длится от нескольких часов до нескольких дней и обычно сменяется восстановлением кровообращения.

Во вторую фазу воспаления преобладает клеточная реакция. На первом этапе она характеризуется нарастающим скоплением и прилипанием нейтрофильных гранулоцитов к эндотелию сосудов (краевое состояние) с последующим выходом этих клеток при помощи амебовидных движений через сосудистую стенку в окружающую ткань (диапедез). Нейтрофильные гранулоциты фагоцитируют и переваривают микробы и другие чужеродные агенты. Вероятно, аналогичную роль в воспалительном очаге (особенно при аллергических воспалениях) играют эозинофильные гранулоциты.

Погибшие клетки-фагоциты образуют дегенеративный защитный вал клеток и выделяют в очаг растворимые биологически активные вещества (серотонин, гистамин, лейкотоксины, пекрины, ферменты, жирные кислоты, нуклеотиды, пептиды), которые стимулируют активность фагоцитоза и изменяют рН тканевой среды в неблагоприятную для микроорганизмов сторону.

На втором этапе клеточной фазы воспаления преобладает диапедез моноцитов, превращающихся в макрофаги. Последние осуществляют более интенсивное фагоцитирование различных антигенных субстанций, обломков тканей, погибших лейкоцитов.

В очагах хронического воспаления усиливается миграция лимфоцитов и обнаруживаются плазмоциты.

Известно несколько лабораторных тестов, с помощью которых можно обнаружить в организме скрытые очаги воспаления (определение С-реактивного протеина — СРП, количества эозинофильных гранулоцитов, скорости оседания эритроцитов, соотношения белковых фракций сыворотки крови, активности ферментов лейкоцитов — фосфатаз и др.).

Фагоцитоз — филогенетически наиболее древняя форма неспецифической защитной реакции организма, которую открыл И. И. Мечников. Он установил связь внутриклеточного пищеварения простейших с возникновением специализированной системы иммунологической защиты у высших животных и человека, первичность клеточных и вторичность гуморальных форм защиты, а также связь между последними.

Ведущую роль в фагоцитозе играют нейтрофильные гранулоциты и макрофаги. Ферменты фагоцитов первично распознают чужеродный агент по особенностям его физической природы или химической структуры.

Первая стадия фагоцитоза — фиксация чужеродных частиц

на поверхностных мембранах фагоцитирующих клеток. Этому способствует наличие на поверхности клеток рецепторов и цитофильных антител. Вторая стадия — погружение антигенных частиц в цитоплазму с образованием фагоцитирующей вакуоли. В результате слияния вакуоли с лизосомами образуются фаголизосомы. Этот процесс сопровождается дегрануляцией цитоплазмы фагоцита. Третья стадия — переваривание (лизис) захваченных частиц (клеток) ферментами лизосом (протеазой, пептидазой, нуклеазой, фосфатазой, липазой, карбоксилазой и др.) и продуктами метаболизма (молочной кислотой, перекисью водорода).

Однако фагоцитоз не всегда заканчивается уничтожением и лизисом чужеродных субстанций. Некоторые возбудители способны размножаться в фагоцитах, вызывая их гибель. Этим иногда объясняют персистенцию патогенных микробов в организме, генерализацию патологического процесса, развитие тяжелых и хронических форм заболеваний.

В воспалительном очаге нейтрофильные гранулоциты первыми включаются в борьбу с микроорганизмами. Их роль не ограничивается фагоцитозом. Они секретируют протеолитические ферменты типа коллагеназы, эластазы, катепсинов D и E, участвующих в резорбции рубцов, иммунных комплексов на базальных мембранах капилляров.

Активность нейтрофильных гранулоцитов можно установить несколькими методами, изучая следующее: а) способность к адгезии — определение количества клеток, фиксирующихся на стеклянной пластинке при температуре 37 °С; б) миграцию — выход нейтрофильных гранулоцитов из капилляров в окружающую ткань (метод «кожного окна»); в) хемотаксис — способность клеток перемещаться в направлении химического градиента; г) фагоцитарную активность — способность захватывать и уничтожать бактерии. Этот тест наиболее полно характеризует функциональные способности нейтрофильных гранулоцитов и поэтому широко применяется для оценки уровня клеточной неспецифической резистентности.

При постановке фагоцитарной реакции учитывают три показателя: 1) активность фагоцитоза (фагоцитарный показатель, процент фагоцитоза) — процент фагоцитирующих клеток; 2) интенсивность фагоцитоза (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число) — среднее число микробов, поглощенных одним нейтрофильным гранулоцитом; 3) завершенность фагоцитоза (индекс переваривания) — отношение числа погибших микробных клеток к живым в мазке или снижение интенсивности роста микробов после контакта их с кровью. Фагоцитарная активность тканевых макрофагов — существенный фактор неспецифической резистентности. Особая роль отводится альвеолярным макрофагам. Способность их к фагоцитозу также можно определить. Для этого макрофаги выделяют из бронхоальвеолярного смыва прилипанием их на предметном стекле. В качестве объекта фагоцитоза применяют индифферентные частицы латекса. Подсчитывают также процент фагоцитоза и фагоцитарное число.

Макрофаги других органов и тканей человека исследовать трудно, можно получить их лишь в эксперименте (перитонеальные макрофаги, макрофаги печени и др.).

Нормальная микрофлора человека. Большую часть нормальной микрофлоры здоровых людей составляют бифидобактерии, бактерии, определенные серотипы кишечных палочек, протей, псевдомонас, стафилококки, стрептококки, энтерококки, дифтеронды и др. Преобладание тех или иных микроорганизмов зависит от возраста, состояния здоровья, особенностей среды обитания и других факторов. Имеются определенные различия в составе микрофлоры различных областей тела человека. У здорового человека отмечается известное постоянство эндогенной микрофлоры, а поэтому изменение ее состава и численности может свидетельствовать о каких-либо нарушениях в организме.

Установлено, что нормальная микрофлора участвует в процессах пищеварения, обмене веществ, синтезе витаминов. У безмикробных животных обнаружены недоразвитие лимфатической системы, функциональная неполноценность макрофагов, сниженное содержание секреторного IgA, сывороточных иммуноглобулинов, лизоцима.

У больных, получивших интенсивный курс лечения антибиотиками, может развиваться дисбактериоз, сопровождающийся угнетением иммунитета и активацией патогенной микрофлоры. После лечения иммунодепрессантами, кортикостероидами состав микрофлоры изменяется в неблагоприятную сторону. При отрицательных воздействиях среды на организм человека угнетается неспецифическая резистентность, вследствие чего увеличивается численность микробов на коже, слизистых оболочках и появляются среди них патогенные виды, вызывающие различные поражения.

Клиническая оценка показателей неспецифической резистентности нередко затруднительна. Это обусловлено большой вариабельностью отдельных показателей резистентности, в ряде случаев отсутствием корреляции их между собой, а также разлообразным и неоднозначным влиянием многочисленных эндогенных и экзогенных факторов на состояние общей резистентности и активность конкретных ее показателей.

У новорожденных многие показатели неспецифической резистентности (комплемент, пропердин, фагоцитоз, бактерицидная активность сыворотки крови) снижены. В первые дни после рождения их содержание резко возрастает, достигая уровня взрослых к моменту становления иммунологической зрелости. Факторы резистентности детей раннего возраста (особенно недоношенных и детей с отягощенным анамнезом) отличаются выраженной лабильностью и более легкой истощаемостью, по сравнению со взрослыми. В табл. 1 приведены обобщенные показатели неспецифической резистентности у взрослых и детей.

Многие заболевания у детей и взрослых развиваются на фоне угнетения неспецифической резистентности. В острый период инфекционных заболеваний с коротким инкубационным

Таблица 1. Показатели неспецифической резистентности здоровых людей

Исследуемый фактор	Единица измерения	Величина	
		взрослые (18—60 лет)	дети (1—14 лет)
Нормальные агглютинины Комплемент Лизоцим	Титр	1 : 4—1 : 32	0—1 : 4
	Ед/мл	50,0—60,0	40,0—60,0
	Титр	1 : 40— 1 : 160	1 : 40—1 : 80
Пропердин Бета-лизины	Изменения процента светопропускания	35—45	
	Ед/мл	1,8±0,1	2,5—3,25
	Ед/мл	4—8	2—8
	Изменение оптической плотности испытуемой жидкости (в %)	35—45	20—30
СРП	Мг/л	отсутствует	отсутствует
Индекс бактерицидности кожи	%	90—100	60—80
Индекс бактерицидности сыворотки крови	%	90—100	60—80
pH кожи	Ед	5,28—5,4	
Синтез лейкоцитарного интерферона	Титр	1 : 20	1 : 2—1 : 8
Фагоцитарная активность лейкоцитов:			
фагоцитарный индекс (интенсивность фагоцитоза)	Количество микробов в 1 клетке	4—15	2—8
фагоцитарный показатель (активность фагоцитоза)	Процент фагоцитирующих клеток	50—90	40—60
завершенность фагоцитоза	Процент переваренных клеток	>50	<50

периодом неспецифические факторы активизируются, что отражает их участие в мобилизации защитных сил организма, в последующем их показатели снижаются и нормализуются после выздоровления. При заболеваниях с длительной инкубацией, затяжных и хронических инфекциях, а также при тяжелом, особенно осложненном течении острых инфекций наблюдается более раннее, значительное и продолжительное угнетение неспецифической резистентности. Так, у больных тяжелыми затяжными формами вирусного гепатита бактерицидность крови, фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов остаются сниженными не только в разгаре заболевания, но и в период реконвалесценции при угасании клинических признаков заболевания и нормализации биохимических показателей.

При затяжных пневмониях выраженные воспалительные изменения в легочной ткани, особенно в период обострения, сопровождаются повышением активности протеридина, комплемента, содержания СРП, фагоцитоза. Переход заболевания в хроническую форму, развитие пневмосклероза происходят на фоне сниженных показателей резистентности. Поэтому определение названных показателей в динамике следует применять для оценки эффективности лечения и прогноза.

Некоторые лекарственные препараты, широко используемые для лечения многих заболеваний (антибиотики, кортикостероиды, иммунодепрессанты), могут изменять неспецифическую резистентность, в связи с чем эти средства необходимо назначать строго по показаниям, под контролем состояния реактивности больных.

Выраженное угнетение неспецифической резистентности отмечается при аллергических заболеваниях, особенно во время их обострения (бронхиальная астма, астматический бронхит), при дефиците питания, в период адаптации организма к новым климатическим условиям, в неблагоприятных условиях внешней среды (радиация, химические агенты и другие факторы).

В связи с вышесказанным, правильная оценка результатов исследования неспецифической резистентности может быть дана при соблюдении ряда условий:

1. Стандартизации методов исследования и тщательного выполнения всех этапов, включая подготовку посуды, реактивов, хранение и обработку проб, проведение анализа, учет результатов.

2. Проведении исследований в динамике, позволяющей увидеть изменения резистентности под влиянием проводимого лечения или других воздействий.

3. Использовании по возможности большого числа показателей (гуморальных, клеточных), позволяющих дать комплексную оценку состояния резистентности.

4. Учете возможности синергического и антагонистического влияния различных факторов (возраст, питание, сопутствующие заболевания, иммунизация, пребывание в экстремальных условиях внешней среды и др.) на показатели общей резистентности.

Глава 2

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ

Иммунологическая реактивность высших организмов заключается в их способности распознавать, обезвреживать и элиминировать генетически чужеродные вещества (микробы, гетерогенные клетки, растворимые тканевые антигены, изменившиеся в антигенном отношении клетки собственного организма). Эта

способность обеспечивает структурную и функциональную целостность организма, охраняющую его генетическую индивидуальность в онтогенезе.

Иммунная система представляет собой совокупность лимфоидных органов и тканей, объединенных морфологически и функционально. Она имеет сложное строение с многообразными уровнями регуляции (молекулярным, клеточным, органным, системным, организменным, популяционным).

Органы иммунной системы подразделяются на центральные и периферические. К центральным органам относится вилочковая железа и бурса (сумка Фабрициуса) у птиц. У человека аналогом бурсы считают костный мозг, некоторые исследователи — лимфоидный аппарат кишок. В центральных органах осуществляется обучение и созревание лимфоцитов, которые после приобретения иммунной компетенции поступают в циркуляцию (кровь, лимфа) и заселяют периферические лимфоидные органы (селезенку, лимфатические узлы, лимфатическую ткань кишок, миндалин и других органов).

Вилочковая железа расположена позади грудины, в верхней части средостения. Она состоит из двух долей, окруженных капсулой. Из капсулы внутрь отходят перегородки, разделяющие доли на дольки. Под капсулой расположено корковое вещество, содержащее большое количество малых лимфоцитов с высокой митотической активностью. В мозговом веществе расположены ретикулярные клетки и тельца вилочковой железы, лимфоцитов здесь мало. В вилочковой железе отсутствуют организованные зародышевые центры и афферентные лимфатические сосуды. Большая часть лимфоцитов вилочковой железы (около 90 %) разрушается в этом же органе, остальные поступают в циркуляцию, участвуя в клеточно-опосредованном иммунитете. Созревание тимоцитов в вилочковой железе и приобретение ими иммунной компетенции происходит под влиянием гормонов вилочковой железы.

Вилочковая железа закладывается на 6-й неделе развития человека. Лимфоциты появляются в ней на 2—3-м месяце внутриутробной жизни. К моменту рождения ребенка железа представляется зрелым органом. В дальнейшем масса ее увеличивается, достигая максимума к периоду иммунологической зрелости.

Тимэктомия у новорожденных животных приводит к гипоплазии лимфоидных органов, нарушению иммунологических функций, у мышей вызывает вагинг-синдром (задержку роста, понос, исхудание, резкое снижение числа малых лимфоцитов в тканях и крови, смерть в течение 1—3 нед). Подобное этому состояние наблюдается у детей с врожденной аплазией вилочковой железы (синдром Ди Джорджа, Незелофа и др.).

Костный мозг — источник самоподдерживающейся недифференцированной популяции мультипотентных стволовых клеток (stem cells) лимфо- и миелопоэза, из которых развиваются Т-, В-лимфоциты, моноциты, макрофаги тканей, гранулоциты, эритроциты и тромбоциты.

Закладка костного мозга у человека происходит на 12—13-й неделе внутриутробного развития. К 20 неделям в этом органе возрастает количество стволовых клеток, а к концу эмбрионального периода костный мозг становится, вероятно, единственным источником этих клеток, производные которых постепенно заселяют периферические лимфоидные органы. В последние годы получены данные о том, что костный мозг участвует в регуляции силы и направленности дифференцировки клеток иммунопоэза, а также является местом синтеза Ig.

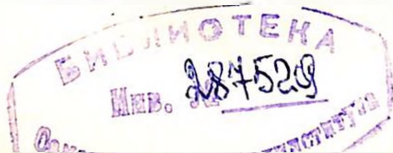
Лимфатические узлы выполняют следующие функции: гемопоэтическую (служат местом образования лимфоцитов), иммунопоэтическую (образование плазмочитов и синтез антител), барьерно-фильтрационную (задержка чужеродных, особенно корпускулярных структур, опухолевых клеток), обменную (участие в обмене белков, жиров, витаминов; разрушение эритроцитов и участие в обмене гемоглобина), стимулирующую размножение клеток различных тканей организма.

В лимфатических узлах, по-видимому, синтезируется значительное количество антител. Они, как и вилочковая железа, имеют капсулу, перекладчины, корковое и мозговое вещество. В корковом веществе расположены фолликулы, содержащие лимфоциты, макрофаги, плазмочиты, ретикулярные клетки, а также клетки в состоянии митоза (дифференцирующиеся). Последние составляют герминативный центр (центр размножения) фолликула. В мозговом веществе количество лимфоидных фолликулов меньше, они разделены мякотными тяжами и широкими медуллярными синусами. Мозговое вещество заканчивается в ножке лимфатического узла, куда проникают кровеносные сосуды и откуда выходят эфферентные лимфатические сосуды. Афферентные лимфатические сосуды входят в узел на уровне коркового вещества и заканчиваются в корковых синусах. Последние связаны с мозговыми синусами, а через них — с эфферентными лимфатическими сосудами.

Через несколько дней после введения антигена начинают усиленно развиваться герминативные центры лимфатических узлов, в них появляется много крупных пиропинофильных клеток — иммунобластов.

Зачатки лимфатических узлов у человека образуются на 3—4-м месяце эмбрионального развития, первичные фолликулы — к концу антенатального периода, а зародышевые центры в них — в первые месяцы после рождения. Лимфатические узлы неинфицированных новорожденных и грудных детей отличаются слабой барьерно-фиксирующей способностью, отсутствием плазмочитов, опсонинов, клеточных антител, синтеза Ig. Созревание лимфатических узлов после рождения зависит от характера и интенсивности антигенной стимуляции.

Селезенка — непарный лимфоидный орган большого размера. Она имеет структуру, принципиально сходную со структурой вилочковой железы и лимфатических узлов. От капсулы селезенки внутрь идут перегородки, пронизанные венами. Вены открываются в синусы, с которыми связано большое число



артериол. Последние образуют сеть, окруженную лимфоцитами — лимфатический узелок селезенки. В процессе антигенного стимулирования в фолликулах развиваются герминативные центры, содержащие Т- и В-лимфоциты, лимфобласты. После серии митозов эти клетки проникают через синусы в общее кровообращение. Лимфатический узелок селезенки составляет белую пульпу селезенки, которая окружена красной пульпой (сеть синусов, усеянных лимфоцитами и фибробластами).

Селезенка закладывается на 5-й неделе эмбрионального развития человека, но достигает зрелости лишь через несколько лет после рождения. В селезенке возможен синтез антител к микробным и тканевым антигенам, поэтому она играет важную роль в резистентности организма к инфекционным антигенам и поддержании гомеостаза.

Лимфоидные образования кишок (групповые лимфатические фолликулы, лимфатическая ткань червеобразного отростка и др.) закладываются на 9—15-й неделе, заселяются лимфоцитами на 14—20-й неделе и приобретают законченную структуру после 20-й недели эмбрионального развития. Они рано подвергаются антигенной стимуляции, ускоряющей морфологическую дифференцировку и иммунную компетенцию. Лимфоидная ткань кишок способна синтезировать антитела (особенно секреторные IgA), обеспечивать местный иммунитет слизистых оболочек, участвовать в формировании толерантности к пищевым продуктам, в дифференцировке лимфоцитов.

Миндалины глоточного кольца — локализованное скопление лимфоидной ткани в собственном слое слизистой оболочки. Основу их составляет ретикулярная ткань. Лимфоидная ткань представлена первичными и вторичными фолликулами. В миндалинах обнаружены Т- и В-лимфоциты, плазмочиты, способные к синтезу Ig, особенно у детей первых лет жизни. Тонзиллэктомия, произведенная в раннем возрасте, снижает способность организма к продукции IgG и А. Зачатки миндалин обнаруживаются у 22-дневных плодов. К моменту рождения ребенка миндалины уже сформированы, но продолжают развиваться до наступления половой зрелости. В более позднем возрасте они постепенно подвергаются атрофическим и дегенеративным изменениям, однако функция миндалин сохраняется в течение всей жизни человека.

Перечисленные лимфоидные органы, ткани и клетки в целом организме имеют структурно-функциональную взаимосвязь, которая обеспечивается, кроме непрерывно мигрирующих лимфоцитов, гуморальными факторами (медиаторами, гормонами) и нервной системой. Регулирующая роль нервной системы в иммунном ответе опосредована через медиаторы и гормоны, влияющие на трофику лимфоцитов и тканей, синтез специфических белков (антител) и скорость их поступления в циркуляцию. Важную роль в регулировании иммунного ответа играет генетическая конституция организма. Генетические факторы участвуют в распознавании, обработке антигена, синтезе антител и других реакциях иммунитета.

Таблица 2. Характеристика Т- и В-лимфоцитов

Признак	В-клетки	Т-клетки
Происхождение	Мултипотентная стволовая клетка костного мозга	Мултипотентная стволовая клетка костного мозга
Созревание	(Костный мозг?)	Вилочковая железа
Рецепторы	Иммуноглобулиновые	Природа не установлена
Структура	Наличие полирибосом и эндоплазматического ретикулума. Поверхность шероховатая (ворсинчатая)	Наличие полирибосом, лизосом, отсутствие эндоплазматического ретикулума
Размер, мкм	5,8	4,5
Локализация	Зародышевые центры лимфатических узлов, красная пульпа селезенки, групповые лимфатические фолликулы, костный мозг, кровь, лимфа	Паракортикальные зоны лимфатических узлов и фолликулов селезенки, вилочковая железа, групповые лимфатические фолликулы, кровь лимфа
Рециркуляция	Медленная	Быстрая
Продолжительность жизни	Короткоживущие — недели, долгоживущие — месяцы	T ₁ — короткоживущие (эффекторы) — месяцы, T ₂ — долгоживущие (антигенреактивные) — месяцы и годы
Субпопуляции	V ₁ , V ₂ , V ₃ , В-супрессоры; В-клетки памяти	T-хелперы, Т-супрессоры, Т-киллеры, Т-дифференцирующие, Т-клетки памяти
Конечная стадия	Плазмоциты — продуценты антител (Ig)	Эффекторы клеточного иммунитета

Клетки иммунной системы. По современным представлениям в иммунном ответе участвуют три типа клеток: Т-лимфоциты, В-лимфоциты (табл. 2) и макрофаги.

Т-лимфоциты являются эффекторами клеточно-опосредованного иммунитета и вспомогательными клетками, необходимыми для запуска гуморального иммунного ответа. Зрелый Т-лимфоцит представляет собой круглую клетку размером 4,5 мкм. Т-лимфоциты локализуются преимущественно в вилочковой железе, лимфе грудного протока, крови и лимфатических узлах, где составляют соответственно 100, 85, 70 и 65 % всех лимфоцитов. На поверхности Т-лимфоцитов имеются рецепторы для связи с несущей частью молекулы антигена. Природа этих рецепторов не установлена. Допускается, что ими могут быть димеры тяжелых цепей Ig, продукты гена иммунного ответа (Ig-гена) или комплексные структуры, содержащие фрагменты Ig. Т-лимфоциты человека имеют также рецепторы, с помощью которых они фиксируют на своей поверхности эритроциты барана, образуя с ними розетки. Тест розеткообразования — основной для дифференцировки Т- и В-лимфоцитов. Морфологически в обычном световом и электронном микроскопах Т- и

В-лимфоциты не отличимы. При использовании сканирующей электронной микроскопии поверхность Т-лимфоцитов обычно представляется гладкой или волнистой, В-лимфоцитов — шероховатой, ворсинчатой.

В ответ на антигенный стимул Т-лимфоциты трансформируются в иммунобласты — крупные делящиеся клетки с пиронипофильной цитоплазмой, содержащей многочисленные рибосомы и полирибосомы. Уже через 5 ч после первичного введения антигена отмечается значительное повышение синтеза ДНК в стимулированных лимфоцитах, сопровождающееся соответствующим увеличением синтеза РНК и протенинов. Иммунобласты Т-клеток синтезируют и экскретируют в окружающую среду растворимые факторы (лимфокины), являющиеся медиаторами иммунитета. Одни из них действуют на макрофаги (факторы, тормозящие миграцию макрофагов; фактор активирующий макрофаги), другие — на лимфоциты (фактор переноса, митогенный фактор), третьи — на полинуклеарные нейтрофильные гранулоциты (фактор, тормозящий миграцию лейкоцитов, хемотаксический фактор). Медиаторы могут оказывать также цитотоксическое и интерференоподобное действие.

Конечная стадия дифференцировки Т-иммунобласта — эффекторная клетка-киллер (to kill — убивать), обладающая специфической цитотоксической активностью в отношении клеток-мишеней без участия антител и комплемента. Клетка-киллер оказывает действие в результате прямого контакта с антигенными детерминантами клетки-мишени. Т-лимфоциты-киллеры разрушают также опухолевые клетки, клетки генетически чужеродных трансплантатов, мутированные клетки собственного организма, выполняя функцию иммунологического надзора. Кроме клеток-киллеров в популяции Т-лимфоцитов выделяют и другие субпопуляции, участвующие в регулировании иммунного ответа.

Т-хелперы (to help — помогать), взаимодействуя с В-лимфоцитами, стимулируют их трансформацию в клетки, синтезирующие антитела (плазмоциты).

Т-супрессоры (suppression — подавление) блокируют Т-хелперы, тормозят пролиферацию иммунокомпетентных В-клеток, способствуют развитию толерантности. Действие Т-лимфоцитов-супрессоров позволяет ограничить силу иммунного ответа биологической потребностью, достаточной для восстановления гомеостаза, предотвратить избыточную продукцию Ig. Гиперфункция Т-супрессоров сопровождается угнетением иммунного ответа, вплоть до полного его подавления. Недостаточность Т-супрессоров ведет к развитию патологических аутоиммунных и других вредных для организма реакций.

Т-усилители (amplifier — усилитель) выполняют функцию помощников в иммунном ответе клеточного типа.

Т-дифференцирующие клетки (difference — различие) изменяют дифференцировку стволовых клеток гемопоэза в миелоидном или лимфоидном направлениях.

Т-клетки иммунологической памяти (immune memory) — стимулированные антигеном Т-лимфоциты, способные сохранять и

передавать другим клеткам информацию об этом антигене. При повторном попадании в организм антигена клетки памяти обеспечивают его иммунное распознавание и ответ по вторичному типу.

В середине 70-х годов описаны так называемые естественные спонтанные киллеры. Эти клетки имеют морфологические признаки лимфоцитов, но у них отсутствуют рецепторы Т-клеток. Они оказывают цитотоксическое действие на аллогенные и ксеногенные опухолевые клетки без предварительной сенсибилизации. У животных с высоким содержанием естественных киллеров реже развиваются спонтанные и индуцированные опухоли. Применение иммунодепрессантов снижает количество естественных киллеров и увеличивает частоту возникновения опухолей. Вещества, усиливающие активность естественных киллеров (интерферон, продукты бактерий), усиливают противоопухолевый иммунитет.

Предполагают, что спонтанные киллеры не только участвуют в элиминации опухолевых клеток, но и выполняют другие разнообразные функции (регуляция гомеостаза, реакции трансплантационного иммунитета, контроль аберраций клеток и др.).

В-лимфоциты отличаются от Т-лимфоцитов при электронной микроскопии наличием эндоплазматического ретикулума. При сканирующей электронной микроскопии поверхность их выглядит ворсинчатой. В-лимфоциты составляют 61 % лимфоцитов групповых лимфатических фолликулов; 42 % — лимфоцитов селезенки; 21 % — лимфатических узлов; 19 % — периферической крови; 15 % — лимфы грудного протока и костного мозга. Под влиянием антигенных стимулов В-лимфоциты последовательно превращаются в иммуноциты, плазмобласты и плазмоциты. Плазмоциты — основные клетки, которые синтезируют и секретируют антитела. В-лимфоциты имеют длину около 5,8 мкм, их поверхность покрыта большим количеством иммуноглобулиновых рецепторов (50 000—150 000 молекул Ig на клетку), способных связывать антигенные детерминанты.

В-лимфоциты имеют клональное строение. Клетки каждого клона содержат рецепторы, специфичные к одному или нескольким родственным антигенам. Для того чтобы организм мог дифференцированно прореагировать на все возможные антигены, необходимо около 10^7 специфичностей антител. Следовательно, в лимфоидной системе должно быть указанное количество предетерминированных клонов В-клеток. Имеются сведения о том, что иммуноглобулиновые молекулы на поверхности В-клеток сходны по структуре и свойствам с антителами, синтезируемыми данной клеткой.

На одной В-клетке чаще обнаруживают рецепторы, относящиеся к одному из классов Ig (M, G или A), однако выявлены также клетки, содержащие рецепторы к IgM и IgG. Эти данные используют для доказательства переключения синтеза IgM на IgG в процессе иммунного ответа. Есть сообщения о том, что в популяции В-лимфоцитов не встречаются клетки, содержащие

одновременно IgM и IgA — детерминанты. Это объясняют тем, что клетки, синтезирующие IgA, представляют собой более позднюю стадию дифференцировки и созревания В-лимфоцитов, которое идет в направлении последовательного появления клеток с рецепторами IgM—IgG—IgA. Однако отдельные исследователи отмечают присутствие на одной клетке IgM и IgA-рецепторов.

Незрелые В-лимфоциты, несущие на поверхности только рецептор IgM, дают потомство клеток, способных синтезировать лишь этот Ig. Зрелые клетки приобретают дополнительно рецептор IgD. Лимфоциты с рецепторами IgD или IgM и IgD дают потомство клеток, синтезирующих, вероятно, рецепторы всех классов Ig.

Кроме специфических для каждого клона Ig-рецепторов, В-лимфоциты содержат также общие для всей популяции рецепторы к Fc-фрагменту IgG. С помощью этих рецепторов В-лимфоциты фиксируют комплексы антиген—антитело. Третий тип рецепторов, выявленных у В-лимфоцитов, это рецепторы к комплементу (C3 и, возможно, C4 компонентам), которые фиксируют комплексы антиген—антитело—комплемент.

В популяции В-лимфоцитов различают несколько субпопуляций.

В₁-лимфоциты — предшественники клеток, синтезирующих антитела без взаимодействия с Т-лимфоцитами. Возможно, что этой способностью обладает вся популяция В-лимфоцитов, но только применительно к тимуснезависимым антигенам (бактериальные полисахариды, полимеризованный флагеллин, поливинилпирролидон, леван, сульфат декстрана и др.), обладающим твердым остовом и такой конфигурацией молекул, которая позволяет им фиксироваться на рецепторах В-клеток. Эти антигены стимулируют синтез только IgM.

В₂-лимфоциты, превращающиеся после антигенной стимуляции в плазмочиты с помощью Т-лимфоцитов-хелперов, ответственны за гуморальный ответ на тимусзависимые антигены, сопровождающийся синтезом иммуноглобулинов всех классов.

В₃-лимфоциты (К-клетки, В-лимфоциты-киллеры) оказывают цитотоксическое действие на клетки-мишени, покрытые антителами, без участия комплемента. Допускается, что В-киллеры — производные «нулевых» лимфоцитов, не имеющих маркеров Т-или В-клеток.

В-лимфоциты-супрессоры тормозят пролиферацию и трансформацию Т-клеток, стимулированных антигеном. Супрессорное действие В-клеток, как и Т-лимфоцитов, осуществляется при непосредственном контакте с иммунокомпетентными клетками и опосредованно через медиаторы.

В-лимфоциты памяти, возможно, являются производными стимулированных В₂-лимфоцитов. Они сохраняют информацию об антигене, способны передавать ее другим клеткам, обеспечивают при повторном попадании антигена синтез Ig по вторичному признаку.

Таким образом, В-лимфоциты и их производные синтезируют антитела, осуществляют киллерную функцию в отношении клеток-мишеней, нагруженных антителами, регулируют иммунный ответ, обеспечивают иммунологическую память в системе продукции антител.

Макрофаги развиваются из миелопоэтической стволовой клетки костного мозга, проходя этапы: промоноцит — циркулирующий моноцит — тканевой макрофаг. Такая последовательность дифференцировки доказана для макрофагов соединительной ткани, лимфатических узлов, серозных полостей, печени, легких и селезенки. Этапы созревания макрофагов костного мозга, костной ткани и нервной системы выяснены недостаточно.

По современным представлениям, макрофаг — активно фагоцитирующая клетка, содержащая внутриклеточные ферменты для переваривания поглощенного материала и имеющая аппарат для синтеза этих ферментов. Несмотря на морфологические различия макрофагов, находящихся в разных органах, эти клетки имеют общие признаки: сравнительно большие размеры (10—25 мкм), почковидное или овальное ядро с одним ядрышком и хроматином, разделенным на мелкие фрагменты, развитую цитоплазму, содержащую рибосомы, ограниченное число полирибосом и эргастоплазматических мешочков, слабо развитый аппарат Гольджи. Цитоплазма макрофагов богата лизосомами, содержащими ферменты для переваривания фагоцитированных или подвергшихся пиноцитозу веществ. Число лизосом и активность их ферментов значительно увеличивается у макрофагов, стимулированных антигеном.

Циркулирующие и тканевые макрофаги на основании общих функционально-морфологических признаков объединены в МФС. Из этой системы предлагают исключить ретикулярные клетки, дендриты, эндотелиальные клетки и фибробласты. Это большие отросчатые клетки с бедной цитоплазмой, небольшим количеством включений и крупным лептохроматинным ядром. Они обнаруживаются в печени, селезенке, костном мозге, синусах и посткапиллярных венулах лимфатических узлов, в групповых лимфатических фолликулах, эндотелии сосудов. Названные клетки объединены в РЭС. Их функция состоит в удержании антигена в реактивных центрах лимфоидной ткани. Некоторые ретикулярные клетки обладают также слабой фагоцитирующей способностью. Допускается, что они являются незрелыми макрофагами. Возможно, существует постепенный переход от нефагоцитирующих эндотелиальных клеток к умеренно фагоцитирующим клеткам эндотелия и активно фагоцитирующим макрофагам. Однако эта форма взаимосвязи между РЭС и МФС нуждается в дополнительных доказательствах.

Основные критерии отличия клеток МФС от клеток РЭС следующие: происхождение из костного мозга, наличие рецепторов для антител (фрагмента Fc IgG и C3-комплемента), активная подвижность, способность прилипать к стеклу, способность к активному фагоцитозу (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика клеток МФС (Хроника ВОЗ, 1978)

Показатели	Промоноциты	Моноциты	Макрофаги свободные неподвижные
Локализация	Костный мозг	Периферическая кровь и костный мозг	Соединительная ткань (гистноциты) Печень (звездчатые ретикулоэндотелиоциты) Легкие (альвеолярные макрофаги) Селезенка и лимфатические узлы (свободные и неподвижные макрофаги) Серозные полости (макрофаги плевры и брюшины) Костный мозг, костная ткань (остеокласты) Нервная система (микроглия)
Диаметр клетки, мкм	14—20	10—14	10—50
Отношение ядро/цитоплазма	≥1	1	<1 <1
Форма ядра	Складчатая или зубчатая	Почковидная	Почковидная или овальная
Клетки, синтезирующие ДНК, %	50—70	0—1	0,5—3 1,5—2,5
Наличие полирибосом	+++	+	± ±
Эндоплазматический ретикулум	+	+	+++ +++
Аппарат Гольджи	Большой	Малый	Различные размеры
Митохондрии	++	++	+++ +++
Лизосомы	+	+	+++ +++
Эндоцитарные пузырьки	+	+	+++ +++
Плазматические мембраны			
складчатость	++	+++	+++ +++
микроворсинки	+	++	+++ +++
Прилипание к стеклу	+++	+++	+++ +++
Пиноцитоз	+	++	+++ +++
Иммунный фагоцитоз	++	+++	+++ +++

В костном мозге содержится около 1,5 % зрелых моноцитов, в периферической крови они составляют не более 8 % от всех циркулирующих лейкоцитов. Из кровяного русла моноциты быстро попадают через капилляры в различные ткани, где дифференцируются в зрелые макрофаги.

Содержание макрофагов в тканях человека в 400 раз больше, чем в крови.

Предполагают, что источником макрофагов могут быть также малые лимфоциты. Исследования, проведенные на сингенных

радиационных химерах, показали, что часть стимулированных лимфоцитов трансформируется в бластные клетки, а часть — в присутствии полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов превращается в макрофаги.

Роль макрофагов в иммунитете заключается в первичном распознавании, захватывании, переработке антигенов ферментами лизосом, длительном сохранении иммуногенных фракций антигенов (возможно, детерминант), подаче их к Т- и В-лимфоцитам, выработке ряда растворимых факторов, влияющих на скопление, пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток.

В последние годы получены данные о способности клеток МФС синтезировать лизоцим, интерферон, трансферрин, компоненты комплемента, эндогенный пироген. Имеются доказательства участия макрофагов в предупреждении аутоиммунных расстройств, патогенезе опухолей, индукции клеточного деления и других биологических процессах.

Включение антигена в цитоплазму макрофага обеспечивается фагоцитозом (захватывание и включение антигенов, обладающих большими размерами: бактерии, вирусы, клеточный детрит, частицы коллодия) или пиноцитозом (включение растворимых микро- и макромолекулярных веществ, размеры которых не превышают 50 мкм).

Распознавание антигена на первом уровне осуществляется макрофагами с помощью ферментов. Попавший в цитоплазму макрофага антиген образует фагосому, которая сливается с первичными лизосомами клетки.

В результате действия гидролитических ферментов уже через 30 мин наблюдается дегрануляция поглощенного материала. Переваривание антигенов внутри лизосом определяется набором и активностью ферментов и состоянием проницаемости мембран. Основная масса антигена разрушается и выводится из перитонеальных макрофагов в течение 1-х суток. В лизосомной фракции антиген обнаруживается в течение длительного времени, комплексируясь с РНК. Предполагают, что детерминанты, определяющие чужеродность, устойчивы к ферментам лизосом.

Переработанный антиген, связанный с различными фракциями макрофагов (мембраны, лизосомы, РНК), приобретает повышенную иммуногенность. В таком виде он способен стимулировать иммунокомпетентные лимфоциты к трансформации и синтезу антител. В представлении антигенных детерминант лимфоцитам важное значение имеет также клеточная мембрана макрофага.

Дефект ферментов лизосом, при котором не происходит расщепление антигенов (как и блокирование клеток МФС неперевариваемыми антигенами), приводит к угнетению иммунного ответа, поскольку при этом не образуется иммуногенная фракция антигена. При чрезмерном переваривании чужеродного материала иммунные механизмы также не включаются, так как полностью расщепленный антиген выводится из организма естественным путем, минуя иммунокомпетентные клетки. При ГЗТ,

в частности при реакции отторжения трансплантатов, изменяется поведение макрофагов под влиянием продуктов взаимодействия сенсibilизированных лимфоцитов и антигена. В результате морфологических и функциональных изменений активированные макрофаги приобретают интенсивную неспецифическую антимикробную активность и противоопухолевое свойство за счет развития лизосомного аппарата, т. е. становятся фактически эффекторами иммунитета, опосредованного клетками.

Функции макрофагов в иммунном ответе, кроме прямого физического контакта с иммунокомпетентными клетками, регулируются медиаторами иммунитета, продуцируемыми главным образом Т-лимфоцитами, а также растворимыми факторами, выделяемыми самими макрофагами.

Взаимодействие клеток в иммунном ответе. Для полного иммунного ответа на большое количество антигенов необходимо взаимодействие макрофагов с Т- и В-лимфоцитами. Это подтверждается обнаружением скопления лимфоцитов и плазмочитов вокруг макрофагов, содержащих антиген. Активизированный антигеном макрофаг может контактировать с большим количеством (до 20) лимфоцитов через многочисленные рецепторы одной специфичности, скапливающиеся на одном полюсе лимфоцита. При проведении растровой электронной микроскопии выявлены цитоплазматические мостики между макрофагами и лимфоцитами. Использование метода радиоавтографии позволило наблюдать перенос меченого антигенного материала от макрофага к лимфоцитам по цитоплазматическим мостикам. Обнаружение поглощения перенесенного антигена ядрами лимфоцитов дало основание допустить наличие непосредственного влияния антигенных детерминант на генетический аппарат лимфоцита.

Взаимодействие чистых популяций Т- и В-лимфоцитов, стимулированных антигеном, обычно ведет к развитию не иммунного ответа, а толерантности. Добавление в культуральную среду определенного (оптимального) количества макрофагов стимулировало трансформацию лимфоцитов в клетки-бласты, сопровождаемая в конечном итоге синтезом антител и образованием клеток-эффекторов.

Молекулы Т-зависимых антигенов, соединившись своими несущими частями с рецепторами Т-лимфоцитов (IgT), снимают их с поверхности этих клеток. Комплексы IgT — антиген имеют свободные Fc-фрагменты тяжелых цепей, которыми они присоединяются к соответствующим рецепторам макрофагов. Образовавшаяся вследствие этого на поверхности макрофага концентрированная «обойма» антигенных молекул, ориентированная своими детерминантными (гаптенными) фрагментами наружу, взаимодействует с Ig-рецепторами В-клеток (специфическая стимуляция иммунопоэза). Кроме этого, В-лимфоциты могут ферации и превращения, названный Р. В. Петровым (1969) является С3-компонент комплемента или растворимые медиаторы, продуцируемые стимулированными Т-лимфоцитами.

При введении в организм Т-независимых антигенов синтез антител может происходить в результате прямого контакта нативного антигена с Ig-рецепторами В-лимфоцитов. Однако в последние годы получены данные о том, что кооперация лимфоцитов с макрофагами необходима и для индукции синтеза антител к тимуснезависимому синтетическому полимеру. Высказывается предположение, что разные антигены нуждаются в неодинаковых количествах макрофагов для осуществления ими индукции антителогенеза.

На первом этапе иммунного ответа (распознавание, связывание и переработка антигена, размножение и трансформация лимфоцитов) взаимодействие макрофагов, Т- и В-лимфоцитов осуществляется только в сингенных (генетически однородных) системах (однозиготные близнецы, инбредные животные) или между аутологичными (исходящими из собственного организма) клетками. На последующих этапах иммуногенеза (продуктивная фаза) развивается второй тип клеточного взаимодействия, который возможен и между аллогенными (относящимися к генетически разнородным индивидам одного вида) клетками. В отличие от индуктивной фазы иммуногенеза этот тип взаимодействия характеризуется не размножением клеток, а включением в антителогенез «резервных» клеток, подготовленных ранее к синтезу белка. Это включение обеспечивается гуморальным фактором полипептидной природы, поступающим из костного мозга. Выход синтезируемых антител за счет кооперации на уровне зрелых антителопродуцентов может увеличиться в 3 раза. Данный тип клеточного взаимодействия может протекать, вероятно, без участия макрофагов.

Основные иммунологические феномены включают гуморальные (антителообразование) и клеточные факторы.

Синтез антител (специфических иммуноглобулинов). Антитела — специфические белки, относящиеся к Ig, синтезируемым клетками лимфоидной системы позвоночных в ответ на появление во внутренней среде организма антигенных веществ и обладающие способностью вступать с ними в связь. Все антитела являются Ig, однако не все Ig имеют активность антител. Поэтому данные термины не являются синонимами в полном смысле слова.

Молекулы Ig состоят из тяжелых H-цепей (от англ. heavy — тяжелый), с большой молекулярной массой и легких, L-цепей (от англ. light — легкий), с малой молекулярной массой, соединенных между собой дисульфидными и нековалентными связями.

Известно 5 типов тяжелых цепей, специфичных для одного из 5 известных классов Ig: цепь γ — для IgG, μ — для IgM, α — для IgA, δ — для IgD и ϵ — для IgE. В молекуле IgG выявлено также 4 подтипа тяжелых цепей, определяющих его субклассы: IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4. Легкие цепи представлены двумя типами: тип ламбда (λ) и тип каппа (κ). В одной молекуле Ig может быть один из этих типов. Различия в

структуре L-цепей положены в основу деления Ig на типы и субтипы.

Обычно молекула Ig состоит из двух тяжелых и двух легких цепей и имеет формулу L—H—H—L.

Молекула IgG — мономер (формула H_2L_2); IgA встречается в двух формулах: мономерной (сходной с IgG), ди- и трехмерной (состоящей из двух или трех мономерных единиц); в IgM входит 5 мономерных субъединиц (пентамер с формулой H_5L_5), напоминающих молекулу IgG. С помощью протеолиза легкие и тяжелые цепи Ig разделяются на спиралевидные клубки-домены с молекулярной массой 12 500 а.е.м., состоящие из 110—120 аминокислот каждая.

Первичная структура Ig определяется последовательностью аминокислотных остатков в их цепях, вторичная — последовательностью аминокислот, третичная — свертыванием полипептидных цепей в домены, четвертичная — окончательной сборкой молекул Ig, объединением цепей, субъединиц, включением дополнительных цепей (J), секреторного компонента. Молекула Ig обладает большой гибкостью, способностью субъединиц (цепи, домены) к «вращению» по отношению друг к другу.

H- и L-цепи Ig имеют переменные (V) и константные (C) области. Переменные участки одинаковые у легких и тяжелых цепей; константные участки тяжелых цепей отличны у разных классов Ig. Синтез Ig контролируется двумя группами генов, локализованных в разных локусах: одна группа генов контролирует синтез тяжелых, другая — легких цепей. Разные гены детерминируют также структуру V- и C-областей Ig.

С помощью ферментного (папаин, пепсин) или химического (бромциан) расщепления молекула Ig распадается на 3 фрагмента, сохраняющие частично биологические и физико-химические свойства интактной молекулы: 2 Fab-фрагмента (fragment antigen binding — фрагмент, связывающий антиген) и 1 Fc-фрагмент (fragment cristalizable — кристаллизирующийся фрагмент). Указанные фрагменты образуются в результате разрушения пептидных связей в «шарнирной» области, соединяющей N-конечный участок тяжелой цепи с терминальным C-участком.

Fab-фрагмент имеет молекулярную массу 45 000 а. е. м., моновалентен, способен связывать антиген. Он содержит L-цепь и терминальную часть H-цепи, названную Fd-фрагмент (difficult fragment — «трудный» фрагмент). Fd-фрагмент можно получить из Fab-фрагмента восстановлением дисульфидных мостов.

Fc-фрагмент имеет молекулярную массу 60 000 а. е. м., представляет собой соединенные остатки двух C-концевых половин H-цепей Ig, способен к связыванию комплемента и фиксации на клеточных мембранах.

Фрагменты, полученные при воздействии на Ig папаина, пепсина или бромциана, различаются размерами и некоторыми свойствами, поскольку названные вещества воздействуют на разные участки молекулы Ig. Фрагменты Ig могут образоваться и в результате продолжительного хранения его в холодильнике, что необходимо учитывать при использовании препарата Ig.

Основная биологическая функция антител — способность вступать в специфические связи с антигенами, индуцировавшими их синтез. Специфичность антител обусловлена первичной последовательностью аминокислот в варибельной (N-концевой) части Fab-фрагмента молекулы Ig (L- и H-цепей), составляющей не более 2 % его поверхности и содержащей лишь 1 % всех аминокислотных остатков молекулы. Эта часть молекулы антитела, названная активным центром, обеспечивает связь с антигеном. Активный центр антитела представляет собой полость глубиной 1,2 нм, в которую входит комплементарная по строению антигенная детерминанта.

Наличие 10—20 аминокислотных остатков, участвующих в построении активного центра антител, обеспечивает необходимое разнообразие спектра специфичности антител.

Таким образом, разные по специфичности антитела, принадлежащие к одному классу (подклассу) и типу, отличаются друг от друга лишь по структуре небольшого участка, контактирующего с антигенными детерминантами.

Прочность связи антигена с антителом зависит от свойств последнего (валентности, аффинитета, avidности). Валентность антитела определяется числом активных центров. Мономерные молекулы IgG — двухвалентны, так как имеют 2 активных центра. Полимерная молекула IgM — десятивалентна. Антитела с 2 и более валентностями полноценно связывают антиген с образованием агглютинатов или преципитатов. Моновалентные (неполные или блокирующие) антитела не вызывают самостоятельно ни агглютинации, ни преципитации антигена.

Сила связи антитела с антигеном обозначается термином avidность (жадность). Чем выше avidность, тем прочнее комплексы антиген—антитело с меньшей тенденцией к диссоциации. Большой avidностью обладают антитела класса IgM по сравнению с IgG, так как первые имеют большее число активных центров.

Под аффинитетом (аффинностью) понимают точность совпадения (связи) пространственной конфигурации (стереокомплементарности) активного центра с конфигурацией антигенной детерминанты. Чем выше аффинитет, тем специфичнее (и, следовательно, полнее) связь антитела с антигеном. Аффинность антител нарастает в процессе иммунизации, так как при уменьшении концентрации антигена селекционируются клетки, наиболее специфически с ним реагирующие.

Гетерогенность иммуноглобулинов. Ig представляют собой гетерогенную фракцию сывороточных белков. Различают изотипическую, аллотипическую и идиотипическую гетерогенность.

Изотипическая гетерогенность определяется различиями в структуре тяжелых цепей, позволяющими выделить 5 классов Ig. Подробная характеристика их дана в табл. 4.

IgG составляет 70—80 % всех сывороточных Ig человека, подавляющее большинство антител, выявляемых у новорожденных, а также антител, возникающих при повторном введении

88 Таблица 4. Характеристика Ig человека

Свойства	Класс				
	G	M	A	E	D
Молекулярная формула	H ₂ L ₂	H ₅ L ₅	H ₂ L ₂ (мономер) H ₄ L ₄ (полимер)	H ₂ L ₂	H ₂ L ₂
Молекулярная масса	160 000	960 000	160 000 (мономер) до 500 000 (полимер)	200 000	180 000
Электрофоретическая подвижность	0,6—3	2,0	1,2—3,6		
Константа седиментации	7 s	19 s	7 s (мономер) 9—19 s (полимер)	8 s	7 s
Валентность (число активных центров)	2	5 (10)	2 (мономер)	2	2
Синтез в день, мг/кг	13—30	3—17	3—50	0,02	1—5
Скорость катаболизма, % в день	4—7	14—25	14—34	до 90	18—60
Период полураспада, дни	21	5	6	2	3
Концентрация в сыворотке, г/л	8—18	0,5—1,8	1,40—4,20	<0,0001	0,003—0,4
Проникновение через плаценту	+	—	—	—	—
Разрушение при нагревании, °C	Свыше 70	62		56	
Устойчивость к меркаптоэтанолу, цистеину	+	—	±	+	+
Биологическая функция	Образование комплексов антиген—антитело, фиксация C', активация фагоцитов, регуляция синтеза Ig, защита от инфекции, аллергия немедленного типа, аутоаллергия	«Ранние» антитела. Образуют комплексы с антигеном. активизируют C', нейтрализуют вирусы и ряд бактерий	Основные Ig секретов слизистых оболочек. «Местный иммунитет»	Реагины: соединяются с тканевыми базофилами, индуцируют аллергию немедленного типа	Входят в состав рецепторов клеток, активируют C', обладают антивирусной активностью

антигена. IgG наиболее активно связывают и нейтрализуют растворимые антигены бактерий, экзотоксины, вирусы. IgG-антитела обезвреживают микроорганизмы с помощью комплемента, опсонизации или активации фагоцитоза. Этот Ig активно проходит через плаценту в кровотоке плода и выявляется в пуповинной крови новорожденных в концентрации, близкой к материнской. В течение первых месяцев жизни наблюдается распад и выведение материнского IgG. Самостоятельный синтез его начинается еще во внутриутробный период (20-я неделя), однако он незначителен почти до конца первого полугодия внеутробной жизни. Количество IgG возрастает в период инфекционных заболеваний, иммунизации, при некоторых болезнях печени, аутоиммунных расстройствах. Содержание IgG снижается при гипо- и агаммаглобулинемии, задержке развития, некоторых опухолях лимфатической системы, белково-энергетической недостаточности.

IgM составляют 5—10 % всех сывороточных Ig. Синтез их начинается во внутриутробный период. Они представляют основную часть антител, продуцируемых новорожденным в процессе инфекции и вакцинации. IgM-антитела обладают высокой avidностью, активируют комплемент по классическому типу, нейтрализуют полисахаридные комплексы бактерий, вирусы. Одна молекула IgM, связанная с комплементом, обеспечивает лизис микробной клетки, на что может понадобиться 2 и более молекул IgG.

IgM-антитела являются «короткоживущими». Количество их возрастает при внутриутробных и перинатальных инфекциях, острых гепатитах, первичном билиарном циррозе, на ранних этапах первичной иммунизации; снижается при гипо- и агаммаглобулинемии, некоторых опухолях лимфатической системы.

IgA составляет около 10 % всех сывороточных Ig, синтезируются в плазмочитах, находящихся главным образом в слизистых тканях, в слизистых оболочках дыхательных путей и кишок, экскреторных железах.

Некоторое количество IgA попадает в кровяное русло (сывороточный IgA), но большая часть его остается на слизистых оболочках (секреторный IgA), обеспечивая местную резистентность к инфекции. Секреторный IgA обладает выраженной бактерицидностью, опсонизирующим эффектом, активирует комплемент по альтернативному пути, стимулирует фагоцитоз. Сывороточный IgA обезвреживает микробы и их токсины, циркулирующие в крови, но его действие слабее, чем секреторного IgA. Структурная особенность секреторного IgA — наличие секреторного компонента (s-компонента), ковалентно связанного с 2 молекулами IgA. Этот компонент представляет собой гамма-глобулин с молекулярной массой 5800 а. е. м. и коэффициентом седиментации 4,2 s.

IgE-реагины (кожно-сенсibilизирующие антитела) содержатся в сыворотке крови в незначительном количестве. Они играют главную роль в реакциях повышенной чувствительности, обусловленной антителами. В сыворотках крови лиц с анафилакти-

ческими реакциями, бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, атопической экземой уровень IgE повышается в 3—4 раза по сравнению с нормой. IgE способен активировать макрофаги (усиление фагоцитоза), связываться с базофильными гранулоцитами, в результате чего освобождается большое количество гистамина.

IgD выявляется в сыворотке крови в небольших количествах, обладает активностью антитела. Биологическая функция его окончательно не установлена. Есть данные о том, что IgD входит в состав рецепторов В-лимфоцитов, играющих важную роль в процессе дифференцировки этих клеток под влиянием антигена. Установлена способность IgD активировать комплемент (по альтернативному пути), нейтрализовать активность вирусов. Обнаружено повышенное содержание IgD у женщины во время родов, при некоторых заболеваниях кожи, у больных системной красной волчанкой, ревматизмом, у лиц с хронической антигемией. Предполагают, что IgD обуславливает также некоторые аутоаллергические поражения при заболеваниях щитовидной железы. Антиядерные IgD-антитела выявлены при ряде аутоиммунных процессов. Обнаружение повышенных концентраций IgD в ткани миндалин и аденоидов позволило предположить, что IgD играет роль в местном иммунитете. Однако это предположение пока не имеет доказательств.

Аллотипическая гетерогенность Ig отражает генетические различия в последовательности расположения аминокислот в константных участках L- и H-цепей у различных индивидов одного вида. Эти различия контролируются аллельными генами (генами, занимающими в хромосоме один и тот же locus и взаимно исключают друг друга).

Аллотипические антигенные детерминанты передаются по наследству в соответствии с законами Менделя и распределяются неравномерно среди различных рас и популяций. Наличие аллотипических вариантов Ig необходимо учитывать при назначении препаратов гамма-глобулинов с лечебными целями. Введение человеку большого количества Ig с чуждым ему аллотипом может вызвать осложнения аллергической природы.

Идиотипическая гетерогенность — антигенная специфичность, свойственная какому-либо одному Ig, синтезируемому отдельными индивидами. Специфичность идиотипов определяется клоном клеток, который продуцирует данный Ig. Она обусловлена индивидуальной последовательностью аминокислот в переменных участках L- и H-цепей Ig независимо от их класса, типа и аллотипа. Возможно, идиотипы отражают антигенные свойства активного центра молекулы антитела.

Гипотезы механизма образования антител. Все известные гипотезы антителообразования могут быть сведены к двум типам: инструктивному и селективному. Согласно инструктивным (матрическим) гипотезам (Брейнль и Гауровиц, Полинг, Бернет и Феннер), антиген, проникая в клетку, служит своеобразной матрицей, на поверхности которой, как на штампе, образуются молекулы Ig со специфически измененной простран-

ственной конфигурацией (гипотеза прямой матрицы). Гипотеза не прямой матрицы предполагает направленное вмешательство антигенов в специальную матричную РНК и геном клетки, вследствие чего создается генетическая матрица, специфическая антигену-индуктору.

Инструктивные гипотезы противоречат современным представлениям о биосинтезе белка и не согласуются с данными о том, что одна клетка синтезирует антитело одной специфичности, а также с динамикой накопления антителосинтезирующих клеток. Эти гипотезы не объясняют также явление специфической иммунологической толерантности. Селективные гипотезы Эрлиха (теория боковых цепей) и Эрне (естественная селекция специфических глобулинов, комплементарных введенному антигену) в настоящее время тоже не подтвердились.

Ф. Бернет (1956) предложил клонально-селекционную гипотезу, сущность которой состоит в предсуществовании и селекции под влиянием антигена определенных клонов иммунокомпетентных клеток. По мнению автора, в лимфоидной системе человека существует 10^4 клонов, что соответствует числу возможных антигенов. Разнообразие клонов клеток, обладающих антигенными рецепторами, является результатом наследования, эмбриональной дифференциации или соматических мутаций генов, контролирующих синтез глобулинов. После контакта с комплементарным антигеном соответствующий клон клеток начинает усиленно размножаться и синтезировать антитела, направленные против данного антигена. Гипотеза Ф. Бернета (1956) наиболее признанна, но не бесспорна в объяснении ряда иммунологических феноменов, в частности специфической толерантности. По мнению самого Ф. Бернета (1956), все современные гипотезы иммунитета слишком просты и механистичны, чтобы быть биологически вероятными.

В последнее время получает признание гипотеза репрессии-дерепрессии (Сциллард). Она предполагает, что каждая клетка в своем геноме имеет информацию об Ig всех видов специфичности в репрессированном состоянии. Антиген, блокируя действие соответствующего фермента, устраняет действие репрессора с определенного участка генома, в результате чего начинается пролиферация, дифференцировка клеток и синтез ими гамма-глобулина, адекватного антигену-дерепрессору.

Фазы синтеза антител. Синтез антител под воздействием антигена осуществляется главным образом в плазмочитах, являющихся производными В-лимфоцитов. Последние начинают размножаться и дифференцироваться в клетки-продуценты антител в результате получения специфического антигенного сигнала от стимулированного макрофага и неспецифического индуктора иммунопоза от Т-лимфоцитов. Для запуска системы синтеза антител достаточно кратковременного (5—15 мин) контакта антигена с иммунокомпетентными клетками.

Возможно, некоторые В-лимфоциты начинают синтезировать незначительное количество Ig сразу же после контакта с антигеном, однако они не попадают в циркуляцию, по крайней мере,

в количестве, доступном выявлению. Первые 6—12 ч после первичного введения антигена называют индуктивной фазой антителогенеза. В этой фазе происходит распознавание, обработка антигена макрофагами, передача антигенной информации лимфоцитам, образование бластов и плазмочитов. Индуктивная фаза иммуногенеза чувствительна к облучению и цитостатикам. Вслед за ней наступает вторая — продуктивная фаза синтеза антител. Количество их нарастает экспоненциально в течение 4—15 дней. В этот период преобладают синтез IgM, которые по закону положительной обратной связи активизируют функции плазмочитов, синтезирующих антитела. После 15-го дня синтез IgM сменяется на синтез IgG, которые могут при определенном уровне ингибировать дальнейший синтез антител (отрицательная обратная связь). Вероятно, эта ингибция является опосредованной в результате осуществления IgG-антителами иммунной элиминации антигена и устранения антигенной стимуляции иммунокомпетентных клеток.

Синтез Ig происходит на полирибосомах, которые группируются на эндоплазматическом ретикулуме плазмочитов. Процесс синтеза Ig идет по схеме: 1) транскрипция информации от ДНК к РНК; 2) трансляция информации от РНК на полипептидные цепи; 3) сборка и выделение из клетки молекул Ig. Легкие и тяжелые цепи Ig синтезируются отдельно, легкие — за 30 с, тяжелые — за 1 мин. Связывание L- и H-цепей внутри эндоплазматической сети происходит за 1—2 мин после отделения полипептидных цепей. Собранный молекула Ig выделяется из клетки через 30—40 мин. Полимеры IgM и IgA образуются непосредственно перед выделением антител из клетки-продукта. В большинстве случаев один плазмочит синтезирует лишь один класс тяжелых и один тип легких цепей Ig. Иногда в цитоплазме клетки выявляется IgG, а на поверхности IgM. Возможно, это связано с тем, что один плазмочит может переключаться с синтеза IgM на синтез IgG.

Регуляция синтеза Ig осуществляется не только уже синтезированными Ig, но и клетками-супрессорами (Ts, Bs, As), а также растворимыми медиаторами иммунитета, продуцируемыми сенсибилизированными лимфоцитами. При отсутствии нового антигенного стимула синтезированные антитела постепенно катаболизируются и уровень их приближается к исходному.

Иммунологическая память. После первичного ответа образуется определенное количество долгоживущих клеток памяти, которые сохраняют информацию об антигене и при повторном попадании его в организм обуславливают вторичный или ревакцинальный иммунный ответ (бустер-эффект). К клеткам памяти относят часть долгоживущих В-лимфоцитов, которые после 2—3 митозов приходят в состояние покоя. На нуклеиновых матрицах этих клеток синтезируются структурные белки с антидетерминантами по отношению к детерминантам антигена-индуктора иммунологической памяти.

Вторичный иммунный ответ характеризуется следующими признаками, отличающими его от первичного иммунного ответа:

1) синтез антител индуцируется значительно меньшими дозами антигена; 2) продукция антител начинается быстрее (индуктивная фаза сокращена до 5—6 ч); 3) пик синтеза Ig достигается раньше (на 3—5-й день); 4) аффинитет антител выше; 5) синтезируются преимущественно IgG-антитела; 6) вырабатывается большее количество антител за счет увеличения числа антиген-распознающих клеток и плазмочитов, а также активности каждой из них; 7) синтезированные антитела дольше сохраняются в организме.

Эффективность вторичного ответа зависит от полноценности (достаточной интенсивности) первичного антигенного стимула и длительности интервала между первичным и вторичным введением антигена. Вторичный ответ не развивается, если в ходе первичной иммунизации не произошло переключения синтеза IgM на синтез IgG. У молодых индивидов с незрелой иммунной системой наблюдается слабый вторичный (анамнестический) ответ, у молодых взрослых — интенсивный, у старых — средней интенсивности.

Биологическая функция антител (реакции антиген—антитело). Основная функция антител состоит в специфическом соединении их с комплементарным антигеном и образовании комплексов антиген—антитело. Специфическая связь антитела с антигеном обеспечивается наличием у антител уникальных структур — активных центров, взаимодействующих с соответствующими им антигенными детерминантами. Этот процесс активный. В его осуществлении играют роль много факторов: стерическое соответствие детерминантных групп антигена и активного центра антитела, гидрофобное взаимодействие, водородные связи, кулоновы силы между группами ионов с противоположным зарядом, ван-дер-ваальсовы силы, действующие на очень близком расстоянии.

Перечисленные факторы действуют на первом (специфическом) этапе соединения антигена с антителом. За ним следует второй (неспецифический) этап — выпадение в осадок образующего комплекса. При оптимальном соотношении антигена с антителом образуются прочные нерастворимые комплексы, выпадающие в осадок. Стойкие нерастворимые комплексы антиген—антитело легче подвергаются фагоцитозу. Процесс удаления антигена из организма фагоцитированием его в комплексе с антителом назван иммуноэлиминацией антигена. При избытке антигена возникают рыхлые растворимые комплексы, обладающие способностью к диссоциации и повреждению тканей. При повторном введении антигена циркулирующие антитела образуют с ним комплекс, в котором часто имеется избыток антигена. Считают, что такой комплекс обладает более выраженными антигенными свойствами, чем один антиген. При избытке антител образование нейтральных комплексов задерживается, что также снижает эффективность обезвреживания антигенов. В результате диссоциации комплексов антиген—антитело образуются ингредиенты, сохраняющие исходные свойства антигена и антитела.

Активность связывания антител с антигеном, прочность образовавшихся комплексов антиген—антитело зависит также от аффинитета и avidности антител.

Синтез антител — тонкий механизм защиты организма от генетически чужеродных субстанций. Этот механизм в процессе эволюции формировался постепенно и достиг наибольшего совершенства у высших млекопитающих и человека. Функция антител у высших организмов представляет собой яркую демонстрацию противоречивого единства защитного и повреждающего.

Синтез антител представляет собой единство стереотипных и специфических реакций. Уже процесс распознавания на фагоцитарном уровне осуществляется с помощью опсониннов или естественных антител. На поверхности макрофагов имеются рецепторы для фрагмента Fc-иммуноглобулинов. Подготовленная в макрофаге информация включает синтез антител, который является продолжением фагоцитоза. В свою очередь, выработанные антитела активируют фагоцитоз, делая его более направленным, быстрым и завершённым. Таким образом, антигены, вызывая в организме общую реакцию, направленную на восстановление гомеостаза, индуцируют одновременно и специфическую перестройку белкового синтеза (синтез Ig), ускоряющую обезвреживание и элиминацию чужеродной субстанции.

ГЗТ выявлена при многих бактериальных (туберкулез, сифилис, чума, туляремия, сибирская язва, лепра, столбняк), вирусных (орнитоз, паротит и др.), протозойных (лейшманиоз, токсоплазмоз), глистных (эхинококкоз) инфекционных заболеваниях, микозах (кокцидиодомикоз, гистоплазмоз, бластомикоз), при отторжении трансплантатов, опухолей, некоторых аутоаллергических заболеваниях, контактной аллергии, вызванной лекарственными препаратами или химическими веществами.

Характерные особенности ГЗТ: обусловленность сенсibilизированными лимфоцитами, перенос интактному реципиенту с помощью сенсibilизированных лимфоцитов или клеточных экстрактов, содержащих фактор переноса, отсутствие гуморальных антител, невозможность переноса сывороткой животного или человека, развитие через 4—8 ч после введения антигена, достижение пика реакции через 48—72 ч, наличие выраженной специфичности, переход ГЗТ в синтез антител при последующей более интенсивной иммунизации.

Механизм развития ГЗТ связан с кооперативным взаимодействием лимфоцитов с макрофагами. В результате взаимодействия образуются сенсibilизированные малые лимфоциты, являющиеся основными клетками-эффекторами ГЗТ. При культивировании этих клеток с антигеном они продуцируют растворимые факторы (лимфокнины), играющие роль в клеточном иммунитете (фактор переноса; фактор, трансформирующий лимфоциты; фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, лимфотоксин).

Классической экспериментальной и клинической моделью ГЗТ является кожная туберкулиновая реакция. Введение гвинейской свинке живых или убитых микобактерий туберкулеза,

а также туберкулопротенна (РРД) с адьювантом вызывает через 2 нед появление воспалительного узелка, увеличение регионарных лимфатических узлов, а через 3—4 нед — развитие некроза с изъязвлениями. Если в этот период ввести туберкулиновые бактерии или туберкулин, воспалительная реакция развивается значительно быстрее: узелок формируется уже через 12—24 ч, местный некроз и изъязвление — через 24—48 ч. Инфицированные гвинейские свинки через 3—4 ч после интубриационного введения туберкулина впадают в состояние прострации, у них снижается температура тела на 4—5 °С, наступает гибель в течение 5—30 ч.

Внутрикожное введение человеку 5 ТЕ очищенного туберкулина через 1 мес после первичного инфицирования или вакцинации вызывает через 48—72 ч в месте введения препарата появление гиперемии и инфильтрата не менее 5 мм в диаметре, которые исчезают спустя несколько дней. Этот тип реакции может сохраняться длительное время, возможно, пожизненно.

Подробное описание отдельных видов и проявлений ГЗТ (инфекционной, трансплантационной и др.) дано в соответствующих главах книги.

Иммунологическая толерантность (неотвечаемость, терпимость от англ. tolerant — терпимый) — специфическая ареактивность по отношению к антигену, возникающая в результате предшествующего контакта с ним. Основные признаки толерантности: специфичность, отсутствие синтеза антител и (или) клеточного иммунитета, наличие предшествующего контакта с данным антигеном.

Врожденная толерантность в норме формируется в период эмбрионального развития к собственным тканевым антигенам, является основой для распознавания своего и чужеродного и сохранения гомеостаза в постнатальный период. Антигены (тканевые, микробные), попавшие в организм, находящийся в периоде иммунологической некомпетентности (адаптивный период), впоследствии могут также восприниматься им как собственные (self) с отсутствием на них иммунного ответа. Ф. Бернет (1956) объяснял это явление элиминацией соответствующего клона лимфоцитов, контактировавшего с антигеном в период формирования системы иммунного надзора.

Приобретенная толерантность возникает в результате контакта с антигеном в послеродовой период. Может быть вызвана и у взрослых индивидов. Причину этой формы толерантности объясняют не элиминацией клона, а блокированием рецепторов Т- и В-лимфоцитов, ведущим к торможению размножения и дифференцировки этих клеток. Наиболее частое проявление приобретенной иммунологической толерантности взрослых организмов — развитие иммунологического паралича при введении чрезмерно больших доз антигенов.

Иммунологическую толерантность следует отличать от состояния иммунологической депрессии — неспецифического подавления иммунной реактивности применением иммунодепрессантов физической (рентгеновские лучи, понизирующая радиация),

химической (кортикостероиды, антибиотики, антимаболиты, алкилирующие вещества) и биологической (антилимфоцитарная сыворотка) природы.

Индукция толерантности. Механизм развития толерантности неодинаков при разных ее формах. В основе врожденной толерантности лежит дефицит определенного клона клеток, контактировавшего с данным антигеном в адаптивный период онтогенеза. Приобретенная толерантность обусловлена в основном активизацией Т- и В-супрессоров, выделением ими медиаторов, действующих прямо на лимфоциты или опосредованно через макрофаги. В индукции толерантности могут играть роль также антитела, активирующие Т-лимфоциты-супрессоры и блокирующие антиген. При введении больших доз антигенов наблюдается, по-видимому, блокировка рецепторов иммунокомпетентных клеток.

На возникновение иммунологической толерантности и длительность ее сохранения влияют следующие условия:

1. Характер антигена, индуцирующего толерантность (толерогена). Состояние толерантности можно создать практически ко всем антигенам, но легче вызвать ее растворимыми и низкомолекулярными, чем корпускулярными, крупномолекулярными или агрегированными (сорбированными) антигенами. Высокоиммуногенные антигены реже вызывают толерантность, чем малоиммуногенные. Имеет значение и степень чужеродности антигена. Наличие перекрестно-реагирующих антигенов облегчает формирование толерантности. Чем больше генетических различий между реципиентом и толерогеном, тем труднее создать толерантность.

При использовании в качестве толерогенов донорских клеток наибольший эффект получен при введении клеток лимфатических узлов, селезенки и лейкоцитов, способных к активной пролиферации.

Толерантность, обусловленная неонатальным введением растворимых антигенов или непродлиферирующих клеток, неполная и непродолжительная. При введении некоторых гаптенов возникает так называемая расщепленная толерантность — отсутствие выработки антител при сохранении клеточной реактивности и наоборот.

2. Доза антигена и способ иммунизации. Обычно для индукции толерантности необходимо вводить большое количество антигена (в десятки, а иногда и сотни раз превышающее иммунизирующие дозы). Иммуногенные антигены могут вызывать толерантность при введении их в дозе 10^{-4} моль/кг, неиммуногенные — 10^{-8} моль/кг и менее. Повторное введение антигена через короткие промежутки времени более эффективно для воспроизведения толерантности, чем однократная иммунизация. Длительное введение даже малых доз антигена может обусловить выраженную толерантность.

3. Присутствие определенных концентраций антигена в клетках, вероятно, необходимо для поддержания длительного состояния толерантности. Вместе с тем в ряде опытов продолжитель-

ность толерантности намного превышала период полувыведения антигена из циркуляции. Имеются данные о том, что толерантность может сохраняться при наличии даже 1 молекулы антигена на клетку. Показана разная чувствительность В- и Т-лимфоцитов к толерогенам. Толерантность В-клеток может быть вызвана большими дозами антигена, Т-клеток — большими и малыми дозами. В₆-клетки более чувствительны к индукции толерантности, чем В_m-клетки, что связано с их более высоким аффинитетом.

4. Значение генотипа. У животных, относящихся к высокореагирующему типу, труднее вызвать толерантность, чем у слабореагирующих на данный антиген. Считают, что эти различия обусловлены неодинаковой активностью Т-супрессоров, контролируемых доминантными генами. В последние годы получены данные о том, что развитие толерантности не зависит от уровня исходной иммунологической реактивности. Однако они нуждаются в критической оценке, поскольку наследственно обусловленные дефекты иммунитета и приобретенные иммунодефицитные состояния способствуют индукции толерантности.

5. Развитию толерантности способствует угнетение или блокировка макрофагального звена, когда не осуществляется необходимая обработка антигена и подача сигнала В-лимфоцитам. Толерантность развивается также при нарушении процессов кооперации в трехклеточной системе (макрофаг, Т-лимфоцит, В-лимфоцит). Угнетение лимфоидной системы различными иммунодепрессантами (циклофосфан, антимабоциты нуклеинового обмена) облегчает создание толерантности, особенно если они вводятся в индуктивную фазу иммуногенеза, характеризующуюся усиленной пролиферацией клеток-предшественников.

6. Возраст. Толерантность легче вызвать в ранние периоды онтогенеза (эмбриональный, новорожденности). В зрелом возрасте для индукции толерантности необходимо вводить значительно большие дозы антигена. Так, у новорожденных кроликов иммунологическая толерантность возникает при ежедневном введении 0,5 мг/кг бычьего сывороточного альбумина (БСА), а у взрослых животных — 500 мг/кг БСА. Эти различия объясняются значительно меньшим количеством и сниженной функциональной активностью иммунокомпетентных лимфоцитов на ранних стадиях онтогенетического развития.

7. Фазы иммунного ответа. Индуктивная (начальная) фаза иммуногенеза, в которой происходит активная пролиферация и дифференцировка лимфоцитов, более чувствительна к действию толерогенов. Продуктивная фаза — устойчива к индукции толерантности. Толерантность легче вызвать у интактных животных, вероятно, потому, что толероген наиболее активно действует на клетки, находящиеся на определенной стадии созревания рецептивировать антитела, связывающие значительную часть попавшего в организм антигена.

8. Толерантность — состояние, характеризующееся строгой специфичностью. Она может быть вызвана введением в орга-

низм антигена и лимфоцитов толерантных особей. При этом угнетение ответа на данный антиген сопровождается полноценным ответом на другие антигены. Возможность переноса толерантности реципиенту лимфоцитами свидетельствует о том, что она является активным состоянием, поддерживаемым специальной субпопуляцией Т-лимфоцитов-супрессоров. Толерантность не всегда характеризуется полной неотвечаемостью. Р. В. Петров (1976) выделяет высоковыраженную (кожный трансплантат живет более 100 дней), частичную (60—90 дней) и слабовыраженную (менее 60 дней) толерантность.

Иммунологическая толерантность может поддерживаться в организме от нескольких месяцев (приобретенная) до нескольких лет (врожденная). Снятию толерантности способствуют: расщепление и выведение антигена из организма; введение родственных (перекрестно-реагирующих) антигенов; введение сингенных лимфоцитов интактного или иммунного донора, адьювантов, митогенов и других средств, стимулирующих лимфоидную систему; ионизирующее облучение, вызывающее гибель толерантных лимфоцитов и замену их размножившимися стволовыми клетками гемопоэза.

Клиническое значение иммунологической толерантности заключается в следующем:

1. Уничтожение в эмбриональный период клона лимфоцитов, способных реагировать на собственные ткани, является основой поддержания гомеостаза в постнатальный период. Наличие толерантности к собственным антигенам и реактивности к генетически чужеродным антигенам предотвращает развитие аутоиммунных реакций и позволяет осуществлять контроль за соматическими мутациями клеток.

2. Толерантность к опухолевым клеткам и неклоточным антигенам играет важную роль в развитии новообразований, препятствуя обратному развитию и отторжению опухоли.

3. Создание стойкой и продолжительной толерантности к чужеродным тканям и органам — основа решения проблемы трансплантации.

4. Врожденная или приобретенная толерантность к возбудителям инфекционных болезней лишает организм способности к полноценной выработке иммунитета, повышает агрессивность микробов, способствует в зависимости от конкретных условий, либо быстрому прогрессированию инфекции, либо развитию аутоиммунных расстройств, либо длительной персистенции возбудителя в организме.

Методы определения иммунитета. Все иммунологические методы можно распределить на две группы. Первая основана на определении антител (или антигена), вторая — на определении реакций сенсибилизированных лимфоцитов (табл. 5).

В данной главе описаны главным образом принципы постановки наиболее важных иммунологических методов, даны рекомендации по их применению в клинической практике. Изложение отдельных методик исследования, используемых в иммуногематологии, трансплантологии, онкологии, инфектологии и дру-

Таблица 5. Методы определения иммунитета

Предмет исследования	Название реакции (метода исследования)	
Антитела (антигены)	Агглютинация	
	Прямая гемагглютинация	
	Непрямая (пассивная) гемагглютинация	
	Торможение гемагглютинации	
	Нейтрализация	
	Преципитация	
	Связывание комплемента	
	Иммунный цитолиз	
	Иммунная флуоресценция	
	Опсонизация	
Сенсибилизированные лимфоциты	Кожные пробы	
	Розеткообразование (иммуноклеточное прилипа- ние)	
	Бластная трансформация лимфоцитов	
	Торможение миграции макрофагов (нейтрофиль- ных гранулоцитов)	
	Ауторадиография	
	Цитотоксичность лимфоцитов	
	Аллергическая альтерация нейтрофильных гра- нулоцитов (иммуолейколиз)	
	Определение интерферона	

гих специальностях, сделано в соответствующих главах пособия и списке рекомендованной литературы.

Подробное описание методик постановки иммунологических реакций в объеме данного пособия сделать невозможно. К тому же для практического врача более важен выбор адекватного метода исследования, понимание принципиальной сути, умение грамотно интерпретировать результаты иммунологических исследований, вносить на их основе коррекцию в лечебные и профилактические мероприятия.

Методы исследования, основанные на выявлении антител (реакций антиген—антитело). Поскольку в подавляющем большинстве случаев антитела обнаруживаются в сыворотке крови, то эта группа реакций получила название серологических или гуморальных (от лат. гуморальный—жидкостный). Последний термин более широкий, так как охватывает выявление антител в сыворотке, плазме, спинномозговой жидкости, слезах, слюне, экссудатах, моче и других жидкостях организма.

Общие закономерности серологических реакций. Серологические реакции выявляют образование комплекса антиген—антитело. Они отличаются высокой чувствительностью (связывание антитела с антигеном при ничтожно малых количествах ингредиентов в среде) и специфичностью (определяется особенностью строения активного центра антитела и де-

терминант антигена). При наличии в составе чужеродной частицы перекрестно-реагирующих антигенов возможны групповые реакции, но они выявлены при относительно небольших разведениях исследуемой сыворотки.

Серологические реакции характеризуются стадийностью развития. Первая стадия — специфическое соединение антигена с антителом, вторая — видимые изменения, являющиеся результатом образования комплекса. В зависимости от этого различают серологические реакции агглютинации, преципитации, лизиса, нейтрализации, связывания комплемента, флокюляции, опсонизации. Высказывается мнение, что одно и то же антитело может вызывать разные феномены в зависимости от условий протекания реакций. При эквивалентном соотношении количества антигена и антитела образуются наиболее прочные нерастворимые комплексы (агглютинаты, преципитаты). При избытке антигена в среде тормозится образование комплексов антиген—антитело или они становятся растворимыми. Аналогичное явление, хотя и реже, наблюдается при избытке антител. Эти данные показывают, что для определенного количества данного антитела существует оптимальное количество соответствующего антигена, при котором образуется максимальное количество иммунного комплекса в минимальный период времени. Образование невидимых простым глазом растворимых комплексов при отсутствии эквивалентного соотношения антител и антигена в реакции может быть причиной диагностических ошибок, ведущих к тяжелым последствиям (например, ложное заключение об отсутствии в сыворотке крови больного антител к резус-фактору обуславливает тяжелое осложнение в результате трансфузии резус-положительной крови).

На скорость реакции кроме соотношения антигена и антитела и степени их специфичности влияют также температура (оптимальные колебания лежат в пределах 15—40 °С), рН среды (оптимальная — 7,24), концентрации электролитов (оптимальным является 0,85 % раствор натрия хлорида). В идентичных условиях скорость реакции зависит от типа антигена: пневмококковый полисахарид, например, образует комплекс с соответствующим антителом в течение 3 с, резус-антиген — на протяжении 60 мин.

Серологические реакции подразделяются на простые и сложные. В простых реакциях участвуют только антиген и антитело (двухкомпонентные), в сложных — антиген, антитело и реагирующая система (трехкомпонентные и многокомпонентные). При взаимодействии антитела с корпускулярными антигенами (бактерии, животные клетки) наступают видимые невооруженным глазом изменения (например, лизис клеток, хлопья агглютината). Если с антителом соединяются растворимые (мелкодисперсные) антигены, образование комплексов выявляют в результате предварительной адсорбции антигенов (антител) на корпускулярных веществах (эритроцитах, частичках угля, других компонентах). В этом случае говорят о реакции непрямои или пассивной гемагглютинации.

Трехкомпонентные серологические реакции по своему механизму являются реакциями нейтрализации. К ним относятся реакции, в которых связывание антигена антителом можно обнаружить по устранению известного (эталонного) действия антигена (антитела) на реагирующую систему. Например, предотвращение цитопатогенного действия некоторых вирусов в культуре ткани после их взаимодействия с иммунной сывороткой, нейтрализация гемолитического действия на эритроциты стафилококкового альфа-токсина после соединения его с аналогичным антитоксином, торможение агглютинации сенсibilизированных антигеном эритроцитов в результате предварительного связывания гомологичных антител сыворотки введенным в систему свободным антигеном и др.

Трехкомпонентные серологические реакции состоят из двух простых реакций, разделенных по механизму действия и времени протекания: первая — процесс связывания антигена с антителом, вторая — соединение смеси (комплекса антиген—антитело) с индикаторной системой (культура клеток, сенсibilизированные эритроциты, кожа восприимчивого животного). В каждой из простых реакций, входящих в сложную, обязательно имеется общий компонент. Общим компонентом в сложных серологических реакциях может быть антиген (реакция нейтрализации антигена), антитело (реакция нейтрализации антитела, реакция Кумбса) или комплемент РСК.

РСК и реакция подавления связывания комплемента являются примерами многокомпонентных серологических реакций. В РСК участвуют два типа антигенов (один стандартный, вступающий в соединение с антителами исследуемой сыворотки, и второй индикаторный — эритроциты барана), два типа антител (антитела испытуемой сыворотки и гемолитической стандартной сыворотки) и комплемент, в присутствии которого эритроциты лизируются гемолитической сывороткой. В том случае, когда на первом этапе реакции произойдет соединение стандартного антигена с антителами испытуемой сыворотки, образовавшийся комплекс связывает комплемент, гемолиз индикаторных эритроцитов предотвращается. РСК широко применяется для обнаружения антигенов и антител вирусной, бактериальной и другой природы.

Реакция агглютинации используется в различных модификациях (вариантах). Простая реакция агглютинации заключается в образовании мелких или крупных зерен при взаимодействии корпускулярных антигенов с иммунной сывороткой в пробирке (развернутая реакция) или на стекле (пластинчатая реакция). Большой чувствительностью, специфичностью и наглядностью обладает РНГА или РПГА. Для ее постановки используют эритроциты различных животных или человека, которые после обработки таинном сенсibilизируются антигеном. Сенсibilизированные эритроциты приобретают способность агглютинироваться гомологичной иммунной сывороткой.

Разновидностью реакции агглютинации является РГА. Она широко применяется в гематологической практике для установ-

ления групп крови системы АВ0. Сущность ее состоит в быстром (до 5 мин), склеивании на стекле исследуемых эритроцитов, несущих на своей поверхности групповые антигены, при добавлении стандартных сывороток, содержащих анти-А и (или) анти-В-агглютинины. Установлена также способность ряда вирусов (например, гриппа) агглютинировать эритроциты птиц, млекопитающих животных и человека. При добавлении вирусосодержащего материала к суспензии эритроцитов происходит их склеивание в агрегаты, что сопровождается образованием осадка с неровными краями. РГА используется для диагностики вирусных инфекций, обнаружения вирусов во внешней среде.

Для выявления антител к вирусам гриппа, паротита, полиомиелита и других используют РТГА. Сущность ее заключается в том, что иммунная сыворотка подавляет гемагглютинирующие свойства гомологичного вируса (фактически происходит реакция нейтрализации вируса), в результате чего он утрачивает способность склеивать эритроциты.

В ряде случаев индикация невидимого комплекса антиген—антитело осуществляется с помощью люминесцентных красок, которые вносятся непосредственно в белковую молекулу антитела и обуславливают специфическое свечение комплекса антиген—антитело (прямая РИФ) или в новую антигаммаглобулиновую сыворотку, которая связывается с уже образовавшимся комплексом антиген—антитело (непрямая РИФ). РИФ широко применяют для экспрессной (ускоренной) идентификации микробных и тканевых антигенов, а также антител к ним. В настоящее время РИФ используют для выявления антител в тканях и антителообразующих клетках. С этой целью срез ткани или взвесь клеток, содержащих антитела, обрабатывают антигеном, меченным флуоресценном или роданином В.

РП по своему механизму близка к реакции агглютинации. Однако в РП участвуют не корпускулярные, а растворимые антигены. Известны две основные разновидности РП: в жидкой фазе с образованием хлопьев преципитата и в агаровом геле с образованием линий (полос) преципитации. Первая разновидность — это качественная реакция, выявляющая видовую или групповую принадлежность антигена (антитела). Реакция преципитации в геле качественно отличается от РП в жидкой фазе тем, что разные по специфичности антигены и антитела диффундируют в полужидком слое агара с различной скоростью образуя полосы преципитации на различном расстоянии. Каждая такая полоса будет образована только одним комплексом антиген—антитело. Следовательно, пользуясь данным методом, можно разложить сложные антигены на составные части и изучить их раздельно. Вариантами РП в геле являются: простая одномерная диффузия, двойная одномерная диффузия, двойная двумерная диффузия, радиальная иммунная диффузия, простой и встречный иммуноэлектрофорез и др.

Ввиду того, что РП отличается высокой специфичностью и чувствительностью (позволяет выявить белок в разведении

1 : 1 000 000), она широко применяется в медицинской практике (определенные антигенного состава возбудителей инфекционных болезней и тканей, видовой принадлежности крови при судебно-медицинской экспертизе, фальсификации пищевых продуктов в санитарной экспертизе, степени очистки антигенов при изготовлении вакцин и диагностических иммунопрепаратов).

РНА относится к косвенным трехкомпонентным реакциям. Она основана на способности иммунных сывороток нейтрализовать инфекционные свойства вирусов и активность экзотоксинов. Сущность реакции заключается в образовании нейтральной смеси при добавлении к испытуемой иммунной сыворотке эквивалентного количества специфического антигена (вируса, токсогена). Нейтрализация вирусов антителами оценивается введением смеси восприимчивым животным (по проценту выживаемости в опыте и контроле), куриным эмбрионам (по морфологическим изменениям на хорионаллантоисной оболочке или по определению вируса в аллантоисной жидкости одной из серологических реакций), в культуру ткани (по цитопатогенному эффекту). Степень нейтрализации токсогена можно определить реакцией флуккулации, преципитации в геле или в опыте на животных (дермонекротическая проба). РНА применяется для обнаружения вирусов и токсинов в организме, объектах внешней среды, а также для выявления антител у зараженных и вакцинированных лиц.

Реакция иммунного цитолиза состоит в лизисе (растворении) бактерий (холерных вибрионов, трепонем, лептоспир и др.), эритроцитов, лейкоцитов и других клеток в присутствии двух компонентов: специфической гемолитической сыворотки (сыворотки, содержащей специальные антитела — бактериолизины, гемолизины, цитолизины) и неспецифической субстанции — компонента, присутствующего в нормальных сыворотках животных и человека. Гемолитическую сыворотку получают иммунизацией кроликов или других животных соответствующим антигеном. Субстратом, содержащим компонент, является консервированная и лиофилизированная нормальная сыворотка гвинейской свинки. Реакцию иммунного цитолиза применяют для оценки иммунитета к холере, лептоспирозу, определения групповых изоантител крови, оценки гистосовместимости. Примером является реакция лимфоцитолита, заключающаяся в потере жизнеспособности лимфоцитов после контакта со специфическими антителами в присутствии компонента, а также локальный гемолитический эритроцитоз в геле, широко используемый для выявления антителопродуцирующих клеток (эритроцит, нагруженный определенным антигеном, связывается с клеткой, синтезирующей соответствующее антитело, и лизируется при последующем добавлении компонента).

В реакции опсонизации определяется опсонический индекс. К опсонинам относятся антитела, которые, соединяясь с антигенами (микроб, клетка), изменяют их поверхностные свойства, вследствие чего антигены легче подвергаются фагоцитозу. Наибольшей опсонизирующей активностью обладает IgM и IgE, у

IgG она в 500—1000 раз меньше. Опсонический индекс определяют по отношению фагоцитарного показателя в присутствии иммунной сыворотки к фагоцитарному показателю в присутствии нормальной сыворотки. У здоровых иммунных людей опсонический индекс сыворотки должен быть больше 1. Резкое снижение этого показателя свидетельствует об угнетении гуморального иммунитета и является прогностически неблагоприятным признаком.

Серологические реакции с неполными антителами основаны на том, что неполные антитела (одновалентные, непреципитирующие, блокирующие, агглютинионды) вступают в связь с антигенами без образования в пробирке видимых феноменов агглютинации, преципитации и др. Для обнаружения неполных антител применяют реакцию Кумбса в двух модификациях: прямую и непрямую. Сущность прямой реакции Кумбса заключается в связывании неполных антител, фиксированных на эритроцитах, антиглобулиновой сывороткой. В результате соединения двух молекул неполных агглютининов бивалентным антиглобулином происходит реакция агглютинации.

Непрямая реакция Кумбса предусматривает вначале адсорбцию неполных антител, находящихся в сыворотке крови, на нормальных эритроцитах или микробных клетках с последующей агглютинацией этих сенсibilизированных эритроцитов (микробов) антиглобулиновой сывороткой. Неполные антитела обнаруживаются при резус-конфликтной беременности, многих инфекционных заболеваниях (вирусных, бактериальных, риккетсиозных), аутоиммунных процессах (системная красная волчанка), аллергии немедленного типа, коллагенозах. Нередко они выявляются в титрах, в несколько раз превышающих титры полных антител. В связи с этим определение неполных антител имеет большое диагностическое и прогностическое значение при многих заболеваниях.

Реакции, выявляющие сенсibilизацию лимфоцитов. Различают реакции *in vivo* и *in vitro*. Примером реакций *in vivo* являются кожные аллергические пробы (см. ГЗТ, а также главу 5).

Для обнаружения способности лимфоцитов к ответу на аллерген *in vitro* необходима количественная функциональная их характеристика. Для этой цели используют ряд показателей. Один из таких тестов — розеткообразование, основанное на различиях рецепторной структуры Т- и В-лимфоцитов.

Т-клетки имеют на своей мембране рецепторы к чужеродным эритроцитам, в частности к эритроцитам барана, благодаря чему происходит спонтанное присоединение последних к поверхности Т-лимфоцитов. Это проявляется образованием фигур, напоминающих розетки. Определение таких РОК (Е-РОК) дает представление о количестве Т-лимфоцитов.

Обработка эритроцитов барана антителами (глобулином, антиглобулиновой сывороткой) и комплементом позволяет выявить розеткообразование В-клетками (ЕАС-РОК), так как

последние несут на своей мембране рецепторы к Fc-фрагменту Ig и С3-компоненту комплемента.

В норме число Е-РОК (Т-лимфоциты) составляет 45—70%, ЕАС-РОК (В-лимфоциты) — 15—20%.

В некоторых случаях для исследования состояния сенсибилизации используют метод «иммуного» розеткообразования. Для этой цели эритроциты барана обрабатывают соответствующим антигеном. В этом случае розетки образуют сенсибилизированные лимфоциты, присоединяя эритроциты со специфическими антигенными детерминантами.

Сущность метода розеткообразования заключается в выделении взвеси лимфоцитов исследуемого человека или животного, инкубации их со взвесью эритроцитов барана (обработанных или необработанных антигеном), подсчете числа РОК в процентном и абсолютном выражениях.

РБТЛ заключается в способности малых лимфоцитов периферической крови через 72—96 ч после первичного контакта с митогенами (ФГА, конканавалин А, антилимфоцитарная сыворотка, митоген лаконоса) или после вторичного контакта с микробными и тканевыми антигенами превращаться в крупные недифференцированные клетки-бласты. Для этих клеток характерно значительное увеличение числа лизосом, синтеза РНК и ДНК. РБТЛ с митогенами является показателем функциональной активности Т-системы иммунитета. В норме у взрослого человека через 72 ч после инкубации с ФГА 70—90% лимфоцитов трансформируются в бласты. У детей до 1 года и в старческом возрасте процент клеток, подвергающихся трансформации, снижается до 50—60. При более длительном культивировании может наблюдаться обратная дифференцировка определенного числа бластов в так называемые вторичные лимфоциты. Они по размерам и форме близки к нестимулированным лимфоцитам, но отличаются от них структурой цитоплазмы и ядра, способностью включать тимидин и быстро (в течение 24 ч) рестимулироваться в бластные клетки. РБТЛ оценивают морфологическим (определением процента бластных клеток в мазке по отношению к числу сосчитанных лимфоцитов) или радиологическим методами (выявлением количества меченой тимидином ДНК в стимулированных клетках по увеличению числа импульсов в минуту в сцинтилляционном счетчике — индексе стимуляции). У здоровых новорожденных этот индекс составляет 40—45, у школьников — 70, у взрослых — 50%. Низкие показатели РБТЛ выявляются при различных заболеваниях и состояниях, характеризующихся угнетением клеточного иммунитета (иммунodefицитные состояния, системные заболевания, злокачественные новообразования, иммунодепрессия, обусловленная назначением цитостатиков).

Повышение уровня РБТЛ со специфическими антигенами свидетельствует о сенсибилизации к ним. Оценку РБТЛ необходимо проводить с учетом многих факторов (стандартность по отношению РБТЛ со специфическими и неспецифическими

митогенами и др.). Так, у больных с определенными иммунодефицитными состояниями наблюдается нормальная РБТЛ при использовании повышенных доз ФГА и увеличении продолжительности культивирования клеток, что может привести к ложным выводам.

РБТЛ в смешанной культуре лимфоцитов — тест для выявления зиготности близнецов, определения степени генетических различий донора и реципиента трансплантата.

Признанными митогенами для оценки активности Т-системы является ФГА, получаемый из семян красной фасоли — *phaseolus vulgaris*, и конканавалин А (Con A), получаемый из семян другого вида бобовых. В-лимфоциты стимулируются экстрактами из корней лаконоса — *Phitolaca americana* (Pokeweed mitogen или PWM), эндотоксином кишечных бактерий (липополисахарид). Однако такое разделение митогенов в известной мере условно, так как ФГА может стимулировать частично и В-лимфоциты. PWM стимулирует В- и Т-лимфоциты (полноклональный митоген).

Для более точной характеристики иммунной системы необходимо иметь данные о функциональной активности не только двух популяций лимфоцитов (Т и В), но и их субпопуляций. Методы выделения и изучения субпопуляций сложны и пока доступны лишь специализированным лабораториям. Тем не менее в клинической практике можно использовать метод определения активности Т-супрессоров по выделению ими в сыворотку крови фактора, угнетающего РБТЛ. Активность данного фактора можно определить стимуляцией Т-супрессоров конканавалином А и затем добавлением этих клеток в тест-культуру лимфоцитов с ФГА. По степени торможения интенсивности пролиферативного ответа судят о Т-супрессорной активности.

В последнее время применяют метод оценки активности Т-супрессоров и Т-хелперов по определению влияния теофиллина на число Е-РОК. Предварительная инкубация взвеси лимфоцитов с теофиллином снижает степень розеткообразования. Определяется число теофиллинчувствительных (Т-супрессоры) и теофиллинустойчивых клеток (Т-хелперы и другие популяции Т-клеток).

РТММ и РТМЛ основаны на том, что сенсibilизированные лимфоциты под влиянием специфического антигена выделяют в окружающую среду растворимые медиаторы — лимфокины. Один из них — фактор, который в присутствии специфического антигена (аллергена) вызывает ингибицию (угнетение) миграции макрофагов и лейкоцитов (МИФ). Этот феномен можно обнаружить при добавлении антигена к взвеси клеток, содержащих макрофаги и сенсibilизированные лимфоциты. Указанный фактор можно извлечь из надосадочной жидкости, в которой в течение 5 ч и более культивировались лимфоциты со специфическим антигеном. Выделение лимфоцитами МИФ — активный процесс. МИФ устойчив к нагреванию при температуре 56 °С в течение 30 мин, имеет определенную (не всегда строгую)

видовую специфичность, действует лишь в присутствии антигена-индуктора.

Сущность РТММ заключается в следующем. Очищенную суспензию лимфоцитов и макрофагов перитонеального экссудата, селезенки, лимфатических узлов набирают в капиллярные трубочки и помещают на дно микрокамеры с питательной средой и антигеном, к которому клетки сенсibilизированы. Камеру инкубируют в течение 1—2 сут при температуре 37°С. В контроле (без антигена или при отсутствии сенсibilизации) макрофаги мигрируют из свободного конца капилляра по дну камеры. В опытных капиллярах выход клеток подавлен. Степень угнетения реакции определяют по разнице площади миграции в опыте и контроле.

РТММ коррелирует с кожным тестом, выявляющим ГЗТ, высокоспецифична. Она формируется, вероятно, на ранних этапах иммуногенеза до появления циркулирующих антител. Для упрощения методики постановки данной реакции предлагают определять задержку миграции из капилляров лейкоцитов периферической крови. Однако эти тесты, вероятно, не однозначны, поскольку различна природа факторов, угнетающих миграцию макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов. РТММ используется в исследованиях, связанных с определением ГЗТ.

Ауторадиография основана на включении антигена, меченого тритием или йодом, в ядра клеток, синтезирующих антитела. Готовят срез, мазок или отпечаток ткани (клеток), синтезирующих антитела к определенному антигену. После щадящей фиксации препарата их обрабатывают соответствующим антигеном, соединенным с ^{131}I или ^3H . Последний излучает бета-частицы низкой энергии с короткой длиной волны, ^{131}I — с высокой энергией. Это позволяет изучить образование антител к двум антигенам, входящим в один протенин. Препараты ауторадиографируют и подсчитывают интенсивность включения метки по числу зерен над клеткой, что соответствует интенсивности антителообразования.

Ауторадиография с использованием ^3H -тимидина применяется также для количественной оценки интенсивности синтеза ДНК в ядрах лимфоцитов, стимулированных антигеном. При использовании этого метода в комплексе с иммунофлуоресцентным окрашиванием можно обнаружить, что дочерние клетки каждого поколения содержат все больше Ig при снижении пролиферативной активности. Зрелые плазмодиты лишены способности к пролиферации (не включают ^3H -тимидин), но наиболее активно секретируют антитела (интенсивно включают флуоресцентную краску с антигеном).

Лимфоциты оказывают цитотоксическое действие на клетки-мишени. Сенсibilизированные Т-лимфоциты выделяют цитотоксическое вещество (лимфокин), которое вызывает ферментативное повреждение мембран чужеродных клеток, ведущее к набуханию и разрыву клеток-мишеней. Цитотоксическое действие лимфоцитов проходит без участия комплемента, эффект его начинается с первых часов контакта и достигает максимума

через 24—36 ч. Показателем повреждения клеток-мишеней является подсчет числа лизированных клеток или выделение в культуральную среду радиоактивности из разрушенных клеток-мишеней, меченных тимидином-С или ^{51}Cr . Данный тест применяется для определения совместимости тканей донора и реципиента, выявления ГЗТ, изучения противоопухолевого иммунитета и диагностики аутоиммунных заболеваний.

Суть реакции аллергической альтерации нейтрофилов и иммунолейколиза состоит в том, что лейкоциты человека, sensibilizированного определенным антигеном, повреждаются комплексом аллергена с антителами сыворотки крови. Постановка реакции предусматривает смешивание в определенных соотношениях небольших количеств гепаринизированной или цитратной крови со стандартным количеством аллергена (антигена), инкубирование смеси при температуре 37°C в течение 2 ч, определение характера и степени повреждения нейтрофильных гранулоцитов в мазке крови (деформация клетки, разрыв оболочки, патологическая зернистость в цитоплазме, деструкция ядра). Вычисляют процент повреждения нейтрофильных гранулоцитов в опыте и контроле. Конечным этапом альтерации нейтрофильных гранулоцитов под влиянием аллергена может быть полный их лизис. В этом случае степень повреждения учитывается подсчетом разницы количества лейкоцитов в опыте и контроле. У здоровых людей при отсутствии sensibilизации показатель аллергической альтерации нейтрофильных гранулоцитов не превышает 0,1 или 10 %.

Показатели аллергической альтерации нейтрофильных гранулоцитов и иммунолейколиза используются для выявления специфической инфекционной и вакцинальной аллергии, аутоиммунных заболеваний и других состояний. Значительная вариабельность результатов, полученных с помощью данных тестов, зависит часто от нестандартности и низкого качества применяемых аллергенов, различий в методике исследования и учета.

Глава 3

ИММУНОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ

Иммунологические механизмы оплодотворения. Процессы оплодотворения и имплантации представляют собой два специфических акта, характерных для полового размножения и животного у млекопитающих животных и человека. Специфичность клеточных взаимодействий при этом привела к предположению, что некоторые формы модифицированных иммунных реакций могут быть важным компонентом этих процессов, и что иммунологическое вмешательство может оказаться эффективным подходом для их регуляции.

Акт оплодотворения сам по себе, вероятно, представляет специфическое взаимное распознавание поверхностных детерми-

нант на яйцеклетке и сперматозооне, следовательно, в основе специфического взаимодействия гамет при оплодотворении могут лежать механизмы, сравнимые с реакцией антиген—антитело. Допускается наличие параллели между системами распознавания сперматозоона и яйцеклетки и реакциями между гистосовместимыми клетками.

На сперматозоонах человека обнаружены антигены HLA-D, эквивалентные Ia-антигенам мышей. Не установлено, несет ли яйцеклетка сходные специфические рецепторы, но возможность вовлечения этих антигенов в процесс оплодотворения не исключается.

Антигены сперматозоонов (антигены спермы человека). Сперматозооны человека, их предшественники (сперматиды, сперматоцит) и семенная плазма содержат сильные антигены, способные вызывать у животных образование широкого спектра антител. С помощью методов иммунодиффузии в агаровом геле и иммуноэлектрофореза в сперме человека обнаружено около 30 антигенов. Одни из них уникальны для сперматозоонов или семенной плазмы, другие сходны с антигенами сыворотки крови, молока, слюны, желудочного сока, слизи шейки матки, влагалища, маточных труб, яичника, почек, печени, головного мозга и других органов человека, а также с некоторыми микроорганизмами. Имеются спермоспецифические антигены, присущие человеку, но некоторые из них идентичны антигенам спермы животных.

Показано присутствие в семенной плазме и на поверхности сперматозоонов аллоантигенов: антигенов групп крови системы ABO, MNSS, Rh—Hr, P, антигенов гистосовместимости системы HLA, включая и антигены HLA-D локуса, а также антигенов, контролируемых генами системы H-y. Установлено также, что ферменты сперматозоонов иммуногенны для особей данного вида. К этим ферментам относятся лактатдегидрогеназа — X, фермент средней части сперматозоонов, трипсиноподобная протениназа — акрозин и гялуруонидаза.

Для выявления антиспермальных антител в крови, секретах половых органов женщины и семенной плазме мужчин применяются методы спермоагглютинации, и спермоиммобилизации. С помощью этих методов показано, что страдающие бесплодием мужчины и женщины содержат антиспермальные антитела против антигенов различных частей сперматозоона. Реакция непрямо́й иммунофлуоресценции, модифицированная Hjort и Hansen (1971), позволила локализовать эти антигены на сперматозоонах человека. На рис. 1 и ниже приведена классификация антигенов на сперматозоонах человека по их локализации (по Hjort, 1976).

Антигены сперматозоонов человека

1. Поверхностные (мембранные) антигены:

1. Обнаруживаемые методами спермоагглютинации. По типу агглютинации сперматозоонов подразделяются на антигены головки, главной части хвоста и кончика хвоста сперматозоона.

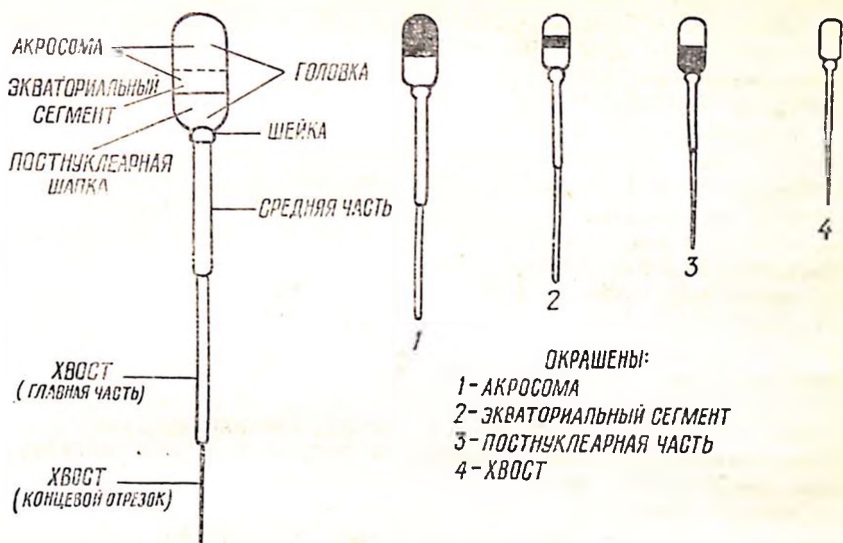


Рис. 1. Схематическое изображение основных структур сперматозоона и образцов окрашивания сперматозоонов, полученных с помощью иммунофлуоресценции (Hjort, Hansen, 1971)

2. Выявляемые методами спермонмобилизации и спермоцитотоксического теста.

II. Внутриклеточные антигены:

1. Обнаруживаемые методами иммунофлуоресценции на сперматозоонах, фиксированных метанолом:

- антигены передней части акросомы;
- антигены экваториального сегмента головки сперматозоона;
- антигены постнуклеарной области;
- антигены главной части хвоста сперматозоона;
- антигены концевой части хвоста.

2. Обнаруживаемые методом иммунофлуоресценции на сперматозоонах; обработанных дитиотрейтол-трипсином:

- антигены в разбухшей головке сперматозоона (протамин);
- антиген средней части сперматозоона.

Аутоиммунизация к антигенам спермы. В процессе сперматогенеза, который протекает в период, когда иммунная система уже давно достигла своей компетентности, происходит синтез специфических спермальных антигенов, чужеродных для иммунной системы данного индивидуума и потенциально способных индуцировать продукцию аутоантител и сенсibilизированных лимфоцитов с последующим развитием аутоиммунных или аллергических реакций. В нормальных условиях это не происходит потому, что созревшие в процессе сперматогенеза половые клетки изолированы от лимфоидной системы организма гематотестикулярным барьером. При нарушении же этого барьера

может развиваться аутоиммунный процесс, сопровождаемый продукцией антиспермальных антител к антигенам собственных сперматозоонов, что может обусловить развитие некоторых форм мужского бесплодия.

Для выявления антиспермальных антител наиболее широко используются методы спермоагглютинации, реакция спермоиммобилизации и реакция непрямой иммунофлуоресценции. Часто антиспермальные антитела обнаруживаются в крови инфертильных мужчин в низких титрах. Это позволяет предполагать, что бесплодие в ряде случаев коррелирует с наличием антител в семенной плазме, а не в сыворотке крови. Но нередко у лиц со спонтанной спермоагглютинацией в эякуляте выявляются антиспермальные антитела и в сыворотке крови. Есть также данные о том, что только при наличии в крови пациентов высокого титра ($>1:64$) спермоагглютининов, вызывающих агглютинацию сперматозоонов хвост к хвосту, имеется корреляция со спонтанной спермоагглютинацией в эякуляте. Таким образом, при анализе возможной иммунологической причины бесплодия у мужчин следует антиспермальные антитела исследовать не только в сыворотке крови, но и в семенной плазме.

Антиспермальный аутоиммунитет может влиять на процесс сперматогенеза и приводить к его подавлению, особенно при развитии преимущественно клеточных реакций иммунитета. Кроме того, он может, не вызывая заметных нарушений сперматогенеза, особенно при преимущественном развитии гуморального антиспермального иммунитета, приводить к агглютинации и обездвиживанию зрелых сперматозоонов в эякуляте. Такие сперматозооны не смогут нормально соединиться с яйцеклеткой и оплодотворения не произойдет.

Антиспермальные антитела в организме женщины. Для женского организма сперматозооны являются чужеродными клетками. Так же как у мужчин, спермоспецифические антигены могут вызывать продукцию антиспермальных антител у женщин, что может приводить к снижению фертильности у них (рис. 2).

Значение различных спермоспецифических антигенов в развитии бесплодия у женщин, обусловленного антиспермальным иммунитетом, мало изучено. Использование, в частности, метода микроспермоагглютинации не позволяет получать результаты, на основании которых можно было бы ставить диагноз «иммунологического» бесплодия, так как и у женщин, страдающих бесплодием, и у фертильных женщин в крови часто выявляются спермоагглютинины. Это объясняется, по-видимому, тем, что спермоагглютинирующая активность некоторых сывороток обусловлена не истинными антителами, принадлежащими к IgM, IgG и IgA, а β -липопротеином, связанным со стероидами. Поэтому необходимо различать истинные антиспермальные антитела и β -спермоагглютинины. Бета-спермоагглютинины в сыворотке крови могут быть нейтрализованы элюатом отмытых большие мембранные компоненты (фрагменты) сперматозоонов. После адсорбции сывороток, содержащих спермоагглютинины,

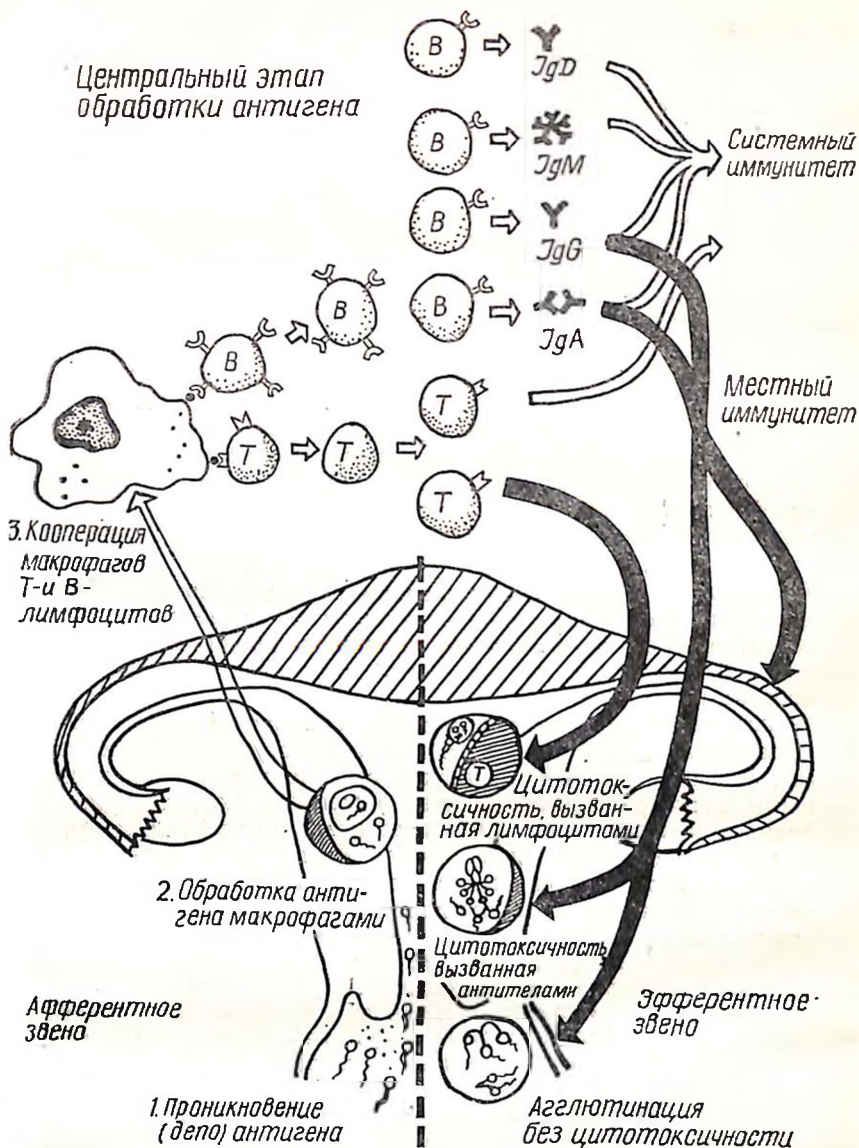


Рис. 2. Схема развития антиспермального иммунитета в организме женщины

элюатом сперматозоонов, процент выявления антител в крови женщины методом микроспермоагглютинации резко падает, а в крови фертильных женщин антиспермальные антитела практически не обнаруживаются. Кроме того, при дифференциальной

диагностике истинных антиспермальных антител и β -спермоагглютининов следует учитывать, что последние содержатся в сыворотке крови женщины в низких титрах ($<1:16$) и вызывают агглютинацию сперматозоонов голова к голове. При высоких титрах ($1:32$ и выше) спермоагглютининов в сыворотке, вызывающих агглютинацию сперматозоонов голова к голове, и при агглютинации сперматозоонов хвост к хвосту, спермоагглютинация обусловлена истинными антиспермальными антителами.

Тест спермоиммобилизации, предложенный Isojima (1969) для выявления антиспермальных антител у женщины, основан на обездвиживании сперматозоонов исследуемыми сыворотками в присутствии комплемента. Этот тест наиболее информативен и специфичен.

Спермоиммобилизины с наибольшей частотой выявляются в крови женщины при бесплодии неустановленной этиологии (более чем в 10 % случаев). Иммуобилизующий сперматозооны фактор относят к IgG и IgM. Он не диализуем, адсорбируется из сыворотки отмытыми сперматозоонами и лиофилизатом азооспермической спермы. Это дает основание полагать, что спермоиммобилизины направлены против специфического антигена, покрывающего сперматозооны.

У женщины с титром спермоиммобилизинов в крови $1:16$ и выше беременности обычно не наступают. У пациенток с меньшими титрами антиспермальных антител в крови, если и развиваются беременности, то они часто заканчиваются спонтанными абортми.

Антиспермальные антитела могут проникать в секреты женского репродуктивного тракта из крови, а могут образовываться местно. Имеются данные о высокой степени корреляции между наличием антиспермальных антител в слизи шейки матки и бесплодием у женщины. Это свидетельствует о необходимости и важности исследования слизи шейки матки на наличие антиспермальных антител при диагностике иммунологических причин бесплодия у женщины. Есть основание считать, что гуморальные антиспермальные антитела в ряде случаев приводят к нарушению нормальных процессов репродукции и обуславливают развитие бесплодия у мужчин и у женщин.

В реализации «иммунологического конфликта» женского организма со сперматозоонами могут участвовать не только гуморальные иммунные реакции (опосредованные антиспермальными антителами), но и клеточные реакции иммунитета, обусловленные сенсибилизированными к антигенам спермы лимфоцитами. С помощью РТМЛ показана высокая частота сенсибилизации лимфоцитов к антигенам спермы у женщин, страдающих бесплодием.

В сперматозоонах человека выявлены аллоантигены систем АВ0, Rh—H, HLA и других, однако четких доказательств того, что несовместимость супругов по этим антигенам приводит к развитию бесплодия, нет.

Антигены яйцеклетки. К антигенам, которые связаны с яйцеклеткой и могут стать мишенями для иммунологической атаки,

регулирующей фертильность, относятся антигены фолликулярной жидкости, фолликулярных клеток яйценосного холмика и лучистого венца, блестящей оболочки (*Zona pellucida* — ZP) и поверхности яйцеклетки. Для практической иммунологии наибольший интерес представляют антигены блестящей оболочки яйцеклетки. Эта оболочка — важнейшая структура, обеспечивающая нормальное протекание процессов оплодотворения и раннего эмбрионального развития. В 70-е годы резко возрос интерес к этой структуре яйцеклетки в связи с разработкой иммунологических способов регуляции фертильности. В этот период начато изучение антигенной дифференцировки ZP яйцеклеток разных видов млекопитающих животных и человека. Получены данные о существовании специфических антигенов в ZP яйцеклетки, а также об антифертильном действии анти-ZP-антител. Эти данные свидетельствуют о сложности антигенной мозаики ZP яйцеклетки, в которой имеются перекрестно реагирующие и, вероятно, видоспецифические ZP-антигены. Так, на поверхности яйцеклетки выявлено несколько специфических антигенов. Внимание исследователей в первую очередь было обращено на антигены гистосовместимости и опухолевые антигены, которые перекрестно реагируют с антигенами гамет и ранних эмбрионов. Антигены гистосовместимости системы H-2 обнаружены на поверхности неоплодотворенных яйцеклеток. В литературе не имеется данных об антигенах поверхности яйцеклетки человека. Это связано со сложностью получения в нужном для исследования количестве яйцеклеток человека.

Поскольку яйцеклетки млекопитающих животных и человека содержат специфические антигены, возникает вопрос, могут ли иммунные реакции, направленные против антигенов яйцеклетки, нарушать репродуктивные процессы у женщин. До сих пор этому вопросу уделялось мало внимания. Имеются данные лишь о возможной роли антител к антигенам ZP яйцеклетки в развитии бесплодия. Роль клеточных факторов анти-ZP-иммунитета вообще не исследована.

Антитела к антигенам ZP яйцеклетки у женщин. После установления факта, что ZP яйцеклеток человека и свиньи содержат перекрестно реагирующие антигены (Sacco, 1976), были проведены исследования по выявлению с помощью РНИФ анти-ZP антител в крови женщин с использованием в качестве антигенной мишени яйцеклеток свиньи. Показано, что в крови женщин, страдающих бесплодием, и женщины после менопаузы выявляются анти-ZP-антитела, реагирующие в РНИФ с антигенами ZP яйцеклетки свиньи.

У женщин с бесплодием установленной этиологии анти-ZP-антитела выявлялись более чем у 20 %. Среди беременных, ранне фертильных женщин и девушек анти-ZP-антитела не были обнаружены ни в одном случае. В крови женщин, страдающих бесплодием, анти-ZP-антитела определялись в титрах 1:4—1:32. При использовании неразведенных сывороток РНИФ бывает ложно-положительной и среди фертильных женщин, что может служить причиной диагностических ошибок.

Специфичность анти-ZP-антител, выявляемых в крови женщин в РНИФ с яйцеклетками свиньи, подтверждена методом адсорбции сывороток эритроцитами человека АВ (IV) группы, гомогенатами органов и тканей человека с последующим исследованием адсорбированных сывороток в РНИФ на криостатных срезах органов и тканей человека и на яйцеклетках свиньи. Адсорбция сывороток не снижала их активности в РНИФ с антигенами ZP яйцеклеток свиньи, следовательно, выявляемые антитела специфичны в отношении антигенов ZP яйцеклетки. Фракция IgG, выделенная из анти-ZP-сывороток крови женщины, содержала анти-ZP-антитела в титрах 1:64—1:128. Это говорит о том, что анти-ZP-антитела сывороток крови бесплодных женщин относятся к IgG. Это подтверждается также тем, что Fab₂-фрагменты, полученные из анти-ZP-сывороток, дают положительные РНИФ с яйцеклетками свиньи.

Доказательством роли анти-ZP-антител в развитии бесплодия у женщин являются также данные о том, что предварительная инкубация яйцеклеток человека в анти-ZP-сыворотках препятствует прикреплению сперматозоонов к ZP яйцеклетки и оплодотворению *in vitro*. В пользу такого заключения говорят и результаты экспериментальных исследований по созданию активного и пассивного анти-ZP-иммунитета у животных, сопровождающегося подавлением фертильности у самок. Причем в случае пассивного анти-ZP-иммунитета единственный фактор, который может влиять на яйцеклетки — анти-ZP-антитела. Подавление фертильности у самок отмечалось лишь в том случае, когда анти-ZP-антитела циркулировали в крови в достаточно высоком титре и фиксировались на антигенах ZP овариальных ооцитов и яйцеклетки, подавляя при этом процесс оплодотворения. Если же анти-ZP-антитела вводили самкам после оплодотворения, то ингибция фертильности была связана с блокированием процесса имплантации.

Приведенные выше данные свидетельствуют, что в ряде случаев бесплодие может быть обусловлено иммунологическими факторами, действие которых может проявляться на различных этапах репродуктивных процессов. В частности, мишенями для иммунологической атаки могут стать сперматозооны и яйцеклетка.

Изучение влияния факторов антиспермального иммунитета и иммунитета к антигенам ZP яйцеклетки на процессы гаметогенеза, транспорта сперматозоонов в половых органах женщины, оплодотворения, имплантации и раннего эмбрионального развития позволит установить их роль в патогенезе различных форм бесплодия, разработать и внедрить в клиническую практику методы диагностики и лечения иммунологических форм бесплодия, а также разработать иммунологические способы контрацепции.

Иммунология имплантации. Имплантация бластоцисты в слизистую оболочку стенки матки указывает на конец «свободноживущей» стадии эмбриона и начало процессов исключительно быстрого роста и дифференцировки плода, находящегося в ин-

тимной связи с материнским организмом. Эта связь в большой степени зависит от активности трофобластического компонента плода, который у большинства млекопитающих представлен высоко пролиферирующей и инвазивной тканью.

Иммунологические процессы играют важную роль в имплантации. Выказано предположение, что антигенные различия между эмбрионом и материнским организмом приводят к более энергичным взаимодействиям трофобласта и слизистой оболочки матки, в результате чего образуется больших размеров плацента. Это в свою очередь способствует лучшему выживанию плода. Установлено также, что бластоцисты, отличающиеся генетически от материнского организма, быстрее имплантируются по сравнению с сингенными бластоцистами.

Природа иммунных механизмов, ответственных за стимуляцию процессов имплантации и плацентации, окончательно не установлена. Допускается участие в них реакций ГЗТ, феномена иммунологического усиления, а также иммунологической толерантности, обусловленной привлечением в область плодаматеринских контактов Т-лимфоцитов-супрессоров.

Взаимодействующие в процессе имплантации с децидуальной оболочкой матки клетки трофобласта, несущие специфические антигены, могут, вероятно, подвергаться воздействию иммунологических факторов материнского организма. В результате может нарушаться процесс имплантации, что приведет к прерыванию беременности. Предполагают, что децидуальная оболочка матки выполняет функции иммунологически буферной зоны между эмбриональными и материнскими тканями до развития других защитных механизмов. Высказывается мнение, что слияние клеток трофобласта и децидуальной оболочки в период имплантации, приводящее к «смешению» материнских и плодовых антигенов, может препятствовать иммунологическому распознаванию трофобласта и обеспечивать буферный эффект децидуальной оболочки.

Иммунологические взаимоотношения организмов матери и плода характеризуются динамическим равновесием, при котором плод одновременно получает пассивный иммунитет от матери и развивает собственную иммунологическую компетентность, а мать поддерживает собственные иммунные потенции, не отторгая при этом трофобласт и плаценту — тканевой барьер, позволяющий определенным обмен потенциально антигенным материалом между матерью и плодом.

В большинстве случаев после имплантации бластоцисты беременность развивается нормально и завершается в срок рождением здорового ребенка, несмотря на то что в антигенном отношении мать и плод всегда несовместимы. Если бы между матерью и плодом во время беременности складывались обычные отношения, характерные для реципиента и аллотрансплантата, то беременность вряд ли продолжалась бы дольше обычного срока выживания аллотрансплантатов. Однако нормальная продолжительность беременности у большинства видов млекопитающих значительно превосходит время, необходимое для

отторжения аллотрансплантата. Это позволяет предполагать, что в системе мать—плод барьер тканевой несовместимости каким-то образом преодолен.

Теоретически в аутбредной человеческой популяции иммунологическая судьба плаценты и плода должна была бы быть такой же, как и судьба органичного аллотрансплантата. Когда такой орган пересаживается от одного индивидуума другому, он распознается как чужеродный и отторгается.

Каким же образом плод-аллотрансплантат избегает отторжения материнским организмом? Одна из наиболее ранних гипотез объясняла это тем, что плод незрел в антигенном отношении и поэтому материнский организм не реагирует на его ткани. Однако в настоящее время установлено, что аллоантигены появляются у плода на сравнительно ранних этапах эмбриональной жизни.

Другая гипотеза объясняла «иммунологический парадокс» беременности иммунологической инертностью матери в течение беременности. Однако экспериментальные и клинические наблюдения показывают, что иммунологическая реактивность женщины на протяжении нормально протекающей беременности существенно не снижается. Мать может сенсибилизироваться в ходе беременности к аллоантигенам эритроцитов, белков сыворотки крови, тромбоцитов и лейкоцитов плода, успешно иммунизироваться различными вакцинами. Гибель плода при резус-несовместимости в результате иммунных реакций материнского организма является доказательством, что иммунные реакции материнского организма в период беременности не подавлены. Следовательно, гипотеза о снижении иммунологической реактивности организма матери во время беременности, как физиологическом механизме, защищающем плод от иммунных реакций отторжения, должна быть отвергнута.

В последние годы накоплены доказательства, что «ареактивность» матери во время беременности по отношению к плоду связана с развитием феномена иммунологического усиления. В сыворотке крови беременных женщины обнаружены факторы, блокирующие клеточные иммунные реакции, направленные против лимфоцитов плода и отца, а также против плацентарных антигенов. В крови беременных и многорожавших женщины обнаружен растворимый фактор, который способен блокировать различные комбинации MLC (смешанных лимфоцитарных культур) между лимфоцитами матери и плода. Сыворотка беременных женщин и элюаты плаценты, блокирующие ответ лимфоцитов в MLC содержат антитела к антигенам HLA системы, В-лимфоцитов мужа и ребенка. Следует учитывать также, что эффективный тип иммунологического усиления не всегда связан с наличием свободных антител. Эмбриональные и плацентарные антигены могут действовать так же, как блокирующие факторы. Полагают, что при беременности указанные антигены проникают в материнский кровоток в избыточном количестве и нейтрализуют вырабатываемые материнским организмом антитела. Специфическая супрессия иммунного ответа матери против анти-

генов плода может быть обусловлена также и комплексами антиген—антитело.

Лимфоциты беременных, отмытые от аутологичной плазмы, развивают нормальный пролиферативный ответ на митогены в РБТЛ и на аллогенные клетки в МЛС. Это свидетельствует о том, что именно сывороточные факторы снижают пролиферативный ответ лимфоцитов беременных в реакциях клеточного иммунитета *in vitro*. В конце беременности концентрация блокирующих факторов у женщины наибольшая, в послеродовый период они вскоре исчезают.

Выживание плода как аллотрансплантата объяснялось также тем, что матка является иммунологически привилегированным органом, в котором плод каким-то образом изолирован от действия иммунологических факторов материнского организма. Однако при внематочной беременности бластоциста может имплантироваться на различных органах брюшной полости (маточные трубы, яичник, тонкая и толстая кишки, брюшина), которые впоследствии становятся местами прикрепления плаценты. Имплантация в этих местах определенное время не препятствует нормальному развитию плода, а в отдельных случаях внематочная беременность развивалась нормально до полного срока, и в результате кесарева сечения были получены нормальные дети. Таким образом, объяснить механизм защиты плода от реакции отторжения тем, что матка является «иммунологически привилегированным органом», не представляется возможным.

Наибольшим признанием пользуется в настоящее время гипотеза, согласно которой защита плода от воздействия иммунологических факторов материнского организма связана с наличием особого биологического барьера между матерью и плодом. Роль такого барьера, вероятно, выполняет плацента.

Интимность соединения в плаценте тканей матери и плода подразумевает существование иммунологического барьера, предотвращающего иммунизацию матери антигенами плода, а в случае развившейся сенсибилизации защищающего плод от иммунных реакций материнского организма, направленных против аллоантигенов и других антигенов плода. Возникает вопрос, каким образом плацента, плодные оболочки и амниотическая жидкость участвуют в регуляции иммунологических взаимоотношений организмов матери и плода. Трофобласт — ткань плодного происхождения, участвующая в формировании плаценты и находящаяся в непосредственном контакте с материнскими тканями, должна содержать ту же генетическую информацию, что и другие компоненты плода. Тем не менее имеются определенные трудности в идентификации аллоантигенов на клетках трофобласта по сравнению с другими клетками эмбриональных или взрослых тканей. Считают все же, что трофобласт функционирует в качестве иммунологически буферной зоны между матерью и плодом, что в трофобласте присутствуют антигены тканевой совместимости, но в замаскированном виде.

Возможно, что маскировка аллоантигенов в трофобласте осуществляется слоем фибриноида, который как бы окутывает

клетки трофобласта в плаценте. Слой фибриноида значительно толще в плаценте гибридов при аллогенной беременности по сравнению с сингенной беременностью. Не исключено и то, что антигены гистосовместимости на трофобласте замаскированы блокирующими антителами, вырабатываемыми матерью. Эти антитела могут связываться с антигенами на клетках трофобластов и делать их недоступными для распознавания лимфоцитами матери. Есть данные о том, что на плазматической мембране синцитиотрофобласта имеются рецепторы для материнского трансферрина, которые маскируют антигены аллотрансплантата (плода) прикрытием их белками реципиента (матери), препятствуя иммунологическому распознаванию и последующей деструкции клеток трофобласта.

Высказываются и альтернативные предположения о существовании «градиента антигенов» у поверхности клеток трофобласта. Допускается, что клетки трофобласта секретируют в больших количествах антигены гликопротеидной природы с максимальной концентрацией их вблизи секретирующих клеток. Эти антигены оказывают защитное действие блокированием рецепторов лимфоцитов или образованием комплекса антиген—антитело с избытком антигена. Однако прямых доказательств этой гипотезы нет.

В период беременности в периферической крови женщины возрастает содержание Т-супрессоров. Это, вероятно, связано с необходимостью подавления иммунного ответа материнского организма на аллоантигены плода. Высказана также гипотеза, объясняющая выживание плода как аллотрансплантата в материнском организме, действием фетальных Т-лимфоцитов-супрессоров. Лимфоциты плода способны ингибировать в смешанных лимфоцитарных культурах материнские лимфоциты, а также подавлять бласттрансформацию лимфоцитов при воздействии митогенов.

Приведенные данные свидетельствуют, что до сих пор причины отсутствия реакций отторжения плода при нормально протекающей беременности остаются не раскрытыми и необходимы дальнейшие исследования этого феномена.

Иммунологическая реактивность при беременности. В течение беременности выявлены изменения Т-, В-систем иммунитета, фагоцитоза и комплемента.

Выраженных различий в содержании Т- и В-лимфоцитов периферической крови беременных и небеременных женщин не обнаружено. Все же в первом триместре беременности отмечается относительная Т-лимфопения, а в третьем триместре — относительная В-лимфопения.

Способность отторгать кожный аллотрансплантат слегка подавлена в течение беременности. Угнетен также ответ лимфоцитов беременных на Т-митогены и аллогенные клетки в МLC в присутствии аутологичной сыворотки. Однако при использовании оптимальных доз ФГА лимфоциты беременных отвечают в реакции бласттрансформации так же, как и лимфоциты небеременных женщин. При добавлении в культуру вместо аутологич-

ной сыворотки нормальной сыворотки крови лиц АВ (IV) группы лимфоциты беременных в РБТЛ проявляют нормальную реактивность. Определенное угнетение клеточно-опосредованного иммунитета при беременности выявлено с помощью РТМЛ.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что хотя *in vitro* лимфоциты беременных проявляют нормальную реактивность, *in vivo* она может быть подавлена действием «блокирующих» факторов, содержащихся в плазме крови.

У беременных отмечено выраженное увеличение фагоцитарной и бактерицидной активности лейкоцитов, усиление спонтанной миграции моноцитов *in vitro*, по сравнению с небеременными женщинами. Отдельные исследователи указывают на угнетение функций полинуклеаров, снижение хемотаксиса нейтрофильных гранулоцитов, их фагоцитарной и бактерицидной активности, а также на подавление функции макрофагов (И. Н. Головистиков, 1979).

При нормально протекающей беременности обнаружено значительное повышение уровня С3-компонента комплемента, особенно заметное в первом и третьем триместрах беременности. Увеличенная активность комплемента может быть связана с влиянием плацентарных стероидов на его синтез в печени.

Глубокие эндокринные перестройки, происходящие в организме беременной, могут, вероятно, влиять на ее иммунологическую реактивность. Иммуносупрессивными свойствами обладают стероидные гормоны надпочечников, плаценты и белковые гормоны плаценты. Установлено, что введение кортикостероидов приводит к регрессу лимфоидной ткани. По эффективности супрессорного действия на лимфоидную систему естественные кортикостероиды располагаются в следующем порядке: кортизол, кортизон, кортикостерон и 11-дегидрокортикостерон. Уровень свободных и связанных с белками кортикостероидов возрастает во время беременности. Так, количество 17-гидрокортикостерона в плазме крови беременных в 7,5 раза выше, чем у небеременных, и 90 % этой фракции составляет кортизол. Исследование влияния других стероидных гормонов на отторжение кожных аллотрансплантатов у животных и человека дало пока противоречивые результаты.

Определенные доказательства накоплены по супрессивному действию на материнские лимфоциты ХГЧ. Предполагают, что высокая концентрация гормона в плаценте может оказывать местное действие на клеточный иммунитет материнского организма. Местное действие ХГЧ должно, вероятно, иметь особое значение во время наибольшей секреции гормона — в период ранней беременности, когда другие возможные иммунологические механизмы, защищающие плод, еще не развились полностью. Иммуносупрессивной активностью обладает и другой белковый гормон, секретруемый трофобластом, — плацентарный лактоген человека. Механизм действия этих плацентарных гормонов еще до конца не исследован.

У беременных женщины изменяется содержание сывороточных белков в крови по сравнению с небеременными. Фракция гамма-

глобулинов увеличена в период беременности, она ингибирует трансформацию лимфоцитов и синтез ДНК, индуцированный в лимфоцитах ФГА и специфическими антигенами. Предполагают, что эти протенны играют роль в регуляции иммунных реакций и пролиферации лимфоцитов.

Таким образом, в период беременности иммунологическая реактивность материнского организма изменяется под действием ряда факторов, в частности, гормонов (стероидов, плацентарных белков) и белков зоны беременности. Однако несмотря на эти изменения, позволяющие организму беременной в течение длительного времени не отторгать иммунологическим путем несовместимый с ним по аллоантигенам плод, организм беременной способен отвечать на его присутствие продукцией специфических гуморальных и клеточных факторов иммунитета.

Гуморальные антитела материнского организма у животных с гемохориальным типом строения плаценты у человека могут проникать к плоду и вызывать повреждение его в период утробного развития. Однако в возникновении таких заболеваний плода, как гемолитическая болезнь новорожденных, изонимунная нейтропения и тромбоцитопеническая пурпура новорожденных, ведущими являются гуморальные антитела, а в отторжении аллотрансплантата — клеточные факторы иммунитета. Полагают, что плод, как аллотрансплантат, выживает длительное время в материнском организме в связи с тем, что плацента препятствует проникновению иммунологически компетентных клеток матери в организм плода в период его иммунологической некомпетентности, когда он еще не может уничтожить эти клетки иммунологическим способом. Плацента не является совершенно непроницаемым для клеток барьером. Некоторый обмен клетками между матерью и плодом наблюдается у человека и других видов млекопитающих.

Известен, в частности, переход через плаценту в организм матери эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов плода, клеток трофобласта, а также белков плазмы крови, других эмбриональных антигенов.

Переходит также антигенный материал через плаценту от матери к плоду. В организме плода обнаружены эритроциты, опухолевые клетки и лейкоциты матери. Переход иммунологически компетентных материнских клеток в организм плода может обусловить в ряде случаев развитие РПТХ, возникновение иммунологической толерантности или состояния сенсibilизации у потомства к материнским аллоантигенам. Какое из этих состояний разовьется, зависит от ряда факторов, в том числе от количества и сроков проникновения клеток в кровотоки плода.

Переход клеток плода в организм матери может привести к развитию иммунологической толерантности или иммунологического усиления к аллоантигенам плода, вызвать сенсibilизацию материнского организма с образованием гуморальных антител против аллоантигенов эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов плода и антигенов трофобласта. Материнские антитела против

указанных антигенов плода IgG способны проникать через плаценту в организм плода и обуславливать развитие тяжелых заболеваний.

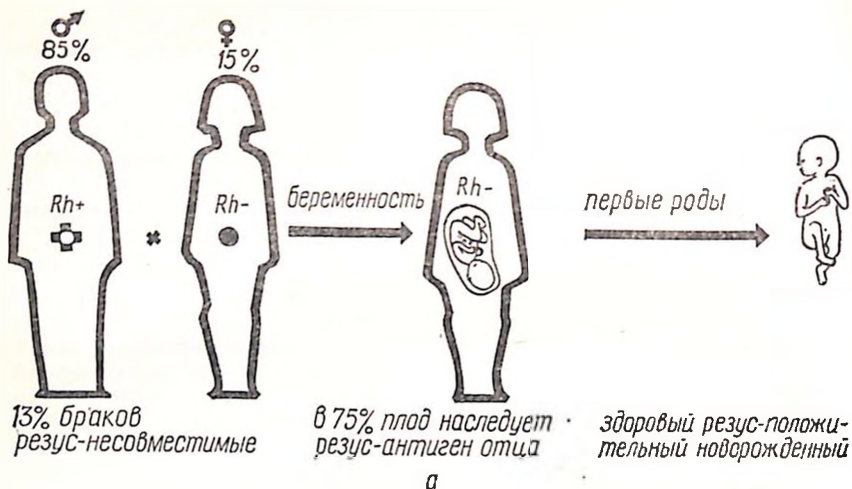
Гемолитическая болезнь новорожденных. Гемолитическая болезнь новорожденных (тяжелая желтуха новорожденных) — одно из наиболее хорошо изученных проявлений иммунологического конфликта между организмами матери и плода, развивающегося на почве их аллоантигенной несовместимости. Этиология и патогенез этого заболевания установлены в 1941 г., хотя первые описания гемолитической болезни новорожденных и отдельных ее клинических форм в медицинской литературе имеют почти четырехсотлетнюю давность.

У человека гемолитическая болезнь новорожденных возникает в связи с несовместимостью матери и плода по эритроцитарным изоантигенам ряда генетических систем группы крови: АВ0, резус (Rh—Hr) Fy (Даффи), Келл—Челлапо (K—k), MNSS и др.

Наиболее часто заболевание развивается при несовместимости матери и плода по Rh0 (D)-антигену системы резус и при несовместимости по аллоантигенам системы АВ0, особенно при сочетаниях групп крови: мать — 0(I) — ребенок — A(II) или мать — 0(I) — ребенок — B(III).

Кровь резус-положительного плода (унаследовавшего резус-антиген от отца) проникает через плаценту в организм матери, вызывает образование в нем резус-антител, которые, проникая в организм плода, приводят к лизису его эритроцитов и развитию характерного симптомокомплекса гемолитической болезни новорожденных (рис. 3). Разрушение эритроцитов — постоянный признак, который присущ любой форме гемолитической болезни новорожденных.

Повышенный распад эритроцитов сопровождается накоплением в тканях новорожденного, богатых липидами, токсического непрямого билирубина. Это накопление обуславливается и тем, что ферментные системы печени, обеспечивающие превращение водонерастворимого непрямого билирубина в нетоксичный прямой билирубин и экскрецию билирубина, не достигли полной активности. До рождения ребенка желтуха не развивается. Схематически это можно представить следующим образом. Резус-положительные эритроциты плода, покрытые резус-антителами (сенсibilизированные эритроциты) разрушаются в селезенке плода. При этом освобождается гемоглобин, который превращается в непрямой билирубин (токсичный). Последний проходит через плаценту и попадает в печень матери, где превращается в прямой билирубин (нетоксичный). Прямой билирубин выводится из организма матери с мочой. После рождения ребенка в его организме происходят следующие процессы. Сенсibilизированные антителами эритроциты разрушаются в селезенке. При этом освобождается гемоглобин, который превращается в непрямой билирубин. Последний поступает в печень. Ферментные системы печени незрелы и непрямой билирубин не превращается в прямой билирубин. Непрямой билирубин накапливается в



а



б

Рис. 3. Патогенез Rh-гемолитической болезни новорожденных (схемы а, б); пояснения в тексте

тканях, богатых липидами (мозге, печени, подкожной основе), в результате чего развивается желтуха и поражается ЦНС.

Токсическое действие непрямого билирубина приводит к поражению клеток головного мозга и развитию ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии) —тяжелого поражения ЦНС.

После внедрения в широкую практику обменных переливаний крови смертность новорожденных от гемолитической болезни снизилась с 60—80 % до 5—20 %. Задача обменного переливания крови —удаление сенсibilизированных резус-антителами эритроцитов и резус-антител (или других антител материнского организма) и выведение билирубина из плазмы крови и тканей новорожденного. Однако после обменного переливания крови у

большого количества выживших детей отмечаются осложнения со стороны ЦНС как следствие перенесенной ядерной желтухи.

Более эффективно профилактическое лечение резус-сенсibilизированных беременных женщин. Из медикаментозных методов наиболее широко применяется гормонотерапия. Но, по мнению отечественных клиницистов, использование кортизона и АКГГ недостаточно эффективно при лечении резус-иммунизированных женщин. Поэтому в большинстве центров в настоящее время применяют комплексную медикаментозную терапию.

Однако даже при проведении комплексного медикаментозного лечения частота гемолитической болезни новорожденных и перинатальная смертность от нее высокие. Многие иммунологические методы лечения резус-сенсibilизированных женщин (внутриутробное переливание крови, аллотрансплантация кожи мужа, использование неспецифических иммунодепрессантов и др.) представляют лишь исторический интерес, так как широкое применение их не было эффективным.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что до сих пор не разработаны достаточно эффективные способы лечения гемолитической болезни новорожденных, родившихся от резус-сенсibilизированных женщин. Актуальность же разработки методов профилактики и лечения гемолитической болезни новорожденных не вызывает сомнения, так как до сих пор на Земле десятки тысяч детей ежегодно рождаются мертвыми или погибают в течение первых дней жизни от этого заболевания, которое поражает 5—7 детей из 100 рождающихся. 60% пораженных этим заболеванием новорожденных нуждается в обменном переливании крови, а смертность новорожденных от Rh-гемолитической болезни составляет 0,3 на 1000 детей (или 6% от пораженных гемолитической болезнью новорожденных). Внутриутробная смертность, связанная с Rh-иммунизацией женщины, встречается, по данным ВОЗ, в одном случае на 1000 беременных.

В 60-е годы предложен метод иммунопрофилактики гемолитической болезни новорожденных, основанный на феномене иммуносупрессии. Он позволяет предотвратить развитие сенсibilизации к Rho (D)-изоантигену системы резус у первородящих резус-отрицательных женщин введением в послеродовой период анти-Rho (D) иммуноглобулина. При повторных беременностях у таких резус-отрицательных женщин, «защищенных» после первых родов анти-Rho (D) иммуноглобулином, не вырабатываются резус-антитела, и у них рождаются здоровые резус-положительные дети, не имеющие признаков гемолитической болезни новорожденных (рис. 4).

Широкое внедрение этого метода в клиническую практику позволит значительно снизить заболеваемость гемолитической болезнью новорожденных, обусловленной несовместимостью матери и плода по Rho (D) аллоантигену, снизить перинатальную смертность и уменьшить потребность в обменном переливании крови новорожденным.



Рис. 4. Иммунопрофилактика Rho-гемолитической болезни новорожденных (схема); пояснения в тексте

Изоиммунная нейтропения и тромбоцитопеническая пурпура новорожденных. В большинстве случаев беременностей у человека мать и плод несовместимы по аллоантигенам системы HLA. Однако, несмотря на частое развитие анти-HLA-антител у беременных и присутствие их в сыворотке крови многорожавших женщин в сравнительно высоких титрах, беременность, как правило, протекает нормально и завершается в срок рождением здорового ребенка. Предполагают, что это обусловлено широким представительством HLA-антигенов на клетках плода. Поэтому относительная концентрация анти-HLA-антител (на 1 клетку) недостаточна, чтобы вызывать повреждение тканей и органов плода. Однако в случае сенсибилизации матери к некоторым аллоантигенам нейтрофильных гранулоцитов может развиваться изоиммунная нейтропения новорожденных — заболевание, сходное по патогенезу с гемолитической болезнью новорожденных. Клиника заболевания может варьировать от легких форм с небольшими воспалительными процессами до тяжелейших бактериемий со смертельным исходом.

Поскольку случаи нейтропении новорожденных сравнительно редки, возникает вопрос, как влияет на развивающийся плод сенсибилизация материнского организма к аллоантигенам системы HLA. Проникая через плаценту в организм плода в период становления его системы иммуногенеза, анти-HLA-антитела могут, вероятно, в ряде случаев воздействовать на лимфоидные органы плода и приводить к нарушению их деятельности, что может проявиться в послеродовой период у таких детей снижением иммунологической реактивности.

Изоиммунная тромбоцитопеническая пурпура новорожденных встречается примерно в 1 случае на 5000 родов, летальность от нее превышает 10%. Частое осложнение этого заболевания — внутрисосудистые кровоизлияния. Заболевание развивается в результате иммунологического конфликта между организмами

матери и плода по собственно тромбоцитарным и лейко-тромбоцитарным аллоантигенам. Вопросы антенатальной диагностики, профилактики и специфического лечения разработаны недостаточно.

Поздний токсикоз беременных и другие осложнения беременности с возможной иммунологической основой. Иммунологический конфликт, возникающий в связи с аллоантигенной несовместимостью матери и плода, оказывает неблагоприятное действие не только на плод. Он может обусловить развитие таких осложнений, как поздний токсикоз беременных, привычное невынашивание беременности и др.

Несовместимость матери и плода по аллоантигенам системы АВ0 как этнологический фактор поздних токсикозов чаще встречается у женщин 0(I) группы крови, вынашивающих плоды А(II) или В(III) группы по системе АВ0. Несовместимость матери и плода по аллоантигенам HLA-системы чаще отмечается при тяжелых формах поздних токсикозов (преэклампсии), чем при физиологически протекающей беременности. Лимфоциты беременных с преэклампсией в смешанных культурах отвечали на лимфоциты мужа и ребенка слабее, чем лимфоциты женщин с нормально протекающей беременностью. В сыворотке крови беременных с тяжелой преэклампсией обнаружены факторы, подавляющие пролиферативный ответ лимфоцитов на антигены, аллогенные лимфоциты и митогены. Поскольку тяжелые формы поздних токсикозов беременных чаще развиваются в случае родственных браков, это может быть обусловлено повышением частоты общих аллоантигенов HLA у супругов, а также у матери и плода.

В литературе накапливаются сообщения о наследственной предрасположенности к развитию позднего токсикоза беременных. Сопоставление их с данными о генетическом контроле иммунного ответа позволяет полагать, что развитие позднего токсикоза беременных связано с иммунными механизмами. Установлены изменения в Т-системе лимфоцитов, а также концентрации Ig в сыворотке крови женщин, страдающих поздним токсикозом беременных, по сравнению с нормально протекающей беременностью. Иммунный ответ материнского организма (Т-лимфоцитов) при нормально протекающей беременности снижен на специфические антигены отцовского происхождения и неспецифические клеточные и неклеточные антигены, а материнская плазма оказывает иммуносупрессивное действие на клеточные иммунные реакции *in vitro*. При беременности, осложненной развитием позднего токсикоза, ответ материнских лимфоцитов на ФГА снижен по сравнению с нормально протекающей беременностью, но не изменен в отношении отцовских клеточных антигенов. Существующий уровень знаний о роли иммунологических факторов в развитии поздних токсикозов беременных недостаточен, чтобы сделать определенное заключение о значении иммунной системы материнского организма в патогенезе этого осложнения беременности. Этиологическая роль несовместимости матери и плода по аллоантигенам ряда

генетических систем групп крови человека в патогенезе привычного невынашивания беременности также окончательно не установлена. Корреляция между наличием анти-HLA-антител у матерей и спонтанными абортми не выявлена, но учитывая раннее развитие аллоантигенов лейкоцитов в эмбриогенезе и проницаемость плаценты для лимфоцитотоксинов, относящихся к IgG, можно предположить, что в случае сенсибилизации матери к HLA-антигенам плода может наблюдаться прерывание беременности или развитие тяжелых поражений плода. Установлена связь между наличием лимфоцитотоксинов у женщины в период беременности и возникновением аномалий развития у их детей.

Иммунология плода и новорожденного. Знания о нормальном развитии лимфоидной системы в эмбриональный период необходимы не только для понимания особенностей иммунологической реактивности плода. Они являются основой для изучения внутриутробных инфекций, иммунодефицитных состояний и заболеваний, которые наблюдаются у взрослых, но обусловлены нарушениями иммунной системы у плода.

Недифференцированные стволовые клетки, дающие начало лимфоидной и кроветворной системам, у млекопитающих появляются впервые в стенке желточного мешка. В течение 2—3 нед беременности эти мультипотентные стволовые клетки формируют предшественников для всех линий клеток крови. На 6-й неделе беременности последние мигрируют в печень, которая становится главным гемопоэтическим органом плода в этот период, позднее стволовые клетки заселяют костный мозг — орган кроветворения у взрослых организмов. Стволовые клетки мигрируют также в первичный лимфоидный орган — вилочковую железу, который закладывается на 6-й неделе беременности первоначально как эпителиальный орган — производный 3-го жаберного кармана. У млекопитающих он один отвечает критериям первичного или центрального лимфоидного органа. На 8—9-й неделе в вилочковой железе обнаруживаются малые лимфоциты. Прямых доказательств о происхождении этих лимфоцитов вилочковой железы у человека нет, но исследования на животных позволяют предполагать, что малые лимфоциты являются потомками лимфоидных клеток-предшественников, мигрировавших в строму вилочковой железы из печени.

В периферической крови плода малые лимфоциты появляются на 7—8-й неделях. Их концентрация возрастает с 1000 в 1 мм^3 на 12-й неделе до 10 000 в 1 мм^3 на 20—25-й неделях. В этот период они составляют более 50 % лейкоцитов периферической крови. После этого пика количество лимфоцитов в крови плода человека снижается. Вслед за «лимфоидной инфльтрацией» вилочковой железы увеличивается популяция лимфоцитов в селезенке и лимфатических узлах плодов на 12—16-й неделях утробного развития. Селезенка становится активным кроветворным органом на 3-м месяце беременности. До 5-го месяца в селезенке преобладает эритроидное кроветворение, после чего возрастает продукция лимфоцитов и моноцитов. Раз-

витне лимфатических узлов начинается на 3-м месяце, когда формируется их строма, но лишь к 4-му месяцу у плодов человека появляется лимфоидная популяция в лимфатических узлах. Развитие лимфоидной ткани, связанной с пищевым каналом, у человека происходит лишь со второй половины беременности. Хотя разбросанные лимфоциты обнаруживаются в кишечной стенке (в частности в аппендиксе) на 12-й неделе, лимфоидные фолликулы появляются только после 20-й недели. Иммунологическое развитие вторичных лимфоидных органов (селезенка, лимфатические узлы, лимфоидная ткань пищевого канала) происходит под контролем вилочковой железы.

В-система лимфоцитов, которая у цыплят и других видов птиц находится под контролем сумки Фабрициуса, включает антителопродуцирующие плазмциты и их лимфоидные предшественники. Предшественники В-лимфоцитов присутствуют в печени плодов и костном мозге взрослых организмов, но еще мало известно о факторах, влияющих на дифференцировку этих клеток. Возможно, что микроокружение эмбриональной печени, а позднее костного мозга индуцирует В-клеточную дифференцировку. Не исключено, что поздние стадии созревания В-лимфоцитов, включая их трансформацию в плазмциты, могут находиться под влиянием микроокружения лимфатических узлов, селезенки, групповых лимфатических фолликулов. У плодов человека В-лимфоидные клетки с Ig на поверхности обнаружены в печени на 9-й неделе, а в селезенке и периферической крови — на более поздних стадиях развития. Вначале обнаруживаются клетки с IgM и IgG рецепторами (в печени плода на 9—10-й неделях развития), несколько позже — в середине 12-й недели — лимфоциты с IgA рецепторами. Между 12—20-й неделями в вилочковой железе плодов человека выявляются клетки (их менее 5 %) с иммуноглобулиновыми рецепторами на поверхности. После 11,5—12 нед развития В-лимфоциты с IgM, IgG и IgA рецепторами обнаруживают в печени, селезенке и периферической крови. Заметное возрастание процента В-лимфоцитов у плодов человека отмечено на 12 — середине 15-й неделях беременности. К этому времени количество В-лимфоцитов в периферической крови достигает уровня, имеющегося у новорожденных. В пуповинной крови выявляется относительно высокая популяция IgD, содержащих В-лимфоциты, близкая по величине выявляемой в крови взрослых людей. У нормальных плодов человека плазмциты в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах и лимфоидном аппарате кишок не обнаруживаются. Вероятно, появление этих функционально зрелых элементов зависит от антигенной стимуляции.

По данным Furth и соавторов (1965), плод развивает способность синтезировать Ig в начале второго триместра — IgM и IgG продукция определялась в культурах селезенки 20-недельных плодов. Gitlin и соавторы (1969) обнаружили синтез IgG в печени и лимфатических узлах на 12-й неделе, селезенке и вилочковой железе — на 18-й неделе, а IgM в селезенке на 11-й неделе, в вилочковой железе — на 17-й неделе.

IgM не проходят через плаценту, они синтезируются плодом, и в пуповинной крови нормальных новорожденных их содержание достигает 10 мг/100 мл. IgM в сыворотке крови плодов появляются в конце первой половины беременности. При врожденных инфекциях содержание IgM в пуповинной крови резко возрастает и достигает 20 мг/100 мл.

IgA, IgD и IgE также не проходят через плаценту, но могут в ничтожных количествах синтезироваться плодом. Средний уровень IgA в пуповинной крови новорожденных — 3 мг/100 мл, IgD — 0,03 мг/100 мл и IgE — 0,003 мг/100 мл. Уровень IgA в крови недоношенных детей и родившихся в срок, но перенесших внутриутробную инфекцию, возрастает. Повышено также содержание IgM в крови детей, родившихся от иммунизированных во время беременности или перенесших инфекционное заболевание матерей. Эти данные свидетельствуют, что плод человека способен отвечать на антигенное раздражение.

В зависимости от типа антигенного стимула иммунный ответ плода может быть в виде продукции специфических антител или ГЗТ. Специфическая продукция антител плодом может быть спровоцирована различными антигенными стимулами, включая материнскую инфекцию, обусловленную различными возбудителями. Описаны случаи сенсibilизации матери и плода к пыльце растений и продукции плодом специфических антител-реактивов IgE. Возможна внутриутробная иммунизация и к белковым антигенам. Описана продукция гемагглютининов к антигенам ABO-системы в перинатальный период.

Непрямые доказательства способности плодов человека продуцировать гуморальные антитела получены при исследовании иммунного ответа у недоношенных и доношенных детей. Установлено, что организм этих детей активно синтезирует антитела к разным антигенам (вирусам, бактериофагам, грамотрицательным кишечным бактериям и др.). Но иммунный ответ новорожденных отличается от иммунного ответа взрослых замедленным переключением синтеза антител с начальной продукции IgM-антител на последующую продукцию IgG-антител.

Таким образом, новорожденные дети, даже недоношенные, могут образовывать специфические антитела, хотя иммунный ответ их количественно и качественно отличается от такового взрослого организма.

Помимо активной продукции антител, плод человека получает пассивный иммунитет в результате селективного транспорта через плаценту материнского IgG. Ig других классов через плаценту не проходят, поэтому обнаружение IgM и IgA в организме плода свидетельствует об активном синтезе их. Переход IgG к плоду начинается на 12-й неделе беременности, и уровень IgG в крови плода увеличивается с возрастом. Большая часть IgG плода — материнского происхождения, что доказывается анализом аллотипов Ig, и лишь небольшая часть IgG — фетального происхождения. Трансплацентарный транспорт IgG — активный процесс, связанный с некоторыми свойствами Fc-фрагмента Ig. Наиболее легко через плаценту проходят IgG₂.

Материнская иммунизация к аллоантигенам Ig плода может вести к подавлению синтеза некоторых аллотипов IgG у плода. Этот феномен получил название феномена супрессии аллотипов. Компенсаторное увеличение уровня других аллотипов Ig может приводить к нормализации общего уровня IgG у плода.

После рождения уровень IgG у ребенка снижается в результате физиологического катаболизма пассивно перешедших через плаценту IgG матери и запаздывания синтеза собственных IgG. Самый низкий уровень этих Ig отмечен между 8-й и 20-й неделями постнатального периода.

T-лимфоциты появляются впервые в вилочковой железе и затем заселяют периферические лимфоидные органы, 90 % лимфоцитов вилочковой железы плодов человека в возрасте 15—20 нед образуют E-розетки. Меньшее количество лимфоцитов в периферической крови, селезенке и других лимфоидных органах плодов способно образовывать E-розетки. Костный мозг не содержит клеток, образующих E-РОК. В пуповинной крови содержится 50 % E-РОК, что ниже, чем у взрослых.

Ответ на ФГА лимфоцитов вилочковой железы плодов человека обнаружен на 10-й неделе беременности и хорошо развит на 14-й неделе. В этот период вилочковая железа начинает дифференцироваться на корковую и мозговую зоны и в периферической крови резко увеличивается содержание лимфоцитов. Ответ T-лимфоцитов на ФГА возрастает до 18-й недели и затем снижается до уровня, характерного для взрослых.

Лимфоциты, отвечающие на ФГА, присутствуют в селезенке на 14—16-й неделях, что коррелирует с появлением тимус-зависимых зон в периваскулярных областях этого органа. В лимфатических узлах плодов лимфоциты, отвечающие на ФГА, появляются на 16-й неделе. Лимфоциты периферической крови 12—14-недельных плодов способны отвечать в смешанной культуре на аллогенные клетки взрослых людей, а лимфоциты вилочковой железы и селезенки могут реагировать на аллогенные клетки с 11 и 16 нед соответственно. Смесь селезеночных лимфоцитов от двух плодов также дает положительную реакцию в смешанной культуре.

Лимфоциты из пуповинной крови отвечают на аллогенные клетки уровнем, сравнимым с ответом лимфоцитов взрослых, проявляют ФГА-индуцированную цитотоксичность. Среди них присутствуют K-клетки, опосредующие антителозависимую цитотоксичность, но их активность ниже по сравнению с лимфоцитами крови взрослых людей.

Плоды человека уже в середине беременности, вероятно, обладают способностью отторгать кожные аллотрансплантаты. Попытки пересадки аллогенных кроветворных клеток в ранние периоды беременности с целью лечения резус-гемолитической болезни были безуспешными. При внутриутробных гемотрансфузиях в крови плода выявляют аллогенные лимфоциты, однако РТПХ и лимфоцитарный химеризм после этих процедур встречаются крайне редко. Это позволяет предполагать, что плод в большинстве случаев способен иммунологически устранять

донорские лимфоциты с помощью реакций, участвующих в отторжении аллотрансплантата.

В результате пренатальной сенсбилизации к различным антигенам, которая может сопровождаться продукцией гуморальных антител, у новорожденных сохраняется способность ко вторичному иммунному ответу, однако она выражена значительно слабее, чем у взрослых. Сенсбилизация лимфоцитов матерью и плода к разным антигенам обнаружена при использовании кожных тестов и методов оценки клеточных реакций иммунитета *in vitro*.

Пересадка новорожденным кожного аллотрансплантата приводит к отторжению его в обычные сроки.

Приведенные данные свидетельствуют, что плоды и новорожденные обладают способностью отвечать на антигенные стимулы гуморальными и клеточными реакциями иммунитета, хотя способность их к этим реакциям неполная и несовершенная по сравнению со взрослым организмом.

Неспецифические факторы иммунитета появляются также в раннем онтогенезе. Морфологические компоненты фагоцитарной системы развиваются уже в ранний период жизни плода, по очень мало информации имеется об их функциональных потенциях в антинатальный и неонатальный периоды. У полиморфоядерных лейкоцитов новорожденных реакция хемотаксиса дефектна, что может способствовать восприимчивости новорожденных к бактериальным инфекциям. У недоношенных новорожденных подавлена фагоцитарная и опсонизирующая активность крови.

Синтез компонентов комплемента начинается у плода на 8-й неделе беременности. С2 и С4 синтезируются макрофагами, С5 и С4 в печени, легких и перитонеальных клетках, С3 и С1 в тонкой и толстой кишке и С1 — ингибитор в печени. К 18-й неделе развития все эти компоненты уже присутствуют в сыворотке крови плода. Между 20—24-й неделями внутриутробного периода сыворотка плода способна гемолизировать эритроциты барана, сенсбилизированные комплементсвязывающими антигенами. Общий уровень комплемента в пуповинной крови составляет примерно 50 % от уровня в материнской крови. К 3—6-му месяцам жизни в сыворотке крови ребенка определяется такое же, как у взрослых, содержание С3—С5 компонентов комплемента и пропердина. При исследованиях аллотипов С3 в материнской и пуповинной крови установлено, что С3 продуцируется в организме плода, а не проходит через плаценту.

Иммунологические способы регуляции фертильности. Существующие методы контрацепции еще не совершенны, а применение внутриматочных средств и гормональных контрацептивов приводит к частым и опасным осложнениям. Поэтому в последние годы внимание специалистов приковано к разработке иммунологических способов регуляции фертильности. Разрабатываемые антифертильные вакцины должны быть эффективными в предотвращении или прерывании беременности, безопасными, оказывать обратимый эффект, обуславливающий контрацептив-

ное действие. Способ введения препарата должен быть простым, а вакцина не должна быть дорогостоящей и сложной в изготовлении.

Основные направления в разработке иммунологических способов контрацепции — это прерывание имплантации, предотвращение транспорта сперматозоонов и оплодотворения. В настоящее время проводятся исследования по разработке антифертильных вакцин на основе β -субъединиц ХГЧ (β -ХГЧ) и антигенов блестящей оболочки яйцеклетки. Исследования по ингибции плацентарного гормона ХГЧ направлены на разработку средств прерывания имплантации. Использовать для иммунизации женщины цельные молекулы этого гормона не представляется возможным, поскольку антитела к ХГЧ перекрестно реагируют с ЛГ и в результате иммунизации ингибируется овуляция. Избежать этого действия удалось при использовании в качестве иммуногена полипептида, представляющего собой С-концевой участок β -субъединицы ХГЧ, состоящий из 30—35 аминокислотных остатков. Однако такой синтетический полипептид был слабо иммуногенным, поэтому его конъюгировали с белковым носителем и использовали при иммунизации адьювант.

Исследования на обезьянах—павианах подтвердили эффективность и безопасность данного способа регуляции фертильности, что позволило поставить вопрос о проведении клинического изучения антифертильной вакцины.

Продолжается поиск других подходов для разработки иммунологических способов контрацепции. Ведутся исследования по созданию методов использования активного иммунитета к антигенам блестящей оболочки яйцеклетки и пассивного иммунитета к антигенам ЗР как способов регуляции фертильности. Не оставлены попытки выделения мембранных антигенов сперматозоонов, которые можно было бы применить для создания активного антиспермального иммунитета. Ведется поиск бактериальных антигенов, перекрестно-реагирующих с антигенами спермы с целью использования их в качестве основы для антифертильной вакцины. Изучается возможность применения негормональных антигенов плаценты для иммунизации женщины с целью контрацепции.

Таким образом, иммунология репродукции все больше приобретает черты прикладной иммунологии, разработки которой направлены на решение конкретных задач: иммунопрофилактику и лечение гемолитической болезни новорожденных и ее аналогов, исследование роли иммунологических факторов в патогенезе бесплодия, привычного невынашивания беременности, позднего токсикоза беременных и других осложнений беременности, создание иммунологических способов регуляции фертильности и др.

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

КЛАССИФИКАЦИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ

Иммунодефицитные состояния или недостаточность иммунного ответа лежат в основе развития обширной группы заболеваний наследственной или приобретенной природы, общий признак которых — дефект гуморального и (или) клеточного звена иммунитета. Наследственные иммунодефицитные состояния обусловлены мутациями специфических генов иммунного ответа, или Ig-генов. Установлено существование нескольких типов Ig-генов, которые подразделяются на 2 класса. К первому классу отнесены гены, сцепленные с тканевой совместимостью, которые кодируют образование антигенных рецепторов Т-клеток. Второй класс включает гены, сцепленные с аллотипами Ig, которые проявляются в иммунокомпетентных лимфоцитах костно-мозгового происхождения и детерминируют антигенную структуру рецепторов В-клеток (Макдевитт, Лэнди, 1977). В качестве антигенных рецепторов В-клеток действуют Ig, синтез которых находится под контролем структурных генов V, кодирующих вариабельную область определенного Ig и структурного гена C, определяющего константную область тяжелых и легких цепей Ig.

Специфический иммунный ответ на многие антигены находится под контролем отдельных доминантных генов, что проявляется в ГЗТ, распознавании носителя при синтезе антител, образовании фактора, подавляющего миграцию макрофагов, специфической бласттрансформации. Ig-гены контролируют также специфический рецессивный иммунный ответ. Наряду с генами, определяющими специфический доминантный или рецессивный иммунный ответ, Р. В. Петров (1976) указывает на еще один существенный тип генетического контроля, который реализуется через анатомическое и функциональное развитие органов иммунитета. Все это определяет разнообразие генных мутаций, следствием которых может быть иммунный дефицит, полиморфизм клинических его проявлений и различные типы наследования.

Иммунодефицитные состояния, обусловленные генными мутациями, проявляются как нарушения процессов созревания, дифференцировки и функции клеток, способных специфически распознавать антигены и отвечать на них иммунной реакцией, т. е. реакцией Т- и В-лимфоцитов.

Врожденная или генетически детерминированная (наследственная) недостаточность иммунной системы обусловлена генетическим блоком на различных уровнях преобразования стволовых клеток в Т- и В-лимфоциты или на последующих этапах их дифференцировки. Известны наследственные нарушения кооперации клеток в иммунном ответе — взаимодействия Т- и В-лимфоцитов и фагоцитов.

Таблица 6. Основные генетические дефекты и варианты поражения клеточного и гуморального звеньев иммунитета по Ю. М. Лопухину, Р. В. Петрову (сокращенный вариант классификации)

Уровни генетических блоков	Состояние клеточного иммунитета (Т-системы)	Состояние гуморального звена иммунитета (Ig M, Ig G, Ig A)	Примечание
I (C)	—	----	Генерализованная аплазия кровяной и лимфоидной систем. Ранняя смерть
II (C — T _T)	—	±±±±	Аплазия вилочковой железы. Тяжелый иммунодефицит на все тимус-зависимые антигены. Онкогенно-опасная ситуация. Ранняя смерть
III (C — B _M)	+	----	Агаммаглобулинемия
IV (B _M — B)	+	+---	Гипогаμμαглобулинемия с макроглобулинемией
V (B — B _A)	+	+++-	Избирательная недостаточность IgA. Повышенная частота инфекций слизистых оболочек
VI (T _T — T _H)	±	++++	Недостаточность клеточного иммунитета, онкогенно- и аутоиммунно-опасная ситуация

При блоке преобразования стволовой клетки в тимоцит выключается функция всей Т-системы, в том числе ее взаимодействие с системой В-клеток, которая в этих условиях также проявляет признаки недостаточности. Нарушение преобразования тимоцита в Т-лимфоцит влечет за собой снижение ГЗТ (Ю. М. Лопухин, Р. В. Петров, 1975).

Отклонения в процессах дальнейшего развития Т-лимфоцитов выражаются в функциональной недостаточности зрелых популяций — Т-хелперов, Т-супрессоров или Т-эффекторов. Генные мутации могут проявиться и на различных этапах развития В-лимфоцитов — созревания стволовых клеток, формирования стержневой популяции В-лимфоцитов с поверхностными рецепторами для IgM и развития зрелых субпопуляций с рецепторами для IgG, IgA, IgD. Ю. М. Лопухин, Р. В. Петров (1975) предложили классификацию наследственных иммунодефицитных состояний, основанную на иммунологическом принципе. В зависимости от уровня генетического блока авторы выделили 6 основных типов недостаточности клеточного и гуморального звеньев иммунитета (табл. 6). Кроме того, классификация предусматривает 6 вариантов комбинированного поражения иммунной системы. Так, сочетание II и III уровней блока ведет к полной аплазии лимфоидной системы (аплазия вилочковой железы с агаммаглобулинемией), сочетание V и VI уровней характерно для синдрома Луи—Бар (недостаточность клеточного звена иммунитета в сочетании с дефицитом IgA).

В 1978 г. группа экспертов ВОЗ представила новую классификацию первичных иммунодефицитных состояний, основанную на патогенетическом подходе, предложенном в классификации Ю. М. Лопухина, Р. В. Петрова (1975).

Классификации, построенные на иммунологическом принципе, позволяют четко представить зависимость фенотипических проявлений болезни от уровня генетического блока, но они не охватывают всех известных в настоящее время форм иммунного дефицита. Некоторые формы иммунной недостаточности связаны с наследственными дефектами системы комплемента и ее активации по классическому и альтернативному пути. Иммунодефицитные состояния и заболевания могут быть обусловлены наследственными или приобретенными нарушениями функций клеток, осуществляющих фагоцитоз. И хотя назначение этих клеток состоит в обеспечении неспецифической защиты организма, их недостаточность проявляется в нарушении кооперации с иммунокомпетентными клетками, а также в развитии заболеваний, сходных по клиническим признакам с недостаточностью лимфоцитарной системы.

В последние годы стали доступны распознаванию полигенные вариации сроков становления иммунной системы в процессе развития детей, выясняется мультифакторная основа лимфатикогипопластического диатеза.

Транзиторная иммунная недостаточность проявляется как биологическая закономерность у новорожденных и детей раннего возраста. У некоторых детей с первичными иммунодефицитными состояниями в раннем возрасте обнаруживается дефицит гуморального иммунитета. Эту группу Ю. М. Лопухин и соавторы (1977) рассматривают как иммунологически медленно стареющих детей.

Различные экзогенные влияния (недостаточное питание или потери белка, вирусные или бактериальные инфекции, иммунодепрессивные препараты и кортикостеронды, применяемые с лечебной целью, рентгеновское облучение и ионизирующая радиация) вызывают угнетение иммунного ответа, развитие иммунодефицитных состояний, сходных по признакам с наследственными дефектами иммуногенеза.

Приобретенные иммунодефицитные состояния в большинстве представляют фенкопии наследственных иммунных дефектов. Однако такие наследственные болезни, как тяжелые формы аплазии вилочковой железы (синдром Незелофа, агаммаглобулинемия Брутона, синдромы Луи-Бар, Вискотта—Олдрича) не имеют фенкопий. В то же время именно неклассифицируемые иммунодефицитные состояния, представляющие наибольшие дифференциально-диагностические затруднения, встречаются чаще других, более очерченных форм. Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтищев (1977) отмечали редкость классических болезней иммунитета и преобладание такой патологии, которая обусловлена парциальной недостаточностью иммунных систем у детей.

В связи с вышесказанным, рабочая клиническая классификация иммунодефицитных состояний должна включать, по воз-

возможности, их полный перечень, содержащий наследственную патологию и ее фенкопии.

Рабочая классификация иммунодефицитных состояний

A. Наследственная недостаточность иммунной системы (первичные специфические иммунодефициты).

I. Недостаточность гуморальных иммунных реакций (системы В-лимфоцитов).

1. Первичная агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (болезнь Брутона).

2. Дисгаммаглобулинемия — изолированный (селективный) дефицит IgA:

а) дефицит Ig других классов (отсутствие IgG и IgA с увеличением IgM);

б) вариабельный иммунодефицит (гипогамаглобулинемия);

в) дефицит транскаламмина.

II. Недостаточность клеточных иммунных реакций (системы Т-лимфоцитов).

1. Лимфоцитарная дисгенезия (синдром Незелофа, французский тип иммунодефицита).

2. Гипоплазия вилочковой железы и парашитовидных желез (синдром Ди Джорджа).

3. Недостаточность пуриноклеотидфосфорилазы.

III. Комбинированные иммунодефицитные состояния.

1. Ретикулярная дисгенезия.

2. Наследственный лимфоцитоптиз (швейцарский тип иммунного дефицита).

3. Иммунный дефицит с тимомой.

4. Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия).

5. Синдром Вискотга—Олдрича.

6. Недостаточность аденозин-деаминазы.

IV. Нарушения кооперации Т- и В-клеток в иммунном ответе.

V. Недостаточность системы комплемента.

VI. Недостаточность фагоцитоза.

1. Нарушение процессов переваривания (киллинга):

а) септический гранулематоз и синдром Джоба;

б) липохромный гистиоцитоз;

в) энзимопатии нейтрофильных гранулоцитов; дефицит миелопероксидазы, НАД-Н-оксидазы, глютатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы).

2. Нарушения хемотаксиса, миграций и дегрануляции:

а) синдром Чедиака—Хигаси.

3. Дефекты опсонизации и поглощения:

а) дефекты опсонизации,

б) дефицит туфтсина.

Б. Приобретенные иммунодефицитные состояния, вызванные:

1) протозойными и глистными болезнями,

2) бактериальными инфекциями,

3) вирусными инфекциями,

4) нарушениями питания,

5) влиянием иммунодепрессантов, цитостатических препаратов, облучения (ионизирующая радиация).

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

По данным Kobayashi (1980), японский регистр наследственных иммунодефицитных заболеваний включает сведения более чем о 500 больных, частота отдельных форм (в процентах) составляет:

Общий неклассифицируемый иммунодефицит (гипо-гаммаглобулинемия, нарушение кооперации Т- и В-лимфоцитов)	— 15,6
Изолированная недостаточность IgA	— 14,1
Агаммаглобулинемия	— 12,1
Хроническая гранулематозная болезнь	— 10,7
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	— 9,0
Атаксия-телеангиэктазия	— 7,2
Транзиторная гипогаммаглобулинемия	— 6,6
Вискотта—Олдрича синдром	— 6,0
Ди Джорджа синдром	— 4,3
Остальные заболевания	— <3,0

С. Ю. Каганов, Н. Н. Розина (1979) первичные иммунодефицитные состояния обнаружили у 1 % больных с хроническими воспалительными заболеваниями легких, З. М. Михайлова и соавторы (1976) — у 2,3 % больных детей. Сведения о частоте наследственных иммунодефицитных состояний будут изменяться по мере использования практической медициной все более широкого спектра иммунологических исследований. Так, Cassinos и соавторы (1980), применив мало используемые характеристики клеточного иммунитета по реакциям ГЗТ, установили его недостаточность у 1/5 обследованных детей с рецидивирующими заболеваниями дыхательных путей и инфекциями мочевой системы.

Недостаточность гуморальных иммунных реакций (система В-лимфоцитов). Первичная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона). При агаммаглобулинемии общее содержание гамма-глобулина в крови ребенка составляет менее 1 мг/мл и следовые количества гамма-глобулина всегда обнаруживаются с помощью иммунохимических методов. Частота первичной гипогаммаглобулинемии Брутона составляет 1 : 1 000 000, тип наследования — рецессивный, сцепленный с X-хромосомой, заболевание наблюдается только у мальчиков. Впервые оно описано Bruton в 1952 г. Дети с врожденной гипогаммаглобулинемией рождаются здоровыми и удовлетворительно развиваются до 2 и даже 3 лет жизни, хотя известны и ранние проявления заболевания в первые месяцы жизни.

При агаммаглобулинемии снижена резистентность организма к стафилококку, стрептококку, пневмококку, а также к некоторым грамотрицательным микроорганизмам — кишечной палочке, сальмонеллам, протею, клебселле. Кроме того, часто наблюдаются грибковые заболевания, а также паразитарные (пневмоцистные) пневмонии. Дети болеют частыми рецидивирующими пневмониями, отитом, пиодермией, которые нередко приводят к развитию сепсиса. Низкая сопротивляемость к бактерияльным

инфекциям не сочетается со снижением резистентности к вирусам. Некоторые вирусные заболевания (краснуха, корь, вирусный гепатит) у них протекают даже легче, чем у детей с сохраненной иммунологической реактивностью, поэтому больные дети могут подвергаться активной иммунизации против этих инфекций без риска генерализации. Однако отмечена высокая чувствительность больных к вирусу полиомелита, что определяет особую подверженность детей к этому заболеванию. У детей старше 3 лет наблюдаются полнартриты, дерматомиозит, хроническая пневмония. Размеры лимфатических узлов, печени и селезенки не увеличиваются даже в периоды обострений процесса. У детей не бывает аденоидов, гипертрофии миндалин. У некоторых детей развиваются аллергические реакции на антибиотики, химиопрепараты, возможна комбинация основного процесса с аллергическими заболеваниями — атопической экземой, аллергическим ринитом, бронхиальной астмой. При агаммаглобулинемии эти состояния отмечаются у 40 % детей, тогда как в общей популяции аллергия встречается примерно у 10 % детей. Объясняется это тем, что синтез реактивов, относящихся к классу IgE, при данном типе иммунологической недостаточности сохраняется. Туберкулиновые пробы и реакция на БЦЖ у больных детей проявляются нормально.

Методом электрофореза на бумаге фракция гамма-глобулина в плазме не определяется, однако при иммуноэлектрофорезе белков крови обнаруживается слабая линия преципитации в соответствующей зоне. Небольшие количества Ig можно выявить методом радиальной иммунодиффузии, по Манчини. Особенно резко снижено содержание IgG и IgA, хотя и количество IgM уменьшено. При антигенной стимуляции (например, при вакцинации АКДС) отсутствует нарастание титра соответствующих антител. Содержание факторов неспецифической защиты (лизозима, интерферона, комплемента, пропердина) в биологических жидкостях не изменено. Показатели, характеризующие клеточный иммунитет, не отличаются от нормы. Отмечено уменьшение или отсутствие лимфоцитов и плазмочитов в костном мозге, плазмочиты не содержатся также в лимфатических узлах, селезенке. Вилочковая железа макро- и микроскопически не изменена, хотя в отдельных случаях отсутствуют тельца Гассала, обеднены фолликулы. Стимуляция лимфоцитов больных ФГА выявляет нормальные реакции бласттрансформации, однако на мембранах плазмобластов Ig не определяются. Стимуляция лимфоцитов специфическими антигенами или в смешанной культуре лимфоцитов значительно ослаблена.

В ряде случаев у больных обнаруживаются В-клетки, несущие IgM, и др. В костном мозге определяется нормальное количество пред-В-лимфоцитов, содержащих IgM в цитоплазме, но развитие их в клетки, несущие IgM рецепторы, заблокировано.

Fudenberg предполагает, что вследствие генной мутации нарушается синтез легких цепей Ig всех классов. Отсутствие плазмочитов объясняется тем, что антигенная стимуляция не сопровождается усилением синтеза антител, следовательно, пролифе-

рацией иммунокомпетентных клеток. Высказывается мнение, что мутации подвергается ген-регулятор, локализующийся в X-хромосоме, в результате чего не функционируют структурные гены синтеза Ig, находящиеся в аутосомах. У некоторых детей неспособность пред-В-лимфоцитов преобразовываться в клетки, продуцирующие Ig, обусловлена повышенной активностью Т-супрессоров (WHO-report, 1978).

Дигаммаглобулинемия. Изолированный дефицит IgA — селективная недостаточность синтеза IgA характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и может обнаруживаться у практически здоровых детей или взрослых, что свидетельствует о возможности компенсации данного иммунного дефекта. Частота дефицита IgA, по данным литературы, колеблется от 1:500 до 1:3000, причем клинически чаще всего выявляется недостаточность плазматических и секреторных IgA (И. Ванцаров, 1977), или сочетание дефицита плазматических IgA с другими дефектами иммунной системы. Нередко при недостаточности IgA обнаруживается повышенный уровень IgM или IgE в плазме крови. Генетические исследования показали, что данный дефект сочетается с делецией хромосомы 18, а также с принадлежностью к гаплотипу тканевой совместимости HLA-A1-B8 (Osteigaard, Eriksen, 1979). Этот гаплотип с недостаточностью IgA особенно часто наблюдается у детей, больных бронхиальной астмой и экземой. Недостаточность секреторных IgA у детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями органов дыхания обнаруживается в 3 раза чаще, чем у здоровых детей. У части больных синтез IgA в культуре блокирован клетками-супрессорами, избирательно подавляющими их продукцию В-клетками здоровых людей. Таким образом, селективный дефицит IgA с иммунологических позиций представляет собой гетерогенное состояние, связанное с внутренними дефектами В-лимфоцитов и активацией специфических для IgA Т-супрессоров.

Особой формой иммунного дефицита данного типа является сочетание дефицита IgA с гиперплазией лимфатических узлов и вилочковой железы. Известна молекулярная патология синтеза IgA — изменения структуры тяжелых цепей, или болезнь альфа-тяжелых цепей. Заболевание впервые описано Seligman (1965) как «средиземноморская лимфома» и протекает как тяжелые кишечные инфекции с мальабсорбцией и дистрофией (клиника абдоминальной лимфогранулемы).

Дефицит секреторных IgA в слизистых оболочках пищевого канала проявляется как рецидивирующий герпетический стоматит, хронический гастрит, кишечные инфекции. Его обнаруживают у больных с язвенным и геморрагическим колитом, болезнью Крона. Наиболее типичные признаки дефицита IgA в кишках — нарушение кишечного всасывания и развитие синдрома мальабсорбции, который сходен с целиакией и поддается лечению диетой, лишенной глинадина (Grabbe, Heremans, 1967). Установлено отсутствие плазматических и секреторных IgA при ревматизме и других аутоиммунных заболеваниях. Дефицит IgA в слизистых оболочках открывает путь для инфекции и макро-

молекулярных антигенов во внутреннюю среду организма, что влечет за собой развитие инфекционно-воспалительных, аутоиммунных или аллергических болезней и объясняет полиморфизм клинических проявлений дефицита IgA.

Дефицит Ig других классов — отсутствие IgA и IgG, нормальный или повышенный уровень IgM. При данном типе иммунного дефицита в крови больных методами иммуноэлектрофореза обнаруживаются следовые количества IgA и IgG, но содержание IgM колеблется от 1,5 до 10 мг/мл. Кроме повышенной чувствительности к инфекции у больных наблюдается тромбоцитопения, нейтропения, склонность к аутоиммунным заболеваниям почек и крови (апластическая или гемолитическая анемия). Этот тип дисгаммаглобулинемии наследуется по рецессивному типу, сцепленному с полом, хотя возможны отклонения от этого правила. При гистологическом исследовании биоптатов лимфатических узлов обнаруживаются сформированные фолликулы, а также плазмциты. При люминесцентной микроскопии отмечается яркая флуоресценция клеток после воздействия анти-М-сывороткой, меченной флуоресцентом.

Более тяжелый характер имеет сочетание данного типа гипогаммаглобулинемии с гранулоцитопенией, которая, однако, наблюдается непостоянно. Установлен аутосомно-рецессивный тип наследования этого иммунодефицитного состояния. Лимфатические узлы больных не имеют зародышевых центров, хотя содержание лимфоцитов и плазмцитов в крови повышено. Вилочковая железа может быть гиперплазирована, но структура ее нормальная. В костном мозге обнаруживается задержка созревания миелоидных элементов, которые отличаются низкой фагоцитарной активностью.

Варибельный иммунодефицит (гипогаммаглобулинемия) — гетерогенная группа состояний, развитие которых связано с неспособностью В-лимфоцитов трансформироваться в плазмциты. Данные состояния объединяют различные неклассифицируемые типы дисгаммаглобулинемий, ранние и поздние проявления гипогаммаглобулинемии. Генетический блок проявляется на более поздних этапах дифференцировки В-клеток, чем при болезни Брутона, поэтому снижение уровня гамма-глобулина в крови не достигает тех минимальных значений, которые определяются при классической агаммаглобулинемии только иммунохимическими методами. Степень гипогаммаглобулинемии, преобладание повреждения того или иного клона В-лимфоцитов и сроки манифестации значительно варьируют у отдельных больных. Функции Т-лимфоцитов не нарушены (Jacotot и др., 1978). В отличие от болезни Брутона, встречающейся только у мальчиков, переменная гипогаммаглобулинемия наблюдается у мальчиков и девочек. Семейный анамнез и анализ медицинской родословной не всегда позволяет установить сходные заболевания у родственников.

При переменной иммунной недостаточности у одних больных имеется дефицит В-лимфоцитов, у других они хотя и дифференцируются, но не способны реагировать на стимуляцию

или секретировать синтезированные Ig. У ряда больных В-лимфоциты синтезируют и секретируют Ig в культуре, но в организме этот процесс блокируется ингибирующим фактором. Дефект В-лимфоцитов может быть связан с нарушением регуляторной функции Т-лимфоцитов, в частности, с активацией Т-супрессоров или угнетением Т-хелперов (WHO-report).

Клиника вариабельной гипогаммаглобулинемии определяется рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, кишок, кожи; нередко у детей обнаруживается тимомегалия, отмечается склонность к аутоиммунным заболеваниям.

Описано сочетание гипогаммаглобулинемии, сцепленной с полом, и изолированного дефицита гормона роста, которое проявлялось низким ростом, отсутствием В-клеток и изогемагглютининов (Fleischer и др., 1979).

Дефицит транскобаламина II — транспортного белка для цианокобаламина — может проявиться как иммунный дефицит в сочетании с мегалобластной анемией и тромбоцитопенией. Транскобаламин II в крови больных не определяется, тогда как содержание транскобаламина I, имеющего значение для депонирования, но не транспорта цианокобаламина, находится в норме (Hall Hitzig, Green, и др., 1979). При дефиците транскобаламина II повреждается система В-лимфоцитов, что у части больных проявляется значительной гипогаммаглобулинемией. Недостаточность В-лимфоцитов связана с нарушением созревания плазмочитов. Введение цианокобаламина приводит при данной патологии к нормализации синтеза специфических антител.

Недостаточность клеточных иммунных реакций (системы Т-лимфоцитов). Лимфоцитарная дисгенезия, синдром Незелофа (французский тип иммунодефицита). Наследственная недостаточность иммунитета, которая характеризуется отсутствием клеточных реакций иммунологической защиты. Типична количественная и качественная недостаточность Т-лимфоцитов при нормальном содержании Ig в плазме крови.

Заболевание впервые описано Nezelof и соавторами (1964), наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обнаруживается в первые недели и месяцы жизни. Отмечается задержка роста и развития ребенка, затяжной септический процесс с гнойными очагами в коже, легких и других органах, нередко развивается грибковый сепсис. В периферической крови определяется крайне низкое содержание лимфоцитов. Резко угнетена РБТЛ, слабо выражены реакции ГЗТ. Содержание Ig всех классов в периферической крови находится в пределах нормы и способность к образованию антител сохранена. В большинстве случаев заболевание заканчивается летально. При патологоанатомическом исследовании обнаруживается гипоплазия или атрофия вилочковой железы и лимфатических узлов. Герминативные центры в лимфатических узлах отсутствуют, плазмочиты выявляются в тканях в достаточных количествах.

Синдром Ди Джорджа. Врожденное отсутствие вилочковой железы и паращитовидных желез описано Di George в 1965 г. Заболевание обусловлено недостаточной эмбриональ-

ной дифференцировкой эпителия в районе 3-го и 4-го глоточных карманов. Генетика данного синдрома изучена недостаточно, чаще болеют девочки. Заболевание характеризуется гипокальциемией, судорогами, признаками кандидоза, инфекцией дыхательных и мочевыводящих путей, упорными расстройствами пищеварения. Нередко синдром Ди Джорджа сочетается с врожденными пороками крупных сосудов и сердца (общий артериальный ствол, неправильное отхождение вен и др.). Nezelof и соавторы (1975) указывают на возможность связи между формированием врожденных пороков сердца и сложным характером дисгенезии вилочковой железы и парашитовидных желез. Синдром Ди Джорджа может сопровождаться сочетанием аплазии вилочковой железы и щитовидных желез (атиреоз).

Иммунологические нарушения при этом синдроме аналогичны нарушениям, развивающимся после неонатальной тимэктомии у животных. Синтез гуморальных антител и сывороточных Ig не нарушен, но отмечается дефект в дифференцировке стволовых клеток в Т-клетки. Дети с синдромом Ди Джорджа не отторгают кожные трансплантаты, у них отсутствуют реакции ГЗТ, не наблюдается явлений кожной контактной реактивности, которая развивается у 95 % здоровых детей после аппликации динитрофторбензола. При экспозиции с ФГА отсутствует РБТЛ. Количество лимфоцитов в периферической крови значительно снижено (до 1500—2000).

Недостаточность пуриннуклеотидфосфориллазы. ПНФ участвует в метаболизме пуринов и обратно катализирует реакцию преобразования инозина и гуанозина в гипоксантин и мочевую кислоту. Недостаточность ПНФ, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу, обнаружена у больных с иммунным дефицитом. Основной повреждающий фактор — накопление в клетках дезоксигуанозинтрифосфата, причем к его действию наиболее чувствительны пролиферирующие клетки. Клинические проявления обусловлены селективным нарушением клеточного иммунитета, так как Т-лимфоциты в процессе дифференцировки и пролиферации более чувствительны к токсическому влиянию продуктов пуринового обмена. У больных отмечаются рецидивирующие воспалительные заболевания микробной природы и снижена резистентность к вирусам (вирус герпеса, цитомегаловирус). У некоторых больных наблюдаются неврологические нарушения и у большинства — анемия гипопластического типа. В крови и моче уменьшено содержание мочевой кислоты за счет увеличения уровня инозина и гуанозина. Для иммунологического статуса характерно снижение образования Е-розеток, нормальная функция Т-лимфоцитов хелперов и супрессоров, а также ускорение созревания предшественников Т-клеток под влиянием тимических факторов. Функции В-лимфоцитов не изучены (Л. В. Ковальчук, 1979).

Недостаточность функций Т-лимфоцитов и снижение сопротивляемости к инфекциям отмечены у больных метафизарной дисплазией типа Мак Кьюсика (Silence и др., 1978). Синдром проявляется задержкой роста, укороченными конечностями,

иногда искривлением бедер, алопецией и повторными воспалительными заболеваниями дыхательных путей.

Комбинированная недостаточность функций Т- и В-лимфоцитов. Ретикулярная дисгенезия. Ретикулярная дисгенезия — очень тяжелая форма иммунного дефицита, связанного с нарушениями дифференцировки и пролиферации примитивной гемопоэтической стволовой клетки. В связи с этим у больных обнаруживается агранулоцитоз, отсутствие лимфоцитов, хотя у некоторых больных при рождении абсолютное число лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов в крови находится в норме и снижается позже. Все дети с этим типом иммунного дефицита погибают в первые месяцы жизни от тяжелого септического процесса.

Лимфоцитоз (швейцарский тип иммунного дефицита). Среди наследственных иммунодефицитных состояний, при которых отсутствуют клеточные и гуморальные реакции иммунологической защиты, наиболее тяжелое заболевание — лимфоцитоз, или швейцарский тип иммунного дефицита, впервые описанный в 1950 г. Glanzmann и Riniker.

Клинически лимфоцитоз проявляется на 2—3-м месяце жизни и характеризуется злокачественным течением. Отмечается полная остановка роста и развития ребенка, тяжелые рецидивирующие инфекции. Чаще поражается бронхо-легочная система и пищевой канал. Вакцинация БЦЖ приводит к диссеминации и генерализации процесса, что обуславливает летальный исход обычно в первые месяцы жизни ребенка.

В периферической крови отмечается лимфопения разной степени.

Иммунологические нарушения выражаются в снижении или значительном дефиците всех классов Ig, неспособности проявлять реакции ГЗТ. У больных с швейцарским типом иммунного дефицита отсутствуют герминативные центры лимфатических узлов, миндалины и групповые лимфатические фолликулы, отмечается дисплазия, гипоплазия вилочковой железы или рудиментарная вилочковая железа.

Один из вариантов наследственного лимфоцитоза — синдром Гуда, при котором наблюдается лимфоцитопения, гиперплазия вилочковой железы за счет разрастания клеток стромы и низкое содержание всех классов Ig в плазме крови. Другой вариант заболевания — синдром Гитлина, при котором комбинированная недостаточность иммунитета сочетается с задержкой роста и проявлениями дисморфизма (карликовость, укороченные конечности). Патогенез этих синдромов не изучен. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, хотя описано также наследование, сцепленное с X-хромосомой.

При тяжелой комбинированной иммунной недостаточности установлены значительные изменения вилочковой железы — общая и частичная дисплазия, пролиферация клеток стромы или гистологическая картина, свойственная фетальной вилочковой железе. Четкая корково-медуллярная организация и тельца Гассалья отсутствуют у всех больных.

Иммунный дефицит с тимомой. Иммунный дефицит с тимомой характеризуется недостаточностью функций пред-В-лимфоцитов и В-лимфоцитов, которая может сочетаться с дефектами Т-системы лимфоцитов. Заболеванию свойственно увеличение вилочковой железы, эозинофилия, эритробластопения и апластическая анемия. Это позволяет считать, что основной дефект проявляется на уровне главных стволовых клеток. Однако причина развития данного заболевания и значение наследственных факторов не установлено.

Синдром Луи-Бар (атаксия — телеангиэктазия). Синдром Луи-Бар характеризуется мозжечковой атаксией, телеангиэктазией склер и кожи, повышенной склонностью к инфекционным заболеваниям. Еще в раннем возрасте отмечается задержка физического развития на фоне прогрессирующего поражения нервной системы. Патномоничный симптом — телеангиэктазии, преходящие сосудистые дисплазии эктомезодермального происхождения (склеры, кожи лица).

Отмечаются вялотекущие хронические пневмонии различной степени тяжести. Воспалительные изменения в бронхах и легких вызывают функциональные расстройства, ателектазы и нарушение дренажной функции бронхов, что приводит к развитию пневмосклероза и бронхоэктазов.

Поражение нервной системы проявляется симптомами выпадения функций мозжечка, подкорковых ганглиев, дизцефальной области, коры больших полушарий, пирамидными расстройствами и проприоцептивными нарушениями, носящими последовательный характер. Характерны атаксия, уменьшение и замедленность произвольных движений, гиперкинезы, синдром паркинсонизма, вегето-трофические дисфункции и висцеральные расстройства. У большинства больных угнетается РБТЛ на ФГА и другие митогены, уменьшается количество лимфоцитов с поверхностными Fc-рецепторами Ig, нарушается синтез IgA в плазмочитах, снижается пролиферативный потенциал Т-клеток. Отсутствует кожная реакция на 2,4-динитрофторбензол. Иммунологический статус больных приближается в определенной степени к статусу плода последних месяцев беременности (К. А. Лебедев и др., 1976).

При исследовании лимфатической системы отмечается гипоплазия вилочковой железы, гипо-, атрофия лимфатических узлов, селезенки и лимфатического аппарата пищевого канала (Т. Е. Ивановская, 1975).

Чаще всего (более чем у половины больных) при атаксии-телеангиэктазии обнаруживается поражение Т-лимфоцитов с низкими показателями бласттрансформации на ФГА и отсутствием IgA. Реже нарушение клеточного иммунитета сочетается с относительной сохранностью гуморального иммунитета. У небольшой части больных отсутствуют IgA в крови. У некоторых больных определяется относительная сохранность обеих систем иммунитета (Л. В. Ковальчук, 1979).

Заболеванию свойствен аутосомно-рецессивный тип наследования, что подтверждает характер расщепления признаков среди

братьев и сестер больных пробандов и повышенная частота родственных браков в изученных семьях.

Синдром Вискотта—Олдрича. Синдром Вискотта—Олдрича относится к иммунодефицитным синдромам и характеризуется сочетанием признаков иммунной недостаточности, тромбоцитопении и экземы. Заболевание впервые описано в 1937 г. Wiskott, а в 1954 г. Aldrich и соавторы установили его наследственную природу и аутосомно-рецессивный тип наследования. В первые месяцы жизни у детей возникают повторные гнойные инфекции, экземы, спленомегалия, кровотечения. Большинство детей погибает в раннем детском возрасте. В периферической крови выявляются лимфоцитопения и тромбоцитопения. У больных отсутствуют реакции ГЗТ, определяемые кожными тестами, снижен ответ лимфоцитов на ФГА и специфические антигены. Нарушение гуморального иммунитета проявляется в значительном уменьшении количества сывороточного IgM, высоком содержании IgA, нормальном или высоком уровне IgG, снижении способности к продукции антител к пневмококковым полисахаридам. На аутопсии обнаруживается гипоплазия вилочковой железы и лимфоидной ткани.

При синдроме Вискотта—Олдрича изменен энергетический обмен тромбоцитов, первичная природа этого нарушения не установлена.

Недостаточность аденозин-деаминазы. Недостаточность аденозин-деаминазы обнаружена у ряда больных с тяжелыми комбинированными формами иммунной недостаточности.

Аденозин-деаминаза катализирует реакцию отщепления аминогруппы от аденозина, который в результате этой реакции превращается в инозин. Фермент с низкой молекулярной массой определяется у здоровых людей в эритроцитах, а ее более тяжелый изоэнзим — в тканях. У больных с комбинированной иммунной недостаточностью отсутствует активность всех изоэнзимов, и это указывает на то, что синтез всех молекулярных форм аденозин-деаминазы находится под контролем единого структурного гена. Роль аденозин-деаминазы в патогенезе иммунной недостаточности пока не ясна. Предполагают, что она связана с делецией участка хромосомы, содержащего locus аденозин-деаминазы и locus, ответственный за развитие иммунной системы. Однако этой гипотезе противоречат данные об остаточной активности аденозин-деаминазы, которая обнаруживается у некоторых больных (Wetzler, Stern, 1975). Маловероятно также, что клетки страдают от дефицита инозина, поскольку это соединение может быть синтезировано другими путями, а добавление инозина к культурам лимфоцитов больных не влияет на их активность. Но в литературе известны (пока единичные) описания изолированного дефицита Т-лимфоцитов, связанного с недостаточностью фосфорилирования инозина, хотя природа этой связи еще не установлена (Jacolot и соавт., 1978).

Высокий уровень аденозина влияет на структурно-функциональные характеристики клеточных мембран, что влечет за

собой нарушение пролиферации лимфоцитов в культуре клеток. Избыток аденозина при недостаточности аденозин-деаминазы в свете этих данных может быть причиной иммунной недостаточности. Аденозин подавляет также синтез пиримидинов, вызывая их недостаточность в клетке, что блокирует клеточную пролиферацию (Green, Chen, 1973). Добавление уридина к культурам нормальных лимфоцитов, выращиваемых в условиях избытка аденозина, восстанавливает их способность к пролиферации, чего не наблюдается в культурах лимфоцитов людей с иммунной недостаточностью, обусловленной дефицитом аденозин-деаминазы.

Лимфоциты больных отличаются низкими пролиферативными свойствами в условиях стимуляции неспецифическими митогенами, аллогенными клетками или антигенами. Однако, если к культуре таких лимфоцитов добавить кишечную или эритроцитарную аденозин-деаминазу, то способность к пролиферации лимфоцитов резко возрастает. Добавленная извне аденозин-деаминаза облегчает пролиферацию, индуцированную митогенами, но сама не является митогеном (или антигеном), так как при отсутствии митогенов в культуре аденозин-деаминаза лишь незначительно увеличивает пролиферативную активность лимфоцитов. В первые недели жизни в периферической крови больных обнаруживается нормальное количество Т- и В-лимфоцитов, но в последующие периоды развивается лимфопения. Реакция на ФГА и конканавалин А, несколько сниженная в период новорожденности, становится очень слабой (менее 5% нормальных значений) в последующие периоды развития. В плазме крови больных определяется очень низкий уровень всех классов Ig. Это позволяет заключить, что дифференциация лимфоцитов при данном типе иммунной недостаточности не нарушена и наследственный дефект влияет только на их пролиферацию.

Восстановление иммунной активности лимфоцитов больных после добавления к культуре аденозин-деаминазы позволяет наметить пути лечения этого типа иммунной недостаточности. Введение эритроцитов, подвергнутых замораживанию и облучению, как источника аденозин-деаминазы, обуславливало восстановление реакции лимфоцитов на ФГА, конканавалин А и другие митогены (Polmag и соавт., 1975). Однако данный метод требует тщательного изучения.

В США с 1975 г. ведется скрининг новорожденных на активность аденозин-деаминазы. Meuwissen, Pollara (1978) отметили, что из 700 000 новорожденных у 6 подозревалась недостаточность и у 1 обнаружен дефицит фермента. Относительная редкость дефицита, установленная авторами, не может служить обоснованием для проведения массовых обследований новорожденных, но соответствующие методы можно рекомендовать для выявления гетерозигот и гомозигот и медико-генетического консультирования.

Нарушения кооперации Т- и В-клеток в иммунном ответе. Некоторые формы иммунного дефицита связаны с функциональными нарушениями Т-лимфоцитов, однако общее их количество

в периферической крови при этом не изменено. Обычные функциональные тесты (реакции ГЗТ или реакции на митогены *Candida*) также не обнаруживают отклонений. Только исследования специфических функций Т-субпопуляций позволяют выявить их гиперактивность или недостаточность. Особое значение в последнее время придается кооперативным связям Т-супрессоров и В-лимфоцитов. Изменения количества циркулирующих Т_м- и Т_г-клеток обнаружены у больных с патологией вилочковой железы, а также после тимэктомии, при комбинированной иммунной недостаточности и патологии клеточного иммунитета невыясненного генеза (Moretta и др., 1977).

Чаще всего у больных обнаруживается уменьшение Т_м-популяций клеток и относительное преобладание Т_г, которое может объяснить избирательное подавление синтеза Ig. Супрессия дифференцировки В-лимфоцитов обнаружена у больных тимомой и гипогаммаглобулинемией, причем показано, что Т-клетки этих больных подавляют также дифференцировку эритробластов под влиянием эритропоэтина (Hoffmann и др., 1977).

В последние годы появляются данные о том, что развитие вариабельной гипогаммаглобулинемии связано не только с дефектом синтеза IgВ-лимфоцитами, но и нарушением регулирующих функций Т-лимфоцитов, подавляющих созревание В-лимфоцитов и синтез антител (Waldman и др., 1976).

Нарушение активности Т-супрессоров отмечается у больных с селективной недостаточностью IgA, так как у большинства из них в периферической крови циркулирует нормальное количество В-лимфоцитов. Это указывает на гетерогенность основного дефекта при фенотипическом сходстве у разных больных: в одних случаях речь идет о первичном дефекте дифференцировки В-клеток, в других — о нарушении кооперации между Т- и В-лимфоцитами. Следует, однако, учитывать, что терапевтическое введение гамма-глобулина при нарушениях кооперации клеток может индуцировать пролиферацию Т-супрессоров. Таким образом, вариабельная гипогаммаглобулинемия включает ряд заболеваний и синдромов, в том числе нетяжелые формы комбинированной иммунной недостаточности.

Нарушения кооперации клеток в иммунном ответе установлены при болезни Леттерер—Зиве (гистиоцитозе X). Эти нарушения проявляются в снижении количества Т-лимфоцитов, повышении концентрации Ig и клинических признаках иммунного дефицита. Для этого заболевания характерны себоррейный дерматит, пурпура, гепатоспленомегалия, изменения скелета (очаги остеолитиза), выявляемые при рентгенологическом обследовании. Течение заболевания напоминает острый лейкоз и тяжесть его определяется вовлечением соответствующих органов (легкие, печень, почки).

Дефицит Т-супрессоров с повышенным продукцией IgE лежит в основе аллергического диатеза (Ishizaka, 1976). Количество Т-лимфоцитов, циркулирующих в периферической крови, обычно снижено у детей с атопией и их родителей. Известно, что у 50 % больных (а по некоторым данным, и у большего количе-

ства) аллергические заболевания обнаруживаются у ближайших родственников, хотя тип наследования пока не определен и наиболее вероятным представляется полигенное наследование с высоким значением экзогенного компонента (множественность аллеленов).

По мнению Geha (1979), следующие факторы указывают на взаимосвязь недостаточности Т-супрессоров и повышенной продукции реактивов: а) уровень IgE повышается при отторжении трансплантатов, когда имеется тяжелая недостаточность Т-супрессоров; б) синтез IgE лимфоцитами больных в культуре подавляется при введении лимфоцитов здоровых людей.

У больных аллергией Т-супрессоры, стимулируемые конканавалином А, характеризуются снижением чувствительности мембранных рецепторов к гистамину, хотя синтез IgE находится под контролем антигенспецифического клона Т-супрессоров. Не исключено, что у части больных транзитный дефект Т-супрессоров развивается под влиянием экзогенных факторов, по крайней мере, у тех больных, у которых аллергия не прослеживается в родословных.

Недостаточность Т-супрессоров установлена при ревматизме в его острой фазе и других аутоиммунных заболеваниях. Разработка методов, определяющих специфические маркеры на мембранах IgE — Т-супрессоров, позволит в будущем выявлять детей с риском возникновения аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Недостаточность системы комплемента. Принято считать, что система комплемента относится к неспецифическим защитным механизмам, однако все иммунные реакции протекают с активацией факторов комплемента, ведущей к специфически опосредованному цитолизу. Неспецифический защитный характер может иметь лишь активация системы комплемента по альтернативному пути. В настоящее время известны ряд состояний, обусловленных дефицитом отдельных факторов комплемента, причем все они отличаются значительным клиническим полиморфизмом. Низкий уровень общего комплемента и его фракций С2 и С3 обнаруживается в крови клинически здоровых доноров.

Дефицит С1-эстеразы (ингибитора С1S), наследуемый по аутосомно-доминантному типу, — наиболее частая патология системы комплемента. Он проявляется кризами ангионевротических отеков, чаще в области гортани (ларингостеноз) или кишок, что связывают с возникновением в крови больных вазоактивных пептидов. Резистентность по отношению к инфекции при дефиците С1-эстеразы не изменена. Однако, у многих детей с дефицитом факторов С1, С2, С3, С4 и ингибитора С3_v сопротивляемость к вирусным или бактериальным инфекциям снижена.

При дефиците С3 фактора комплемента снижается сопротивляемость организма к инфекции. При недостаточности С5 выявляются дефекты фагоцитоза (синдром «ленивых» лейкоцитов).

Описан дефект опсонизации, обнаруживаемый по неспособности полинуклеаров фагоцитировать грибы *Candida*, что

обусловлено дефектом активации комплемента и дефицитом фактора С3. Пока нет доказательств локализации дефекта активации С3 по классическому или альтернативному пути. По данным Soothill, Narvey (1976), около 25 % детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей или пищевого канала, детской экземой (дерматитом) имеют дефект опсонизации.

Eiggar и соавторы (1979) связывали с дефектом фактора С1_g развитие системного васкулита, проявляющегося симптомо-комплексом который включал поражение кожи, алопецию, феномен Рейно, язвенный стоматит, поражение почек с отложениями в мезангиуме IgM и С3, а С3 и С5 — в стенках периферических артерий. McLean и соавторы (1980) обнаружили семейный дефицит С3 при геморрагическом васкулите.

Дефицит фактора С6 установлен у 15 % больных мембрано-пролиферативным гломерулонефритом, тогда как при других формах гломерулонефрита он обнаружен у 2,9 % больных (Coleman, 1979). Однако пока не ясно, имеется ли в данном случае врожденный дефект системы комплемента, предрасполагающий к развитию мембрано-пролиферативного гломерулонефрита.

Изучается роль полигенных вариаций структуры фракций С3 в формировании предрасположенности к определенным заболеваниям. С3-компонент комплемента включает 2 аллотипа, отличающихся по подвижности при электрофорезе: один из них назван аллотипом F, быстрый, другой — аллотипом S, медленный (Aleg, Popp, 1969). Расположение и интенсивность окраски этих аллотипов на электрофореграммах значительно варьирует в популяции, что отражает наследственный полиморфизм этого компонента и различную экспрессию генов, определяющих синтез. Имеются предварительные данные, позволяющие связывать установленные вариации с предрасположенностью к заболеваниям, в частности, указанные изменения наблюдались у больных тромбопенической пурпурой или апластической анемией. Однако их находили также у практически здоровых людей (Ruddy, Austen, 1972).

Обобщенные данные литературы о проявлениях наследственного дефицита отдельных факторов комплемента представлены в табл. 7.

Увеличивающееся число публикаций о проявлениях дефектов в системе комплемента позволяет предполагать, что данная патология встречается значительно чаще, чем об этом известно, и по мере использования в практической медицине доступных методов исследования системы комплемента будет получена новая, более полная, информация.

Недостаточность фагоцитоза. Нарушение процессов переваривания (киллинга). Главным процессом, завершающим фагоцитоз, в настоящее время считается образование нейтрофильными гранулоцитами токсических форм кислорода, т. е. кислорода с неспаренным электроном — синглетного кислорода, супероксиданнона, а также гидроксильного радикала (Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков, 1972). В лизосомах грану-

Таблица 7. Проявления наследственного дефицита отдельных факторов системы комплемента (обобщенные данные литературы)

Дефицит факторов системы комплемента	Тип наследования	Основные фенотипические проявления
C1g	—	Иммунодефицитные состояния
C1r	P	Повышенная восприимчивость к инфекции, синдром, сходный с проявлениями системной красной волчанки
C1s	P кД	Синдром, сходный с проявлениями системной красной волчанки или не имеет проявлений
Ингибитор		
C1	Д	Ангioneвротические отеки
C2	P	Предрасположение к сосудистым и почечным заболеваниям
C3	кД	Склонность к повторным микробно-воспалительным заболеваниям, лихорадка, кожные сыпи, артралгии
Инактиватор		
C3	P	Повышенная восприимчивость к инфекции
C4	P	Симптомокомплекс, сходный с системной красной волчанкой
C5	Д кД	То же и повышенная восприимчивость к инфекции
C6	Д	Эпизодические лихорадочные состояния, склонность к инфекции
C7	P	Склеродермия, телеангиэктазии
C8	P кД	Клинически может не проявляться

Примечание: P — аутосомно-рецессивный тип наследования, Д — аутосомно-доминантный тип наследования, кД — кодоминантное наследование.

лоцитов имеются ферментные системы оксидаз (НАД и НАДФ-оксидазы), катализирующие процессы восстановления молекулярного кислорода и образование кислорода с неспаренным электроном. Супероксиддисмутаза связывает этот кислород с водородом, при этом получается перекись водорода, которая становится источником образования супероксиданиона и гидроксильного радикала.

Разложение перекиси водорода с разрывом цепной реакции перекисления обеспечивается каталазой, глутатион-пероксидазой. Процессы перекисного окисления ведут к образованию липоперекисей и повреждению мембран микроорганизмов, обуславливая их гибель. Таким образом, активированный кислород является основным продуктом фагоцитоза, с которым связано формирование очага воспаления (Mc Cord, Wong, 1979). Недостаточность энзимных систем лейкоцитов, обеспечивающих активацию кислорода и образование перекиси водорода, ведет к патологии фагоцитоза (Ross, Weening, 1979).

Септический гранулематоз, синдром Джоба и липохромный гистиоцитоз. Наследственный дефект фагоцитоза особенно выражен при хроническом септическом гранулематозе у детей, в основе которого лежит отсутствие бактерицидной активности нейтрофильных гранулоцитов, не способных к образованию активированного кислорода. Низкая бактерицидная активность обнаруживается также в эозинофильных гранулоцитах и моноцитах, следовательно, энзимопатия распространяется на микро- и макрофаги.

Заболевание проявляется как затяжной септический процесс, начинающийся в первые месяцы жизни. Процесс дегрануляции нейтрофильных гранулоцитов у больных замедлен, тест с NBT (нитроголубой тетразолий) дает нулевые значения, что указывает на отсутствие синтеза перекисей.

В фагоцитирующих клетках не возрастает потребление кислорода и глюкозы. Полиморфноядерные гранулоциты, не способные к уничтожению микроорганизмов, защищают их от вмешательства цитотоксических факторов иммунной системы, разносят инфекцию в различные органы и ткани, где образуются многочисленные гранулемы и абсцессы (в печени, селезенке, легких, костях).

Gray и Good (1972) называют хронический септический гранулематоз болезнью парадоксов, так как дети, больные этим заболеванием, подвержены инфицированию мало вирулентными стафилококками, кишечными палочками, грибами, другими сапрофитами, но устойчивы к вирулентным стрептококкам, менингококкам, пневмококкам (цит. по Р. В. Петрову, 1976). Образование гранулем в местах скопления микроорганизмов Н. С. Кисляк, Р. В. Ленская (1978) рассматривают как защитную реакцию организма. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, у матерей больных детей снижена способность гранулоцитов восстанавливать синий тетразолий в голубой фармазан (сниженный NBT-тест) примерно на 25 %.

Вариантом хронической гранулематозной болезни считается синдром Джоба. Клинически он характеризуется рецидивирующими абсцессами, экземой, отитами, синуситами, пневмониями. Подкожные абсцессы отличаются слабой воспалительной реакцией («холодные» абсцессы). В лейкоцитах больных выявляются такие же дефекты, как при хронической гранулематозной болезни: нарушение бактерицидного киллинга, низкие значения теста NBT. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Частичный дефект бактерицидной активности обнаруживается при липохромном гистиоцитозе, но она сохранена в моноцитах. В связи с этим в отличие от хронической гранулематозной болезни гранулемы при липохромном гистиоцитозе не развиваются. Заболевание характеризуется повышенной чувствительностью к инфекции, образованием легочных инфильтратов, склонностью к развитию ревматоидного артрита. Гистиоциты имеют липохромную пигментацию, при иммунологических исследованиях обнаружена гипергаммаглобулинемия.

Дефицит миелопероксидазы. Полное отсутствие миелопероксидазы относится к категории наследственных дефектов лейкоцитов, хотя возможны и приобретенные формы. Так же, как при других синдромах незавершенного фагоцитоза, снижена активность ранней фазы внутриклеточного разрушения бактерий лейкоцитами. Однако этот дефект частично компенсируется нарастающей продукцией перекиси водорода.

Соорег и соавторы (1970) установили, что патология фагоцитоза может быть связана с отсутствием активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы в лейкоцитах. У больных обнаружена нормальная фагоцитарная активность лейкоцитов, внутриклеточное уничтожение бактерий значительно ослаблено (незавершенный фагоцитоз), лейкоциты страдают от дефицита восстановленных пиримидинуклеотидов (НАД и НАДФ).

Несмотря на нормальную активность НАД и НАДФ-оксидаз, активность ферментов гексозомонофосфатного шунта и продукция перекиси водорода снижены, в результате чего фагоцитоз бактерий не завершен.

Нарушение хемотаксиса, миграции и деградации. Ряд дефектов фагоцитоза связан с нарушением хемотаксиса — направленной миграции нейтрофильных гранулоцитов. Хемотаксическими веществами в основном являются факторы комплемента (С3, С5). Кроме того, лимфоциты при контакте с антигеном продуцируют фактор, тормозящий миграцию макрофагов из очага воспаления. Макрофаги участвуют также в системе взаимодействия иммунных клеток, передавая информацию об антигене или антиген Т- и В-клеткам. Макрофаги имеют на своей поверхности Fc-рецепторы тяжелых цепей Ig.

Нарушение хемотаксиса установлено при сахарном диабете, циррозе печени, ревматизме и синдроме Чеднака—Хигаси. В сыворотке больных циррозом печени обнаружен ингибитор хемотаксиса лейкоцитов; кроме того, у больных отмечен низкий уровень С3, указывающий, что их повышенная чувствительность к инфекции является результатом влияния, по крайней мере, двух факторов: расстройства хемотаксиса и опсонизации циркулирующих бактерий. При ревматизме и других иммунокомплексных заболеваниях нарушения хемотаксиса могут наступить вторично вследствие фагоцитоза иммунных комплексов, а при синдроме Чеднака—Хигаси — в результате цитоплазматических включений.

Нарушения хемотаксиса лейкоцитов выявлены у некоторых детей с нейтропенией и повторными тяжелыми инфекциями, но с нормальной фагоцитарной и бактерицидной активностью. Однако *in vitro* сыворотка больных не вызывала подавления хемотаксиса лейкоцитов сывороткой пациента, что указывало на первичный дефект нейтрофильных гранулоцитов («ленивые нейтрофильные гранулоциты»).

Недостаточность функции селезенки. Дети с врожденной гипоплазией селезенки или спленэктомией, перенесенной в раннем возрасте, отличаются повышенной чувствительностью к инфекции и склонностью к септическим процессам, что

может быть связано с недостатком опсонизирующих факторов и туфтсина, в норме продуцируемых селезенкой.

Синдром Чедиака—Хигаси. Заболевание характеризуется повышенной чувствительностью к гнойным инфекциям и гипопигментацией кожи, волос, радужной оболочки глаз. У больных наблюдается повышенная восприимчивость к вирусным и кишечным инфекциям, поражения кожи и пищевого канала отмечаются в период новорожденности. Обнаружена чувствительность кожи больных к солнечному свету. Вследствие гиперспленизма и ускоренного распада лейкоцитов у больных развивается гранулоцитопения. В лейкоцитах выявляются гигантские включения, дающие положительную реакцию на пероксидазу. Это имеет большое диагностическое значение. Поглощение кислорода, активность ферментов гексозомонофосфатного шунга и выделение перекиси водорода в гранулоцитах больных не отличаются от нормы, однако незавершенность фагоцитоза наблюдается в первые минуты инкубации с антигеном. При исследовании крови обнаруживается нейтропения, тромбоцитопения.

Дефект пигментации связан с нарушением распределения клеток, несущих меланин, так называемых меланосом, в коже и волосах больных, а также с недостаточной деструкцией аномально расположенных меланосом. В связи с этим пигментация кожи больных варьирует по цвету волос, больные блондины или брюнеты с серым оттенком волос.

При синдроме Чедиака—Хигаси процессы хемотаксиса сочетаются с замедленной дегрануляцией нейтрофильных гранулоцитов и дефектом внутриклеточного киллинга. Возможно наличие в клетках гранул значительных размеров, что определяет жесткую структуру клеток, теряющих вследствие этого способность к миграции.

Дефекты опсонизации и поглощения. Тесная связь между специфическим иммунным ответом и фагоцитозом устанавливается при опсонизации, т. е. при связывании антигенов с рецепторами на мембранах фагоцита с вовлечением системы комплемента, что определяет избирательность фагоцитарной реакции. Ряд заболеваний наследственного и приобретенного характера обусловлен нарушением опсонизации.

Для опсонизации и фагоцитоза особое значение имеет присутствие С5. Когда С5 добавляется к сыворотке больных с дефектами опсонизации, опсонизирующая активность полностью восстанавливается.

Сочетанный дефицит сывороточных опсонингов и С5 проявляется, как эритродермия Лейнера: повторные инфекции, себорейный дерматит, диаррея.

Дефицит туфтсина. Нарушение фагоцитоза может быть связано с дефицитом тетрапептида туфтсина, который в норме активизирует фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов (Jacotot и др., 1978). Туфтсин представляет собой тетрапептид (тирозин—лизин—пролин—аргинин), который высвобождается из молекулы Ig под воздействием специфических протеаз селезенки и мембран фагоцитов (Fridkin и др., 1977).

Наследственные дефекты образования туфтсина проявляются хроническими воспалительными заболеваниями легких, лимфатических узлов и передаются в семьях как аутосомно-доминантный признак.

ВТОРИЧНАЯ (ПРИБРЕТЕННАЯ) НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Вторичная (приобретенная) недостаточность иммунной системы развивается под влиянием различных экзогенных воздействий на нормально функционирующую систему В- и Т-лимфоцитов. Группа экспертов ВОЗ (1978) приводит перечень основных заболеваний, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом:

1. Протозойные и глистные болезни — малярия, трипаносомоз, токсоплазмоз, лейшманиоз, шистозоматоз, трихинеллез и др.

2. Бактериальные инфекции — лепра, туберкулез, сифилис, пневмококковые, менингококковые инфекции.

3. Вирусные инфекции:

а) острые вирусные инфекции — корь, краснуха, грипп, эпидемический паротит, ветряная оспа, острый гепатит;

б) персистирующие вирусные инфекции — хронический гепатит В, врожденные инфекции — цитомегаловирус, краснуха, подострый склерозирующий панэнцефалит с персистирующей коревой инфекцией.

4. Нарушения питания — истощение, кахексия, нарушения кишечного всасывания, потеря белка через кишки, почки, наследственные болезни обмена.

Другие патологические состояния — злокачественные новообразования, заболевания почек с почечной недостаточностью, нефротический синдром, болезни обмена — сахарный диабет, миотоническая дистрофия с повышенным катаболизмом Ig, потеря белка при кишечных заболеваниях, хронические заболевания печени, ожоговая болезнь, синдром Кушинга, осложнения, обусловленные наркозом, лекарственными препаратами, большинство хронических заболеваний.

В табл. 8 представлены основные критерии дифференциальной диагностики первичной и вторичной недостаточности иммунной системы, обусловленной инфекционными факторами (Э. Е. Шуйкина, 1979). Экзогенные повреждающие факторы раньше и интенсивнее воздействуют на Т-систему (абсолютное и относительное снижение числа Т-лимфоцитов, угнетение пролиферативной активности на митогены и антигены, нарушение кожных реакций ГЗТ). При тяжелом дефиците белка в процесс вовлекается также система В-лимфоцитов.

Иммунодепрессия может быть связана с действием лекарственных препаратов. Кортикостероиды при длительном применении вызывают лимфопению и угнетение реакций клеточного иммунитета.

Иммунодепрессанты типа азатиоприна, циклофосамида, хлорамбуцила повреждают клеточный иммунитет и антителообразо-

Таблица 8. Дифференциальная диагностика первичной и вторичной недостаточности иммунной системы

Признаки	Первичная (наследственная) недостаточность иммунной системы	Вторичная недостаточность иммунной системы
Клинические проявления	Рецидивирующие инфекционные заболевания различной этиологии, нередко вызванные условно патогенными микроорганизмами на фоне нарушений иммунной системы, иногда в комбинации с пороками развития других органов	Преимущественно хронические инфекционные заболевания, вызванные возбудителями, патогенными для человека
Результаты антибиотико- и химиотерапии	Неблагоприятные. Даже при частичном купировании инфекционного процесса дефект иммунной системы и других органов не восстанавливается	Благоприятный. Нередко достигается полное излечение, при частичном — формируется хроническая патология. При улучшении состояния дефект иммунной системы восстанавливается полностью или частично
Характер поражения иммунной системы и иммунного ответа	Поражение возможно на любом уровне и любой выраженности, сохраняется на протяжении жизни	Поражения Т-системы предшествуют во времени и преобладают. В-система часто поражается вторично, поражения наступают только при развитии инфекционного процесса
Специфичность дефекта иммунной системы и иммунного ответа	Дефект неспецифичен. Существование наследственной избирательной недостаточности на конкретные антигены точно не установлено	Дефект неспецифичен и специфичен одновременно

вание. Салицилаты вызывают изменения иммунных систем у больных ревматизмом. Очень сильное угнетающее влияние на иммунные системы оказывает винкристин, метотрексат и другие цитостатические средства.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Методы диагностики. Тяжелые первичные иммунодефицитные состояния проявляются рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания, пищевого канала, кожи и мочевыводящих путей и ведут к задержке роста и развития ребенка. Септические процессы, вызванные микроорганиз-

мами или грибами (хронический кандидоз), не поддающиеся лечению антибиотиками и химиопрепаратами, должны возбудить у врача подозрение на вероятность первичного иммунного дефицита. Некоторые заболевания этой группы имеют дополнительные клинические проявления. Так, наличие экземы и петехий характерно для синдрома Вискотта—Олдрича, телеангиэктазий (на конъюнктиве глаз и коже) — для синдрома Луи-Бар. Частичный альбинизм наблюдается при синдроме Чеднака—Хигаси. Сочетание рецидивирующих инфекций с судорожным синдромом и гипокальциемией может указывать на синдром Ди Джорджа, а изменения со стороны костной системы — на синдром Гитлина или недостаточность аденозиндеаминазы. Развитие аутоиммунных заболеваний наблюдается при дефиците IgA, дисфункции Т-лимфоцитов, дефиците отдельных факторов комплемента. Однако в подавляющем большинстве случаев иммунодефицитные состояния не имеют патогномонических проявлений, протекают однотипно как септический процесс или рецидивирующая (хроническая) патология органов дыхания, пищеварения, кожи или почек.

Все это требует проведения иммунологического обследования ребенка и семьи. По мере возрастающего использования в практической медицине все более широкого перечня иммунологических методов становилось очевидным, что наиболее частыми являются не классические иммунодефицитные состояния, а частичные дефекты (парциальная иммунная недостаточность) и особенно низкая реактивность клеточного иммунитета.

Имунологическое обследование при подозрении на иммунодефицитные состояния включает следующие методы:

I. Генеалогический анализ.

II. Исследование формулы крови:

1. Содержание гемоглобина и общее количество эритроцитов.
2. Абсолютные количества лейкоцитов, в том числе лимфоцитов, моноцитов, нейтрофильных гранулоцитов.

III. Исследование гуморального звена иммунитета (функций В-лимфоцитов):

1. Определение общего уровня гамма-глобулина.
2. Определение Ig плазмы крови методом простой радиальной диффузии по Манчини.
3. Иммуноэлектрофорез белков плазмы.
4. Исследование титра противокклюзных, антитоксических дифтерийных антител, группы крови и титра изогемагглютининов.
5. Определение поверхностных Ig лимфоцитов антисыворотками, мечеными флуоресцеином.
6. Исследование ЕАС-розеткообразования.
7. Определение секреторных IgA.

IV. Исследование клеточного звена иммунитета (функций Т-лимфоцитов):

1. Исследование образования Е-розеток.
2. Реакция бластной трансформации:
 - а) при неспецифической стимуляции ФГА;

б) при стимуляции антигенами;

в) в смешанной культуре лимфоцитов.

3. Исследование подавления миграции макрофагов.

4. Исследование реакций ГЗТ:

а) внутрикожные пробы с 2,4-динитрофторбензолом, стрептокиназой, одорназой, антигеном;

б) реакцией Шика.

V. Специальные исследования:

1. Исследование функций лимфоцитов Т-хелперов и Т-супрессоров.

2. Гистохимическое определение активности аденозин-деаминазы и ПНФ.

3. Определение транскобаламина II.

VI. Рентгенография грудной клетки, включая боковые проекции, и томограмма средостения для выявления вилочковой железы.

VII. Биопсия лимфатических узлов с гистологическим и гистохимическим исследованием.

VIII. Исследование системы комплемента:

1. Исследование общего гемолитического комплемента.

2. Исследование отдельных факторов комплемента иммунохимическими методами.

IX. Исследование функции фагоцитоза:

1. Определение количественных характеристик фагоцитоза по поглощению частиц железа или угля.

2. Исследование опсонизации (фагоцитоз кандиды полиморфноядерными лейкоцитами в присутствии исследуемой сыворотки).

3. Исследование фагоцитоза и киллинга бактерий.

4. Тест с голубым тетразолием.

5. Цитохимические исследования активности ферментов (миелопероксидазы и др.).

Описания большинства из приведенных методов содержатся в ряде монографий, поэтому нет необходимости излагать их в настоящей главе.

Функциональную активность Т-хелперов и Т-супрессоров определяют в культуре лимфоцитов по их способности изменять синтез IgВ-лимфоцитами. Взвесь лимфоцитов стимулируют митогенами — ФГА, конканавалином А в течение 7—12 дней. За этот период В-лимфоциты дифференцируются в плазмочитоподобные клетки, способные синтезировать Ig в определенной последовательности — М, G, А. Синтезирующую способность выявляют методом иммунофлуоресценции внутриклеточных Ig, исследованием секрета Ig путем их определения в среде или клеточном лизате радиоиммунологическим методом, обнаружения методом иммунофлуоресценции клеток, несущих поверхностные Ig, и др.

Т-лимфоциты выделяют из периферической крови, применяя двукратное Е-розеткообразование с последующим разрушением эритроцитов. Для выявления парциальных функций Т-лимфоциты помещают в культуру В-клеток донора, причем предвари-

тельно их облучают дозой 258—516 мкд/кг (1000—2000 Р), что ведет к инактивации Т-супрессоров при сохранении функции Т-хелперов. При этом регистрируют повышенные синтезы Ig донорскими лимфоцитами.

Исследуют также активность Т-хелперов или Т-супрессоров в присутствии митомицина С или актиномицина, препятствующих пролиферации, но не мешающих проявлению соответствующего воздействия на лимфоциты донора. Для выявления дефицита аденозин-деаминазы и ПНФ Blake, O'geally (1976) разработали гистохимический метод определения этих ферментов в капле крови. Косвенная информация может быть также получена при исследовании экскреции пуриновых соединений с мочой.

Лечение иммунодефицитных состояний. Больные с иммунологическими дефектами, особенно с первичными иммунодефицитными состояниями, имеют низкую сопротивляемость к вирусным и микробным инфекциям, поэтому их необходимо ограждать от контакта с больными этими заболеваниями, хотя пожизненное содержание в стерильных или близких к ним условиях едва ли возможно. Весьма эффективной оказалась временная общая гитобнологическая изоляция, под которой понимается метод лечения больных, помещенных в специальный изолятор, обеспечивающий элиминацию микроорганизмов. Данный метод найдет широкое применение в связи с развитием трансплантации органов и тканей, а также лечения детей с иммунодефицитными состояниями (Ю. Ф. Исаков, 1978).

Антибактериальная терапия первичных иммунодефицитных состояний отличается рядом особенностей:

а) она должна быть длительной, сроки отмены препаратов определяются индивидуально, но всегда на 7—10 дней превышают период клинических проявлений обострения очагов хронической инфекции;

б) используются максимальные возрастные или максимально допустимые дозы антибактериальных препаратов;

в) при отсутствии выраженного положительного эффекта от применения избранного препарата в течение 5 дней его заменяют препаратом другой группы;

г) рекомендуется парентеральное введение препарата, преимущество отдается внутривенному или ингаляционному методам введения антибиотиков;

д) одновременно с антибиотиками необходимо вводить противогрибковые препараты (Ю. М. Лопухин, М. И. Мартынова, Л. Н. Хахалин, 1977).

Недостаточность В-лимфоцитов, выражающаяся в снижении или отсутствии способности организма синтезировать Ig, требует замещения недостающих Ig или В-клеток. Первый путь связан с необходимостью постоянного введения больным Ig. Эффективная доза по Р. В. Петрову (1976) составляет 25—50 мг/кг чистых Ig в неделю. Препараты Ig вводят внутримышечно. Основным препятствием для их внутривенного введения является опасность реакций, которые обусловлены агрегацией Ig

вследствие наличия иммунных комплексов, связанных с компонентом, или антител к этим комплексам. Больные с изолированным дефицитом Ig могут реагировать образованием антител против них.

Горьковским НИИ эпидемиологии и микробиологии разработан препарат гаммавенина, т. е. очищенный и частично гидролизованный гамма-глобулин крови доноров, пригодный для внутривенного введения.

Риск образования антител и развития побочных реакций существует и при введении больным гипериммунного Ig (например, антистафилококкового).

Вместо Ig вводят также плазму, полученную от нескольких доноров плазмоферезом. Для лечения изолированной недостаточности IgA предложены препараты гамма-глобулина, обогащенные Ig данного класса. Переливание крови может быть показано при определенных иммунных дефицитах, но не рекомендуется больным с недостаточностью клеточного иммунитета, так как при этом возможны реакции типа РТПХ.

Замещение недостающих В-клеток возможно их пересадкой с костным мозгом донора, совместным по антигенам гистосовместимости. Для подавления реакций отторжения после пересадки применяют иммунодепрессивные препараты или предварительно донорам вводят антитела против антигенов гистосовместимости больного, что вызывает блокаду этих антигенов и уменьшает реакции несовместимости при пересадке.

Трансплантация иммунокомпетентных органов и клеток в настоящее время представляет один из наиболее эффективных методов лечения первичных иммунодефицитных состояний. С помощью методов трансплантации удастся восстановить функции Т- и В-лимфоцитов.

Применяют различные типы пересадок костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, лимфоцитов иммунологически зрелых доноров, вилочковой железы плода или взрослого донора, пересадку комплекса вилочковая железа — грудина, взятых от мертворожденного ребенка.

Критериями эффективности пересадки костного мозга служат появление в периферической крови лимфоцитов, стимулированных ФГА, повышение концентрации Ig. В тех случаях, когда донор и реципиент различаются по полу или аллотипу Ig, о приживаемости и функции пересаженного костного мозга свидетельствуют клетки периферической крови, несущие соответствующий маркер X- или Y-хромосомы или аллотип Ig донора (Wood, 1974).

В Институте гематологии и переливания крови АМН СССР разработан метод коррекции иммунных дефектов, заключающийся в переливании больным концентрата лимфоцитов, полученных из крови доноров гравитационным фракционированием. После трансфузий выражено нарастает функция Т-лимфоцитов и фагоцитоза.

Пересадка вилочковой железы совместно с грудиной, разработанная Ю. М. Лопухиным, Ю. М. Морозовым, Р. В. Петровым

(1974), имеет преимущества перед другими методами. Пересаживаются все компоненты Т-системы иммунитета; кроме того, костный мозг грудины представляет собой резервуар В-клеток, поэтому пересадка нормализует Т- и В-системы иммунитета. Эффективность ее была доказана, в частности, при синдроме Луи-Бар, при котором пересадки одной вилочковой железы были не эффективны. Однако и пересадка комплекса вилочковая железа — грудина, нормализуя иммунитет больных, не влияет на восстановление неврологических нарушений.

Rahwa и соавторы (1976) пересадили вилочковую железу 10 больным синдромом Ди Джорджа, у 9 из них восстановились функции Т-клеток. Эффективность лечения тяжелой комбинированной недостаточности этим методом пока не высока, даже в тех случаях, когда пересадку вилочковой железы сочетают с трансплантацией печени плода. Наилучшие результаты лечения тяжелых комбинированных форм иммунной недостаточности были достигнуты при пересадке костного мозга, идентичного по антигенам гистосовместимости.

Имплантация фетальной вилочковой железы в мышечную ткань или брюшную полость восстанавливала функции Т-клеток при их частичной недостаточности.

Hong и соавторы (1976) предложили использовать для пересадки эпителий вилочковой железы, выращенный в культуре. Для этого вилочковую железу новорожденного выращивают 3 нед, используют монослой эпителиальных клеток. Из 13 больных тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью применение этого метода было эффективным у 7. Вероятно, во многих случаях такой недостаточности отмечается глубокий дефект стволовых клеток, которые не отвечают на воздействие различных факторов вилочковой железы (тимозин или эпителиальный монослой).

При лечении тяжелых комбинированных иммунодефицитных состояний перспективны пересадки костного мозга или трансплантация вилочковой железы (вместе с грудinou) в сочетании с введением тимозина и диализируемого «фактора переноса».

В последние годы для лечения иммунодефицитных состояний используется тимозин V, представляющий собой полипептид с молекулярной массой до 15 000 дальтон, экстрагируемый из вилочковой железы. Тимозин V повышает количество Т-лимфоцитов в периферической крови, восстанавливает их функции и, в частности, реакции ГЗТ (Goldstein, Mackay, 1979). Наиболее эффективно применение тимозина V при гипоплазии и гипофункции тимуса. При лечении тимозином V наблюдалось полное восстановление иммунных реакций у больных синдромом Ди Джорджа, достоверно повышались реакции клеточного иммунитета у большинства больных атаксей-телеангиэктазией, синдромом Незелофа.

Тяжелые комбинированные формы иммунодефицитных состояний с недостаточностью стволовых клеток не поддаются лечению тимозином V, иммунный статус при этом не изменяется. Имеются сообщения только об эффективном лечении

тимозинном V тяжелой недостаточности аденозин-деаминазы, однако препарат применяли одновременно с введением облученных эритроцитов (Rubinstein и др., 1979).

Продолжается изучение терапевтических свойств фактора переноса (трансфер-фактора) — днализуемой фракции продуктов лизиса лейкоцитов, переносящей способность отвечать на антигенную стимуляцию. Молекулярная масса фактора переноса колеблется от 700 до 4000 дальтон, и по химическому строению он представляет собой полипептидно-полинуклеотидный комплекс, сходный с РНК. Стимуляция иммунной реактивности объясняется свойствами трансфер-фактора осуществлять депрессию генов иммунокомпетентных клеток или его действием на них, подобным введению адьюванта. Фактор переноса получают из крови туберкулин-позитивных доноров.

Лечение трансфер-фактором наследственных иммунодефицитных состояний (недостаточность Т-лимфоцитов) вело к появлению реакций ГЗТ — образованию фактора торможения миграции, бласттрансформации лимфоцитов, кожных реакций (Magshall, 1972).

Получены доказательства эффективности применения трансфер-фактора при синдроме Вискотта—Олдрича, Луи-Бар, хроническом кандидомикозе, хотя в основном с его помощью лишь несколько продлевали продолжительность ремиссий.

Многие лаборатории мира ведут поиск фармакологических средств стимуляции функций системы иммунитета (иммуномодуляторов). Установлено, что левамизол стимулирует зависящие от вилочковой железы реакции иммунной системы, повышает интенсивность реакций Т-лимфоцитов. У больных с иммунодефицитными состояниями левамизол снижает частоту инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания и кишок (Chandga, 1977). Левамизол назначают в дозе 0,05—0,15 г в сутки тремя циклами длительностью в 7 дней с двухнедельным перерывом между ними.

Предпринимаются попытки замещения дефицита секреторного IgA введением биопрепаратов. Высокая концентрация IgA в женском молозиве послужила обоснованием для применения его (после предварительной стерилизующей фильтрации) в местном лечении воспалительных процессов. Предварительные данные свидетельствуют о высокой эффективности такой терапии (К. Н. Прозоровская, 1977).

В последнее время из женского молока получен препарат, содержащий секреторный IgA и лактоферрин (метод Д. В. Стефани и соавторов, 1976). Препарат обладает выраженным антибактериальным эффектом и его можно использовать для местных аппликаций при воспалительных заболеваниях дыхательных путей.

Имеются указания на иммуностимулирующий эффект теофиллина, однако они нуждаются в дополнительной проверке (Wood, 1977).

Отмечено иммуностимулирующее влияние нуклеиновых кис-

лот, выделенных из сенсибилизированных лимфоцитов и F_{2a}-фрагментов Ig — продуктов расщепления Ig (А. Я. Кульберг, 1975). Испытывается иммуностимулирующее действие искусственных полиэлектролитов (полиакриловая кислота), поли-4-винилпиридина, синтетической РНК.

В качестве неспецифических стимуляторов иммуногенеза используются различные вакцины и микробные препараты, среди которых наибольшее распространение получила вакцина БЦЖ. Эта вакцина, назначаемая внутриважно, повышает функциональную активность Т-лимфоцитов. Получены данные об эффективности применения вакцины БЦЖ как метода иммуотерапии острого лейкоза у детей (А. Г. Румянцев, 1977); предпринимаются попытки такого лечения других хронических заболеваний, при которых снижена иммунологическая реактивность.

При проведении иммунизации больных с первичными иммунодефицитными состояниями необходимо помнить о возможности генерализации вакцины БЦЖ, противоспецифической вакцины и живой полиомеелитной вакцины с последующим развитием тяжелых реакций вплоть до летального исхода. В связи с этим дети с первичными иммунодефицитными состояниями не должны подвергаться прививкам живыми вакцинами (Wood, 1973).

Установлено, что в процессах развития и регуляции клеточных реакций иммунитета существенную роль играет цинк, дефицит которого ведет к атрофии вилочковой железы, общей гипоплазии лимфоидной системы, значительному снижению бласттрансформации. Особенно выражена связь между недостаточностью цинка и снижением функций клеточного иммунитета при энтеропатическом акродерматите — аутосомно-рецессивном заболевании, при котором систематическое применение микродоз цинка считается средством патогенетического лечения (Erdre и др., 1975). Сообщалось также об эффективности лечения препаратами цинка иммунодефицитных заболеваний, при этом в ряде случаев восстанавливались клеточные иммунные реакции и уровень тимопоэтина в крови (Cunningham—Rundles и др., 1979). Эти данные могут служить основанием для дальнейшего изучения роли микроэлементов в развитии иммунных реакций и возможности их лечебного применения при иммунодефицитных состояниях.

Имуностимулирующими свойствами обладают также токоферола ацетат и селен. В экспериментах на животных они повышали количество В-лимфоцитов, продуцирующих Ig, и усиливали продукцию антител (Sheffy Schultz, 1979).

Таким образом, иммунодефицитные состояния представляют интерес для иммунологов и клиницистов. Наряду с классическими проявлениями этих состояний известны парциальные или вариабельные дефекты, отличающиеся значительной распространенностью, как и приобретенные иммунные дефициты. Все это послужило стимулом для развития иммунофармакологии и обусловило разработку новых эффективных методов диагностики, лечения, профилактики данных состояний.

АЛЛЕРГИЯ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Под аллергией понимают специфически измененную реактивность организма, возникающую в результате предшествующего контакта с чужеродным агентом (аллергеном). Аллерген — вещество белковой или небелковой природы (органической, неорганической), способное вызвать состояние сенсибилизации. Аллергической реакцией называют ответ сенсибилизированного организма на повторное введение данного аллергена.

А. Д. Адо выделяет следующие формы участия аллергических процессов в патологии: 1) собственно аллергические заболевания, среди которых выделяют истинные (с иммунологическими механизмами) и ложные (сходные по характеру тканевых поражений, но не имеющие иммунологических механизмов) аллергические заболевания; 2) заболевания, в патогенезе которых аллергический компонент обязателен (туберкулез, бруцеллез, ревматизм); 3) заболевания, при которых аллергический компонент не обязателен, но возможен (гипертоническая болезнь, язвенная болезнь).

Общими признаками и особенностями аллергических заболеваний являются этнологическая роль аллергенов, иммунологические механизмы развития, повреждающее действие антител или сенсибилизированных лимфоцитов на клетки и ткани.

АЛЛЕРГЕНЫ

Число аллергенов, способных вызвать аллергические реакции, огромно. Их разделяют на экзогенные, т. е. попадающие в организм из внешней среды, и эндогенные, возникающие в организме под влиянием повреждающих факторов или при комплексации собственных тканей с неантигенными чужеродными веществами.

Экзогенные аллергены очень многообразны. Среди них выделяют инфекционные (бактериальные, вирусные, грибковые) и неинфекционные аллергены (пищевые, бытовые, эпидермальные, химические, лекарственные, пыльцевые).

Инфекционные аллергены могут вызывать аллергические реакции замедленного и немедленного типа. Среди них особое место занимает бронхиальная астма. Аллергические свойства различных бактерий неодинаковы. Наибольшее сенсибилизирующее действие оказывают аллергены из непатогенных видов микробов, часто выделяемых у больных бронхиальной астмой (стрептококк, энтерококк, нейссерия, стафилококк золотистый, стафилококк белый и др.). Это объясняется тем, что сапрофитные микробы, длительно находясь в верхних и нижних дыхательных путях, не вызывают выраженной защитной иммунологической реакции, но проявляют сенсибилизирующее действие, на фоне которого и развивается бронхиальная астма.

Доказано, что микробы, обуславливающие сенсибилизацию при бронхиальной астме, часто имеют общие антигенные детерминанты с антигенами тканей бронхолегочного аппарата. Большинство бактериальных аллергенов представляют собой белки, белковополисахаридные или полисахаридлипоидные комплексы, выделяемые из соответствующих бактерий (антраксин, дизентерин и др.). Другие бактериальные аллергены являются фильтратом бульонных культур или продуктов его обработки (бруцеллин, туберкуллин, малленн).

В группу инфекционных аллергенов входят микоаллергены, т. е. аллергены из различных грибов, из них наиболее выраженными аллергенными свойствами обладают трихофитон, эпидермофитон и др. К широко распространенным видам грибов, вызывающих сенсибилизацию у человека, относятся пеницилл, аспергилл, мукор, кладоспорий, альтернания, кандида, дрожжевые грибы и др. Споры аллергенных грибов встречаются в домашней пыли, а также в пыли производственных помещений. Выраженная сенсибилизация развивается при грибковом поражении кожи, ногтей, волос.

К инфекционным аллергенам относят и аллергены вирусов. При многих вирусных заболеваниях выражены аллергические реакции, обусловленные непосредственно возбудителем или так называемыми промежуточными антигенами, возникающими в результате повреждения тканей, пораженных вирусами. Описаны аллергические реакции при кори, гриппе, аденовирусных заболеваниях, краснухе, оспе, эпидемическом паротите, вирусном гепатите, клещевом энцефалите, инфекционном мононуклеозе, трахоме, простом герпесе, менингомиелозенцефалите и других заболеваниях.

Аллергены растительного происхождения. Основные аллергены этой группы — различные виды пыльцы растений. Аллергические заболевания, вызванные пыльцой (поллинозы), носят выраженный сезонный характер, клиническая симптоматика их многообразна. На территории СССР наиболее частой причиной поллинозов является пыльца тимopheевки луговой, мятлика лугового, ежи сборной, овсянницы луговой, амброзии и других трав.

Пыльца различных растений отличается друг от друга антигенным составом, однако имеются и общие антигены. Это служит причиной развития поливалентной сенсибилизации, вызванной пыльцой многих трав, а также появления перекрестных реакций на разные аллергены у больных поллинозами.

Аллергены животного происхождения. Выраженными аллергенными свойствами для человека обладают клетки различных тканей. Однако наиболее часто в качестве аллергенов выступают клетки покровных тканей (перхоть и волосы человека, шерсть лошади, собаки, кошки, перья птиц). Это так называемые эпидермальные аллергены. Аллергические заболевания, обусловленные этими аллергенами, встречаются у животноводов, работников вивариев, рабочих мебельных и меховых предприятий, парикмахеров и др. Причиной аллергических реакций может быть контакт с вещами, содержащими названные аллергены

(коврами, подушками, меховыми изделиями, шкурами животных, шерстяными тканями), либо с животными (собаками, кошками, лошадьми, гвинейскими свинками, кроликами, попугаями, канарейками и др.).

Аллергенами являются и экстракты из некоторых рыб (трески, семги, хека).

Выраженные аллергенные свойства присущи насекомым. Часты аллергические реакции в виде анафилактического шока от укуса насекомых. Показано наличие перекрестных аллергических реакций, вызываемых укусами насекомых, в пределах класса или вида. Нередко наблюдаются бронхиальная астма и аллергические бронхиты на заводах по выведению шелкопряда и в шелкококономотальных цехах, особенно в период обработки коконов.

Особо выделяют аллергенные свойства клещей (постельных клещей, амбарных, дерматофагов и др.). Аллергены клещей часто выявляют в домашней пыли жилищ больных бронхиальной астмой. Больные с положительными кожными пробами на аллергены домашней пыли часто имеют положительные реакции и на аллергены из клещей. Это свидетельствует о важной роли клещей в этиологии бронхиальной астмы.

Описаны аллергические реакции, вызываемые различными ракообразными (раками, крабами, омарами, креветками), а также дафниями, используемыми в качестве корма для аквариумных рыбок.

Значительными аллергенными свойствами обладают гельминты и другие паразиты человека и животных.

Пылевые аллергены. В состав пыли входит большое количество различных веществ органического и неорганического характера. Установлена специфичность их действия, но точных данных о химической природе пылевых аллергенов не имеется. Различают аллергены домашней, библиотечной пыли, пыли производственных помещений. Они отличаются преобладанием в них тех или других веществ. Наиболее выраженными аллергенными свойствами обладает домашняя пыль. Полагают, что аллерген из домашней пыли — комплекс из пылевых частиц животного, растительного и микробного происхождения. Выше уже говорилось о роли клещей в аллергенности домашней пыли.

Аллергенные свойства лекарств. Лекарственные аллергены — большая группа веществ, вызывающих различные аллергические осложнения, объединяемые термином «лекарственная аллергия». Наиболее часто аллергенами бывают антибиотики, особенно вводимые внутрь (пенициллины, стрептомицины и др.). Большинство лекарств не являются полноценными антигенами, но обладают свойствами гаптенов. В организме они образуют комплексы с белками сыворотки крови (альбумином, глобулином) или тканей (проколлагеном, гистоном и др.). Это указывает на способность почти каждого лекарственного препарата или химического вещества вызывать аллергические реакции. Клинические наблюдения подтверждают это положение.

В свободном состоянии без связи с белком гаптены не способны сенсibilизировать организм, это свойство проявляется при соединении с протенами организма. Собственные белки под влиянием химических факторов теряют видовую специфичность, их новую специфичность определяют химические группы, введенные в белок.

Не все химические вещества образуют комплексы с белками. Сейчас еще не до конца установлено, с белками каких тканей соединяются химические вещества. Ряд лекарственных препаратов (сульфаниламидные препараты, пенициллины) соединяются с альбуминами сыворотки крови.

Различные лекарственные вещества обладают неодинаковой способностью вызывать аллергические реакции. Это их свойство зависит от молекулярного строения и способности связываться с белками организма.

В эксперименте показано, что антибиотики (стрептомицин, канамицин, флоримицин) усиливают анафилактическую реактивность, повышают чувствительность к экзогенно введенному гистамину и другим аллергенам. Обнаружена четкая зависимость сенсibilизирующего эффекта от дозы и длительности введения антибиотиков. Состояние сенсibilизации, возникающее под влиянием этих лекарственных препаратов, стойко сохраняется длительное время.

В некоторых случаях в качестве гаптенa выступают не антибиотики или химиопрепараты, а продукты их метаболизма. Так, при расщеплении пенициллина в организме выделяется пенициллоидная кислота, способная соединяться с альбумином крови человека. Новоканин и продукты его распада в организме — парааминобензойная кислота и β -дизэтиламиноэтанол — не аллергены. Однако продукты окисления парааминобензойной кислоты — аминифенол и хинолины — образуют окислительно-восстановительную систему, обладающую выраженными аллергенными свойствами. Сульфаниламидные препараты также не обладают аллергенными свойствами, но приобретают их после окисления в организме.

Характерная особенность лекарственных аллергенов — их выраженная способность вызывать параспецифические или перекрестные реакции, что обуславливает поливалентность лекарственной аллергии. Это объясняется сходным химическим строением различных лекарств. В ряде случаев на фоне уже имеющейся сенсibilизации или предрасположенности к ней быстро возникает повышенная чувствительность и к другим веществам, отличающимся по химической структуре. Иногда этот аллергический фон обусловлен не лекарственными аллергенами (пищевая аллергия и т. д.). Многие лекарственные препараты обладают способностью воздействовать непосредственно на клетки, содержащие биогенные амины, в результате чего выделяются гистамин, серотонин и другие вещества, вызывающие реакции, сходные с аллергическими. Такими либераторами являются стрептомицин, канамицин. Другие препараты воздействуют на систему простагландинов, нарушают ее и вызывают

явления лекарственной непереносимости (ацетилсалициловая кислота и ее производные).

Пищевые аллергены. Имеется много пищевых продуктов, способных вызывать аллергические реакции (молоко, яйца, мед и др.). В раннем детстве иногда возникает непереносимость молока. Среди белков молока наиболее выраженными аллергенными свойствами обладают β -лактоглобулин и α -лактопротеин, фракции казеина менее аллергенны.

Один из важных пищевых аллергенов — белок куриных яиц (альбумин). Следует отметить, что аллергенность крутосваренных яиц резко снижается.

Показано развитие аллергии к злакам и изделиям из злаковых, в том числе к хлебу, чаще белому, к различным фруктам, ягодам, орехам, рыбе, некоторым видам мяса и другим продуктам. В ряде случаев реакции, вызванные пищевыми продуктами, обусловлены не аллергенными свойствами, а нарушением их переваривания вследствие патологии пищевого канала, либо отсутствия некоторых ферментов.

МЕХАНИЗМЫ И КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Аллергия — состояние, тесно связанное с наличием антител или sensibilizированных лимфоцитов. В аллергических реакциях могут участвовать различные виды антител — преципитины, комплексообразующие, агглютинирующие вещества, относящиеся к IgG (главным образом G₁). Однако наиболее важное патогенетическое значение имеют IgE. К ним относятся антитела типа реагинов. IgE не проходят через плаценту, не фиксируют комплекс, не переносят кожную пассивную анафилаксию.

Особенность IgE — способность sensibilizировать кожу человека, поэтому одним из методов их обнаружения является реакция пассивного переноса Прауснитца—Кюстнера. IgE sensibilizирует также слизистые оболочки носа, глаз, дыхательных путей. У здоровых людей их уровень очень низок (до $1 \cdot 10^{-3}$ мкг/мл), при аллергических заболеваниях он увеличивается в 4—30 раз.

Реагины бивалентны. Одним концом они соединены тяжелыми цепями (Fc) с клеткой, другим (Fab) — с аллергеном. Одна молекула аллергена соединяется с двумя молекулами реагина.

Реагины могут соединяться с клетками гладкомышечных органов (bronхов, кишок, матки и др.), соединительной ткани и крови (тканевыми базофилами, базофилоцитами, лимфоцитами), эндотелия капилляров и других тканей. Указанные клетки имеют рецепторы к IgE. IgE образуются только у человека, но могут фиксироваться и клетками тканей животных.

Многообразие аллергенов и путей контакта их с организмом человека, влияние на этот процесс различных факторов ведет к большому полиморфизму клинических проявлений аллергических заболеваний и осложнений, что затрудняет их диагностику.

В связи с этим до сих пор нет общепринятых классификаций аллергических заболеваний.

В 1930 г. Сооке предложил выделять аллергические реакции немедленного типа и аллергические реакции замедленного типа. Это деление основано не только на скорости развития клинических симптомов аллергической реакции после контакта с аллергеном, но и на различиях в механизме их возникновения.

Аллергия немедленного типа обусловлена антителами, циркулирующими в крови или фиксированными на клеточных элементах. Особенность аллергических реакций немедленного типа — быстрота развития их после воздействия с аллергеном и повреждение тканей комплексом аллерген—антитело или вторичными продуктами этой реакции с высвобождением биологически активных веществ.

Не во всех аллергических реакциях немедленного типа патогенетическую роль играет гистамин. Например, при аллергической крапивнице, феномене Овери он определяет развитие патофизиологических явлений, а при феномене Артюса нет. При анафилактическом шоке кроме гистамина большое значение имеет непосредственное воздействие антигена на различные отделы нервной системы.

Аллергические реакции замедленного типа или ГЗТ связаны с сенсibilизированными лимфоцитами — основными иммунокомпетентными клетками.

Деление аллергических реакций на реакции немедленного и замедленного типов условное, так как в организме обычно возникают оба вида гиперчувствительности, а при постановке иммунологических реакций обнаруживаются циркулирующие антитела и положительные реакции клеток на аллерген. Следует лишь определить преимущественный тип аллергической реакции у каждого конкретного больного.

И. П. Лернер (1972) предлагал выделять еще третий тип — немедленно-замедленные реакции, к числу которых относил сыпороточную болезнь.

Некоторые аллергические реакции занимают промежуточное положение, например феномен Артюса, начальные стадии которого стоят ближе к немедленным реакциям, а последующие — к замедленным.

В 1962 г. Gell и Coombs предложили новую классификацию, включающую четыре типа аллергических реакций по характеру тканевых повреждений:

1. Анафилактические и атопические реакции. В этом случае реакция между антителом и аллергеном (без участия комплекса), происходящая на поверхности клеток (тканевых базофилов, базофилов), ведет к их дегрануляции и высвобождению медиаторов (гистамина, серотонина и др.), уровень которых в крови резко повышается. Этот тип гиперчувствительности часто связан с наличием в крови IgE — реагинов, и наблюдается при таких аллергических заболеваниях, как бронхиальная астма, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок и др. В зависимости от распространенности реакции этого типа могут быть

подразделены на генерализованные (анафилактический шок, гипотензивные синдромы, лихорадочные состояния и т. д.) и локализованные (бронхиальная астма, крапивница, атопический дерматит, отек Квинке). Названные реакции протекают бурно, с вовлечением сосудистого аппарата и гладкомышечных органов. Тканевые повреждения часто носят функциональный характер и, как правило, являются обратимыми.

2. Цитологические или цитотоксические реакции, при которых антитела, циркулирующие в крови, соединяются с антигеном или гаптенем, фиксированным на клетке. Участие комплекса в этих реакциях ведет к лизису клеток. Примером могут служить реакции при переливании крови (резус-несовместимость, переливание несовместимой крови и т. д.), ряд аутоиммунных заболеваний (гемолитические анемии, иммунный тиреоидит), некоторые виды лекарственной аллергии, когда гаптен — лекарственный препарат — фиксируется на клетках крови (эритроцитах, гранулоцитах, тромбоцитах) и вследствие их повреждения вызывает осложнения типа анемии, лейкопении, тромбоцитопении (тромбоцитопеническая пурпура), агранулоцитоза и др.

3. Тканевые повреждения, вызванные комплексом, образованным антигеном с преципитирующими антителами. Эти комплексы оседают вокруг кровеносных сосудов мелкого калибра, повреждают их эндотелий, вызывая местные и общие тромбозы, нарушающие трофику тканей. При избытке антигена могут образоваться растворимые комплексы, обуславливающие токсическое поражение сосудистой стенки. Этот вид реакции наблюдается при введении сывороточных или лекарственных аллергенов (сывороточная болезнь, феномен Артюса и др.).

4. ГЗТ характеризуется развитием клеточного воспалительного инфильтрата через 10—12 ч после введения аллергена. Этот вид гиперчувствительности развивается при многих инфекционных заболеваниях, воздействии растительных, промышленных и лекарственных аллергенов. Классический пример реакции этого типа — туберкулиновая аллергия, контактный дерматит. При аллергических реакциях замедленного типа главную роль играют сенсибилизированные Т-лимфоциты, которые получают информацию об аллергене от макрофагов. Сенсибилизированные Т-лимфоциты вовлекают в очаг аллергической реакции новое количество Т-лимфоцитов, выделяют вещества, притягивающие макрофаги (фактор торможения миграции макрофагов), осуществляют распознавание специфических детерминант аллергена, конъюгированного с собственными белками организма, выполняют функцию киллеров по отношению к клеткам-мишеням. Механизм аллергической реакции замедленного типа близок к реакциям отторжения трансплантата и аутоаллергическим реакциям. Антитела в развитии аллергии замедленного типа существенной роли не играют. Она формируется в основном лимфоцитами, но благодаря лимфокинам в реакцию включаются и другие клеточные элементы — макрофаги, моноциты, полинуклеары, эозинофильные гранулоциты и др.

Несмотря на такое детальное разграничение Gell и Coombs

тканевых реакций, наблюдаемых при развитии аллергии, нужно признать, что и это деление в значительной степени условное. Все типы тканевых повреждений могут возникать одновременно или следовать друг за другом.

А. Д. Адо (1978) предлагает выделять истинные и ложные аллергические реакции. К последним автор относит те реакции, которые по внешним явлениям напоминают анафилактический шок, или феномен Артюса, однако их механизм не связан с реакцией антиген—антитело. Это такие гетероаллергические реакции, как феномен Шварцмана, Борде, реакция на яичный белок у крыс, реакции на введение либераторов гистамина. К истинным аллергическим реакциям отнесены реакции, в основе которых лежит специфическая иммунная реакция между аллергеном и антителами (так называемые химергические реакции) или сенсibilизированными лимфоцитами (китергические реакции).

В механизме химергических реакций большую роль играют биологически активные вещества или медиаторы (гистамин, активные кинины и др.). Этот вид реакций подразделяется на две подгруппы: системные реакции, поражающие весь организм (анафилактический шок, сывороточная болезнь и др.), и местные, локализация которых ограничивается одним органом или частью ткани (отек Квинке, феномен Артюса).

Очень сложным и еще не до конца выясненным является вопрос о том, какие факторы определяют характер иммунного ответа при воздействии различными аллергенами. В последние годы этому вопросу уделялось серьезное внимание, намечилось представление о сближении механизмов немедленных и замедленных типов гиперчувствительности.

Нет четкой зависимости между видом аллергена и характером аллергической реакции. Например, бактериальные аллергены способны вызывать аллергические реакции замедленного типа и реакции типа анафилактического шока. Лекарственные аллергены, в частности, антибиотики, очень часто вызывают реакции замедленного типа (контактный дерматит), а также острые аллергические состояния (анафилактический шок, приступы бронхиальной астмы, реакции типа отека Квинке и т. д.).

В развитии аллергических реакций немедленного и замедленного типов выделяют три стадии:

1. Иммунологическая стадия — соединение аллергена с антителами или сенсibilизированными лимфоцитами. Эта стадия специфична.

Взаимодействие аллергена со специфическим антителом может происходить в крови и на поверхности клетки. При этом образуется комплекс антиген—антитело, который изменяет клеточную мембрану тканевых базофилов или базофилов, вызывает их активацию.

Воздействие аллергена с рецепторами сенсibilизированных лимфоцитов ведет к пролиферации их и изменению соотношения циклических нуклеотидов, активации различных протеолитических ферментов.

2. Патохимическая стадия — результат активации указанных выше клеточных элементов, вследствие которой повышается секреция и выделяются в окружающую среду гранулы, содержащие медиаторы аллергии — гистамин, серотонин, брадикинин, медленно реагирующая субстанция аллергии — МРС — А и др. (немедленные реакции).

Сенсибилизированные лимфоциты и макрофаги выделяют различные лимфокины и монокины (ГЗТ).

3. Патфизиологическая стадия — результат действия различных биологически активных веществ на ткани. Характеризуется расстройством кровообращения, спазмом гладкой мускулатуры бронхов, кишок, изменением проницаемости капилляров, отечностью, зудом, изменением состава сыворотки крови, свертываемости крови.

Каков биологический смысл повышенной чувствительности или аллергии? Есть основания полагать, что аллергия сформировалась как одна из форм защиты организма против определенных видов антигенов, отличающихся особенностью вызывать реакции клеточного типа и продукцию особого вида антител. Аллергические реакции следует считать такой же частью иммунного ответа, как и другие виды реакций. Они имеют отличия, одним из которых является высокая скорость развития (например, анафилактический шок). Реакции повышенной чувствительности играют роль в защите от внутренних паразитов (гельминтов), бактерий (например, умеренно выраженная туберкулиновая аллергия) и других патогенных возбудителей.

Связь между иммунитетом и аллергией особенно выражена при туберкулезе. Внедрение вирулентной микобактерии или БЦЖ сопровождается обязательным развитием иммунных реакций и туберкулиновой аллергии — классического примера ГЗТ. Реакция на вторичную инфекцию есть не что иное как аллергическая реакция, обусловленная повышенной чувствительностью к микобактериям, возникшей после первичного инфицирования.

Сенсибилизированная ткань и лимфоидная инфильтрация на месте инфицирования создает своеобразный барьер, фиксирующий инфекцию и не дающий ей распространяться по организму. Эта барьерно-фиксирующая инфекцию реакция и есть проявление аллергии, выполняющей защитную функцию. Однако при бурной воспалительной реакции, возникающей в сенсибилизированном организме, могут преобладать альтерация и распад ткани, что ведет к развитию патологического процесса.

Резко выраженная гиперсенсибилизация повышает чувствительность к инфекции, обуславливает появление тяжелого аллергического воспаления в местах внедрения возбудителя. Примером может быть повышенная заболеваемость туберкулезом среди лиц с гиперергическими туберкулиновыми пробами.

О благоприятном действии умеренно выраженной ГЗТ свидетельствует то, что среди вакцинированных людей значительно реже возникают заболевания туберкулезом. Иммунодепрессивные препараты (преднизолон, имуран, АЛС), подавляя ГЗТ, способствуют генерализации туберкулеза.

Таким образом, к вопросу о роли аллергии нельзя подходить однозначно. Повышенная сопротивляемость инфекции (иммунитет) и повышенная чувствительность к повторному введению антигена (аллергия) — два параллельно развивающихся взаимосвязанных феномена.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИИ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аллергологический анамнез. При сборе анамнеза необходимо выяснить: а) наличие аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, сенной лихорадки, отека Квинке, ревматизма, экземы и др.) у больного в прошлом, родителей и родственников больного; б) перенесенные заболевания, особенно хронические очаговые и распространенные инфекции (тонзиллит, гнойный отит, синусит, ринит, холецистит, колит, микробная экзема, фурункулез, микозы, бронхоэктатическая болезнь и др.), ведущие к сенсibilизации организма; в) реакции на введение иммунных сывороток, антибиотиков и других лекарств; г) наличие повышенной чувствительности к отдельным пищевым продуктам, пыльце растений, химическим веществам, укусам насекомых, бытовой и производственной пыли, шерсти животных, духам и другим аллергенам.

Клинические и общие лабораторные методы. Клиническое проявление аллергии зависит от ее формы и степени выраженности.

Анафилактический шок может развиваться молниеносно, в течение нескольких минут после введения аллергена, реже через несколько часов. Предвестниками шока могут быть ощущение жара, покраснение кожи, зуд, пульсация в голове, чувство страха, тошнота. Развитие шока характеризуется быстро нарастающим коллапсом (отмечаются бледность, цианоз, тахикардия, нитевидный пульс, холодный пот, резкое снижение артериального давления), удушьем, слабостью, потерей сознания, отеком слизистых оболочек, появлением судорог. В тяжелых случаях наблюдается острая недостаточность сердца, отек легких, острая недостаточность почек, возможны аллергические поражения кишечника вплоть до непроходимости. Эти нарушения могут быстро привести к гибели больного, поэтому необходимо срочное оказание помощи.

В тяжелых случаях могут развиваться дистрофические и некротические изменения мозга и внутренних органов, интерстициальная пневмония, подострый и хронический менингоэнцефалит, гломерулонефрит. У лиц, перенесших анафилаксию, сохраняется предрасположенность к крапивнице, отеку Квинке, миозиту, артриту.

На высоте шока в крови больных могут иметь место эритропения, выявляться лейкоцитоз, эозинофилия, увеличение СОЭ, в моче — протеннурия, гематурия, лейкоцитурия, особенно при длительном коллаптоидном периоде.

Бронхиальная астма. Клинический диагноз бронхиальной астмы легче поставить во время приступа. При атонической форме приступ начинается с кашля, затем развивается картина экспираторного удушья, в легких прослушивается большое количество сухих свистящих хрипов. В тяжелых случаях возникают бронхоспазм, отек слизистой оболочки бронхов, что может привести к астматическому статусу. После применения бронхолитических и антигистаминных препаратов приступ ослабевает, заканчиваясь кашлем с отделением небольшого количества светлой, вязкой мокроты. При инфекционной бронхиальной астме приступы бывают двух типов: а) пролонгированные — продолжаются от нескольких часов до нескольких дней, сопровождаются постоянным кашлем с отделением умеренного количества слизисто-гнойной мокроты; б) сходные с атонической формой, но менее выраженные. Купировать приступы удушья при инфекционной форме бронхиальной астмы значительно труднее, часто ввиду наличия в организме больного хронических очагов инфекции.

Сывороточная болезнь развивается при введении чужеродной сыворотки через 1—20 (чаще 7—12) дней. При повторном введении сыворотки наблюдается более быстрое возникновение и более тяжелое течение сывороточной болезни. Продромальный период характеризуется гиперемией, повышением чувствительности кожи, увеличением лимфатических узлов. В период разгара сывороточной болезни отмечаются кожные высыпания, лихорадка, увеличение лимфатических узлов, острая эмфизема легких, поражение и отечность суставов, отеки слизистых оболочек, альбуминурия, лейкопения, тромбоцитопения, увеличение СОЭ, гипогликемия.

Симптомы заболевания в зависимости от его тяжести наблюдаются от 1—2 дней до 2—3 нед (в среднем 6—7 дней). Сывороточная болезнь развивается чаще при введении больших доз гетерогенных сывороток. Перенесенное заболевание не приводит к десенсибилизации. Повторные инъекции сыворотки могут обусловить снова развитие сывороточной болезни.

Крапивница и отек Квинке возникают при воздействии растительных, пылевых, химических, эпидермальных, сывороточных, лекарственных аллергенов, домашней пыли, при укусах насекомых, у больных различными инфекциями и др. Заболевание обычно начинается внезапно с проявления локального или распространенного, очень часто нестерпимого зуда. На месте расчесов мгновенно возникает гиперемия, затем волдыри. У больных повышается температура тела до 38—39 °С, отекают суставы, появляется головная боль. Нередко обнаруживается отек век, губ, гортани и других частей тела. Заболевание длится от нескольких часов до нескольких дней. Иногда крапивница и отек Квинке протекают очень бурно, предшествуя развитию анафилактического шока.

В большинстве случаев острые явления крапивницы и отека Квинке полностью излечиваются. Хронические формы трудно поддаются лечению, характеризуются волнообразным течением

со сменой периодов обострения и ремиссии. Очень тяжело протекает генерализованная форма крапивницы, при которой отек захватывает слизистую оболочку рта, миндалины, мягкого неба, языка, язычка, язык с трудом помещается в полости рта, глотание и речь резко затруднены. У таких больных может одновременно развиваться приступ аллергического ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы. В крови больных обнаруживаются повышение содержания эозинофильных гранулоцитов, глобулинов и фибриногена, снижение уровня альбуминов.

Контактный аллергический дерматит развивается на фоне сенсибилизации организма химическими аллергенами, лекарственными препаратами и другими веществами. На участках кожи, подвергающихся воздействию аллергенов, появляются эритемы, отечность, папулы и везикулы. При повторных контактах с аллергеном возможен переход аллергического дерматита в экзему. При устранении контакта с аллергеном и проведении лечения — исход благоприятный.

Экзема подразделяется на следующие клинические разновидности: истинная, микробная, профессиональная, себорейная. Типичные признаки экземы — зуд, эритема, пузырьки, участки мокнутия с мацерированным и слущивающимся роговым слоем кожи. Экссудат на участках мокнутия сохнет в беловато-сероватые или желтоватые корки, при снятии которых обнажается красная влажная поверхность. В очагах мокнутия на фоне яркой эритемы заметны серозные колодцы — многочисленные точечные углубления, из которых выделяется серозная жидкость.

Клиническая картина экземы в острой стадии отличается большим полиморфизмом: в центре очага — мокнутие, серозные колодцы, корки, на периферии — везикулы, папулы, пустулы, расчесы. Течение заболевания хроническое, с периодическими обострениями и ремиссиями. У одного и того же больного одновременно могут быть очаги, находящиеся на разных стадиях развития. При стихании воспалительного процесса уменьшается мокнутие и везикуляция, образуются очаги десквамации, происходит восстановление кожи.

Рецидивы заболевания наступают при воздействии аллергенов, неспецифических экзогенных раздражителей, при нервнopsихических стрессах, нарушении питания и др.

У многих больных экземой наблюдаются функциональные нарушения нервной системы, проявляющиеся бессонницей, раздражительностью, парестезиями, эмоциональной лабильностью.

Микробная экзема начинается с гнойничков (нередко они располагаются вокруг ран, трофических язв, свищей), отличается асимметричностью очагов поражения, которые имеют резко очерченные границы и слабо выраженную тенденцию к диссеминации.

Себорейная экзема чаще локализуется на коже волосистой части головы, лица, груди, межлопаточной области, отличается наличием эритемы, жирных желтоватых чешуек, сильным зудом, редким появлением везикул и мокнутия.

Профессиональная экзема локализуется чаще на открытых участках кожи, контактирующих с профессиональными аллергенами. Вначале заболевание носит моновалентный характер, а при хроническом течении — поливалентный.

Поллиноз (сенная лихорадка, аллергический ринит) — заболевание, возникающее в результате сенсибилизации, обусловленной пылевой растений (злаков, сорняков, древесных пород). Характеризуется наследственной предрасположенностью, сезонностью (обычно весенне-летней, обусловленной периодом цветения растений). У больных наблюдается ринит, чихание, слезотечение, зуд слизистой оболочки носа и глазных век, затруднение носового дыхания, иногда головная боль. В крови выявляют повышенное количество гистамина, реактивов (IgE), эозинофильных гранулоцитов, глобулиновой фракции сыворотки крови, увеличение активности трансаминаз.

Приступы заболевания проходят после прекращения контакта с растительными аллергенами через несколько часов, иногда через несколько дней. Рино-конъюнктивальная форма поллиноза может завершаться висцеральным синдромом, при котором наблюдается поражение ряда внутренних органов (пневмония, плеврит, миокардит и др.).

Пищевая аллергия возникает при употреблении некоторых пищевых продуктов. Чаще всего это могут быть яйца, клубника, рыба, коровье молоко, мясо, злаки, фрукты и др. При наличии сенсибилизации через несколько минут после приема соответствующего пищевого продукта появляется сильная головная боль, тошнота, рвота, удушье, боль в подложечной области, зуд. В тяжелых случаях развивается отек Квинке, крапивница, дерматит, астматический бронхит.

При исследовании крови выявляют эозинофилию, гипергаммаглобулинемию на фоне гиперпротенемии, повышенное содержание гистамина, серотонина, IgG и IgM. В ряде случаев непереносимость пищевых продуктов обусловлена патологией пищевого канала — ферментопатией.

Лекарственная аллергия чаще всего возникает при приеме антибиотиков (пенициллина, бициллина, стрептомицина, синтомицина и др.). Реже ее обуславливают салицилаты, витамины, сульфаниламидные препараты, натрия бромид, йод, новоканин, гормоны и другие лекарственные средства. В возникновении лекарственной аллергии играют роль конституциональная аллергическая предрасположенность, гормональные нарушения, функциональные заболевания нервной системы, особенно дисцифальная патология.

Лекарственные алергозы отличаются чрезвычайно большим разнообразием клинических проявлений, что затрудняет их клиническую диагностику.

Основание для постановки диагноза — установление связи клинических проявлений алергоза с приемом определенного лекарственного препарата и угасание (исчезновение) их после отмены этого препарата. В большинстве случаев конкретный этиологический диагноз требует постановки специальных проб.

Химические аллергии возникают при контакте человека с различными химическими веществами в условиях производства и в быту. От других аллергозов они отличаются системным поражением (контактный дерматит, гастрит, колит, холецистоангиохолит и другие заболевания) организма, развивающимся в начале заболевания, отсутствием четкой связи с конституциональной аллергической предрасположенностью, наличием положительных проб с химическим веществом, вызвавшим аллергию.

Методы выявления специфической сенсибилизации. Кожные пробы (аппликационные, скарификационные и внутрикожные). В организм человека вводят специально приготовленные для этой цели диагностические аллергены (нередко много аллергенов). Достоинства этих методов — простота постановки и учета, доступность, специфичность. Однако у больных с высоким уровнем сенсибилизации введение аллергенов может вызвать общие (анафилактический шок) и местные (инфильтрат, некроз) реакции. Аллергическая реакция кожи не всегда коррелирует с сенсибилизацией клеток крови и внутренних органов. Поэтому к результатам кожных проб следует относиться критически. На частоту и выраженность положительных кожных проб влияет физическое состояние аллергена (по сравнению с растворимыми корпускулярными аллергенами позволяют выявлять большее число лиц с повышенной чувствительностью), доза его (при увеличении дозы нарастает процент положительных реакций, но большие дозы могут вызвать обострение заболевания либо неспецифические реакции), одновременное введение нескольких аллергенов (возможно угнетение одним аллергеном реакции на другой аллерген), повторная постановка проб (иногда усиливает и ускоряет развитие кожных реакций, особенно если аллерген вводят в одно и то же место) и другие факторы.

Пассивный перенос гиперчувствительности (пробы Прауснитца—Кюстнера, Кеннеди, Урбах—Кёнигштейн). Сущность этого метода заключается во внутрикожном введении сыворотки крови больного здоровому реципиенту. По истечении времени, необходимого для фиксации антител (реагинов) в клетках кожи, в этот же участок вводят испытуемый аллерген (в реакции Кеннеди порядок введения ингредиентов обратный). При наличии у больного аллергии немедленного типа в месте введения сыворотки и аллергена развивается гиперемия и инфильтрат.

Реакция Прауснитца—Кюстнера применяется для диагностики атопических форм аллергии, сывороточной болезни, лекарственной, пищевой, микробной аллергии при наличии противопоказаний к постановке кожных проб (ранний детский возраст, кожные болезни). Реакция позволяет выявлять IgE в количестве 0,001 мкг по азоту, однако она не безопасна для реципиентов.

Кантаридиновая проба Кауфмана («кожное окно»). На участок скарифицированной кожи больного наносят аллерген, накладывают кантаридиновый пластырь, затем через различные отрезки времени делают мазки-отпечатки, в

которых определяют клеточный состав. В норме воспалительный экссудат кантаридинового пузыря характеризуется преобладанием нейтрофильных гранулоцитов (85—90 %), при аллергии резко увеличивается удельный вес макрофагов (6 %), бластных форм (до 3 %), лимфоцитов (10—15 %), эозинофильных гранулоцитов (более 20 %).

Провокационные пробы. Воспроизводят местную очаговую реакцию введением в организм больного (в периоде ремиссии) аллергена, к которому имеется повышенная чувствительность. В клинике используют много видов провокационных проб: а) ингаляционную — делают поочередно ингаляции различных антигенов, давших положительные кожные пробы, а через 20—30 мин при положительном результате регистрируют уменьшение жизненной емкости легких на 10 %, данных пневмотахометрии — на 15 %; б) интраназальную — в обе ноздри закапывают аллерген; положительная реакция выражается заложенностью носа, насморком, чиханием, покраснением и зудом век, иногда развитием крапивницы; в) конъюнктивальную — в конъюнктивальный мешок закапывают испытуемый аллерген; результат считается положительным, если через несколько минут появляется зуд, покраснение век, слезотечение; г) подъязычную — аллерген вводят под язык, учитывают развитие воспаления слизистой оболочки полости рта; д) лейкопеническую — до и через 20—40 мин после введения аллергена подсчитывают число лейкоцитов у больного; уменьшение их количества более чем на 1000 клеток в 1 мм^3 является показателем сенсибилизации к данному аллергену; е) тромбоцитопенический индекс — основан на агглютинации тромбоцитов в периферической крови комплексами антиген—антитело и уменьшении их количества после введения аллергена.

Методы выявления специфических реакций сенсибилизированных клеток (лимфоцитов, макрофагов) *in vitro*. Для выявления повышенной чувствительности применяют большое количество иммунологических реакций (РБТЛ, РТММ, РТМЛ, тест иммунного розеткообразования, реакция цитотоксичности лимфоцитов).

Методы выявления циркулирующих антител. Для диагностики аллергических заболеваний используют следующие серологические реакции микропреципитации по Удье, преципитации в геле, агглютинации и непрямой гемагглютинации, связывания комплемента, дегрануляции базофилов и тканевых базофилов. Мы не останавливаемся на описании сущности клеточных и гуморальных тестов, так как они излагаются в специальных руководствах.

ПРИНЦИПЫ ИММУНОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Методы лечения основываются на устранении аллергена, снижении продукции аллергических антител, нейтрализации медиаторов и внутренней среды организма.

Основное внимание направлено на устранение контакта больного с аллергенными субстанциями (прекращение приема лекарств и пищевых продуктов, вызывающих аллергическую реакцию, устранение контакта с химическими аллергенами на производстве и в быту, выезд из местности, где произрастают растения, пыльца которых аллергенна для данного больного).

При возникновении аллергии инфекционной природы большое значение имеет ранняя этиотропная терапия, направленная на уничтожение в организме возбудителя. С этой целью применяют антибиотики, сульфаниламидные и противопаразитарные препараты, противовирусные средства. Однако следует помнить, что некоторые из этих препаратов могут обусловить развитие лекарственной аллергии, требующей назначения антигистаминной и другой терапии. Так, при развитии лекарственного аллергии к пенициллину помимо отмены этого препарата необходимо назначение средств, способствующих выведению его из организма (пенициллиназа).

Воздействие на аллергические антитела (гипосенсибилизация) осуществляется введением малых, субпороговых доз аллергенов — растворимых бактериальных аллергенов, аутовакцин, гетерогенных и комбинированных вакцин. Аллергены вводят часто внутривенно, реже подкожно, внутрь и ингаляционным методом. Первоначальную дозу аллергена определяют алергометрическим титрованием. Нарастивание доз, количество введений и интервалы между ними рассчитывают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и переносимости аллергена.

Гипосенсибилизация дробными дозами аллергена основана на выработке блокирующих антител, защищающих клетки организма от повреждения, а также на нейтрализации введенным аллергеном циркулирующих аллергических антител. Этот вид иммунотерапии рекомендуют проводить в период ремиссии аллергического заболевания.

Воздействие на медиаторы аллергических реакций обеспечивается введением антигистаминных средств (димедрола, супрастина, тавегила, пипольфена, диазолина, дипразина), кортикостероидов (дексаметазона, гидрокортизона, преднизолона), других противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловой кислоты, бутадиола, бутакверцина), витаминов (аскорбиновой кислоты, тиамина, рибофлавина, пиридоксина, кальция пангамата), гистоглобулина, ферментов, расщепляющих гистамин (гистаминазы) и ацетилхолин (холинэстеразы).

Воздействие на внутреннюю среду организма заключается во введении препаратов, устраняющих нарушения обмена веществ, кровообращения, а также в симптоматической терапии (при зуде, диспепсических явлениях).

В качестве средств иммунотерапии аллергических состояний наиболее широко применяют иммунодепрессанты. Данные о механизме аллергических заболеваний, стимуляции клеточного иммунитета небольшими дозами иммунодепрессантов (циклофосфана, меркаптопурина, азатиоприна и др.) и возможности

регулировать выраженность и направленность их действия подбором доз и схем введения позволяют оценить положительно этот метод терапии аллергозов. Однако иммунодепрессанты следует назначать осторожно, строго по индивидуальным показаниям, под контролем за состоянием различных органов и систем больного, в том числе и иммунологической реактивности, в условиях клиники. Лучшие результаты получены при назначении низких доз иммунодепрессантов по прерывистой схеме.

Поскольку при аллергических заболеваниях нередко выявляется угнетение клеточного и гуморального иммунитета, высказывается мнение о целесообразности лечения этих заболеваний иммуностимуляторами (левамизолом, спленином и др.). Однако рациональное использование этих средств станет возможным после углубления наших знаний об иммунологических механизмах аллергии, при внедрении в клиническую практику тонких методов оценки состояния иммунореактивности больных, разработке препаратов с высокой избирательностью действия на отдельные популяции (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги, нейтрофильные гранулоциты) и субпопуляции (эфффекторы, супрессоры, помощники, дифференцирующие) клеток, участвующих в иммунном ответе.

Препараты, угнетающие синтез специфических по отношению к аллергену IgE и увеличивающие синтез IgG и IgA, оказывают хороший десенсибилизирующий эффект. Однако имеются данные об отсутствии в ряде случаев указанной выше зависимости. Неизвестно также, с каким подклассом IgG связан эффект гипосенсибилизации. Отдельные исследователи относят IgG к блокирующим, а IgE — к анафилактическим антителам, но эта точка зрения нуждается в проверке. В последнее время ученые обращают внимание на препараты, восстанавливающие нормальную функцию иммуокомпетентных клеток воздействием на систему циклических нуклеотидов. Имеются также попытки проведения заместительной (введение препаратов, содержащих недостающие IgG, IgA) и восстановительной (введение иммуокомпетентных клеток, факторов переноса и др.) иммунотерапии. Указанные методы рассматриваются как перспективные для лечения различных аллергозов, сопровождающихся недостаточностью иммунитета.

Общие рекомендации к проведению антиаллергической терапии:

1. Начинать лечение как можно раньше после появления первых признаков заболевания.

2. Выбор препаратов, доз и схем их назначения должен быть строго индивидуальным.

3. При развитии бурно протекающих острых форм аллергического поражения (анафилактический шок) первоочередной задачей является восстановление гемодинамики (внутримышечное или внутривенное введение адреналина, глюкозы или неокомпенса, строфангина, кордиамина, эуфиллина) с одновременным или последовательным назначением антигистаминных средств и глюкокортикоидов по показаниям.

4. Длительное использование одних и тех же антигистаминных препаратов может вызвать привыкание к ним и быть причиной осложнений аллергического заболевания.

5. Кортикостероиды оказывают выраженное иммунодепрессивное действие, поэтому их необходимо применять строго по показаниям под контролем за показателями неспецифической резистентности и иммунитета.

6. Антиаллергическая терапия может быть неэффективной при продолжающемся контакте с аллергеном и несоблюдении больным режима (нарушение диеты, переохлаждение, переутомление).

Принципы профилактики аллергии и аллергических заболеваний изложены в главе «Экологическая иммунология».

Глава 6

ИММУНОГЕМАТОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОГЕНЕТИКА

Иммуногематология — раздел иммунологии, изучающий антигены форменных элементов и жидкой части крови, антител к ним, а также заболевания, обусловленные иммунными реакциями, в основе которых лежит соединение антител с антигенами. За последнее десятилетие этот раздел иммунологии существенно пополнился новыми данными, имеющими большое значение в терапии, в частности в патогенезе аутоиммунных и других заболеваний, гематологии, трансплантации органов и тканей, акушерстве, судебной медицине, антропологии и других областях здравоохранения и биологии. Одним из наиболее важных и достаточно хорошо изученных разделов иммуногематологии являются антигены эритроцитов.

Аллогенные антигены эритроцитов человека. Антигены эритроцитов насчитывают более 20 систем. Первой была установлена система АВ0.

Антигены системы АВ0. Представления о группах крови основываются на наличии в эритроцитах группоспецифических антигенов (0, А, В), а в сыворотке — антител α и β . Различают 4 группы крови: 0(I), А(II), В(III), АВ(IV). Группоспецифические факторы 0, А, В являются генетически обусловленными. Их связывают с 9-й хромосомой. Группа крови остается неизменной на протяжении всей жизни, колебаниям подвергается лишь количество групповых антигенов, а также α - и β -агглютининов. По данным литературы, среди населения европейской части СССР группа 0(I) встречается в 33,5 %, А(II) — в 37,8 %, В(III) — в 20,6 %, АВ(IV) — в 8,1 %. Наследование групповых субстанций — агглютиногенов 0, А, В — происходит аутосомно по кодоминантному типу. Фенотипически различают 4 группы крови. Генетически имеется 6 комбинаций аллельных антиге-

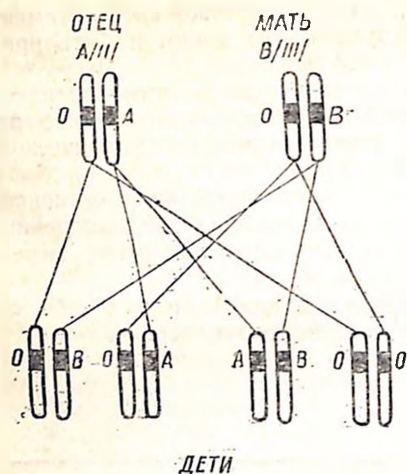


Рис. 5. Наследование групп крови

группах крови обуславливает рождение лиц с 0(I) группой крови от родителей с одинаковой группой крови A(II) (рис. 5) или B(III), а также с группой крови одного родителя A(II), другого — B(III). У 12% лиц A(II) группы крови антиген A находится в слабой (A_2) форме, что может затруднять идентификацию группы крови. Варианты со слабой выраженностью антигена B встречаются чрезвычайно редко и представляют казуистические случаи.

Система резус насчитывает 6 основных антигенов и составляет полиаллельную систему. Для обозначения антигенов резус используют две номенклатуры. Одна (Rho, rh^I , rh^{II} , rh^c , rh^d , rh^{II}) предложена Wiener, другая, соответствующая этим антигенам (D, C, E, d, c, e), — Fischer, Race. После антигенов ABO система резус имеет наибольшее значение при переливании крови и в патологии беременности. Антигены резус, как и другие групповые признаки крови человека, наследуются от родителей и в течение жизни не изменяются. Наличие их в эритроцитах определяется 3 сцепленными локусами генов, расположенными на первой аутосомной хромосоме. Пара хромосом контролирует аллельные антигены D—d, C—c, E—e. Генетически каждая особь содержит 6 антигенов резус. Фенотипически может обнаруживаться не только 6, но и 5, 4 и 3 антигена системы резус. Последнее зависит от количества локусов, по которому особь гомозиготна. Антиген Rho(D) — основной в системе резус. Он содержится в эритроцитах 85% людей, проживающих в Европе. Фактор Rho(D) в 1,5% встречается в слабо выраженном, генетически обусловленном, варианте D^c. Частота распределения резус-фактора Rho(D) среди представителей отдельных рас неодинакова. По мере продвижения с востока на запад она существенно изменяется. У европейского населения частота резус-

нов — 00, A0, AA, B0, BB, AB. Это объясняется тем, что 3 аллельных гена групповых субстанций I⁰, I^A, I^B, расположенные по одному на одной хромосоме, при образовании зигот могут создавать гомо- и гетерозиготные варианты, во второй группе — 0A и AA, в третьей — 0B и BB. Гетеро- и гомозиготные варианты причисляют к одной группе крови, так как они не обладают разнокачественными свойствами. Первая группа крови содержит только антиген 0. Она всегда гомозиготна в противоположность четвертой, которая содержит 2 антигена A и B. Наличие гетерозиготных особей во второй A(II) и третьей B(III)

отрицательных лиц составляет 15 %, у монголоидных рас — около 0,5 %. Подавляющее большинство жителей Азии — резус-положительные, поэтому среди них значительно реже, чем среди европейского населения, встречаются осложнения, связанные с несовместимостью по Rho (D) фактору. По данным литературы, частота встречаемости антигенов системы резус среди русского населения такова: Rho(D) — 85,03 %; rh^I(C) — 70,75 %; rh^{II}(E) — 31,03 %;

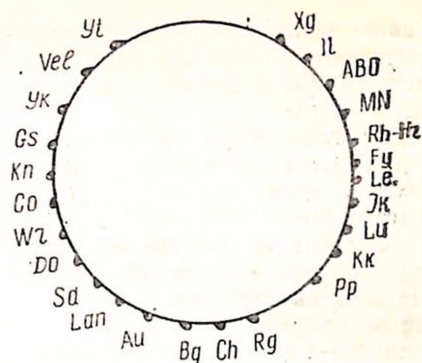


Рис. 6. Системы антигенов эритроцитов человека

rh^I(c) — 84,04 %; rh^{II}(e) — 96,76 %. Указанные 6 антигенов резус могут наблюдаться в эритроцитах людей в различных комбинациях и иметь около 30 фенотипов. Наиболее часто встречаются комбинации CDE — 15,85 %, CDe — 53,2 %, cDE — 14,48 %, cde — 12,36 %. Помимо ABO и резус эритроциты человека содержат антигены других систем (рис. 6).

Система Келл включает антигены K, k; Kp^a, Kp^b; Js^a, Js^b, контролируется 10-й парой хромосом. Антиген Келл (K) встречается с частотой около 10 %, аллельный антиген Челлаво (k) — с частотой 99,5 %. Гомозиготные по фактору Келл особи KK составляют 0,3 %, гетерозиготные по факторам Келл, Челлаво особи (Kk) — 9,5 % и Келл-отрицательные особи (kk) — 90 %. Фактор Пини с двумя его разновидностями Kp^a и Kp^b встречается соответственно в 2 % и 99 %, Сэттер Js^a — в 19 %, Js^b — 99 %. За последнее время установлены новые аллели в системе. Они получили цифровое обозначение K₁₁—K₁₇. Наибольшее значение в практической медицине имеет фактор Келл (K). Его иммунизирующая активность меньше антигена Rho (D) и может быть приравнена к активности фактора hr^I.

Система антигенов Даффи включает два основных фактора Fy^a и Fy^b, наблюдаемые среди европейского населения с частотой 65 % и 83 %. Даффи-антиген контролируется геном 1-й хромосомы. Пара аллельных антигенов образует 3 фенотипа. Гомозиготные по антигену Fy^a особи с фенотипом Fy^aFy^a встречаются с частотой 17 %, гетерозиготные особи с фенотипом Fy^aFy^b — с частотой 48 %, особи гомозиготные по антигену Fy^b с фенотипом Fy^bFy^b — с частотой около 34 %. Имеется точка зрения о существовании в системе Даффи и других новых аллелей, обозначаемых Fy³, Fy⁴, Fy⁵...

Система антигенов Кидд насчитывает 3 аллели. Первая аллель Jk^a и вторая аллель Jk^b наблюдаются в популяции с частотой каждая около 75 % и наследуются кодоминантно. Третья аллель антигенов системы Кидд встречается очень редко. Значение антигенов возрастает в связи с обнаружением их

также на лейкоцитах и возможностью адсорбции анти- Jk^a и Jk^b антител лейкоцитами (нейтрофильными гранулоцитами), полученными от индивидуумов, эритроциты которых содержат антигены Кидд.

Система MNSs представляет сложную полиаллельную систему. Частота наиболее главных антигенов составляет: M — 84 %, N — 64 %, S — 55 %, s — 99 % в популяции. Она насчитывает более 30 факторов.

Система Левис представлена рядом плазмменных антигенов, адсорбированных на эритроцитах. Различают 4 аллели в системе антигенов Левис. Первая аллель Le^a встречается с частотой 22 %, вторая аллель Le^b — с частотой 72 %. Частота 2 других аллелей Le^c и Le^d , обнаруженных в последние годы, составляет около 6 %. Наличие антигенов в эритроцитах, плазме крови и слюне контролируется 3 парами генов: $Le-lele$, $H-h$, $Se-se$. Наличие гена Левис Le , гена выделительства Se обуславливает Le^b тип крови. Особь будет Le^a ($a+b-$), если она унаследовала ген Le , но является несекретором (ген $SeSe$). Принадлежность к Le^a или Le^b типу зависит также от того, имеется ли у лица ген H или h . Лица, не имеющие гена H , при наличии гена Le и гена выделительства Se будут иметь фенотип Le^a .

Антигены P представляют полиаллельную систему. Изучены 3 антигена. Первый антиген системы (P_1) встречается с частотой около 74 %, второй антиген (P_2) — 26 % (его имеют лица, которые не содержат антигена P_1). Третья аллель антигена P (P_k) встречается очень редко. Она обнаруживается у лиц, которые не содержат аллелей P_1 и P_2 . Важная особенность этой системы — хромосомная сцепленность с антигенами гистосовместимости.

Антигены Лютеран представлены полиаллельной системой. Первая аллель системы Лютеран (Lu^a) встречается с частотой 7,5 %, вторая аллель Lu^b — с частотой 99,9 %. Гомозиготные по Lu^a лица встречаются с частотой 0,1 %, по Lu^b — с частотой 92,4 %. В последние годы обнаружено существование аллелей $Lu 3$, $Lu 4$, $Lu 5$, $Lu 15$ системы Лютеран.

Система I_i включает 2 антигена. Антиген I встречается в 99 % эритроцитов взрослых людей. Частота встречаемости антигена i среди взрослого населения очень низкая. Антиген i присущ эритроцитам эмбриона человека. Только через 18 мес жизни новорожденный приобретает соотношение I и i антигенов, характерное для взрослого. Взрослые индивидуумы в норме содержат в основном антиген I и незначительное количество i антигена. Антиген I секретируется, он обнаружен в плазме и секретах организма.

Некоторые гематологические заболевания характеризуются значительными отклонениями в содержании антигенов I и i . В частности, эритроциты больных большой талассемией реагируют с сывороткой анти- i так, как эритроциты новорожденного. Это обусловлено неполноценностью эритроцитов больных — присутствием в них эмбрионального гемоглобина. Увеличено содержание антигена в эритроцитах при гипопластической анемии,

обострении течения лейкоза, уменьшено количество этого антигена при наступлении ремиссии. Антитела против i , I антигенов имеют основное значение как факторы противоэритроцитарной аутоиммунной агрессии.

Антигены системы Bg включают несколько аллелей. Наиболее изучены 3 аллели: Bg^a , Bg^b , Bg^c . Система антигенов Bg имеет выраженное сходство с HLA. В частности, установлено сходство Bg^a — с HLA-B7, Bg^b — с HLA-Bw17, Bg^c — с HLA-A28. Антигены встречаются с частотой: Bg^a — 30 %, Bg^b — 2,68 %, Bg^c — 6,39 %.

Антигены Чидо (Ch^a) и Роджерс (Rg^a) представляют плазмемно растворимые факторы. Они наблюдаются примерно у 98 % популяции белого населения. На эритроцитах эти антигены обнаруживаются благодаря адсорбции их из плазмы поверхностью мембраны форменных элементов крови. Количество антигена на эритроцитах значительно колеблется, поэтому степень выраженности агглютинации сильно варьирует. Наиболее часто встречаются слабые варианты. Наличие антигенов Ch^a и Rg^a определяется генами, расположенными на C_6 хромосоме. Индивидуумы, не содержащие антигена Ch^a , имеют антиген HLA-Bw35 и HLA-A2. Продукты анти Ch^a антител часто имеют антиген HLA-B12. Роджерс-отрицательные (Rg^a) лица, как правило, содержат антигены HLA-A1 и HLA-B8.

Антигены лейкоцитов. За последние два десятилетия на лейкоцитах открыта независимая от ранее установленных система антигенов гистосовместимости. Интерес к изучению антигенов гистосовместимости обусловлен получением следующих данных. Введение кролику до аллотрансплантации лейкоцитов донора ткани сопровождается иммунизацией организма реципиента к пересаженной ткани. Общность антигенов лейкоцитов с тканевыми трансплантационными продемонстрирована индукцией иммунологической толерантности. Лейкоциты, введенные мышам в эмбриональный период, вызывают формирование у животных состояния иммунологической толерантности, сопровождающегося прочным приживлением пересаженной аллогенной ткани.

К настоящему времени в лейкоцитах человека насчитывают более 70 антигенов гистосовместимости, которые получили обозначение HLA (Human Leucocyte antigens).

Антигены гистосовместимости представляют распространенную в организме сложную систему гликопротеидов, синтез которых контролируется генами 6-й пары хромосом, сосредоточенными в 5 локусах, каждый из которых объединяет аллельные факторы (рис. 7). Характерный признак HLA — наличие их на лимфоцитах, полиморфноядерных лейкоцитах, моноцитах, тромбоцитах, клетках печени, почек, легких, костного мозга, плазмы крови, плаценты и других органов и тканей. В значительно меньшей степени антигены гистосовместимости выражены на эритроцитах. Согласно номенклатуре ВОЗ (1977—1980) при написании антигенов гистосовместимости после символов HLA через дефис приводится буквенное обозначение каждого из пяти локусов A, B, C, D, DR и порядковый номер аллогенного антигена.

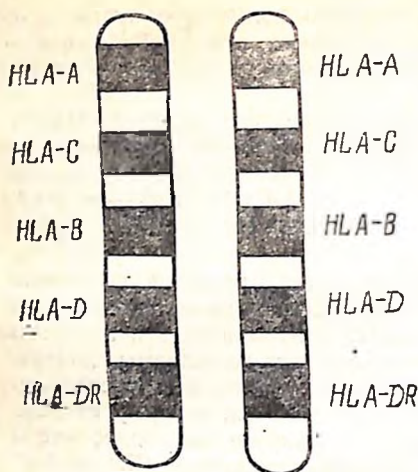


Рис. 7. Локусы антигенов гистосовместимости

Для обозначения недавно открытых антигенов гистосовместимости, существование которых нуждается в дальнейшем подтверждении, применяется написание символа w (Workshop), который располагают между буквенным и цифровым обозначением. Аллели 4 локусов A, B, C, DR обозначают как SD (serologically determined) — определяемые серологически, поскольку они выявляются с помощью серологических методов исследования. В отличие от этого антигены локуса HLA-D получили обозначение LD (lymphocyte determined) — определяемые лимфоцитами с помощью биологической пробы. Наиболее изучены локусы HLA-A и HLA-B.

Локус HLA-A помимо официально принятого обозначения HLA-A получил название первый (First), ввиду установления в нем первых аллельных отношений, а также — LA, вследствие обозначения этими символами первых 4 антигенов LA1, LA2, LA3, LA4, открытых в этом локусе. В настоящее время в локусе насчитывают 20 антигенов (табл. 9).

3 антигена оказались комплексными, включающими несколько составляющих их факторов. HLA-A9 включает 2 антигена HLA-Aw 23 и HLA-A w24. Антиген HLA-A10 состоит из 2 антигенов HLA-A25 и HLA-A26. В антиген HLA-Aw19 входит 5 факторов: HLA-A29, HLA-Aw30, HLA-Aw31, HLA-Aw32, HLA-Aw33. Почти все антигены локуса HLA-A известны. Не изучены несколько антигенов, составляющих суммарно около 5 %.

Локус HLA-B называют в литературе также вторым (Second) ввиду того, что он был открыт позже антигенов, относящихся к HLA-A. Часто локус HLA-B обозначают как четвертый (Four) вследствие того, что антигены гистосовместимости 4a и 4b были первыми, открытыми в этом локусе. Локус HLA-B включает 40 антигенов (табл. 10). Локус HLA-B изучен достаточно полно. Количество неизвестных аллелей не превышает 3 %. Ряд антигенов были комплексными. Так антиген HLA-B5 разделили на HLA-Bw51 и HLA-Bw52, антиген HLA-B12 — на HLA-Bw44 и HLA-Bw45, антиген HLA-Bw15 — на HLA-Bw62 и HLA-Bw63, антиген HLA-B16 — на HLA-Bw38 и HLA-Bw39, антиген HLA-B17 — на HLA-Bw57 и HLA-Bw58, HLA-Bw21 — на HLA-Bw49 и HLA-Bw50, антиген HLA-Bw22 — на HLA-Bw55 и HLA-Bw56, антиген HLA-B40 — на HLA-Bw60 и HLA-Bw61. Со многими аллелями связаны антигены HLA-Bw4 и HLA-Bw6, прежде обозначавшиеся как факторы 4a и 4b. Антиген HLA-Bw4 состоит

Таблица 9. Номенклатура HLA (Воркшоп, 1980)

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-D	HLA-DR
HLA-A1	HLA-B5	HLA-Cw1	HLA-Dw1	HLA-DR1
HLA-A2	HLA-B7	HLA-Cw2	HLA-Dw2	HLA-DR2
HLA-A3	HLA-B8	HLA-Cw3	HLA-Dw3	HLA-DR3
HLA-A9	HLA-B12	HLA-Cw4	HLA-Dw4	HLA-DR4
HLA-A10	HLA-B13	HLA-Cw5	HLA-Dw5	HLA-DR5
HLA-A11	HLA-B14	HLA-Cw6	HLA-Dw6	HLA-DRw6
HLA-Aw19	HLA-B15	HLA-Cw7	HLA-Dw7	HLA-DR7
HLA-Aw23(9)	HLA-Bw16	HLA-Cw8	HLA-Dw8	HLA-DRw8
HLA-Aw24(9)	HLA-B17		HLA-Dw9	HLA-DRw9
HLA-Aw25(10)	HLA-B18		HLA-Dw10	HLA-DRw10
HLA-Aw26(10)	HLA-Bw21		HLA-Dw11	
HLA-Aw28	HLA-Bw22		HLA-Dw12	
HLA-Aw29	HLA-B27			
HLA-Aw30	HLA-Bw35			
HLA-Aw31	HLA-B37			
HLA-Aw32	HLA-Bw38(w16)			
HLA-Aw33	HLA-Bw39(w16)			
HLA-Aw34	HLA-B40			
HLA-Aw36	HLA-Bw41			
HLA-Aw43	HLA-Bw42			
	HLA-Bw44(12)			
	HLA-Bw45(12)			
	HLA-Bw46			
	HLA-Bw47			
	HLA-Bw48			
	HLA-Bw49(w21)			
	HLA-Bw50(w21)			
	HLA-Bw51(5)			
	HLA-Bw52(5)			
	HLA-Bw53			
	HLA-Bw54(w22)			
	HLA-Bw55(w22)			
	HLA-Bw56(w22)			
	HLA-Bw57(17)			
	HLA-Bw58(17)			
	HLA-Bw59			
	HLA-Bw60(40)			
	HLA-Bw61(40)			
	HLA-Bw62(15)			
	HLA-Bw63(15)			
	HLA-Bw4			
	HLA-Bw6			

из HLA-B5, HLA-B12, HLA-B13, HLA-B27, HLA-Bw17 и др. Антиген HLA-Bw6 включает факторы HLA-B7, HLA-B14, HLA-Bw35, HLA-Bw22.

Локус HLA-C, или третий, открыт в 1971 г. Прежнее обозначение HLA-C-AJ по наименованию сыворотки, которая открывала первый антиген этого локуса. Локус насчитывает 8 аллелей

(см. табл. 9). Аллели локуса HLA-C тесно связаны с антигенами локуса HLA-B, что указывает на расположение генов локуса HLA-C в непосредственной близости от генов локуса HLA-B.

Локус HLA-DR получил обозначение (D related) в виду выраженного сходства с антигенами HLA-D. Первоначальное обозначение локуса HLA-DR — Ia и Ly-li. Особенностью антигенов локуса HLA-DR является то, что они выражены главным образом на лимфоцитах человека В-популяции. Популяция Т-лимфоцитов человека почти лишена этого локуса. Насчитывают 10 аллельных антигенов этого локуса (см. табл. 10). Антигены HLA-DR локуса обнаружены также на моноцитах, эпителиальных клетках, сперматозоонах.

Локус HLA-D насчитывает 12 аллельных антигенов (см. табл. 9).

Антигены гистосовместимости, будучи хромосомнообусловленными факторами, подчиняются основным законам генетики. Установлено, что наследование HLA от родителей детям осуществляется по кодоминантному типу. При этом наследование антигенов, контролирующихся 1-й хромосомой, осуществляется сцепленно путем передачи детям 1 родительского гаплотипа (рис. 8). Поэтому половина антигенов HLA всегда у ребенка одинакова с каждым из его родителей. В редких случаях, составляющих 0,5—1 %, когда имеется кроссинговер хромосомы С₆ во время мейоза, может встретиться вариант рекомбинации генов HLA у ребенка. Современные представления позволяют полагать, что, располагая диплоидным набором хромосом, каждый индивидуум будет содержать по 2 антигена каждого локуса, всего 10 антигенов. Фенотипически же у индивидуума может быть меньшее число антигенов ввиду встречающейся гомозиготности по 1 или нескольким локусам. Имеющиеся сведения о локусах и аллелях, входящих в них, позволяют составить представление о возможном полиморфизме HLA смешанной популяции. Число возможных генотипов определяется количеством возможных гаплотипов:

$$Г = \frac{K(K-1)}{2},$$

где Г — количество возможных генотипов; К — количество гаплотипов.

Количество же возможных гаплотипов зависит от числа локусов и количества входящих в них аллельных антигенов.

$$K = П_1 \times П_2 \times П_3 \times \dots,$$

где П₁ — число аллельных антигенов первого локуса; П₂ — число аллельных антигенов второго локуса и т. д.

Расчеты указывают на существование более 150 000 гаплотипов, которые обуславливают более 5 млрд. вариантов генотипов, т. е. биологическую индивидуальность по HLA каждого человека. Важный показатель антигенов гистосовместимости — частота, с которой они встречаются в популяции. Исследования HLA среди популяций людей Европейского континента, проведенные

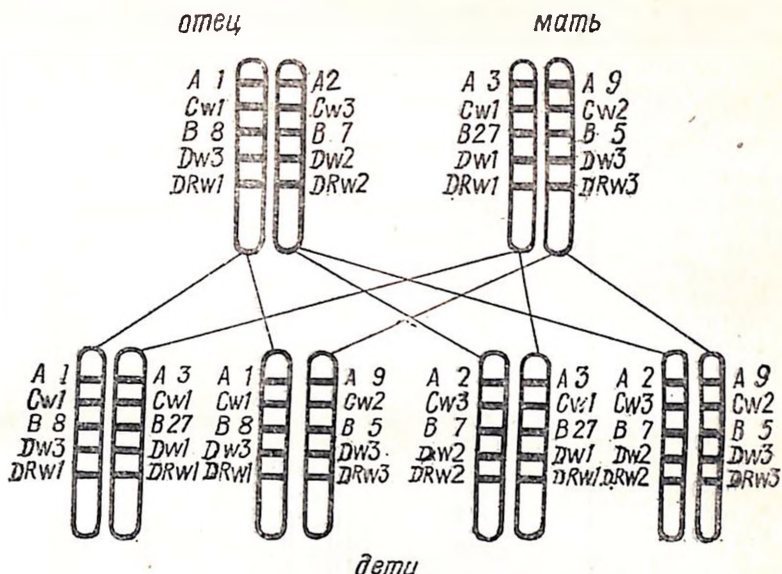


Рис. 8. Наследование антигенов гистосовместимости

различными авторами, показали, что каждый антиген встречается примерно с одинаковой частотой среди здоровых лиц близкой расовой принадлежности. Этот признак выражают в частоте генов, от которой зависит встречаемость в популяции антигена (табл. 10).

Частота гена представляет часть от общего числа исследованных лиц, с которыми встречается антиген в популяции. Поэтому сумма генных частот в каждом локусе равна единице. Частоту генов рассчитывают по формуле:

$$P = 1 - \sqrt{1 - p},$$

где P — частота гена активной аллели; p — частота фенотипов с исследуемым антигеном.

Частота генов — стабильный признак, он является одним из основных параметров, характеризующих HLA.

Имеются особенности в распределении антигенов HLA у лиц, принадлежащих к расам Востока и Африки. Среди лиц монголоидной расы отмечено увеличение частоты встречаемости антигенов HLA-A9 (w_{24}), HLA-A11, HLA-B5, HLA-Bw22, HLA-B40 за счет снижения частоты антигенов HLA-A1, HLA-A3, HLA-B8. Среди африканцев наблюдается подъем частоты встречаемости антигенов HLA-Aw23, HLA-Aw30, HLA-Aw36, HLA-B17, HLA-B42 за счет снижения частоты генов HLA-A1, HLA-A2, HLA-A3, HLA-A11, HLA-Bw21, HLA-B27, HLA-B37, HLA-B38. У узбекского населения, проживающего на территории СССР, Ю. М. Зарецкой (1974) отмечено возрастание частоты встречаемости антигенов HLA-B5 и HLA-B7. Среди европейского населения гаплотипы большинства часто встречающихся HLA состав-

Таблица 10. Частота встречаемости HLA среди жителей европейской части СССР (по Л. Д. Серовой, 1980)

Локус HLA	Частота встречаемости, %	Локус HLA	Частота встречаемости, %
HLA-A1	19,76		
HLA-A2	51,83		
HLA-A3	26,98		
HLA-A9	27,45		
HLA-Aw23	4,98	HLA-Cw1	12,23
HLA-Aw24	19,53	HLA-Cw2	8,33
HLA-A10	19,64	HLA-Cw3	12,23
HLA-Aw25	5,99	HLA-Cw4	18,75
HLA-Aw26	12,51	HLA-Cw5	4,68
HLA-A11	16,33	HLA-Cw6	13,53
HLA-A28	8,04		
HLA-Aw19	12,78		
HLA-A29	3,55	HLA-DR1	19,2
HLA-Aw30	9,85	HLA-DR2	40,3
HLA-Aw31	1,99	HLA-DR3	36,8
HLA-Aw32	3,55	HLA-DR4	26,3
		HLA-DR5	12,2
		HLA-DRw6	29,8
		HLA-DR7	15,8
HLA-B5	21,65		
HLA-B7	27,57		
HLA-B8	14,91		
HLA-B12	19,76		
HLA-B13	6,86		
HLA-B14	7,33		
HLA-B15	11,73		
HLA-Bw16	5,91		
HLA-B17	7,57		
HLA-B18	10,53		
HLA-Bw21	3,55		
HLA-Bw22	4,61		
HLA-B27	9,94		
HLA-B35	12,30		
HLA-B37	0,77		
HLA-B*0	12,07		
HLA-Bw41	5,56		

ляют для HLA-A1 — HLA-B8 — 7 %, для HLA-A3 — HLA-B7 — 5,2 %, для HLA-A2 — HLA-B7 — 4,1 %, для HLA-A2 — HLA-B15 — 3,7 %, для HLA-A3 — HLA-B40 — 3,2 % и др. Передко наблюдаются, однако, гаплотипы с неравновесным сцеплением HLA. Более часто в сравнении с расчетными данными находят для европейского населения гаплотипы: HLA-A1 — HLA-B8, HLA-A3 — HLA-A7, HLA-A3 — HLA-Bw35, HLA-Aw23 — HLA-B12, HLA-Aw25 — HLA-B18, HLA-A11 — HLA-Bw35. Более редко встречаются гаплотипы HLA-A1 — HLA-B7, HLA-A2 — HLA-Bw35, HLA-A3 — HLA-B8.

Антигены гистосовместимости представляют естественные структуры клеточных мембран с определенным циклом обновления. Для HLA-A и HLA-B он составляет около 6 ч. В силу этого HLA обнаруживают не только на клеточной мембране, но и в плазме и других жидкостях организма. HLA располагаются на поверхности клетки дискретно и составляют около 1% поверхностных белков лимфоцита.

Биохимически антигены гистосовместимости относятся к гликопротеинам. Построены HLA подобно мономерам IgG. Антигены HLA-A, HLA-B локусов имеют 2 полипептидные цепи: с молекулярной массой 39 000—44 000 и β_2 -микроглобулин с молекулярной массой 12 000. Несколько иное строение у антигенов HLA-DR локуса. Антигены HLA-DR имеют 2 полипептидные цепи с молекулярной массой 28 000 и 35 000. Отличительной особенностью антигенов этого локуса является также то, что они не имеют в своем составе легких цепей β_2 -микроглобулина.

С помощью метода гибридов соматических клеток показано, что антигены гистосовместимости контролируются генами, расположенными на хромосоме C₆. Рядом с локусом HLA-B по одну сторону его расположен локус HLA-C, по другую — HLA-D и далее за ним HLA-DR. Локус HLA-A находится рядом с локусом HLA-C, занимая крайнее положение.

В непосредственной близости от локуса HLA расположены гены некоторых эритроцитарных антигенов P, Ch^a, Rg^a. Гены гистосовместимости человека сцеплены также с рядом других генов. К ним относятся гены проактиватора комплемента C₃, факторов комплемента C₂, C₄, генов иммунного ответа (I_r), ряда изоферментов эритроцитов (рис. 9). К хромосомам, контролирующим антигены гистосовместимости, относят также 15-ю пару, на которой расположены гены контролирующие β_2 -макроглобулин.

Антигены гранулоцитов представляют полнallelельную систему тканеспецифических факторов миелиной ткани. Они обнаружены в полиморфноядерных лейкоцитах периферической крови и клетках костного мозга. Антигены гранулоцитов отсутствуют в эритроцитах и тромбоцитах, а также в фиксированных клетках печени, почек, легких и др. Различают 5 антигенов гранулоцитов — N A1, N A2, N B1, N C1, N D1, они встречаются с частотой соответственно 58, 86, 95, 96, 98,5%. Один антиген N A2 был открыт советскими авторами Е. А. Зотиковым, Р. П. Манишкиной, М. Г. Канделаки, Н. И. Григорьевым в 1970 г. Антигены N A1 и N A2 являются аллельными и составляют диаллельную систему. Наследование антигенов полиморфноядерных лейкоцитов от родителей детям происходит кодоминантно. Семейные исследования указывают на то, что гены, контролирующие антигены N A, сцеплены с антигенами системы HLA.

Антигены тромбоцитов. Тромбоциты имеют сложное антигенное строение. В них обнаружены эритроцитарные групповые

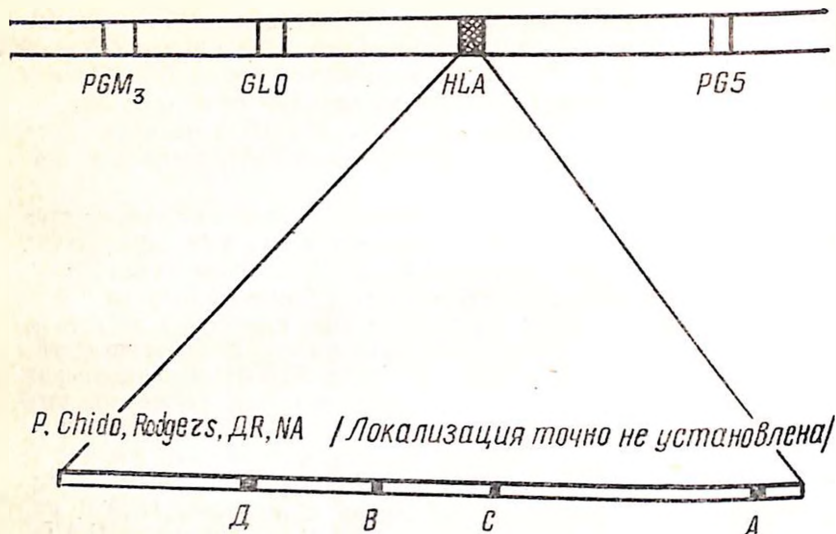


Рис. 9. Локализация генов гистосовместимости на C_6 хромосоме

антигены системы ABO и M, N, менее выражен антиген резус (П. Н. Косяков, 1968, 1974). Тромбоциты содержат те же антигены системы HLA, которые есть у исследуемого лица в лейкоцитах (Sveigard и др., 1970). Тромбоциты имеют некоторые особенности в содержании HLA. В частности, тромбоцит содержит в 10 раз меньшее количество HLA, чем лимфоцит. Среди тканевоспецифических антигенов, характерных только для этих форменных элементов крови, выделяют ряд антигенов Zw^a , Zw^b , Ko^a , Ko^b , PL^A , (PL^{A1} , PL^{A2}), PL^B , PL^C , PL^D , PL^E (PL^{E1} , PL^{E2}). Четкой картины и единой номенклатуры тканевоспецифических тромбоцитарных антигенов пока нет. Тканевоспецифические антигены тромбоцитов наименее изучены среди форменных элементов крови.

Антигены белков плазмы. Антигенная дифференцировка организма касается не только его клеток, но и внеклеточных белков. Аллогенные антигены плазмы крови человека обусловлены в основном изоэлектрическим вариантом Ig. В меньшей степени это касается других белков: гаптоглобинов (Hp), липопротеинов, трансферринов (Tf) и др.

Антигены Ig включают две главных системы Gm и Inv. Антигены Gm составляют полиаллельную систему, которая насчитывает более 20 факторов. Наиболее часто встречаются среди средневропейского населения антигены Gm^a , Gm^b и Gm^x , частота которых соответственно составляет 50, 80, 35%. Антигенные различия обусловлены аллогенными вариантами в тяжелых γ -цепях IgG.

Inv — независимая от Gm полиаллельная система антигенов Ig, обусловленная различиями легких κ полипептидных цепей Ig.

Имеется несколько вариантов антигенов системы Inv: Inv 1, Inv 2, Inv 3. Есть указания на существование также аллогенных антигенных вариантов легких цепей λ . С помощью кроличьей сыворотки против легких цепей обнаружены два варианта Oz^(a+), Oz^(a-)-антигенов. Система Inv и Oz характеризует в равной мере антитела, принадлежащие Ig любого типа, поскольку они содержат одинаковые легкие цепи.

Антигены гаптоглобинов представляют аллогенные варианты плазменных α_2 -глобулинов. Гаптоглобины образуют с гемоглобином плазмы высокомолекулярное соединение с молекулярной массой 150 000—300 000, препятствующее его потере через почечные канальцы и способствующее реутилизации. Различают большое число вариантов гаптоглобинов. Основные из них — Нр 1—1, Нр 2—1, Нр 2—2. Тип гаптоглобинов устанавливают по электрофоретической подвижности сывороточных белков в крахмальном геле (А. К. Туманов, 1968).

Значение аллогенных систем антигенов при переливании крови и ее компонентов, в патологии беременности, при аутоиммунных заболеваниях. Сведения об аллогенных антигенах легли в основу представления об иммунологическом обеспечении трансфузиями крови или ее компонентов. Переливание крови, ее компонентов может быть осуществлено, если нет условий для соединения антигенов вводимых форменных элементов крови или донорской плазмы с антителами реципиента. Речь идет прежде всего о естественных антителах, изогемагглютинаинах α и β , которые вместе с соответствующими антигенами А и В обуславливают группы крови. Переливать кровь можно только от лица, имеющего совместимую группу крови. Совместимой является кровь донора одинаковой с реципиентом группы крови или эритроциты донора 0(I). Донора 0(I) иногда называют «универсальным», поскольку его кровь можно перелить больному с любой группой крови. Однако такая кровь может вызывать трансфузионное осложнение при переливании ее в большом количестве — $1/7$ или более объема циркулирующей крови, в особенности от доноров с высоким титром α - и β -агглютинирующих антител или гемолизина (опасный универсальный донор). Донор 0(I) группы крови становится универсальным при использовании для трансфузии эритроцитов, освобожденных от плазмы. Среди других противэритроцитарных антител основную роль играют иммунные, возникшие в результате предшествующих переливаний крови или беременностей. Не все из выше рассмотренных антигенов эритроцитов имеют одинаковое значение в клинической практике. Наиболее важными после группы крови АВ0 являются 3 антигена резус — Rho (D), rh' (C), rh'' (E), обладающие наибольшей иммунной активностью. У резус-отрицательных лиц в результате переливания крови или при повторных беременностях могут появиться изоиммунные резус-антитела. У больных с противорезусными антителами при введении резус-положительной крови возникают тяжелые осложнения, обусловленные гемолизом перелитых эритроцитов и развитием трансфузионного осложнения с поражением почек, нарастающим

мочевины в крови, расстройством водно-солевого обмена и другими нарушениями.

Резус-антиген Rho (D) обладает более выраженными антигенными свойствами, чем 2 других. Именно с ним связано подавляющее большинство посттрансфузионных осложнений, обусловленных резус-несовместимостью. В силу этого больных, в эритроцитах которых присутствует антиген Rho (D), относят к резус-положительным. Эритроциты больных, которые лишены этого антигена, относят к резус-отрицательным. Более высокие требования предъявляют к резус-отрицательным лицам, являющимся донорами крови. Их эритроциты не должны содержать ни одного из 3 указанных антигенов резус. Такой подход к оценке резус-принадлежности доноров позволяет исключить сенсибилизацию реципиента к любому из упомянутых 3 основных антигенов резус-фактора Rho (D), rh' (C), rh'' (E) при переливании крови резус-отрицательным больным и в значительной степени снизить посттрансфузионные осложнения. В тех случаях, когда резус-принадлежность реципиента установить не удастся, больному переливают резус-отрицательную кровь. В повседневной практике ограничиваются определением у реципиента только антигена Rho (D). Это связано с тем, что 2 других антигена rh' (C) и rh'' (E) присутствуют в эритроцитах по отдельности очень редко. Фактор rh' (C) содержится в 1,36%, rh'' (E) — в 0,26% случаев, и их определением поэтому пренебрегают. Достаточно хорошо выражена иммуногенность резус-положительной крови Rho (D) в отношении больных, положительных по фактору D^u, и фактора D^u в отношении резус-отрицательных больных. Переливание резус-отрицательным больным крови, содержащей фактор D^u, сопровождается сенсибилизацией к фактору резус. На основании изложенного эритроциты больных, содержащих фактор D^u, относят к резус-отрицательному типу. Таким больным можно производить трансфузию только резус-отрицательной крови. Напротив, кровь доноров, содержащих фактор D^u, относят к резус-положительному типу. Кровь D^u-положительных доноров можно переливать только резус-положительным больным. Сенсибилизация может наблюдаться и против других аллогенных антигенов эритроцитов, среди которых наибольшее значение имеют антигены системы Келл, Даффи, Кидд и др. Поэтому перед каждым переливанием крови врач определяет группу крови и резус-фактор у больного и выполняет предусмотренную инструкцией пробу на индивидуальную совместимость по аллогенным антигенам эритроцитов. Индивидуальная проба на совместимость направлена на предупреждение трансфузионной реакции за счет наличия возможных иммунных антител у больного против 1 или нескольких алло-антигенов, содержащихся в эритроцитах донора. Индивидуальная проба должна показывать отрицательный результат, в противном случае трансфузию от предполагаемого донора крови не производят и подбирают донора, с эритроцитами которого сывотка больного не реагирует.

Антигены гистосовместимости играют важную роль при переливании крови и особенно ее компонентов — тромбоцитов и лейкоцитов, так как могут приводить к образованию антител и развитию нежелательных трансфузионных реакций. Таким реакциям свойственна рефрактерность к проводимой терапии компонентами крови ввиду быстрого разрушения перелитых лейкоцитов и тромбоцитов, повышение температуры, озноб, одышка, сердцебиение, иногда кашель, появляющиеся через 1—2 ч после переливания. В отличие от трансфузионных реакций за счет противозэритроцитарных антител гемолитический компонент менее выражен или почти отсутствует. «Негемолитические» трансфузионные реакции, связанные с сенсибилизацией к антигенам гистосовместимости, — основная причина, затрудняющая проведение переливаний крови, лейкоцитной и тромбоцитарной массы, правильно подобранной по системам антигенов эритроцитов АВ0, резусу и др. Сенсибилизация к антигенам гистосовместимости зависит от количества произведенных трансфузий крови или ее компонентов. Выраженное образование антител отмечено, начиная с 6 переливаний крови после поступления в организм реципиента 1×10^9 лейкоцитов и 3×10^{10} тромбоцитов или большего количества указанных аллогенных форменных элементов крови. При большом количестве трансфузий почти все больные оказываются сенсибилизированными, что препятствует переливаниям крови, лейкоцитной и тромбоцитарной массы. Выраженность трансфузионной реакции в большой мере определяется количеством антител. Тяжелые трансфузионные реакции отмечены при титре антител от 1 : 32 и выше. Для предупреждения сенсибилизации больных к антигенам гистосовместимости и развития у них трансфузионных реакций проводят компонентную терапию от меньшего числа доноров с использованием больших количеств лейкоцитов (10—20 млрд) и тромбоцитов (300—500 млрд), получаемых с помощью специальных сепараторов. Больным, сенсибилизированным к HLA, отбирают доноров близкого с ними фенотипа антигенов гистосовместимости и одинаковых групп крови АВ0 и резус. Значительно чаще встречаются люди близкого фенотипа по антигенам гистосовместимости, когда донорами являются близкие родственники: мать, отец, братья или сестры, дети больного. Кровь ближайших родственников по антигенному составу значительно превосходит кровь лиц, не имеющих генетического родства. Отец, мать и дети всегда будут иметь сходство по гаплотипу, т. е. сцепленным антигенам HLA, контролирующимся генами, расположенными на 1 хромосоме. Братья или сестры будут иметь сходство по гаплотипу в 50 % случаев, в 25 % сходство будет по всем антигенам HLA ввиду наличия у них 2 общих хромосом. Поэтому также проводят пробы на совместимость между сывороткой больного и лейкоцитами и эритроцитами донора с целью исключения у реципиента соответствующих антител. Большое значение в трансфузиологии имеют антигены гистосовместимости с относительно высокой частотой в популяции. К таким антигенам в первую очередь относятся из первого

Т а б л и ц а 11. Перекрестно-реагирующие антигены HLA

Специфичность антигена	Перекрестные реакции
HLA-A1	HLA-A3, HLA-A10, HLA-A11, HLA-Aw26
HLA-A2	HLA-A28, HLA-A9
HLA-A3	HLA-A11, HLA-A1
HLA-A9	HLA-Aw23, HLA-Aw24, HLA-A1, HLA-A2
HLA-A10	HLA-A25, HLA-A26, HLA-Aw19, HLA-A11
HLA-A11	HLA-A3, HLA-A1, HLA-A10
HLA-A28	HLA-A2
HLA-A29	HLA-Aw19
HLA-Aw19	HLA-A29, HLA-Aw30, HLA-Aw31, HLA-Aw32, HLA-Aw33
HLA-B5	HLA-Bw51, HLA-Bw52, HLA-Bw35, HLA-B15, HLA-B17
HLA-B7	HLA-B18, HLA-B21
HLA-B8	HLA-B27, HLA-Bw40, HLA-B8
HLA-B12	HLA-B14, HLA-Bw39
HLA-B13	HLA-Bw44, HLA-Bw45, HLA-Bw21, HLA-B13
HLA-B14	HLA-B40, HLA-B12, HLA-B27
HLA-B15	HLA-B8, HLA-B18
HLA-Bw16	HLA-Bw62, HLA-Bw63, HLA-B5, HLA-B17, HLA-Bw35
HLA-Bw17	HLA-Bw38, HLA-Bw39
HLA-B18	HLA-Bw57, HLA-Bw58, HLA-B5, HLA-B15, HLA-Bw22, HLA-Bw35
HLA-Bw21	HLA-B5, HLA-Bw35, HLA-B14,
HLA-Bw22	HLA-Bw49, HLA-Bw50, HLA-B12, HLA-B5
HLA-B27	HLA-Bw55, HLA-Bw55, HLA-B7, HLA-Bw17,
HLA-Bw35	HLA-B7, HLA-B13
HLA-B40	HLA-B5, HLA-B15, HLA-B18, HLA-Bw17
	HLA-Bw60, HLA-Bw61, HLA-B7, HLA-B13, HLA-Bw41

локуса HLA-A2, HLA-A9, HLA-A10, HLA-A11 и др., из второго локуса — HLA-B5, HLA-B7, HLA-B8, HLA-B12, HLA-B15, HLA-Bw35, HLA-Bw40 и др., а также антигены гранулоцитов. Частая встречаемость антигенов в популяции обуславливает их повторяемость при переливании крови доноров и более частое образование к ним антител. Важное значение в компонентной терапии имеют перекрестно-реагирующие антигены (табл. 11). Сенсибилизированному больному нельзя переливать лейкоциты и тромбоциты доноров, с которой сыворотка больного может взаимодействовать. Наличие анти-HLA-A2 антител у реципиента — противопоказание для переливания лейкоцитов и тромбоцитов донора, имеющего не только HLA-A2, но и HLA-A28 и нередко HLA-A29 антиген.

Антитела против плазменных антигенов также могут быть причиной трансфузионных реакций. Характерная черта их — отсутствие гемолиза и развитие реакции по анафилактическому типу с появлением крапивницы, зуда кожи, отека, диарей и других признаков. Аллоиммунные антиплазменные антитела

могут образовываться против легких и тяжелых цепей Ig. В наибольшей степени изоэлогичная сенсибилизация выражена в отношении аллогенных вариантов α -полипептидных тяжелых цепей IgA. При повторных переливаниях крови образование анти-IgA-антител наблюдается часто, в 16 %. Предупреждение трансфузионных реакций при наличии антител против плазменных белков достигается рядом методов. В первую очередь — использованием эритроцитов, отмытых от плазменных белков, или размороженных эритроцитов после криоконсервирования, а также подбором крови, не содержащей плазменных факторов, против которых у больного имеются антитела. При наличии IgA-антител применяют также плазму доноров с низким содержанием IgA.

Антигены лейкоцитов также могут служить причиной развития иммунологически конфликтных беременностей. Существует мнение, что антитела беременной против антигенов полиморфно-ядерных лейкоцитов могут вызывать у плода транзиторную нейтропению в течение 2—2,5 мес с нижней границей количества нейтрофильных гранулоцитов, доходящей до 100—200 клеток в 1 мм³. Наблюдение за детьми, рожденными матерями с антигранулоцитарными антителами, показало, что они чаще болеют пневмониями, отитами и другими инфекционными заболеваниями. Сенсибилизация при беременности к антигенам гистосовместимости обусловлена защитой от попадания в организм женщин эмбриональных клеток с большими потенциальными возможностями к злокачественному росту. Наличие анти-HLA-антител еще не означает повреждения плода, поскольку антитела не достаточно хорошо проходят через неповрежденную плаценту. Повреждение плода наблюдается, когда образование антител сочетается с рядом факторов (в первую очередь с токсемией беременных, вирусной инфекцией и др.), нарушающих проницаемость плаценты.

Сенсибилизация к плазменным факторам, возникающая в результате повторных беременностей, также не отражается на развитии плода. Образующиеся при беременности антитела к антигенам Gm и др. не поражают плод, так как антитела являются макроглобулинами IgM и не проходят через неповрежденную плаценту. Только в 1 % анти-Gm-антитела являются IgG. Последние проходят через плаценту и оказывают на плод неблагоприятное действие, одно из последствий которого — гипогенераторное состояние костного мозга, в том числе гипогаммаглобулинемия. К IgG относятся также иммунные противорезусные антитела, обуславливающие развитие гемолитической болезни новорожденных.

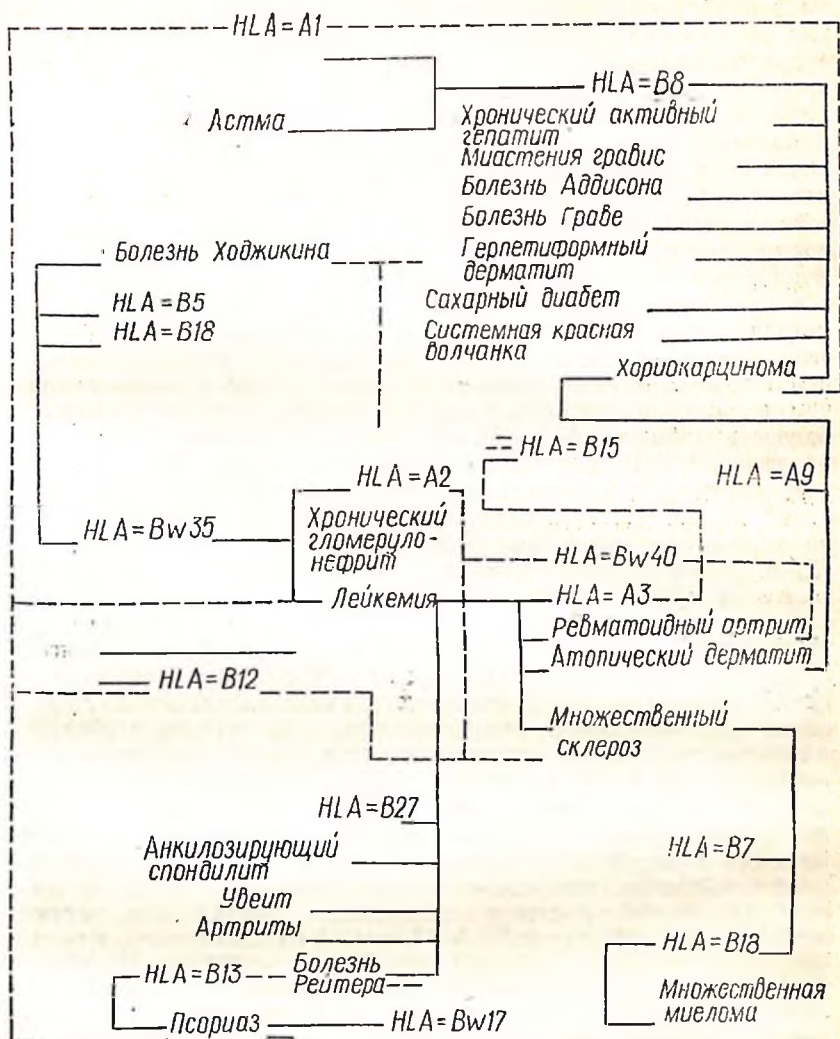
HLA и заболевания. За последние 10 лет накоплено много данных о связи антигенов HLA с рядом заболеваний. Эта область изучения антигенов гистосовместимости открывает новые возможности систематики заболеваний, их диагностики и прогнозирования. Четкая корреляция установлена между частотой встречаемости HLA, главным образом антигенов локуса HLA-B, и некоторыми заболеваниями (табл. 12, схема 1).

Таблица 12. Степень риска заболеваний при наличии определенных антигенов HLA

Заболевания	Антиген HLA	Относительный риск
<i>Ревматоидные</i>		
Анкилозирующий спондилит	B27	120,9
Синдром Рейтера	B27	40,3
Ревматоидный артрит	A3	1,96
	B40	1,68
<i>Кожные</i>		
Псориаз	B13	4,3
	B17	4,8
	A10	3,1
<i>Пемфигус</i>		
<i>Гастроэнтерологические</i>		
Хронический аутоиммунный гепатит	B8	3,6
<i>Нервные</i>		
Рассеянный склероз	A3	1,77
	B7	1,49
	D2	5,0
<i>Эндокринологические</i>		
Диабет инсулин-зависимый	B8	2,1
	B15	3,0
	D3	4,5
Болезнь Аддисона	B8	6,4
	D3	10,5
	B8	3,6
Тиреотоксикоз		
<i>Другие</i>		
Хронический гломерулонефрит	A2	16,5
Инфекционный мононуклеоз	B35	3,5

Наиболее значимая связь установлена в отношении антигена HLA-B27. Этот антиген встречается в популяции здоровых людей с частотой около 9%. Частота антигена значительно возрастает у больных хроническим анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) и достигает 96%. При этом заболевании поражаются мелкие суставы и связочный аппарат позвоночного столба, часто пояснично-крестцовой области. Болеют преимущественно лица мужского пола. Болезнь Бехтерева встречается с частотой 1:1000 населения. Этиологию заболевания связывают с некоторыми микробными агентами, в первую очередь с *Klebsiella enterobacter* и *Yersinia enterocolitica*, которые содержат антиген, сходный с HLA-B27, и показывают с ним перекрестные реакции. Эти микроорганизмы инфицируют предпочтительно лиц, содержащих HLA-B27-антиген гистосовместимости. Полагают, что эти люди не могут вырабатывать иммунитет против указанного антигена. Активный воспалительный процесс при болезни Бехтерева связывают с присутствием в организме *Klebsiella pneumoniae*, которые постоянно обнаруживают в кале больных (Ebringer и др., 1978).

Схема 1. Взаимосвязь между HLA и заболеваниями *



Диагностика заболевания затруднительна особенно на ранних стадиях и базируется главным образом на данных рентгеновского исследования. Чрезвычайно высокая встречаемость HLA-B27-антигена среди больных болезнью Бехтерева позволяет использовать типирование лимфоцитов на наличие HLA-B27 в целях уточнения диагноза, в первую очередь у лиц молодого

* ————— положительная корреляция, т. е. заболеваемость чаще, - - - - - отрицательная корреляция.

возраста при боли в нижней части позвоночного столба, особенно в начальной стадии заболевания. На этой стадии заболевания рентгенограмма позвоночного столба не позволяет отметить существенных отклонений от нормы. Другое заболевание, при котором часто встречается этот антиген, — болезнь Рейтера. Частота встречаемости HLA-B27-антигена составляет 76—80 %. Заболевание проявляется в триаде: воспалении сосудистой оболочки глаза (увент), мочевыводящего канала (уретрит), синовиальных оболочек суставов (синовит). Реже болезнь Рейтера сочетается со спондилитом, а также с аортальной недостаточностью вследствие поражения клапанов. Несовпадение по времени симптомов указанной триады затрудняет постановку диагноза. Диагностику этого заболевания облегчает использование метода тканевого типирования для обнаружения HLA-B27-антигена. Несколько меньшая частота HLA-B27-антигена отмечена при юношеском ревматоидном артрите, а также сальмонеллезном поражении суставов (Снелл и соавт., 1979). Генетическая близость заболеваний, обусловленная частым наличием у них антигена HLA-B27, а также однотипность поражений, в основном опорно-двигательного аппарата, позволяет отнести их к одной группе. Частота обнаружения HLA-B27-антигена увеличена также при псориазе и меломной болезни — до 35—40 % (Е. А. Зотиков, А. Т. Тананов, 1976; Dausset, Horst, 1975).

Аутоиммунные заболевания эндокринных желез, пищевого канала, печени, нервной системы, кожи и других органов характеризуются увеличением частоты встречаемости антигена HLA-B8, который среди здоровых лиц европейского происхождения составляет около 16 %. Частота антигена увеличена и равняется приблизительно при поражении надпочечников (болезни Аддисона) — 80 %, подростковым ювенильным диабетом — 60 %, герпетовидной форме дерматита — 60 %, хронических формах колита — 60 %, системной красной волчанке и хроническом активном гепатите — до 40 %. Увеличение частоты этого антигена отмечено также при бронхиальной астме у детей, а также при иммунодефиците, связанном с аплазией вилочковой железы. При рассеянном склерозе обнаружено возрастание частоты встречаемости антигенов HLA-A3 и HLA-B17, входящих в гаплотип. Антиген HLA-B7 имеет сходство с антигеном HLA-B8 и часто показывает с ним перекрестные реакции. Увеличение частоты антигена HLA-B7 отмечено при аллергиях к пыльце растений. Наиболее часто эти ассоциации обнаруживаются при возрастании уровня IgE в крови больного.

Полной ясности в понимании различий распределения HLA среди здоровых и больных пока нет. По этому вопросу высказаны некоторые общие суждения. Область C₆-хромосомы, в которой лежат гены гистосовместимости, влияет на течение многих физиологических и патологических процессов ввиду расположения на ней ряда важных генов, в первую очередь генов иммунного ответа. Ассоциация многих аутоиммунных заболеваний с HLA-B8 указывает на определенную связь антигена с клеточным кооперированием, в частности с активностью популяции

Т-лимфоцитов. Очевидно, наличие антигена HLA-B8 и в меньшей мере HLA-B5 сочетается с иммунологической недостаточностью Т-супрессоров, что обеспечивает преобладание Т-хелперов, приводящее к образованию аутоантител. Сочетанность HLA-B8-антигена с дефектностью системы Т-лимфоцитов находит подтверждение в увеличении встречаемости этого антигена среди больных с иммунодефицитом Ди Джорджи.

Связь HLA-B27 с болезнью Бехтерева, синдромом Рейтера, юношеским артритом и другими заболеваниями объясняют повышенной иммунологической реактивностью организма против некоторых бактериальных агентов, содержащих антигены, общие с фактором HLA-B27. Имеются и другие взгляды на природу связи HLA с заболеваниями. Например, существует точка зрения, согласно которой HLA могут быть рецепторами для определенных вирусов и микробов, которые вызывают заболевание. Изучение антигенов гистосовместимости открывает новую область медицины, позволяющую не только точнее проводить диагностику многих болезней, но и, что самое важное, выделить группы лиц с повышенным риском возникновения некоторых системных заболеваний и провести соответствующие профилактические мероприятия.

Характеристика изо- и аутоиммунных антител. Изоантитела условно можно разделить на тепловые и холодные. Деление антител по их температурному оптимуму представляется важным, так как характеризует границы физиологического реагирования их *in vitro* и *in vivo*. Тепловые антитела имеют оптимум температуры около 37 °С. Они определяют большую группу иммунных гемагглютининов, возникающих в результате повторных беременностей, многократных переливаний, трансплантации органов и тканей или при искусственной иммунизации. Тепловыми являются антитела против антигенов резус, Келл, Даффи, Кидд и других факторов эритроцитов. Они могут иметь молекулярную массу около 1 000 000 и тогда принадлежат к IgM. В этом случае они представлены полными гемагглютинидами, которые не проходят через неповрежденную плаценту, и встречаются относительно редко. Поэтому они не имеют большого значения в медицине. Значительно чаще образуются неполные тепловые гемагглютинины. Это наиболее устойчивая форма изоиммунных противэритроцитарных антител. Неполные гемагглютинины характеризуются способностью агглютинировать эритроциты *in vitro* только в присутствии коллоидных растворов, после обработки эритроцитов протеолитическими ферментами или под действием на сенсibiliзированные эритроциты антиглобулиновой сыворотки. Их молекулярная масса не превышает 150 000, благодаря чему они легко проникают через плацентарный барьер и поэтому иммуноагрессивны. Неполные гемагглютинины принадлежат к IgG. Тепловые гемагглютинины представляют распространенный вид аутоиммунных антител, встречающихся при гемолитических анемиях. Тепловые аутоиммунные гемагглютинины могут образовываться против любой системы антигенов эритроцитов, наиболее часто — против антигенов с,

с, С, Е, D или их комбинаций. Аутоантитела, как правило, адсорбированы на эритроцитах больного, хотя могут быть у него и в сыворотке. Основной метод установления наличия этих антител — прямая, реже непрямая проба Кумбса. Эти антитела не являются выражено комплементсвязывающими и поэтому не обуславливают интенсивного разрушения эритроцитов непосредственно в кровяном русле больного. К этой же группе относится редкий тип аутоиммунных тепловых гемолизисов. Они могут быть причиной глубоких гемолитических кризов, которые усугубляются переливаниями крови.

Холодовые гемагглютинины — наиболее часто встречающиеся аутоиммунные противозэритроцитарные антитела. Их температурный оптимум около $+4^{\circ}\text{C}$. Они представлены в основном полными гемагглютинидами с высоким титром $1:512 - 1:1\,000\,000$, хотя могут встречаться иногда и антитела неполного характера. Холодовые аутоиммунные антитела относятся к IgM. Антитела чаще всего имеют специфичность анти-*i*, анти-I, анти-P. Они могут обнаруживаться помимо приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии при пароксизмальной холодовой гемоглобинурии, а также симптоматических аутоиммунных гемолитических анемиях, обусловленных системной красной волчанкой, лимфопролиферативными заболеваниями, в первую очередь хроническим лимфолейкозом, инфекционным мононуклеозом и другими острыми вирусными заболеваниями. Особое место среди холодовых гемагглютининов занимают анти-Джей-Т₁-антитела, обладающие выраженной способностью разрушать эритроциты в силу того, что они направлены одновременно против основных P₁- и P₂-антигенов. Первоначально эти антитела Доната—Ландштейнера находили при третичном периоде сифилиса. Они обуславливают клинически выраженный редкий вариант бурного разрушения эритроцитов после переохлаждения. Эритроциты разрушаются вследствие присоединения к ним холодовых антител с одновременным поглощением комплемента. Разрушение эритроцитов при холодовой гемоглобинурии происходит не только в кровяном русле, но и в селезенке, печени, костном мозге и других органах, содержащих лимфоидную ткань.

Большинство антител, направленных против антигенов гистосовместимости, также относятся к холодовым. Речь идет в первую очередь об изоммунных цитотоксических антителах против антигенов локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, а также лейкоагглютинирующих антителах против антигенов полиморфноядерных лейкоцитов системы NA—NB. Их температурный оптимум около $+18^{\circ}\text{C}$. Истинно холодовыми с температурным оптимумом $+4^{\circ}\text{C}$ являются аутолимфоцитотоксины, часто обнаруживающиеся у больных аутоиммунной гемолитической анемией и системной красной волчанкой. Такие антитела отличаются от возникающих в результате изосенсибилизации высокой частотой реагирования (80—90 % положительных результатов) с аллогенными лимфоцитами, а также способностью реагировать с собственными лимфоцитами больного, преимущественно с T-популяцией. К холодовым принадлежит большинство анти-

тел против плазменных антигенов, в том числе аутоантитела против Fc-фрагмента IgG — ревматоидного фактора, обнаруживающегося при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, хроническом анкилозирующем спондилите, саркоидозе и других заболеваниях.

Методы определения аллоантигенов, аллоантител и состояний сенсибилизации. Реакция гемагглютинации — основной метод определения антигенов эритроцитов. Принцип метода состоит в соединении испытуемых эритроцитов с тестовой сывороткой, содержащей антитела строго определенной специфичности (анти-А, анти-В, антирезус-D, анти-Келл). На наличие антигена указывает агглютинация эритроцитов. Таким методом выявляют все антигены — групповые антигены А и В, Келл, Даффи, Кидд, Лютеран и др. Различают несколько вариантов проведения реакции гемагглютинации. В большой степени они определяются характером и температурным оптимумом антител, используемой тестовой сыворотки. Полные антитела позволяют проводить исследование непосредственным соединением сыворотки с эритроцитами. Этот метод мало используется, так как большинство сывороток содержит неполные антитела. При неполных антителах реакцию гемагглютинации проводят в среде коагулянтов — альбумине, желатине, полиглюкине, поливинилпирролидоне и других веществах, способствующих агглютинации, также изучают антигены эритроцитов, обработанных протеолитическими ферментами — трипсином, папаином, фицином, бромелином. Реже при определении некоторых антигенов эритроцитов, для которых трудно получить тестовый реактив, или при исследовании со слабыми сыворотками применяют непрямую пробу Кумбса.

Лимфоцитотоксический тест — основной метод, использующийся для определения антигенов гистосовместности (HLA). Принцип реакции состоит в соединении взвеси лимфоцитов, лишенной примеси других форменных элементов, с сыворотками нужной специфичности (например, анти-HLA-B27 или анти-HLA-B7, HLA-B8). Цитотоксическое действие антител наблюдается при инкубации взвеси лимфоцитов с сывороткой при температуре +18 °С и добавлении определенного количества кроличьей сыворотки в качестве комплемента. Реакцию оценивают в плюсах или баллах по числу мертвых клеток, которые приобрели светло-синюю или розовую окраску в результате окрашивания трипановым синим или эозином.

Оценка результатов лимфоцитотоксической пробы

Количество мертвых клеток. %	Выраженность реакции —
До 10	(отрицательная)
11—20	+ (1)
21—50	++ (2)
51—75	+++ (3)
76—100	++++ (4)

Для лимфоцитотоксической пробы используют планшеты из прозрачной пластмассы размером 5×8 см с 60 лунками, в каждую из которых закапывают тестовую сыворотку в объеме 1 мкл. Сыворотки наносят заранее по составленной карте расположения тестовых реактивов под вазелиновое масло с целью предохранения от высыхания. Платы с сыворотками хранят при температуре $-40...-50^{\circ}\text{C}$ до 3 мес и размораживают непосредственно перед тканевым типированием. Шприцем Гамильтона по 50 мкл в каждую ячейку вносят 1 мкл суспензии лимфоцитов с концентрацией 3000—4000 в 1 мкл, выделенных из дефибрированной крови центрифугированием в течение 20 мин при 1500 об/мин (500 g) на градиенте плотности 1,077 (смесь 12 частей 9 % раствора фиколла с 5 частями 33,9 % верографина). Планшеты инкубируют на столе в течение 60 мин. После этого в каждую ячейку микрошприцем емкостью 250 мкл с микродозатором вносят 5 мкл кроличьего комплемента и повторно инкубируют 60 мин при комнатной температуре. Комплементом служит смесь сыворотки 7—10 доноров-кроликов. В реакции может быть использована сыворотка человека АВ(IV) группы или смесь человеческого и кроличьего комплемента в равных пропорциях. Комплемент хранят мелкими порциями при температуре $-50...-70^{\circ}\text{C}$ или -196°C и размораживают непосредственно перед употреблением. От активности комплемента во многом зависит результат цитотоксического теста. По окончании срока инкубации содержимое лунок отсасывают, вносят 1 мкл 1 % раствора трипанового синего или 5 % водного раствора эозина. Через 10 мин планшеты располагают под углом 45° и содержимое ячеек тщательно отсасывают тонкой пипеткой. Платы просматривают под микроскопом при увеличении в 90—100 раз. Результат считается положительным, если он оценивается в ++ (2) или выше.

Реакция лейкоагглютинации — метод, с помощью которого устанавливают антигены полиморфноядерных лейкоцитов. Принцип реакции состоит в том, что иммунные сыворотки склеивают в комочки (агглютинируют) лейкоциты, содержащие соответствующий антиген. Исследуемые лейкоциты соединяют с тестовой анти-NA—NB сывороткой. Исследование проводят микрометодом на планшетах Тerasаки (Л. П. Порешина, 1978). 1 мкл взвеси с концентрацией 5000—6000 лейкоцитов в 1 мм^3 , выделенных из крови с помощью 18 % полиглобулина (1 мл на 9 мл крови), взятой на 5 % EDTA, соединяют с 1 мкл тестовой сыворотки и инкубируют 2 ч при температуре 37°C . После окончания инкубации с целью гемолиза оставшихся эритроцитов в каждую ячейку добавляют по 1 мкл уксусной кислоты. Результаты учитывают методом микроскопии при $\times 90$.

Метод ингибиции гемагглютинации применяется для обнаружения антигенов Gm и Inv плазменных белков Ig. Принцип реакции состоит в том, что тестовый анти-Gm-Inv-реактив агглютинирует эритроциты, нагруженные антителами IgG, молекула которых содержит соответствующий Gm-, Inv-антиген. Тестовой системой этой реакции служат эритроци-

ты человека 0(I) Rh⁺, нагруженные иммунными неполными, чаще всего антирезус (анти-D) антителами, содержащими фактор Gm или Inv. Можно использовать также иммунные сыворотки с неполными антителами против других антигенов эритроцитов. В качестве реактива, содержащего антитела против антигенов Gm, часто применяют сыворотку больного ревматизмом. Испытуемую сыворотку соединяют с тестовой сывороткой, содержащей антитела против фактора Gm и Inv. Утрата тестовой сывороткой способности агглютинировать 0(I) Rh⁺-эритроциты, сенсibilизированные неполными анти-D-антителами, свидетельствует о том, что испытуемая сыворотка содержит Gm- и Inv-фактор, однозначный с плазменным фактором иммунной сыворотки антирезус, которой производилась сенсibilизация эритроцитов.

Выявление антител базируется на тех же принципах иммунологии, что и определение антигенов. Отличие состоит лишь в том, что исследуемую сыворотку испытывают в отношении известных аллогенных или органоспецифических антигенов.

Реакция Кумбса. Непрямая проба Кумбса предназначена для определения свободноциркулирующих антител. К исследуемой сыворотке добавляют в 20—30 раз меньшее количество осадка эритроцитов известного антигенного состава. Содержимое пробирок перемешивают и помещают в термостат при температуре 37 °C на 1 ч, затем эритроциты трехкратно отмывают изотоническим раствором натрия хлорида и готовят 5 % взвесь. Одну каплю взвеси эритроцитов на плоскости соединяют с одной каплей антиглобулиновой сыворотки. Результаты учитывают макроскопически через 10 мин. Непрямая проба Кумбса при исследовании панели эритроцитов 0(I) группы, содержащих антигены Rho (D), Rh' (C), Rh'' (E), K⁺, k⁺, Fy^a, Fy^b, Le^a, Le^b, позволяет установить специфичность изо- или аутоиммунных антител.

Прямой пробой Кумбса выявляют антитела, фиксированные на эритроцитах больного *in vivo*. Трехкратно отмые эритроциты соединяют с антиглобулиновой сывороткой. Прямая проба Кумбса — ценная диагностическая реакция при гемолитической болезни новорожденных и приобретенной форме аутоиммунной гемолитической анемии. За последние годы проба Кумбса существенно усовершенствована. Она позволяет не только констатировать наличие на эритроцитах антител, но и установить, к какому классу Ig они относятся. Для этого в качестве антиглобулинового реактива используют сыворотку против IgG, IgM, IgA.

Метод кислотных гемолизиннов применяют для обнаружения ауто- или аллоиммунных антител гемолизирующего характера. Сыворотку инкубируют с аллогенными и аутологичными эритроцитами. Реакция более выражена в подкисленной среде при pH 6,4—6,8, а также при использовании эритроцитов, обработанных протеолитическими ферментами. Гемолизирующие антитела обнаружены в отношении антигенов АВ0, Левис, Лютеран, I, i. Гемолизины представляют очень редкую

форму алло- и аутоиммунных антител. Они могут иметь тепловой и холодный характер.

Метод солевой гемагглютинации используют для обнаружения полных противозэритроцитарных антител. Тепловые антитела выявляют при температуре $+37^{\circ}\text{C}$. Преимущественно это антитела против антигенов резус и некоторых других. Тепловые полные антитела встречаются редко при аллогенной и аутологичной сенсибилизации.

Большое значение имеет выявление холодных противозэритроцитарных антител. Их обнаруживают в основном солевой агглютинацией при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ в отношении сыворотки эритроцитов 0(I) группы крови взрослых лиц, содержащих антигены Р и I, и эритроцитов новорожденных, у которых выраженным является антиген i. Для исследования кровь от больного получают в пробирку, подогретую до температуры $+37...+40^{\circ}\text{C}$, так как в этих условиях аутоиммунные холодные антитела не фиксируются на эритроцитах и не наблюдается искажения или ослабления результатов. Реакцию проводят при температуре $+4^{\circ}\text{C}$. Результаты учитывают непосредственно после взятия пробирок из холодильника, так как в течение нескольких минут после этого антитела элюируются и агглютинины расходятся. Реакцию выполняют при аутоиммунной гемолитической анемии, болезни холодных антител, а также при клинических синдромах холодной непереносимости, осложняющей течение многих заболеваний, в особенности опухолей.

Антилейкоцитарные антитела выявляют лимфоцитотоксической пробой и реакцией лейкоагглютинации, которые описаны в разделе «Определение антигенов лейкоцитов». Исследование проводят *in vitro* в отношении лейкоцитов 10—12 стандартных доноров, содержащих основные HLA локусы А и В и антигены полиморфноядерных лейкоцитов. Сыворотка рассматривается как содержащая антитела, если она выраженно реагирует с лейкоцитами хотя бы одного донора. При обнаружении антител определяют их титр — конечное разведение, при котором они реагируют, и специфичность. Последнюю определяют по панели, включающей не менее 50 доноров известного HLA-фенотипа.

Аутоантитела лимфоцитотоксического характера (аутолимфоцитотоксины) выявляют лимфоцитотоксической пробой в отношении собственных собственных и аллогенных лейкоцитов. Особенностью лимфоцитотоксической пробы для обнаружения аутолимфоцитотоксинов является более низкая ($+4^{\circ}\text{C}$), чем при обычном варианте выполнения, температура контакта сыворотки с лимфоцитами и более продолжительное, до 2 ч, время инкубации с комплементом, а также проведение реакции отдельно с Т- и В-популяциями лимфоцитов (А. П. Шлакова, 1979). Аутолимфоцитотоксины реагируют преимущественно с Т-лимфоцитами. В основу разделения лимфоцитов на Т- и В-популяции положена их способность образовывать розетки, которые потом осаждают центрифугированием при 500 g на градиенте с удельной плотностью 1,077. Т-лимфоциты показы-

вают розетки с бараными эритроцитами, В-лимфоциты — с бараными эритроцитами, нагруженными антителами IgG.

Аутолимфоцитотоксины обнаруживают у больных системной красной волчанкой и аутоиммунной гемолитической анемией. Они могут служить диагностическим признаком аутоиммунного заболевания.

Реакция пассивной агглютинации широко используется в диагностике аутоиммунных заболеваний — ревматоидного артрита, красной волчанки, неспецифических полиартритов, тиреоидита Хашимото, болезни Аддисона, пернициозной анемии и др. Принцип метода состоит в обнаружении антител против растворимых антигенов.

Реакция тромбоагглютинации — один из методов выявления противотромбоцитарных антител. В основу реакции положена способность некоторых сывороток с антителами против антигенов тромбоцитов агглютинировать эти форменные элементы крови. Реакция тромбоагглютинации в настоящее время мало применяется ввиду редкой встречаемости тромбоагглютинирующих антител.

Реакция связывания комплемента с тромбоцитами, особенно ее микровариант (Colombani, 1971), высокоинформативна и в последние годы широко применяется. Принцип реакции основан на поглощении комплемента при соединении антител с тромбоцитами, которое регистрируется по задержке гемолиза бараньих эритроцитов, сенсибилизированных антибараньей сывороткой. Реакцию выполняют в микроварианте с помощью микрошприцев и планшет, используемых при лимфоцитотоксическом тесте. Перед исследованием сыворотку прогревают при температуре $+56^{\circ}\text{C}$ 30 мин для разрушения комплемента. Используемую сыворотку в объеме 2 мкл в разведениях 1:2, 1:10, 1:20 и т. д. соединяют с равными объемами взвеси аллогенных тромбоцитов в вероналовом буфере с рН 7,4 в концентрации $0,5 \times 10^6$ в 1 мкл и комплементом и инкубируют при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ 1 ч. В качестве комплемента используют сыворотку АВ(IV), полученную от нескольких лиц мужского пола, которым не переливали кровь или ее компоненты, не проводили трансплантации и др. Такая сыворотка должна сохраняться до момента исследования в замороженном состоянии в жидком азоте. Далее в каждую лунку добавляют по 2 мкл взвеси бараньих эритроцитов в концентрации $0,2 \times 10^6$ в 1 мкл, нагруженных антителами, и планшету инкубируют при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ 30 мин, после чего оставшиеся тромбоциты осаждают центрифугированием планшет при 700 g и учитывают результаты по интенсивности окраски и количеству оставшихся эритроцитов, исходя из четырехбалльной системы. Если бараньи эритроциты не гемолизуются, результат оценивается как 4 балла, при гемолизе 25 % — 3 балла, 50 % — 2, 75 % — 1, 100 % — 0.

Основному исследованию предшествует ряд дополнительных, включающих определения активности антибараньей сыворотки и используемого комплемента, позволяющих установить их

рабочие титры. Параллельно главному опыту проводят ряд контрольных исследований. В лунку вносят основные ингредиенты реакции, за исключением взвеси тромбоцитов (контроль сыворотки), или ингредиенты реакции, за исключением сыворотки (контроль антигена). Указанные контроли позволяют убедиться в том, что эти ингредиенты реакции не адсорбируют комплемента. Кроме того, осуществляют контроль гемолитической системы введением в реакцию только сенсибилизированных бараньих эритроцитов (гемолиз при этом не происходит) и контроль комплемента введением в реакцию сенсибилизированных бараньих эритроцитов и комплемента (гемолиз в этом случае — 100 %).

Флуоресцентный метод, или метод Куиса (Coops, 1955), широко применяется для обнаружения антител против тканевоспецифических антигенов. Выявление антител основано на использовании ксеногенных иммунных сывороток против IgG, IgM, IgA или факторов комплемента, конъюгированных с флуоресцирующим красителем — изотиоцианатом флуоресцеина или реже изотиоцианатом родамина. При добавлении индикаторных сывороток к сенсибилизированным клеткам наблюдается зеленоватое свечение в местах присоединения меченых антиглобулиновых антител при использовании микроскопа с ультрафиолетовым источником освещения. Метод применяется для обнаружения фиксированных антител (прямой метод). Прямым методом выявлены антитела, фиксированные на нейтрофильных гранулоцитах при аутоиммунных формах нейтропений и других цитопенических состояниях.

Непрямым методом обнаруживают свободноциркулирующие в сыворотке антитела, которые сначала адсорбируют на аллогенном или ксеногенном клеточном материале. Далее на них воздействуют реагентом — сывороткой, меченой флуоресцеиновым красителем. В диагностике наибольшее значение имеет прямой флуоресцентный метод. Биологический объект фиксируют на предметном стекле подсушиванием или другим способом. Затем на него наносят несколько капель исследуемой сыворотки и инкубируют с ней 30 мин при комнатной температуре. При намерении использовать анти-С (антикомплемментарный реактив) биологический объект инкубируют с комплементом, причем того вида животного, против которого имеется меченая сыворотка. Затем препарат отмывают несколько раз фосфатным буфером (изотоническим раствором натрия хлорида) от несвязывающейся сыворотки и осушают фильтровальной бумагой. Наносят на него несколько капель антиглобулиновой сыворотки, меченой флуоресцеиновым красителем, инкубируют 30 мин при комнатной температуре, во влажной камере. После этого препарат тщательно отмывают забуференным изотоническим раствором натрия хлорида, осушают, заключают в забуференный глицерин и исследуют. Состояние ГЭТ оценивают при исследованиях, в основе которых лежит метод краткосрочного культивирования клеток *in vitro*.

Реакция ингибции макрофагов позволяет опосредованно через медиатор оценить степень сенсибилизации лим-

фоцитов. С помощью этой реакции установлено значение ГЗТ при гранулематозном колите, болезни Аддисона, болезни Хашимото, хроническом активном гепатите и др.

Другая реакция для определения ГЗТ основана на оценке прямого цитотоксического действия лимфоцитов.

Метод определения цитотоксичности лимфоцитов в культуре ткани представляет один из вариантов исследования смешанной краткосрочной культуры ткани. Определяют цитотоксическое действие исследуемых лимфоцитов, введенных в культуру ткани, на выращиваемые клетки. Метод используется для оценки аутоагрессии лимфоцитов при хроническом нефрите и других заболеваниях. Он наиболее приемлем для оценки состояния ГЗТ при наличии аллогенных антигенов гистосовместимости СМЛ (клеточно опосредованный лимфолизис). Результаты реакции при СМЛ оценивают радиологически на основании уровня ^3H -тимидина, вышедшего из лимфоцитов — клеток-мишеней, которые были помечены этим маркером. Метод определения цитотоксичности лимфоцитов применяется также для оценки противоопухолевого иммунитета — киллерной активности лимфоцитов. Последние (К-клетки) оказывают цитотоксическое действие на клетки-мишени, нагруженные антителами IgG ввиду наличия у них рецепторов к Fc-фрагменту Ig.

Аллогенные системы антигенов в судебно-медицинской практике. Полиморфизм антигенов эритроцитов, лейкоцитов, плазменных белков обусловлен аллельными генами. Поэтому антигены не изменяются на протяжении жизни и наследуются по законам Менделя. Антигенные маркеры человека применяются в некоторых областях судебной медицины, в частности, при экспертизе спорного отцовства, материнства, замены детей. Установление отцовства или материнства осуществляется исключением подозреваемого лица на основе законов наследования детьми антигенов родителей. Чем больше аллогенных систем исследуют при проведении экспертизы, тем большая вероятность получения достоверных результатов. При обследовании ребенка, матери и предполагаемого отца по одной системе антигенов АВ0 вероятность исключения спорного отцовства составляет 17,6 %. Исследование по системе резус позволяет исключить спорное отцовство в 28 % случаев, а при использовании ряда систем антигенов эритроцитов (АВ0, резус, MNSs, Даффи, Келл, Кидд, Лютеран) — в 65,7 %.

Особое значение в экспертизе спорного отцовства (материнства) имеет исследование HLA, так как вследствие большого числа аллельных антигенов HLA редко встречается в популяции. Система антигенов HLA позволяет исключить отцовство в 75 % случаев. При учете антигенов эритроцитов, плазменных белков, ферментов эритроцитов (эритроцитарной кислой фосфатазы, глютамат-пируваттрансферазы, гликоксалазы, фосфогликомутаза, эстеразы D, аденилаткиназы, аденозиндиаминназы, 6-фосфоглюконат-дегидрогеназы-6-PGD), HLA спорное отцовство исключают в 98—100 % случаев (табл. 13).

Таблица 13. Исключение отцовства в зависимости от использованных аллогенных систем антигенов человека

эритроцитов	Антигены		Вероятность исключения по одной аллогенной системе, %	Вероятность исключения по ряду систем, %
	плазменных белков	гистосовместимости		
ABO			17,6	
Rh			28	
MNSs			32,1	
Fy			4,8	65,7
K			3,3	
Jk			4,5	
Lu			3,3	
	Hr		17,5	
	Gc		14,5	43,4
	C'3		14,2	
	Gm		6,5	
		HLA	75	

В настоящем разделе мы не ставили целью осветить все вопросы иммунологии, связанные с установлением отцовства (материнства), замены детей, а стремились рассмотреть лишь основные иммунологические принципы этого исследования, некоторые стороны казуистики, в основе которой лежат особенности наследования антигенов. В первую очередь это касается случаев, когда антигены, имеющиеся у ребенка, отсутствуют у матери и предполагаемого отца, что может служить основанием для исключения отцовства (материнства). Группа крови A(II) ребенка позволяет исключить подозреваемого отца — человека с группой крови O(I), если матерью является женщина с O(I) группой крови. Теоретически можно допустить наследование ребенком антигена A от родителей с O(I) группой крови. Однако в этом случае отец или мать ребенка должны иметь группу крови «Бомбей», характеризующуюся дезэкспрессией антигена A. Это бывает настолько редко, что такой вариант в практике можно не учитывать. Подобным образом тип плазменного белка гаптоглобина Hr 2—2 у ребенка позволяет исключить отцовство (материнство), если у родителей определяется гаптоглобин Hr 1—1.

При экспертизе спорного отцовства можно использовать аллогенные варианты A₁, A₂ антигена A. При наличии у обоих родителей слабо выраженного антигена A₂ ребенок не мог унаследовать хорошо выраженный вариант антигена — A₁. Эта особенность наследования антигенов A₁ и A₂ может служить веским доводом в пользу исключения отцовства. Напротив, наличие у родителей антигена A₁ не исключает возможности рождения у них ребенка с группой крови A₂ (табл. 14). Это обусловлено тем, что люди с фенотипом A₁ имеют генотип A₁/A₂.

Таблица 14. Особенности наследования групповых антигенов A_1 , A_2

родителей		Группа крови					
		детей					
A_1	0	A_1	0	A_2			
A_2	0		0	A_2			
A_1B	0	A_1			B		
A_1	A_1	A_1	0	A_2			
A_2	A_1	A_1	0	A_2			
B	A_1	A_1	0	A_2	B	A_1B	A_2B
A_1B	A_1	A_1		A_2	B	A_1B	A_2B
A_2B	A_1	A_1		A_2	B	A_1B	
A_2	A_2		0	A_2			
B	A_2		0	A_2	B		A_2B
A_1B	A_2	A_1			B		A_2B
A_2B	A_2			A_2	B		A_2B
A_2B	B			A_2	B		A_2B
A_1B	A_1B	A_1			B	A_1B	
A_2B	A_1B	A_1			B	A_1B	A_2B
A_2B	A_2B			A_2	B		A_2B

С целью экспертизы спорного отцовства можно использовать данные о выделительстве со слюной или другими жидкостями групповых антигенов А и В. Ребенок не может быть выделителем групповых субстанций, если оба его родителя являются «невыведителями».

За последние годы в экспертизе спорного отцовства стали применять исследование родителей и ребенка по антигенам гистосовместимости. Отцовство можно исключить при обнаружении у ребенка 2 HLA одного локуса и отсутствии этих антигенов у предполагаемого родителя. Дальнейшая основа исключения отцовства — установление несовпадения HLA гаплотипов родителя и ребенка.

Вторым условием, которое облегчает проведение экспертизы по исключению отцовства, является установление антигенной гетерозиготности предполагаемого родителя по аллелям антигенов, которые отсутствуют у ребенка. Исключить отцовство можно тогда, когда родитель с АВ(IV) группой крови, а ребенок — с группой крови О(1). Аллели плазменных белков антигенов системы Gm, Hp и др., имеющиеся у родителей, не могут отсутствовать у их детей. Аналогичным образом можно использовать при экспертизе отцовства антигены HLA. Отцовство исключается, если антигены гистосовместимости, имеющиеся у предполагаемого отца, не обнаруживаются у ребенка. Гомозиготность одного из родителей в большой мере исключает отцовство (материнство) гетерозиготного ребенка. Наиболее выражена эта способность в отношении антигенов АВ0. Наличие О(1) группы у одного из родителей исключает отцовство (материнство) гетерозиготного ребенка с аллелями А и В, группой крови АВ(IV).

Однако в 0,1—0,2 % у лиц с АВ(IV) группой крови могут наблюдаться исключения из общего правила наследования групповых антигенов. Это объясняется тем, что у некоторых людей гены антигенов А и В находятся на одной хромосоме (цис-положение). Рассматриваемое расположение генов на хромосоме обуславливает существование лиц с генотипом АВ/0. При указанном положении генов А- и В-антигенов у одного родителя и 0(I) группе другого родителя дети от их брака могут иметь группу крови АВ(IV). К настоящему времени в литературе рассмотрено несколько десятков случаев хромосомной сцепленности А- и В-антигенов и прослежено наследование групповых антигенов в этих условиях. При цис-положении на хромосоме генов групповых факторов антигены А и В слабо выражены и часто в сыворотке содержится дополнительный агглютинин анти-В.

Позволяет исключить спорное отцовство (материнство) также гомозиготность родителя по антигену, отсутствующему у ребенка. В наибольшей степени это относится к эритроцитарным антигенам. Наличие у одного из родителей разновидности фактора резус в гомозиготной форме СС позволяет исключить отцовство в отношении ребенка, гомозиготного по аллельному антигену сс. Трудными в исключении отцовства (материнства) являются случаи, когда родитель или ребенок принадлежит по резус-фактору к группе Rh null. Однако, учитывая чрезвычайно редкую встречаемость фенотипа Rh null —/—, можно полагать, что особенности этого типа наследования антигенов резус не имеют существенного значения в практике экспертизы спорного отцовства (материнства). Аналогичные рассуждения могут быть положены в основу исключения отцовства, если ребенок и мать имеют одинаковый антиген М в гомозиготной форме, а отец содержит только антиген N. При обнаружении в системе MN антигена Mg необходимо проводить исследование с анти-Mg-сывороткой, чтобы убедиться в отсутствии этого фактора у ребенка и подозреваемого отца. Редкая встречаемость антигена Mg в смешанной популяции людей существенно не отражается на результатах экспертизы спорного отцовства. Подобным образом, наличие у предполагаемого родителя одного антигена HLA локуса А или В позволяет исключить отцовство (материнство) при установлении у ребенка других аллельных факторов того же локуса, отсутствующих у предполагаемого родителя. Определенное затруднение при проведении экспертизы спорного отцовства (материнства) в отношении HLA представляет перекрестное реагирование антигенов. Наибольшая степень исключения отцовства достигается, когда несоответствие в групповых факторах крови ребенка и родителей установлено по 2—3 аллогенным системам антигенов.

Другие системы антигенов эритроцитов: Келл, Даффи, Лютеран, Левис также можно использовать в спорных случаях отцовства (материнства). Однако удельный вес этих антигенов в экспертизе отцовства (материнства) в сравнении с антигенами АВ0, резус, MNSs относительно невелик. В значительной мере это связано с неполной ясностью их аллельности и трудностями

получения диагностических реактивов. В частности, антиген Лютеран (Lu^a) может появиться у ребенка Lu^a -отрицательных родителей. В последнем случае необходимо проводить исследование членов семьи также с анти- Lu^b -сывороткой, так как выраженность антигенов Лютеран может быть в некоторых редких случаях ингибирована ввиду наличия у них особых генов-супрессоров. Наличие у родителей антигена Левис (Le^{a-b+}), напротив, может приводить к рождению детей Le^{a-b-} , что связано с особенностями наследования генов I и le , отражающихся на наличии у индивидуума аллелей Le -антигенов.

Хотя закономерности наследования аллогенных антигенов от родителей к детям и положены в основу экспертизы спорного отцовства (материнства), однако в ряде случаев затруднять проведение экспертизы может необычное их распределение. По мере совершенствования знаний об антигенах каждой аллогенной системы человека количество казуистических случаев наследования антигенов постоянно увеличивается. Около 1% случаев девяти наследования аллогенных антигенов человека обусловлено кроссинговером участка парной хромосомы во время мейоза.

Другим аспектом применения знаний об антигенах человека является изучение вещественных доказательств. Иммунологические исследования применяются при исследовании пятен крови, спермы и других выделений организма. Устанавливают видовой принадлежность крови и др. С этой целью используют иммунные преципитирующие сыворотки, содержащие антитела против антигенов крупного рогатого скота, лошади и других видов животных. Наличие преципитации при испытании экстрактов, полученных из пятен, с тестовыми сыворотками может служить основанием для заключения, что кровь принадлежит животному определенного вида. Исследования пятен включают также определение аллогенных антигенов, важных для установления того, какому лицу принадлежит излившаяся на одежду или другие вещи кровь (устанавливают группу крови, резус-принадлежность, MN, P, реже некоторые другие антигены). В основе методических подходов лежит применение иммунных сывороток с антителами соответствующей аллогенной специфичности. На основании падения титра антител судят о наличии соответствующего антигена. Помимо адсорбции антител в судебной медицине вещественных доказательств используется метод элюции антител. Он основан на специфическом соединении антител с антигеном, повторном отмывании исследуемого материала от несвязавшихся антител и последующей тепловой элюции фиксированных антител. О наличии в элюатах антител судят по способности их агглютинировать эритроциты определенной антигенной принадлежности (ABO, MN, резус и др.) Если исследуемого материала мало и трудно рассчитывать на проведение реакции адсорбции или элюции, можно применять метод смешанной агглютинации. В этом случае наличие антигена в пятне крови устанавливают на основании соединения антител с исследуемым материалом, после чего он приобретает способность специфич-

чески присоединять, прикреплять к себе эритроциты определенного фенотипа. Метод включает ряд этапов: сенсибилизацию испытуемого материала иммунной сывороткой, отмывание его от несвязавшихся антител, изучение агглютинирующей способности испытуемого материала в отношении эритроцитов известного антигенного фенотипа. В установлении аллогенных антигенов имеют значение также системы плазменных белков, особенно системы Gm.

Глава 7

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Современные представления о патогенезе. Аутоиммунные заболевания — это особая группа патологических состояний, которая характеризуется агрессивней иммунных факторов: антител, макрофагов, лимфоцитов против собственных клеток, их фрагментов или отдельных белковых молекул. В основе аутоиммунных заболеваний лежит нарушение иммунологического гомеостаза, что связано с дефектностью определенных звеньев иммунной системы организма.

Развитие аутоиммунитета можно представить как результат изменения антигенов организма или нарушения в системе иммунокомпетентных клеток. Под изменением антигенов подразумевают модификацию их под влиянием экзогенных веществ бактериально-вирусной или медикаментозной природы. Экзогенные вещества, адсорбируясь на поверхности или вступая в химическое соединение с мембраной клетки, индуцируют образование антител к этим новым антигенным комплексам. Такими веществами могут быть продукты жизнедеятельности бактерий, гельминтов и др. Форменные элементы, на поверхности которых находятся такие вещества, в результате сенсибилизации организма становятся объектом воздействия антител и комплекса и иногда гибнут. Вирусы и бактерии могут своими ферментами действовать на поверхность клетки и приводить к возникновению антигенов, которые организм воспринимает как чужеродные. Бактериальный агент, кроме того, может рассматриваться как своеобразный адьювант при развитии аутоиммунитета. К этой категории относится и аллергический энцефаломиелит, который может развиваться при длительном применении вакцины против бешенства, содержащей ксеногенные антигены ткани мозга и соответствующий ослабленный вирус.

Имеется точка зрения, что аутоиммунные заболевания могут возникать в результате образования антител к некоторым экзогенным веществам, сходным с антигенами клеток человека. Экспериментально доказано существование антигенных детерминант, общих для микробов и тканей организма. В частности, показано сходство антигенов нефрогенных штаммов стрептококков с антигенами базальной мембраны капилляров клубочков,

Возникновение аутоиммунного заболевания рассматривают также как следствие соматической мутации иммунокомпетентных клеток и появления «запрещенного клона» клеток, лишённого иммунологической толерантности к собственным антигенам. В обычных условиях мутантные клетки элиминируются Т-клеточной системой лимфоцитов, осуществляющей генетический контроль клеточного состава организма. При ослаблении иммунологической защитной функции организма, в том числе клеточной системы, развивается аутоиммунное заболевание. Современные представления о включении в процесс клеточного кооперирования при развитии иммунного ответа наряду со стволовой клеткой, макрофагом Т- и В-лимфоцитов, осуществляющих не только эффекторную, но и распознавательную и регуляторную функцию в иммунном процессе, позволяют дать различные толкования возможных нарушений, приводящих к развитию аутоиммунитета. К числу таких нарушений можно отнести гиперфункцию хелперов (Т_h) — клеток-помощников или недостаточную функцию клеток-супрессоров (Т_s) — ограничителей иммунного ответа. Очевидно, поэтому аутоиммунные поражения часто встречаются среди больных с иммунологической недостаточностью, при которой отмечается выраженная неполноценность лимфоцитов, в первую очередь Т-популяции. В настоящее время насчитывается несколько десятков аутоиммунных заболеваний. Для большинства из них характерна тканевая или органная специфичность поражения. На этом принципе основано деление аутоиммунных заболеваний во многих классификациях (табл. 15). В норме антитела и ГЗТ возникают только против чужеродных антигенов и представляют защитную реакцию, направленную на поддержание антигенного гомеостаза организма. При аутоиммунном заболевании они не способствуют сохранению индивидуума, а являются основой патологии.

Аутоиммунная гемолитическая анемия — приобретенное хроническое заболевание с чередующимися обострениями и ремиссиями, характеризующееся недостаточным количеством эритроцитов при функционально активном костном мозге. Это заболевание встречается редко с частотой 1:80 000, чаще болеют женщины. Заболевание состоит в образовании антител против собственных антигенов эритроцитов или эритроидных элементов на разных стадиях созревания, соединении антител с соответствующими форменными элементами крови и последующем разрушении их преимущественно в селезенке или костном мозге, реже в печени или других органах, богатых лимфондной тканью.

Клиническая симптоматика связана в основном с недостаточной кислород-транспортной функцией эритроцитов вследствие их повышенного разрушения. У больных наблюдаются слабость, одышка, сердцебиение, повышенная утомляемость, реже боль в животе или поясничной области. При некоторых формах аутоиммунной гемолитической анемии состояние ухудшается после охлаждения больного. При исследовании крови определяется нормохромная анемия, ретикулоцитоз, иногда лимфопения,

Таблица 15. Основные группы аутоиммунных заболеваний и иммунологические методы их диагностики

Заболевания	Основной характер антител, другие иммунологические реакции	Диагностические иммунологические методы
I. Гематологические заболевания Приобретенная аутоиммунная гемолитическая анемия	а) Эритроцитарные тепловые полные и неполные (анти D, E, C, c, e) антитела б) Эритроцитарные холодные (анти I, i) антитела	Прямая проба Кумбса с анти-IgG, IgM, IgA-антиглобулиновой сывороткой. Реже непрямая проба Кумбса
Пароксизмальная холодная гемоглобинурия (болезнь холодных антител, гемоглоблиновая болезнь) Идиопатическая тромбоцитопения Аутоиммунная нейтропения	в) Лимфоцитотоксины Холодовые полные анти P ₁ и P ₂ -гемагглютинины Лимфоцитотоксины Антитромбоцитарные антитела Антитела против нейтрофильных гранулоцитов	Холодовая солевая агглютинация с эритроцитами 0(I) группы крови взрослого и новорожденного. Температурный оптимум реакции +4 °С. Прямая и непрямая пробы Кумбса с антиглобулиновой сывороткой против СЗ и других факторов комплемента Лимфоцитотоксическая проба с температурным оптимумом I фазы реакции присоединения антител +4 °С, II фазы (адсорбции комплемента) +15...+18 °С Солевая РГА с температурным оптимумом реакции +4 °С Лимфоцитотоксическая проба с оптимумом I фазы реакции +4 °С, II фазы +15...+18 °С РСК и реже тромбоагглютинация
II. Коллагенозы Системная красная волчанка	Антитела против ядер лейкоцитов, их нуклеопротеинов, ДНК, Лимфоцитотоксины. Увеличение частоты встречаемости HLA-B8 Антитела против Fc-фрагмента IgG (ревматоидный фактор) Противоэритроцитарные антитела	Реакция лейкоагглютинации, цитотоксическая проба с нейтрофильными гранулоцитами. Непрямой и прямой люминесцентный методы Обнаружение LE-клеток, РСК с ДНК, непрямым иммунофлуоресцентный метод с препаратами полиморфноядерных лейкоцитов человека или печени лабораторных животных (крыс, мышей). Лимфоцитотоксическая проба с температурным оптимумом I фазы +4 °С, II фазы +15...+18 °С Пассивная агглютинация сывороткой больного частиц латекса, бентонита или эритроцитов, нагруженных IgG Проба Кумбса, холодная гемоглобутинация
Склеродермия	ГЗТ к ДНК Антиядерные антитела	Ингибция миграции лейкоцитов в отношении ДНК Непрямой иммунофлуоресцентный метод
Ревматоидный артрит	Антитела против Fc-фрагмента IgG Антитела против Fc-фрагментов IgG	Пассивная агглютинация с частицами латекса, бентонита и др., нагруженными IgG Пассивная агглютинация сывороткой больного частиц латекса, бентонита, таннизированных эритроцитов, нагруженных IgG. Непрямая проба Кумбса с эритроцитами 0(I) Rh +, сенсibilизированными сильными анти-CD-пенными антителами. Исследуемую сыворотку используют в качестве антиглобулина
III. Заболевания печени, почек и кишок	СРП Антистрептококковые антитела	РП в капилляре с антисывороткой против СРП Определение титра антистрептолизина-0
Хронический активный (агрессивный) гепатит	Антитела против митохондрий, клеточных мембран и гладких мышц	Непрямой иммунофлуоресцентный метод
Хронический гломерулонефрит	ГЗТ в отношении печеночного антигена Антитела к базальной мембране клубочков Иммунные комплексы, располагающиеся в клубочках ГЗТ	Ингибция миграции лейкоцитов в отношении водно-солевого экстракта из печени Непрямой флуоресцентный метод с сыворотками против IgG, IgM, IgA, C ₃ и других факторов комплемента
Болезнь Сьегрена	Снижение уровня комплемента крови Антитела к эпителию выводных протоков слюнных желез. ГЗТ	Ингибция миграции лейкоцитов в отношении водно-солевого экстракта из почек. Цитотоксичность лимфоцитов в культуре фибробластов Титрование комплемента с помощью РСК Непрямой флуоресцентный метод. Ингибция миграции лейкоцитов

Заболевания	Основной характер антител, другие иммунологические реакции	Диагностические иммунологические методы
	Антитела к Fc-фрагментам IgG	Агглютинация эритроцитов, нагруженных IgG
Целиакия (глютеновая болезнь)	Антитела к форменным элементам крови. Увеличение частоты встречаемости HLA-B8	Лимфоцитотоксический тест. Проба Кумбса
	Антитела к ткани тонких кишок.	Непрямой флуоресцентный метод.
Неспецифический язвенный колит	Антитела к клейковине. Увеличение частоты встречаемости HLA-B8, HLA-Dw3	
	Антитела против слизистой толстой кишки	Непрямой флуоресцентный метод, РСК
Неспецифический гранулематозный колит (болезнь Крона)	ГЗТ	Цитотоксичность лимфоцитов в культуре ткани. Ингибция миграции лейкоцитов в присутствии антигенов слизистой оболочки толстой кишки
	ГЗТ	Ингибция миграции лейкоцитов в присутствии антигенов из стенки толстой кишки
	Антитела против стенки толстой кишки. Увеличение частоты встречаемости антигенов HLA-A3, HLA-Dw3	РСК с экстрактом из стенки толстой кишки

Болезнь Бехчета

IV. Болезни эндокринных желез

Тиреоидит Хашимото (зоб Хашимото)

Антитела против эпителия слизистой оболочки рта

Непрямой флуоресцентный метод

Антитела против тиреоглобулина

Реакция пассивной агглютинации с таннизированными эритроцитами, латексом, нагруженным тиреоглобулином

Антитела против второго коллоида

РП в геле с тиреоглобулином человека или водно-солевым экстрактом из ткани щитовидной железы человека

Непрямой флуоресцентный метод в срезах щитовидной железы, фиксированных спиртом

Антитела против микросом эпителия фолликул

РСК с экстрактом гомогенизированных тканей щитовидной железы

ГЗТ

Ингибция миграции лейкоцитов в присутствии тиреоглобулина

Пернициозная анемия (анемия Аддисона — Бирмера)

Антитела в сыворотке или желудочном соке против париетальных клеток желудка и против внутреннего фактора Кастла

Иммунофлуоресцентный метод на фиксированных препаратах слизистой оболочки желудка

Реакция ингибции связывания цианокобаламина

Недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона)

Антитела к микросомам и митохондриям клеток коры надпочечников

Непрямой флуоресцентный метод. РСК с гомогенатом аллогенных клеток железы

ГЗТ

Ингибция миграции лейкоцитов в присутствии водно-солевого экстракта из надпочечников

Увеличение частоты встречаемости HLA-B8

повышенное количество билирубина. Характерно увеличение селезенки, реже печени. Костный мозг гиперплазирован за счет увеличения количества клеток, в основном эритроидного ряда. Выделяют идиопатическую и симптоматическую формы заболевания. При идиопатической форме аутоиммунная гемолитическая анемия является основным заболеванием. Симптоматической формой называют те состояния, при которых аутоиммунная гемолитическая анемия сопутствует другим заболеваниям, сопровождающимся развитием иммунологической недостаточности. К ним относятся прежде всего лимфопролиферативные заболевания: хронический лимфолейкоз, болезнь Вальденстрема, миеломная болезнь, системная красная волчанка, рак, неспецифический язвенный и гранулематозный колит, некоторые формы первичных иммунодефицитов, а также иммунодефициты, обусловленные реагено- и медикаментозной цитостатической (иммунодепрессивной) терапией. Аутоиммунный генез приобретенной гемолитической анемии доказан с помощью пробы Кумбса, позволившей обнаружить неполные антитела на поверхности эритроцитов больного. Реже удается установить присутствие в сыворотке свободноциркулирующих антител к некоторым антигенам эритроцитов больного. При гемолитической анемии выявляют два типа аутоантител — тепловые и холододовые. Антитела теплового типа — чаще всего неполные IgG, они направлены против антигенов системы резус: e, c, E, D. Тепловые аутоантитела нередко встречаются в смеси: анти-e и анти-c, анти-e и анти-D, анти-C и анти-D, а также в других комбинациях. Холододовые антитела — обычно полные гемагглютинины IgM, они направлены в основном к распротраженному у людей антигену I, локализованному на поверхности эритроцитов. Описаны случаи приобретенной гемолитической анемии, вызванной холододовыми антителами анти-i. Антитела холододового типа вызывают глубокие гемолитические кризы при охлаждении и обуславливают формирование разновидности аутоиммунной гемолитической анемии — гемагглютининовой болезни, или болезни холододовых антител. Клинически выраженный редкий вариант разрушения эритроцитов после переохлаждения организма получил название пароксизмальной холододовой гемоглобинурии. Он обусловлен холододовыми аутоантителами, специфичными к групповым антигенам P₁ и P₂. При охлаждении той или другой части тела антитела холододового типа соединяются с эритроцитами и активируют комплемент, который присоединяется к этому комплексу. При повышении температуры антитела элюируются с поверхности эритроцитов, но часть их остается и это обуславливает разрушение эритроцитов. Механизм гибели эритроцитов, sensibilizированных аутоантителами, сложен. Внутрисосудистый гемолиз происходит только под влиянием гемолизина. Фиксация аутоантител на поверхности эритроцитов препятствует использованию ими глюкозы. Происходит активирование щелочной фосфатазы и некоторых других клеточных ферментов, которые нарушают мембрану эритроцитов, способствуют их сфероцитозу и внутрисосудистой агглютинации. Агглютинированные эритроциты задерживаются в селезенке, печени, костном мозге, лимфатиче-

ских узлах, где они подвергаются лизису. Предполагают, что в процессе разрушения эритроцитов участвуют В-лимфоциты, которые имеют на поверхности детерминанты к Fc-фрагменту антител. Они способны соединяться с эритроцитами, сенсibilизированными антителами, и образовывать розетки. Возникновение розеток установлено у больных с положительной прямой пробой Кумбса. Образование розеток представляет начало кооперативного клеточного взаимодействия с последующим включением системы лимфоцитов Т-популяции, макрофагов, результатом которого является дезинтеграция клетки, нагруженной антителами. Сенсibilизация при аутоиммунной гемолитической анемии может касаться не только эритроцитов, но и других форменных элементов крови. В частности, при аутоиммунной гемолитической анемии нередко встречается сочетание антиэритроцитарных антител с противотромбоцитарными, что приводит к развитию анемии и тромбоцитопении. Эта комбинированная аутоиммунная агрессия против эритроцитов и тромбоцитов получила название синдрома Фишера—Ивенса.

За последние годы развитие аутоиммунной гемолитической анемии связывают с аутолимфоцитотоксинами, которые часто обнаруживают при этом заболевании. Выявляемые антитела реагируют преимущественно с Т-популяциями и реже с Т- и В-популяциями лимфоцитов больного и большинства здоровых доноров. Полагают, что аутолимфоцитотоксин ингибируют функцию Т-супрессоров, подавляющих антителообразование иммунокомпетентных клеток против соответственных антигенов организма, способствуют развитию аутоиммунной гемолитической анемии.

Имеются указания на то, что аутолимфоцитотоксины наблюдаются и у здоровых лиц, в особенности в возрасте 60—70 лет. Этим антителам свойственны холододовый характер и направленность против В-популяции, реже В- и Т-популяции собственных и большинства аллогенных лимфоцитов. Лимфоцитотоксины здоровых людей — нормальные холододовые антитела, направленные против часто встречающегося в популяции людей антигена лимфоцитов. Нормальные холододовые лимфоцитотоксины имеют важное общебиологическое значение. Существует мнение, что они представляют рудиментарный иммунологический аппарат, использованный природой в процессе эволюции в качестве запорного механизма при переходе от холодокровного способа обитания к теплокровному, препятствующего обратному развитию. При общем или местном охлаждении тела человека нормальные холододовые лимфоцитотоксины оказывают иммунодепрессивное действие. Оно сопровождается, очевидно, нарушением распознающей и эффекторной деятельности иммунной системы опосредованно через лимфоциты и обуславливает развитие тривиальных простудных заболеваний, проявляющихся в активации аутологичной микробной и вирусной флоры. Тот же механизм действия аутолимфоцитотоксинов при переохлаждении может лежать в основе нарушения иммунологического надзора организма за элиминацией мутантных клеток.

Системная красная волчанка, люпус эритематозус — хроническое аутоиммунное заболевание с системным поражением соединительной ткани.

Клиническая картина и симптоматика заболевания чрезвычайно многообразны. Системная красная волчанка наблюдается преимущественно у лиц молодого возраста. Определенное значение в развитии заболевания имеют генетические факторы, поскольку у больных красной волчанкой увеличена частота встречаемости антигена гистосовместимости HLA-B8. Наиболее характерны для этого заболевания поражения мелких суставов кистей рук, лучезапястных суставов и др. (рецидивирующий полиартрит), кожи лица области скуловых дуг и спинки носа, волосистой части головы, мочек ушей, верхней части груди и других частей тела (эритематозный дерматит), серозных оболочек плевры, суставной капсулы, реже брюшины (полсерозит), клапанов сердца и сосудов (бородавчатый эндокардит), почек (волчаночный нефрит), лимфатических желез (генерализованная лимфаденопатия).

Этиологический фактор связывают с проникновением в организм некоторых вирусов, которые содержат РНК, способную встраиваться в генетический аппарат клеток человека. Это обуславливает хроническое течение инфекции с сенсибилизацией организма по гуморальному и клеточному типу против собственных — «чужеродных вирусинтегрированных антигенов».

Аутоиммунные поражения, обнаруживающиеся при системной красной волчанке, особенно многообразны. Наиболее характерна противолейкоцитарная сенсибилизация, которая обуславливает неполноценность иммунологической системы больного. При системной красной волчанке часто выявляются аутолимфоцитотоксины. Полагают, что они реагируют, как и у больных аутоиммунной гемолитической анемией, преимущественно с Т-популяцией лимфоцитов и определяют функциональную недостаточность Т-супрессоров. Преобладание клеток хелперной активности приводит к различным аутоиммунным поражениям. Патогномичным для системной красной волчанки является возникновение антител к ядрам лейкоцитов и ДНК, обуславливающим образование люпусных — LE-клеток. Последние представляют собой макрофаги, фагоцитировавшие ядра лейкоцитов. Появление этих клеток отмечено у 70—90 % больных красной волчанкой. Несмотря на то, что LE-клетки наблюдаются и при других аутоиммунных заболеваниях, обнаружение их является важным диагностическим признаком системной красной волчанки. Аутоантитела при этом заболевании выявлены также к ядрам клеток почек, печени и других органов. Их идентифицируют с помощью гетероиммунных антител против IgG и IgM человека, конъюгированных с флуоресцентном в непрямом флуоресцентном методе. При системной красной волчанке часто обнаруживают симптоматическую аутоиммунную гемолитическую анемию с противозэритроцитарными антителами. Реже наблюдается симптомокомплекс болезни Верльгофа с наличием антитромбоцитарных антител. Повышенная кровоточивость, встречающаяся у этих больных,

обусловлена также наличием антител к VIII и IX факторам свертываемости.

ГЗТ играет важную роль в развитии аутоиммунитета при системной красной волчанке. Лимфоциты больных обладают выраженной способностью разрушать *in vitro* культуру аллогенных фибробластов. Эффекторная функция аутоиммунной агрессивии связана с Т-популяцией. Отмечена продукция МИФ лимфоцитами больных указанными заболеваниями при добавлении к клеткам культуры лейкоцитов ДНК, водно-солевого экстракта из печени и почек.

В патогенезе системной красной волчанки играют роль иммунные комплексы. Последние возникают в результате соединения антигена с аутоиммунным антителом и присоединившимися факторами комплемента. Вследствие того, что иммунные комплексы имеют большую молекулу, они выпадают в осадок и откладываются в тканях. С иммунными комплексами связывают волчаночные поражения почек и др. При этих заболеваниях иммунные комплексы откладываются в основном на базальной мембране клубочков и вызывают развитие воспаления. В большой степени отложению иммунных комплексов способствует наблюдающаяся при системной красной волчанке и ряде других аутоиммунных заболеваний криоглобулинемия.

В основе ряда заболеваний желез внутренней секреции также лежат аутоиммунные поражения.

Тиреоидит Хашимото характеризуется функциональной неполноценностью щитовидной железы. При этом заболевании железа увеличена, наблюдается инфильтрация функционально активной ткани лимфоцитами и последующее замещение паренхимы железы соединительной тканью. Заболевание развивается медленно. Тиреоидитом Хашимото чаще болеют женщины молодого возраста.

Клинически симптоматика заболевания проявляется в гипотиреозе и формировании в железе узлов уплотненной ткани (зоб Хашимото). При этом заболевании образуются аутоантитела к тиреоглобулину и производящим его эпителиальным клеткам фолликулов. Аутоантитела связаны с IgG, IgM, IgA, количество которых у больных может быть увеличено. В развитии тиреоидита большое значение имеет также ГЗТ, на что указывает ингибция миграции лейкоцитов в присутствии тиреоглобулина. Основной диагностический лабораторный метод исследования при этом заболевании — РПГА с тиреоглобулином и РСК с микро-сомами эпителия фолликулов.

Болезнь Аддисона состоит в гормональной недостаточности коры надпочечников. Течение заболевания хроническое. Характерные клинические признаки — гипотония, адинамия, пигментация кожи, снижение уровня сахара в крови, 17-ОКС, 17-КС в моче. В возникновении заболевания наряду с поражением железы туберкулезом, сифилисом, метастазирующими опухолями, кровозлияниями, определенную роль играет аутоиммунная агрессия.

При аутоиммунном процессе заболевание проявляется в атрофических и деструктивных изменениях надпочечников. Железа

инфильтрируется лимфоцитами и плазмочитами и в последующем замещается фиброзной соединительной тканью. В сыворотке больного обнаруживают аутоиммунные антитела против митохондрий и микросом аллогенных клеток железы. Отмечена ингибция миграции лейкоцитов в присутствии антигенов водно-солевого экстракта из ткани надпочечника. Основные диагностические методы при болезни Аддисона — РСК сыворотки больного с гомогенатом аллогенных клеток железы и реакция ингибции миграции лейкоцитов в присутствии водно-солевого экстракта из ткани надпочечника. Обнаружена генетическая предрасположенность к аутоиммунному поражению надпочечников. При болезни Аддисона увеличена частота встречаемости антигена гистосовместимости HLA-B8 до 80 %, в то время как среди здоровых лиц этот антиген встречается в 5 раз реже.

Пернициозная анемия — заболевание, которое недавно стали относить к группе аутоиммунных. Оно проявляется в нарушении эритропоэза, развитии мегалобластического типа кроветворения, эритрофагии, анемии. Пернициозной анемии часто предшествует атрофический гастрит.

Основная симптоматика обусловлена анемией, ахилией, глосситом с атрофией сосочков языка и др.

В основе пернициозной анемии лежит образование аутоантител к париетальным клеткам желудка. Считают, что аутоиммунные антитела взаимодействуют с внутренним фактором Кастла и блокируют его способность соединяться с цианокобаламином, фолиевой кислотой, или антитела соединяются с комплексом фактор Кастла и цианокобаламин и препятствуют дальнейшему включению цианокобаламина в обменные процессы. Наличие антител против внутреннего фактора в сыворотке или желудочном соке определяют по изменению способности ксеногенного гомогената связывать цианокобаламин после воздействия на него испытуемым материалом. Антитела к внутреннему фактору при пернициозной анемии определяют в 60 %, а при атрофическом гастрите — всего в нескольких процентах. Антитела против париетальных клеток желудка выявляют также непрымым флуоресцентным методом. Они обнаружены у 80—100 % больных. РПГА позволяет установить антитела у 20 % больных. Лимфоциты участвуют в поражении слизистой оболочки желудка по типу ГЗТ. У 85 % больных пернициозной анемией лимфоциты при добавлении экстракта из слизистой оболочки желудка выделяют клеточные медиаторы, ингибирующие миграцию макрофагов. У 60 % больных пернициозной анемией наблюдаются антититреодные антитела. Наличие антититреодных антител может также сочетаться с клиническими признаками недостаточности щитовидной железы. Обнаружение антител к внутреннему фактору может служить ценным лабораторным тестом при дифференциальной диагностике пернициозной анемии и атрофического гастрита.

Аутоиммунная нейтропения — редкое заболевание, характеризуется стойким полным или почти полным отсутствием у больного полиморфноядерных лейкоцитов при нормальных показателях лимфоцитов и других форменных элементов крови. В крови

выявляют антитела, реагирующие с собственными полиморфноядерными лейкоцитами. Антитела реагируют также с аллогенными лейкоцитами большинства здоровых лиц. Значительно чаще аутоиммунная нейтропения встречается как сопутствующее заболевание при синдроме Фелти (ревматоидном артрите с наличием ревматоидного фактора и антиядерных антител), неспецифических пневмониях, системной красной волчанке, туберкулезе, сосудистых поражениях, обусловленных коллагенозом. В патогенезе заболевания имеют значение свободноциркулирующие антитела, в основном IgM, и лимфоциты, оказывающие цитотоксическое действие на полиморфноядерные лейкоциты, в культуре ткани. Для обнаружения антител применяют в основном прямой и непрямой люминесцентный метод, реже — гранулоцитотоксический и лейкоагглютинирующий тесты.

Целиакия, глютенная болезнь, глютенная энтеропатия — хроническое заболевание тонкой кишки, в основе которого лежит дефицит слизистой оболочки тонкой кишки вырабатывать пептидазы, расщепляющие растительный белок глютенклевовину, содержащуюся главным образом в злаках (ржи, пшенице, овсе, ячмене). Заболевание встречается с частотой примерно 1 : 3000. Чаще болеют женщины.

Клинически целиакия проявляется энтеритом. При употреблении пищи, богатой клейковинной, наблюдаются понос, метеоризм и другие симптомы. При целиакии снижен уровень IgG и IgM и повышено количество IgA. Целиакия сопровождается атрофией слизистой оболочки тонкой кишки, что обусловлено токсичностью всасывающихся продуктов неполного переваривания клейковины.

Основную роль в патогенезе заболевания играет иммунологический фактор. Больные целиакией содержат антитела к клейковине, в результате чего остро развивается энтерит при приеме пищи, содержащей клейковину. Заболевание обусловлено генетически. Отмечено увеличение частоты встречаемости HLA-B8. Антиген HLA-B8 обнаружен у 60—90 % больных целиакией и у 16 % здоровых лиц. Увеличена также частота встречаемости антигена HLA-DRW3. Целиакия сочетается с образованием аутоиммунных антител к эпителию тонкой кишки, за счет чего она в значительной мере атрофируется.

Больным целиакией рекомендуется диета, не содержащая пищевых продуктов, богатых клейковинной. К ним относятся рисовый хлеб, овощи и др.

С антигеном HLA-B8 сцеплено также другое аутоиммунное заболевание органов пищеварения — болезнь Сьёгрена.

Болезнь Сьёгрена характеризуется лимфоидной инфильтрацией слюнных желез с последующей их атрофией. Основным клиническим признаком заболевания — сухость слизистой оболочки полости рта (ксеростомия) и слизистой оболочки глаз (ксерофтальмия). Железистая ткань железы поражается вследствие аутоиммунной инфильтрации и появления иммунных комплексов. Поэтому болезнь Сьёгрена в большой мере сходна с системной красной волчанкой. При болезни Сьёгрена постоянно находят антитела

к эпителию выводных протоков слюнных желез. Как и при системной красной волчанке, обнаруживают антитела к Fc-фрагменту IgG (ревматоидный фактор), митохондриям, ядрам лейкоцитов (LE-фактор), эритроцитам и другим форменным элементам крови. Уровень Ig при болезни Сьёгрена повышен, главным образом IgG. Болезнь Сьёгрена часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями: ревматоидным артритом, хроническим бронхитом, пернициозной анемией, миастенией гравис, аутоиммунной нейтропенией, а также новообразованиями, в первую очередь лимфомой.

Болезнь Уиппла (кишечная липодистрофия) — редко встречающееся хроническое заболевание. Оно характеризуется поражением тонкой кишки с развитием диспепсических явлений и мальабсорбции. Заболевание сопровождается полиартритом, часто крестцово-подвздошного сочленения, реже поражением клапанов сердца, полисерозитом, лимфаденопатией, диффузной пигментацией кожи. Большое значение в возникновении заболевания имеет инфекция. Возбудитель ее не установлен. Генез заболевания связывают с аутоиммунными реакциями. Болезни Уиппла свойственно нарушение усвояемости жира, скопление большого количества измененных макрофагов в стенке тонкой кишки, мезентериальных лимфатических железах, синовиальных жидкостях.

Неспецифический язвенный колит — заболевание, развивающееся по типу диффузного хронического воспаления слизистой оболочки толстой кишки с образованием обширных неглубоких язв. Тонкая кишка поражается реже. При неспецифическом язвенном колите наблюдаются боль в животе, диспепсические явления, тошнота, рвота, понос, запор. Характерны также кишечные кровотечения и уменьшение массы больного.

Неспецифический язвенный колит — длительно протекающее аутоиммунное заболевание, в развитии которого участвуют и гуморальные факторы иммунитета. Антитела направлены против слизистой оболочки толстой кишки. Отмечено ингибирование миграции лейкоцитов при добавлении к краткосрочной культуре лейкоцитов экстракта из слизистой оболочки толстой кишки. С помощью РПГА и РП обнаружены антитела против антигенов толстой кишки. Более выраженные результаты получены при использовании экстракта из толстой кишки эмбриона, так как он лишен бактерий, против которых имеются антитела у здоровых людей. В наибольшем титре антитела выявлены в лимфатических узлах, дренирующих толстую кишку. У большинства больных в сыворотке крови и стенке толстой кишки содержатся иммунные комплексы. Имеются указания, что в патогенезе заболевания играет роль бактериальный фактор, в частности условно-патогенные бактерии *Escherichia coli*, количество которых у больных значительно возрастает.

Болезнь Крона, гранулематозный колит, — рецидивирующее аутоиммунное заболевание, поражающее преимущественно толстую кишку. Но одновременно патологический процесс может локализоваться и в вышерасположенных отделах пищеварительного кана-

ла. Характерный признак заболевания — сегментарность поражения всей толщи стенки кишки лимфоцитарными гранулемами с последующим образованием глубоко проникающих шелевидных язв. Основная симптоматика заболевания связана с этими его особенностями. Заболевание встречается с частотой примерно 1 : 4000. Чаще болеют женщины молодого возраста. Этиология болезни Крона недостаточно выяснена. В последние годы большое внимание придают грамотрицательным псевдотуберкулезным бактериям рода *Yersinia enterocolitica*, постоянно обнаруживающимся в испражнениях при тяжелых формах неспецифических гранулематозных колитов.

Участие иммунологических факторов в генезе заболевания представляется достаточно аргументированным. Бесклеточный фильтрат-гомогената гранулематозных повреждений кишок больных может вызвать заболевание, сходное с болезнью Крона, при введении животным в стенку подвздошной кишки. Заболевание индуцировано у 75 % животных. Фильтрат гомогената толстой кишки людей, не страдающих болезнью Крона, погибших остро от травмы, не оказывал подобного действия. Кроме того, внутрикожное введение экстракта из слизистой оболочки толстой кишки лицам с болезнью Крона в 40—50 % сопровождалось реакцией, характерной для состояния сенсибилизации. Выделенный из пораженной кишки больных антиген обладал способностью ингибировать миграцию макрофагов. Серологическими методами установлено наличие у больных с заболеваниями Крона циркулирующих в крови аутоиммунных антител и иммунных комплексов. Имеющиеся данные указывают на определенную связь болезни Крона с генетическими факторами, поскольку она поражает чаще лиц близкого, кровного родства. Кроме того, среди больных установлено увеличение частоты встречаемости HLA-A3. Обнаружена высокая сочетанность болезни Крона с болезнью Бехтерева. Среди больных хроническим анкилозирующим спондилитом болезнь Крона встречается в несколько десятков раз чаще, чем в обычной смешанной популяции людей. Неспецифические язвенные и гранулематозные колиты, кроме того, склонны к токсико-аллергическим осложнениям, в основе которых лежат другие иммунные поражения. К ним относятся узловатая эритема, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, ревматоидный артрит. Ближе к рассмотренной группе стоит болезнь Бехчета.

Болезнь Бехчета — хроническое заболевание, протекающее с периодическими обострениями. Для этого заболевания характерен симптомокомплекс — триада, включающая поражение слизистой оболочки рта (стоматит), слизистой оболочки глаз (конъюнктивит), сосудистой оболочки глаз (uveит), а также половых органов. Заболевание проявляется в образовании афт, язв с последующим заживлением путем рубцевания. Этиология болезни Бехчета не достаточно выяснена, хотя большинство исследователей склоняются к вирусной природе этого заболевания. В патогенезе его большую роль играют иммунологические факторы, поскольку часто обнаруживаются антитела, реагирующие с

эпителием слизистой оболочки рта. Болезнь Бехчета обусловлена генетически. Чаще она встречается среди прямых родственников. Заболевание в наиболее выраженной форме с полной триадой наблюдается главным образом среди лиц, содержащих антиген гистосовместимости HLA-B5. Обнаружение антигена HLA-B5 важно при установлении диагноза. Дифференциальная диагностика проводится в основном между болезнью Бехчета и болезнью Рейтера, которая встречается преимущественно у лиц, имеющих HLA-B27-антиген. Заболевания имеют и некоторые другие отличительные признаки. В частности, для болезни Рейтера характерно поражение суставов и не типично поражение слизистой оболочки рта.

Иммунологические методы диагностики. Диагностика аутоиммунных заболеваний в большей мере основывается на данных иммунологических методов исследования, которые позволяют обнаруживать свободноциркулирующие и фиксированные антитела, а также стимулированные лимфоциты, обуславливающие иммунную агрессию.

Пробой Кумбса обнаруживают на поверхности эритроцитов неполные антитела. Это основная диагностическая проба при аутоиммунной гемолитической анемии. Она позволяет также устанавливать противоэритроцитарную агрессию, осложняющую системную красную волчанку, ревматоидный артрит, неспецифические колиты и другие заболевания. В последние годы для пробы Кумбса применяют моноспецифические сыворотки против тяжелых цепей IgG, IgM, IgA, а также факторов комплемента, что даст возможность установить, какой класс Ig обуславливает иммунную форму гемолитической анемии, а также наличие комплемента. Большинство противоэритроцитарных антител при аутоиммунной гемолитической анемии являются IgG. Реже встречаются аутоантитела IgM и IgA. Установление типа антител важно для обоснования лечения, поскольку спленэктомия предпочтительна при антителах IgG, при которых разрушение эритроцитов происходит главным образом в селезенке. Антитела IgM и IgA более агрессивны вследствие того, что обладают выраженной способностью адсорбировать комплемент и лизировать эритроциты непосредственно в месте соединения с антителами. На эритроцитах в этих случаях с помощью противоклементарной сыворотки пробой Кумбса постоянно обнаруживают помимо антител факторы комплемента. Спленэктомия в этом случае менее эффективна. О холодовых неполных антителах судят по наличию на эритроцитах только факторов комплемента, поскольку холодовые антитела при отмывании и других этапах выполнения пробы Кумбса элюируются.

При некоторых формах противоэритроцитарной агрессии, развившейся как основное заболевание или осложнение, большую диагностическую ценность имеют выявление свободноциркулирующих антител. Полные холодовые гемагглютинины постоянно обнаруживаются в высоких титрах при пароксизмальной холодной гемоглобинурии, болезни холодовых антител, а также сходном клиническом синдроме, развившемся вследствие другого ос-

нового заболевания (злокачественной опухоли, особенно лимфомы, цирроза печени, вирусных инфекций, особенно инфекционного мононуклеоза, сифилиса и др.). Значительно реже при аутоиммунной гемолитической анемии агрессивно обуславливают свободноциркулирующие неполные тепловые антитела, выявляемые непрямой пробой Кумбса.

Весьма ценный диагностический признак аутоиммунного заболевания — обнаружение холодowych аутолимфоцитотоксинов. Холодовые антитела направлены против популяций Т-лимфоцитов. Их выявляют у $\frac{1}{3}$ больных аутоиммунной гемолитической анемией и более часто у больных с системной красной волчанкой. Антитела этой специфичности приводят к развитию дефектности иммунной системы организма больного или реже к лимфопении разной степени выраженности. Поврежденные лимфоциты при системной красной волчанке иммунологическими факторами — лимфоцитотоксинами, антителами к ДНК обнаруживают благодаря появлению LE-клеток, которые представляют макрофаги, поглотившие ядра лимфоцитов. Волчаночные клетки обнаруживают у большинства больных системной красной волчанкой, реже — при хроническом активном гепатите, ревматоидном артрите, склеродермии.

Характерный признак аутоиммунных заболеваний — обнаружение антител против плазменных белков, в частности фрагментов Ig. Это аутоиммунные антитела, направленные против фрагментов тяжелых цепей молекулы IgG. Антитела против Fc-фрагментов IgG получили название «ревматоидного фактора», поскольку они чаще возникают при ревматоидном артрите (в 90%). Ревматоидный фактор выявляют и при других аутоиммунных заболеваниях: системной красной волчанке, склеродермии, болезни Сьёгрена, неспецифических колитах, хроническом анкилозирующем спондилите и др. Типичные для этих заболеваний поражения органов и тканей в большей степени обусловлены иммунными комплексами, отлагающимися в стенке сосудов.

Методы, базирующиеся на применении эритроцитов или частиц, нагруженных антигеном, положены в основу обнаружения антител против тиреоглобулина при зобе Хашимото, против хрусталика при некоторых заболеваниях глаз и других заболеваниях. При ряде аутоиммунных заболеваний диагностику облегчает выявление органоспецифических антител против фрагментов клеток, проводимое с помощью РСК и особенно непрямого люминесцентного теста. Такими методами обнаруживают антитела: при хроническом активном гепатите — против антигенов ядер, митохондрий и мембран микросомальных цитоплазматических фракций, при болезни Крона и других неспецифических колитах — против антигенов эпителия слизистой и подслизистой оболочек подвздошной и прямой кишки, при болезни Бехчета — против эпителия слизистой оболочки рта, при миастении гравис — против клеточной мембраны скелетных мышц, при пернициозной анемии — против внутреннего фактора париетальных клеток слизистой оболочки желудка.

Иммунная агрессия при ряде заболеваний в значительной степени осуществляется посредством ГЗТ. Эту форму поражений устанавливают с помощью краткосрочных культур. Способности лимфоцитов к иммунному ответу оценивают по цитопатогенному действию их на культивируемые *in vitro* клетки, а также по способности Т-лимфоцитов в присутствии антигенов, к которым сенсибилизированы клетки, выделять медиаторы иммунного ответа, в частности МИФ. Лимфоциты больных обладали цитотоксической активностью в отношении культуры аллогенных фибробластов при системной красной волчанке, в отношении клеток толстой кишки при неспецифических колитах. Отмечена ингибция миграции лейкоцитов в результате добавления к ним экстракта из ткани желудка при пернициозной анемии, ткани толстой кишки при неспецифических колитах, ткани надпочечника при болезни Аддисона, ткани щитовидной железы при болезни Хашимото и т. д.

Эта форма клеточной иммунологической агрессии является основной при волчаночном нефрите, лимфондных гранулемах тошкой и толстой кишки, при болезни Крона, лимфондной инфильтрации ткани щитовидной железы при зобе Хашимото, надпочечников при болезни Аддисона, слюнных, слезных и других желез при болезни Стьегрена, мононуклеарной инфильтрации ткани печени при хроническом активном (агрессивном) гепатите.

Лечение и профилактика. Лечение аутоиммунных заболеваний направлено на снижение количества клеток — продуцентов аутоантител, а также стимулированных лимфоцитов, обусловливающих иммунную агрессию. Оно включает применение всего имеющегося в настоящее время арсенала медикаментозных средств: глюкокортикоидных гормонов (преднизолон, гидрокортизон), антиметаболитов пуриновых и пиримидиновых оснований (6-меркаптопурина, иммурана), алкилирующих препаратов (циклофосфана) и реже антагонистов фолиевой кислоты (метатрексат), а также алкалоидов, ингибирующих митоз (винбластин, винкристин). Терапию аутоиммунных заболеваний начинают с применения препаратов с мягким иммуносупрессивным действием (кортикоидных гормонов). Дозы гормонов зависят от заболевания, состояния больного, массы тела. Так, дозы могут колебаться от 20 до 100 мг преднизолон в сутки. В отдельных случаях доза препарата превосходит терапевтическую и может достигать 200—300 мг в сутки в течение короткого отрезка времени. Продолжительность терапии определяется эффектом от применения гормона и не превышает нескольких недель. При аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопенической пурпуре неэффективность иммунодепрессивной, главным образом гормональной, терапии служит основанием для проведения спленэктомии.

При отсутствии эффекта от применения гормонов назначают препараты с более выраженным иммунодепрессивным действием. 6-меркаптопурин (пурицитол) назначают в сутки в дозах 50—300 мг, имуран (азатиоприн) — 50—100 мг, циклофосфан — 50—200 мг, метатрексат — 2,5—10 мг, винбластин — 2—15 мг. Про-

должительность применения препаратов зависит от состояния больного и терапевтического эффекта. Имеются основания к комбинированному использованию препаратов, так как такое лечение позволяет снизить дозу вводимых гормонов. Так как еще не установлено точно, на какие клетки, регулирующие иммунный процесс (хелперы, супрессоры и др.), действует препарат, представляется обоснованным в каждом конкретном случае поиск препарата, оказывающего наибольшее иммунорегулирующее терапевтическое действие на больного. Однако, необходимо помнить, что использование иммунодепрессивных препаратов повышает опасность развития интеркуррентной инфекции, а также в несколько десятков раз увеличивает возможность развития новообразования.

В последние годы получены данные о том, что аутоиммунные заболевания возникают у людей с недостаточностью Т-супрессоров. Этим объясняют отсутствие эффекта, а иногда и ухудшение состояния больных аутоиммунными заболеваниями при применении иммунодепрессантов (примечание титульных редакторов).

Важное направление в лечении аутоиммунных заболеваний — введение больному клеток или веществ, на которые в организме возникает дефицит в результате аутоиммунной агрессии. В первую очередь к ним относятся гормоны, в которых организм испытывает недостаток при поражении желез внутренней секреции. Поэтому при болезни Хашимото, связанной с гипофункцией щитовидной железы, обосновано длительное применение тиреоидных гормонов — тиреоидина, трийодтиронина в дозах, необходимых для поддержания компенсированного состояния систем организма. При болезни Аддисона, характеризующейся гиперфункцией надпочечников, применяют в малых дозах препараты глюкокортикоидов — гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон. При пернициозной анемии, обусловленной нехваткой активного фактора Кастла, эффективно назначение цианокобаламина по 100—500 мг в сутки в течение нескольких недель, а также употребление в пищу продуктов, содержащих недостающий фактор (например, сырой печени). Аутоиммунная гемолитическая анемия купируется переливаниями крови, если в сыворотке больного отсутствуют аутоиммунные антитела. При наличии в сыворотке свободноциркулирующих аутоантител трансфузии осуществляют с подбором крови по непрямой пробе Кумбса.

В профилактику аутоиммунных заболеваний входит лечение вяло текущих воспалительных процессов со склонностью к переходу в хронические формы. Определенную опасность представляют хронические воспалительные заболевания с выраженным деструктивным процессом, при котором в организм длительное время поступают продукты распадающихся тканей, содержащие большое количество антигенов в комбинации с бактериальными стимуляторами — адьювантами иммунных процессов. Большое значение имеет также предупреждение вирусных инфекций — вирусного гепатита, краснухи и др., с длительной персистенцией вируса в организме. Эти заболевания могут служить пусковым механизмом аутоиммунного процесса, так как в организме

большого появляются собственные «чужеродные» вирусинтегрированные антигены. Учитывая высокую аллергизацию к медикаментозным препаратам, важным представляется ограничение применения лекарственных средств (анальгина, амидопирина, бутадiona, хинина, антибиотиков и др.), обладающих выраженной способностью конъюгироваться с форменными элементами крови. Образующиеся при этом антитела могут приводить к развитию аутоиммунных анемий, лейкопений — агранулоцитозов, тромбоцитопений. Некоторые антибиотики, продуцируемые актиномицетами (актиномициин D, аурантин), оказывают иммунодепрессивное действие, ингибируя синтез РНК, и также могут способствовать формированию рассматриваемой патологии. Развитию аутоиммунной агрессии может также способствовать переохлаждение организма, при котором активизируются нормальные холодовые аутолимфоцитотоксины, в наибольшей степени выраженные у лиц пожилого возраста. Поэтому в предупреждении иммунной агрессии важно устранение неблагоприятных воздействий. В наибольшей степени это относится к лицам с генетической предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям. Речь идет о генетически обусловленных факторах — генах иммунного ответа, сцепленных с генами гистосовместимости, в первую очередь локуса HLA-B, вследствие чего увеличивается частота встречаемости отдельных HLA (HLA-B5; HLA-B8) при аутоиммунных заболеваниях. У таких лиц, очевидно, преобладает хелперная активность над супрессорной в силу фактического дефицита клеток-супрессоров или их функционального ингибирования эндогенными факторами — продуктами генов иммунного ответа или антителами, подобными аутолимфоцитотоксинам, и развитие иммунных процессов приводит к формированию аутоиммунного заболевания.

Глава 8

ТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Пересадка органов и тканей занимает все большее место среди методов лечения тяжелых больных. В настоящее время уже накоплен большой клинический опыт по пересадке почек (около 30 000 операций), сердца (свыше 300 трансплантаций), печени, костного мозга и других органов, свидетельствующий о необходимости подбора донора и реципиента по эритроцитарным изоантигенам АВ0 и антигенам тканевой совместимости (гистосовместимости), называемым также трансплантационными антигенами. Полное соответствие по этим антигенам донора и реципиента возможно только у однояйцевых близнецов, оно обеспечивает стойкое приживание пересаженного органа без применения иммунодепрессивной терапии. Во всех остальных случаях развивается иммунологический конфликт между реципиентом и пере-

саженными тканями. Интенсивность, продолжительность и исход иммунологической реакции определяются степенью антигенных различий между донором и реципиентом, уровнем реактивности реципиента, характером трансплантата, наличием в нем лимфоидной ткани, удельным содержанием антигенов гистосовместимости.

Наибольшее значение в длительности приживления трансплантата имеют антигенные различия между донором и реципиентом. Антигенный барьер до сих пор является непреодолимым препятствием для развития клинической трансплантологии, основным фактором, лимитирующим ее успехи.

Система трансплантационных антигенов, обеспечивающая биологическую индивидуальность организма, — одна из самых сложных. На основании данных изучения характеристики, свойств и биологического значения антигенов тканевой совместимости создано учение о главной системе трансплантационных антигенов — МНС, выявленной у всех позвоночных, которая у человека называется HLA (от Human Leucocyte Antigens или Histocompatibility Locus Antigens). Основная функция системы МНС — осуществление иммунологического надзора, приводящего к повреждению, гибели и удалению из организма попавших в него антигенно чужеродных веществ, клеток и тканей. Проявления трансплантационного иммунитета при пересадке органов — одна из форм иммунных реакций организма. Они осуществляются теми же механизмами, что и другие виды иммунного ответа, и подчиняются общим иммунофизиологическим закономерностям.

Трансплантационные антигены расположены на поверхности любых ядросодержащих клеток, тромбоцитов и строго контролируются генами гистосовместимости. Их количественное содержание в различных органах сильно варьирует. Наибольшее содержание трансплантационных антигенов — в лимфоцитах и коже, меньшее — в легких, печени, почках, кишках, сердце, сосудах, наименьшее — в тканях мозга.

Трансплантационные антигены человека контролируются локусом HLA, состоящим из ряда сублокусов, расположенных у человека на 6-й хромосоме (см. главу 6).

Антигены МНС связаны с антигенами, определяющими силу иммунного ответа. При трансплантации тканей (органа) от индивидуума, несовместимого по сильным МНС-аллоантигенам, трансплантат отторгается за 1—1,5 нед (first set). Повторная трансплантация ткани от того же донора сопровождается ускоренным разрушением трансплантата (second set). Образование иммунологической памяти к данному набору трансплантационных антигенов происходит за 4—5 дней и сохраняется на протяжении многих лет. При трансплантации тканей от индивидуума, несовместимого по слабым МНС-аллоантигенам, реакция несовместимости протекает медленнее. Иммунизация МНС-антигенами, особенно повторная, в большинстве случаев вызывает образование аллоантител. Чем выраженнее несовместимость по МНС-антигенам, тем труднее подавляется криз отторжения аллотрансплантата.

Число трансплантационных антигенов, выявленных у человека, очень велико и не постоянно. Идентификация ряда антигенов еще не закончена, и следовательно, их число может меняться.

В практической трансплатологии наибольшее значение имеет типирование по сублокусам А и В. Важность наличия совместности реципиента и донора по D-локусу в судьбе трансплантата в настоящее время широко изучается.

Иммунологические механизмы отторжения трансплантатов. Главная причина отмирания пересаженных органов и тканей, получившего название реакции отторжения трансплантата, — иммунная реакция на чужеродные антигены. Эта реакция, осуществляемая в основном клетками лимфоидной системы, может проявляться в двух формах: реакция «хозяин против трансплантата» и РТПХ. Проявления последней не обязательны и могут развиваться лишь при трансплантации тканей, содержащих большое количество лимфоидных элементов (например, при пересадке костного мозга).

Развитие иммунной реакции на трансплантат — частный случай иммунного ответа, а ее механизмы — принципиально общие с другими видами иммунных реакций. Сразу же после операции пересадки органа или ткани, взятых от донора того же (аллотрансплантация) или другого (ксенотрансплантация) видов, начинается формирование трансплантационного иммунитета, приводящее к развитию реакции отторжения трансплантата. Она может проявляться в нескольких формах: сверхострой, острой и хронической. При естественном течении трансплантационного иммунитета развивается острая реакция отторжения; ее иммуноморфологические признаки наблюдаются на 3—4-й день после пересадки, приводя к повреждению и гибели трансплантата через 1—4 нед. Сроки и интенсивность развития реакции отторжения зависят от степени генетических различий между хозяином и трансплантатом, анатомо-физиологических особенностей пересаженного органа и содержания в нем антигенов гистосовместимости. Большое значение имеет также уровень иммунологической реактивности реципиента. Ведущий механизм при остром отторжении — реакция sensibilizированных к антигенам трансплантата долгоживущих Т-зависимых лимфоцитов, повреждающих клетки пересаженного органа по типу реакции мишень—клетка. В развитии трансплантационного иммунитета можно выделить 3 фазы: распознавания, иммунитета и эффекторную.

Распознавание чужеродности трансплантата осуществляется Т-лимфоцитами при контакте с ним и в лимфатических узлах, главным образом регионарных. После этого наступает фаза иммунизации, которая включает размножение клона специфически sensibilizированных Т-лимфоцитов (киллеров), в дальнейшем попадающих в общий кровоток и концентрирующихся в сосудах и тканях трансплантата, вызывая его разрушение. Важным фактором является также выделение лимфокинов — веществ, модулирующих активность иммунокомпетентных клеток.

Заключительная, эффекторная, фаза, приводящая к повреждению и гибели трансплантата, осуществляется сочетанным воз-

действием на него первично и вторично активированных лимфоцитов и макрофагов, а также гуморальных факторов — антител. Антитела играют роль при хронической форме отторжения трансплантата, развивающейся обычно в условиях применения иммунодепрессивной терапии. Хроническая реакция отторжения наблюдается также, если донор и реципиент различаются по слабым локусам тканевой совместимости.

Сверхострое отторжение, наступающее через несколько часов или суток после пересадки, встречается у реципиентов, предварительно сенсибилизированных к антигенам трансплантата. В клинической практике это могут быть больные, которым проводится повторная пересадка, или люди, имеющие в анамнезе многочисленные гемотранфузии или гемодиализ, а также многокоровавшие женщины. Во всех этих случаях в крови находятся преобладающие антитела, что обуславливает необходимость их предварительного определения.

Повреждение трансплантата при реакции отторжения осуществляется сочетанным действием на него клона антигенактивных и вторично активированных лимфоцитами лимфоцитов, макрофагов, а также гуморальных факторов, в первую очередь — антител.

Основная причина гибели клеток трансплантата — действие на них выделяемого лимфоцитами лимфотоксина, являющегося белком с молекулярной массой 90 000 дальтон (у человека). Второй важный механизм — цитотоксический эффект антител (преимущественно IgM) с участием комплемента. Значительную роль в гибели трансплантата играет также развивающаяся в нем и окружающих его тканях морфологическая реакция, главным компонентом которой являются повреждение эндотелия мелких сосудов, их тромбоз, последующий отек и клеточная инфильтрация тканей.

Клинические симптомы реакции отторжения обусловлены нарушением структуры и функции трансплантата и отличаются при пересадке различных органов и тканей. Сроки ее проявления при первичных аллогенных пересадках колеблются от 5—7 до 10—15 и более дней в зависимости от степени антигенных различий между донором и реципиентом, особенностей трансплантируемых органов и тканей.

Все вышесказанное свидетельствует о важности подбора пары донор — реципиент по трансплантационным антигенам HLA, изоантигенам АВ0 и Rh (резус), иммунологического обследования будущего реципиента, а также проведения иммунологического контроля за течением посттрансплантационного периода.

Методы определения антигенной совместимости донора и реципиента. При подборе пары донор — реципиент следует добиваться, чтобы число антигенов донора, отсутствующих у реципиента, было минимальным. Это требование обусловлено тем, что причиной прекращения функций пересаженного органа является реакция типа «хозяин против трансплантата». РТПХ имеет важное значение лишь при пересадках костного мозга или других кроветворных тканей и при резком угнетении иммунного статуса

реципиента (например, после облучения). Р. Terasaki (1967) предложил упрощенную классификацию степени несовместимости донора и реципиента, удобную для практики, в которой группа А обозначает полное их соответствие, В — несовместимость по одному антигену, С — по двум и D — по трем и более основным антигенам.

Основной метод определения спектра трансплантационных антигенов — постановка микролимфоцитотоксической реакции с лимфоцитами обследуемых и набором антисывороток к отдельным специфичностям. Наборы специфических сывороток получают отбором сывороток людей, содержащих анти-HLA-антитела, образовавшиеся вследствие переливаний крови или повторных беременностей. Каждая из этих сывороток содержит антитела к нескольким специфичностям, поэтому для установления антигенной характеристики клеток нужно использовать несколько сывороток, выявляющих данный антиген. В последнее время проводятся попытки получения моноспецифических сывороток иммунизацией людей лимфоцитами, отличающимися от их собственных лишь по одному трансплантационному антигену. Вследствие больших сложностей получения иммунных сывороток, типирование выделенных из крови лимфоцитов проводят при помощи микролимфоцитотоксического теста по Тerasaki, требующего минимального количества ингредиентов. В основе этого теста лежит учет гибели лимфоцитов при контакте их с сывороткой, содержащей соответствующие антитела при участии комплемента.

Цитотоксическая реакция — универсальный метод определения SD-антигенов сублокусов HLA-A, HLA-B и HLA-C. Наибольшее значение в клинической трансплантологии имеет подбор реципиента и трансплантата по А- и В-локусу. Однако, проведенное G. M. Williams (1978) сопоставление результатов типирования по А- и В-локусам и длительности функций пересаженных почек на материале 700 операций, сделанных в США в 1974—1976 гг., выявило отсутствие четких корреляций между сравниваемыми показателями, несмотря на наличие высокодостоверной ($P < 0,001$) разницы при пересадках почек у совместимых и несовместимых по антигенам А- и В-локусов. Поэтому было признано целесообразным проводить типирование по D-локусу.

До последних лет соответствие донора и реципиента по D-локусу определяли оценкой выраженности бласттрансформации лимфоцитов реципиента при их культивировании совместно с лимфоцитами донора (РБТЛ СК). Постановка этой реакции сложна, а главное, ее развитие требует много времени (72 ч), поэтому ценной для трансплантационной иммунологии явилась разработка метода серологического определения антигенов сублокуса D. В 1977 г. предложено использовать цитотоксическую реакцию с иммунными сыворотками, направленными против В-лимфоцитов, но не против антигенов HLA. Используя эти сыворотки, выделили две группы антигенов, названных Ly, содержащих ряд специфичностей (Ly — 1, 2, 3, 4). Установлено, что ген, детерминирующий эти антигены, тесно сцеплен с локусом D и этот участок хромосомы получил название Dv-локуса. Постановка

цитотоксической реакции с анти-Dv-сыворотками облегчила типирование лимфоцитов по антигенам локуса D. Техника ее постановки не отличается от вышеописанной.

Сыворотки, применяемые для серотипирования по локусу D, трудно доступны, поэтому постановка РБТЛ в смешанной культуре лимфоцитов еще не утратила своего значения при подборе доноров и реципиентов. Но поскольку результаты РБТЛ выявляются лишь через несколько суток, то обычно степень совместимости донора и реципиента по этой реакции учитывается только ретроспективно.

Описанные методы типирования индивидумов по антигенам тканевой совместимости применяются не только в трансплантологии, но и в других областях медицины. Наибольшее внимание привлекают работы о степени риска развития ряда заболеваний в зависимости от наличия определенного антигена HLA (см. главу 6).

Определение анти-HLA-антител. Обобщение опыта, накопленного в ведущих трансплантационных центрах, свидетельствует о значении наличия у реципиента предрасполагающей сенсбилизации в исходе пересадки органов. Поэтому одно из обязательных обследований будущего реципиента — определение в его крови лимфоцитотоксина. С этой целью сыворотку крови больного исследуют в лимфоцитотоксической реакции с лимфоцитами ряда неродственных доноров (см. главу 6). В крупных трансплантационных центрах (Евротрансплантат и др.) используют лимфоциты 100 доноров с известным набором HLA-антигенов, хранящихся в замороженном состоянии. При отсутствии такой возможности целесообразно иметь постоянных доноров лимфоцитов с заранее определенным разнообразным спектром антигенов, чтобы при использовании их можно было выявить подавляющее большинство основных антигенов HLA.

Определение предрасполагающих лимфоцитотоксинов у предполагаемого реципиента проводится дважды. Вначале, еще при отсутствии донора, устанавливается наличие предрасполагающих антител и процент доноров, с клетками которых реакция положительна. Наличие положительных реакций в 20% случаях является относительным противопоказанием к пересадке и требует обязательной повторной постановки реакции с сывороткой больного и лимфоцитами предполагаемого донора. Если и в этом случае реакция будет положительна, то пересаживать орган от этого донора данному реципиенту нецелесообразно, так как вероятность успешного приживления трансплантата невелика, и следует подобрать трансплантат от донора с другим набором трансплантационных антигенов.

Методы подавления иммунологической реакции. Разработка методов предотвращения развития и проявления иммунологического конфликта между реципиентом и трансплантатом — один из наиболее важных разделов практической и теоретической трансплантологии, так как несмотря на большое количество средств, предложенных для иммунодепрессивной (или иммуносупрессивной) терапии, до сих пор нет препарата, полностью

удовлетворяющего практику. Имеется два принципиально различных направления в разработке методов иммуносупрессии: создание специфической толерантности реципиента к трансплантату и применение средств, неспецифически подавляющих иммунный ответ организма на чужеродные антигены.

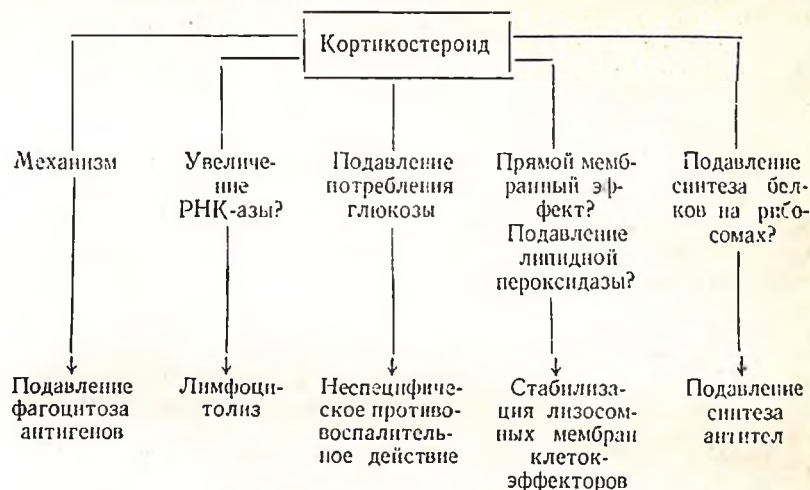
Преимущество первого направления — отсутствие угнетения иммунологической реактивности организма на другие, в первую очередь инфекционные, антигены. Кроме того, состояние иммунологической толерантности обеспечивает отсутствие развития иммунологического конфликта, т. е. стойкое приживление трансплантата. Первые успешные опыты по созданию иммунологической толерантности были проведены в 1953 г. Р. Medawar, М. Hasek. Однако и в настоящее время подобные исследования не вышли за рамки эксперимента. Успехи клинической трансплантологии связаны с совершенствованием методов и средств неспецифической иммунодепрессивной терапии. В основе действия иммуносупрессоров лежит подавление метаболизма клеток, участвующих в иммунологических реакциях. Несмотря на определенную избирательность, все препараты оказывают токсическое действие на клетки других органов и тканей. Выраженная токсичность средств иммунодепрессивной терапии — один из ее недостатков. Ограничивает применение иммунодепрессивной терапии также то, что она подавляет механизмы естественного иммунитета и обуславливает развитие интеркуррентных инфекций.

Средства иммунодепрессивной терапии. В трансплантологии используются химические и биологические средства иммунодепрессивной терапии:

1. Гормоны — кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон и др.). Оказывают выраженное лимфолитическое действие, сопровождающееся подавлением герминативных фолликулов лимфатических узлов и селезенки и уменьшением содержания РНК в клетках лимфоидной ткани, что приводит к уменьшению числа лимфоцитов в крови. Механизм действия кортикостероидов представлен на схеме 2.

2. Антиметаболиты — химические иммунодепрессанты. Подразделяются на 4 подгруппы: а) аналоги пуриновых оснований, среди которых наиболее распространен ймуран (азатиоприн), превосходящий по эффективности 6-меркаптопурин и 6-тиогуанин; б) аналоги пиримидиновых оснований (5-фторурацил, 5-бромоксиридин и др.), менее распространенные в клинической практике. Применение этих препаратов основано на том, что под влиянием антигенного раздражения в иммунокомпетентных клетках усиливается синтез нуклеиновых кислот. Ассимиляция клетками аналогов исходных продуктов синтеза приводит к блокаде иммунокомпетентных клеток; в) антагонисты фолиевой кислоты: аметоптерин, метатрексат и др., блокирующие редуктазу дегидрофолиевой кислоты и подавляющие образование тетрагидрофолиевой кислоты, участвующей в биосинтезе пуринов; г) алкилирующие агенты — производные иприта, активно блокирующие деление клеток на премитотической стадии воздействием на ДНК,

Схема 2. Пути иммуносупрессорного влияния кортикостероидов.



среди них наибольшее распространение получил циклофосфамид (циклофосфан).

3. Антибиотики, подавляющие синтез РНК: актиномицины D и C, пурамици, хлорамфеникол и др.

4. АЛС и ее препараты — АЛГ и АТГ, широко используемые в трансплантологии, действие которых специфично и направлено на блокаду клеток лимфоидного ряда.

5. Гепарин, который оказывает антитромбогенное действие и влияет на иммунологические процессы.

Кроме того, в некоторых случаях, главным образом при пересадке костного мозга, применяют ионизирующее облучение (лучи Рентгена, радиоактивное облучение). Назначают общее облучение (сублетальные дозы), локальное облучение селезенки и вилочковой железы, воздействия X-лучей на трансплантат, а также экстракорпоральное облучение крови и лимфы реципиента.

Схемы и методы иммунодепрессивной терапии при пересадках органов. Более чем двадцатилетний клинический опыт аллотрансплантации органов и тканей привел к выработке однотипной схемы проведения иммунодепрессивной терапии, но ее детали могут варьировать в зависимости от характера трансплантата и реактивности реципиента, а также от традиций, сложившихся в данном трансплантационном центре.

Наиболее распространенная схема проведения иммуносупрессии при пересадках органов следующая: перед операцией больному вводят азатиоприн (имуран) в дозе 2,5—4 мг/кг и 1 дозу АЛГ (лучше АТГ), т. е. 2—3 мг иммуноглобулина на 1 кг массы больного. Во время операции в ряде трансплантационных центров (обычно при пересадках сердца) применяют метилпреднизолон — 500 мг. После операции ежедневно вводят азатиоприн

(нмуран), преднизолон и антилимфоцитарный глобулин в постепенно уменьшающихся дозах.

Дозы препаратов для каждого больного определяют на основании клинических наблюдений и данных лабораторного, в частности иммунологического, исследования. При обнаружении признаков наступления реакции отторжения тактика ее купирования заключается в увеличении дозы преднизолона до 1—3 мг/кг в день, внутривенном введении метилпреднизолона по 1000 мг в день и актиномицина D (200 мкг), ежедневном приеме азатиоприна или циклофосфамида и инъекциях гепарина. Дозировку АЛГ подбирают индивидуально. Длительность этой интенсивной терапии определяется ее эффективностью, но, как правило, не превышает нескольких дней. Главное основание для немедленного начала лечения криза отторжения — результаты биопсии, которую берут у больного регулярно. В оценке течения посттрансплантационного периода имеют значение также иммунологические методы наблюдения за пациентом, выявляющие состояние его иммунной системы.

Методы оценки иммунологической реактивности реципиента. Значение уровня иммунологической реактивности реципиента в пред- и послеоперационный периоды в прогнозировании «судьбы» пересаженного органа до сих пор дискуссионно. Однако ряд наблюдений свидетельствует, что существует прямая корреляция между наличием в сыворотке будущего реципиента фактора, тормозящего РБТЛ (так называемого «депрессивного фактора»), и длительностью функции пересаженного сердца.

Техника постановки реакции идентичности РБТЛ СК, только вместо сыворотки телянка, используемой в контроле, в опыте добавляют непрогретую сыворотку реципиента в концентрациях 5, 10 и 20 %. Для постановки реакции используют лимфоциты 3 пар неродственных доноров клеток. Результаты учитывают через 90 ч и сравнивают с контрольными. Прогностическая ценность этого метода, выявленная при пересадках сердца (Coulson и др., 1976), требует дальнейшего изучения при трансплантации других органов.

В литературе имеются данные о связи между длительностью приживания трансплантатов почек и сердца и активностью проявления бласттрансформации лимфоцитов на ряд агентов, обладающих митогенной активностью. С этой целью использовались ФГА, АТГ, туберкулин, стрептокиназа-стрептодорназа и др. Полученные в первых исследованиях данные были обнадеживающими, однако последующие наблюдения не подтвердили наличия четкой корреляции между сопоставляемыми величинами. Больше значение имеют иммунологические показатели для контроля за течением посттрансплантационного периода.

Иммунологическую реактивность реципиента исследуют с целью прогнозирования или ранней диагностики реакции отторжения, определения длительности циркуляции АЛГ в крови, оценки напряженности естественного иммунитета.

Для ранней диагностики реакции отторжения используют ряд методов.

РБТЛ СК реципиента и донора (или лизатов донорских клеток). Постановка реакции не отличается от описанной выше за исключением времени ее учета. При реакции отторжения РБТЛ СК регистрируется через 72 ч, а не через 120—144 ч, как до операции. Увеличение активности лимфоцитов реципиента в этой реакции в 2—4 раза при кризах отторжения позволяет использовать ее как диагностический тест. Этот тест более информативен, чем РБТЛ, стимулированная ФГА.

Определение динамики количества Т-лимфоцитов с помощью метода Е-РОК. В последнее время этому тесту (см. главу 2) придают все большее значение в оценке развития иммунной реакции на трансплантат. Увеличение числа Е-розеток более 60 % прогнозирует наступление кризиса отторжения за 1—3 дня, а их уменьшение до ≤ 10 % свидетельствует об отсутствии активного иммунологического конфликта и эффективности иммунодепрессивной терапии.

Определение реактивности дегидрогеназ лимфоцитов может служить тестом ранней диагностики реакции отторжения. С этой целью обычно используют цитохимические методы определения СДГ (1.1.9.9) и α -ГФДГ (1.1.2.1.) в лимфоцитах крови. Метод основан на выявлении индикатором р-нитротетразолием фиолетовым очагов энзиматической активности в клетках при их инкубации с соответствующим субстратом. При этом в клетках образуются фиолетовые гранулы формазана вследствие восстановления индикатора. Подсчитывают их количество в 50 лимфоцитах.

Активность ферментов выражается средним числом гранул в одном лимфоците. Для оценки результатов сопоставляют соотношение активностей СДГ и α -ГФДГ. В норме активность СДГ превышает активность α -ГФДГ и их соотношение ≥ 1 . При адекватной иммунодепрессивной терапии соотношение СДГ/ α -ГФДГ также остается больше 1 даже при колебаниях числовых значений каждого из ферментов. Перед развитием криза отторжения увеличивается показатель α -ГФДГ при неизменном или уменьшенном показателе СДГ и соотношение активностей ферментов становится меньше 1.

Вторая задача иммунологических исследований в посттрансплантационный период — контроль за длительностью циркуляции антилимфоцитарных препаратов в организме больного. Целесообразность этих исследований, дозы и кратность введения АЛГ для каждого реципиента определяются индивидуальной вариабельностью срока катаболизма чужеродных белков в организме. Кроме того, сроки циркуляции АЛГ могут уменьшаться вследствие сенсибилизации реципиента к чужеродному белку АЛГ и образования антител против него. Поэтому при развитии сенсибилизации рекомендуется менять видовую принадлежность препарата; в этом случае антилимфоцитарное действие его будет сохранено. В настоящее время антилимфоцитарные препараты получают иммунизацией лимфоцитами человека лошадей, кроликов, ослов и коз.

Для установления длительности циркуляции антилимфоцитарных препаратов обследуемому вводят в кровь меченный радио-

активной меткой глобулин того вида животного, АЛГ которого используют для терапии больного (чаще всего лошади или кролика). Определяя период полураспада введенного глобулина, узнают длительность циркуляции АЛГ.

Определение состояния механизмов неспецифической резистентности организма имеет в трансплантологии большое значение, так как иммунодепрессивные вещества, подавляя развитие иммунологического конфликта между донором и реципиентом, угнетают факторы естественной неспецифической резистентности. Поэтому интеркурентные инфекции — одно из главных осложнений посттрансплантационного периода. Методы исследования показателей неспецифической резистентности описаны в главе 1.

Глава 9

ИММУНОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Иммунологические механизмы, сопутствующие возникновению, развитию и угасанию опухолей. Способность организма к противоопухолевой защите, первичная и приобретенная резистентность к опухолям, механизмы противоракового надзора и причины его нарушения, возможность лечения и профилактики новообразований с помощью иммунизации и иммуностимуляции — один из самых сложных вопросов в медицинской теории и практике. К настоящему времени разработаны методы изучения антигенных структур опухолей, определенные успехи достигнуты в выявлении механизмов иммунных реакций и изучении генетического контроля уровня иммунного ответа. Сделаны первые попытки вмешательства в течение иммунного процесса в клинике. Но несмотря на достижения в области клеточной иммунологии, особенно за последние 10—15 лет, проблема противоопухолевого иммунитета разработана недостаточно. Остается невыясненным происхождение антигенов, связанных с опухолями, различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток в опухолевом росте и др. Изучение этих вопросов, особенно у человека, связано со значительными методическими трудностями. Многие точки зрения по различным проблемам противоопухолевого иммунитета носят гипотетический характер и возможно изменяются в связи с новыми фактическими данными.

Антигены, связанные с опухолями, и методы их выявления.
На клеточной мембране ряда опухолей животных и человека определяются структуры, отличающиеся по антигенным свойствам от подобных структур здоровых тканей. Антигены, связанные с опухолью, могут быть различны у одного вида и породы животных, даже если они вызваны одним и тем же канцерогеном. Связанные с опухолью антигены могут быть разными и при различных опухолях, индуцированных одним химическим агентом у одной и той же особи. В то же время антигены, ассоциированные с опухолью, которую вызвал вирус, в большинстве случаев

одинаковы у одной и той же породы животных. Антигены клеточной поверхности опухоли отличаются от антигенов поверхности ядра и цитоплазмы тех же клеток, и все эти антигены могут отличаться от антигенов аналогичных здоровых тканей.

Ассоциированные с опухолью антигены могут вызвать клеточный и гуморальный иммунный ответ, хотя их специфическая активность часто очень низкая. В условиях клиники такие антигены выявляют иммунологическими тестами, большинство которых основано на взаимодействии опухолевых антигенов и противоопухолевых антител. Методы выявления антигенов опухоли те же, что и для определения антигенных структур.

Для исследования прямым методом флуоресценции необходима специфическая сыворотка против антигена опухоли, меченая флуоресцентным. Сыворотку добавляют к исследуемому клеточному субстрату. После инкубации подсчитывают окрашенные флуоресцентом клетки, на поверхности которых произошло взаимодействие меченого антитела с антигеном мембраны клетки.

Непрямой метод иммунофлуоресценции удобен для выявления низкой концентрации антигена и поэтому чаще применяется при исследовании антигенов опухоли, количество молекул которых на мембране клетки невелико. Немеченую сыворотку, содержащую антитела против антигена опухоли, добавляют к клеточному субстрату. После взаимодействия с антигенами поверхности клетки образовавшиеся комплексы антиген—антитело выявляют меченой флуоресцентом антиглобулиновой сывороткой в поле люминесцентного микроскопа.

Тест цитотоксичности основан на использовании цитотоксических и цитолитических свойств сыворотки против опухоли, определение проводят в присутствии комплемента. После инкубации в присутствии антисыворотки и комплемента исследуемые клетки окрашивают трипановым синим или другим прижизненным красителем и подсчитывают жизнеспособные клетки в световом микроскопе. Показателем цитотоксичности служит процент лизированных клеток по отношению к количеству жизнеспособных клеток в контроле.

Радиоиммунологические тесты применяют для точных подсчетов количества антигена или определения места его фиксации.

При использовании методов, основанных на взаимодействии антигена с противоопухолевым антителом, сложно получить высокоспецифическую сыворотку. Для этого проводят многократную иммунизацию животных и адсорбцию сыворотки на различных тканях. Этот трудоемкий процесс нередко обуславливает значительную потерю противоопухолевой активности сыворотки. Антиопухолевая сыворотка выявляет только те антигены, которые в процессе иммунизации приводят к выработке антител, но не обнаруживает антигены, способные вызвать лишь реакции клеточного иммунитета. Такие антигены выявляют РБТЛ, тестом клеточной цитотоксичности и др.

РБТЛ под влиянием антигена опухолевых клеток используют для определения иммунной реакции на конкретный антиген и уровня иммунизации в процессе клеточного роста. Тест прово-

дится между аутологическими клетками: лимфоциты инкубируют с опухолевыми клетками в культуре. При этом лимфоциты, сенситивизированные к опухолевому антигену, активизируются, превращаются в бласты, синтезируют ДНК. Уровень бласттрансформации, определяемый морфологически или по включению меченого тритием тимидина в ДНК делящихся клеток, служит показателем состояния клеточного иммунитета по отношению к антигенам, связанным с опухолью.

Тест клеточной цитотоксичности основан на определении способности лимфоцитов и макрофагов к взаимодействию с опухолевыми клетками. О токсическом эффекте иммунных клеток судят по уровню высвобождения изотопов из меченых клеток опухоли в жидкой субстрате или замедлению роста колоний опухолевых клеток после взаимодействия с аутологическими иммунокомпетентными клетками. Полученные результаты сравнивают с показателями контроля.

Выделение антигенов, ассоциированных с опухолями, и их изучение связаны с большими трудностями. Обнаружение на поверхности опухолевой клетки структуры, отличающей ее от аналогичной неопухолевой клетки, еще не дает основания считать клетку опухолевым антигеном. Если такая структура выявляется на индуцированных вирусом опухолях, то возникает необходимость дифференцировать ее от антигенов вирусной оболочки и ядерной структуры вируса. Антиген может считаться опухолевым, если он является продуктом генома клетки опухоли, а не генома вируса. Существует теоретическая возможность включения вирусного генома в ДНК новообразованной клетки, но экспериментально показать способность опухолевой клетки синтезировать новую, несвойственную данному организму белковую структуру, пока не удалось. Напротив, установлена общность некоторых антигенов, ассоциированных с опухолями (тератомы, гепатомы), эмбриональными антигенами аналогичных тканей.

Обнаружение новой мембранной структуры на опухолевой клетке обуславливает необходимость проведения многочисленных исследований для сравнения ее с рядом эмбриональных и дифференцировочных антигенов. Последние представляют собой поверхностные структуры мембраны клетки, возникающие по мере ее созревания на разных этапах морфологического развития и обладающие способностью исчезать при переходе клетки в более зрелую фазу развития.

Методика обнаружения и определения антигена опухоли мало отличается от определения антигенов гистосовместимости. Антигены опухоли можно рассматривать как особые или дополнительные трансплантационные антигены, находящиеся в составе антигенов гистосовместимости данного организма. Антигены опухоли, подобно другим трансплантационным антигенам, могут вызывать реакцию отторжения, если организм распознает их как чужеродные.

Антигены гистосовместимости присутствуют на всех ядродержащих клетках. У человека они хорошо изучены на лейкоцитах периферической крови (HLA — система антигенов). Наиболь-

шее количество исследований опухолевых антигенов мембраны проведено у человека при опухолевой трансформации лейкоцитов. Многие данные получены при изучении компонентов мембраны лимфобластов при остром лимфобластном лейкозе. С помощью антисывороток, направленных против лейкозных клеток, принадлежащих к различным субпопуляциям лимфоцитов, выявлен компонент, общий с антигеном фетальных клеток селезенки. При этом антисыворотка реагировала с лимфобластами любого иммуноморфологического типа, но не реагировала с клетками острого миелобластного лейкоза, хронического миелолейкоза, хронического лимфолейкоза, Т- и В-лимфоцитами здоровых людей, ФГА-стимулированными лимфоцитами, лимфоцитами пупочного канатика и лейкоцитами костного мозга в ремиссии.

Другой антиген на лимфобластах при остром лимфобластном лейкозе обозначен как общий. Показана его близость к дифференцировочному антигену стволовой клетки или общего предшественника лимфопоэза, так как подобный антиген присутствует на лимфобластах, клетках бластного криза миелолейкоза и лейкомизированной лимфомы различных вариантов.

Таким образом, антигены, ассоциированные с опухолями, могут быть близкими к антигенам здоровых тканей. Малая чужеродность и малая иммуногенность таких антигенов могут препятствовать развитию иммунного ответа. Опухолевые клетки не только имеют низкую концентрацию поверхностных антигенов, но могут даже полностью утрачивать их, что нередко свойственно клеткам метастазов. Обладая низким количеством поверхностных рецепторов, опухолевые клетки имеют сниженную способность вызывать иммунную реакцию и становятся менее чувствительными к цитотоксическим клеткам. Защищает антигены опухоли от иммунной атаки также сialомуциновое покрытие (гликокаликс), блокирующее антитела и вещества, секретлируемые самой клеткой. Иммунный ответ зависит от количества лимфоидной ткани, поэтому в местах, бедных лимфоцитами (мозг), опухоль не подвергается действию иммунных клеток.

Низкая иммуногенность антигенов, ассоциированных с опухолью, привела к поискам средств, усиливающих иммунный ответ или приводящих антиген в более иммуногенную форму. Для усиления иммунного ответа применяются адьюванты — вещества, повышающие уровень иммунного ответа с помощью неспецифической стимуляции. Для усиления иммуногенности опухолевых клеток их обрабатывают йодоацетатом, нейраминидазой и другими веществами. Механизм действия таких веществ, в частности нейраминидазы, связан с их влиянием на поверхностные соединения, которые защищают и маскируют антигенные клетки. С целью повышения иммуногенности опухолевые клетки можно обрабатывать папаином, конканавалином А, гипертоническими и гипотоническими растворами.

Функциональные особенности и взаимодействие иммунокомпетентных клеток в процессе развития опухоли. Возможность иммунного ответа организма на опухоль показана в многочисленных

экспериментальных работах. Доказаны случаи спонтанного излечения от опухоли без ее удаления или после неполного хирургического удаления. Способность иммунных лимфоцитов подавлять рост опухоли в культуре и организме подтверждает важность участия в процессе борьбы с опухолью иммунокомпетентных клеток. Подавление иммунной системы или возникновение отклонений в ее функционировании приводят к учащению развития опухолей (неонатальная тимэктомия, врожденная иммунодефицитность, лечение иммунодепрессантами и цитостатическими препаратами, лучевая терапия, иммунодепрессивное действие канцерогенов, вирусов и опухолей).

Противоопухолевый иммунитет — результат взаимодействия практически всех субпопуляций иммунокомпетентных клеток.

Распознавание опухолевых клеток и первичный ответ на них связаны с активацией Т-лимфоцитов. Функциональная полноценность этих клеток играет роль в противоопухолевой защите. В состав Т-субпопуляции лимфоцитов входят антиген-реактивные клетки и предшественники эффекторных клеток. Антиген-реактивные клетки участвуют в распознавании ассоциированного с опухолью антигена и определяют начало иммунной реакции. Механизм этого распознавания не выяснен. Предполагают, что важную роль в нем играют антигены гистосовместимости клеток опухоли и распознающих Т-лимфоцитов. Отличие химической и пространственной структуры комплекса гистосовместимости новообразованной клетки от собственных трансплантационных антигенов Т-лимфоцита влечет за собой фиксацию Т-клетки и превращение ее в иммунобласт, способный стимулировать другие субпопуляции Т-лимфоцитов, В-лимфоциты и макрофаги.

При дальнейшем развитии иммунного ответа стимулируются предшественники эффекторных Т-клеток, что приводит к образованию цитотоксических клеток — Т-киллеров. Воздействие Т-киллера на опухолевую клетку-мишень связано с ее чувствительностью к серологически определенным антигенам комплекса гистосовместимости, хотя не исключена возможность действия на другие структуры. После кратковременного контакта Т-киллера с чужеродной клеткой в последней могут возникнуть необратимые изменения, приводящие ее к гибели. При этом Т-киллер не синтезирует ДНК и выражено не изменяется, что позволяет одному Т-киллеру разрушить несколько клеток-мишеней. Непосредственная область действия Т-киллера на поверхности опухолевой клетки еще не установлена. Т-киллеры обладают ограниченной способностью осуществлять цитотоксический эффект. Когда размеры опухоли превышают 10^5 клеток, цитотоксический эффект Т-лимфоцитов недостаточен для ее уничтожения.

Вспомогательную роль в цитотоксической реакции играют антиген-реактивные Т-лимфоциты, продуцирующие гуморальные медиаторы и стимулирующие ГЗТ. Предполагают, что действие растворимых медиаторов, в частности цитотоксического фактора, направлено на антигены, вызывающие клеточную реакцию лимфоцитов в смешанной культуре, а не на серологически определяемые антигены гистосовместимости опухолевых клеток.

Кроме специфической цитотоксичности, в организме обнаружен еще один вид клеточной киллерной реакции, выявляемой главным образом по отношению к опухолевым клеткам, но, возможно, существующей и к другим чужеродным клеткам. Этот вид клеточного ответа не связан с предварительной сенсibilизацией и обозначается как естественная (натуральная, неспецифическая) цитотоксичность.

Естественные киллеры содержатся во фракции мононуклеаров, они отличны от макрофагов, не имеют маркеров Т- и В-лимфоцитов, поэтому обозначаются как О-фракция. Эта фракция составляет 5 % от числа всех мононуклеаров, но из нее только часть клеток обладает свойствами естественных киллеров. Действие естественных киллеров на опухолевые клетки не зависит от антител, комплемента и макрофагов. Наиболее вероятная область воздействия на клетку — антигены, участвующие в смешанной культуре лимфоцитов — Ia-антигены мыши или HLA-D-антигены у человека. Основное направление действия естественных киллеров — подавление онковирусов или клеток, измененных под действием вируса. Т-лимфоциты могут значительно увеличивать активность естественных киллеров, помогая им установить контакт с опухолевой клеткой.

Цитотоксическое действие В-лимфоцитов на клетки опухоли обнаружено лишь в последние годы. Ранее было известно только действие гуморальных факторов, секретируемых В-клетками, т. е. цитотоксических антител. Гуморальные цитотоксические антитела, направленные против антигенов опухолевых клеток, появляются в организме вслед за формированием Т-клеточной цитотоксичности вследствие стимуляции В-клеток хелперами. Цитотоксические антитела обнаружены при ряде опухолей человека и животных. Их выявляют с помощью феномена пассивного переноса иммунитета в эксперименте. Возможность разрушения опухолевых клеток антителами без участия иммунокомпетентных клеток в настоящее время подвергается сомнению.

В цитотоксическом эффекте, осуществляемом антителами, большое значение имеют К-клетки, относящиеся к одной из субпопуляций В-лимфоцитов. Фиксированные на В-лимфоцитах антитела, направленные против клеток опухоли, превращают В-лимфоцит в цитотоксическую эффекторную клетку, на поверхности которой обнаруживаются иммуноглобулиновые молекулы и рецепторы для Fc-фрагмента IgG.

Активность К-клетки проявляется в начале роста опухоли или в период ее регрессии и отсутствует при быстром росте новообразования. К-киллерная активность обнаруживается и при исключении влияния Т-лимфоцитов. К-клетки после контакта со специфически направленными к клеткам опухоли лимфоцитами или надосадочной жидкостью, полученной от культуры сенсibilизированных лимфоцитов, приобретают способность к специфическому воздействию на клетки опухоли («вооружаются»). «Вооружать» В-лимфоциты могут антитела, имеющиеся в сыворотке. На этом эффекте, очевидно, основано цитотоксическое действие сыворотки, содержащей противоопухолевые антитела, при переносе

пассивного иммунитета. В организме реципиента цитотоксические антитела присоединяются к В-лимфоцитам, превращая их в специфически направленные К-клетки.

Главную роль в разрушающих опухоль клетку реакциях, особенно вторичного типа, играют макрофаги. Большое количество гистиоцитов и макрофагов в опухоли — хороший прогностический признак. Изолированные от влияния лимфоцитов макрофаги оказывают более выраженное киллерное действие при наличии клеток опухоли, чем в присутствии лимфоцитов. Лимфоциты при отсутствии макрофагов значительно теряют активность и киллерные свойства. Способность макрофагов разрушать опухолевые клетки связана с фагоцитозом и отличающимся от него эффектом.

Макрофаги вооружаются также, как и К-клетки. Сенситализацию макрофагов осуществляют антиген-реактивные Т-клетки, секретирующие гуморальные медиаторы, и цитотоксические антитела, продуцируемые В-клетками. «Вооруженные» макрофаги способны убивать не только опухолевые клетки, имеющие антигены, против которых направлены антитела, прикрепленные к мембране макрофага, но и другие опухолевые клетки, не имеющие антигенного родства к цитотоксическим антителам на поверхности макрофагов. Такой вид цитотоксичности называется активацией макрофагов. В отличие от целенаправленности «вооруженных» макрофагов активация — процесс неспецифический и способствует усилению общих защитных реакций организма на опухоль. Неспецифическую цитотоксичность могут активировать гуморальные стимуляторы, вырабатываемые Т-клетками.

Таким образом, в организме обнаружено несколько систем клеток, способных вызывать регрессию опухоли. К ним относятся Т-киллеры, естественные киллеры, К-клетки, «вооруженные» и активированные макрофаги. Цитотоксическому эффекту способствуют распознавание, хелперный эффект, выработка гуморальных медиаторов и цитотоксических антител.

Несмотря на взаимодействие клеточных систем в борьбе с опухолью, новообразование нередко продолжает развиваться и становится недоступным для иммунной атаки. До недавнего времени причиной несостоятельности иммунитета в борьбе с опухолью считали иммунологическую толерантность — специфическую ареактивность к антигенам опухоли. В последние годы показано отсутствие толерантности к антигенам, ассоциированным с опухолями.

Главное место в процессе подавления реакции на опухоль отводится явлению иммуносупрессии. В организме человека и животных иммуносупрессия осуществляется тремя типами клеток: Т-лимфоцитами, макрофагами, субпопуляцией В-лимфоцитов.

Т-лимфоциты-супрессоры подавляют пролиферацию, ответ на антиген, в частности аутоантиген, определяют объем иммунной реакции, предотвращают развитие аллергии. Усиление функции Т-супрессоров имеет большое значение для развития новообразований. Для выделения Т-супрессоров определяют на их поверхности рецепторы для Fc-фрагмента тяжелой цепи IgG—Fcγ. Этот

фрагмент появляется при инкубации Т-супрессора в присутствии антигена. Т-супрессоры обладают большей, чем хелперы чувствительностью к облучению, гидрокортизону и некоторым цитостатическим средствам. Это имеет важное значение для изучения механизма действия цитостатических средств и γ -лучей в организме и показывает возможность стимуляции иммунных реакций, осуществляемых более резистентными к терапии хелперами, малыми дозами цитостатических препаратов. Другое важное свойство Т-супрессоров — направление их действия. Они действуют не на антиген HLA-системы и поэтому не ограничены барьером гистосовместимости.

Т-супрессоры могут подавлять дифференцировку лимфоцитов на разных стадиях их развития и влиять на дифференцировку колониобразующих клеток-предшественников всех рядов гемопоэза. Супрессорные Т-клетки без выраженной пролиферации выделяют растворимые медиаторы. Для индукции супрессорного фактора необходимо воздействие на Т-клетку комплекса IgG с антигеном или митогена. Супрессорный эффект проявляется прежде всего на ранней стадии иммунного ответа по отношению к Т-хелперам, но Т-супрессоры могут непосредственно действовать и на В-лимфоциты. Наиболее вероятная область действия Т-супрессоров на В-лимфоциты HLA-D-область (Ia-подобный антиген В-клетки). Контакт Т-супрессора с клетками, подвергающимися его влиянию, очевидно, не обязателен. Косвенно подтверждает это большая концентрация Т-супрессоров в селезенке, в то время как влияние их сказывается во всех тканях. Предшественники Т-супрессоров, образующиеся в вилочковой железе, мигрируют в селезенку, в которой их содержание среди лимфоцитов достигает 45 %. В лимфатических узлах клетки со свойствами супрессоров составляют не более 1 %, в периферической крови и костном мозге — около 9 %.

Кроме радиочувствительных Т-супрессоров описаны радиорезистентные Т-клетки со свойствами супрессоров, имеющие высокую специфичность к антигену, ассоциированному с опухолью, и возникающие на поздних этапах иммунизации. Их роль в противоопухолевом иммунитете изучается.

Вторая система супрессоров представлена клетками моноцитарного происхождения, резистентными к стероидам и облучению. Иногда их называют прилипающими клетками-супрессорам в связи со способностью прикрепляться к стеклянной поверхности. В их составе выделяют подгруппу супрессоров, стимуляция которых зависит от простагландинов. Эти клетки чувствительны к каррагинану и индометацину.

Макрофаги-супрессоры, как и Т-супрессоры, способны подавлять лимфопролиферативный и цитотоксический эффект других клеток иммунокомпетентной системы. Способность к подавлению лимфопролиферативного ответа возрастает с увеличением объема опухоли. В культуре в присутствии макрофагов-супрессоров резко ограничивается ответ лимфоцитов на неспецифические митогены — конканавалин А и липополисахарид. Удаление таких макрофагов из культуры с помощью каррагинана усиливает ил

нормализует ответ лимфоцитов на митогены. Кроме неспецифической супрессии у макрофагов выявлена способность специфически подавлять ответ лимфоцитов только к клеткам, имеющим ассоциированные с опухолью антигены, при сохранении способности к ответу на другие антигены. Основная масса макрофагов-супрессоров располагается в селезенке, причем эта субпопуляция макрофагов имеет свойства, которыми не обладают клетки моноцитарного происхождения в других органах.

Третья система супрессоров представлена одной из субпопуляций В-лимфоцитов. Супрессия, осуществляемая этими клетками, строго специфична. В-супрессоры имеют на поверхностной мембране IgG и образуют розетки с эритроцитами барана, покрытыми молекулами IgG. В-супрессоры оказывают действие только по отношению к клеткам, однородным по антигенам гистовместимости.

Кроме иммунокомпетентных клеток, обладающих супрессорной функцией, росту опухоли могут способствовать антитела, направленные против антигенов, ассоциированных с опухолями. Блокируя антигены, но не вызывая при этом цитолитического эффекта, антитела защищают опухолевую клетку от воздействия цитотоксических лимфоцитов и макрофагов. Блокирующие антитела вступают в прямые конкурирующие взаимоотношения с К-клетками. В сыворотке больных содержание блокирующих антител наибольшее в период активного роста опухоли. О возможности влияния на иммунный ответ при опухолях субстанций, находящихся в сыворотке, свидетельствуют опыты по снятию такой активности с помощью другой сыворотки. Наиболее выражены деблокирующие свойства у сыворотки здоровых доноров.

В отличие от клеток-супрессоров блокирующие антитела взаимодействуют с опухолевой клеткой, маскируя ее антигены и не допуская цитолитической реакции. Клетки-супрессоры взаимодействуют не с опухолевыми, а с иммунокомпетентными клетками. После инъекции клеток-супрессоров подавляется функция хелперов, киллеров, активированных макрофагов и других клеток, что способствует усиленному росту опухоли.

Антиопухолевые антитела могут оказывать и не прямое подавляющее действие. Образуются иммунные комплексы, они могут блокировать рецепторы к Fc-фрагменту тяжелой цепи Ig на нескольких типах иммунокомпетентных клеток, имеющих Fc-рецептор, подавляя их активность.

Сложные взаимоотношения, возникающие между различными субпопуляциями иммунокомпетентных клеток, обуславливают направление противоопухолевого иммунитета, различное на каждом этапе развития опухоли. Определение направления действия иммунокомпетентной системы в индивидуальном случае — важная задача, от решения которой зависят вопросы применения медикаментозных и иммунологических воздействий с лечебной или профилактической целью.

В настоящее время появилась возможность приступить к практическим разработкам, цель которых — определение индивидуализированных схем цитостатической терапии и иммунотерапии

с учетом иммунокомпетентной системы. Иммунодефицитные состояния при новообразованиях в течение ряда лет рассматривались как результат подавления всей клеточной популяции иммунокомпетентной системы. Распространенно такого взгляда на проблему способствовал факт развития лимфопении при прогрессировании опухолевого процесса. Однако изучение взаимоотношения различных субпопуляций клеток иммунокомпетентной системы, особенно на первых этапах развития опухоли, показало несостоятельность сугубо количественного подхода. Наиболее демонстративны среди исследованных у человека опухолей новообразования системы крови — лейкозы.

При изучении хронического лимфолейкоза было установлено, что эта опухоль происходит из В-лимфоцитов. Поэтому угнетение синтеза антител рассматривалось как следствие дефектности опухолевых В-клеток, а часто наблюдаемые симптомы нарушения реакции клеточного иммунитета относили за счет количественного дефицита Т-клеток вследствие подавления их выработки опухолевым клоном. В последние годы обнаружены патологические изменения Т-лимфоцитов при хроническом лимфолейкозе. Абсолютное количество Т-клеток у нелеченных больных не уменьшено, а увеличено по сравнению со здоровыми индивидуумами за счет преобладания одной субпопуляции — Т-супрессоров, несущих Fc-рецептор для IgG. Количество Т-лимфоцитов, несущих рецептор Fc для IgM, значительно уменьшено по сравнению с показателями доноров. Дисбаланс Т-лимфоцитов в сторону преобладания супрессоров может служить причиной значительных клинических сдвигов и определять низкий уровень выработки антител В-лимфоцитами. В присутствии Т-клеток большого лейкоэмического В-лимфоциты не продуцируют антитела и не дифференцируются в плазмоциты. Добавление аллогенных Т-лимфоцитов здоровых людей вызвало в одном случае пятидесятикратное, в другом — тысячекратное увеличение генерации плазмоцитов и секрецию IgM. Культивирование Т-лимфоцитов больных хроническим лимфолейкозом с В-клетками здоровых людей не вызывает дифференцировку В-лимфоцитов в плазмоциты. Выделенные из крови больных людей Т-хелперы также не обнаруживают стимулирующих свойств по отношению к В-лимфоцитам здоровых людей.

Другой вид функциональной неполноценности Т-клеток больных хроническим лимфолейкозом заключается в отсутствии способности к бласттрансформации на все или некоторые митогены.

Доказано, что при лимфоме кожи (синдроме Сезари) пролиферирующие Т-клетки обладают хелперной функцией. Это подтверждено с помощью прямого воздействия в культуре лейкоэмических Т-лимфоцитов больных с синдромом Сезари на В-лимфоциты больных с изолированным дефицитом IgA. Неопластические Т-хелперы при синдроме Сезари проявляют повышенную по сравнению с Т-клетками здоровых активность к стимуляции В-лимфоцитов, что связывают с низкой активностью супрессорных клеток при этом заболевании.

Значительное увеличение супрессорной активности обнаруже-

но при опухолях с метастазами и лимфогранулематозе. Эта закономерность прослеживается по увеличению количества супрессоров в периферической крови и лимфатических органах, снижению реакций ГЗТ, отсутствию или снижению реакций на антигены и митогены.

Иммунотерапия и иммунопрофилактика опухолей. К методам, позволяющим увеличить противоопухолевую защиту, относится пассивная и активная иммунотерапия. Для пассивной иммунотерапии применяют сыворотки, направленные против антигена опухоли. Этот вид иммунотерапии не получил широкого распространения в связи с трудностями получения высокоспецифических сывороток, оказывающих цитотоксическое, но не блокирующее, действие на клетки опухоли. Активная иммунотерапия используется для усиления иммунных реакций собственных лимфоцитов организма. С этой целью проводят иммунизацию стерилизованными клетками или экстрагированными антигенами опухоли. Такой вид иммунизации называется активной специфической иммунотерапией. Неспецифическая активная иммунотерапия направлена на усиление общих иммунных реакций с помощью адьювантов, потенцирующих ответ иммунокомпетентных клеток.

Возможность восстановления соотношения иммунокомпетентных клеток в наиболее благоприятном для борьбы с опухолью варианте появилась с открытием нового класса веществ — иммуномодуляторов. Их применяют для иммунотерапии и иммунорегуляции больных раком.

Иммунотерапия — новая область в лечении опухолей. Методы ее, показания к назначению, критерии оценки эффективности еще не получили достаточного теоретического обоснования, хотя в ряде клиник иммунотерапию применяют более 15 лет. Широкому распространению иммунотерапии мешает также то, что при введении ее существует опасность развития феномена усиления роста опухоли. Избежать такой опасности можно только при рациональном использовании иммуностимуляторов и наличии методов прогнозирования их действия.

Стимуляторы иммунокомпетентных клеток. К стимуляторам лимфоцитов и макрофагов относятся различные агенты, способствующие повышению иммунного ответа при антигенной стимуляции. Адьювантными свойствами обладают химические агенты (алюминий, бериллий, каррагинан, латекс), вещества, выделенные из растений (лектины, сапонины), микроорганизмы (бактерии, паразиты, грибы, вирусы), неспецифические митогены (фитогемагглютинин, митоген лаконоса), витамины (ретинол, токоферол), нуклеиновые кислоты, синтетические полинуклеотиды, интерферон, гормоны (тимозин, эстрогены) и др.

Наиболее изученный адьювант, применяемый в онкологии, — вакцина БЦЖ. Исследования, проводившиеся с использованием микобактерий туберкулеза, начаты еще в 20-х годах. Было показано, что при введении в организм животного микобактерий усиливается клеточный ответ, синтез антител. Такой ответ является тимус-зависимым и включает действие всех субпопуляций иммунокомпетентных клеток.

На моделях адьювантного действия на организм микобактерий туберкулеза и различных экстрактивных веществ, полученных из них, изучались основные направления влияния адьювантов.

Каждый адьювант имеет свое преимущественное направление и клетки-мишени, на которые он действует. Молекулы адьюванта локализуются на клетках-мишенях, а они отвечают на присутствие адьюванта пролиферацией, дифференцировкой, изменением мембранных функций и секретной медиаторов. Основное направление действия большинства адьювантов — увеличение количества киллеров и, следовательно, цитотоксического эффекта.

Адьюванты обладают следующими свойствами, от которых зависит состояние иммунокомпетентной системы: модификация антигена на поверхности клетки и его удержание в концентрированном виде; стимуляция лимфопролиферативной и макрофагальной реакции в лимфатических органах; стимуляция клеточного деления, повышение активности клеток — усиление фагоцитоза, выработки антител, цитотоксичности клеточного типа; увеличение Т-зависимой области лимфатических узлов. Эти свойства позволяют адьювантам выполнять свои основные функции. Функция дендрита присуща многим стимуляторам, в том числе корпускулярным химическим соединениям. Они увеличивают способность макрофагов к образованию включений или стимулируют антиген-реактивные клетки, усиливая активность включения антигенов. Функция стимуляции элементов стромы и способность к увеличению площади, заселяемой лимфоцитами, свойственна главным образом микробным адьювантам.

Способность к стимуляции специфического и неспецифического ответа, направленная стимуляция отдельных субпопуляций иммунокомпетентной системы — функция различных адьювантов. БЦЖ и полный адьювант Фрейнда могут стимулировать продукцию моноцитов и полиморфноядерных в костном мозге, а также Т-клеточную популяцию в лимфатических узлах и селезенке. Липополисахарид является прямым В-клеточным митогеном, увеличивает фагоцитарную активность, колоннестимулирующую активность макрофагов в костном мозге и селезенке, количество предшественников Т- и В-клеток.

Важную роль в противоопухолевой защите играет механизм распознавания. Влияние адьюванта на процесс распознавания и взаимодействие клеток недостаточно изучено. Хотя стимуляция адьювантами затрагивает все субпопуляции клеток, эта способность проявляется не всегда одинаково. Иногда естественные киллерные клетки, или К-клетки, более активны после стимуляции адьювантами, чем Т-киллеры. Мононуклеарные фагоциты на фоне лечения адьювантами стимулируются всегда, но эффект от иммунотерапии нередко бывает противоположным ожидаемому. Это связано с повышением супрессорной активности макрофагов и подавлением пролиферативной активности лимфоцитов и их ответа на митогены. Кроме того, может наблюдаться диссоциация между способностью макрофагов оказывать цитотоксическое

действие на опухолевые клетки и супрессорным влиянием макрофагов на лимфоциты у одного индивида.

Особое значение в оценке адьювантной терапии имеет определение ее влияния на цитотоксический эффект естественных киллеров, так как обнаружена корреляция между резистентностью к опухолям и уровнем их активности. Адьювантный эффект зависит от метода введения препарата. В эксперименте интратантально-неальный способ введения псевдодифтерийных палочек обуславливал резкое повышение активности естественных киллеров на 5—7-й день после инъекции, а внутривенная инъекция этих микробов — снижение активности.

Действие адьюванта неодинаково у различных видов животных и человека. Так, адьювантная иммунотерапия с помощью ложнодифтерийных палочек вызывает полную или частичную регрессию саркомы, карциномы молочной железы, плазмоцитомы у мыши, а у крыс при тех же опухолях не оказывает противоопухолевого эффекта. БЦЖ обладает малой противоопухолевой активностью при гепатоме у гвинейской свинки или саркоме у мышей и крыс, но эффективна при меланоме у людей.

Для многих адьювантов, особенно бактериальных, имеет значение предварительная сенсibilизация. Например, для лечения БЦЖ главное условие — положительная проба на туберкулин. При отрицательной пробе никогда не бывает эффекта от иммунотерапии. Для адьювантов бактериального происхождения (возбудители коклюша, ложнодифтерийные микробы) важно, чтобы место их введения было как можно ближе к опухоли. Отмечены хорошие результаты при введении микобактерий в опухоль. При этом наблюдалась выраженная макрофагальная реакция и регрессия метастазов. Значение места введения адьюванта подтверждается тем, что наибольшее количество положительных результатов от иммунотерапии получено при опухолях кожи и подкожной основы без метастазов во внутренние органы и в тот период, когда опухоли не достигли большого размера. Лучший способ введения наиболее распространенного адьюванта БЦЖ — внутрикожный.

Оценка эффективности адьювантной иммунотерапии и выработка показаний к ней в клинике представляют трудную задачу, так как почти нет исследований по изолированному их применению для лечения больных. Адьюванты использовались с целью удлинения ремиссии после хирургического, цитостатического или лучевого лечения. Сравнительный анализ результатов лечения больных одинаковыми опухолями, получивших один и тот же вид лечения, в ряде случаев подтвердил эффективность иммунотерапии. Лабораторные критерии для определения ее эффективности стали применять только в последние годы. Положительное прогностическое значение при проведении иммунотерапии имеет прежде всего достаточная сохранность иммунного состояния больных, т. е. потенциальная возможность ответа на адьювант. Важный фактор также — правильный выбор срока перерыва после химиотерапии или лучевой терапии, оказывающих иммунодепрессивный эффект. Ранняя вакцинация в период действия цитоста-

тических препаратов не дает положительных результатов. Для получения эффекта от иммунотерапии необходимо также, чтобы объем опухоли был сокращен до минимума. При лейкозе следует добиться ремиссии или сокращения содержания бластных элементов в костном мозге до 30 % и менее. Иногда имеет значение цитологическая характеристика опухоли; например, при остром лимфобластном лейкозе наиболее благоприятные результаты достигались в том случае, когда в периферической крови выявлялись микролимфобласты.

Положительный эффект от иммунотерапии адьювантами, заключающийся в продлении ремиссии, описан при остром лимфобластном лейкозе, у части больных острым миелобластным лейкозом, бластным кризом хронического миелолейкоза, лейкомизированной лимфосаркоме, лимфогранулематозе III или IV стадии, меланоме с метастазами. При других локализациях рака достаточного количества наблюдений и достоверных сравнительных данных пока не имеется, но есть сообщения о единичных положительных результатах.

К осложнениям адьювантной терапии прежде всего относятся возможность стимуляции роста опухоли и ее диссеминация. Это наблюдали у больных, лечившихся БЦЖ и ложнодифтерийными микробами. Тяжелым осложнением является эффект иммуносупрессии и повышение выработки блокирующих антител. Другие осложнения связаны главным образом с применением адьювантов микробного происхождения: недомогание, лихорадка, озноб, генерализованные кожные высыпания, лимфоаденопатия, спленомегалия, гранулемы в органах.

Применение адьювантов в сочетании с убитыми (облученными) опухолевыми клетками — особый метод иммунотерапии. Он используется в клинике, и эффективность его выше, чем изолированного введения БЦЖ. Такое же направление действия имеет иммунотерапия опухолевыми клетками в сочетании с синтетическими полинуклеотидами. Они не только являются адьювантами, но и индуцируют выработку интерферона, усиливая противоопухолевый эффект. Сочетание адьюванта и убитых опухолевых клеток имеет значение для иммунотерапии и иммунопрофилактики, способствуя развитию специфического противоопухолевого иммунитета. Осложнения от применения адьювантов в сочетании с опухолевыми клетками те же, что при использовании адьювантов в изолированном виде, но в этом случае необходимо осторожно подбирать дозы опухолевых клеток, чтобы избежать стимуляции опухолевого роста. Следует учитывать также способность к усилению роста метастазов. Это возможно тогда, когда антигены опухоли отличаются от антигенов метастатических клеток.

Особый интерес для иммунотерапии и иммунопрофилактики опухолей представляют также иммуностимуляторы, которые вызывают восстановление утраченных или подавленных функций иммунокомпетентных клеток. К ним относятся тимусные экстракты и тимозин, показавшие хорошие результаты при лечении больных с врожденными иммунодефицитными состояниями и

немногочисленных больных лимфогранулематозом. Тимозин увеличивает количество розеткообразующих Т-клеток и может повышать способность к антигенному распознаванию. Он не оказывает токсического действия так же, как и фактор переноса, который способствует восстановлению противоопухолевого иммунитета.

В настоящее время выделен новый класс иммуностимуляторов, нормализующих иммунологические реакции. Подобно тимозину эти вещества названы иммуномодуляторами или тимомиметиками. К ним относятся левамизол, изопринозин, линестерол, ВМ12531.

Левамизол несколько лет широко применяется при заболеваниях, связанных с нарушениями различных субпопуляций клеток иммунокомпетентной системы, в том числе для стабилизации ремиссии после лечения рака. Левамизол повышает функциональную активность периферических Т-лимфоцитов, фагоцитов, стимулирует предшественники Т-лимфоцитов, вызывая их дифференцировку и созревание *in vivo* и *in vitro*. Зрелые Т-лимфоциты под влиянием левамизола пролиферируют и оказывают хелперное действие на В-лимфоциты, стимулируя антителообразование. Особенно выраженный эффект левамизола наблюдается после действия иммунодепрессантов. Левамизол увеличивает также хемотаксис макрофагов, восстанавливает дефектную бактерицидную функцию нейтрофилов. Однако нередко эффект от применения его не наблюдался при иммунодефицитных заболеваниях и опухолях. Стимулирующее действие левамизола зависит от дозы, взаимоотношения иммунокомпетентных клеток, добавления других веществ и антигенности клеток-мишеней.

Низкие дозы левамизола лучше стимулируют ответ на опухолевые антигены, чем высокие, которые часто подавляют ответ на опухоль. Одним из критических факторов является степень генетической несовместимости. При слабых антигенных различиях левамизол может оказать супрессорное действие. Реакция на сильные антигены при этом может увеличиться. Добавление стимуляторов и митогенов одновременно с левамизолом может полностью изменить направление его действия и вызвать полное подавление пролиферации лимфоцитов. Угнетение действия левамизола наблюдается при добавлении в культуру 2-меркаптоэтанола, цистеаминна, L-цистеина.

Таким образом, для эффективного осуществления иммунотерапии опухолей необходимо иметь данные о состоянии иммунологического статуса больного, который определяет принципиальную возможность иммунотерапии. Иммунотерапию следует назначать после химиотерапии и других видов противоопухолевого лечения через определенный срок, необходимый для восстановления способности к иммунному ответу. Иммунизация перед химиотерапией нецелесообразна, так как она может усилить супрессорный эффект. Для проведения иммуностимуляции объем опухоли должен быть сокращен до минимального предела всеми видами противоопухолевой терапии. Иммунизация при больших опухолях бесперспективна. Эффективность иммуностимуляции

зависит от типа адьюванта, вида и антигенности опухолевых клеток и иммунологической ситуации в организме. Недоучет любого из этих обстоятельств может привести к усилению опухолевого роста.

Углубленное изучение влияния иммуностимуляторов на противоопухолевую защиту имеет большое значение для разработки новых и опеределения механизмов действия широко применяющихся методов противоопухолевого лечения. Восстановление иммунореактивности после хирургического удаления опухоли или химиотерапии у больных с выраженной депрессией иммунитета является прогностически благоприятным признаком. Появление признаков иммунодефицитности может быть сигналом рецидива опухоли. Большое значение имеют дозы цитостатических средств. Ряд цитостатических препаратов в малых дозах оказывает не подавляющее, а стимулирующее действие на иммунитет, что, вероятно, связано с большей чувствительностью супрессоров к этим антигенам.

Методы исследования иммунологического статуса организма и возможности прогнозирования действия противоопухолевых препаратов. При определении состояния иммунитета у больных новообразованиями следует учитывать клинические, гистологические, иммунологические показатели и др. Из клинических показателей имеет значение частота бактериальных и вирусных заболеваний (что может указывать на снижение способности к антигенному распознаванию и хелперному эффекту), а также выраженность лимфопении. При гистологических и цитологических исследованиях следует обращать внимание на лимфондную инфильтрацию, выраженность макрофагальной реакции в опухоли или лимфатических узлах. Лимфондное истощение в лимфатических узлах является неблагоприятным прогностическим признаком, а макрофагальная инфильтрация свидетельствует о положительном терапевтическом эффекте.

Выраженную иммунодефицитность у больного можно определить с помощью кожной реакции на различные антигены. Среди них имеются антигены для внутрикожных тестов и контактные, наносимые в виде аппликаций. Антигены подразделяются также на первичные и вторичные. С помощью первых антигенов исследуют способность к сенсибилизации и воспалительной реакции. К ним относятся динитрохлоробензол (DNCB), динитрофлуоробензол (DNFB), гемоцианин, хлорид пикрила и др.

Контактный тест с 2,4-динитрофлуоробензолом заключается в нанесении на кожу плеча 0,05 мл 0,1 % раствора вещества. Разрешающая доза (0,05 мл 10 % раствора) наносится через 10—13 дней. Положительной проба считается при появлении индукции до 5 мм и более в диаметре. Одна эритема не является положительной реакцией. К контактной сенсибилизации чувствительны свыше 90 % здоровых людей. Отрицательный кожный тест может быть результатом аномального воспалительного ответа и проявлением дефекта ГЗТ.

Реакция по отношению к антигенам, выявляющим вторичный ответ, чаще всего обнаруживается с помощью туберкулина или

его очищенного белка PPD (purified protein derivative). Используются также стрептокиназа-стрептодорназа, кандинин, кокцидин, трихофтон и др. Положительная реакция определяется у 50—90 % взрослых и 30—50 % детей. Для получения этой реакции в предплечье вводят 2ТЕ PPD. Индурация наблюдается через 48 ч. Это классический тест на ГЗТ. Реакция на PPD снижается при лимфогранулематозе, опухолях с метастазами и при иммунодефицитных состояниях.

Удобным тестом для определения ГЗТ является внутрикожный тест с ФГА. Этот митоген дает наиболее высокий процент положительных реакций у здоровых людей (около 90 %), не требует предварительной сенсибилизации и может в дальнейшем повторяться. Тест с ФГА выявляет изменения ГЗТ при дисфункции вилочковой железы и новообразованиях. Отмечена корреляция между реакцией на ФГА *in vivo* и *in vitro*.

Методы определения состояния иммунореактивности больного в основном направлены на установление функциональной сохранности отдельных субпопуляций иммунокомпетентных клеток и их соотношения с другими субпопуляциями. К этим методам относятся: подсчет циркулирующих лимфоцитов и моноцитов, анализ пунктатов лимфатических узлов, цитохимические исследования мононуклеаров; иммуноморфологические тесты определения Т-, В-лимфоцитов и О-клеток (иммуофлуоресценция мембранных Ig, спонтанное розеткообразование, выявление с помощью розеткообразования рецепторов для агрегированных комплексов, для СЗ-фактора комплемента, для Gc-фрагмента Ig). Все эти тесты выполняются по обычным лабораторным методикам. Перспективны тесты розеткообразования с эритроцитами, сенсибилизированными IgM или IgG, для изучения содержания супрессоров и хелперов в составе Т-субпопуляции.

Функциональные свойства лимфоцитов изучают РБТЛ в присутствии митогенов, а также клеток опухоли. Этот тест особенно показателен при опухолях, связанных с иммунокомпетентной системой (лимфопролиферативных процессах). Функциональную способность моноцитов-макрофагов и лимфоцитов исследуют тестом ингибиции миграции макрофагов, методом определения расплывания макрофагов на стекле и др.

Применение методов исследования клеточного иммунитета при новообразованиях обусловило внесение изменений в эти методы в зависимости от конкретных задач. Так, метод спонтанного розеткообразования можно использовать не только для количественной оценки Т-субпопуляций лимфоцитов, но и как прогностический тест для определения влияния различных активаторов. При использовании метода розеткообразования в модификации Р. В. Петрова и соавторов (1974) и метода культивирования клеток в среде с добавлением левамизола в различных концентрациях показана возможность оценки стимуляции Т-клеток под действием этого препарата. Увеличение количества Т-РОК под влиянием левамизола *in vitro* коррелировало с положительными результатами лечения больных этим препаратом.

Тест цитотоксичности применяется для определения стимуля-

ции неспецифической киллерной активности лимфоцитов. Для этого используют клетки Chang, меченные радиоактивным хромом, к которым добавляют лимфоциты до и после лечения большого иммуностимуляторами. После стимуляции лимфоцитов ФГА определяют прямую цитотоксичность и антителозависимую цитотоксичность. В прямом тесте изучают активность естественных киллеров. После стимуляции БЦЖ максимум их активности наблюдается на 10—14-й день. Антителозависимая цитотоксичность определяет активность К-киллеров. Киллерная зависимость после стимуляции лимфоцитов ФГА характеризует Т-клеточную цитотоксичность. Таким образом, используя одну тест-систему, можно ориентироваться в процессе лечения иммуностимуляторами, учитывая воздействие сразу на три киллерные субстанции клеток.

Для определения влияния противоопухолевых препаратов на макрофаги применяют тесты, позволяющие изучать функциональные свойства макрофагов до и после действия стимуляторов или цитостатического препарата, а также степень воздействия на них опухолевых антигенов. Последнее исследуется определением способности макрофагов к адгезии на стекле под влиянием опухолевого антигена. Уменьшение способности к адгезии свидетельствует о загруженности поверхностных рецепторов антигенами опухоли. Уменьшение адгезии определяется по уменьшению размеров макрофага (распластанный макрофаг в 2—8 раз больше по площади) или количественным способом (подсчет клеток до и после инкубации в капилляре). Контролем служит такое же исследование, проведенное в отсутствие опухолевого антигена.

Метод определения способности макрофагов к миграции используют в двух аспектах. В одном случае способность клеток к миграции служит показателем их функциональной активности. Усиление способности к миграции под влиянием стимулятора, добавленного в культуру, является показателем его активирующего действия.

Тест миграции лимфоцитов применяют также для оценки действия стимуляторов и определения влияния факторов сыворотки на миграцию макрофагов. Лимфокины, содержащиеся в сыворотке, тормозят выход лейкоцитов из капилляров. Следовательно, этот метод является показателем влияния гуморальных факторов на клеточный иммунитет.

Влияние сывороточных факторов на клеточный иммунитет определяют также по их действию на феномен распластывания макрофагов на стекле. Этот метод можно использовать и для оценки стимулирующих агентов. Наиболее точный в количественном отношении метод — определение цитотоксичности макрофагов. Принцип его заключается в выявлении киллерных свойств макрофагов по отношению к клеткам опухоли, содержащим радиоактивную метку, до и после лечения иммуностимулятором.

Способность макрофагов к фагоцитозу можно использовать в тест-системе для изучения супрессорных гуморальных факторов.

Метод исследования влияния сывороточных факторов на активность макрофагов в гетерогенной системе основан на определении действия сыворотки больного на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов мыши. Снижение активности фагоцитоза по сравнению с контролем указывает на наличие в сыворотке супрессирующих факторов. Повышение показателей свидетельствует о присутствии стимулирующих факторов или снятии супрессии, если исследование проводится после лечения.

Среди методов определения состояния гуморального иммунитета наиболее широко применяется иммунофорез (выявление состава Ig). Кроме того, исследуется содержание лизоцима и других гуморальных субстанций сыворотки крови и секретов.

Несмотря на то что унифицированной методики исследования иммунологического статуса у больного новообразованием не существует, анализ работ, проведенных с целью исследования реакции иммунокомпетентной системы, позволяет дать следующие рекомендации:

1. Приступая к иммуноморфологическим исследованиям, необходимо тщательно проанализировать данные клиники, гистологических и цитологических исследований, а также учесть анамнез больного (повторные опухоли, первичный или вторичный дефицит иммунитета). Это дает возможность правильно определить направление и спектр дальнейших исследований.

2. Кожные тесты с антигенами и митогенами выявляют только выраженные в значительной степени сдвиги в иммунокомпетентной системе и мало пригодны для обнаружения незначительных функциональных отклонений.

3. При первичном обследовании больного следует применять количественные иммуноморфологические методы, позволяющие определить соотношение всех субпопуляций клеток. При опухолевых лимфопролиферативных заболеваниях для определения каждой субпопуляции лимфоцитов необходимо использовать не менее 2 методик, так как поверхностные структуры на неопластических лимфоцитах могут быть изменены или утрачены.

4. При проведении иммуностимулирующей терапии подбор контрольных методов должен отвечать таким требованиям: быстрая реакция *in vivo* и *in vitro* на препарат, возможность количественного учета динамических исследований. Например, при изучении влияния левамизола наиболее информативны методы спонтанного образования розеток и миграции лейкоцитов. Определение таких показателей, как лизоцим, возможно, целесообразно только при вакцинации. Показатели его содержания заметно меняются лишь через 4—6 мес после начала лечения.

5. Тесты с опухолевыми антигенами или применяемые для обнаружения антигена, ассоциированного с опухолью, следует трактовать с большой осторожностью и результаты подтверждать соответствующими контролями и другими методами.

Иммунотерапия — один из перспективных методов лечения рака. Имеющиеся положительные результаты свидетельствуют о возможности воздействия на опухоль активированной иммунокомпетентной системы, но в настоящее время сделаны только

первые шаги в теоретическом изучении всех аспектов противоопухолевого иммунитета, механизмов действия различных иммуностимуляторов и разработке методов контроля.

ИММУНОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

Характеристика антиинфекционного иммунитета. Иммунитет к инфекционным антигенам формируется с помощью тех же механизмов, которые свойственны ответу на неинфекционные антигены. При попадании эффективной дозы вирулентного возбудителя в неиммунный организм развивается инфекционный процесс, характеризующийся цикличностью. Последняя обусловлена особенностями размножения и жизнедеятельности возбудителя в зараженном организме и иммунологическими сдвигами в нем. Инкубационный период продолжается от проникновения возбудителя в организм до появления первых признаков заболевания. В этот период возбудитель внедряется в восприимчивые клетки и преодолевает защитные барьеры, затем происходит накопление возбудителя, экзотоксинов (при дифтерии, столбняке, дизентерии Григорьева—Шига), эндотоксинов (при сальмонеллезе, брюшном тифе, дизентерии Флекснера и Зонне). Иммунные реакции в инкубационный период выражены недостаточно, часто они подавлены факторами агрессивности возбудителя и не всегда носят черты строгой специфичности. При инфекциях с коротким инкубационным периодом обнаружить демонстративные иммунологические сдвиги в этот период удается редко (при гриппе, дизентерии, сальмонеллезе), при инфекциях с длительной инкубацией они выявляются с большей частотой (при туберкулезе, вирусном гепатите).

Продромальный период (период предвестников) наблюдается не при всех инфекциях, характеризуется развитием преимущественно общих стереотипных проявлений болезни (лихорадки, недомогания, головной боли, катаральных или диспепсических явлений), краткостью течения (от нескольких часов до 2—3 дней), отсутствием выраженных иммунологических сдвигов, которые указывают на формирование специфической невосприимчивости и могут быть использованы как диагностические тесты.

Период разгара заболевания характеризуется максимальным развитием типичных для данной инфекции симптомов (сыпи, поноса, кашля, лихорадки), угнетением показателей неспецифической резистентности и иммунитета в результате токсического действия микроорганизмов, их токсинов, продуктов распада клеток и других веществ. В этот период происходит постепенное развертывание специфического иммунного ответа, который приводит к гибели попавших возбудителей, нейтрализации их токсинов, разрушению и выведению из организма накопившихся

альтерированных клеток и продуктов метаболизма. Таким образом, период разгара заболевания неоднороден по состоянию иммунитета, и поэтому его следует рассматривать в динамике. При типично протекающих инфекциях к концу периода разгара заболевания формируется выраженная невосприимчивость, сопровождающаяся восстановлением нарушенного гомеостаза, нормализацией анатомической структуры и физиологических функций поврежденных органов.

В период разгара заболевания формируется ГЗТ к антигенам возбудителя, происходит активный синтез специфических антител. В начале периода разгара заболевания выявляются антитела, относящиеся к IgM, в последующем они сменяются IgG и IgA. В защите от инфекции играют роль не только циркулирующие в крови, но и секреторные антитела (IgA), продуцируемые слизистыми оболочками дыхательных путей и пищевого канала. Они создают местный иммунитет входных ворот инфекции. При некоторых инфекциях (вирусном гепатите, туберкулезе, бруцеллезе и др.) постинфекционный иммунитет вырабатывается медленно, что обуславливает затяжное (нередко рецидивирующее) течение заболевания. При некоторых инфекциях (трахоме, микозах, сифилисе) могут выявляться иммунные реакции, но не вырабатывается защитный иммунитет. Эти заболевания характеризуются длительным хроническим течением с периодическими обострениями без склонности к самопроизвольному излечению.

Диагностические титры антител и другие иммунные сдвиги наиболее часто обнаруживаются с конца 1-й недели периода разгара заболевания. Некоторые аллергические пробы (кожные реакции) могут быть положительными в первые дни заболевания, но их интенсивность нарастает к середине периода разгара инфекции.

Период реконвалесценции характеризуется угасанием клинических признаков заболевания, нормализацией нарушенного гомеостаза, восстановлением угнетенных показателей неспецифической резистентности, постепенным снижением аллергии. У лиц с недостаточностью иммунитета,отягощенным анамнезом, при сопутствующих заболеваниях, а также при массовом инфицировании организма высоковирулентными возбудителями наблюдаются тяжелые формы заболевания с острым или затяжным течением, рецидивами. В этих случаях период реконвалесценции даже остро протекающих инфекций длится несколько недель, а иногда и месяцев.

Иммунитет после перенесенного инфекционного заболевания может быть стерильным (после кори, гриппа, коклюша) и нестерильным (после малярии, туберкулеза). В первом случае иммунные механизмы обеспечивают освобождение организма от возбудителя и препятствуют его развитию в этом организме при реинфекции. Во втором случае состояние специфической невосприимчивости поддерживается присутствием в организме возбудителя, стимулирующего лимфоидную систему биологического хозяина. В последние годы получены данные о возможности длительной персистенции в организме переболевших возбудителей

кори, гриппа, брюшного тифа, сальмонеллезов и других инфекций. Высказывается мнение, что длительный, иногда пожизненный, иммунитет при ряде вирусных инфекций определяется не особенностями его формирования в период заболевания, а постоянной стимуляцией иммунокомпетентных клеток антигенами персистирующих возбудителей.

При инфекциях, вызываемых возбудителями, продуцирующими экзотоксины (столбняке, ботулизме, газовой гангрене, дифтерии), постинфекционный иммунитет определяется в основном выработкой специфических анитоксинов. Однако даже высокие титры этих анител часто не препятствуют вегетации возбудителя в организме реконвалесцента и здорового носителя (при дифтерии).

Постинфекционный иммунитет может быть кратковременным (при столбняке, гриппе, дизентерии, возвратном тифе, скарлатине), продолжительным (при сибирской язве, лептоспирозах, риккетсиозах) и даже пожизненным (при кори, полиомиелите, коклюше, паротите). Напряженность и продолжительность иммунитета зависят от характера возбудителя, дозы заразного начала, состояния генотипа, возраста, перенесенных ранее заболеваний, рационального лечения и др.

Особенности иммунитета при бактериальных инфекциях. При попадании в организм возбудителей бактериальной природы первое защитное свойство — действие фагоцитов и неспецифических гуморальных факторов (комплемента, лизоцима, бетализинов, пропердина). Эти факторы, не способные препятствовать вирусной инфекции, определяют резистентность неиммунного организма ко многим патогенным бактериям. Вторая особенность антибактериального иммунитета — более важная роль в нем анител по сравнению с вирусными инфекциями. В процессе заболевания синтезируются анитела, относящиеся к IgM, IgG, IgA, IgE. Анитела могут оказывать прямое бактерицидное действие, нейтрализовать бактериальные токсины, экранировать рецепторы восприимчивых клеток, опсонировать патогенных возбудителей, усиливать фагоцитирование и переваривание их нейтрофильными гранулоцитами и макрофагами. Фагоцитоз, осуществляемый в присутствии анител, является более активным, направленным и завершённым.

При бактериальных инфекциях, особенно с длительным инкубационным периодом и затяжным течением, формируется ГЗТ, обусловленная сенсибилизированными лимфоцитами. Классический пример ее — аллергия при туберкулезе, бруцеллезе и других инфекциях.

В ряде случаев иммунная реакция организма не в состоянии элиминировать возбудителя из организма, что ведет к развитию носительства или хронической формы инфекции. Это явление чаще наблюдается при заражении маловирулентными бактериями, антигенной мимикрии или недостаточности иммунитета у больного.

Особенности иммунитета при вирусных инфекциях. В отличие от бактерий вирусы характеризуются значительно меньшими

размерами вириона, неклеточной организацией, наличием в геноме только одного типа нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК), неспособностью к репродукции вне клетки хозяина. Многие вирусы имеют белковую оболочку, защищающую их от повреждения во внешней среде и обеспечивающую инфицирование ими комплементарных клеток. Специализация поверхностных структур вируса (рецепторов) увеличивает во много раз его инфекционность (способность адсорбироваться на клетках и проникать в них) и ограничивает экологические связи вируса определенным кругом хозяев и типом ткани. Известную роль в этом играет геном вируса, способный взаимодействовать (интегрировать) с геномами клеток определенного типа.

Первыми барьерами, препятствующими попаданию вируса в восприимчивую клетку и размножению его в клетке, являются факторы неспецифической противовирусной резистентности. Среди них большое значение имеет температура внутренней среды зараженного организма. При многих вирусных инфекциях повышение температуры тела губительно для вирусов, что обусловлено прямой инактивацией вируса, интенсификацией ферментных реакций клеток, синтеза в клетке различных гуморальных субстанций, ингибирующих репродукцию вируса. К факторам неспецифической противовирусной защиты относятся также термолabile ингибиторы, интерферон, клеточные протеазы, кофактор нативной сыворотки и др. Определенную роль в освобождении организма от вирусов играет фагоцитоз (захват, изоляция и переваривание зараженных вирусами клеток) и выделительные акты.

В процессе вирусной инфекции вырабатываются антитела, относящиеся преимущественно к IgM, IgG, IgA. В иммунитете к респираторным и кишечным вирусам большое значение имеет секреторный IgA, препятствующий развитию возбудителя у входных ворот. Однако вирусы, расположенные внутри клеток, не доступны нейтрализующему действию антител. Поэтому при многих вирусных инфекциях основной механизм элиминации инфицирующих агентов — действие цитотоксических Т-лимфоцитов, способных разрушать зараженные клеточные мишени без участия специфических антител и комплемента. Эта способность цитотоксических Т-лимфоцитов основана на механизме двойного распознавания (антигенов вируса и сингенных антигенов HLA клетки-хозяина). Указанный механизм обуславливает защитный эффект и развитие иммунопатологических реакций, свойственных любой вирусной инфекции.

Характерная особенность вирусов — их способность включать в состав наружной оболочки антигенные структуры клетки-хозяина. Эта особенность определяет в последующем характер взаимодействия вируса с новым хозяином.

Многие вирусы не разрушают инфицированные клетки. При этом наблюдается генетическая и биохимическая интеграция вирусных и клеточных компонентов, в результате которой вирус становится не отличимым от клеточных структур хозяина. Эту форму взаимоотношений вируса и хозяина можно отнести к

мутуалистическому симбиозу, полезному обоим симбионтам. Она характеризуется взаимной адаптацией вируса и хозяина друг к другу. В связи с этим вирусные болезни рассматриваются как заболевания адаптации.

Известна группа заболеваний, названных медленными вирусными инфекциями. Их могут вызывать обычные (вирусы кори, бешенства) и необычные, медленные (вирусы куру, Крейтцфельда—Якоба) вирусы. Особенность этих инфекций — длительный инкубационный период, медленное прогрессирующее течение, сопровождающееся поражением центральной нервной системы и ведущее к летальному исходу. Иммуניתет (антитела) либо не защищает хозяина (подострый склерозирующий панэнцефалит), либо совсем не образуется (куру). Природа агентов, вызывающих эти заболевания, и их патогенез окончательно не изучены.

Особенности иммунитета при протозойных инфекциях. Иммунитет при протозойных инфекциях (трипаносомозах, лейшманиозах, малярии и др.) характеризуется стадийной специфичностью. Она заключается в том, что каждая стадия развития паразита в антигенном и иммуногенном отношении обособлена. Поэтому иммунитет к одной стадии развития паразита в организме хозяина влияет незначительно на другие стадии. Эта особенность является приспособительной реакцией паразита, направленной на сохранение его популяции в условиях развития иммунного ответа хозяина к отдельным стадиям.

Иммунный ответ к протозойным инфекциям отмечается образованием преимущественно антител, относящихся к IgM и IgG. Синтез IgA и IgE не характерен для этих инфекций.

В процессе эволюции простейшие выработали механизмы иммунного уклонения, которые кроме внутриклеточной локализации и стадийного развития паразитов включают генетически детерминированную изменчивость их поверхностных антигенов в пределах одной стадии развития, наличие антигенов, общих с антигенами хозяина, супрессию паразитом или его антигенами иммунного ответа хозяина. При паразитарных инфекциях на одни и тот же антиген или группу близкородственных антигенов паразита образуются два типа антител с диаметрально противоположным действием (паразитотические и индуцирующие изменчивость паразита). В результате этого приобретенный иммунитет при протозойных инфекциях часто нестерилен и выступает в роли экологического фактора, регулирующего взаимоотношения паразита и хозяина и поддерживающего длительное их существование.

Особенности иммунитета при микозах. Патогенным грибам свойственно большое разнообразие антигенов, способных изменяться в зависимости от условий их развития, формы и стадии микоза. При поверхностных микозах (стригущем лишае, отрубевидном лишае, трихоспории) иммунный ответ обычно отсутствует. При подкожных (хромомикозе, споротрихозе) и глубоких системных микозах (гистоплазмозе, паракокцидиомикозе, бластомикозе и др.) выявляются клеточный и гуморальный типы иммунного ответа.

К грибковым заболеваниям более предрасположены лица с врожденной (синдромы Вискотта—Олдрича, Ди Джорджа, Незелофа) и приобретенной (у больных лимфогранулематозом, лиц с дефицитом питания, получавших иммунодепрессивную терапию и др.) недостаточностью Т-системы иммунитета. При заболевании развивается воспалительный процесс, в механизме которого наиболее важную роль играют нейтрофильные гранулоциты. Воспалительная реакция ограничивает патологический очаг, препятствуя проникновению грибов и их продуктов в ткани. В развившихся очагах наблюдаются хронические воспалительные реакции с участием лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов и меньшего количества нейтрофильных гранулоцитов.

Через 10—14 дней после заражения патогенными грибами у больных развивается ГЗТ, которая может быть обнаружена кожными пробами, реакцией подавления миграции макрофагов, РБТЛ в присутствии грибковых антигенов. Кожные пробы остаются положительными длительное время после выздоровления.

Клеточный иммунитет имеет основное значение в невосприимчивости к микозам. При большинстве грибковых инфекций обнаружен синтез антител, относящихся к IgM, IgG, IgA, реже IgE. Однако антитела чаще отражают наличие и активность инфекции, а не протективного иммунитета. Нет также доказательств прямого участия комплемента в освобождении организма от паразитирующих грибов.

В ряде случаев иммунный ответ больного микозом не препятствует, а содействует развитию патологического процесса (избыточная повышенная чувствительность, аутоиммунные поражения). Несовершенство механизмов иммунной защиты обуславливает хроническое, рецидивирующее течение многих микозов без склонности к самопроизвольному излечению.

Методы иммунодиагностики инфекционных заболеваний. Многие инфекционные заболевания в современный период претерпели изменения, заключающиеся в повышении удельного веса легких, стертых, бессимптомных форм (дизентерия, скарлатина, коклюш, дифтерия, холера), увеличении аллергического компонента в патогенезе заболеваний, большей частоте смешанных инфекций. Это затрудняет клиническую диагностику заболеваний и повышает значение специфических лабораторных методов исследования. Различают бактериологические, вирусологические, паразитологические, серологические, аллергические, биохимические методы исследования и др.

Имунодиагностика инфекционных заболеваний базируется на выявлении антигенов возбудителя или специфических иммунных (аллергических) сдвигов в организме больного человека.

Методы, основанные на обнаружении антигена в сыворотке крови, секретах, выделениях или пораженных тканях, используются для ранней экспрессной диагностики инфекционных заболеваний.

РИФ основана на соединении антигенов бактерий, риккетсий и вирусов со специфическими антителами, мечеными флуоресцирующими красителями (например, изотиоцианатом флуорес-

ценна). Преимущества РИФ — простота, высокая чувствительность, возможность исследования в начале заболевания, скорость получения результата. РИФ применяется как метод ранней экспрессной диагностики гриппа и других острых респираторных заболеваний, микоплазменной инфекции, дизентерии, брюшного тифа, сальмонеллез, бруцеллеза, малярии, чумы, геморрагического нефрозо-нефрита, туляремии, сифилиса, токсоплазмоза, бешенства.

При некоторых инфекциях (дизентерии Зонне) положительная РИФ является окончательным результатом исследования, но в большинстве случаев этот тест указывает на необходимость применения других, более сложных (бактериологических, вирусологических) методов диагностики.

РНГА используется для раннего обнаружения антигенов в организме больного и объектах внешней среды при дизентерии, брюшном тифе, сальмонеллезах, колиэнтеритах, холере, чуме, сибирской язве, ботулизме.

РГА и РТГА применяются для ранней диагностики вирусных инфекций — гриппа, парагриппа, эндемического паротита, полиомиелита, аденовирусов, вирусных энцефалитов и других.

РНА используется для обнаружения бактериальных экзотоксинов (клостридий, коринебактерий, стафилококков и др.) и вирусов. Она применяется для диагностики оспы, кори, паротита, краснухи, вирусных энцефалитов, денге, омской геморрагической лихорадки. Недостаток РНА — сложность, позднее получение результатов (от нескольких суток до 2—3 нед).

РП (в жидкой фазе, агаровом геле — простая одномерная диффузия, встречная одномерная и двумерная диффузия, радиальная иммунодиффузия, иммуноэлектрофорез и др.) является чувствительным, высокоспецифичным и относительно простым методом диагностики менингококковой инфекции, трипаносомоза, полиомиелита, сибирской язвы, малярии, вирусного гепатита В (встречный иммуноэлектрофорез). Ее можно также применять для индикации возбудителей брюшного тифа, дизентерии, клостридиозов, бруцеллеза, стрептококкозов и токсинов бактериальной столбняка, дифтерии, газовой гангрены (реакции флоккуляции).

РП в жидкой фазе протекает очень быстро (1—3 мин), встречный иммуноэлектрофорез осуществляется в течение 1—3 ч, другие модификации РП в геле становятся положительными лишь через 2—10 дней, что не позволяет их использовать для ранней диагностики инфекционных заболеваний.

Радиоиммунный метод — один из самых чувствительных методов иммунодиагностики. Его применяют для выявления антигена гепатита В у больных вирусным гепатитом. Для этого к исследуемой сыворотке добавляют референс-сыворотку, содержащую антитела к вирусу гепатита В. Смесь инкубируют 1—2 дня при температуре 40°C, затем добавляют к ней референс-антиген, меченный изотопом ^{125}I , и продолжают инкубацию еще 24 ч. К образовавшемуся растворимому комплексу антиген—антитело добавляют преципитирующие антииммуноглобулины против

белков референс-сыворотки, что приводит к образованию преципитата. Результат реакции учитывают по наличию и числу импульсов в преципитате, зарегистрированных счетчиком. При наличии в исследуемой сыворотке антигена, связывающегося со специфическими антителами, последние не вступают в связь с меченым антигеном и поэтому он не обнаруживается в преципитате. Радиоиммунный метод позволяет выявить антиген вируса гепатита В в ранний период заболевания у 60—80 % больных. Однако этот метод технически сложен, его можно применять в специальных лабораториях.

Методы, основанные на обнаружении антител. Обнаружение антител — метод более поздней (разгар заболевания) или ретроспективной (период реконвалесценции или отдаленный период после перенесенного заболевания) диагностики. Нередко применение серологических методов и их диагностическая оценка затруднены влиянием различных факторов на результаты исследования. Так, у больных могут содержаться в крови антитела, приобретенные в результате перенесенного ранее заболевания или вакцинации. Эти антитела «маскируют» иммунный ответ, а иногда существенно влияют на его активность и напряженность. Известно, что малое количество антител стимулирует синтез гомологичных Ig в инфицированном или вакцинированном организме, а большое количество — угнетают этот синтез. В связи с этим диагностическое значение имеет не столько факт обнаружения антител, сколько определенная величина их титра, характерная для той или иной инфекции. Еще более показательны четырехкратное увеличение титра антител в динамике заболевания. Однако в этом случае необходимы повторные исследования с интервалом 7—14 дней, что задерживает постановку диагноза, а при острых инфекциях с непродолжительным течением (гриппе, кори, дизентерии) исключает возможность его подтверждения в разгаре заболевания. Необходимо также учитывать, что серологические реакции отличаются неабсолютной специфичностью ввиду наличия общих антигенов или отдельных детерминант специфичности у возбудителей, относящихся к одному и даже разным видам. В одних случаях это используется для внедрения более доступного метода исследования (реакция Вейля—Фелькса при сыпном тифе с антигеном протей ОХ-19 и др.), в других — может вводить в заблуждение исследователя (при постановке РСК или РТГА с гриппозными антигенами сероконверсия иногда более выражена к вирусу, с которым организм сталкивался ранее, чем к вирусу, вызвавшему заболевание в данный момент).

Диагностическую значимость серологических исследований можно повысить, применяя дифференцированное определение антител, относящихся к разным классам Ig (например, IgM и IgG). IgM образуются в более ранние периоды заболевания и поэтому могут служить показателем недавнего инфицирования. В последующем они сменяются антителами, принадлежащими к IgG. IgM свойственны термолабильность (они разрушаются при температуре 62 °С), способность расщепляться под влиянием

меркаптоэтанола; цистеина и этантиола. Это позволяет дифференцировать их от IgG.

Специфичность серологических тестов зависит также от качества применяемых диагностикумов, правильности получения, обработки и хранения исследуемых сывороток, техники выполнения реакции. Для постановки РСК непригодны гемолизированные сыворотки. При постановке РНГА с сенсibilизированными эритроцитами барана необходимо освободить исследуемые сыворотки от агглютининов к этим эритроцитам. Непригодны для исследования сыворотки, имеющие признаки бактериального роста, с посторонними примесями, многократно замораживаемые и оттаиваемые, хранившиеся длительно при комнатной температуре.

Антитела в сыворотке крови больного выявляют с помощью тех же серологических реакций, которые применяются для обнаружения антигена. Различия заключаются в том, что для определения антител используют стандартный антиген-диагностикум, которым могут служить живые или инактивированные возбудители, растворимые антигены или эритроцитарные антигенные препараты.

Наибольшее применение для иммунодиагностики, основанной на обнаружении антител, получила РСК (при стрептококковых и менингококковой инфекциях, коклюше, микоплазменной пневмонии, гриппе, паротите, кори, краснухе, натуральной и ветряной оспе, цитомегалии, сыпном тифе, риккетсиозах, трипаносомозе, вирусных энцефалитах, чуме, гонорее, сифилисе, сапе, токсоплазмозе, бруцеллезе, листериозах). Это объясняется высокой чувствительностью и специфичностью метода, возможностью использования его для текущей и отдаленной ретроспективной диагностики. Недостаток РСК — ее громоздкость, необходимость постоянного наличия эритроцитов, комплемента, гемолитической сыворотки, антигена-диагностикума, продолжительность постановки, относительно позднее появление антител в диагностических титрах (10—14-й день заболевания).

В последние годы все шире применяется РНГА с использованием эритроцитов, сенсibilизированных растворимыми антигенами возбудителей коклюша, туберкулеза, микоплазменной инфекции, кори, цитомегалии, сыпного тифа, малярии, риккетсиозов, чумы, туляремии, токсоплазмоза, эшерихиозов, дизентерии, брюшного тифа, амебиаза, бруцеллеза, листериоза. При наличии качественных эритроцитарных диагностикумов РНГА по специфичности и чувствительности не уступает РСК, но имеет преимущества перед ней в простоте постановки и скорости получения результата (3 ч). РНГА применяется в клинической практике для текущей и ближайшей ретроспективной диагностики инфекционных заболеваний.

РТГА со стандартными вирусными диагностикумами используется для обнаружения антител к вирусам гриппа, оспы, паротита, кори, клещевого и японского энцефалитов, желтой лихорадки, паппатачи, полиомиелита. Диагностические титры антител в сыворотке крови больных, выявляемые с помощью РТГА,

нарастают медленно (к 10—20-му дню заболевания), обычно не достигают высокого уровня (1:20—1:320). РТГА менее чувствительна и специфична, чем РСК и РНГА. Ее используют в качестве вспомогательного средства текущей и ближайшей ретроспективной диагностики.

РНА — очень чувствительный и специфичный метод обнаружения антител при стафилококковых инфекциях, паротите, кори, оспе, ветряной оспе, вирусных энцефалитах, денге, омской геморрагической лихорадке, паховом лимфогранулематозе, столбняке, ящуре, бешенстве. Однако он требует постоянного наличия опытных лабораторных животных, куриных эмбрионов или культур ткани, а также проведения длительных наблюдений (от нескольких дней до нескольких недель), что снижает возможности использования метода в клинике инфекционных заболеваний.

РП в описанных выше вариантах применяется для выявления антител к возбудителям полиомиелита, менингококковой инфекции, трипаносомоза и некоторых других инфекций. В клинической практике для обнаружения антител у больных РП имеет ограниченное значение в связи с трудностью получения концентрированных растворимых антигенов для ее постановки.

Кожные аллергические пробы используются для диагностики стрептококковой инфекции, туберкулеза, Ку-лихорадки, туляремии, токсоплазмоза, актиномикоза, лепры, сапа, сибирской язвы, пахового лимфогранулематоза, трахомы, листериоза, бруцеллеза. При сибирской язве, туляремии, Ку-лихорадке кожные пробы со специфическими аллергенами становятся положительными на 3—5-й день заболевания, и поэтому они служат методом ранней диагностики. При вяло текущих хронических инфекциях (паховом лимфогранулематозе, лепре, сифилисе, токсоплазмозе и др.) специфическая кожная аллергия выявляется закономерно через 3—4 нед после начала заболевания и служит вспомогательным методом диагностики, применяющимся в разгаре заболевания, а также методом проверки эффективности лечения в период реконвалесценции.

Для постановки аллергических кожных проб (чаще внутрикожных, иногда накожных) используются растворимые антигены возбудителей или извлеченные из микробных клеток аллергенные субстанции (антраксин, малепин, тулярин, лепромин). Кожные пробы отличаются специфичностью, технической простотой постановки, доступностью применения в стационаре и амбулаторных условиях, возможностью получения ответа через 48—72 ч. При некоторых инфекциях (туляремии, бруцеллезе, токсоплазмозе) положительные кожные пробы сохраняются много лет и служат методом ретроспективного диагноза, выявления восприимчивых лиц, нуждающихся в вакцинации (при туляремии, туберкулезе). Введение аллергенов в сенсибилизированный организм иногда сопровождается тяжелыми побочными явлениями, осложняющими инфекционный процесс. Так, выраженные туберкулиновые пробы могут сопровождаться активацией очагов в легких, кожные пробы с токсоплазмином иногда вызывают обострение токсоплазмоза глаз, введение бруцеллина — усиление

ные боли в суставах, по ходу нервов, обострение воспалительных очагов, увеличение печени и селезенки. В очень редких случаях после постановки внутрикожных проб развиваются тяжелые анафилактические реакции. В последние годы рекомендуется ограничить постановку этих проб больными инфекционными заболеваниями и заменить их объективными и безвредными для организма методами определения сенсibilизированных клеток в пробирке.

Методы выявления сенсibilизированных клеток in vitro включают определение изменения активности, динамики альтерационных изменений ядра и ППН, лизиса лейкоцитов (иммунолейколиз), исчезновения зернистости (дегрануляция базофилов), лейкоггии (агломерации) лейкоцитов, РБТЛ, РТММ, РТМЛ, исследование образования специфических розеток с эритроцитами барана (Е-РОК) и изучение других феноменов, возникающих при контакте сенсibilизированных клеток с аллергеном. Перечисленные тесты отличаются большой информативностью и специфичностью. В последние годы их широко внедряют в клиническую практику. Ограничивает использование указанных методов громоздкость постановки и учета многих из них, необходимость наличия специально приготовленных стандартных аллергенов, сложных питательных сред (РБТЛ) и других компонентов.

Имеются сведения об успешном применении ППН и реакции иммунолейколиза для постановки диагноза и клинического прогноза при дизентерии, туберкулезе, вирусном гепатите, стрептококковых инфекциях, токсоплазмозе, бруцеллезе. Преимущества этих методов — простота постановки, непродолжительное время исследования, абсолютная безвредность для организма, возможность проведения анализа со многими аллергенами в небольшом объеме крови. При наличии соответствующих аллергенов ППН и реакция иммунолейколиза доступны каждой клинической лаборатории.

Иммунотерапия инфекционных заболеваний. Иммуноотерапия является составной частью этиотропного (использование вакцин, гамма-глобулинов, иммунных сывороток) и патогенетического (введение крови и кровезаменителей, плазмы, неспецифических стимуляторов различного происхождения) лечения. Ряд иммунопрепаратов обладают одновременно антимикробным и иммуностимулирующим действием (специфические иммуноглобулины, экстракты растений).

В настоящее время в связи с изменением характера течения инфекционных заболеваний, широким применением в клинике препаратов, снижающих активность выработки иммунитета (антибиотиков, кортикостероидов), возрастающей сенсibilизацией людей к различным микробным и химическим аллергенам увеличивается необходимость использования иммуностимулирующей и десенсibilизирующей терапии, ускоряющей освобождение организма от возбудителя и способствующей восстановлению гомеостаза. Однако в справочниках по инфекционным заболеваниям и руководствах по применению лекарственных препаратов

иммунотерапевтические средства до сих пор не выделены в самостоятельную группу.

По происхождению (способу получения) иммунотерапевтические средства разделяют на 4 группы: а) получаемые из крови и различных органов человека и животных (плазма, гамма-глобулин, сыворотки, полиглобулин, экстракт плаценты, антилимфоцитарная сыворотка, интерферон); б) получаемые из растений (настойки элеутерококка, китайского лимонника, иманни, новоманни, витамины); в) стимуляторы микробного происхождения (пирогенал, продигозан, бификол, бактериофаги, зимозан); г) синтетические препараты (декарис, пентоксил, метилурацил).

По характеру терапевтического эффекта различают иммунопрепараты специфического (направленного) действия (вакцины, иммунные сыворотки, иммуноглобулины) и неспецифические стимуляторы резистентности организма (кровь, плазма, декарис, бификол, продигозан, пиримидины). Показаниями к назначению иммуностимуляторов являются: вялое затяжное течение инфекционного процесса, резкое продолжительное угнетение показателей неспецифической резистентности, опасность развития вторичной инфекции, применение с лечебной целью препаратов, обладающих иммунодепрессивными свойствами (антибиотиков, кортикостероидов).

Иммунотерапию назначают в комплексе с другими лекарственными средствами (антибиотиками, сульфаниламидными препаратами, кортикостероидами и др.). Ее эффективность зависит от правильной оценки исходного состояния иммунореактивности больного, характера и выраженности патологических изменений, выбора необходимого препарата и схемы его назначения. Врач должен знать механизм действия применяемых средств иммунотерапии, влияния их на возбудителя и различные системы организма больного, возможность отрицательного действия (развития сильной реакции, осложнения, обострения инфекционного процесса, возникновения аллергии немедленного и замедленного типов).

Так, вакцинотерапия, назначаемая при иммунологической толерантности к данному антигену, может не дать положительного клинического эффекта и даже усугубить состояние иммунодепрессии. Применение вакцин для лечения нецелесообразно также больным с выраженными явлениями специфической аллергии и иммунитета, так как в этом случае увеличивается опасность развития анафилактического шока и других патологических реакций.

Известны случаи тяжелых осложнений после введения с лечебной целью иммуноглобулинов. Эти осложнения были связаны с гибелью возбудителей и освобождением большого количества эндотоксинов, поражающих ткани и органы больного.

Гамма-глобулины и иммунные сыворотки (особенно животного происхождения), содержащие чужеродные антигены и различные биологически активные вещества (ферменты, гормоны), могут иногда вызывать анафилактические реакции, сывороточную болезнь и др. В ответ на первичное введение гамма-глобу-

лига организм больного синтезирует антиниммуноглобулины, которые взаимодействуют с антигенными детерминантами гамма-глобулина, обуславливая снижение терапевтического эффекта этого препарата и появление аутоаллергических реакций при его повторном введении.

Переливание крови и плазмы — хорошее средство стимуляции реактивности больного инфекционным заболеванием. Однако этот способ лечения ограничен строгими показаниями и должен проводиться под контролем его влияния на течение заболевания, показатели иммунитета и аллергии. Назначение гемотрансфузий больным с врожденной или приобретенной иммунологической недостаточностью может сопровождаться реакцией типа «гемотрансплантат против хозяина», которая осложняет течение основного заболевания, а иногда приводит к летальным исходам.

Различные средства иммунотерапии имеют неодинаковый механизм действия на организм больного и возбудителя, в связи с чем необходим дифференцированный подход к их назначению. Препараты этиотропного (иммунные сыворотки, гамма-глобулины, бактериофаги, интерферон) и дезинтоксикационного (кровь, плазма, кровезаменители) действия следует назначать как можно раньше от начала заболевания, ряд неспецифических иммуностимуляторов применяют в разгар заболевания и период реконвалесценции (пентоксил, метилурацил, витамины) или для лечения осложненных инфекционных заболеваний (феррокаль, фитин, оротат калия, декарис). Вакцины с лечебной целью вводят больным с затяжными и хроническими формами заболевания. Применение пирогенала, экстракта элеутерококка и некоторых других средств противопоказано при лихорадочных состояниях. Бицикол, колибактерин, бифидумбактерин, лактобактерин не назначают одновременно с антибиотиками и другими этиотропными средствами.

Иммунопрепараты специфического действия, получаемые из крови человека. Гамма-глобулин для профилактики кори оказывает нейтрализующее действие на возбудителей инфекционных заболеваний и их токсины, повышает общую резистентность организма. С лечебной целью применяется при опоясывающем лишае, ветряной оспе, эпидемическом паротите, полиомиелите, цитомегаловирусной инфекции, частых респираторных и кишечных инфекциях, длительных рецидивирующих гнойных процессах, особенно при осложненных формах, гипо- и агаммаглобулинемии. Препарат вводят в дозе 1—3 мл на 1 кг массы больного, но не более 30 мл на инъекцию. При необходимости назначают повторно.

Иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения — иммунологически активная белковая фракция сыворотки крови человека, содержащая преимущественно IgG со сниженными антикомплемментарными свойствами. Он показан при тяжелых острых бактериально-токсических и вирусных инфекциях, хирургических осложнениях, гипо- и агаммаглобулинемии. Препарат вводят внутривенно, капельно в условиях стацно-

нара. Доза — 25—50 мл, при необходимости назначают повторное введение через 2—3 дня в комплексе с антибиотиками и химиотерапевтическими средствами. В единичных случаях введение гамма-глобулина вызывает аллергические реакции, которые являются основанием для прекращения дальнейшего применения препарата и назначения десенсибилизирующей терапии.

Противогриппозный гамма-глобулин получают из крови доноров многократно иммунизированных гриппозной вакциной. Он содержит высокие титры антител к вирусам гриппа А и В, применяется при тяжелых, особенно токсических формах гриппа и для профилактики послегриппозных осложнений. Препарат вводят внутримышечно в дозах: детям в возрасте до 2 лет — 1 мл, от 2 до 7 лет — 2 мл, старше 7 лет и взрослым — 3 мл. Лучший терапевтический эффект наблюдается при введении противогриппозного гамма-глобулина в первые 2 дня заболевания. При развитии токсикоза и осложнений препарат показан и в более поздние сроки. Противопоказаний к его применению нет.

Антистафилококковый гамма-глобулин получают из сыворотки крови людей, многократно иммунизированных сорбированным стафилококковым анатоксином, выпускают в ампулах, содержащих одну лечебную дозу (не менее 100 МЕ антиальфа-стафилолизина в объеме 5 мл). Препарат применяют для специфического лечения заболеваний стафилококковой этиологии: септицемии, абсцессов, пневмонии, фурункулеза, гидраденитов, маститов, остеомиелитов, послеоперационных осложнений, других гнойных заболеваний. Его вводят ежедневно, через день или 3 дня в зависимости от характера инфекции и тяжести ее течения. Курс лечения — 3—10 инъекций (количество определяется индивидуально). Наиболее эффективен антистафилококковый гамма-глобулин в первые дни заболевания. Противопоказание к его назначению — выраженная аллергия.

Антистафилококковая плазма — жидкая часть крови доноров, иммунизированных адсорбированным стафилококковым анатоксином, содержит не менее 6 МЕ антитоксина в 1 мл; выпускается жидкая в замороженном состоянии в стерильных пластиковых мешках объемом 10—250 мл, сухая — в герметичных стеклянных флаконах емкостью 250 мл, содержащих 125 мл плазмы для внутривенного введения, и пенициллиновых флаконах емкостью 10 мл, содержащих 2 мл плазмы для местного применения. Перед употреблением замороженную плазму оттаивают в течение 1 ч, сухую — разводят дистиллированной водой на протяжении 10 мин.

Противопоказания к внутривенному введению плазмы — повышенная чувствительность больного к введению белка, тромбэмболические заболевания. Противопоказаний к местному применению плазмы нет. Препарат вводят внутривенно с учетом групповой совместимости 1 раз в день в дозе 4—6 мл/кг. Курс лечения — 2—6 инъекций с интервалами 2—3 дня. Местно плазму вводят шприцем в инкапсулированные гнойные очаги или в виде тампонов, турунд и повязок, накладываемых на гнойные раны. При внутривенном введении плазмы в редких случаях на-

блюдается повышение температуры, при местном применении могут возникать слабовыраженные очаговые реакции.

Противооспенный иммуноглобулин — гамма-глобулиновая фракция крови доноров, ревакцинированных оспенной вакциной. Он содержит вируснейтрализующие антитела в титре 1:4000. Препарат выпускается в ампулах по 3 мл. Его применяют для лечения натуральной оспы и поствакцинальных осложнений, вводят внутримышечно в дозе 0,5—1 мл на 1 кг массы в зависимости от возраста больного и тяжести заболевания. Противопоказаний к его применению нет.

Противостолбнячный иммуноглобулин — гамма-глобулиновая фракция крови людей-доноров, ревакцинированных очищенным сорбированным столбнячным анатоксином; выпускается в ампулах по 3 мл. В 1 мл препарата содержится не менее 150 МЕ антитоксина. Препарат назначают внутримышечно по 3 мл для лечения столбняка. В отличие от противостолбнячной сыворотки он не вызывает реакций у больных, противопоказаний к применению препарата нет.

Имуноглобулин, титрованный на антитела к вирусу клещевого энцефалита, получают из плацентарной и абортной крови людей, проживающих на территории природных очагов клещевого энцефалита, он содержит антигемагглютинирующие антитела в титре не менее 1:40.

Для лечения клещевого энцефалита и других близких по этиологии инфекций (двухволнового менингоэнцефалита, омской геморрагической лихорадки) иммуноглобулины вводят внутримышечно в дозе 3—6 мл 2—3 дня подряд, в первые сутки дважды с интервалом 10—12 ч. Препарат лучше назначать в первые 5 дней заболевания, но допускается применение его и при хроническом течении болезни. Противопоказаний к введению иммуноглобулина нет. У лиц с повышенной чувствительностью к чужеродному белку может развиваться шок, поэтому необходимо установить врачебное наблюдение за привитыми в течение 1 ч.

Иммунопрепараты специфического действия животного происхождения. Эти препараты получают гипериммунизацией (по специальным схемам) лошадей или других крупных животных (ослов, мулов). Нативные гипериммунные сыворотки в настоящее время очищают и концентрируют для выделения глобулиновых фракций — носителей антител и удаления балластных веществ. Некоторые сыворотки обрабатывают протеолитическими ферментами, что приводит к частичному расщеплению белковых молекул и уменьшению анафилактичности препаратов.

Иммунные сыворотки животного происхождения чаще вызывают побочные реакции (анафилактический шок, сывороточную болезнь) и оказывают кратковременный (1—2 нед) защитный эффект, продолжительность которого сокращается до 3—5 дней после повторного применения препаратов. Их вводят дробными дозами по Безредке после определения чувствительности больного к чужеродному белку. При положительной внутрикожной

пробе гетерогенные сыворотки назначают только по безусловным жизненным показаниям, вводят под наркозом с соблюдением повышенной предосторожности.

Противостолбнячная сыворотка — очищенная и концентрированная методом ферментативного гидролиза сыворотка крови лошадей, гипериммунизированных столбнячным анатоксином или токсином. С лечебной целью сыворотку вводят больным столбняком в дозах 100 000—200 000 МЕ внутримышечно и внутривенно, при необходимости повторно.

Противодифтерийная сыворотка — очищенная и концентрированная методом «Диафрем-3» сыворотка крови лошадей, гипериммунизированных дифтерийным анатоксином. Она представляет собой прозрачную или слегка опалесцирующую жидкость, выпускается в ампулах по 5 мл, содержащих 10 000—20 000 МЕ антитоксина, применяется для лечения дифтерии подкожно или внутримышечно. При локализованных формах дифтерии зева, носа, глаз, половых органов вводят 5000—20 000 МЕ сыворотки, при субтоксических формах и дифтерии гортани — 20 000—40 000 МЕ; при токсических и гипертоксических формах, а также при поздно начатом лечении — 30 000—60 000 МЕ, при необходимости повторно.

Противогангренозные моно- и поливалентные сыворотки — очищенные и концентрированные сыворотки крови лошадей, гипериммунизированных анатоксинами или токсинами возбудителей газовой гангрены. Выпускаются поливалентная сыворотка, содержащая в одной ампуле 10 000 МЕ антитоксинов против *C. perfringens*, *oedematiens* и *septicus*, и моновалентные препараты, содержащие по 10 000 МЕ антитоксина одного из возбудителей газовой гангрены. С лечебной целью сыворотку назначают при послеродовом анаэробном сепсисе, гангрене легкого, раневой газовой гангрене в дозе 150 000 МЕ (по 50 000 МЕ сыворотки каждого вида). Препарат вводят внутривенно, медленно (иногда капельно) в подогретом виде (до 36—37 °С) в смеси с изотоническим раствором натрия хлорида (1:4).

Противоботулинические сыворотки готовят из крови лошадей, гипериммунизированных анатоксинами или токсинами возбудителей ботулизма типов А, В, С, Е, F. Ампула с моновалентной сывороткой содержит одну лечебную дозу антитоксина соответствующего типа (А — 10 000 МЕ, В — 5000 МЕ, С — 10 000 МЕ, Е — 10 000 МЕ, F — 3000 МЕ), ампула с поливалентной сывороткой — указанное количество МЕ анатоксинов всех типов.

Сыворотку начинают вводить при первых признаках заболевания ботулизмом внутривенно или внутримышечно (10 000—15 000 МЕ типа А, 5000—7500 МЕ типа В, 15 000 МЕ типа Е) в подогретом виде. При тяжелой форме ботулизма дозу сыворотки увеличивают в 1,5 раза, а в 1-й день ее вводят 2—3 раза с интервалом 6—8 ч.

Курс лечения — 2—6 дней в зависимости от тяжести течения заболевания. Более продолжительное применение препарата целесообразно, так как вырабатываемые организмом преципитины начинают нейтрализовать лечебный эффект препарата.

Противоботуллиническую сыворотку вводят по жизненным показаниям, поэтому противопоказаний к ее применению нет.

Гамма-глобулин против клещевого энцефалита получают из сыворотки крови лошадей, гипериммунизированных вирусом клещевого энцефалита. Он содержит в высоких титрах специфические противовирусные антитела, выпускается в ампулах по 3 мл, применяется для лечения клещевого энцефалита, двухволнового менингоэнцефалита и омской геморрагической лихорадки. Препарат вводят внутримышечно по 3—6 мл 2—3 дня подряд. В 1-й день делают две инъекции с интервалом 10—12 ч. Введение гамма-глобулина в первые дни заболевания может предотвратить дальнейшее его прогрессирование, но развившиеся параличи не излечивает. Для предупреждения аллергических реакций у больных перед введением гамма-глобулина ставят внутрикожную пробу препаратом, разведенным 1:100, проводят десенсибилизирующую терапию (димедрол, кальция хлорид). Лицам с измененной аллергической реактивностью лучше вводить титрованный иммуноглобулин из сыворотки крови человека.

Гамма-глобулин противолентоспирозный получают из сыворотки крови гипериммунизированных волов. Он содержит антитела против наиболее распространенных видов патогенных для человека лептоспир в титре 1:8000, выпускается в ампулах по 5 мл, применяется при болезни Васильева—Вейля и водной лихорадке. Препарат вводят внутримышечно в подогретом виде в дозе 3 мл детям 8—13 лет и 5—10 мл лицам старше этого возраста в течение первых 3 дней заболевания. Более продолжительное лечение приводит к снижению эффективности препарата и увеличивает опасность анафилактических осложнений. Препарат противопоказан при спазмофилии, бронхиальной астме, повышенной чувствительности к воловьему белку.

Противосибирезвенный глобулин содержит активные бета- и гамма-глобулиновые фракции гипериммунных сывороток лошадей, выпускается во флаконах по 20 мл. Его вводят немедленно после установления диагноза сибирской язвы в сочетании с антибиотиками в дозах 30—50 мл внутримышечно. В тяжелых случаях повторяют введение препарата в тех же дозах.

Иммунопрепараты специфического действия микробного происхождения. Вакцины назначают при затяжных формах некоторых инфекций (дизентерии, бруцеллезе, орнитозе, сапе, брюшном тифе, туляремии, токсоплазмозе) для активации иммунологической активности и десенсибилизации организма. Противопоказания для вакцинотерапии те же, что и для вакцинопрофилактики.

С целью вакцинации при дизентерии применяется *сухая спиртовая вакцина Флекснера—Зонне*, которая представляет собой порошок из инактивированных этиловым спиртом и высушенных под вакуумом возбудителей дизентерии. Вакцина выпускается в ампулах, ее разводят изотоническим раствором натрия хлорида. В 1 мл разведенного препарата содержится 1 млрд микробов Флекснера и 500 млн — Зонне. Вакцину используют для лечения

затянувшихся, поздно выявленных и хронических форм дизентерии вне периода обострения. Препарат вводят в подлопаточную область по специальным схемам. Взрослым назначают 6 инъекций с интервалом 2—3 дня нарастающими дозами (0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2 мл). При хронической дизентерии с обострением лечение проводят после купирования острых явлений. При этом добавляется еще 3 инъекции вакцины (2,5, 2,5, 3 мл). Детям с затяжным течением дизентерии назначают вначале 4 инъекции (0,2, 0,4, 0,6, 0,8 мл) с интервалом 4—5 дней, а через 21—30 дней дополнительно вводят 0,8—1 мл вакцины. Детям с хронической дизентерией (вне обострения) назначают 6 инъекций вакцины (0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 0,7, 1 мл) с интервалом 2—3 дня. При продолжающемся бактериовыделении и отсутствии нормализации стула проводят повторно укороченный курс вакцинотерапии в дозах 0,5—0,7 мл и 1 мл.

Вакцина вызывает слабые непродолжительные реакции, уменьшающиеся при повторных инъекциях препарата.

Для вакцинотерапии больных брюшным тифом применяется сухая спиртовая тифо-паратифозная В дивакцина или Ви-антиген в сочетании с антибиотиками. Дивакцина содержит в 1 мл 2 млрд. бактерий брюшного тифа и 500 млн. бактерий паратифа В. Ее вводят подкожно в область плеча в первые дни реконвалесценции. Курс лечения — 6—9 инъекций с интервалом 1—2 дня. Вначале вводят 0,1 мл, затем постепенно увеличивают дозу до 0,5 мл. Ви-антиген вводят подкожно (800 мкг) дважды с интервалом 8—10 дней в любой период заболевания.

Вакцинотерапия — основной метод лечения хроническо-метастатических форм бруцеллеза. Бруцеллезную вакцину вводят внутривожно, подкожно или внутримышечно. При внутривенном методе вначале вводят 0,1 мл вакцины, разведенной изотоническим раствором натрия хлорида (10 млн. микробных тел), в ладонную поверхность предплечий либо в переднюю поверхность бедра. Далее ежедневно увеличивают число инъекций до 10. При кожном методе вакцину вводят в нарастающих дозах (10, 20, 40, 80, 150, 250, 400, 600, 900 млн. микробных тел) с интервалом 3—4 дня.

Внутривенное введение вакцины более эффективно, однако при этом методе лечения увеличивается опасность развития тяжелых поствакцинальных осложнений. В связи с этим рекомендуется вводить каждые 2—3 дня одну настраивающую, а через 1—2 ч — разрешающую дозу вакцины по схеме (0,05/0,05; 0,1/0,1; 0,2/0,2; 0,2/0,4; 0,2/0,8; 0,2/1,5; 0,2/3,5; 0,2/5,0 млн. микробных тел). Через 2—4 ч после внутривенного введения вакцины у больных появляется озноб, повышается температура, усиливается боль в суставах, ухудшается общее состояние. При возникновении сильных реакций последующую дозу вакцины не увеличивают или переходят на лечение более щадящим внутривожным методом. Наряду с вакциной больным назначают стимулирующую терапию (пентоксил, апизартрон, аутогемотерапию, алоэ).

При хронических формах орнитоза с лечебной целью используется орнитозная тканевая инактивированная вакцина. Ее вво-

дят подкожно по специальной схеме или внутривенно. Рекомендуется также орнитозный аллерген, используемый для внутривенных диагностических проб. Он представляет собой инактивированную 0,5 % раствором фенола и нагреванием культуру фибробластов развивающегося куриного эмбриона, зараженную вирусом орнитоза. Препарат выпускается в ампулах по 0,5 мл. Его вводят внутривенно по 0,1 мл в среднюю часть внутренней поверхности предплечья. Орнитозный аллерген оказывает десенсибилизирующее действие. Противоказание к вакцинотерапии — высокая аллергия организма, бактериальные процессы в легких, бронхоэктазы, абсцессы.

При хронических формах токсоплазмоза назначают *токсоплазмин*, который используется также для диагностических проб. Препарат представляет собой антигенный комплекс, полученный из перитонеального экссудата белых мышей, зараженных токсоплазмами, выпускается в ампулах по 0,5 мл и 1 мл, имеет вид бесцветной прозрачной жидкости. С лечебной целью токсоплазмин вначале вводят внутривенно по 0,1 мл в 3 участка кожи, на 2-й день делают 4 инъекции, затем ежедневно увеличивают количество инъекций до 10 (на 8-й день лечения). Применение токсоплазмина сочетают с этиотропной терапией, ежедневным ультрафиолетовым облучением и лечением сопутствующих заболеваний.

Для вакцинотерапии больных стафилококковыми инфекциями используют *нативный стафилококковый анатоксин*, вакцину и антифагин. Рекомендуется многократное подкожное введение анатоксина в возрастающих дозах (0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,6, 0,8, 1 мл) с интервалом 2 дня или введение больших доз (0,5, 1, 2 мл) с интервалом 7 дней. Лучший эффект получен при раннем назначении анатоксина. Выраженных реакций и побочного действия препарата не отмечено.

Стафилококковая вакцина представляет собой взвесь коагулазоположительных штаммов стафилококков в изотоническом растворе натрия хлорида, инактивированных нагреванием. В 1 мл вакцины содержится 2 млрд. микробных клеток. Стафилококковая вакцина выпускается в ампулах по 1 мл, ее вводят внутривенно, подкожно или внутримышечно в цельном или разведенном виде. Курс лечения — 10—12 инъекций с интервалом 3—4 дня. Первоначальная доза вакцины — 0,05—0,1 мл, при последующих инъекциях ее увеличивают на 0,1—0,2 мл и доводят дозу до 1 мл. У леченных вакциной наблюдаются общие и местные реакции, изменяется состав крови.

Стафилококковый антифагин — экстракт, получаемый из 10—12 культур золотистых и белых коагулазоположительных стафилококков, выделенных от больных с гнойничковыми поражениями кожи. Он содержит термостабильный стафилококковый антиген, стимулирующий защитные реакции организма, выпускается в ампулах по 1—2 мл, представляет собой прозрачную жидкость светло-желтого цвета. Препарат вводят подкожно многократно возрастающими дозами (0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1 мл) ежедневно или через день. Детям дозы уменьшают

в 2 раза. При рецидивирующих стафилококковых инфекциях курс лечения повторяют через 10—15 дней.

Введение антифагина сопровождается местными, очаговыми и общими реакциями, которые способствуют ликвидации очага инфекции. При возникновении сильных реакций повторные инъекции делают после их угасания, не увеличивая дозы препарата.

При затяжной и хронической форме туляремии применяется живая *туляремийная вакцина*. Ее вводят подкожно, внутримышечно или внутривенно в дозах 1, 5, 10, 15 млн. микробных тел с интервалом 5—6 дней. Курс лечения — 6—12 инъекций. После введения вакцины у больных развивается местная (отечность), регионарная (появление бубона) и общая (озноб, лихорадка) реакция.

Бактериофаги вызывают лизис соответствующих им возбудителей в организме и поэтому не относятся к иммунотерапевтическим средствам, однако они обуславливают и повышение резистентности организма к инфекционным агентам вследствие наличия в них корпускул живых фагов и элементов лизированных микробов. Перед применением бактериофагов необходимо проверить чувствительность к ним микробов, выделяемых от больного. Бактериофаги ареактивны или вызывают слабые реакции, противопоказаний к их применению нет.

Стафилококковый бактериофаг представляет собой прозрачную желтоватую жидкость. Препарат выпускается в ампулах по 2—10 мл и флаконах по 20 мл. Он эффективен при раннем применении и введении непосредственно в очаг инфекции. Препарат используют наружно в виде ежедневных орошений, полосканий, примочек, влажных повязок и тампонирования в количестве от 5 до 200 мл. Бактериофаг можно вводить подкожно или внутримышечно в возрастающих дозах (0,5, 1, 1,5, 2, далее по 2 мл) до 3—8 инъекций за цикл, внутрикожно в дозах 0,2—0,5 мл в одно место 3—4 дня, а также в брюшную, плевральную, суставную и другие полости в количестве от 30 до 200 мл через день в течение нескольких дней.

Стрептококковый бактериофаг — прозрачная жидкость желтого цвета, выпускается в ампулах по 2 и 10 мл. Его применяют для лечения больных заболеваниями стрептококковой этиологии: а) наружно 5—200 мл для ежедневных орошений, полосканий, примочек и тампонов; б) подкожно или внутримышечно ежедневно или через день по 0,5, 1, 1,5 и 2 мл, не более 8 инъекций; в) внутрикожно 3—4 дня подряд по 0,2—0,5 мл в одно место (общая разовая доза до 2 мл в разные места); г) введением в брюшную, плевральную, суставную и другие полости 30—200 мл через день в течение нескольких дней.

Поливалентный брюшнотифозный сухой бактериофаг с кислотоустойчивым покрытием — стабилизированная субстанция фильтрата фаголизата брюшнотифозных бактерий, полученных в условиях глубинного культивирования. Препарат выпускается во флаконах по 50—100 таб-

леток. С лечебной целью его назначают реконвалесцентам перед выпиской из стационара в течение 3 дней подряд: детям до 3 лет — по 1 таблетке, детям старше 3 лет и взрослым — по 2.

Жидкий сальмонеллезный бактериофаг групп А, В, С, D, E — смесь фаголизатов нескольких типов наиболее распространенных сальмонелл, выпускается во флаконах по 50—100 мл. Препарат перед употреблением взбалтывают, применяют для лечения больных сальмонеллезом, санации реконвалесцентов и носителей сальмонелл. Его вводят через рот 2 раза в сутки натощак за 1,5—2 ч до еды (детям до 6 мес — по 10 мл, от 6 мес до 3 лет — по 20 мл, лицам старше 3 лет — по 50 мл), в клизме 1 раз в сутки (детям до 6 мес — 20 мл, от 6 мес до 3 лет — 30 мл, детям старше 3 лет и взрослым — 100 мл). Курс лечения — 5 дней в сочетании с назначением антибиотиков, химиотерапевтических препаратов, гемотрансфузии и витаминотерапией.

Поливалентный сухой дизентерийный бактериофаг с кислотоустойчивым покрытием — смесь фильтратов фаголизатов, активных в отношении возбудителей дизентерии Зонне, Флекснера, Ньюкасла, Штутцера—Шмитца, Григорьева—Шинга, выпускается в таблетках по 0,15—0,25 г, покрытых оболочкой. С лечебной целью препарат назначают с первых дней заболевания в течение 5—7 дней в дозах: детям от 6 мес до 3 лет — по 1 таблетке 2 раза в день, от 3 до 8 лет — по 2 таблетки на прием 2 раза в день, старше 8 лет — по 2—4 таблетки на прием 4 раза в день. Лечебный эффект бактериофага в первые дни применения объясняют лизисом возбудителей дизентерии, в последующие сроки — иммунизирующим действием содержащихся в лизатах антигенов шигелл.

Дизентерийный жидкий бактериофаг по составу активных компонентов не отличается от сухого бактериофага. Его выпускают во флаконах из нейтрального стекла по 100 мл. Это — прозрачная жидкость светло-желтого цвета. С лечебной целью препарат назначают 2 раза в день через рот и в клизмах в объеме 25—100 мл на прием в зависимости от возраста.

Колл-бактериофаг жидкий — фильтрат фаголизата энтеропатогенных кишечных палочек типов 011, 055, 020 (145), 026, 044, 0125, 0124 и др., выпускается в ампулах и флаконах, имеет вид прозрачной жидкости. Препарат применяют для лечения при инфекциях кишок и других органов, вызванных колл-микробами. Его вводят местно в очаг поражения в виде полоскания, орошения, примочек, тампонирования в количестве 5—200 мл, а также через рот (см. стафилококковый бактериофаг) в сочетании с антибиотиками. Противопоказаний к назначению колл-бактериофага нет.

Колл-протейный бактериофаг жидкий — фильтрат фаголизата наиболее распространенных серологических групп энтеропатогенных кишечных палочек и протеев (мирабильного и вульгарного). Его применяют для лечения детей, больных кишечными инфекциями, обусловленными названными возбудителями. Препарат вводят с 1-го дня заболевания двумя—тремя

курсами продолжительностью 3—4 дня каждый. Бактериофаг назначают внутрь по 10—30 мл за 1—1,5 ч до еды и в клизме 20—50 мл в зависимости от возраста.

Протейный бактериофаг жидкий — смесь фаголизатов, активных в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей протейных инфекций, применяется при абсцессах, хроническом остеомиелите, операциях на пищевом канале, перитоните, плеврите, бурсите, артрите, вызванных протеем и другими микробами, в смеси с брюшнотифозным, синегнойным, стафилококковым и стрептококковым фагами. Препарат вводят местно или в полость после отсасывания гноя и промывания.

Иммунотерапевтические препараты неспецифического действия из крови и тканей человека. *Венозную донорскую кровь и плазму* используют для лечения больных вирусным гепатитом, дизентерией, брюшным тифом, сапом, орнитозом, малярией, лейшманиозом, лихорадкой Ку, кокцидиопидомикозом, кандидамикозом, балантидиазом, аспергиллезом и другими инфекционными заболеваниями. Особенно показаны кровь и ее препараты (плазма, альбумин, протейн, аминокровин) при вялом и тяжелом течении инфекций. Назначение этих средств стимулирует иммунологическую реактивность больных, оказывает заместительное, гемостатическое и антитоксическое действие (нормализует белковый состав крови, улучшает питание тканей, останавливает кровотечения, уменьшает развитие токсемии). Наиболее эффективно прямое переливание крови непосредственно от донора, а также введение свежеприготовленной цитратной крови. Вместе с тем, гемотрансфузии, особенно многократные и в больших дозах, иногда могут вызывать осложнения (возникновение вирусного гепатита В, наведенной аллергии, РТПХ и др.), поэтому показания к применению этого метода лечения сужены. Суточная доза вводимой крови составляет 250—450 мл, нативной плазмы — 150 мл и более.

Альбумин готовят из донорской плазмы и сыворотки плацентарной крови. Он представляет собой стерильные прозрачные растворы с желто-зеленым оттенком, содержащие 5, 10 и 20 % белка, выпускается во флаконах по 50, 100, 200 и 400 мл. Препарат вводят внутривенно капельно. Разовая доза 20 % раствора альбумина — 100—300 мл в зависимости от состояния больного, 5 % и 10 % растворов — 250—500 мл и более. Побочные реакции — кратковременное повышение температуры, боль в пояснице, крапивница. Противопоказания — тромбозы, гипертония, внутренние кровотечения.

Протейн — изотонический раствор стабильных белков плазмы крови человека (альбумина, альфа- и бета-глобулинов). Это прозрачный раствор янтарного цвета. Протейн выпускается во флаконах по 250—500 мл. По лечебным свойствам аналогичен 5 % раствору альбумина, не токсичен, апирогенен. Его вводят внутривенно капельно в дозах от 250 мл до 2 л.

Гистаглобулин — антиаллергический препарат, содержащий в одной дозе 12 мг гамма-глобулина из сыворотки крови человека, 0,2 мкг гистамина дигидрохлорида, 32 мг натрия тиосуль-

фата и 18 мг натрия хлорида. Гистаглобулин выпускается в ампулах в сухом виде по одной дозе, представляет собой сухую белую пористую массу, легко растворимую с образованием бесцветной прозрачной или слегка опалесцирующей жидкости. Перед применением его растворяют в 2 мл дистиллированной воды. Гистаглобулин снижает чувствительность организма больных к гистамину, увеличивает способность клеток связывать свободный гистамин. Его назначают при аллергических заболеваниях: крапивнице, отеке Квинке, нейродермитах (в том числе лекарственных), экземе, мигрени, бронхиальной астме, астматическом бронхите, риносинуситах и др. Препарат вводят подкожно по 2 мл с интервалом 3—4 дня, курс лечения — 4—10 инъекций. При необходимости назначают повторные курсы лечения через 1—2 мес. Детям 1—3 лет вводят по 0,1—0,3 мл, 3—5 лет — по 0,2—1 мл, старше 5 лет — по 0,5—1,5 мл. Введение препарата иногда обуславливает развитие гиперемии на месте инъекции, обострение экземы, усиление бронхоспазма, уртикарные высыпания, появление общих реакций. Противопоказания — беременность, менструация, лихорадочные состояния, лечение кортикостероидами, обострение аллергических заболеваний, острые респираторные заболевания, нефрит, воспаление желчных путей, ревматизм, обострение хронических инфекционных очагов, непереносимость гамма-глобулина.

Аминокровин — раствор аминокислот и низкомолекулярных пептидов, полученный в результате кислотного гидролиза белков плацентарной крови человека. Это прозрачный раствор коричневого цвета со специфическим запахом. Аминокровин выпускается во флаконах по 250—500 мл. Он оказывает питательное, стимулирующее и дезинтоксикационное действие, имеет слабые антигенные и пирогенные свойства, не токсичен. Препарат применяют наряду с другими белковыми гидролизатами для возмещения азотистых потребностей организма при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Аминокровин вводят внутривенно или подкожно капельным методом (40—60 капель в минуту) либо через зонд в желудок (тонкую кишку). Эффект повышается при повторном вливании аминокровина в любые сроки после первого введения. Суточная доза препарата — 250—1000 мл. У 5—8 % больных после введения аминокровина наблюдается озноб, повышение температуры, тошнота, рвота.

Человеческий лейкоцитарный интерферон — белок, синтезируемый лейкоцитами человека в ответ на воздействие вируса — интерферогена. Он активен в отношении всех вирусов и блокирует их способность синтезировать белки. Препарат выпускается в сухом виде и ампулах. Перед употреблением его разводят дистиллированной водой. С лечебной целью назначают ингаляции, распыления или закапывания препарата в ранней стадии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Интерферон ареактогенен, не вызывает побочных реакций. Противопоказаний к его применению нет. Защитное действие интерферона отмечается при раннем его применении, достижения концентрации не менее 100 ЕД/мл и является кратковременным.

Взвесь плаценты — взвесь в изотоническом растворе натрия хлорида измельченной ткани плаценты, консервированной при температуре 2—4 °С в течение 7 сут, выпускается в ампулах по 2 мл. Препарат вводят подкожно по 2 мл трехкратно с интервалом 7—10 дней. Взвесь плаценты является биогенным стимулятором. Противопоказания к ее применению — туберкулез глаз, скрофулез, некомпенсированная глаукома, тяжелые заболевания почек и сердечно-сосудистой системы, беременность.

Экстракт плаценты — водный экстракт из консервированной на холоде плаценты человека, выпускается в ампулах по 1 мл. Его вводят подкожно по 1 мл ежедневно или через день. Экстракт плаценты является биогенным стимулятором.

Биостимуляторы животного происхождения.
Гидролизин (Л-103) — продукт кислотного гидролиза белков крови крупного рогатого скота с добавлением глюкозы, выпускается во флаконах по 450 мл. Препарат вводят внутривенно и подкожно капельно, а также через зонд. Суточная доза — 1,5—2 л. Гидролизин назначают больным с явлениями гипопроteinемии, истощения, интоксикации.

Аминопептид — продукт гидролиза белков крови крупного рогатого скота, выпускается в ампулах по 250 мл. Препарат вводят внутривенно, подкожно, внутримышечно или ректально капельно (10—60 капель в 1 мин). Показания к применению такие же, как для гидролизина.

Гидролизат казеина — продукт гидролиза казеина, содержащий все незаменимые аминокислоты, выпускается во флаконах по 250 и 500 мл. Препарат вводят по 200—500 мл 1 раз в день внутримышечно или внутривенно. Показания к применению такие же, как для гидролизина.

Препарат АСД — продукт, получаемый из ткани животных, выпускается во флаконах по 100 мл. Он обладает антисептическим и стимулирующим регенерацию действиями, применяется наружно для лечения экзем.

Сирепар — гидролизат печени крупного рогатого скота, в 1 мл которого содержится 10 мкг цианокобаламина, выпускается во флаконах по 10 мл. Его применяют при вирусном гепатите и других поражениях печени, токсикозах. Препарат вводят внутримышечно или внутривенно (медленно) по 2—3 мл 1 раз в сутки 1,5—2 мес.

Солкосерил — экстракт, получаемый из крови телят, не содержащий белков. Он лишен антигенных свойств, выпускается в ампулах по 2 мл, в виде мази и желе. Жидкий препарат вводят внутримышечно и внутривенно по 2—8 мл больным с нарушениями эпителизации и замедленной регенерацией пораженной кожи.

Спленин — препарат из селезенки крупного рогатого скота, выпускается в ампулах по 1 мл. Его вводят внутримышечно или подкожно по 2 мл ежедневно 10—15 дней с целью нормализации азотистого обмена, повышения дезинтоксикационной функции печени.

Церебролизин — гидролизат мозгового вещества, выпускается

в ампулах по 1 мл. Препарат вводят внутримышечно по 1—2 мл 1 раз в день в течение 3—4 дней. Это стимулятор неспецифической резистентности организма.

Фибриносол получают неполным гидролизом крови крупного рогатого скота и свиней. Он содержит свободные аминокислоты и пептиды, выпускается во флаконах по 25 и 500 мл. Препарат вводят внутривенно капельно в дозе 20 мл/кг массы в подогретом виде. Показания те же, что и для других гидролизатов белков.

Стимулирующее действие оказывают также *препараты аминокислот (глутаминовая кислота, метионин, цистеин, вичеин, аминадон, гинофенат), вещества, содержащие фосфор, мышьяк, и другие средства.*

Неспецифические стимуляторы микробного происхождения. Пирогенал — липополисахарид, получаемый из микробов *Pseudomonas aeruginosa* и др., выпускается в ампулах по 1 мл, содержащих от 10 до 100 мкг препарата. Его вводят внутримышечно 1 раз в день или через 2—3 дня, начиная с 25 (2,5 мкг) минимальных пирогенных доз (мгд) и постепенно повышая дозу до 50 мгд. Курс лечения — 25—30 инъекций. Пирогенал назначают для стимуляции реактивности организма при вяло текущих и хронических инфекциях. Передозировка препарата вызывает озноб, повышение температуры, головную боль, рвоту, боль в пояснице. Противопоказания к его применению — острые лихорадочные заболевания, беременность.

Продигиозан — полисахаридный комплекс, выделенный из клеток *Bact. prodigiosum*. Он содержит глюкозу, маннозу, галактозу, липиды, аминокислоты и аминокислоты, выпускается в ампулах. В сухом виде активность препарата стабильна, в растворе — снижается при нагревании. Продигиозан усиливает образование эндогенного интерферона, повышает активность фагоцитоза, содержание лизоцима, нормальных антител, титр комплемента и другие показатели неспецифической резистентности. Его вводят внутримышечно в дозе 50—100 мкг с интервалом 3 дня. Наиболее эффективен курс лечения, состоящий из 3—5 инъекций. Больные хорошо переносят препарат, но у некоторых из них в первые 2—3 ч отмечается боль в месте инъекции, повышение температуры, лейкопения, общее недомогание, обострение латентных воспалительных очагов. Обычно эти явления исчезают через несколько часов после инъекции, сменяясь улучшением состояния больного. Продигиозан рекомендуют сочетать с антибиотиками. Нежелательно вводить его одновременно с веществами, вызывающими значительный токсикоз.

Продигиозан эффективен при серорезистентном сифилисе, вяло текущем туберкулезе (инфильтративном, кавернозном, фибринозно-кавернозном), псориазе, экземе, постдизентерийных колитах, хронических тонзиллитах, роже, гнойных и других инфекциях. Его применяют при различных заболеваниях внутренних органов, гнойно-воспалительных процессах, вызванных устойчивыми к антибиотикам возбудителями.

Зимозан — сложный полимер полисахаридной природы, извлекаемый из оболочек дрожжевых клеток. Он лишен токсических и пирогенных свойств, является стимулятором неспецифической резистентности организма, активизирует эритро- и лейкопоэз. Зимозан выпускается в ампулах по 1 мл (0,001 г). Препарат назначают внутримышечно по 1 мл ежедневно в течение 10—20 дней. Побочных явлений он не вызывает, противопоказаний к его применению нет. Показания к назначению зимозана те же, что и для пирогенала.

Бификол — высушенная взвесь живых, антагонистически активных в отношении шигелл бифидобактерий штамма № 1 и кишечных палочек штамма М-17. Он выпускается во флаконах, содержащих от 1 до 50 доз (одна доза не менее 10^7 бифидобактерий и 10^6 — кишечных палочек), имеет вид пористой массы светло-коричневого цвета. Препарат применяют с лечебной целью при хронических колитах и дисбактериозе, а также для долечивания реконвалесцентов после перенесенных кишечных инфекций. Его назначают через рот 1—2 раза в сутки по 5—10 доз (детям до 1 года — не более 5 доз) 3—6 нед. Бификол способствует восстановлению нормального биоценоза в кишках, ускоряет процесс санации больных и носителей. Побочных явлений при приеме его не наблюдается.

Колибактерин — взвесь живых, антагонистически активных в отношении шигелл Флекснера и Зонне, кишечных палочек штамма М-17. Он выпускается в ампулах или флаконах, содержащих 1—150 доз или 10—20 таблеток. Одна доза — не менее 6 млрд. микробных тел. Сухой препарат имеет вид крупно- или мелкопористой массы желтого цвета. Перед употреблением его разводят свежeproкипяченной и охлажденной водой из расчета 1—2 мл на каждую дозу препарата.

Колибактерин используется для лечения больных хроническими колитами, дисбактериозом, долечивания реконвалесцентов после дизентерии. Препарат назначают через рот: детям до 1 года — 4 дозы, детям старше 1 года — 4—8 доз, взрослым — 6—10 доз в сутки 1—2 мес.

Бифидумбактерин — высушенная взвесь живых бифидобактерий штамма № 1, выпускается в ампулах или флаконах по 1—50 доз (1 доза — 10^8 живых бактерий), имеет вид пористой массы беловато-серого или светло-коричневого цвета, при растворении образует непрозрачную гомогенную взвесь. Показания к применению бифидумбактерина те же, что и для колибактерина. Разведенный свежeproкипяченной водой препарат принимают через рот: дети до 6 мес — по 1 дозе 3 раза в день, лица более старшего возраста — 3—5 доз. Курс лечения — 2—4 нед.

Лактобактерин — лиофилизированная взвесь живых, антагонистически активных штаммов лактобактерий, выпускается в ампулах по 1—5 доз и во флаконах по 5, 10, 15 и 20 доз. Одна доза содержит не менее 1 млрд. лактобактерий. Препарат назначают при тех же заболеваниях, что и колибактерин, через рот в сухом или разведенном виде от 1—2 (детям до 6 мес) до 4—6 доз (взрослым) в сутки 10 дней.

Бификол, колибактерин, бифидумбактерин и лактобактерин не рекомендуется применять одновременно с этнотропным лечением.

Неспецифические стимуляторы растительного происхождения. Бисед — водный экстракт из травы очитка большого, выпускается в ампулах по 1 мл; стимулирует обменные процессы и тканевую регенерацию. Препарат вводят внутримышечно ежедневно по 1—2 мл 20—30 дней. У детей раннего возраста введение препарата может вызывать местные аллергические реакции. Противопоказания к его применению — злокачественные новообразования, гастрит, язвенная болезнь с ахилией.

Сок каланхоэ получают из свежих листьев и травянистой части стебля каланхоэ, он выпускается во флаконах по 10 мл и 100 мл, применяется местно в виде мази, эмульсии или раствора (орошение при помощи шприца), аппликаций для лечения трофических язв, незаживающих ран, пролежней, ожогов, трещин сосков, афтозных стоматитов, гингивитов.

Настойку календулы получают из цветков ноготков. Она содержит каротиноиды, календен, флавоноиды, сапонины, дубильные вещества, салициловую кислоту, выпускается во флаконах по 50 мл, применяется для полоскания горла (1 чайная ложка на стакан воды) как бактерицидное и противовоспалительное средство при ангине, стоматитах и других заболеваниях. Выпускается также препарат каферид, содержащий цветы календулы в смеси с оксидом железа и различными наполнителями. Его назначают по 1 таблетке 2—3 раза в день для стимуляции кровотока.

Настойка китайского лимонника спиртовая выпускается во флаконах по 50 мл, стимулирует центральную нервную систему, общую реактивность организма. Ее назначают через рот по 20—25 капель 2—3 раза в день 2—4 нед.

Новоиманин — препарат, получаемый из зверобоя продырявленного, активен в отношении грамположительных бактерий, стимулирует регенерацию тканей. Новоиманин выпускается в виде 1% спиртового раствора, который перед употреблением разводят стерильной дистиллированной водой в соотношении 1:5—1:100. Препарат применяется наружно для влажных повязок, промываний полостей, ингаляций при абсцессах, флегмонах, инфицированных ранах, пиодермиях, маститах, ринитах, фарингитах, гайморитах, ожогах, язвах.

Облепиховое масло получают из плодовой мякоти облепихи. Оно содержит смесь каротинов и каротиноидов, токоферолы и глицериды жирных кислот, выпускается во флаконах из темного стекла по 100 мл, применяется наружно и внутрь при кольпитах, эндоцервицитах, пролежнях, ожогах, гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, энтероколитах.

Ромазулан — препарат, содержащий экстракт ромашки, эфирное масло и твин. Он выпускается во флаконах по 100 мл, применяется внутрь (0,5 чайной ложки на стакан горячей воды) и наружно для промываний, клизм, компрессов при гастритах,

дуоденитах, колитах, диспепсии, стоматитах, гингивитах (0,5 чайной ложки на 1 л воды).

Экстракт алоэ — водный экстракт из измельченных консервированных листьев алоэ, биогенный стимулятор, выпускается во флаконах по 100 мл. Его назначают внутрь по 1 чайной ложке 3 раза в день 30—45 дней. При необходимости курс лечения повторяют. Экстракт алоэ выпускается также в ампулах по 1 мл для подкожных инъекций. Детям до 5 лет назначают 0,2—0,3 мл, старше 5 лет — 0,5 мл. Продолжительность лечения — 15—50 дней.

Ферроалоз — сироп алоэ с железом, выпускается во флаконах по 100 мл. Его назначают внутрь по 0,5—1 чайной ложке на 50 мл воды 3 раза в день 15—30 дней как стимулятор кроветворения при постинфекционных анемиях.

Экстракт элеутерококка спиртовой выпускается во флаконах по 50 мл. Препарат назначают внутрь по 20—40 капель за 30 мин до еды 25—30 дней как общеукрепляющее и тонизирующее средство с целью восстановления работоспособности после перенесенных инфекционных заболеваний. Противопоказания — лихорадочные состояния, острые инфекционные заболевания.

Хлорофиллит — препарат из листьев эвкалипта шарикового, содержащий смесь хлорофиллов А и В. 0,25 % спиртовой раствор выпускают в ампулах по 2 мл, 1 % — во флаконах по 100 мл, 2 % масляный раствор — во флаконах по 20 мл. Препарат назначают наружно, через рот и внутривенно в соответствующих разведениях с лечебной целью при стафилококковом сепсисе, перитоните, пневмонии, флегмонах, для санации носителей стафилококка и др. Хлорофиллит иногда вызывает аллергические реакции, противопоказан больным с идиосинкразией к данному препарату.

Неспецифические стимуляторы синтетического и смешанного происхождения. *Пентоксил* выпускается в порошках и таблетках. Его назначают внутрь взрослым по 0,2—0,4 г 3—4 раза в день после еды, детям — сниженные дозы в соответствии с возрастом. Курс лечения — 15—20 дней. Препарат применяется в качестве стимулятора лейкопоэза, фагоцитоза при инфекционных заболеваниях и отравлениях ядами. При приеме пентоксила могут возникать диспепсические расстройства. Противопоказания к его применению — лимфогранулематоз, злокачественные новообразования.

Метилурацил (метацил) выпускается в порошках и таблетках. Его назначают внутрь во время или после еды по 1 г 3—4 раза в день, детям — сниженные дозы в течение 2—3 нед. Метилурацил ускоряет процессы клеточного размножения, стимулирует лейкопоэз. Показания к применению его те же, что и для пентоксила.

Калия оротат (диорон, оропур) выпускается в таблетках по 0,5 г. Его назначают внутрь за 1 ч до еды или через 4 ч после еды по 0,25—0,5 г 2—3 раза в день 20—40 дней, детям — 10—20 мг/кг в сутки. Калия оротат оказывает анаболическое действие

при нарушении белкового обмена, вызванного инфекциями и интоксикациями, иногда может вызывать аллергические дерматозы.

Натрия нуклеинат выпускается в порошках. Препарат назначают внутрь натощак по 0,1—0,2 г, внутримышечно в виде 2 или 5 % раствора 5—10 мл 10—15 дней как средство стимуляции лейкопоза.

Декарис (леваamisол) — антигельминтный препарат, стимулятор Т-системы иммунитета и фагоцитоза, выпускается в таблетках по 50 и 150 мг. Его назначают внутрь (взрослым 100—150 мг в сутки, детям 50 мг на 20 кг массы) в комплексе с этнотропными и патогенетическими препаратами, применяемыми при инфекционных заболеваниях). Курс лечения варьирует от нескольких дней до нескольких недель в зависимости от характера заболевания. В больших количествах препарат оказывает иммунодепрессивное действие, поэтому необходим индивидуальный подход при его назначении.

Гемостимулин готовят из железа лактата, глюкозы, меди сульфата и пищевого сухого альбумина. Он стимулирует кроветворение. Препарат выпускается в таблетках по 0,5 г, его назначают внутрь во время еды по 0,25—0,5 г 3 раза в день (запивают разведенной хлористоводородной водой) 3—5 нед. Противопоказание к применению гемостимулина — понос, рвота.

Глицерофосфат выпускается в виде гранул во флаконах по 100 г. Его назначают внутрь по 0,5—1 чайной ложке 2—3 раза в день как общеукрепляющее и тонизирующее средство в периоде реконвалесценции.

Феррокаль содержит сульфат закисного железа, кальция фруктозодифосфат и лецитин. Препарат выпускается в таблетках, покрытых оболочкой. Его назначают внутрь по 2—6 таблеток 3 раза в день при вторичном постинфекционном малокровии, упадке сил после перенесенных инфекционных заболеваний.

Ферроперон (эритроcтимулин) — натриевая соль карбоксibenзонилферропена, выпускается в таблетках. Препарат назначают внутрь по 0,3 г 3 раза в день через 20 мин после еды в течение 30 дней в качестве стимулятора гемопоэза.

Фитин — смесь кальциевых и магниевых солей изонитфосфорных кислот, стимулирует кроветворение, усиливает рост и развитие костной ткани. Препарат выпускается в порошках и таблетках. Его назначают внутрь по 0,25—0,5 г 3 раза в день 6—8 нед, детям от 0,05 до 0,5 г на прием в зависимости от возраста.

Фитоферролактол содержит фитин и железа лактат, выпускается в таблетках. Препарат назначают внутрь по 1 таблетке 3 раза в день для лечения последствий инфекционных заболеваний, при истощении нервной системы, малокровии, сниженном питании.

Лейкоген — белый порошок, нерастворимый в воде. Его назначают внутрь взрослым по 0,02 г 3—4 раза в сутки, суточная доза детям до 6 мес составляет 0,01 г, от 6 мес до 1 года — 0,02 г, до 7 лет — 0,04 г, старше 7 лет — 0,06 г. Продолжительность лечения устанавливается индивидуально. Препарат назначают как стимулятор лейкопоза при различных заболеваниях, сопровож-

дающихся лейкопенией. Лейкоген противопоказан при лимфо-гранулематозе и злокачественных заболеваниях органов крово-творения.

Витаминотерапия — важное средство повышения общей сопротивляемости организма к инфекции и стимуляции выработки специфического иммунитета. У больных инфекционным заболеванием, особенно при тяжелом его течении с явлениями токсикоза или сепсиса, часто развивается гипо- и авитаминоз. Таким больным необходимо введение комплекса витаминов в организм в дозах, превышающих в несколько раз суточную потребность здорового человека. При сохранении всасывательной функции кишок витамины включают в состав лечебного питания. Однако нередко возникает необходимость в парентеральном введении аскорбиновой кислоты, ретинола, тиамина, рибофлавина, пиридоксина, цианокобаламина, витамина В₁₂, фолиевой и пантотеновой кислоты.

Хороший эффект оказывают комплексные препараты (гекса-вит, пангексавит, аснитин, гендевит, декамевит, пентовит, тетра-вит, ундевит). Их выпускают в таблетках или драже, препараты назначают внутрь после еды по 1 таблетке 1—3 раза в день 15—30 дней по индивидуальным показаниям в острый и восстановительный период заболевания.

Глава 11

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Иммунопрофилактика предусматривает создание невосприимчивости к инфекционным заболеваниям введением в организм иммунопрепаратов. Удельный вес профилактической иммунизации в системе противоэпидемических мероприятий определяется легкостью и активностью механизма передачи возбудителя инфекции, частотой манифестных ее форм, тяжестью и исходами заболеваний, наличием эффективного и безвредного препарата.

При инфекциях дыхательных путей с активным механизмом передачи возбудителя и всеобщей заражаемостью населения иммунизация — основное мероприятие, предотвращающее заболевание. Однако для профилактики некоторых инфекций не имеется безвредных и эффективных прививочных препаратов (гриппа и других острых респираторных заболеваний, скарлатины) или нет необходимости в них в связи с малой частотой клинически выраженных форм инфекции (менингококкового менингита, эпидемического энцефалита) либо доброкачественным течением заболевания (ветряная оспа).

При кишечных инфекциях механизм передачи сложный, часто эстафетный, в силу чего люди заражаются реже. Зная основные факторы передачи (вода, пища, руки, мухи) кишечных инфекций, можно предупреждать заражение населения. В связи с этим иммунопрофилактике подвергаются лишь отдельные континген-

ты, находящиеся в условиях повышенного риска инфицирования (работники очистных сооружений, прачечных, дезинфекторы, ассенизаторы, переселенцы, личный состав армии, транспортники). Необходимость прививать другие контингенты или все население на определенных территориях может возникнуть лишь при значительном росте заболеваемости кишечными инфекциями в данной местности и невозможности в короткий срок устранить ее причины.

При кровяных инфекциях в большинстве случаев прививочная профилактика — вспомогательная мера. Ее проводят дифференцированно с учетом характера инфекции и конкретной эпидемической обстановки. Например, при спорадическом уровне заболеваемости сыпным тифом ограничиваются мерами, направленными на больного человека и переносчика (вошь). Необходимость проводить вакцинацию появляется лишь в периоды повышенной угрозы заражения (войны, других социальных бедствий). При кровяных природноочаговых инфекциях (чуме, туляремии, весенне-летних энцефалитах, денге, желтой лихорадке), особенно тех, передача которых осуществляется летающими переносчиками, прививают всех лиц, проживающих в эндемичных районах и временно приезжающих. Исключением являются инфекции, против которых вакцины еще не разработаны (малярия).

Инфекции наружных покровов, как правило, хронические, не сопровождающиеся выработкой естественного иммунитета. Механизм передачи возбудителей этой группы инфекций в большинстве случаев сложный. Он активизируется в условиях примитивного быта, травматизма, беспорядочных половых контактов. Главные меры борьбы с этими инфекциями — выявление и санация зараженных лиц, улучшение материальных и санитарно-гигиенических условий жизни, борьба с травматизмом и др. Подсказки вакцин с эпидемиологической точки зрения мало оправданы, а с иммунологической — пока в большинстве случаев безуспешны. Исключение составляют остропротекающие инфекции (столбняк, бешенство, газовая гангрена), против которых имеются эффективные вакцины. Но независимо от того, применяются ли они с целью создания иммунитета у широких групп населения (столбняк) или у определенных лиц (бешенство), указанные вакцины могут предотвратить возникновение заболеваний, являясь на эпидемический (эпизоотический) процесс.

Прививочные препараты, применяемые для активной иммунизации (вакцины). По способу получения и характеру входящих антигенов различают вакцины живые, убитые, химические и апитоксены, по числу антигенов — моновакцины и ассоциированные вакцины.

Для обеспечения выпуска безопасных, стандартных и эффективных средств иммунопрофилактики инфекционных заболеваний Приказом министра здравоохранения СССР от 27.08.1971 г. предусмотрена единая принципиальная система их апробации и внедрения в практику, включающая следующие этапы: 1) получение вакцинного штамма; 2) изготовление препарата производственными предприятиями; 3) экспериментальное изучение стериль-

ности, токсичности, реактогенности, иммуногенности препарата *in vitro* и на животных; 4) первичная оценка безвредности, реактогенности и иммуногенности препарата на 20 взрослых добровольцах (проводится по рекомендации Ученого совета института, разработавшего препарат); 5) оценка препарата в ограниченном эпидемиологическом опыте (проводится совместно с ГИСК им. Л. А. Тарасевича по разрешению Комитета вакцин и сывороток МЗ СССР); 6) государственное испытание нового препарата с целью определения безвредности, реактогенности, иммуногенности, профилактической и эпидемиологической эффективности, а также выбора наиболее объективных методов стандартизации и лабораторного контроля (проводится по разрешению МЗ СССР на основе рекомендаций Комитета вакцин и сывороток, которому автор и ГИСК им. Л. А. Тарасевича представляют отчет о результатах ограниченного опыта); 7) изучение эффективности массового применения препарата в противоэпидемической практике с целью определения его места в календаре иммунизаций, выбора оптимальной схемы применения.

Живые вакцины — иммунопрепараты, содержащие наследственно измененные формы возбудителей инфекционных заболеваний (вакцинные штаммы), которые потеряли вирулентные свойства, но сохранили способность индуцировать выработку иммунитета.

В разработке способов получения вакцинных штаммов существует два направления. Первое предусматривает искусственное снижение вирулентности возбудителей различными методами: а) культивированием микробов на питательных средах с измененной температурой, составом (вакцины против чумы, туляремии, сибирской язвы, туберкулеза); б) пассажем возбудителя через организм невосприимчивых или маловосприимчивых животных, в ряде случаев — через организм высокочувствительных животных с последующим ослаблением возбудителя химическим способом (вакцины против бешенства, желтой лихорадки); в) культивированием возбудителя в курином эмбрионе (вакцины против сыпного тифа, гриппа, кори, паротита); г) выращиванием исходных и вакцинных штаммов в тканевых культурах (вакцины против кори, желтой лихорадки, полиомелита, бешенства); д) воздействием на возбудителей мутагенами физической (рентгеновские лучи, УФЛ), химической (формалин, 5-броморацил) или биологической (бактериофаг, антибиотики) природы (вакцины против бруцеллеза, гриппа, клещевого энцефалита); е) созданием в лабораторных условиях штаммов — рекомбинантов.

Второе направление основано на выявлении и селекции штаммов возбудителей, потерявших в естественных условиях вирулентность для человека (вирусы оспы, полиомелита).

Независимо от способа получения, от живых вакцинных штаммов требуется: 1) наличие стойкой, наследственно закрепленной, утраты вирулентности при сохранении способности приживляться и размножаться в организме; 2) сохранение иммуногенных свойств исходной культуры.

Живые вакцины считаются одними из наиболее эффективных прививочных препаратов, что обусловлено высокой приживляемостью вакцинных штаммов и длительной их персистенцией в организме, возможно, более полным сохранением в них набора протективных антигенов. Иммунизация живыми вакцинами несложна и в большинстве случаев однократно (кроме вакцины против полиомиелита). Однако живые вакцины могут вызывать осложнения, их трудно стандартизировать и сохранять в стерильном состоянии (нельзя добавлять антисептики). Поддержание вакцинных штаммов со стабильной иммуногенностью и приживляемостью в лаборатории сложно. Требуется изучение вопроса о мутагенной и, в частности, об онкогенной безопасности живых вакцинных штаммов, длительно находящихся в организме в состоянии интеграции с геномами клеток хозяина. Особую актуальность этот вопрос приобретает при иммунизации людей с иммунодефицитными состояниями.

В настоящее время применяется более 20 видов живых вакцин (против оспы, бешенства, туберкулеза, полиомиелита, кори, гриппа, эпидемического паротита, сибирской язвы, бруцеллеза, чумы, туляремии, желтой лихорадки, сыпного тифа, Ку-лихорадки). Разрабатываются живые вакцины против дизентерии, ряда респираторных вирусных инфекций.

Убитые корпускулярные вакцины, в отличие от живых, получают из свежевыделенных вирулентных и иммуногенных штаммов возбудителей. В зависимости от методов их инактивации различают: гретье вакцины, полученные прогреванием разведенной изотоническим раствором натрия хлорида суточной культуры микробов при температуре 56—60 °С в течение 0,5—2 ч; анавакцины, полученные при воздействии на культуру формалином (0,3—0,5 %) и теплом (39—40 °С) на протяжении 28—30 сут. Кроме того, в зависимости от применяемого химического вещества, способного вызвать гибель микробной клетки, бывают формоловые, спиртовые, ацетоновые, мертиолятные, хлороформенные, карболовые вакцины.

Для получения эффективных убитых вакцин необходимо сохранить антигенные свойства исходной культуры, что требует сложных питательных сред и щадящих способов инактивации микробов. Убитые (корпускулярные) вакцины менее эффективны по сравнению с живыми, их нужно многократно вводить в организм для достижения напряженного иммунитета. Это продлевает иммунизацию на длительное время, что особенно нежелательно в условиях неблагоприятной эпидемической обстановки. Наличие в убитых вакцинах большого количества балластных веществ является причиной аллергических и других побочных реакций и осложнений при их введении.

В настоящее время применяются убитые вакцины против брюшного тифа, паратифов, коклюша, холеры, лептоспирозов, клещевого энцефалита и других инфекций.

Химические вакцины содержат антигены, извлеченные из микробов с помощью химических средств или ультразвука. Использование очищенных антигенов позволяет повышать иммуноген-

ность препаратов, концентрировать антигены в небольшом объеме жидкости, адсорбировать их на различных веществах. Однако в созданных химических вакцинах указанные преимущества еще в значительной степени не реализованы. Так, вакцина ТАБТе (против брюшного тифа, паратифов А, В и столбняка) реактогенна и мало эффективна (исключая столбнячный компонент, отличающийся высокой эффективностью).

При тех инфекциях, возбудители которых вырабатывают экзотоксины, для активной иммунизации применяют *анатоксины*. Для получения анатоксина Рамон предложил комбинированное воздействие на токсины формалина (0,3—0,5 %) и температуры (39—40 °С) в течение 28—30 сут. Эффективность и безвредность анатоксина зависят от степени его очистки. Наличие в препарате бактериальных протеинов, белков питательной среды увеличивает реактогенность и сенсибилизирующие его свойства. Очищенные анатоксины в значительной степени лишены указанных свойств. Кроме того, их можно концентрировать в небольшом объеме жидкости и адсорбировать.

Современная противэпидемическая практика располагает анатоксинами против дифтерии, столбняка, ботулизма, газовой гангрены, стафилококкозов.

В настоящее время в СССР применяются следующие *сорбированные вакцины*: адсорбированная тифо-паратифозная химическая вакцина с секстаанатоксином, секста (пента-, тетра-) анатоксин, АКДС-вакцина, АДС-анатоксин, адсорбированный столбнячный (АС) и дифтерийный (ДС) анатоксин, адсорбированный стафилококковый анатоксин. Сорбенты оказывают адьювантное действие. Они вызывают в месте инъекции вакцины легкую воспалительную реакцию, активизирующую захват и резорбцию антигена. Кроме того, сорбированные вакцины создают в организме депо, из которого постепенно всасываются антигены, обеспечивающие пролонгированное действие препарата. Это дает возможность уменьшить кратность вакцинации при сохранении высокого профилактического эффекта.

Совершенствование препаратов данного типа направлено на поиск более эффективных и безвредных сорбентов, оптимальных режимов проведения сорбции, концентраций сорбента в вакцине и способов ее введения в организм.

Ассоциированные вакцины — препараты, в состав которых входят несколько синергических, сбалансированных между собой антигенов. Преимущество их перед моновакцинами — возможность обеспечить одновременную выработку иммунитета против нескольких инфекций при введении в организм одного комплексного препарата. Применение ассоциированных вакцин облегчает организацию иммунопрофилактики, сокращает число инъекций и в ряде случаев повышает их иммуногенность.

Условием конструирования и производства ассоциированных вакцин являются эпидемиологические показания для одновременной иммунизации против соответствующих инфекций, возможность устранения конкурентного действия антигенов в ассоциации, данные об отсутствии повышенной реактогенности и сенси-

билизирующей активности сложной вакцины по сравнению с монопрепаратом.

Выпускают следующие ассоциированные вакцины: АКДС, АДС, полнанатоксинны против газовой гангрены, полномелитная вакцина и др. Испытываются ассоциации вакцинных штаммов возбудителей бруцеллеза, туляремии, чумы и сибирской язвы; кори и паротита; кори, паротита и краснухи.

Не все применяющиеся сейчас ассоциированные вакцины отвечают изложенным выше требованиям. Так, в АКДС-вакцине иммуногенность дифтерийного и столбнячного компонентов повышена по сравнению с АДС-анатоксином за счет адьювантного действия корпускулярного коклюшного антигена. Последний в ассоциации отличается меньшей иммуногенностью и большим сенсибилизирующим эффектом по сравнению с коклюшной моновакциной.

Совершенствование ассоциированных препаратов требует включения в их состав компонентов, равнозначных по антигенной активности, близких по составу, определения наиболее оптимального соотношения антигенов в вакцине.

Прививочные препараты для пассивной иммунизации. Для выработки активного поствакцинального иммунитета необходимо длительное время (2—4 нед, а иногда и больше). Поэтому в случаях, когда требуется экстренная защита организма от заболевания (лиц, общавшихся с источником возбудителя и пребывающих в инкубационном периоде), применяется пассивная иммунизация введением сыворотки крови человека или гипериммунного животного, содержащей специфические антитела. В настоящее время вместо сывороток часто используются гамма-глобулины, так как антитела концентрируются главным образом в этой фракции сывороточных белков. Человеческий гамма-глобулин (гомогенный) имеет ряд преимуществ перед гамма-глобулином животного происхождения. Он более эффективен, так как быстрее поступает в кровь, дольше сохраняется в организме, редко вызывает тяжелые аллергические реакции и осложнения. Исходный материал для получения человеческого гамма-глобулина — сыворотки из плацентарной, абортной и донорской крови. Каждую серию препарата готовят из смеси не менее 1000 сывороток крови, что устраняет индивидуальные различия в содержании антител и обеспечивает стандартность иммунологической активности препарата. Плазму венозной крови, как исходный материал для изготовления гамма-глобулина, получают на донорских пунктах. Но основной источник получения гамма-глобулина в СССР — плацентарная и абортная кровь. Ее доставляют в пункты сбора, где сыворотку отделяют от сгустка в сроки не позднее 48 ч после родов или абортов. Сыворотки до фракционирования хранят в замороженном виде (-15°C) или консервируют хлороформом (5 мл на 1 л сыворотки).

Гамма-глобулиновую фракцию выделяют из сыворотки крови медленным добавлением к растворам сывороточных белков охлажденного ниже 0°C этанола при непрерывном перемешивании. Полученную фракцию гамма-глобулина осаждают, растворяют

в 0,5 % растворе натрия хлорида до содержания 7—8 % белка, замораживают при температуре -25°C и высушивают из замороженного состояния в течение 14 ч с целью удаления остатков этанола. Из лиофилизированного гамма-глобулина готовят раствор, содержащий 10 % белка, 0,85 % натрия хлорида, 0,3 моль глицерина (стабилизатор) и мертиолят в конечном разведении 1 : 10 000 (консервант). Полученный раствор гамма-глобулина осветляют пропусканием через крупнопористые фильтры и подвергают стерилизующей фильтрации через асбестобумажные пластины.

Готовый к употреблению препарат подвергают различным контролям. По новым техническим условиям, утвержденным Комитетом вакцин и сывороток 11.11.1976 г., в препарате фракция гамма-глобулина должна составлять не менее 97 % общего белка. Препарат должен оставаться жидким после выдерживания при температуре 56°C на протяжении 4 ч (проба на стабильность), не содержать остаточного этанола, быть стерильным, апирогенным (вызывать подъем температуры при внутривенном введении кроликам в дозе 1,5 мл/кг не более $0,6^{\circ}\text{C}$), безвредным (не вызывать ни общих ни местных реакций у белых мышей при подкожном введении в дозе 0,5 мл и у гвинейских свинок при подкожном введении в дозе 5 мл). В гамма-глобулине должны определяться не менее двух видов антител (одного антивирусного и одного антибактериального) в 6—10 раз более высокой концентрации по сравнению с исходной смесью сывороток крови.

Человеческий гамма-глобулин содержит антитела против многих инфекций и используется для профилактики вирусного гепатита, полиомелита, коклюша, скарлатины, оспы, гриппа и других заболеваний. Те серии гамма-глобулина, которые содержат «защитные» титры антител против возбудителей соответствующих инфекций, имеют целевое назначение. В эпидемических очагах гамма-глобулин назначают лицам, общавшимся с источником инфекции. Препарат вводят внутримышечно в дозе 1,5 или 3 мл не позднее 4—5-го дня инкубационного периода. Гамма-глобулин не назначают лицам, перенесшим данную инфекцию или подвергнутым вакцинации против нее. При массовом применении гамма-глобулина накануне сезонного подъема заболеваемости было отмечено, что защитное действие его длится более 6 мес. Это объясняли пассивно-активной иммунизацией, индукцией эндогенного интерферона, стимуляцией неспецифической резистентности организма. Выказывалось также мнение о наличии в препаратах гамма-глобулина вирусов гепатита А и В, связанных антителами. В настоящее время в связи с накоплением данных об ограниченной эпидемиологической эффективности гамма-глобулина и о возможности побочного его действия при повторных применениях, массовое использование этого препарата для плановой профилактики вирусного гепатита отменено.

Гамма-глобулины, содержащие повышенное количество антител против возбудителей (токсинов) конкретной инфекции, получают иммунизацией доноров и извлечением сыворотки крови в

сроки, соответствующие максимальному накоплению в ней антител.

Гетерогенные гамма-глобулины чаще дают выраженные реакции, иногда вызывают анафилактический шок, сывороточную болезнь и другие побочные явления. Поэтому указанные препараты вводят по способу Безредки, предусматривающему предварительную десенсибилизацию организма, после определения чувствительности организма к чужеродному белку.

Защитное действие иммунных гамма-глобулинов длится, за редким исключением, не более 2 нед. Это вынуждает при наличии эпидемических показаний вводить указанные препараты повторно, что увеличивает опасность сенсibilизации организма. Кроме того, повторные введения гетерогенного белка (в том числе антител) повышают скорость его распада. Так, при первичном введении противостолбнячной сыворотки длительность ее защитного действия составляет 2 нед, при повторном — 3—4 дня. Учитывая сказанное, гаммаглобулинопрофилактика должна рассматриваться как вспомогательное средство в комплексе противоэпидемических мероприятий.

В последние годы точка зрения о том, что иммунные сыворотки и гамма-глобулины являются лишь средствами пассивной иммунизации, пересматривается. Имеются данные о том, что гамма-глобулин может содержать кроме IgG незначительные количества IgM, IgA и их фрагменты, групповые вещества крови, антигены плацентарной ткани, гонадотропные гормоны, примеси липопротеидов, альбумина, трансферина. В связи с этим данный препарат может вызывать в организме сложные сдвиги, сопровождающиеся активизацией клеточных иммунологических реакций, обострением хронических аллергических процессов, стимуляцией факторов неспецифической резистентности и др. Характер названных изменений зависит от свойств препарата, длительности и условий его хранения, способа применения, а также от исходного состояния реактивности организма.

Следовательно, при назначении гамма-глобулина необходимо учитывать многие факторы, способные повлиять на его эффективность и безвредность. Не рекомендуется в частности, вводить гамма-глобулин детям с повышенной чувствительностью к сывороточным белкам, лицам со склонностью к аллергическим реакциям менее чем за 4 нед до иммунизации против дифтерии, коклюша, столбняка, туберкулеза и за 6 нед до прививок живыми вирусными вакцинами. Следует избегать необоснованно частого повторного назначения гамма-глобулина для лечения больных инфекционными заболеваниями, а также с целью стимуляции иммунореактивности у ослабленных лиц. Это обусловлено опасностью нежелательной сенсibilизации организма чужеродными для него аллотипами гамма-глобулина и стимуляцией выработки антигаммаглобулинов, снижающих эффективность препарата при повторных его применениях.

Необходимо помнить, что качество препарата зависит не только от правильности сбора, хранения и обработки исходного сырья, но и от режима и продолжительности хранения готового

препарата. При выделении гамма-глобулина из сыворотки крови происходит агрегация части молекул IgG, а при хранении готового препарата — расщепление IgG на низкомолекулярные фрагменты. Фрагменты и агрегаты IgG обуславливают нежелательные свойства препаратов гамма-глобулина. Европейская фармакопея (1971) регламентирует содержание фрагментов — 5 %, агрегатов — 15 % общего белка.

Бактериофаги. Среди препаратов, используемых для экстренной профилактики инфекционных заболеваний, особое место занимают бактериофаги. Их защитное действие связано не с созданием иммунитета, а с лизисом патогенных бактерий. Бактериофаги культивируют на жидких питательных средах в реакторах с применением аэрации. При размножении фаги лизируют родственные бактерии и выходят в питательную среду, которая при этом светлеет. Питательную среду фильтруют, а фильтрат с бактериофагами консервируют с помощью 0,01 % хлороформа или 0,25 % фенола, контролируют на стерильность, безвредность и активность. Выпускают моно- и поливалентные фаги во флаконах в жидком виде, в форме таблеток с кислотоустойчивым покрытием, свечей. Для детей готовят фаг с пектином. Защитное действие бактериофага в организме длится 5—7 дней, поэтому при сохранении эпидемических или клинических показаний препарат вводят повторно.

Применение бактериофагов не сопровождается развитием реакций и осложнений, противопоказаний к их приему нет. Эти препараты можно сочетать с другими лекарственными средствами и вакцинацией. В настоящее время в СССР выпускают следующие бактериофаги для профилактики и лечения кишечных и гнойных раневых инфекций: дизентерийный, брюшнотифозный, сальмонеллезный групп А, В, С, D, E, коли-протейный (смесь бактериофагов, активных в отношении серологических групп кишечных палочек — 0111, 055, 044, 020, 145, 026, 0124, 0125, мирабилного и вульгарного протей), стафилококковый, стрептококковый и пноцианеус. Кишечные бактериофаги, выпускаемые с ацидорезистентным покрытием из ацитофталата целлюлозы, пептина или в жидком виде, назначают через рот. Имеются данные о выраженном их профилактическом и лечебном эффекте при дизентерии, брюшном тифе, сальмонеллезах. Фаги раневых групп инфекций выпускают в жидком виде, вводят местно в рану, подкожно, внутриможно, внутримышечно, в полость, внутрь и с помощью клизмы.

Показания к проведению профилактической иммунизации. Иммунизация любым препаратом фактически проводится только по эпидемическим показаниям (наличие большого числа трудно распознаваемых и трудно обезвреживаемых источников возбудителя инфекции, активный механизм передачи, высокая восприимчивость населения к заболеванию, условия жизни всего населения или отдельных континентов, способствующие частому инфицированию и др.). Однако с организационной и методической точки зрения практические врачи выделяют иммунизации, которые подлежат долгосрочному или кратковременному

планированию, и иммунизации, проводимые в экстренном порядке как одна из мер по ликвидации очагов.

Плановая иммунизация против ряда инфекций проводится всему населению, достигшему определенного возраста и не имеющему клинических и иммунологических противопоказаний. Сроки и последовательность этой иммунизации регламентируются национальными календарями. В СССР современный календарь прививок утвержден приказом МЗ СССР № 50 от 14.01.1980 г. (табл. 16). Плановая выборочная иммунизация проводится против кишечных и кровяных инфекций (табл. 17). Контингенты для ее проведения выбирают по территориальному (при желтой лихорадке, паппатачи, весенне-летнем энцефалите) или профессиональному (при сибирской язве, бруцеллезе, брюшном тифе и паратифах, лептоспирозах) признаку. Так, на территориях, неблагоприятных по туляремии, чуме, сибирской язве, лептоспирозу и другим инфекциям, вакцинируют в первую очередь людей, имеющих большую возможность заражения по характеру трудовой деятельности (уход за животными, работа в лабораториях, прочие) или условиям проживания (сельская местность). При возникновении острых эпизоотий среди грызунов или других видов эпидемического неблагополучия иммунизации может подлежать все население, проживающее на данной территории. В связи с этим разделение иммунизаций на плановые и по эпидемическим показаниям условно. Так, вакцинация против холеры устанавливается приказом МЗ СССР или союзных республик по эпидемическим показаниям на территориях, где выделяются холерные вибрионы из объектов внешней среды или от людей. Вместе с тем, эта иммунизация не является экстренной, проводится в предсезонный период по заранее составленным планам, в которых конкретизируются территории и контингенты, подлежащие вакцинации. Такое же положение при ряде кровяных инфекций. Этот вид профилактической иммунизации по показаниям и организации проведения принципиально отличается от иммунизации в эпидемических очагах. Подобная иммунизация обычно является экстренной, непланируемой, проводится в комплексе с другими мерами по локализации и ликвидации очагов. Ее осуществляют чаще иммунными сыворотками и гамма-глобулинами, иногда вакцинами (коровой, коклюшной, сибиреязвенной, туляреминой, столбнячного анатоксина, табл. 18).

Общие противопоказания к проведению профилактических прививок. Противопоказаниями для иммунизации парентеральным способом являются: 1) острые инфекционные заболевания, включая период (не менее 1 мес) реконвалесценции (перенесшим вирусный гепатит — 6 мес, менингококковый менингит — 12 мес); 2) лихорадочные состояния; 3) активные формы туберкулеза и выраженная туберкулезная интоксикация (детей в возрасте до 3 лет, инфицированных туберкулезом, можно иммунизировать, если в течение 6 мес фтизиатр не выявлял клинических признаков заболевания); 4) аллергические состояния — астма, ревматизм в период обострения и др.; 5) острые кишечные и диспепсические расстройства; язвенная болезнь желудка и двенадцати-

Таблица 16. Календарь и способы обязательных (плановых) иммунизаций детей и подростков

Иммунизация против	Возраст, класс	Название, тип вакцины	Способ введения	Доза
Туберкулеза	5—7-й день жизни	БЦЖ, живая	Внутрикожный	0,05 мг
Коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита	3 мес	АКДС, убитая Полиомиелитная живая	Внутримышечный Через рот за 1 ч до еды	0,5 мл 1 доза (2 капли, если 1 доза содержится в 0,1 мл; 4 капли — в 0,2 мл) 0,5 мл
Коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита *	4,5 мес	АКДС, убитая Полиомиелитная живая	Внутримышечный Через рот	1 доза 0,5 мл
Коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита	6 мес	АКДС, убитая Полиомиелитная живая	Внутримышечный Через рот	1 доза 1 доза
Полиомиелита	1 год	Полиомиелитная живая	Через рот	1 доза
Полиомиелита	1 год 2 мес	Полиомиелитная живая	Через рот	1 доза
Кори и паротита	15—18 мес	Коревая и паротитная живые	Подкожный	0,5 мл
Полиомиелита	2 года	Полиомиелитная живая	Через рот	1 доза
Коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита	1 мес 2 года 3 мес	АКДС, убитая Полиомиелитная живая	Внутримышечный Через рот	0,5 мл 1 доза (2—4 капли или 1 драже) 0,5 мл
Дифтерии и столбняка	6 лет	АДС — М-анатоксин	Подкожный	0,5 мл
Туберкулеза **	1-й класс	БЦЖ, живая	Внутрикожный	0,05 мг
Полиомиелита	2-й класс	Полиомиелитная живая	Через рот	1 драже
Дифтерии и столбняка	11 лет (5-й класс)	АДС — М-анатоксин	Подкожный	0,5 мл
Туберкулеза	8-й класс	БЦЖ, живая	Внутрикожный	0,05 мг
Полиомиелита	9-й класс, 1-й курс техника	Полиомиелитная живая	Через рот	1 драже
Столбняка	10-й класс (девушки)	Адсорбированный столбнячный анатоксин	Подкожный	0,5 мл

Иммунизация против	Возраст, класс	Название, тип вакцины	Способ введения	Доза
Брюшного тифа, столбняка, газовой гангрены, ботулизма	10-й класс (юноши)	Химическая брюшно-тифозная вакцина с секста-анатоксином	Подкожный	0,5 мл

* — при всех этих заболеваниях отмечена большая эффективность и безвредность схемы иммунизации АКДС — АКДС — К — 0,5 мл по сравнению со схемой АКДС — АКДС — АКДС (А. А. Сохин, А. И. Коваленко, В. С. Кучерявенко).

** — ревакцинацию против туберкулеза проводят лицам с отрицательной реакцией Манту.

перстной кишки, гипотрофия II и III степени; 6) острые и хронические нефрозо-нефриты, пиелит; 7) пороки сердца в период декомпенсации, состояния после инфаркта; 8) болезни крови; 9) гипертоническая болезнь; 10) заболевания печени; 11) диабет; 12) обширная мокнущая экзема, распространенные гнойничковые заболевания кожи; 13) авитаминозы; 14) заболевания, сопровождающиеся кахексией; 15) беременность; 16) период в течение 2 мес после предыдущей вакцинации.

При иммунизации энтеральным методом число противопоказаний сокращается (выраженные диспепсические расстройства, упорные срыгивания, родовая травма, недоношенность, при массе ребенка менее 2 кг, заболевания, резко ухудшающие общее состояние организма — пневмония, отит, пузырчатка и т. д.). Кроме общих, имеются и частные противопоказания, которые изложены в инструкциях по применению отдельных иммунопрепаратов.

Условия, необходимые для достижения эффективности иммунопрофилактики. Условия, зависящие от иммунизирующего средства и порядка его применения:

1. Наличие высокоиммуногенного и безвредного препарата. Эффективность и безвредность иммунопрепаратов зависят не только от свойств исходного штамма, способов получения вакцины, соблюдения технологии изготовления и контроля, но и от режимов их транспортировки и хранения (табл. 19). Для сохранения антигенной активности большинства препаратов не разрешается их замораживать и оттаивать. Следует помнить, что вакцины и сыворотки (гамма-глобулины) при неправильном режиме хранения (на свету, при повышенной температуре) теряют активность значительно раньше обозначенного срока годности и могут приобретать повышенные реактогенные свойства. Так, живая сухая полномелитная вакцина (антиполидраже) при температуре $-15... -20^{\circ}\text{C}$ годна к употреблению 6 мес, при температуре $+4... +8^{\circ}\text{C}$ — 3 мес, $+22^{\circ}\text{C}$ — только 14 дней. Жидкая полномелитная вакцина при температуре -20°C сохраняет актив-

Таблица 17. Иммунопрепараты, применяемые для плановой выборочной иммунизации

Название и тип препарата (вакцина)	Схема и способ иммунизации	Показания к применению (контингенты)
Брюшно-тифозная, химическая, сорбированная Секста-анатоксин	По 1 мл подкожно с интервалом 25—30 дней. Ревакцинация через 9—12 мес 1 мл подкожно, двукратно через 25—30 дней. Ревакцинация через 6—9 мес	Работники водоочистных канализационных сооружений, прачечных, предприятий очистки, транспортники Лица 16—60 лет (женщины до 55 лет)
Бруцеллезная, живая	Накожно 2 капли вакцины на расстоянии 3—4 см, через них делают по 3 крестообразные насечки и втирают вакцину пером	Лица, обслуживающие скот, обрабатывающие сырье и продукты от овец, коз в неблагоприятных районах, работники бруцеллезных изоляторов, мясокомбинатов, убойных пунктов, ветеринарный и зоотехнический персонал, работники лабораторий
Сибирязвенная, живая	Накожно 2 капли вакцины на расстоянии 3—4 см, через них по 4 параллельные насечки, вакцину втирают пером	Работники мясокомбинатов и предприятий по приему, убою и разделке туш скота, сбору, хранению, транспортировке, переработке кожи, шерсти, шетины, костей, сотрудники лабораторий. В неблагоприятных районах — животноводы и их семьи
Туляремийная, живая	Такая же, как и сибирязвенной вакциной, но делают по 2 параллельные насечки	Сельские жители в природных очагах туляремии, работники зерновых и овощных хранилищ, сахарных заводов, лабораторий, медицинских учреждений, лица, выезжающие на сельскохозяйственные, строительные, мелiorативные, геологические работы в эпидемичные районы В эндемичных районах — сельские жители 4—70 лет, рабочие лесных, строительных, промышленных предприятий, зоологи, мелiorаторы и др.
Против клещевого энцефалита инактивированная	Взрослым по 1 мл подкожно четырехкратно с интервалом 7—10, 14—20 дней и 4—6 мес. Ревакцинация через 1 год, затем через 3—4 года	
Лептоспирозная, убитая	2 и 2,5 мл подкожно через 7—10 дней	Население на территории природных и сельскохозяйственных очагов: животноводы, работники птицеферм, птицефабрик, собачьих питомников, звероводческих ферм, ветеринары, зоотехники, рыболовы, охотники, сельхозработники

Название и тип препарата (вакцина)	Схема и способ иммунизации	Показания к применению (контингенты)
Антирабическая, культуральная, инактивированная	По 5 мл подкожно с интервалом 10 дней. Ревакцинации ежегодно однократные	Звероловы, работники звероводческих ферм, заповедников, лабораторий, охотники, ветеринары
Адсорбированный стафилококковый анатоксин	По 0,5 мл подкожно с интервалом 30—35 дней. Ревакцинации через 3 и 9—12 мес	Работники транспорта, ведущих отраслей промышленности, персонал родильных домов, беременные, лица, часто и длительно болеющие стафилококковыми инфекциями
Вакцина против гриппа: живая инактивированная	По 0,2 мл в каждый носовой ход, 3 прививки через 2—3 нед 0,1 мл внутривенно однократно безыгольным инъектором	Лица в возрасте 16—55 лет, в первую очередь работники предприятий, учреждений, учебных заведений То же
Вакцина против мозечной лихорадки, живая	Скарификации через 3 капли вакцины, повторно через 25—30 дней	Население эндемичных районов, лица, выезжающие в очаги
Противочумная, живая	Накожно 3 капли вакцины на расстоянии 3—4 см, через каждую из них делают по 8 крестообразных насечек, вакцину втирают в кожу	Население в природных очагах чумы при возникновении острых эпизоотий среди грызунов вблизи населенных пунктов
Холероген-анатоксин	0,1—0,5 мл подкожно или с помощью БИ, однократно	На неблагополучных территориях работники канализационных и очистных сооружений, прачечных, пищевики, лица, проживающие в неудовлетворительных бытовых условиях
Комбинированная вакцина против сыпного тифа (живая и химическая)	0,25 мл подкожно однократно, при необходимости ревакцинация через 2 года	В неблагоприятной эпидемической обстановке военнослужащие, медицинский персонал, работники лабораторий, бань, прачечных, санитарных пропускников, дезинфекционисты
Вакцина против Ку-лихорадки, живая	Накожно 2 капли вакцины на расстоянии 3—4 см, через них по 3 крестообразные насечки, вакцину втирают в кожу	Население неблагополучных районов в возрасте 16—60 лет (работники мясокомбинатов, кожевенных и шерстесобрабатывающих предприятий, молочной промышленности, животноводы, сотрудники лабораторий)

Таблица 18. Иммунопрепараты, применяемые для экстренной внеплановой иммунизации

Название препарата	Схема и способ иммунизации	Показания к применению (коптин-генты)
Адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин М	0,5 мл подкожно 1 или 2 раза в зависимости от интенсивности реакции Шика	Дети 12 лет и старше с отсутствием документации о прививках. Лица, общавшиеся с больным дифтерией (носители) при положительной реакции Шика
Дифтерийный адсорбированный анатоксин	То же	То же
Коклюшная вакцина	По 1 мл трехкратно с интервалом 10 дней	В очагах коклюша иммунизируются дети старше 1 года, не болевшие коклюшем и не вакцинированные ранее
Адсорбированный столбнячный анатоксин	0,5 мл подкожно однократно при ревакцинации, двукратно при вакцинации	Травмы с нарушением целостности кожи, ожоги, обморожения, роды и аборт на дому, операции на желудке и кишках, укусы животных
Противостолбнячная сыворотка	3000 МЕ подкожно по Безредке после внутрикожной пробы с нормальной лошадиной сывороткой	То же
Человеческий противостолбнячный иммуноглобулин	250 мл внутримышечно	При травмах, ожогах, отморожениях, внебольничных абортах и родах, гангрене, укусах животных, лицам с недостаточностью иммунитета
Паротитная вакцина, живая	0,5 мл подкожно однократно	Дети старше 3 лет, не привитые и не болевшие паротитом при общении с больными
Гриппозная вакцина, живая	Через рот по 1—5 мл в зависимости от возраста 2 дня подряд	Лица с 1 года жизни в очагах гриппа
Лейкоцитарный интерферон	Через нос 0,5 мл (концентрированный) или 2 мл (нативный) 2 раза в день с интервалом 6 ч	То же
Противогриппозный гамма-глобулин	1,5 или 3 мл внутримышечно однократно или двукратно с интервалом 1—3 дня	То же

Название препарата	Схема и способ иммунизации	Показания к применению (контингенты)
Гамма-глобулин противокоревой	1,5 или 3 мл внутримышечно одно- или двукратно с интервалом 1—3 дня	Вводится неиммунным лицам при невозможности активной иммунизации в очагах кори, коклюша, паротита, вирусного гепатита, краснухи, скарлатины, ветряной оспы и др.
Иммуноглобулины против клещевого энцефалита	1,5 или 3 мл внутримышечно, иногда повторно через 2—3 дня	Лица, подвергшиеся укусам клещей в природных очагах клещевого энцефалита
Противосибиреязвенный гамма-глобулин	5—20 мл в зависимости от возраста, внутримышечно однократно по Безредке с предварительной внутрикожной пробой	Лица, бывшие в контакте с больными животными, их трупами, зараженным материалом или употреблявшие в пищу инфицированное мясо
Противоботулинические антитоксические моно- и поливалентные сыворотки	1000—2000 МЕ внутримышечно по Безредке с предварительной внутрикожной пробой	Лица, употреблявшие продукты, вызвавшие заболевания ботулизмом
Стафилококковый иммуноглобулин	2—3 мл внутримышечно одно- или двукратно	Профилактика и лечение септицемий, абсцессов, пневмоний, фурункулезов, гидраденитов, маститов, остеомиелитов, послеоперационных осложнений
Антирабическая вакцина	Условный курс — 2—4 инъекции по 2—3 мл; безусловный курс — 12—25 ежедневных инъекций по 2—3 мл подкожно	Лица, укушенные (ослюненные) бешеными или подозрительными на заболевание бешенством животными (см. специальную инструкцию)
Антирабический гамма-глобулин	0,25—0,5 мл/кг внутримышечно, по Безредке	При укусах средней тяжести и тяжелых укусах бешеными или неизвестными животными. Назначается в сочетании с вакциной

ность до 2 лет, при +4... +8 °С — 6 мес, +22 °С — 21 день, +30 °С — не более 7 дней. Сухая живая ослепенная вакцина при температуре +4... +8 °С сохраняется 2 года, при температуре +20 °С — 3 мес, +30 °С и выше — 1 мес. Если вакцина хранилась не в холодильнике, была замороженной, с нарушением целостности упаковки, при изменении внешнего вида или отсутствии этикетки препарат считают непригодным. По истечении обозначенного в инструкции срока годности препарата, если со-

Таблица 19. Сроки годности и температурные режимы хранения иммунопрепаратов

Название препарата	Срок годности	Оптимальная температура хранения (°C)
БЦЖ	2 года	+4...+8
Полиомиелитная вакцина живая	6 мес	+4...+8
сухая (драже)	2 года	-20
	3 мес	+4...+8
	6 мес	-15...-20
Коревая вакцина	1 год	+4 в темном месте
Оспенная вакцина	2 года	+4...+8
Паротитная вакцина	1 год	+4 в темном месте
Гриппозная вакцина живая	»	+4
инактивированная	»	+2...+8 в сухом месте
Бруцеллезная вакцина	»	Не выше +10 в темном месте
Живая сыпнотифозная вакцина Е	2 года	+4...+6
Живая вакцина против желтой лихорадки	1 год	-5...-20
Живая противочумная вакцина	»	+4...+8
Живая сухая туляремийная вакцина	»	Не выше +6
Живая сухая сибиреязвенная вакцина	3 года	Не выше +8 или при минусовой температуре
Антирабическая вакцина живая типа Ферми	»	+2...+10
инактивированная культуральная	1 год	+2...+10
АКДС жидкая	1,5 года	+3...+10
сухая	5 лет	+3...+10
Лептоспирозная вакцина	1,5 года	+2...+8
Инактивированная вакцина против клещевого энцефалита	2 года	+4...+10
Секста-анатоксин	3 года — жидкий, 5 лет — сухой	+2...+5
Брюшнотифозная вакцина с секста-анатоксином	2 года	+3...+10
Стафилококковый анатоксин	»	+4...+10
Столбнячный анатоксин	3 года	+4
Гамма-глобулин	»	+2...+10
Противостолбнячная сыворотка	»	+3...+10
Бактериофаги	1 год	+2...+10
Лейкоцитарный интерферон	»	+4

храняется большая его партия, осуществляется переконтроль, после чего срок годности может быть продлен еще на 6—12 мес.

Поскольку в процессе длительного хранения иммунного препарата могут изменяться его свойства, необходимо добиваться по возможности сокращения этого периода. Целесообразно иметь

доступные практически лабораториям тесты для определения антигенной активности препаратов в различные сроки их хранения (определение титра вакцинного вируса в живых вирусных вакцинах, концентрации антигена в инактивированных вакцинах, процента десорбированного антигена в сорбированных препаратах, содержания фрагментов IgG и агрегатов в препаратах иммуноглобулинов). ВОЗ предлагает прилагать к упаковке вакцин специальный индикатор. Он содержит фермент, изменяющий цвет в том случае, когда вакцина хранится при повышенной температуре в течение срока, достаточного для потери ее активности.

Сорбированные препараты необходимо тщательно взбалтывать перед тем, как набирать в шприц. Если эта манипуляция осуществляется неправильно, одни вакцинируемые могут получить лишь надсадочную жидкость, не содержащую антигена, другие — концентрированную взвесь, в которой будет большой избыток антигена. В первом случае иммунизация окажется неэффективной, во втором — может вызвать сильную реакцию или осложнение.

Разведенные сухие вакцины (особенно живые), подготовленные к употреблению, быстро утрачивают активность при комнатной температуре. В связи с этим их необходимо применять в первые часы после разведения.

2. Доза вакцины. Определяется в зависимости от состава препарата, физико-химической природы антигенов, их иммуногенности, возраста иммунизированных лиц, иногда наличием или отсутствием в анамнезе прививок против данной инфекции. Введение уменьшенной дозы вакцины не приводит к полноценной иммунной перестройке, а часто сопровождается лишь аллергизацией организма. Превышение указанной в инструкции дозы увеличивает опасность возникновения сильных реакций и осложнений, а в ряде случаев обуславливает угнетение выработки иммунитета.

3. Кратность первичной иммунизации. Большинство живых вакцин (БЦЖ, коревая, паротитная, чумная, бруцеллезная) стимулируют выработку иммунитета при однократной прививке. Некоторые живые (полномиелитные), инактивированные корпускулярные вакцины и анатоксины вводят многократно. Обычно курс первичной иммунизации состоит из 2—3 инъекций препарата, что обеспечивает защиту организма от заболевания данной инфекцией в поствакцинальный период и эффективность отдаленной ревакцинации. Последнюю проводят через 6—12 мес или несколько лет после вакцинации. Ревакцинация обуславливает выраженную и продолжительную стимуляцию иммунитета при однократном введении даже небольших доз антигенов. Однако если первичная вакцинация была полноценной, ревакцинирующий эффект отдаленного введения антигена также не достигается.

4. Интервал между введением антигенов должен быть достаточно продолжительным, чтобы последующее введение антигена не приходилось на фазу временной иммунологической рефрактерности, обусловленной предшествующей иммунизацией, и фазу

максимального синтеза антител, которые могут связывать и инактивировать повторно введенный антиген. При применении инактивированных вакцин и анатоксинов устанавливают интервал 30—45 дней. Сорбированные препараты вызывают напряженный иммунитет при более продолжительных интервалах (2 мес и более), но в этом случае вакцинальный процесс очень затягивается, что неприемлемо по эпидемиологическим соображениям.

5. Способ введения препарата. Применяется парентеральный, энтеральный и аэрозольный способы введения препаратов. Парентеральный способ используется в нескольких вариантах (накожный; внутрикожный, подкожный, внутримышечный, внутривенный). Накожным (скарификационным) методом иммунизируют против оспы, чумы, туляремии, сибирской язвы. Он прост, но не позволяет точно дозировать вакцину. При накожной иммунизации место аппликации вакцины обрабатывают спиртом и эфиром. Использование других антисептиков противопоказано, так как они инактивируют вакцинные штаммы.

Внутрикожным методом вводят вакцины против туберкулеза, туляремии, иногда инактивированные вакцины против гриппа, холеры. Этот метод требует наличия специальных туберкулиновых однограммовых шприцов с плотно пригнанным поршнем и тонких игл с коротким срезом. Иглу вводят в поверхностный слой кожи отверстием вверх. Сначала выпускают небольшое количество вакцины, а убедившись, что игла вошла строго внутрикожно, вводят остальное количество препарата. При правильной технике иммунизации на коже образуется папула в виде «лимонной корочки» диаметром 5—8 мм, исчезающая через 15—20 мин. Место инъекции перед прививкой обрабатывают 70 % спиртом, применение спиртового раствора йода и наложение асептической повязки запрещается. Этот метод необходимо выполнять очень точно. Большинство сильных реакций и осложнений, которые зарегистрированы при внутрикожном применении вакцины БЦЖ, были связаны с тем, что ее вводили подкожно.

Подкожный метод чаще используется для введения инактивированных корпускулярных и химических вакцин, анатоксинов, некоторых живых вакцин (коровая, паротитная), сывороток (против столбняка). Иглу вводят под углом 45° , шприц должен быть обращен иглой вниз, чтобы оставшийся в нем воздух не попал в подкожную клетчатку. При правильном введении игла должна свободно двигаться при изменении наклона шприца, не тянуть за собой кожу и не застревать в фасции или мышце. Слишком поверхностное введение вакцины увеличивает болезненность инъекции и может осложниться некрозом кожи, слишком глубокое — увеличивает реактогенность препарата, опасность развития вакцинных абсцессов. После извлечения иглы делают легкий массаж в месте инъекции и смазывают его спиртовым раствором йода.

Внутримышечный метод применяется для введения АКДС-вакцины, сывороток и гамма-глобулинов. Инъекция производится обычно в верхний наружный квадрант ягодицы или наружную область бедра. Этот метод необходимо применять в тех случаях,

когда вводится препарат в большом объеме или форме, ведущей к замедленному поступлению его в кровь. Необходимо избегать попадания препарата в подкожную клетчатку, так как это может усилить местную реакцию и замедлить наступление профилактического эффекта, что особенно важно при экстренной иммунизации. Иглу нужно вводить перпендикулярно на глубину 3—8 см в зависимости от степени развития подкожной жировой ткани. Место укола смазывают спиртовым раствором йода.

Внутривенным методом вводят специально приготовленный для этой цели человеческий иммуноглобулин, противогангренозные сыворотки и некоторые другие лечебные иммунопрепараты. При использовании этого метода препарат оказывает действие уже в первые минуты после инъекции, поэтому вводить его необходимо медленно (иногда капельно) под наблюдением врача.

Перспективен безыгольный (струйный) метод введения иммунопрепаратов. При его применении не нарушается целостность кожи, исключается опасность заражения вирусным гепатитом и другими инфекциями. Техника иммунизации безыгольными инъекторами (БИ-1 «Пчелка», БИ-2, БИП-3, БИ-4 и др.) проста, позволяет вводить препараты разного состава и консистенции в дозе от 0,1 до 1 мл внутрикожно, подкожно и внутримышечно. Иммунизацию безыгольными инъекторами можно производить в различных помещениях, временно приспособленных под прививочные пункты. Одна прививочная бригада в течение 1 ч может охватить иммунизацией 300—1500 человек. При правильном выборе способа введения и дозы препарата безыгольная иммунизация безболезненна, не увеличивает реактогенность вакцин, стимулирует выработку напряженного иммунитета, позволяет уменьшать расход препарата и сократить время для проведения иммунизации.

В настоящее время безыгольные инъекторы применяются при массовой иммунизации против гриппа, холеры, вирусного гепатита. Показана возможность введения этим способом живых, инактивированных, сорбированных вакцин, анатоксинов, гаммаглобулинов.

Энтеральная (пероральная) иммунизация основывается на связывании и обработке антигенов лимфоидным аппаратом кишечника. Однако при использовании этого способа значительная часть введенного антигена инактивируется ферментами пищевого канала, что требует увеличения дозы вакцин в десятки раз. В настоящее время пероральный метод применяется лишь для введения полиомелитной, гриппозной вакцин, бактериофагов, некоторых лечебных иммунопрепаратов. Препараты для энтерального введения выпускаются в жидком виде, таблетках, капсулах, драже. Больные должны принимать их в присутствии медицинского персонала в зависимости от приема пищи.

Аэрозольный метод предусматривает введение вакцин в дыхательные пути иммунизированных лиц распылителями. Этот метод используется для групповой и индивидуальной иммунизации, обеспечивающей формирование местного и общего иммунитета. Его производительность — 400—600 человек в 1 ч, реактогенность

низкая. Однако этот метод затрудняет индивидуальное дозирование препарата и отличается недостаточной эффективностью. В связи с этим, его целесообразнее применять для ревакцинаций лицам с грудным иммунитетом.

Интраназальный метод используется для введения живой вакцины против гриппа, лейкоцитарного интерферона. Препараты выпускаются в сухом виде, непосредственно перед употреблением вакцину разводят охлажденной до комнатной температуры кипяченой водой, интерферон — стерильной водой. Гриппозную вакцину вводят в полость носа на глубину 0,5 см распылителем, интерферон — ингаляцией, распылением или закапыванием в носовые ходы. Перед введением препарата носовые ходы должны быть очищены от слизи и корочек, после введения — иммунизируемому предлагают сделать глубокий вдох и 2—3 мин оставаться в сидячем положении, после чего не очищать нос 30 мин.

Условия, зависящие от состояния иммунизируемого лица:

1. Возраст. Новорожденные и дети первых месяцев жизни характеризуются низкой способностью к выработке иммунитета ввиду морфологической и функциональной незрелости системы иммуногенеза, несовершенства биохимической и нейро-гуморальной его регуляции. Иммунный ответ детей первых месяцев жизни отличается продукцией малого количества антител, относящихся главным образом к IgM. Индуцируют синтез антител в ранний постнатальный период антигены (в первую очередь вирусные, корпускулярные), не требующие сложной ферментативной обработки, длительно персистирующие в организме и стимулирующие постепенное созревание иммунокомпетентных клеток. Малые дозы инактивированных вакцин с умеренной иммуногенностью (коклюшная) не всегда способны преодолеть иммунологическую инертность организма ребенка раннего возраста, а большие дозы могут вызвать иммунодепрессию. В этом возрасте иммунизация чаще сопровождается более значительным и продолжительным угнетением показателей неспецифической резистентности, что может повысить восприимчивость ребенка к гриппу и другим острым респираторным заболеваниям, стафилококкозам и другим болезням в период формирования иммунитета. Способность к полноценному иммунному ответу на сложные инактивированные антигены дети приобретают к 6 мес, а на некоторые лишь к концу 1-го года жизни. Эта способность сохраняется до зрелого возраста. У лиц пожилого и старческого возраста постепенная инволюция лимфоидных органов сопровождается аутоиммунными сдвигами, снижением способности к клеточному и гуморальному иммунному ответу. Критерии достижения иммунологической зрелости детей — способность к активному синтезу IgG и IgA, увеличение розеткообразующих клеток, повышение активности бластной трансформации лимфоцитов и др.

2. Материнский иммунитет. Во внутриутробный период через плаценту к плоду из материнского кровотока поступают антитела против кори, коклюша, полиомелита, дифтерии, столбняка, оспы. Эти антитела, относящиеся к IgG, обеспечивают защиту ново-

рожденного и ребенка первых месяцев жизни от заболевания соответствующей инфекцией. В послеродовой период происходит распад указанных антител (время полураспада 25—30 дней) и постепенное выведение их из организма, которое завершается к 6—12 мес внеутробной жизни. Высокие титры материнских антител способны нейтрализовать вакцинные антигены и обусловить неэффективность активной иммунизации ребенка на 1-м году жизни, особенно в первые 6 мес после рождения. Наиболее чувствительны к нейтрализующему действию антител живые вакцинные вирусы кори, полиомиелита, оспы. Нейтрализация их наступает при исходном содержании материнских антител в титре 1:16—1:32. Вакцинация против коклюша значительно менее эффективна при наличии материнских антител в титре 1:160 и выше, против дифтерии и столбняка — 0,32 МЕ/мл. Низкие титры материнских антител (1:10—1:80 — коклюшных, 0,8—0,16 МЕ/мл — дифтерийных и столбнячных) стимулируют продукцию гомологичных антител.

3. Врожденная и приобретенная недостаточность иммунитета. Некоторые дети рождаются с наследственной недостаточностью иммунитета (иммунодефицитное состояние). Иммунодефицитные состояния гуморального типа (агаммаглобулинемия Брутона, гипогаммаглобулинемия, дисгаммаглобулинемия) характеризуются неспособностью или резко сниженной способностью к синтезу всех или отдельных классов Ig. Такие дети отличаются высокой восприимчивостью к бактериальным, особенно грамотрицательным кокковым инфекциям. Они не способны вырабатывать иммунитет при введении убитых корпускулярных, химических полисахаридных вакцин, анатоксенов, но для них эффективны прививки живыми вакцинами. Иммунодефицитные состояния клеточного типа (синдром Ди Джорджа, синдром Незелова) обусловлены неполноценностью созревания различных звеньев Т-системы иммунитета. Этот тип иммунной недостаточности отличается повышенной восприимчивостью к вирусам, грибам. Детей с данной патологией нельзя вакцинировать живыми вакцинами, так как введение этих препаратов не вызывает у них выработку иммунитета и часто сопровождается тяжелыми осложнениями с летальными исходами. Для этих детей эффективна иммунизация инактивированными вакцинами. Наиболее тяжело протекают комбинированные иммунодефицитные состояния с поражением Т- и В-систем иммунитета (иммунодефицитное состояние швейцарского типа, синдромы Луи-Бара, Вискотта—Олдрича и др.). Еще 20—30 лет назад такие дети погибали вскоре после рождения. У них наблюдаются различные инфекции с вялым затяжным течением и периодической генерализацией. Детям с комбинированными иммунодефицитными состояниями противопоказана иммунизация всеми вакцинами.

Известны также наследственные дефекты системы макрофагов и системы комплемента, которые проявляются нарушениями захватывания, переработки и разрушения чужеродных агентов. Эти иммунодефицитные состояния часто сочетаются с поражением Т- и В-систем иммунитета, могут протекать субклинически, но

часто проявляются тяжелыми гнойно-септическими процессами, аутоиммунными расстройствами. Возможность иммунизации таких детей необходимо решать индивидуально в зависимости от клинической выраженности иммунодефицитного состояния, сочетания его с поражением Т- и В-систем иммунитета.

К врожденным иммунодефицитным состояниям ненаследственного характера относится преходящая (транзиторная) гипогаммаглобулинемия новорожденных и детей первого полугодия жизни. Она связана с распадом и выведением из крови ребенка материнского IgG и малой способностью к его самостоятельному синтезу в раннем возрасте. Ее можно отличить от наследственной гипогаммаглобулинемии при повторных исследованиях сывороток крови.

Приобретенная наследственность иммунитета может возникнуть в результате действия на организм различных неблагоприятных факторов после рождения (неполноценности питания, инфекционных, соматических заболеваний, нерациональной иммунизации, ионизирующей радиации, шума, загазованности биосферы и др.). Приобретенные иммунодефицитные состояния имеют сложный патогенез и характеризуются комбинированным поражением различных систем иммуногенеза. Наиболее изучена временная недостаточность иммунитета, обусловленная инфекцией, вакцинацией и неполноценностью питания. Она является временным противопоказанием к проведению иммунизации всеми вакцинами.

4. Важное условие достижения высокого противозидемического эффекта любой иммунизации — достаточно полный охват ею восприимчивых континентов. Лучший результат наблюдается при охвате иммунизацией 90—95 %, удовлетворительный — не менее 80 %, слабый — до 80 % восприимчивых лиц. При создании менее 50 % иммунной прослойки противозидемический эффект отсутствует или бывает ничтожно малым.

5. На эффективность иммунизации влияет также эпидемическая ситуация в коллективах после проведения прививок. Широкая циркуляция возбудителя, способствующая заносу его в иммунизированные коллективы, обеспечивает стимуляцию вакцинального иммунитета в результате дополнительной скрытой естественной иммунизации (бустер-эффект). При уменьшении числа источников возбудителя инфекции возможность осуществления бустер-эффекта постепенно ослабевает, что может привести к снижению индекса эпидемиологической эффективности вакцинации.

В то же время длительное общение с лицами — источниками возбудителя обуславливает попадание в организм больших количеств возбудителя, что может вызвать появление заболеваний не только среди непривитых, но и среди иммунизированных лиц в коллективе.

Организация прививочного дела. Проведение профилактической иммунизации в СССР регламентируется приказами министров здравоохранения СССР и союзных республик, инструкциями и методическими указаниями.

Общее руководство и контроль за проведением иммунопрофилактики в стране осуществляет Главное санитарно-эпидемиологическое управление МЗ СССР, а в союзных республиках — соответствующие управления министерств здравоохранения республики. Методическое руководство, контроль за прививками, снабжение иммунопрепаратами осуществляют СЭС, непосредственное проведение иммунизации — лечебно-профилактические учреждения.

Подготовительный период к проведению плановой иммунизации складывается из следующих мероприятий: 1) получение точных сведений о численности и возрастном составе населения, отбор контингентов, подлежащих иммунизации; 2) составление годового и месячных планов профилактических прививок; 3) составление лечебно-профилактическими учреждениями заявки и получение в СЭС иммунопрепаратов; 4) организация и оборудование прививочных кабинетов; 5) обучение персонала технике проведения иммунизаций и порядку наблюдения за иммунизированными; 6) снабжение инструментами и другими вспомогательными материалами для проведения иммунизации; 7) санитарно-просветительная работа среди населения.

Период проведения иммунизации. В СССР иммунизация проводится в специальных прививочных кабинетах, которые оборудуются в детских консультациях, поликлиниках, дошкольных учреждениях, школах. Временные прививочные кабинеты могут быть организованы в красных уголках и других помещениях различных учреждений, предприятий, учебных заведений.

Постоянно действующий прививочный кабинет должен состоять из двух комнат (подготовительной и манипуляционной), иметь холодильник для хранения иммунопрепаратов, кушетку, стол, стулья, шкаф для хранения инструментария, шкаф с медикаментами для оказания первой врачебной помощи при возникновении сильных поствакцинальных реакций и осложнений, стол для приготовления прививочного материала. В прививочном кабинете обычно располагается картотека учетных форм № 63 о проведенных иммунизациях, а также журналы учета профилактических прививок. На стенах кабинета, особенно в подготовительной комнате и вестибюле, целесообразно вывесить санитарно-просветительные, хорошо иллюстрированные материалы о значении иммунизации в предупреждении инфекционных заболеваний.

Прививки против туберкулеза и постановка проб Манту должны осуществляться в отдельном помещении или в специально выделенные дни. Для каждого вида прививок необходимо иметь отдельный набор маркированного инструментария.

Иммунизацию против бешенства, экстренную иммунопрофилактику столбняка проводят в травматологических пунктах или хирургических кабинетах поликлиник. В небольших сельских населенных пунктах иммунизацию осуществляют на фельдшерско-акушерских пунктах или на временных прививочных пунктах, выделенных сельским советом, силами выездных бригад медицинских работников. Это целесообразно при массовой иммунизации

неорганизованного населения. Помещения, выделенные под прививочный пункт (аудитории, клубы, дома культуры и т. д.), должны быть в хорошем санитарном состоянии, в них делают дезинфекцию.

К проведению иммунизации допускаются специально подготовленные медицинские работники, которые ознакомлены с наставлением по применению иммунопрепаратов, техникой их введения, реакциями на прививку, порядком оказания помощи при возникновении сильных реакций и осложнений. Иммунизация проводится под руководством и контролем врача. Ответственность за организацию и качество проведения иммунопрофилактики возлагается на главных врачей лечебно-профилактических учреждений.

В конце каждого месяца участковая медицинская сестра и сестра-картотечница детской поликлиники отбирают детей, подлежащих иммунизации в следующем месяце с учетом существующего календаря иммунизаций, временных медицинских противопоказаний, эпидемической обстановки и других данных. Отобранных для иммунизации детей регистрируют в рабочем журнале врачебного участка по прививкам. Затем участковая сестра в устной или письменной форме (лучше на специальном бланке) приглашает родителей в определенный день и час явиться с ребенком в поликлинику. Здесь ребенка осматривает врач-педиатр, обязательно термометрия. При отсутствии противопоказаний к иммунизации, врач делает запись в истории развития ребенка о том, что ребенок здоров и может быть допущен к прививкам конкретным препаратом. После этого ребенка иммунизируют в прививочном кабинете, о чем делается запись в рабочем журнале кабинета, истории развития ребенка (форма № 112) и учетной форме № 63.

Перед применением любого иммунопрепарата необходимо проверить наличие на коробке, ампуле (флаконе) маркировки или этикетки. При отсутствии соответствующих сведений на этикетках или непосредственно на ампулах, наличии посторонних примесей или хлопьев в препарате, изменении физических его свойств, нарушении герметичности ампулы (флаконы), при неправильном режиме хранения и истечении срока годности препарат нельзя употреблять.

Следует строго выполнять указанные в наставлении правила вскрытия ампул, растворения сухих и встряхивания адсорбированных вакцин, технику их введения, использовать разведенные иммунопрепараты в первые часы, уничтожать остатки вакцин (особенно живых) кипячением или дезинфицирующими средствами (2 % раствор хлорамина, 3 % раствор лизола).

Иммунопрепараты необходимо вводить в организм с соблюдением правил антисептики и асептики. Инструментарий (шприцы, иглы, скарификаторы, оспопрививательные перья), используемый для проведения иммунизации, стерилизуют сухим горячим воздухом при температуре 160 °С 1 ч или в автоклаве при 152 кПа (1,5 атм) 30 мин. При отсутствии сушильных шкафов и автоклавов инструменты кипятят 45 мин. После употребления их

сразу же промывают проточной водой, затем замачивают в одном из кроверастворяющих растворов на 30 мин, после чего вновь промывают. Нельзя проводить инъекции нескольким лицам одним шприцем со сменой только игл или одним скарификатором (пером), использовать прививочный инструментарий для других целей.

После проведения иммунизации необходимо установить за привитыми медицинское наблюдение в течение 1—2 ч, так как в эти сроки могут возникать анафилактические реакции, шок, коллапс и другие осложнения, требующие оказания немедленной врачебной помощи. Через 24—48 ч выборочно проверяют на дому наличие и выраженность послепрививочных реакций.

В дошкольных детских учреждениях и школах детей, подлежащих иммунизации, отбирают по картотеке форм № 63, историям развития ребенка или индивидуальным картам ребенка (форма № 26). Составляют план прививок и непосредственно их осуществляют медицинские работники детских учреждений и школ так же, как и в детских поликлиниках. Сведения о проведенной иммунизации или о невыполнении прививки передают в детскую поликлинику, где их заносят в общую картотеку.

Иммунизация детей с отягощенным анамнезом (патология беременности у матери, родовая травма, внутриутробная или ранняя постнатальная инфекция), часто и длительно болеющих, лиц с аллергически измененной реактивностью, нарушенным графиком вакцинации, необычной реакцией на предыдущую прививку проводится по индивидуальным схемам, иногда после специальной подготовки. Вопрос о возможности и режиме иммунизации этих детей решает комиссия в составе участкового педиатра, врача-иммунолога и заведующего поликлиникой. В Москве, Ленинграде, Донецке, Одессе организованы консультативные кабинеты (приемы) по иммунопрофилактике при городских детских поликлиниках. Для более эффективной работы этих кабинетов участковые педиатры (а также медицинские работники, обслуживающие дошкольные детские учреждения и школы) берут на диспансерный учет всех детей, нуждающихся в углубленном обследовании, назначении индивидуальных схем иммунизации и наблюдении в послепрививочный период. Когда подходит срок плановой иммунизации, таких детей направляют в консультативный кабинет, где их осматривают специалисты. На основании данных анамнеза, клинического обследования, сведений о предшествующих прививках решается вопрос о необходимости дополнительных лабораторных исследований, которые в настоящее время ограничиваются анализами крови, мочи, иногда рентгенологическим исследованием. Такой подход не позволяет выявлять специфические иммунодефицитные состояния, аллергию и парааллергию к конкретным антигенам, а также определять наличие иммунитета к инфекциям, против которых предполагается проводить вакцинацию.

Трудность решения вопроса о клинической безопасности иммунизации детей, у которых наблюдаются аллергические реакции, и лиц с отягощенным анамнезом заставляет педиатров

отстранять от прививок значительную часть данного контингента. Это препятствует созданию высокой иммунной прослойки в детских коллективах и обуславливает неблагоприятное течение инфекционных заболеваний у детей, не иммунизированных по относительным (не всегда достаточно обоснованным) противопоказаниям.

С целью устранения этого недостатка в Донецке и Макеевке приказами по областному и городским отделам здравоохранения созданы консультативные кабинеты с иммуноаллергологическими лабораториями. Для этого в бактериологических лабораториях городских СЭС выделены комнаты для работы иммунологических групп (в составе врача, прошедшего подготовку на рабочем месте в специализированной иммунологической лаборатории, и среднего медицинского работника), располагающих возможностью определять титры антител против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, кори, показатель иммунолейколиза с антигенами вакцин и парааллергенами (стафилококковым, стрептококковым, кишечной палочки, протейным и др.), содержание основных классов Ig (M, G, A), способность лимфоцитов к спонтанной и индуцированной трансформации под влиянием различных митогенов. Детей, отобранных и направленных консультативными кабинетами детских поликлиник, обследуют в часы работы бактериологической лаборатории, для этой цели не выделяются специальные штаты.

Результаты лабораторных анализов, выполненных в клинической лаборатории поликлиники и иммуноаллергологической лаборатории СЭС, направляются в консультативный кабинет. По совокупности клинических и лабораторных данных делается следующее заключение в истории развития ребенка: а) ребенок имеет напряженный иммунитет и в проведении вакцинации в данный момент не нуждается; б) у ребенка нет иммунитета и по состоянию здоровья его можно вакцинировать в соответствии с календарем; в) у ребенка выявлены умеренно повышенные показатели иммунолейколиза ($>0,2 < 0,3$) к одному или нескольким аллергенам, невыраженная дисгаммаглобулинемия. При отсутствии клинических проявлений аллергии и других противопоказаний к прививкам рекомендуется иммунизация по индивидуальным (щадящим) схемам; г) обнаружена резко повышенная чувствительность к повреждающему действию вакцинных агентов и парааллергенов (показатель иммунолейколиза — $0,3—0,45$), выраженная гипо- или дисгаммаглобулинемия (снижение или повышение содержания отдельных классов Ig в 2—3 раза по сравнению с нормой) или угнетение РБТЛ (число стимулированных клеток менее 50 %, спонтанная РБТЛ выше 15 %). Указанные изменения, обнаруженные в совокупности или раздельно, при наличии даже маловыраженных клинических признаков аллергии, а иногда и при их отсутствии, являются основанием для отстранения ребенка от иммунизации. Вопрос о возможности ее проведения решается после курса десенсибилизирующей, антимикробной и общеукрепляющей терапии и повторного обследования в консультативном кабинете.

Иммунизацию детей с аллергически измененной реактивностью и отягощенным анамнезом проводят участковые педиатры (педиатры, обслуживающие дошкольные детские учреждения и школы) в соответствии с рекомендациями консультативных кабинетов. Ввиду большей вероятности возникновения у данного контингента детей анафилактических и других необычных реакций необходимо более строго соблюдать дозировку и способ введения иммунопрепаратов, наблюдать за состоянием ребенка в прививочном кабинете не менее 3 ч. Детей с неврологическими и судорожными реакциями на предыдущие прививки, а также склонных к анафилактическим реакциям лучше иммунизировать в условиях стационара.

Для выявления характера течения вакцинального процесса детские поликлиники устанавливают более тщательное наблюдение за привитыми детьми в течение возможных сроков развития ближайших и отдаленных прививочных реакций. В процессе наблюдения измеряется температура тела, определяются время появления, характер, выраженность и продолжительность поствакцинальных реакций, общее состояние ребенка, возникновение интеркуррентных заболеваний, обострения аллергии и другие отклонения в состоянии здоровья ребенка. Полученные данные заносит в карту индивидуального развития ребенка, дубликат которой должен находиться в консультативном кабинете. При возникновении сильных реакций и осложнений ребенка направляют в стационар, где должны быть койки для размещения лиц с поствакцинальными осложнениями.

Анализ эффективности работы консультативных кабинетов (приемов) проводят при составлении месячных и годовых отчетов детских поликлиник на основании данных об охвате иммунизацией детей, находящихся на диспансерном учете, сведений о частоте прививочных реакций и осложнений, проверки состояния иммунитета и заболеваемости наблюдаемого контингента в сравнении со здоровыми детьми.

Функционирование консультативных кабинетов совместно с иммуноаллергологическими группами лабораторий позволяет более полно, безопасно и эффективно иммунизировать значительную часть детей, состоявших на диспансерном учете в детских поликлиниках и не вакцинированных ранее вследствие опасности развития осложнений либо обострения основного заболевания в поствакцинальный период. Консультативные кабинеты с подчиненными им специализированными лабораториями могут оказывать помощь в выборе тактики иммунизации и довакцинальной подготовки, выборочной проверке состояния иммунитета объективными тестами, что повысит ответственность медицинских работников за качество проведения иммунизации. В будущем консультативные кабинеты должны стать основой для создания консультативных центров по иммунопрофилактике, укомплектованных специалистами по иммунологии, аллергологии, располагающих хорошо оснащенными лабораториями для проведения иммуноаллергологических исследований. Наличие таких центров позволит в будущем перейти к наиболее физиологичному и

эффективному индивидуальному принципу проведения иммунизации всем детям.

Профилактические прививки среди взрослого населения организуют и проводят поликлиники, медсанчасти, здравпункты промышленных предприятий и учебных заведений. Организационно-методический центр по иммунопрофилактике в районе обслуживания поликлиники — кабинет инфекционных заболеваний, имеющий в своем составе прививочный кабинет. На основании данных о численности взрослого населения составляется план профилактических иммунизаций по участкам, медчастям, здравпунктам и затем в целом по поликлинике. Сведения о проведенной иммунизации регистрируются в журналах, которые находятся в прививочных кабинетах.

В сельской местности организуют и проводят иммунопрофилактику фельдшерские и фельдшерско-акушерские пункты, сельские амбулатории, участковые больницы, поликлиники (амбулатории) при центральных районных больницах, районные СЭС. Лиц, подлежащих иммунизации, учитывают с помощью подворных обходов, к которым привлекаются кроме медицинских работников санитарные активы, сельские и поселковые Советы народных депутатов. Непосредственная организация иммунопрофилактики в сельской местности возложена на прививочные кабинеты детских поликлиник районных больниц, участковых больниц (амбулаторий), которые контролируют проведение этой работы на фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктах.

В населенных пунктах, удаленных от лечебно-профилактических учреждений, иммунизацию осуществляют прививочные бригады в составе врача участковой больницы, медицинской сестры-вакцинатора и медицинского работника фельдшерско-акушерского пункта, обслуживающего данные населенные пункты. В этом случае в одном из населенных мест разворачиваются временные прививочные пункты, организуется заблаговременное оповещение населения об иммунизации, медицинский осмотр лиц, подлежащих вакцинации. Учет проведенной иммунизации проводится в форме № 63. Картотека этих форм создается на фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктах или централизованно в участковых больницах.

Иммунизация членов студенческих строительных отрядов (ССО) проводится в соответствии с письмом МЗ СССР от 04.02.71 № 04—14/2. На основании этого письма и с учетом характера регистрируемой заболеваемости на данной территории издается приказ областного (городского) отдела здравоохранения, регламентирующий перечень и порядок иммунизации членов ССО. Чаще проводится вакцинация против кишечных инфекций, столбняка, клещевого энцефалита, холеры.

Своевременное проведение иммунизации ССО зависит от сроков получения вузами разрядки численности отрядов, на основании которой комитеты ВЛКСМ начиная с февраля—марта текущего года формируют ССО. Перед началом иммунизации городские (областные) СЭС инструктируют медицинских работников здравпунктов или поликлиник вузов о порядке ее проведе-

ния и отпускают этим учреждениям по их заявкам необходимое количество иммунопрепаратов, инструментария и других материалов. Списки студентов, желающих поехать с ССО, комитеты ВЛКСМ вузов подают в здравпункты, где проводится иммунизация. Медицинская служба ССО на каждый отряд заводит «Журнал медицинских осмотров и профилактических прививок студенческого отряда», куда заносятся все сведения о проведенной иммунизации. Кроме этого журнала, данные о прививках, состоянии здоровья членов ССО и перенесенных заболеваниях регистрируются в индивидуальной медицинской карте.

В конце подготовительного периода журнал медицинских осмотров и профилактических прививок ССО и индивидуальную медицинскую карту прививок подписывают врач здравпункта (поликлиники) вуза, врач и командир ССО, заверяют круглой печатью медицинского учреждения. На основании этих документов оформляется санитарный паспорт линейного, районного, областного ССО, разрешающий выезд его к месту расположения. Врачи линейных ССО и эпидотделы СЭС еженедельно отчитываются перед вышестоящими органами здравоохранения о ходе медицинских осмотров и профилактических прививках. После завершения работы ССО составляется итоговый отчет, один из разделов которого — отчет об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний и ее результатах.

Аналогично изложенному выше проводят иммунизацию лицам, выезжающим по организованному набору на новостройки страны. Перечень обязательных прививок этим лицам определяет МЗ СССР, он может быть дополнен указаниями местных органов здравоохранения в зависимости от эпидемической обстановки в районе стройки. Выезжающему по организованному набору выдается медицинская справка, в которую вносят данные анамнеза, результаты обследования и сведения о проведенной иммунизации.

Учет профилактической иммунизации. Наиболее рациональной формой учета профилактической иммунизации является регистрация ее в форме № 63, утвержденной МЗ СССР 04.02.70 (Карта профилактических прививок). Данная форма позволяет вести индивидуальный учет проведенной обязательной и экстренной иммунизации, содержит паспортные данные о ребенке, даты иммунизаций, название и серию препарата, дозу, наличие реакции и др. Формы № 63 составляют в картотеке, которая должна находиться в прививочном кабинете или расположенной рядом комнате. Группировать формы № 63 в картотеке можно по различным принципам. Картотеки могут быть созданы по педиатрическому участкам, по детским дошкольным учреждениям и школам. Карты профилактических прививок располагаются в картотеке по классам (в школе), годам и месяцам (в дошкольных детских учреждениях). Кроме того, каждая секция «месяц» может быть разделена по видам плановых иммунизаций (против туберкулеза, полиомелита, коклюша, дифтерии и столбняка, кори, паротита). После проведенной иммунизации (или ее отсрочке по временным противопоказаниям) карту ребенка перемещают в тот месяц или год, когда ему предполагают делать

очередную прививку. Карточки детей с постоянными противопоказаниями располагают в соответствующих секциях, а карточки выбывших детей вынимают из картотеки или помещают в секции «выбывшие». В последнем случае родителям ребенка выдают копию формы № 63 или справку о проведенных иммунизациях для предъявления в медицинское учреждение по месту нового жительства. Подлинник карты хранится в поликлинике 5 лет. В конце каждого года медицинский работник, ответственный за ведение картотеки (сестра-картотетчица, фельдшер), пересматривает карточки и распределяет их в соответствии со сроками иммунизации по месяцам будущего года.

Применяется также принцип распределения в картотеке согласно календарю иммунизаций (новорожденные до 2 мес, подлежащие вакцинации против туберкулеза, получившие вакцинацию против туберкулеза, подлежащие вакцинации против полиомиелита, получившие 1-ю вакцинацию (2-ю, 3-ю...) против полиомиелита и т. д.).

Преимущества картотечного метода учета иммунизаций делают целесообразным внедрение его не только среди детей, но и среди взрослого населения, особенно на промышленных предприятиях, в крупных учреждениях, средних и высших учебных заведениях. Разрабатываются измененные формы № 63 и 64 соответственно видам иммунизаций и аллергических проб, которые проводятся взрослым. Учет иммунизаций против столбняка лучше осуществлять в отдельной централизованной для данного населенного пункта картотеке, которая должна находиться в травматологическом пункте или на станции скорой помощи.

Учет профилактической иммунизации взрослого населения в большинстве случаев ведется в специальном журнале (форма № 64). На каждый вид иммунизации заводят отдельный журнал или в одном журнале выделяют разделы для учета прививок против отдельных инфекций. Журналы учета профилактических прививок составляют для каждого участка, цеха, населенного пункта. Для регистрации отдельных видов прививок имеются специальные учетные формы: против туляремии — форма № 64-т, против бешенства — карта обратившегося за антирабической помощью (форма № 77).

В последние годы для учета профилактической иммунизации детскому и взрослому населению предложено применять перфокарты. Они имеют вид прямоугольника с угловым срезом и перфорациями по краям. При кодировании в перфорации делают мелкие (внешний ряд) или глубокие (внутренний ряд) вырезы, соответствующие определенному признаку (например, проведение первой иммунизации полиомиелитной и АКДС-вакциной). Для того чтобы получить информацию о числе и фамилиях детей с данным признаком, в соответствующие отверстия вставляются спица и искомые перфокарты выдвигаются из общего количества. На перфокартах можно закодировать много признаков. Этот метод учета позволяет в несколько раз снизить затраты времени на поиск информации и осуществлять более глубокий оперативный анализ состояния иммунопрофилактики.

Отчетность о проведении иммунизации. Все больнично-поликлинические учреждения в городской и сельской местности, родильные дома, дома ребенка, фельдшерские и фельдшерско-акушерские пункты систематически 4-го числа следующего за отчетным месяца направляют в районную (городскую) СЭС отчет о профилактических прививках (форму № 86-леч), куда заносят сведения о числе лиц, получивших полный курс плановых и внеплановых экстренных вакцинаций, а также данные о гамма-глобулинопрофилактике. Врачебные и фельдшерские здравпункты в городах, детские дошкольные учреждения и школы направляют сведения об иммунизации в поликлинику, к которой они прикреплены.

При применении ассоциированных вакцин в форму № 86-леч вносят сведения о числе иммунизаций против каждой из инфекций, для профилактики которых предназначен тот или иной препарат. Так, при проведении иммунизации АКДС-вакциной заполняются строки «Вакцинация против коклюша», «Вакцинация против дифтерии», «Вакцинация против столбняка». В последнюю строку включают также лиц, вакцинированных внепланово адсорбированным столбнячным анатоксином по поводу травмы. Аналогично заполняют карты при проведении ревакцинации АКДС-вакциной, а также при иммунизации вакциной ТАБТе и другими комплексными препаратами.

На основании отчетов лечебно-профилактических учреждений составляют месячные отчеты о профилактических прививках СЭС по форме № 86-СЭС, которую заполняют аналогично форме № 86-леч. Отчеты по форме № 86-леч подписывает главный врач больнично-поликлинического учреждения, заведующий фельдшерско-акушерским и фельдшерским пунктом, по форме № 86-СЭС — заведующий городским (областным) отделом здравоохранения (главный врач района) и главный врач СЭС. Сводные отчеты за I, II и III кварталы и за год представляются в министерство здравоохранения союзной республики и статистическое управление области, края, автономной республики.

Анализ отчетных форм № 86 позволяет судить об объеме иммунизации против каждой инфекции, выполнении плана прививок, своевременности проведения их в разных возрастных группах, соотношении числа вакцинаций и ревакцинаций и др.

При организации и проведении иммунопрофилактики медицинские работники могут встречаться с трудностями, связанными с отказом некоторой части населения от иммунизации. В таких случаях следует грамотно, тактично убеждать людей в необходимости вакцинаций, используя примеры из практики, соблюдая этические и деонтологические принципы в работе. Достижению доверия способствует вежливая, но вместе с тем авторитетная форма приглашения на прививку и беседы медицинского работника с родителями ребенка или взрослыми людьми, подлежащими иммунизации, хорошая организация иммунизации на прививочных пунктах, высокая квалификация лиц, осуществляющих прививки, уменьшающая вероятность необычных реакций и осложнений по техническим причинам. Лишь в крайних случаях,

когда методы убеждения не оказывают действия, а отказ от иммунизации чреват осложнением эпидемической обстановки, необходимо прибегать к принудительным мерам. Уголовным кодексом УССР и некоторых других союзных республик предусмотрено привлечение к ответственности руководителей предприятий, учреждений и отдельных лиц за нарушение правил по борьбе с эпидемиями (ст. 227 УК УССР). К числу этих нарушений относится и отказ от проведения иммунизации, если он повлек или мог повлечь за собой эпидемическое распространение инфекционного заболевания.

Критерии оценки безвредности, эффективности и рентабельности иммунопрофилактики. Безвредность иммунопрепаратов оценивают на этапе их приготовления, испытания и массового применения. Стерильность препарата проверяется в соответствии с инструкцией МЗ СССР 1971 г. посевом на специальный набор питательных сред. Все инактивированные вакцины и анатоксинны должны быть стерильны. Живые вакцины могут содержать лишь соответствующие вакцинные штаммы возбудителей, в ослепленной вакцине допускается содержание сапрофитных бактерий (500 микробных тел в 1 мл). Биологический контроль в процессе производства живых вирусных вакцин предусматривает выявление случайной контаминации посторонними инфекционными агентами. С этой целью ведут наблюдение за незараженными культурами (10—25 % общего числа) 3—4 нед после эксплантации клеток. При появлении специфической дегенерации клеток производят выбраковку культуры и полученного на ней продукта. Контаминирующие агенты выявляют при интрацеребральном или перитонеальном заражении белых мышей (поражение центральной нервной системы, гибель животных), введением контролируемого материала куриным эмбрионам (вирусы) или посевом его на искусственные питательные среды (микоплазма, микобактерии туберкулеза и другие бактерии). Поскольку любая живая ткань млекопитающих и птиц, используемых в качестве источника культуры клеток для производства противовирусных вакцин, может быть контаминирована посторонними вирусами, самым перспективным субстратом для этих целей признаны штаммы диплоидных клеток человека и животных. Однако внедрение в вакцинное производство культур диплоидных клеток человека ограничивается частой контаминацией их микоплазмой и возможностью содержания в них онкогенного фактора, интегрированного с геномом клеток, а диплоидных клеток животных — недостаточной изученностью их опасности для человека. Онкогенная активность тканевых культур, предлагаемых для производства вакцин, проверяется на сибирских хомячках и электронно-микроскопическим исследованием.

Токсичность (безвредность) определяется в опытах на белых мышях и гвинейских свинках. Животные должны оставаться здоровыми в течение установленного срока наблюдения, прибавлять в массе, у них не должно быть признаков инфекции или интоксикации, а при испытании гамма-глобулина не должны обнаруживаться местные и общие реакции. Очищенные сорбиро-

важные анатоксины могут вызвать у животных на месте введения уплотнения, сохраняющиеся 30 сут и более, но без некрозов, язв и абсцессов. Контроль безопасности некоторых вакцин (коровой, полиомнелитной) включает определение нейровирулентности на чувствительных к данному вирусу обезьянах и анафилактичности в опыте на гвинейских свинках.

Апирогенность испытывается в качестве одного из контролей при получении сывороточных препаратов. В соответствии с новыми техническими условиями, утвержденными Комитетом вакцин и сывороток 11.11.76, препараты считают непиrogenными, если они вызывают подъем температуры у кроликов не более чем на 0,6 °С.

Реактогенность (переносимость) вакцины первично испытывает предприятие-изготовитель на 5 взрослых добровольцах. Инактивированные препараты выпускают для применения при отсутствии сильных (общих и местных) реакций в этой группе привитых. Допускаются реакции средней тяжести не более чем у 1 иммунизированного. При наличии общей или местной реакции средней тяжести в 2 случаях или сильной реакции в 1 случае вакцину испытывают повторно на 10 добровольцах. При выявлении средней реакции более чем у 2 человек или сильной реакции у 1 вакцина не допускается к массовому употреблению. В дальнейшем реактогенность иммунопрепаратов определяется во время испытания их в ограниченном опыте совместно с ГИСК им. Л. А. Тарасевича, затем при проведении государственных испытаний и массовой иммунизации.

Ранние поствакцинальные анафилактические реакции обычно возникают в период от нескольких минут до 2 ч после иммунизации, общие и местные реакции неспецифического (стрессового) характера в ответ на нарушение постоянства внутренней среды — от 5—6 ч до 2 сут с постепенным угасанием. Специфические клинические реакции у привитых живыми вакцинами развиваются по истечении инкубационного периода (через 1—2 нед после введения коревой вакцины, 1—3 нед после введения паротитной вакцины, 4—6 нед после введения БЦЖ), у иммунизированных инактивированными препаратами — в 1-е сутки. Интенсивность прививочных реакций оценивают по нескольким критериям (табл. 20).

Общие реакции проявляются повышением температуры тела, недомоганием, головной болью, головокружением, обморочным состоянием, тошнотой, рвотой, катаральными изменениями в носовой части глотки, конъюнктивитом, высыпаниями и др. Местные реакции выражаются в возникновении гиперемии, инфильтрации на месте инокуляции препарата, развитии лимфангоитов и лимфаденитов. При накожном и внутрикожном методах иммунизации живыми вакцинами местные реакции развиваются у всех успешно вакцинированных лиц. Часто наблюдаются местные реакции при подкожном введении корпускулярных, химических адсорбированных вакцин и анатоксинов.

Если количество общих сильных реакций превышает предел, указанный в наставлении по применению соответствующей

Таблица 20. Показатели интенсивности реакции на введение иммунопрепаратов

Реакция	Местная (диаметр инфильтрата, см)	Общая (температура тела, °C)
Отрицательная	—	<37,1
Слабая	2,5	37,1—37,5
Средняя	2,6—5	37,6—38,5
Сильная	5 и больше	>38,5

вакцины (АКДС — 1 %, ко-ревая — 4 %, брюшнотифозная химическая с секстантоксинном — 7 %, средних и сильных, инактивированная гриппозная — 0,5 %), дальнейшая иммунизация данной серией препарата прекращается. Необычные реакции являются основанием для прекращения иммунизации данной серией вакцины, если они развиваются у нескольких лиц одновременно, или для прекращения дальнейшей иммунизации человека,

когда необычная реакция характеризует индивидуальную повышенную чувствительность к препарату.

Переносимость вакцины оценивается также по частоте и характеру осложнений, связанных с иммунизацией. Поствакцинальные осложнения условно подразделяют по характеру поражений на несколько групп: осложнения со стороны нервной системы (энцефалит, менингоэнцефалит, мононеврит, полиневрит), поражение кожи и слизистых оболочек (сыпь, крапивница, отек, язва, экзема, абсцесс), поражение внутренних органов (поствакцинальный гломерулонефрит, миокардит), сывороточная болезнь (развивается через 6—12 дней после иммунизации), анафилактический шок (наступает обычно в первые минуты после введения препарата). К поствакцинальным осложнениям относят также патологические процессы, обусловленные интеркуррентной инфекцией, активизацию латентных хронических инфекционных и пенициллиновых заболеваний.

Большинство поствакцинальных осложнений имеет аллергическую или аутоиммунную природу и поэтому предупреждение их зависит не только от улучшения качества вакцины, но и от тщательного обследования людей перед вакцинацией (особенно лиц с отягощенным анамнезом) для выявления явных и скрытых противопоказаний.

Частота осложнений после введения вакцины БЦЖ колеблется, по данным разных исследователей, от 0,001 до 2,5 %. Среди них отмечаются необычные местные реакции, иногда с некрозом кожи и образованием язв, холодные абсцессы, регионарные лимфадениты с нагноением или образованием кальцинатов, келлоидные рубцы на месте вакцинации. Редкие осложнения — поражение глаз, костей, развитие волчанки на месте инъекции вакцины, генерализованная вакцинальная инфекция.

Живая вакцина против полиомиелита практически ареактогенна. Имеются лишь единичные сообщения о реакциях и осложнениях при иммунизации этим препаратом (кожные высыпания, дерматит, отек Квинке, спинальные парезы), возникающих у детей с аллергически измененной реактивностью и отягощенным

анамнезом. В крайне редких случаях, частота которых колеблется от 1 : 1 млн до 1 : 50 млн, через 4—30 дней после иммунизации возникает вакциноассоциированный полиомиелит, характеризующийся поражением передних рогов спинного мозга и вялыми парезами. Связь всех перечисленных поражений с вакцинацией против полиомиелита подтверждается не всегда и, по мнению большинства специалистов, они не могут быть препятствием к проведению массовой иммунизации против полиомиелита.

АКДС-вакцина обладает токсическими, сенсибилизирующими, стрессорными свойствами, которые обусловлены в основном коклюшным компонентом. При введении АКДС-вакцины могут возникать различные осложнения и необычные реакции. Среди них выделяют инфильтраты, абсцессы, флегмоны, гипертермию, поражения центральной нервной системы (судорожные синдромы, энцефалопатия, энцефалит), почек, суставов, сердца, пищевого канала, аллергические реакции и осложнения (сыпь, отек, астматический синдром, гемморагический синдром, токсико-аллергическое состояние, коллаптоидное состояние, шок) и др.

У 10—50 % детей через 5—18 дней после прививки живой коревой вакциной развиваются клинические реакции, напоминающие легко протекающую корь (лихорадка, кореподобная сыпь, катаральные явления, лейкопения, эозинопения). У детей с измененной реактивностью поствакцинальные реакции могут быть чрезмерно выраженными, сопровождающимися судорожным синдромом (возникает у 2 % привитых, проявляется клонико-тоническими судорогами с кратковременной потерей сознания и другими общемозговыми расстройствами), поствакцинальным энцефалитом (встречается с частотой от 1 : 10 млн до 1 : 100 млн, сходен с клиникой других инфекционно-аллергических энцефалитов, характеризуется тяжелым течением и остаточными явлениями), пневмонией (возникает редко, в основном у детей с иммунодефицитными состояниями), абдоминальным синдромом, проявляющимся острой приступообразной болью в животе, лакунарными ангинами, аллергическими осложнениями (полиморфной сыпью, отеком Квинке, лимфаденопатией, артральной, сывороточной болезнью, гемморагическим синдромом, протениурией и гематурией, астматическим синдромом).

Вакцинация против эпидемического паротита, по нашим наблюдениям и данным других авторов, не ведет к развитию осложнений и необычных реакций. Однако окончательное заключение по этому вопросу можно сделать только после многолетней проверки препарата в условиях массовой иммунизации.

Антирабическая вакцина может вызывать реакции и осложнения различного характера: а) местная кожно-сосудистая аллергическая реакция появляется на 5—8-й день (незначительная припухлость, гиперемия, зуд, увеличение регионарных лимфатических узлов). Эти явления исчезают в результате симптоматического лечения (грелка, согревающий компресс, ванна, введение десенсибилизирующих средств); б) шоковое состояние может развиваться во время введения или в ближайшие часы после инъекции вакцины. Наблюдаются головная боль, гиперемия или

побледнение лица, ощущение металлического вкуса во рту, потеря сознания, непроизвольное мочеиспускание, рвота; в) поражение центральной нервной системы может наступить во время проведения курса прививок и после него. Предвестники заболевания — головная боль, боль в пояснице, повышение температуры, общая слабость, недомогание, слабость мышц конечностей. При возникновении шоковой или анафилактической реакции после инъекции антирабической вакцины необходимо ввести возбуждающие средства (адреналин, эфедрин, кофеин, кордиамин). При первых признаках поражения центральной нервной системы следует прекратить прививки, больного срочно госпитализировать в неврологическое отделение. Лечение поствакцинальных осложнений проводится согласно методическим указаниям по клинической диагностике, лечению и профилактике осложнений после инъекции антирабической вакцины. При прекращении вакцинации лицам, укушенным бешеными или подозрительными на бешенство животными, вводят антирабический гамма-глобулин по 0,25 мл/кг 1—2 дня.

Несмотря на то что поствакцинальные осложнения развиваются очень редко, медицинский персонал прививочных кабинетов должен быть хорошо осведомлен о возможности и сроках их возникновения, характере проявления, способах оказания неотложной помощи. Для этого в прививочном кабинете должны быть постоянно наготове соответствующие наборы медикаментов и инструментов (адреналин, кофеин, эфедрин, кордиамин, димедрол, глюкоза, натрия хлорид в ампулах, стерильные шприцы, иглы, бинты, спирт, вата, кислородные подушки и др.). О всех случаях поствакцинальных осложнений немедленно сообщают в СЭС, которая расследует причины их появления специальной комиссией с участием эпидемиолога, терапевта (педиатра), невропатолога, аллерголога, дерматолога, при необходимости — судебного медика. В материалах расследования, направляемых в Главное управление карантинных инфекций, приводятся исчерпывающие сведения о препарате, способе иммунизации, состоянии здоровья пострадавшего, течении вакцинального процесса, методах лечения и заключение комиссии. Серия вакцины, вызвавшая осложнение, исключается из употребления.

Перспективные пути предупреждения поствакцинальных осложнений — совершенствование прививочных препаратов, в частности, получение вакцин из очищенных концентрированных антигенов, разработка более рациональных методов и схем введения препаратов в организм, внедрение объективных и доступных лабораторных тестов, позволяющих определять чувствительность организма к повреждающему действию вакцин.

Мутагенное действие вакцин заключается в их способности вызывать изменения (мутации) в хромосомах иммунизируемых людей и животных. Осуществлению мутаций способствует то, что ряд препаратов, в первую очередь живые вирусные вакцины, вызывает в клетках крови (лимфоцитах), костного мозга повреждение хромосом, ведущее к их перестройкам (делеции, транслокации, дицентрики, фрагменты, кольца). Наибольшей

способностью вызывать хромосомные и хроматидные aberrации обладают высокоректогенные живые вирусные вакцины (оспенная, коревая, антирабическая). По нашим данным, у детей 1—2 лет, вакцинированных против оспы, частота aberrантных метафаз в культуре лимфоцитов периферической крови была в 3—4 раза больше (10—12 %), чем у детей, привитых малореактогенной живой паротитной вакциной. Кроме того, у иммунизированных оспенной вакциной максимальное число aberrаций обнаружилось через 1 мес после прививок, в то время как при введении паротитной вакцины частота aberrантных хромосом к указанному сроку возвращалась к исходному уровню.

Определение aberrаций хромосом у привитых можно использовать в качестве одного из объективных критериев оценки безвредности вакцины на этапе производства и в процессе их применения. Это тем более важно, что мутагенная активность вакцинных препаратов может быть связана с их онкогенной опасностью.

Аллергическая активность вакцины может проявляться описанными выше вакцинальными клиническими реакциями и скрытыми аллергическими изменениями, которые обнаруживаются специальными методами исследования. В настоящее время в производстве отдельных вакцин применяется лишь контроль на наличие в них анафилогенного фактора с помощью биологических проб на гвинейских свинках. Использование других тестов на аллергенность не входит в число обязательных контролей большинства иммунопрепаратов на предприятии-изготовителе. Поэтому особенно важно подобное изучение провести во время государственных испытаний, а также в процессе массовой иммунизации новыми вакцинами. В качестве неспецифических показателей аллергенной активности иммунопрепаратов можно применять определение гистамина, серотонина, эозинофилов, СРП, IgE (реагинов), широкоплазменных лимфоцитов, содержания белковых фракций в крови.

Специфическая аллергия к введенному препарату обнаруживается внутрикожной пробой с соответствующим аллергеном, показателем иммунолейколиза, РТМЛ, РБТЛ. Эти тесты можно использовать и для оценки повреждающего действия вакцин. Так, вакцинные препараты с высокой реактогенностью и аллергенной активностью (оспенная, коклюшная) вызывают увеличение ППН до 0,3—0,5 и выше более чем у 50 % привитых. Кроме того, эти препараты повышают чувствительность организма к различным парааллергенам (стафилококковому, стрептококковому, протейному и др.), которые могут выступать в качестве разрешающего фактора при повторных иммунизациях. Следовательно, значительное превышение перечисленных показателей по сравнению с исходным уровнем или возрастной нормой свидетельствует о демонстративных специфических сдвигах и резком нарушении гомеостаза, которое может неблагоприятно сказаться на состоянии здоровья иммунизируемого. Если подобные гиперергические реакции обнаруживаются у большого числа прививаемых, это является дополнительным критерием для заключения о повышенной реактогенности (повреждающем действии) данного

препарата. Вместе с тем оценка аллергенного действия вакцины не должна быть односторонней, так как формирование специфической аллергии — обязательное условие выработки иммунитета против инфекционных заболеваний.

При введении вакцины, содержащих перекрестно-реагирующие (мимикрирующие) антигены возбудителей и примеси культуральной среды (ткани мозга, почек), могут возникать аутоиммунные расстройства. Тесты для обнаружения этих изменений — определение циркулирующих аутоантител к тканевым антигенам реакциями Кумбса, Штеффена, преципитации по Оухтерлонни, потребления комплемента, РПГА, определение клеточных реакций методами ингибции миграции лейкоцитов, спонтанной РБТЛ, иммунного розеткообразования, ППН, в присутствии водно-солевых экстрактов тканевых антигенов. Выявление аутоантител не всегда отражает тяжесть аутоиммунного расстройства. Тем не менее обнаружение высоких титров аутоантител, так же, как и высоких показателей аллергии у привитых, свидетельствует о чрезмерном напряжении иммунного процесса или прямом повреждающем действии вакцины на организм. Основанием для этого являются данные о том, что аттенуированные вакцинные штаммы вирусов кори, полиомиелита в значительной степени утрачивают способность стимулировать аутоиммунные реакции по сравнению с исходными вирулентными штаммами. Известно также, что образование аутоантител у привитых коррелирует с реактогенностью вакцины.

При введении взрослым здоровым людям вакцин, характеризующихся безвредностью, умеренно и кратковременно (не более 2—3 нед) снижается неспецифическая резистентность. Высоко-реактогенные препараты с избыточной остаточной токсичностью угнетают ее значительно сильнее и на более продолжительное время (более 3 нед, а иногда и несколько месяцев). Так, при иммунизации оспенной вакциной, АКДС-вакциной достоверно увеличивается частота интеркурентных заболеваний у детей в течение 2—3 мес после введения препаратов. Иммунизация мало-реактогенной живой паротитной вакциной не приводит к увеличению частоты интеркурентных заболеваний в ближайшие (21 день) и отдаленные (6 мес) сроки наблюдения.

Следовательно, определение выраженности и продолжительности угнетения показателей антибактериальной (лизоцим, комплемент, пропердин, бетализины, фагоцитоз, бактерицидность крови) и антивирусной (ингибиторы, интерферон) резистентности, а также заболеваемости интеркурентными инфекциями в поствакцинальный период можно использовать в качестве объективных критериев оценки безвредности вакцин.

Дополнительный показатель безвредности применяемого препарата — отсутствие угнетающего влияния его на состояние поствакцинального иммунитета против других инфекций. При решении вопроса о внедрении нового вида вакцины или разработке нового способа ее получения, особенно если препарат предполагается применять детям, необходимо после всех требуемых контролей и испытаний определить влияние его на показатели физи-

ческого и психического развития детей с использованием клинических, антропометрических, психоневрологических, энцефалографических, биохимических методов исследования.

Специфическую активность (иммуногенность) иммунопрепаратов чаще всего оценивают по их способности стимулировать продукцию антител, выявляемых РНГА, РТГА, РСК, РНА, РП и др. Основные критерии — среднегеометрическое титра специфических антител, процент лиц с диагностическим (не менее чем в 4 раза) увеличением титра и процент лиц с «защитным» уровнем антител после вакцинации из общего числа иммунизированных лиц, подвергнутых обследованию. Дополнительные показатели — время появления антител в крови, сроки достижения максимального их уровня, продолжительность сохранения в организме иммунизированных. Титры антител, при которых предотвращаются соответствующие инфекции, условно называются защитными (табл. 21).

Проверка специфической активности вакцины должна проводиться на здоровых серонегативных индивидах, не подвергавшихся ранее иммунизации испытуемым препаратом. Это обязательно, так как наличие до вакцинации демонстративных титров соответствующих антител может обусловить угнетение их синтеза в ответ на введение изучаемой вакцины. Не следует отождествлять способность вакцины стимулировать продукцию специфических антител с эпидемиологической эффективностью иммунизации. Строгая корреляция между степенью защищенности от заболевания и титром антител (антитоксинов) наблюдается при столбняке, реже — при дифтерии и еще некоторых заболеваниях. При туберкулезе, коклюше, гриппе, кори указанная зависимость обнаруживается не всегда, так как специфическая устойчивость к их возбудителям определяется не столько циркулирующими в крови антителами, сколько другими факторами (активацией фагоцитоза, трансформацией и размножением иммунокомпетентных клеток, формированием ГЗТ, увеличением содержания секреторных Ig в слизистой оболочке дыхательных путей, кишок, активацией синтеза интерферона и др.). В связи с этим оценка иммуногенности вакцин должна проводиться комплексно с применением методик выявления гуморального, клеточного иммунитета и аллергии. При использовании живых вирусных вакцин одним из показателей их специфической активности является приживляемость вакцинного штамма в организме иммунизируемого.

Таблица 21. Минимальные «защитные» титры антител против некоторых инфекционных заболеваний

Инфекция	Защитный титр	Метод определения
Коклюш	1 : 160	РНГА
Дифтерия	0,03 МЕ/мл	РНГА
Столбняк	0,01 МЕ/мл	РНГА
Корь	1 : 40 (1 : 4)	РНГА (РТГА)
Полноньелит	1 : 32	РН
Грипп	1 : 40	РТГА
Оспа	1 : 10	РТГА

Оценка эпидемиологической эффективности иммунопрофилактики. Эпидемиологический эффект иммунизации не следует рассматривать только как оценку свойств того или иного препарата. Это интегральный признак, зависящий от сочетанного действия многих условий. Поэтому правильнее говорить об эффективности иммунопрофилактики как противоэпидемической меры, а не об эффективности вакцины (гамма-глобулина).

Первичная оценка эпидемиологического эффекта вновь созданного препарата дается в результате проведения государственных испытаний на опытных территориях, в дальнейшем — при массовом применении препарата в противоэпидемической практике. При достаточном уровне заболеваемости, наличии большой выборки, формировании равнозначных в количественном и качественном отношении групп испытуемых (опытной и контрольной) эффективность иммунизации может быть установлена с помощью следующих показателей.

1. Индекс эффективности иммунопрофилактики (К) показывает, во сколько раз заболеваемость привитых (а) меньше заболеваемости не привитых (в) лиц (или привитых плацебо), вычисляется по формуле:

$$K = \frac{b}{a}$$

2. Коэффициент эффективности (Е) показывает, какой процент привитых защищен от заболевания данной инфекцией, вычисляется по формуле:

$$E = \frac{100(b - a)}{b}$$

Для определения названных показателей необходимо иметь точные сведения о количестве привитых и не привитых лиц, числе заболеваний в соответствующих группах. На основании этих данных вычисляются показатели заболеваемости в опытной и контрольной группах, которые подставляются в формулы. Данные об эффективности некоторых широко применяемых иммунопрепаратов представлены в табл. 22.

3. Показатель соответствия (Хи-квадрат) позволяет установить достоверность различий нескольких величин (выраженных абсолютными числами), наличие или отсутствие связи между явлениями (без измерения ее величины), если она теоретически возможна. Вычисление показателя соответствия производится на основе предположения (нулевой гипотезы) об отсутствии связи между прививками и частотой заболеваний (методику расчета см. А. М. Мерков, Л. Е. Поляков, 1970).

4. Коэффициент ассоциации (Q) позволяет измерить связь между двумя альтернативными варьирующими признаками по методу четырех полей, не прибегая к сложным расчетам:

$$Q = \frac{ad - bc}{ad + bc}$$

Таблица 22. Показатели эпидемиологической эффективности некоторых прививочных препаратов

Наименование вакцины	Скорость возникновения иммунитета после вакцинации	Длительность сохранения иммунитета	Индекс (коэффициент) эффективности
Противооспенная	2—3 нед	7—8 лет	90 %
Противополиомиелитная	4—6 »	1 год	10 раз
Противокоревая	2—3 »	5 лет и больше	10 »
Противопаротитная	2—3 »	3—5 лет	6—10 раз
Антирабическая	2—6 »	Нет данных	10—15 »
БЦЖ	4—6 »	5—7 лет	8—10 »
Противотуберкулезная	2—3 »	5—6 лет	95 %
Противочумная	2—3 »	До 1 года	5—10 раз
Противосибиреязвенная	10—14 дней	Свыше 1 года	Нет данных
Противосыпнотифозная	3 нед	До 1 года	1,5—2 раза
Противогриппозная	2—3 нед	1—3 года	2—3 раза
Коклюшная	20 дней	1,5—2 года	8—12 раз
Брюшнотифозная	20—30 дней	До 2 лет	3—4 раза
Противолептоспирозная	3 нед	Несколько месяцев	2—3 »
Противохолерная	20—30 дней	6 мес	Около 50 %
Дифтерийный анатоксин	30—40 »	Более 2 лет	15 раз
Столбнячный анатоксин	30—40 »	5—10 лет	Близко к 100 %

где a — число заболевших среди привитых, b — число незаболевших среди привитых, c и d — соответственно среди непривитых.

5. Коэффициент корреляции (r) — один из способов измерения связи между изучаемыми явлениями, вычисляется по формуле:

$$r_{xy} = \frac{d_x \cdot d_y}{\sqrt{d_x^2 \cdot d_y^2}}$$

где x и y — коррелируемые ряды, d_x и d_y — отклонения каждого из чисел этих рядов от их средних (см. А. М. Мерков, Л. Е. Поляков, 1970).

Корреляционная и ассоциативная связь могут быть положительными (прямыми), когда изменения сравниваемых явлений идут в одном направлении, или отрицательными (обратными), когда увеличение одного признака сопровождается уменьшением другого (например, увеличение процента привитых в коллективе ведет к снижению частоты заболеваний в нем). Величина (степень) связи оценивается следующими показателями: коэффициент корреляции (ассоциации): равный 0 — отсутствие связи; 0—0,29 — малая (слабая); 0,3—0,69 — средняя (умеренная); 0,7—1,0 — большая (сильная) связь.

При проведении систематической массовой иммунопрофилактики против коклюша, кори и ряда других инфекций с охватом 80—90 % восприимчивого населения отсутствуют равноценные контрольные группы (не привитые), что не позволяет сравнивать заболеваемость иммунизированных и неиммунизированных по указанным выше критериям. В этих случаях критериями эффективности иммунизации против инфекций со значительным удельным весом манифестных форм и демонстративным исходным уровнем заболеваемости являются: снижение заболеваемости в послепрививочный период по сравнению с допрививочным, увеличение межэпидемических промежутков, уменьшение сезонных подъемов, очаговости, пораженности детских коллективов, изменение возрастной структуры заболевших, уменьшение частоты тяжелых форм заболевания, ликвидация летальности. Для инфекций с активным (например, капельным) механизмом передачи имеет значение также сопоставление широты циркуляции возбудителя среди населения (частота носительства) в до- и послепрививочный период. Объективная оценка влияния массовой иммунизации на перечисленные выше показатели эпидемического процесса может быть дана при достаточно полном и правильном учете заболеваемости, длительных наблюдениях, охватывающих несколько эпидемических циклов (не менее 10—15 лет). Необходимо учитывать также влияние на эпидемический процесс других факторов, активность которых может быть неодинаковой в до- и послепрививочный периоды (например, внедрение более совершенных методов выявления, диагностики и лечения больных).

При инфекциях с очень низким уровнем заболеваемости (полиомиелите, дифтерии, столбняке) эффективность иммунизации можно оценить только на основании выборочной проверки состояния иммунитета у привитых.

Глава 12

ИММУНИТЕТ И СТАРЕНИЕ

Старость есть этап индивидуальной жизни организма, наступающий после периода зрелости и характеризуемый снижением приспособительных возможностей организма и повышенной вероятностью смерти. Совокупность процессов, которые ведут к старости и проявляются в прогрессирующем необратимом падении функциональной способности различных систем и органов, возникновении заболеваний — неизбежных спутников этого периода, — называется старением.

В современном обществе в связи с успехами медицины, позволившими резко снизить детскую смертность, одержать победу над многими инфекционными болезнями, а также в результате улучшения питания и гигиенических условий, продолжительность жизни человека значительно увеличилась, достигнув в среднем в большинстве экономически развитых стран, в том числе и в СССР, уровня 70 лет. В силу ряда социально-экономических

причин снизилась рождаемость и это привело к тому, что доля пожилых и старых людей в обществе только за последние 30—40 лет увеличилась более чем в 2 раза и имеет отчетливую тенденцию к дальнейшему увеличению. Так, количество лиц старше 60 лет в настоящее время колеблется в различных районах СССР от 7,2 до 17,3 %, в том числе по Украинской ССР составляет 13,8 % (Н. Н. Сачук, 1978).

При этом необходимо иметь в виду, что человек старческого возраста, как правило, болен одним или несколькими хроническими заболеваниями, ограничивающими или лишаящими его трудоспособности. По данным В. Рис (1978), в возрасте старше 65 лет заболевания наблюдаются у 60 % обследованных, после 80 лет — более чем у 90 %, причем число диагнозов, выставляемых одному пациенту, увеличивается с возрастом, достигая иногда 10—11. Это приводит к тому, что люди пожилого и старческого возраста составляют больше половины контингента лечебных учреждений (А. Comfort, 1979).

Такое изменение демографической структуры популяции имеет ряд социальных и медицинских последствий, связанных с необходимостью лечения и ухода за больными, престарелыми членами общества. Все перечисленные выше обстоятельства ставят неотложную задачу изучения причин и механизмов старения и возникновения возрастной патологии, исследования возрастных изменений деятельности клеток, систем и органов с целью более обоснованных рекомендаций по лечению и профилактике возрастных заболеваний.

Существует обратная зависимость между повозрастным уровнем смертности и величиной иммунологической реактивности. Наименьшему уровню смертности в препубертатный период соответствует наивысший уровень иммунного ответа. Затем первый начинает экспоненциально увеличиваться, а второй снижаться, достигая в старости величин, составляющих всего 1—2 % от максимального уровня (Т. Makinodan, 1978).

При старении снижается гомеостатическая функция иммунитета. При уменьшении ответа на «не свое» увеличивается частота и выраженность реакции на «свое», т. е. со стороны иммунной системы старение проявляется в виде двух основных взаимосвязанных групп явлений — иммунной недостаточности и аутоиммунитета (рис. 10). Один из общих характерных признаков старения, в том числе и иммунитета, — значительное увеличение вариабельности показателей, которые отражают внутреннюю неравномерность процесса старения, его гетерохронность и гетеротопность. Возрастное изменение различных показателей происходит с разной интенсивностью, что заставляет исследователя для правильной оценки состояния иммунитета применять большое количество тестов. При оценке возрастной динамики иммунологических показателей следует учитывать еще одно обстоятельство. Большинство исследований, посвященных изучению динамики иммунологических показателей при старении, проводится в одно и то же время на различных людях разного возраста (так называемые «поперечные» исследования), обычно

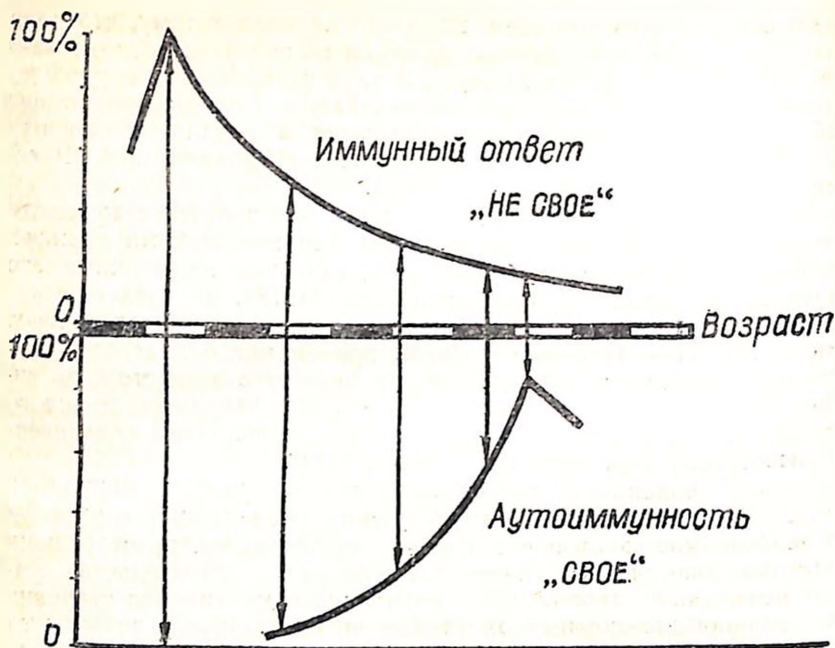


Рис. 10. Схематическое изображение основных изменений иммунитета при старении.

По оси абсцисс — возраст, по оси ординат — величина иммунного ответа в процентах от максимального в молодом возрасте — верхний рисунок, частота аутоиммунных реакций — нижний рисунок

клинически здоровых либо без тяжелой, истощающей патологии. Однако вследствие все повышающейся заболеваемости и смертности людей старческого возраста, особенно в 60—80 лет, происходит отбор более здоровых лиц, имеющих лучшие показатели работы физиологических систем, и заболевание и вымирание лиц с худшими показателями. А поскольку только часть лиц младшей возрастной группы переходит в старшую, то на собственную динамику изучаемого показателя накладываются его изменения, происходящие вследствие изменения состава популяции, что искажает истинную картину. Вероятно, различиями в подходе к выбору обследуемых групп можно хотя бы частично объяснить те нередко встречаемые несовпадения результатов, которые наблюдаются при сравнении данных, полученных разными исследователями. Поэтому применение величин, полученных у клинически здоровых лиц, в качестве контрольных может приводить к искажению оценки реально существующих изменений. Мы очень часто наблюдаем улучшение ряда иммунологических показателей у людей старше 90 лет. Очевидно, они представляют собой «иммунологическую элиту», у которой иммунная система оказалась более сохранной и дала им возможность дожить до столь преклонного возраста. Остается, однако, невыясненным вопрос о том, с чем это может быть связано — с перво-

начально высоким уровнем функции или с ее более медленным падением? Ответ на него должны дать долговременные (лонгитудинальные) исследования, проводимые на одном и том же контингенте лиц. Поскольку такие исследования трудны организационно, так как предполагают отсутствие перемещения изучаемых людей, число их невелико. Целесообразно также изучение иммунологических показателей у экспериментальных животных с короткой видовой продолжительностью жизни, поскольку основные закономерности старения функциональных систем и возникновения возрастной патологии у них, по крайней мере у млекопитающих, сходны с таковыми у человека.

Первично возникающие изменения иммунитета могут стать причиной ряда вторичных феноменов, среди которых наиболее значимы ускорение процессов возрастного нарушения функций других систем, в том числе иммунной, и возникновение характерных для позднего возраста видов патологии.

Иммунная недостаточность. Недостаточность иммунитета при старении проявляется в снижении специфического гуморального и клеточного иммунного ответа, изменении активности ряда неспецифических факторов защиты. Однако последние при старении нарушаются в меньшей степени.

Нарушение гуморального иммунитета. Наблюдается снижение уровня нормальных антител в крови, например, к флагеллину сальмонелл, эритроцитам барана, изогемагглютининов. Содержание последних, низкое при рождении, затем быстро увеличивается в 15—20 раз, достигая максимума в возрасте 5—10 лет, а затем медленно снижается, приближаясь в 80—100 лет к величинам 1-го года жизни. Это необходимо учитывать при постановке обратного теста гамагглютинации для определения групповой принадлежности крови.

Снижается выработка антител в ответ на иммунизацию. Это по-разному проявляется в зависимости от вида применяемых антигенов, индивидуальных особенностей реактивности и анамнеза организма, пути введения антигена, схемы иммунизации и др. Например, ответ на тимусзависимые антигены снижается в большей степени, чем на тимуснезависимые. Чаше всего первичный ответ страдает сильнее, чем вторичный. Иногда при помощи нескольких повторных введений антигена можно повысить величину иммунного ответа организма в старости. Если организм был иммунизирован определенным антигеном в молодости, то при повторном его введении в старческом возрасте нарушение иммунного ответа может быть небольшим. В ряде случаев наличие такой анамнестической реакции на бытовую иммунизацию в течение жизни или перекрестной иммунизацией можно объяснить высоким иммунный ответ при введении антигена в организм человека старческого возраста. Однако в глубокой старости отмечается снижение иммунного ответа всех видов. Как правило, снижение иммунного ответа в старости проявляется уменьшением уровня вырабатываемых антител и числа антителообразующих клеток. Есть доказательства тому, что каждая клетка вырабатывает антитела в меньшем количестве и иного качества.

Кроме того, иммунная недостаточность в старости может проявляться в запаздывании ответа и нарушении отношения доза—эффект, которое связано со снижением чувствительности к стимулирующему действию антигена.

Вырабатываемые в старости антитела качественно отличаются. Это главным образом низкоавидные антитела IgM. Выработка антител IgG и IgA в первичном и вторичном ответе существенно уменьшена. Вырабатываемые в старости антитела низкой специфичности, они часто дают перекрестные реакции с родственными антигенами и антигенами иммунизируемого организма. Сужается спектр образуемых антител. Иногда вырабатываются антитела моноклонального типа.

При иммунизации молодых мышей изогенными и ксеногенными эритроцитами, обработанными тринитрофенолом, ответ на ксеногенные эритроциты был высокий, а на изогенные эритроциты низкий или не наблюдался. В той же ситуации ответ старых мышей на ксеногенные эритроциты был низкий, давал перекрестные реакции с эритроцитами других видов животных, в том числе с собственными эритроцитами иммунизированного животного, а ответ на изогенные эритроциты — был высокий (D. Naor и др., 1976). Это указывает на то, что при старении теряется способность отличать собственные антигены от чужих.

Парадоксальность снижения гуморального иммунитета в старости заключается в том, что это наблюдается на фоне повышения общего уровня Ig и их ускоренного метаболизма. Большинство авторов констатирует, что увеличение уровня Ig происходит главным образом за счет IgG и IgA, т. е. тех классов Ig, в которых выработка антител нарушается в наибольшей степени. Данные о возрастных изменениях содержания IgM и IgD неоднородны: отмечено увеличение, уменьшение, фазовые колебания и неизменность уровня. Концентрация IgE в сыворотке у лиц пожилого и старческого возраста значительно ниже, чем у молодых. Однако иногда наблюдалось увеличение уровня сывороточных IgE после 60 лет. Повышение содержания IgE, достигающее десятикратных величин, ассоциировалось с обнаружением у исследуемых лиц аутоантител (A. Miodonna, C. Zanussi, 1979). Авторы пытаются объяснить это дефицитом Т-клеток-супрессоров, который ведет к появлению аутоиммунных клонов и способствует увеличению содержания IgE. Число ИОК в местах их обычного расположения в селезенке и лимфатических узлах снижается, а в костном мозге и некоторых других органах (например, печени) увеличивается, так что их общее количество в организме, по крайней мере у изученных экспериментальных животных, остается неизменным. Существует несколько предположений о том, что может означать увеличение уровня Ig на фоне сниженной продукции специфических антител. Одни авторы считают, что избыточные Ig представляют собой аутоантитела, другие полагают, что это — «неспецифические» или регуляторные Ig. Сходный характер изменений общего уровня Ig и их отдельных классов описан у животных. Наряду с этим в старости учащаются случаи обнаружения моноклональных пара-

протеннеий, не связанных с опухолевыми заболеваниями или макроглобулинемией Вальденстрема. Частота таких идиопатических моноклональных гаммапатий в возрасте 25 лет — около 1 %, в 70 лет — около 3 %, 80 лет — более 5 %, после 90 лет — 19 %, чаще всего IgG и IgA, нередко связанных с развитием амиллоидоза. Эти парапротеннеий напоминают переходные моноклональные гаммапатии при реконвалесценции, обусловленной лучевыми поражениями, и у детей с иммунологической недостаточностью, и рассматриваются как результат уменьшения гетерогенности Ig вследствие уменьшения количества антителопродуцирующих клонов и нарушения их регуляции. Они описаны также при старении мышей различных линий.

Клеточно-опосредованный иммунитет. Клеточно-опосредованный иммунитет с возрастом также уменьшается, хотя и не так выражено, как гуморальный. Это показано на примере снижения активности индуцированной и анамнестической кожной реакции к динитрохлорбензолу, гемоцианину, туберкулину, трихофитину, варидазе и другим веществам. Уменьшение кожной реакции коррелировало со снижением уровня естественных и иммунных антител. Отмечалось также значительное увеличение вариабельности величины реакции с возрастом. Падение клеточного иммунитета проявляется и в снижении трансплантационного иммунитета, определяемого по скорости отторжения кожного аллотрансплантата. В большей степени оно характерно для первой трансплантации, чем для повторных, и лучше выражено при различиях по слабым трансплантационным антигенам. Имеется межлинейное различие в степени падения трансплантационного иммунитета, наиболее выраженное у аутоиммунной линии мышей NZB. Тимэктомия взрослых мышей или хроническое облучение увеличивало характерное для старения удлинение времени отторжения.

Снижение клеточного иммунитета определялось также по уменьшению способности лимфоцитов, взятых от старых мышей, вызывать РТПХ при введении их молодым F₁-гибридам или облученным реципиентам. Степень снижения варьировала от почти полного отсутствия изменений у долгоживущей линии до значительного угнетения у короткоживущих. У людей старческого возраста и старых мышей различных линий уменьшается реакция лимфоцитов на аллогенные клетки и в смешанной культуре. У мышей ряда долгоживущих линий (BALB/c, C57B1) величина реакции клеток селезенки и лимфатических узлов составляла лишь 25 % от таковой молодых животных. Установлено, что в селезенке старых мышей содержатся клетки, тормозящие микст-реакцию лимфоцитов, взятых у молодых животных. На основании этого делается вывод об изменении пула рециркулирующих T₂-лимфоцитов у старых животных с усилением супрессорной активности в них. Имеются также данные о том, что клеточный иммунитет у мышей NZB уменьшается на фоне потери супрессорной функции Т-лимфоцитов.

При старении снижается цитологическая активность сенсibilизированных лимфоцитов селезенки против аллогенных

клеток-мишеней и опосредованная антителами клеточная реакция иммунного лимфолиза, а также нормальная киллерная активность лимфоцитов крови (хотя и более медленно).

С возрастом уменьшается ответ лимфоцитов на активацию митогенами. Это наиболее выражено при применении ФГА и конканавалина А, являющихся Т-клеточными митогенами, в меньшей степени — при использовании митогенов лаконоса и липополисахаридов бактериальной стенки, служащих стимуляторами размножения В-клеток. При этом фоновая, без применения митогенов, активация лимфоцитов, полученных от старых индивидуумов, выше, чем таковая у молодых. На результаты исследования влияет метод регистрации РБТЛ. Наиболее чувствительно определение количества включенного тимидина, меченного радионуклидом. Визуальный подсчет бластных форм менее чувствителен для обнаружения возрастных изменений. Это объясняется, очевидно, тем, что при трансформации лимфоцитов, взятых у людей старческого возраста, часть лимфоцитов блокируется на разных этапах клеточного цикла, чаще всего при переходе из пресинтетической фазы в фазу синтеза (G_1/S), так что число лимфоцитов с признаками активации цитоплазмы оказывается значительно большим, чем образующих новую ДНК либо переходящих в другие этапы клеточного цикла (митоз). С этим связано замедление деления клеток, а также увеличение максимальной продолжительности клеточного цикла с 15,6 ч у лиц молодого возраста до 25 ч — у людей старческого возраста, при одинаковой его минимальной длительности около 10 ч. Поэтому количество клеток, вошедших в разные фазы клеточного цикла либо прошедших за то же самое время определенное число делений, у лимфоцитов людей старческого возраста значительно ниже, чем у лиц молодого возраста (Tise и др., 1979).

Снижение клеточных иммунных реакций происходит на фоне относительно небольших изменений количества отвечающих клеток. Общее количество лимфоцитов периферической крови резко снижается с $5 \cdot 10^9$ в 1 л в раннем детском возрасте до $2 \cdot 10^9$ в 1 л к 20 годам и затем сохраняется на постоянном уровне в течение следующих 30 лет. С конца четвертого десятилетия количество лимфоцитов начинает уменьшаться, достигая $1,5 \cdot 10^9$ в 1 л в конце восьмого десятилетия (А. А. McKinney, 1978). Содержание Т-лимфоцитов, определяемых по количеству прямых розеткообразующих клеток с бараньими эритроцитами, в старческом возрасте несколько снижалось по сравнению со зрелым возрастом, при этом наблюдалось относительное (но не абсолютное) увеличение числа В-лимфоцитов. Абсолютное количество нулевых лимфоцитов оставалось также постоянным. Количество розеткообразующих клеток тимоцитов с бараньими эритроцитами, обработанными предварительно нейраминидазой, не изменяется с возрастом, что может свидетельствовать не столько о количественном изменении тимоцитов, сколько о качественном. Об этом же говорит увеличение пропорции Т-клеток, имеющих на поверхности рецептор к Fc-фрагменту IgG, принад-

лежащих, вероятно, к группе супрессорных Т-клеток (S. Kishimoto и др., 1978).

Изменяется также соотношение между В-лимфоцитами, несущими на поверхности различные классы Ig. Число клеток, несущих на поверхности IgM, с возрастом уменьшается, в большей мере — у детей 8—10 лет.

Факторы неспецифической резистентности. Функциональная активность макрофагальной системы, оцениваемая по скорости очищения крови от введенного коллоидного угля, агрегированного ^{125}I , человеческого сывороточного альбумина, коллоидного радиоактивного золота, чужеродных эритроцитов, у человека и экспериментальных животных достоверно уменьшается с возрастом. Не все исследователи отмечают при этом снижение фагоцитарной способности изолированных макрофагов и даже указывают на повышение активности у них ряда гидролитических ферментов (M. L. Heidrick, 1972). Вероятно, большое влияние на фагоцитарную способность макрофагов оказывают сывороточные факторы, обладающие опсонизирующими или ингибирующими свойствами. Нарушается также захват антигена макрофагами селезенки. Хотя общее количество задерживаемого в селезенке антигена существенно не изменяется, но вследствие дезорганизации структуры лимфатического фолликула у старого животного (вместо четкой локализации антигена по периферии фолликула у молодого животного) происходит диффузное распределение вещества по ткани всего органа, что сопровождается снижением величины иммунного ответа на антиген. В эксперименте на старых животных обнаружено также уменьшение эффективности макрофагальной защиты при инфицировании токсоплазмой, естественной киллерной и противоопухолевой защиты.

Снижается и фагоцитарная функция полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов. Хотя их общее число не изменяется при старении, функциональная способность, оцениваемая по фагоцитарной и бактерицидной активности, существенно уменьшается. При этом нарушаются окислительно-восстановительные процессы в фагоцитирующих клетках, активность мисопероксидазной системы, играющей важную роль в бактерицидном эффекте. Как и при изучении других иммунологических показателей, имеется большой разброс результатов, который нередко делает малозаметным возрастную динамику изменения фагоцитарной активности. Так, проведенные расчеты показали, что возрастное изменение клиренса ^{125}I — ЧСА и коллоидного ^{199}Au составляет лишь около 15% общей вариабельности данного показателя у человека. Поэтому возрастную динамику можно наблюдать лишь при обработке больших массивов данных. При сравнении же небольших групп такая динамика, как правило, не улавливается. Лонгитудинальные исследования, проводимые на одном и том же объекте, дают более надежные результаты. Активность комплемента в крови, определяемая по общей активности либо по содержанию его С3 и С4 компонентов, несколько возрастает, а затем снижается с возрастом, при значительной вариабельности индивидуальных данных. В восьмой-девятой

декаде жизни отмечается отчетливое разделение людей на две субпопуляции, с нормальным и сниженным уровнем комплемента в крови.

Уменьшается активность лизоцима и общая бактерицидность сыворотки крови, снижается выработка интерферона, менее выражена также воспалительная реакция организма на действие иммунных комплексов либо на введение гистамина.

Аутоиммунные реакции. Одним из вызывающих интерес явлений в возрастных изменениях иммунитета представляется учащение аутоиммунных реакций. При этом нельзя обнаружить связь аутоиммунитета с существующей или предшествующей патологией, нередко она выявляется у практически здоровых людей. Аутоиммунные реакции с возрастом чаще встречаются и становятся более интенсивными. Чаще регистрируют наличие аутоантител сразу к нескольким антигенам. Увеличение с возрастом аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типов обнаружено к широкому кругу антигенов собственного организма: ДНП и ДНК, Ig, тиреоглобулину, внутрисобственному фактору слизистой оболочки желудка, клеточным ядрам и митохондриям, миофибриллам, клеточным мембранам, лимфоцитам, эритроцитам, клеткам слизистых оболочек, слюнным железам, поджелудочной железе, надпочечникам, печени, сердцу, мозгу. При этом клеточная аутосенсibilизация и появление аутоантител наблюдаются параллельно.

В возникновении аутосенсibilизации определенную роль может играть вирусная инфекция. Однако участие экзогенных микробных антигенов в появлении аутоиммунных феноменов необязательно, так как у животных, которые с момента рождения содержатся в безмикробных условиях, аутоантитела образуются в те же сроки и с той же частотой, что и у контрольных.

При старении хуже воспроизводится иммунологическая толерантность. Исчезает феномен низкодозной толерантности, характерной для молодых животных, а чтобы вызвать толерантность высокой дозой, количество введенного антигена должно быть гораздо больше.

Появление аутоиммунных реакций при старении может иметь для организма ряд неблагоприятных последствий. Прежде всего это возникновение аутоагрессии, сопровождаемой повреждением собственных тканей, аутоиммунным заболеванием. Максимум заболеваемости аутоиммунными болезнями (системной красной волчанкой, ревматизмом, тиреоидитом Хашимото) приходится на более ранние возрастные периоды, чем максимумы обнаружения аутоантител при старении. Если же аутоиммунное заболевание в старости возникает, то оно часто протекает более доброкачественно, легче поддается лечению. Следовательно, аутоагрессия может в старости приобретать иные, характерные для этого периода формы.

Кроме того, возможно образование циркулирующих иммунных комплексов с теми патологическими последствиями, которые сопутствуют данному феномену. Но даже если аутоантитело и не оказывает прямого повреждающего действия, то его связы-

ванне с антигеном, который всегда выполняет в организме определенную функцию, влияет на эту функцию, нарушая либо работу клетки, либо взаимодействие между клетками, независимо от того, на какой дистанции оно осуществляется. Появление аутоантител к элементам, составляющим иммунную систему, может усугублять нарушения в ней, придавая им новый характер. Все указанные факторы в комплексе могут обусловить резкое ухудшение функций клеток и систем организма и углубление тех первичных нарушений, которые возникают при старении.

Аллергические реакции. Выработка антител IgE с возрастом уменьшается. Очевидно, поэтому проявление атопий при старении смягчается, так что контакт с антигеном может проходить благополучно даже у лиц, у которых ранее наблюдались аллергические реакции. Значительно легче протекают и другие формы аллергических поражений, например феномен Аргюса. Предрасположенность к аллергии зависит от интенсивности синтеза реагенов, состояния барьерных систем, рецепции цитофильных антител клетками-мишенями, интенсивности секреции медиаторов — гистамина, серотонина и др., чувствительности тканей к этим медиаторам, сохранности регуляторных механизмов обратной связи (И. С. Гущин, 1979). Барьерные свойства кожи и слизистых оболочек у лиц старческого возраста снижаются и это создает предпосылки для более легкой их сенсибилизации химическими веществами и инфицирования. Хроническое инфицирование может послужить источником сенсибилизации и, вероятно, этим можно объяснить учащение с возрастом инфекционной бронхиальной астмы. Кроме того, изменяется либерация гистамина тканевыми базофилами, реакция на него тканей. Все это обуславливает необычность протекания аллергического процесса в старости. У людей старческого возраста чаще наблюдаются генерализованные аллергические реакции типа анафилаксии на введение, например, медикаментозных препаратов, а также аллергические реакции с аутоиммунным компонентом.

Структурные изменения лимфоидных органов. Функциональные изменения в иммунной системе при старении сопровождаются структурными изменениями лимфоидных органов. Наиболее демонстративны они в вилочковой железе. Человек рождается с развитой вилочковой железой. Она продолжает увеличиваться в размере и дальше, вплоть до периода полового созревания, но отстает от роста тела, так что ее относительная масса, наибольшая при рождении, затем постепенно снижается. С 10—12 лет начинается возрастная инволюция вилочковой железы, которая заключается в прогрессирующем уменьшении ее размеров и снижении содержания лимфоидной ткани, особенно в корковом веществе, и исчезновении телец вилочковой железы, замещении их соединительной и жировой тканью, появлении макрофагов, плазмощитов и тканевых базофилов. Изменяется структура ретикулоэпителиальной стромы органа, происходит смена типа клеточных элементов, нарушается их упорядоченное расположение, появляются признаки потери структурного разнообразия в них и окружающих лимфоцитах. У лиц старческого возраста

вилочковая железа представлена небольшими лимфоидными островками, вкрапленными в массив жировой и соединительной ткани, но тоже отмечены значительные индивидуальные вариации (А. К. Агеев, 1973).

Изменяются также лимфоидные образования, расположенные по ходу пищевого канала (тонзиллы, групповые лимфатические фолликулы, аппендикс) и перибронхиальной зоны. Так, содержание лимфоидной ткани в аппендиксе человека начинает уменьшаться в возрасте 10 лет и снижается к старости более чем в 5 раз.

В меньшей степени изменяется костный мозг. У человека описано линейное снижение с возрастом относительного содержания гемопоэтической ткани, уменьшение продукции колониеобразующих клеток. У лиц пожилого и старческого возраста циркулирует в 6 раз меньше стволовых клеток, чем у людей зрелого возраста (М. Кау, 1979). В костном мозге возрастает количество тэта-положительных, иммуноглобулинсинтезирующих клеток и плазмочитов, появляются лимфоидные скопления.

Размер селезенки также изменяется с возрастом: достигает максимума к моменту полового созревания, затем уменьшается и сохраняется постоянным до 50—65 лет, потом увеличивается и после этого постепенно уменьшается. Относительная масса лимфатических узлов, уменьшаясь к периоду ранней зрелости, в дальнейшем значительно не изменяется. В большей степени изменяется структура и лимфатических узлов и селезенки: разрастается соединительная ткань, истончается капсула, утолщаются trabeculae, накапливаются жировые дольки, пигмент. Наиболее характерная морфологическая особенность вторичных лимфоидных органов в старости — резкое уменьшение количества лимфоидных фолликулов — главного места, в котором образуются лимфоциты во время иммунного ответа, и коркового вещества. Описанные изменения больше характерны для поверхностных лимфатических узлов, чем для глубоких. В селезенке белая пульпа атрофируется, красная инфильтрируется нагрудными гемосидеринном макрофагами и гранулоцитами (М. Р. Сапин и соавт., 1978). Одновременно с этим отмечаются скопления лимфоидной ткани в органах, в норме ее не содержащих, — печени, щитовидной железе, слюнных железах и др.

Иммуногенетические вопросы старения. Величина, качественные особенности, скорость становления и снижения иммунитета, как и всего процесса старения, во многом предопределены генетически. Особое внимание привлекает главная система гистосовместимости человека (HLA). От системы HLA зависит иммунологическая реактивность и заболеваемость человека определенными формами патологии. В ряде случаев между заболеванием и антигенами гистосовместимости установлена тесная связь (например, между болезнью Бехтерева и антигеном HLA-B-27). Кроме того, вероятно, существует очень глубокая генетическая связь между главным комплексом тканевой совместимости, иммунной реактивностью и механизмами развития и дифференцировки. Показано, например, что у лиц с патологически проте-

кающим процессом старения (прогерия, вернеровский синдром, сахарный диабет) выраженность HLA-антигенов на клеточной поверхности снижена, что может обусловить нарушение клеточного взаимодействия, процессов взаимораспознавания, рецепции регуляторных сигналов и др.

Исследователи предполагали, что следствием такого влияния главного комплекса тканевой совместимости может быть избирательная выживаемость лиц с определенным набором этих антигенов, меньшая их заболеваемость, большая продолжительность жизни. Обнаружена связь между гетерозиготностью по HLA-системе, доживанием до старческого возраста и предрасположенностью к злокачественным опухолям. О зависимости долголетия от определенных антигенов HLA получены противоречивые результаты. Вероятно, это объясняется тем, что в популяции существует множество связанных с системой HLA селективных эффектов, которые уравнивают друг друга и не проявляются в изменении частоты антигенов гистосовместимости в старости. Обнаружена взаимосвязь между возрастной реактивностью иммунитета и смертностью. Существует корреляция между рядом иммунологических показателей, заболеваемостью и смертностью в пожилом и старческом возрасте. Так, если вместо обычного для старения увеличения уровня IgG и IgA в крови содержание их не изменяется, а повышается количество IgM, то это, по данным С. Е. Buckley, J. M. Roseman (1976), следует рассматривать как неблагоприятный прогностический признак. Уровень бластной трансформации лимфоцитов на ФГА у здоровых людей всегда выше, чем у больных бронхопневмонией, бронхитом, атеросклерозом, причем при более высоком уровне бласттрансформации течение заболевания более благоприятно. Смертность среди лиц старше 80 лет, у которых отсутствуют реакции кожной ГЗТ к 5 широкораспространенным бактериальным антигенам либо имеются только к одному из них, в 2 раза превышала таковую у лиц, дававших положительную реакцию с большим числом антигенов. Главными причинами смерти при этом были бронхопневмония и сосудистые заболевания (J. C. Robertz-Thompson и соавт., 1974).

Обнаружение аутоантител, особенно множественных, также может служить неблагоприятным прогностическим признаком старения, повышающим вероятность смерти в 2 раза и более. При этом экспесс смертности происходит за счет сердечно-сосудистой патологии и злокачественных заболеваний (I. R. Mackay и др., 1977).

Имеются также данные о связи между возрастными нарушениями иммунитета и различными, характерными для старения видами патологии (гломерулосклероз, периваскулиты, опухоли) у экспериментальных животных.

Вышеизложенное дает основание считать, что возрастные нарушения иммунитета могут быть важным промежуточным звеном между первичными возрастными и патологическими явлениями (Г. М. Бутенко, 1980). Это заставляет искать конкретные механизмы подобной связи. Среди них сниженная защита орга-

низма по отношению к инфекции и уменьшение иммунного надзора за трансформированными клетками, создающее предрасположенность к развитию злокачественных опухолей, могут явиться прямым следствием недостаточности иммунных реакций. С иммунной дефицитностью может быть также связано проникновение и длительная персистенция экзогенных вирусов либо демаскирование эндогенных, способных приводить к вирусной опухолевой трансформации клеток и возникновению заболеваний, протекающих по типу медленных инфекций. Последние часто содержат выраженный аутоиммунный компонент, что на фоне склонности организма в старости к аутоиммунитету, должно проявляться в еще большей степени. Имеются основания предполагать, что такие заболевания мозга в старости, как альцгеймеровская дегенерация и паркинсонизм, обусловлены медленными инфекциями с существенным влиянием аутоиммунных реакций. При старческих дегенеративных заболеваниях мозга обнаружены характерные бляшки с отложением амилоида. В состав амилоида входят вещества, имеющие химический состав легких цепей Ig, а также вещества, предшественники которых циркулируют в крови и откладываются в тканях в местах протекания иммунных реакций и воспаления. Это позволяет сделать заключение, что отложение амилоида в тканях тесно связано с наличием иммунной патологии. Старение сопровождается отложением амилоида в тканях, которое в возрасте после 80 лет наблюдается практически у всех людей.

Старческий амилоидоз образует характерную триаду — отложение амилоида в мозгу, сердечно-сосудистой системе и островках поджелудочной железы (P. Schwartz, 1970). Вероятно, последним обстоятельством, наряду с другими причинами, можно объяснить поздние проявления диабета.

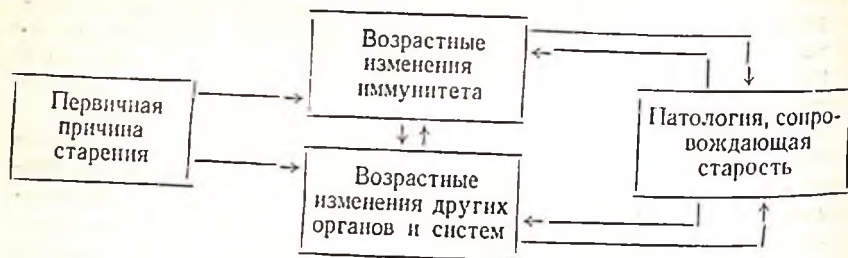
Возникновению старческого амилоидоза могут способствовать хронические инфекции, аутоиммунные процессы и циркуляция иммунных комплексов, в состав которых могут входить микробные, пищевые либо собственные антигены. Длительной циркуляции иммунных комплексов в организме в старости могут благоприятствовать снижение очищающей способности макрофагальной системы и образование антител низкой avidности, формирующих комплексы малого размера, которые хуже поддаются фагоцитозу, но способны откладываться на внутренней поверхности сосуда, оказывая там патогенное действие. Доказано, что отложение иммунных комплексов — главный фактор возникновения гломерулосклероза у грызунов и собак (одной из самых распространенных форм патологии старости у этих видов животных). Имеются данные о том, что в патологии сосудов у человека, в том числе облитерирующих поражений и атеросклероза, роль иммунных комплексов тоже значительна.

Дисфункция иммунной системы играет роль и в ряде других патологических процессов старости: злокачественном малокровии, тиреозите, нарушениях опорно-двигательного аппарата и др. Не исключено, что потеря зубов и поседение волос также связаны с нарушением иммунитета.

Причины и механизмы нарушения иммунитета в старости. Первопричина возникновения возрастных изменений системы иммунитета, как и старения других систем организма, очевидно, — изменение состояния и функции информационных молекул и нарушение деятельности генетического аппарата клетки. Одни исследователи полагают, что это происходит вследствие накопления случайных, невосстанавливаемых повреждений молекул — носителей генетической информации, другие считают, что старение — результат развертывания определенной генетической программы индивидуальной жизни. Первичные возрастные изменения, возникающие на молекулярном и клеточном уровнях, в дальнейшем отражаются в нарушении функции систем, причем изменения на системном уровне более выражены, поскольку для функционирования системы необходима слаженная работа всех ее частей. Возрастные изменения различных частей организма происходят в неодинаковом темпе, и те из них, в которых изменения протекают быстрее, становятся «водителями» старения, обуславливая вторичные изменения в других органах и системах. В иммунной системе таким «водителем» является вилочковая железа, возрастные изменения которой определяют в значительной степени функцию всей системы, хотя нельзя считать, что ее изменения — единственная причина старения системы. Стволовые клетки костного мозга подвержены старению в наименьшей степени. При переносе в организм индивида молодого возраста они способны обеспечить нормальный уровень иммунного ответа. Функция зрелых, коммитированных иммунокомпетентных клеток мало зависит от окружения, в котором развивается иммунная реакция. Эти клетки имеют сниженную чувствительность к активации антигеном, хуже пролиферируют и взаимодействуют друг с другом, в них нарушено соотношение между основными клеточными типами (ответчающими клетками и клетками иммунологической памяти, хелперами и супрессорами) с появлением большого количества клеток разного происхождения (Т- и В-лимфоцитов, макрофагов), способных подавлять иммунный ответ даже в том случае, если они вносятся в систему, состоящую из иммунокомпетентных клеток молодых организмов. Эти особенности зрелых иммунокомпетентных клеток детерминируются на стадии антигеннезависимой дифференцировки от стволовых клеток-предшественников до зрелых, способных отвечать на антигенный стимул. Антигеннезависимая дифференцировка лимфоцитов происходит в вилочковой железе (для Т-клеток), костном мозге и, возможно, лимфоидных образованиях кишок (для В-клеток), она зависит от морфогенетического влияния микроокружения этих органов. Кроме того, микроокружение вторичных лимфоидных органов — селезенки и лимфатических узлов — также может участвовать в формировании возрастных особенностей иммунологической реактивности, как и общее гуморальное влияние со стороны организма в старости.

Последовательность возрастных изменений иммунной системы и ее связь с возрастной патологией и изменениями в других системах можно представить схематически (схема 3).

Схема 3. Связь изменений иммунитета с другими явлениями, наблюдаемыми при старении



Пути контроля и восстановления системы иммунитета при старении. Система иммунитета играет важную роль в жизнедеятельности организма и обеспечении его защиты от действия микроорганизмов. Это делает необходимым поиск путей и средств для управления ее развитием и репарации нарушений, возникших в процессе старения. В настоящее время можно выделить несколько направлений исследований, которые разрабатываются экспериментально.

1. Замедление возрастных изменений низкокалорийной диетой либо снижением температуры тела. Эти воздействия сопровождаются уменьшением иммунологической реактивности и других функций в наиболее активном молодом возрасте. Этот метод, вероятно, не найдет применения у человека. Перспективен поиск средств, избирательно угнетающих определенные звенья либо этапы развития.

2. Коррекция возникших нарушений удалением измененного органа (гипофиза, вилочковой железы, селезенки) либо передачей соответствующего органа молодого индивида (вилочковой железы, костного мозга), а также введением недостающих гормонов — соматотропного, тиреотропного, тимозина (Т. Микиподап, 1979).

3. Поиск препаратов, способных усилить иммунный ответ и подавить аутоиммунность. Положительный эффект получен от введения препаратов вилочковой железы, коэнзима Q (Е. Влизпакон, 1978), 2-меркаптоэтанола, 4-поливинилпирилоидона (Р. М. Хаитов и др., 1975), левамизола, синтетических полинуклеотидов, процедуры примирования (Г. М. Бутенко и др., 1979).

Хотя результаты обнадеживают, но необходимы еще длительные исследования, прежде чем указанные методы смогут быть применены в практике.

Методы исследования. Исследование нарушения иммунологической реактивности у человека при старении сталкивается с рядом трудностей и ограничений. Наибольшим изменениям подвержен первичный иммунный ответ, но иммунизировать людей новым антигеном с целью определения у них лишь уровня иммунного ответа вряд ли допустимо. Это возможно только при проведении профилактических иммунизаций, что у лиц стар-

ческого возраста бывает очень редко. Кроме того, лица старческого возраста часто либо иммунизировались искусственно ранее, либо получили бытовую иммунизацию к широкому кругу микробных антигенов в течение жизни, и поэтому получить представление об уровне гуморального иммунного ответа таким путем не представляется возможным. В ряде случаев, чаще всего при лечении больных новообразованиями, можно оценить состояние клеточного иммунитета при помощи постановки кожной пробы с ДНХБ и тестированием реакции ГЗТ к этому веществу. Остальные же применяемые для оценки тесты основаны на определении анамнестических иммунных реакций или неспецифических показателей. Все применяемые с этой целью методы обследования можно разделить на методы, изучающие Т- и В-лимфоциты и показатели неспецифического иммунитета.

Для количественной и качественной характеристики Т-лимфоцитов используют определение прямых розеткообразующих клеток с бараными эритроцитами (Е-РОК), величины бластной трансформации под влиянием ФГА либо конканавалина А (Con A), а также таких широко распространенных бактериальных антигенов, как туберкулин, кандинин, антиген паротита, варацита, трихофитон. Во всех случаях определение скорости включения ^3H -тимидина более чувствительно, чем визуальная оценка. Применяют также кожные пробы ГЗТ с указанными выше антигенами и с ДНХБ. Для определения наличия аутосенсibilизированных лимфоцитов чаще всего используют методы, тестирующие выделение лимфокинов, например, факторов, ингибирующих миграцию лейкоцитов, миграция и распластывание макрофагов, в супернатантах, взятых от исследуемых лимфоцитов, инкубированных с антигенами тканей человека I(O) группы крови, погибшего случайно.

Для оценки состояния В-клеточного иммунитета определяют уровень Ig в крови или секретах. Число В-лимфоцитов в крови устанавливают тестом розеткообразования с бараными эритроцитами, обработанными антителами и комплементом (ЕАС-РОК), либо по количеству клеток, несущих поверхностные Ig. Функциональную активность В-лимфоцитов оценивают по их бластной трансформации при инкубации с липополисахаридом *E. coli*. Исследуется уровень нормальных антител, например изогемагглютининов. Некоторые авторы иммунизировали испытуемых гемоцианином фиссуреллы с последующим тестированием уровня антител к нему.

Для определения наличия аутоантител используют РПГА с бараными эритроцитами, нагруженными соответствующим аутоантигеном, реакции потребления комплемента, потребления антиглобулина (по Штеффену), а также различные иммунолюминесцентные методы, основанные на специфическом связывании противоорганых антител, циркулирующих в крови человека, с соответствующими тканями животных и последующем обнаружении их на тканях с помощью люминесцирующих сывороток против Ig человека. В последние годы все большее применение

приобретают различные методы обнаружения циркулирующих иммунных комплексов. Из неспецифических факторов иммунитета определяют уровень комплемента (чаще всего по С3 компоненту), активность лизоцима в крови и секретах, фагоцитарную активность и эффективность фагоцитоза нейтрофилов и макрофагов.

Глава 13

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Структурная и функциональная целостность человеческого организма обеспечивается интегрированной регуляцией работы различных его органов и систем, а также взаимосвязью с внешней (окружающей) средой. Эта связь носит сложный противоречивый характер, проявляющийся относительной обособленностью организма от внешней среды и непрерывным обменом веществ с нею. По современным представлениям, внешняя среда — это совокупность физических, химических, биологических и социальных факторов, окружающих человека и влияющих на его жизнедеятельность.

Несмотря на то что человек существует в условиях биоценозов, сложившихся в значительной степени в результате его трудовой деятельности, он не избавлен от влияния различных факторов окружающей среды. Более того, в условиях научно-технической революции это влияние неизмеримо возрастает, причем нередко в сторону, неблагоприятную для жизнедеятельности человека, в связи с увеличивающимся загрязнением воздуха, воды, почвы и других объектов внешней среды выбросами промышленных предприятий, транспорта, пестицидами, радиоактивными веществами и другими продуктами.

В современных условиях особую актуальность, в частности, приобретает определение влияния различных факторов внешней среды на иммунологическую реактивность человеческих популяций (рис. 11). Эти вопросы являются предметом изучения экологической иммунологии человека. Она ставит своей задачей выяснение соотношения внутреннего и внешнего, индивидуального и коллективного в иммунитете, а также изменений генетической конституции и адаптивного иммунитета в разных условиях существования больших человеческих коллективов, отдельных групп людей и индивидов.

Факторы внешней среды, влияющие на иммунологическую реактивность человека, можно разделить на 3 основные группы: абиотическую, биотическую и антропогенную — социально-экономическую (табл. 23). Перечисленные факторы могут повреждать иммунную систему прямо и опосредованно. Прямое действие осуществляется непосредственно на лимфоидные органы, фагоцитирующие клетки, лимфоциты и их производные. Оно проявляется снижением активности фагоцитоза, гипоплазией лимфо-

идных органов, уменьшением числа иммунокомпетентных клеток, снижением интенсивности образования иммунобластов и плазмочитов, нарушением кооперации Т-, В- и А-клеток, снижением синтеза Ig. Опосредованное действие осуществляется через повреждение хромосом, влияние на эндокринную и нервную системы, регулирующие иммунный ответ (схема 4).

В действии неблагоприятных факторов внешней среды на иммунологическую реактивность имеется определенная последовательность (стадийность), которую необходимо учитывать при экологических исследованиях. В ранний (начальный) период контакта с неблагоприятными факторами производственной или бытовой среды компенсаторно

Схема 4. Влияние факторов внешней среды на регулирующие системы иммунитета

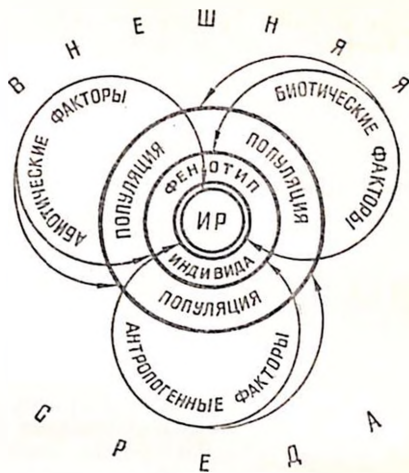
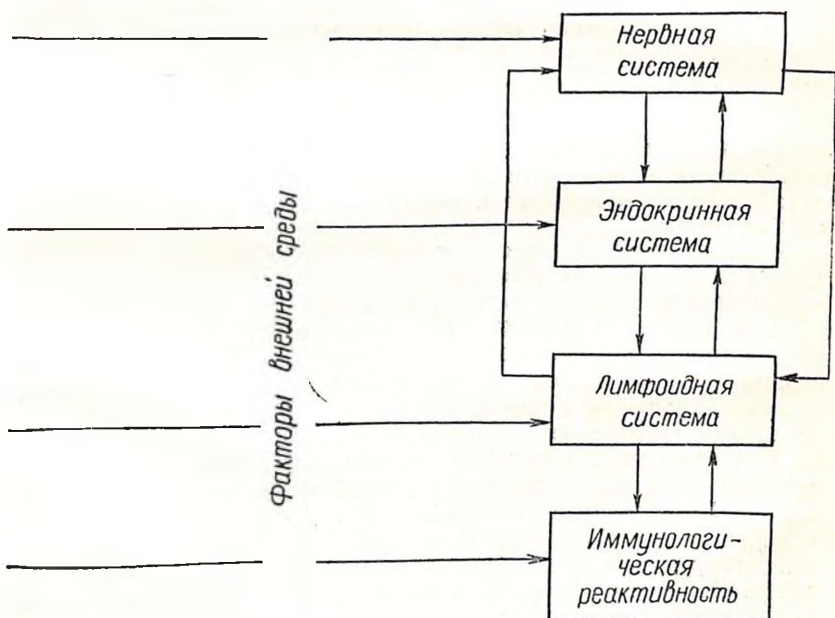


Рис. 11. Влияние факторов внешней среды на иммунологическую реактивность (ИР)

Таблица 23. Факторы внешней среды, влияющие на иммунологическую реактивность человека

Группа факторов	Перечень основных факторов
Абиотическая	Температура, влажность, скорость движения воздуха, осадки, продолжительность светового дня, барометрическое давление, возмущенность магнитного поля, естественный радиационный фон, химический состав воздуха, воды и почвы
Биотическая	Микрофлора, в том числе патогенная, растительность и животный мир, пищевые связи, состав биоценозов, межвидовые отношения
Антропогенная	<p><i>Физические:</i> электромагнитные волны и поля, ионизирующее излучение, шум, вибрация, ультразвук, УФЛ, производственная пыль</p> <p><i>Химические:</i> выбросы промышленных предприятий и транспорта, контакт с химическими веществами на промышленном производстве, в сельском хозяйстве (пестициды) и быту</p> <p><i>Биологические:</i> отходы заводов по производству био-препаратов, предприятий пищевой промышленности, агенты, действующие в условиях производства (микроорганизмы-продуценты, белки, ферменты, гидролизаты, питательные среды, антибиотики), создание искусственных биоценозов</p> <p><i>Социально-экономические:</i> демографические сдвиги, урбанизация, миграция населения, изменение жилищных условий, труда, отдыха, характера питания, психофизические нагрузки, медицинские мероприятия и др.</p>

повышаются показатели естественной или бытовой среды, резистентности и иммунитета, что рассматривается как адаптационная реакция организма к новым условиям существования или сигнал тревоги.

В более поздний период постепенно развиваются сенсibilизация, аутоиммунные реакции, иммунодепрессия. Названные иммунопатологические расстройства обычно наступают раньше других изменений в организме. Часто они предшествуют клиническим последствиям действия неблагоприятных факторов среды (повышению уровня общей и профессиональной заболеваемости), а также ухудшению показателей здоровья и физического развития населения (экологические последствия).

Следовательно, иммунная система является высокочувствительной системой, тонко реагирующей на изменение среды обитания. Поэтому исследование иммунологической реактивности отдельных людей и коллективов целесообразно для выявления неблагоприятных факторов окружающей среды на том этапе, когда они еще не привели к развитию заболеваний, но уже вызвали иммунные повреждения.

Выраженность и направленность влияния факторов внешней среды на иммунологическую реактивность зависят от многих условий, характеризующих состояние организма и свойства действующего агента.

Особенности генотипа определяют большие индивидуальные (конституциональные) различия в чувствительности организма к повреждающему действию неблагоприятных факторов среды. Наследственные свойства организма не только влияют на интенсивность изменений его систем под действием внешних факторов в течение индивидуальной жизни, но и обуславливают выраженность перестроек хромосом, ведущих к вредным мутациям, закрепляющимся в геномах половых клеток. В современный период во внешней среде человека возрастает число и интенсивность действия факторов, способных увеличивать частоту и интенсивность мутаций. Большой темп и выраженность их влияния исключают возможность естественного отбора, тем более, что в популяциях человека он в значительной мере ослаблен. Это может привести к воспроизведению вредных мутаций в последующих поколениях.

Повреждение генов физическими, химическими и биологическими агентами внешней среды является, вероятно, наиболее ранней реакцией организма и наиболее чувствительным признаком дезадаптации. Мутагенное действие названных выше агентов проявляется в таких малых количествах, которые не вызывают токсических и аллергических реакций. Следовательно, по мутагенному действию многих вредных факторов внешней среды не могут быть установлены предельно допустимые концентрации.

В процессе онтогенеза действие неблагоприятных факторов среды наиболее опасно во внутриутробный период, особенно в ранние его сроки, когда формируются органы и ткани, лимфоидные структуры, происходит антигенная дифференцировка, постепенное приобретение иммунной компетенции.

В эмбриональный период факторы внешней среды могут повреждать иммунную систему матери (сенсibilизация, аутоиммунизация, иммунодепрессия), непосредственно плод (тератогенный, эмбриотоксический эффект) и плаценту (деструктивные изменения, нарушение барьерной функции), в результате чего возможны снижение детородной функции матери, патология беременности и родов, возникновение уродств развития плода, мертворождения, преждевременные роды, отставание в физическом и психическом развитии детей, задержка иммунологического созревания, повышенная восприимчивость к инфекционным агентам.

Высокая чувствительность к повреждающему действию факторов внешней среды сохраняется и в ранний постнатальный период. Это подтверждается повышенной повреждаемостью хромосом, склонностью к иммунодепрессии детей первых лет жизни. С наступлением иммунологической зрелости формируется устойчивость лимфоцитов к повреждению, которая может ослабевать в пожилом и старческом возрасте в связи с увеличением часто-

ты мутаций, нарастанием сенсибилизации и аутоиммунных нарушений, инволюцией вилочковой железы и других органов иммунитета.

Чувствительность организма к повреждающему действию факторов зависит не только от генотипа и возраста, но и от наличия различных заболеваний в период контакта с этими факторами. Особое значение имеют хронические заболевания, сопровождающиеся нарушением обмена веществ, гормональными расстройствами, угнетением иммунологической реактивности, формированием аллергии.

Следует учитывать также фазу иммунного ответа, в течение которой осуществляется действие факторов среды. Более чувствительна к влиянию радиации химических веществ, биологических иммунодепрессантов индуктивная фаза иммуногенеза, характеризующаяся активной пролиферацией и дифференцировкой лимфоцитов. Продуктивная фаза отличается значительно большей устойчивостью к повреждениям. Первичный иммунный ответ угнетается неблагоприятными факторами внешней среды сильнее, чем вторичный.

При оценке влияния факторов внешней среды на иммунологическую реактивность имеет значение также природа действующего агента (физическая, химическая, биологическая), интенсивность воздействия (доза), продолжительность контакта, возможность потенцирования повреждающего эффекта при одновременном или последовательном действии нескольких агентов. В этом случае даже факторы малой интенсивности, каждый из которых в отдельности является субпороговым, в совокупности могут обусловить выраженные сдвиги в иммунной и других системах организма.

Особенности иммунологической реактивности людей, проживающих в различных климатогеографических условиях. Имеющиеся по этому вопросу данные немногочисленны и противоречивы. Тем не менее они позволяют сделать некоторое обобщение. Установлено, что показатели неспецифической резистентности (фагоцитарная активность нейтрофилоцитов, содержание лизоцима, комплемента, бета-лизинов, пропердина, бактерицидной активности крови) и иммунитета (ГЗТ, синтез антител) выше у жителей южных районов по сравнению с жителями умеренных и особенно северных районов. Эти различия объясняют более интенсивной солнечной активностью, в частности ультрафиолетовым облучением, длительным пребыванием на открытом воздухе, постоянным употреблением жителями Юга свежих овощей и фруктов, содержащих витамины, по сравнению с условиями жизни жителей северных районов. Выявлены большие различия в состоянии иммунитета коренных жителей Заполярья и пришлового населения. Аборигены отличаются от приезжих высокими неспецифической резистентностью и иммунитетом, повышенным содержанием неполных противотканевых антител, участвующих в поддержании гомеостаза, сниженными показателями аллергии. Близкие к этим результаты получены при исследовании коренных жителей стран с теплым и жарким климатом. У них наблю-

дались высокие показатели фагоцитоза, бактерицидности кожи и сыворотки крови, интенсивная продукция антител. Эти особенности объясняют многовековой генетической адаптацией населения юга к данным климатогеографическим условиям.

В противоположность аборигенам переселенцы из районов с жарким или умеренным климатом в Заполярье или наоборот отличаются значительным, иногда продолжительным (в течение 1 года), угнетением иммунологической реактивности. Это характеризует адаптационную реакцию организма к новым климатическим условиям и может сопровождаться повышенной восприимчивостью к ауто- и экзогенной микрофлоре, повышенной заболеваемостью инфекциями дыхательных путей, острыми кишечными и другими инфекциями, вялым их течением, увеличением частоты затяжных и хронических форм.

Отмечено снижение аллергических реакций и аллергических заболеваний в зонах с холодным климатом, что связано с меньшим количеством аллергенов в окружающей среде и снижением реактивности организма. Вместе с тем у лиц с предрасположенностью к аллергии холодный воздух, ветреная погода вызывают приступы астматического бронхита, бронхиальной астмы, возникновение дерматозов, крапивницы. В основе аллергических приступов, развивающихся в условиях переохлаждения, лежит провокация аутоаллергических реакций (усиленная продукция и выброс в циркуляцию холодových гемагглютининов, полных и неполных аутоантител к тканям кожи и внутренних органов).

Изменение состояния иммунологической реактивности у лиц, прибывших на работу илиительство в арктические или антарктические районы, определяются не только действием низкой температуры. Имеет значение также недостаток инсоляции, в частности ультрафиолетового облучения, неполноценное питание (отсутствие свежих овощей и фруктов, витаминов). Работники полярных экспедиций длительное время находятся в условиях замкнутых экосистем, что приводит к снижению содержания и упрощению видового состава аутомикрофлоры кожи и слизистых оболочек, уменьшению антигенной тренировки лимфоидной системы, дисбактериозу, снижению общей резистентности организма, хроническому течению инфекционных и воспалительных процессов, длительному заживлению ран. Возвращение таких людей в нормальное микробное окружение сопровождается повышенной инфекционной заболеваемостью.

У детей раннего возраста, отличающихся незрелостью и лабильностью иммунных реакций, лиц пожилого возраста, характеризующихся возрастной инволюцией лимфоидной системы, людей с иммунодефицитными состояниями или другой патологией адаптация к новым климатогеографическим условиям протекает с более выраженными изменениями иммунитета, сопровождающимися нарушением компенсаторных механизмов и повышенной заболеваемостью.

Представленные данные должны учитываться при проведении мероприятий по предупреждению заболеваний у лиц, работающих в экстремальных условиях Заполярья, Антарктики или тро-

пиков. Для работы в этих районах нельзя привлекать людей со сниженной или аллергически измененной иммунологической реактивностью. При наличии местных очагов инфекции необходимо провести их санацию. Иммунизацию данных контингентов следует проводить заблаговременно с тем, чтобы период выработки иммунитета не совпадал с периодом адаптации их к новым климатическим условиям. В период адаптации нужно избегать значительных, особенно продолжительных, перегреваний или переохлаждений, сильных переутомлений, которые могут снижать иммунореактивность, повышать восприимчивость организма к ауто- и экзогенной микрофлоре. Ввиду различий в показателях общей резистентности и иммунитета у жителей южных и северных районов, схемы их иммунизации должны быть дифференцированными. С целью повышения иммунореактивности лиц, находящихся в экстремальных условиях, рекомендуется закаливание организма, устранение гипокинезии, рациональное питание с достаточным количеством витаминов, ультрафиолетовое облучение. В случаях выраженных нарушений иммунных механизмов следует назначать иммуностимулирующие или антиаллергические средства.

Сезонные и суточные колебания иммунологической реактивности. Исследования, проведенные в районах с умеренным климатом, показали определенную, хотя и не всегда однозначную, зависимость состояния иммунологической реактивности от сезона года. Большинство изучаемых показателей неспецифической резистентности и иммунитета были более выраженными летом и осенью. Имеются сообщения, что указанные сезонные колебания иммунореактивности коррелируют с повышенной заболеваемостью ангиной, острыми респираторными заболеваниями, пневмонией в холодное время года. Особенно значительные сезонные изменения показателей резистентности и иммунитета выявлены у лиц, находящихся в периоде адаптации к непривычным для них климатогеографическим условиям.

Суточные колебания показателей неспецифической резистентности подчиняются общефизиологическим закономерностям смены биоритмов. Наиболее высокие показатели фагоцитоза, пропердина обнаружены в дневное и вечернее время (в период бодрствования), наиболее низкие — ночью и в утренние часы (в период сна и пробуждения). При нарушении обычных режимов сна и бодрствования (работа в ночное время) соответственно изменяются показатели неспецифической резистентности в течение суток.

Из метеорологических факторов (температура и относительная влажность воздуха, атмосферное давление, возмущенность магнитного поля, продолжительность светового дня) наибольшее влияние на показатели антиинфекционной защиты оказывает длительность солнечного сияния.

Сезонные и суточные ритмы изменения неспецифических механизмов защиты и иммунитета необходимо оценивать с учетом характера климатической зоны, контингента обследованных людей (коренные жители или приезжие, дети или взрослые, здоро-

вые или больные), а также сезонных колебаний уровня инфекционной заболеваемости. Последняя может обусловить значительные сдвиги в содержании Ig, антител, ингибиторов вирусной активности, интерферона, активности фагоцитоза и других показателей независимо от действия метеорологических факторов или в сочетании с ними.

Иммунологическая реактивность и питание. Пища — источник энергии, необходимый для обеспечения нормального обмена веществ, роста и размножения, двигательной активности, сохранения постоянной температуры тела. Поступающие с пищей белки, жиры, углеводы, минеральные соли, витамины участвуют в поддержании гомеостаза. Характер питания людей, определяющийся социально-экономическими и природными условиями, обычаями, медицинскими рекомендациями, влияет на состояние здоровья, неспецифическую резистентность и иммунологическую реактивность.

Для детей первого года жизни, особенно первого полугодия, наиболее полноценным является грудное вскармливание. Материнское молоко содержит в готовом, легко усвояемом виде полный набор питательных (за исключением некоторых витаминов и микроэлементов) и биологически активных веществ, стимулирующих созревание лимфоидной системы организма. В препаратах молока, полученных от здоровых родильниц, обнаружены Ig, аминокислоты, агглютинины, преципитины, опсонины.

У детей, находящихся на грудном вскармливании, отмечаются более высокие показатели неспецифической резистентности, раньше развивается способность к демонстративному синтезу антител, повышенная резистентность к инфекционным агентам по сравнению с детьми, находящимися на искусственном вскармливании. В сцеженном материнском молоке при кипячении разрушаются Ig и другие биологически активные вещества. У новорожденных, вскармливаемых таким молоком, развивается дисбактериоз, повышается содержание в кишках патогенных кишечных палочек и гемолитической микрофлоры. У детей, вскармливаемых коровьим молоком и различными питательными смесями, наблюдаются худшие показатели иммунологической реактивности, большие сроки созревания способности к синтезу Ig, обнаруживаются антитела к коровьему молоку. Допускают связь этих антител с аллергическими заболеваниями детей раннего возраста.

Изменения функциональной активности иммунной системы у детей старше 1 года также могут быть связаны с недостаточностью питания, нехваткой или избытком отдельных компонентов пищи, нарушениями пищеварения и усвоения пищевых продуктов. Умеренные проявления недостаточного питания не вызывают глубоких повреждений иммунологической реактивности, выраженного отягощения инфекционного процесса, нарушения формирования специфического иммунного ответа на антигенное раздражение. При хронической белково-калорийной недостаточности отмечается снижение активности фагоцитоза, пропердиновой и комплементарной систем, образования интерферона и ли-

зоидма, наблюдается угнетение продукции Ig (в особенности IgG), показателей клеточного иммунитета, уменьшение абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов и относительное увеличение числа «нулевых» клеток, не обладающих поверхностными характеристиками Т- и В-лимфоцитов.

Выраженное угнетение продукции Ig обнаружено также при несбалансированном содержании в пищевом рационе белков, жиров и углеводов. При дефиците белков в пище возникает недостаток незаменимых аминокислот, необходимых для синтеза Ig, нарушается формирование полисомного аппарата клеток. Избыток белка в рационе также ведет к угнетению образования антител, так как создающаяся при этом повышенная концентрация фенилаланина нарушает транспорт других аминокислот в плазмоциты.

Дефицит ретинола, рибофлавина, фолиевой кислоты, пиридоксина, аскорбиновой кислоты, железа снижает сопротивляемость тканевых барьеров, а в сочетании с дефицитом белка ингибирует активность клеточного и гуморального иммунитета.

У лиц с гиповитаминозами инфекционные заболевания возникают чаще, протекают более тяжело, сопровождаются осложнениями, неблагоприятными исходами. Туберкулез развивается чаще и дает более высокий процент летальности у лиц с недостаточностью аскорбиновой кислоты. В развивающихся странах дети с цингой заболевают дифтерией при наличии отрицательной реакции Шика (анергия кожи без иммунитета), коклюш и корь протекают более тяжело у детей, больных рахитом. Глистные инвазии (гименолепидоз) возникают в 4 раза чаще и характеризуются большей интенсивностью при недостатке в рационе витаминов А и D. У лиц с алиментарной дистрофией чаще наблюдаются диареи с тяжелым течением. Желтая лихорадка, малярия, трипаносомоз у жителей тропиков с дефицитом питания отличаются злокачественностью течения ввиду неспособности организма к формированию полноценного иммунитета. Иммунодепрессивные состояния, обусловленные инфекционными процессами, у лиц с белково-калорийной и витаминной недостаточностью бывают более выраженными и продолжительными.

Инфекционные агенты, особенно простейшие и гельминты, воздействуют на иммунологическую реактивность и отягощают последствия дефицита питания. Таким образом, недостаточность питания и заболевания находят в сложном патогенетическом взаимодействии, нередко взаимно усиливающимся.

Особое значение пищевых веществ как экологических факторов заключается в их аллергическом действии на организм. Частота пищевой аллергии среди всех аллергических заболеваний колеблется от 5 до 50 %. Причина большого распространения пищевой аллергии — широкое применение в пищевой промышленности красителей, консервантов, различных добавок, использование в сельском хозяйстве химических удобрений и ядохимикатов. К возникновению аллергии может приводить также избыточное белковое питание. Коровье молоко, яйца, рыба — наиболее частые пищевые аллергены. Мясо и злаковые значи-

тельно реже вызывают состояние сенсибилизации. Нередко аллергенами могут быть овощи, фрукты, ягоды, мед, шоколад, орехи. Аллергическая перестройка у некоторых людей может возникать к одному, двум и более пищевым продуктам различного состава. Частота пищевой аллергии в разных районах страны неодинакова.

Ведущую роль в механизме возникновения пищевой аллергии играет нарушение процессов переваривания и всасывания основных частей пищи, снижение барьерной функции печени и повышенная исходная чувствительность организма к сенсибилизации. Последняя зависит от особенностей генотипа, предшествующего контакта с химическими, лекарственными, пыльцевыми и микробными аллергенами, функционального состояния нервной и эндокринной систем, социально-бытовых и климатических условий.

Профилактику пищевой аллергии необходимо начинать с пренатального периода. Женщинам, страдающим аллергией, в период беременности и кормления ребенка следует исключать из пищевого рациона сенсибилизирующие вещества. Эти же продукты исключаются из рациона ребенка. Детям с отягощенным наследственным анамнезом нужно назначать антибиотики и другие лекарственные средства только по жизненным показаниям, применять щадящие методы иммунизации. Питание таких детей должно быть полноценным, но не избыточным, в особенности употребление пищевых веществ с высокими сенсибилизирующими свойствами.

Необходимо проводить раннее и систематическое лечение острых и хронических заболеваний пищевого канала, санацию очагов инфекций и инвазий. Все используемые в пищевой промышленности красители, консерванты и добавки должны исследоваться на аллергенное и иммунодепрессивное действие в период их создания и в процессе технологической обработки.

Микробное окружение и иммунитет человека. Организм человека в течение всей жизни постоянно контактирует с сапрофитами, условно патогенными и облигатно-патогенными паразитами. Паразитизм — особая форма межвидовых отношений, приспособление одного вида существовать за счет другого. Исходя из этого, эпидемический процесс можно рассматривать как экологию патогенных возбудителей в человеческих популяциях, т. е. он является способом сохранения паразитических видов в процессе эволюции. Вместе с тем паразитизм не всегда самая совершенная форма приспособления возбудителей инфекционных заболеваний, так как процесс паразитирования, сопровождающийся острой инфекцией, ведет либо к гибели биологического хозяина, либо к выработке им специфической невосприимчивости. В обоих случаях для паразита создаются неблагоприятные экологические последствия, которые стимулируют его к изменчивости или обуславливают его гибель.

Более совершенная форма приспособления патогенных возбудителей к выживанию в ходе эволюции — селекция штаммов, вызывающих длительно текущие, латентные инфекции или пер-

систирование в клетках хозяина, не сопровождающееся развитием инфекционного процесса и не стимулирующее выработку стерилизующего иммунитета.

Многие онкогенные и неонкогенные вирусы способны включать (интегрировать) свои геномы в геном клетки хозяина. В этом случае исключена возможность иммунного распознавания данной вирусной частицы (или ее генома) и элиминация. Некоторые авторы относят упомянутую выше интеграцию к физиологическому процессу, обеспечивающему перенос генетического материала между клетками одного организма и клетками разных организмов. В связи с этим острые вирусные инфекции рассматриваются как заблуждение адаптации организма к вирусам.

На ранних этапах онтогенеза (внутриутробный период) организм плода человека в норме стерилен. Однако при определенных обстоятельствах возможно уже внутриутробное инфицирование плода с различными последствиями (смерть, развитие уродств, раннее формирование иммунной компетенции, развитие врожденной иммунологической толерантности).

Врожденная иммунологическая толерантность может иметь неблагоприятные отдаленные последствия для данного индивида и коллектива. Лица с указанными состояниями длительное время являются носителями возбудителей при отсутствии способности реагировать на них полноценным иммунным ответом, и поэтому представляют опасность для окружающих. Длительная персистенция в их организме паразитов может приводить к трансформации нормальных клеток в опухолевые. Таким механизмом объясняют, в частности, развитие первичного рака печени у лиц с внутриутробным заражением вирусным гепатитом В.

В постнатальный период начинается интенсивное заселение организма различными микробами, что стимулирует созревание адаптивного иммунитета. Доказательством этого служат наблюдения за безмикробными животными, иммунная система которых остается неразвитой и после достижения половой зрелости. Инфекционные агенты, вызывающие манифестные заболевания и состояние скрытого носительства, являются теми экологическими факторами, которые осуществляют антигенную тренировку лимфодной системы и способствуют формированию коллективного (популяционного) иммунитета. Эти изменения побуждают возбудителей к изменчивости, направленной на преодоление иммунитета, ограничивающего их жизнеспособность.

Перенесенные инфекционные заболевания являются также причиной временной, иногда продолжительной (6 мес и более), иммунодепрессии, характеризующейся сниженной способностью к выработке иммунитета и повышенной чувствительностью к инфекции.

В прошлые исторические эпохи часто повторяющиеся чрезвычайно интенсивные эпидемии многих инфекционных заболеваний с высокой летальностью были фактором естественного отбора на устойчивость людей к инфекциям. Примером этого отбора считают обнаружение аномальных форм гемоглобина у коренного населения, проживающего в районах земного шара, эндемичных

по малярии. Наследственные изменения в структуре данного белка превратили его из субстрата питания малярийных плазмодиев в блокатор, препятствующий их развитию. Известны также различия в восприимчивости к инфекциям лиц с разными групповыми факторами крови, а также людей, отличающихся набором антигенов системы HLA.

В современный период естественный отбор на устойчивость среди людей если не исключен, то в значительной степени снижен. Однако его последствия, возникшие в прошлые эпохи, еще длительное время будут определять выраженные генетические различия в восприимчивости отдельных людей и популяций к инфекциям.

Увеличение загрязнения внешней среды в период научно-технической революции химическими веществами и соединениями, биологическими отходами, повышение радиоактивного фона влияет не только на организм человека. Эти факторы увеличивают частоту мутаций у микробов, действуют на интенсивность и направленность их изменчивости (рекомбинации, плазмиды, L-формы и др.), что обуславливает эволюцию инфекционных заболеваний.

Влияние антропогенных факторов внешней среды на иммунологическую реактивность человека и мероприятия по санитарно-эпидемиологическому надзору. Ионизирующее излучение. В последнее время уровень загрязнения биосферы земли радионуклидами (Cs-137, Sr-90, Ra-226, Po-210, Pb-210, Pu-239, Th-228 и т. д.) неуклонно повышается, что увеличивает потенциальную опасность воздействия их на организм. Радиоактивное загрязнение внешней среды происходит в результате испытания ядерного оружия, аварий на атомных установках, нарушений правил хранения и захоронения радиоактивных веществ и радиоактивной породы, выхода на поверхность радиоактивных вод. Различают три основных пути миграции радиоактивных веществ во внешней среде: водный, воздушный и почвенный. Наибольшее практическое значение в миграции радионуклидов имеет водный путь.

Уровни ионизирующего облучения в местностях с повышенным естественным радиоактивным фоном не приводят к существенным сдвигам в показателях иммунитета у людей, проживающих в данных районах. Изменения показателей неспецифической резистентности и иммунитета обнаруживаются при мощности дозы 0,075—0,258 мкл/(кг·с). При этом отмечаются фазовые колебания бактерицидности, снижение активности комплемента и лизоцима крови, аутомикрофлоры, T-лимфоцитов, иммунологической памяти.

Хроническое действие ионизирующего излучения на лиц, работающих с излучающими установками, где суммарная доза не превышает 13 Вт/кг в течение 8—9 лет, не вызывает отклонений в неспецифической и специфической резистентности организма. При превышении допустимых норм ионизирующее облучение обуславливает угнетение показателей естественного и адаптивного иммунитета. Изменяются физико-химические свойства белков

(денатурация, снижение оптической активности, изменение изоэлектрической точки, разрушение структурных элементов), нуклеиновый обмен, активность различных ферментов клетки. Степень поражения зависит от дозы и интенсивности облучения, реактивности организма, размера облученной поверхности, чувствительности биологических структур, характера обменных процессов, стадии митоза. Дробные воздействия излучения оказывают менее выраженный эффект, чем однократное воздействие той же суммарной дозы. При действии инкорпорированных радионуклидов нарушения иммуногенеза протекают так же, как при внешнем облучении, что свидетельствует об одинаковых механизмах их влияния.

Ионизирующее излучение обладает мутагенным свойством. В облученной клетке могут возникать тонкие мономолекулярные реакции с развитием генных (точковых) мутаций, но чаще происходят грубые повреждения хромосом (разрывы, поломки, образование колец) с нарушением нормального перераспределения генетического материала в делящихся клетках. Точковые мутации микроскопически не определяются, о наличии их судят по биохимическим изменениям или определенным иммунодефицитным состояниям и наследственным заболеваниям.

Повышение частоты аберраций хромосом в Т- и В-лимфоцитах отражает степень нарушения гомеостаза и характер ответной реакции организма на определенное внешнее воздействие. Поэтому хромосомные аберрации могут служить показателем реактивности организма. Определение аберраций хромосом — один из наиболее чувствительных тестов, выявляющих влияние ионизирующего облучения и других неблагоприятных воздействий внешней среды. С экологических позиций наличие повреждений хромосом у отдельных лиц не является показателем нарушения здоровья, но увеличение частоты аберраций у больших групп населения позволяет предполагать неблагоприятные условия окружающей среды.

Электромагнитные волны и поля. Биологическое действие электромагнитных волн зависит от длины волны, интенсивности излучения и длительности экспозиции. С повышением частоты, т. е. уменьшением длины волны, биотропные влияния электромагнитных волн увеличиваются. Электромагнитные волны могут влиять на нервную, эндокринную и иммунологическую системы.

Действие электромагнитного поля СВЧ-диапазона в течение 1 мес по 7 ч в день при ППЭ от 1 до 10 мкВт/см² способствует повышению иммунологической реактивности (стимулирует фагоцитоз, увеличивает титры комплемента и антител) с восстановлением изучаемых показателей до исходного уровня через 2 мес после окончания облучения (физиологическое отклонение гомеостаза). СВЧ-излучение с ППЭ 10—50 мкВт/см² и выше вызывает более значительные изменения в иммунной системе, которые относятся к патологическим, поскольку исходное состояние реактивности в течение 2 мес не восстанавливается. СВЧ-излучение с ППЭ 50 мкВт/см² и выше снижает фагоцитарную актив-

ность нейтрофилов, функциональную активность Т-лимфоцитов, титр комплемента, увеличивает обсеменение кожи аутомикрофлорой, угнетает продукцию антител. Воздействие электромагнитного поля СВЧ-диапазона с ППЭ 50 мкВт/см² и выше приводит к изменению антигенной структуры тканевых, сывороточных белков, количественного состава эритроцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов крови, аутоиммунным сдвигам.

Хроническое облучение короткими волнами вызывает фазовые колебания фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов и нарушение синтеза антител. Действие импульсного электромагнитного поля напряженностью более 200 Э обуславливает морфологические изменения в культуре клеток — нарушается монослойность их пласта, изменяется форма ядер, повышается митотическая активность, появляются многоядерные клетки, происходит сморщивание ядер и грануляция цитоплазмы. Сочетанное действие СВЧ-излучения и длинноволнового рентгеновского облучения приводит к иммунопатологическим и иммунодепрессивным состояниям. С воздействием сильных магнитных полей человек сталкивается в разных сферах деятельности (в атомной промышленности, при работе с ускорителями, в космосе и др.). Магнитные поля могут замедлять пролиферацию клеток, регенеративные процессы, влиять на деятельность костного мозга, химический состав крови, развитие плода, вызывать смещение антителообразования во времени.

Влияние шума на иммунологическую реактивность изучено недостаточно. Отдельные исследования показывают, что шум интенсивностью 60—90 дБА, действующий 1 мес и более, вызывает угнетение бактерицидности и комплементарной активности сыворотки крови, снижение титров нормальных и специфических антител.

Для защиты работающих с источниками излучения применяется комплекс организационных, санитарно-гигиенических, инженерно-технических и других мероприятий. Основные из них — создание безопасных условий труда (режим работы, соответствующее устройство и оборудование помещений, использование средств и методов защиты от внешнего излучения и попадания радиоактивных веществ внутрь организма и др.), санитарно-дозиметрический контроль, дезактивация и захоронение открытых источников излучения, медицинский контроль за работающими, применение веществ, оказывающих антимуtagenное действие.

Антимутагенами являются соединения тиолового ряда (цистеин, его производные, цистин, цистамин, глутатион), серосодержащие вещества (диметилсульфоксид, диэтилдитиокарбамат, тиомочевина, аммоний, дитиокарбамат), фосфорилированные тиолы (аминопропил, аминоэтил тиофосфат, диаммоний, амидотиофосфат, прокаин, гидрохлорид), триптамин, гистамин, серотонин, гидрокситирамин, пропиленгликоль, глицерол. Эти вещества снижают интенсивность поражения молекул ДНК, вызванных мутагенами или нейтрализуют мутаген до его реакции с молекулой ДНК. В производствах с повышенным уровнем радиации антимутагены можно применять не только в виде лекарств.

по и в качестве пищевых добавок. Ряд витаминов также обладает антимуtagenным свойством, что можно использовать в профилактике возникновения мутаций.

Химические вещества. В настоящее время число выделенных человеком из природных источников или синтезированных химических соединений достигает 4 млрд., из которых 63 тыс. используются в повседневной жизни. В результате производственной и хозяйственно-бытовой деятельности человека химические вещества, загрязняя атмосферу, воду и почву, могут попасть в организм и вызвать различные нарушения. Химические агенты могут обуславливать неглубокие изменения гомеостаза, острые и хронические заболевания, вызывать отдаленные последствия, проявляющиеся возникновением злокачественных новообразований, врожденных пороков развития, нарушении функции воспроизведения потомства.

Химические вещества, попадая на кожу и слизистые оболочки, оказывают общетоксическое и местное раздражающее действие, вызывают десквамацию эпителия, бронхоспазм, застой слизи, что способствует проникновению микробов в ткани. При воздействии малых доз химических веществ организм отвечает физиологическими реакциями. Увеличиваются фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов, титр комплемента в сыворотке крови, содержание альфа- и бета-глобулинов. Развивается иммунный ответ на комплекс гаптен—белок (химические вещества, являясь гаптенами, образуют полные антигены в соединении с белком) и активизируется в пределах гомеостаза аутоиммунитет, который интенсифицирует удаление из организма избыточного количества метаболитов и разрушенных клеток. Хроническое воздействие химического вещества может обуславливать компенсаторную активацию Т-супрессоров, в результате чего возникает состояние иммунологической толерантности. При продолжающемся воздействии у некоторых лиц супрессорная функция Т-лимфоцитов истощается, происходит активизация иммунных реакций на гаптен, белок-носитель и тканевые аутоантигены, образуются иммунные комплексы, сенсибилизированные лимфоциты, которые повреждают ткани и вызывают иммунопатологические реакции.

Уровень Ig различных классов (M, G, A) увеличивается у лиц с поражением печени и других внутренних органов различными химическими веществами — свинцом, стиролом, четыреххлористым углеродом, органическими растворителями, паранитрохлорбензолом и др. Функция иммунной системы восстанавливается через 2 мес после окончания действия низких концентраций химического вещества и дополнительных нагрузок на организм.

Химические вещества в дозах, превышающих ПДК, угнетают активность факторов неспецифической резистентности, клеточного и гуморального иммунитета. У рабочих производства синтетического каучука и резины, лакокрасочной промышленности, подвергающихся влиянию органических растворителей, паров

ртути, сулемы, хлористоводородной кислоты, оснований, изоцианатов, диметилциклогексилamina, метилхлорида, диметилформамида, изобутилового и изопропилового спирта, ацетона, хлористого газа и др., угнетаются активность пропердиновой системы, бета-лизинов, фагоцитоза, лизоцима, бактерицидные свойства крови и кожи. Показатели неспецифической резистентности снижаются под действием а-метилстирола, альтакса, каптакса, тиурама, свинца, цинка, мышьяка, фтора, хлора, дивинила, углеводов, оксида углерода, бензола, нитропроизводных толуола, ксилола, фталевого ангидрида, формальдегида и др. Под влиянием химических веществ в значительных дозах уменьшается количество и активность Т- и В- лимфоцитов, могут погибнуть стволовые клетки и может возникнуть аплазия костного мозга. В некоторых случаях химические соединения могут вызывать парадоксальные иммунологические реакции. Снижение показателей иммунитета сопровождается повышением частоты заболеваний дыхательных путей и пищевого канала.

Ряд химических веществ оказывают мутагенное (алкилирующие агенты, нитросоединения, альдегиды, гидроксилamina, антиметаболиты, акридиновые красители, некоторые металлы и их соли) и бластомогенное (полициклические ароматические углеводы, алкилирующие агенты, ароматические амины, азосоединения, нитрозоамины, оксисоединения, некоторые металлы и металлоиды) действие.

Большую роль играют химические загрязнители среды в развитии аллергических заболеваний. Сенсibilизирующими свойствами обладает значительное количество соединений (масла, смолы, лаки, клеи, детергенты, ароматические амино- и нитросоединения, соли металлов и др.). Эти химические вещества в соединении с белком могут вызывать аллергические реакции немедленного и замедленного типов. Вызывая сенсibilизацию, химические аллергены могут быть также и разрешающими факторами при развитии сенсibilизации, обусловленной другими агентами. В современных условиях, когда аллергия населения возрастает, значение разрешающего действия химических аллергенов также увеличивается.

Степень сенсibilизации химическими веществами определяется строением этих веществ и рядом других сопутствующих факторов. Загрязненность и запыленность окружающей среды, перегревание или переохлаждение организма, воздействие микробов и некоторых природных факторов, снижающих сопротивляемость организма, усиливают аллергенный эффект химических соединений. К эндогенным факторам, влияющим на степень сенсibilизации организма химическими соединениями, относятся: особенности генотипа, состояние нервной и эндокринной систем, пищевого канала, предшествующая аллергическая перестройка и др.

Одним из механизмов возникновения химической аллергии является угнетение функции Т-супрессоров. Вследствие этого возникает избыточная активация Т-киллеров, вызывающих раз-

рушение клеток и Т-хелперов, стимулирующих превращение В-лимфоцитов в клетки, продуцирующие антитела-реагины.

Лекарственные препараты. Бесконтрольное применение больными различных лекарств обуславливает в ряде случаев аллергические реакции и заболевания (анафилаксию, сывороточную болезнь, крапивницу, отек Квинке, аллергический дерматит, иммуногематологические расстройства, нарушения функций пищевого канала, сердечно-сосудистой системы, легких, почек, коллагенозы). Во многих случаях аллергенными свойствами обладают продукты превращения и окисления лекарственных препаратов в организме. У отдельных индивидуумов может возникать аллергия ко многим лекарствам различного химического строения и фармакологического действия или к нескольким близким по строению и действию веществам. Лекарственная полналлергия может сочетаться с сенсбилизацией к пищевым веществам, производственной и бытовой пыли, пыльце растений, микробам. Медикаментозная аллергия чаще развивается при введении в организм пенициллина, салицилатов, новокаина, антипирина, лечебных сывороток.

Отрицательное влияние антибиотиков на организм человека наблюдается при широком применении этих препаратов для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Антибиотики, особенно при длительном использовании их в больших дозах (пенициллин, тетрациклин, стрептомицин, тетраолеан, левомицетин, олеандомицин), угнетают показатели неспецифической резистентности и иммунитета, вызывают развитие дисбактериоза, обуславливают формирование антибиотикорезистентных и антибиотикозависимых штаммов микроорганизмов. Сочетание этих изменений осложняет течение и исход многих инфекционных заболеваний (стафилококкозов, дизентерии, сальмонеллезов), резко снижает эффективность их лечения. Но изложенные выше факты имеют и более важное значение — в экологии. Так, дисбактериоз характеризуется нарушением состава нормальной симбиотической микрофлоры человеческого организма, вытеснением ее патогенными микробами, повышением агрессивности условно-патогенных бактерий. Все это¹ создает предпосылки к возникновению и неблагоприятному течению инфекционных заболеваний. Формирование полирезистентных штаммов патогенных возбудителей обуславливает селективные преимущества для их широкого распространения в популяциях человека, затрудняет проведение эффективных лечебных и профилактических мероприятий.

Выраженно угнетает иммунную систему также ряд гормональных препаратов, широко применяющихся в качестве противовоспалительных средств (кортикостеронды), а также иммунодепрессантов, используемых в трансплантологии.

В связи с вышесказанным назначение лекарственных препаратов должно ограничиваться строгими показателями с учетом исходного состояния иммунитета и аллергии и изменения их в процессе лечения. При необходимости рекомендуется дополни-

тельная корригирующая терапия (антигистаминная, иммуностимулирующая).

Пестициды. Все возрастающее использование пестицидов в сельском хозяйстве создает потенциальную опасность для здоровья населения. Пестициды оказывают вредное действие в зоне их применения и за ее пределами в результате загрязнения воздуха, воды, почвы, пищевых продуктов. Некоторые пестициды могут накапливаться в растениях и у животных.

Пестициды оказывают угнетающее действие на неспецифические факторы защиты: фагоцитоз, комплемент, лизоцим, бактерицидность сыворотки крови, кожи и слизистых оболочек. Воздействие различных пестицидов на специфическую иммунологическую реактивность носит фазовый характер: вначале они стимулируют биосинтез антител, затем подавляют его. Угнетение синтеза антител зависит от дозы препарата, продолжительности действия, химической структуры, способности кумулироваться в организме, степени токсического влияния на органы иммунитета. Снижение продукции антител обусловлено уменьшением числа иммунокомпетентных клеток за счет нарушения трансформации недифференцированных клеток в иммунокомпетентные, угнетения общего синтеза белка.

Производственная пыль. Воздействию производственной пыли люди подвергаются в различных сферах деятельности (горнодобывающей, горноперерабатывающей, асбестовой, металлургической, пищевой, текстильной промышленности, сельском хозяйстве). Пыль, проникающая в организм, при нормальном состоянии дыхательных путей удаляется с выдыхаемым воздухом, выделяемой слизью и посредством фагоцитоза.

Влияние пыли на организм зависит от ее химического состава, размеров частиц и продолжительности контакта. Пыль оказывает механическое, фибриногенное действие, угнетает неспецифические факторы защиты организма (показатели фагоцитоза, активность комплемента, бактерицидность кожных покровов). При длительном воздействии, ведущем к возникновению патологических состояний, уменьшается уровень Ig, угнетается активность Т-лимфоцитов, гидролитических ферментов, развивается сенсibilизация и аутоаллергизация организма.

Биологическое загрязнение. В некоторых отраслях промышленности (фармацевтическая, микробиологическая, пищевая, сельскохозяйственная и др.) широко применяется микробиологический синтез для получения биопрепаратов. При этом в воздухе рабочей зоны может быть повышенное содержание биологической пыли и микроорганизмов, что увеличивает частоту заболеваний верхних дыхательных путей, конъюнктивитов, дерматитов. В некоторых случаях отмечается изменение показателей иммунитета и возникновение аллергии. Выбросы предприятий по производству биопрепаратов содержат микроорганизмы-продуценты и продукты их жизнедеятельности (белки, антибиотики, ферменты и др.), которые влияют на здоровье населения прямым воздействием на иммунную систему (угнетение иммунореактивности, возникновение аллергии) и опосредованно

через окружающую среду (угнетение процессов самоочистки, формирование антибиотикорезистентных форм микробов).

Большое влияние на иммунную систему рабочих оказывает производственная среда предприятий по получению антибиотиков. С расширением производства антибиотиков увеличивается число людей, контактирующих с ними. Содержание антибиотиков в воздухе производственных помещений, особенно в цехах готовых лекарственных веществ, иногда в несколько раз превышает ПДК. У рабочих, занятых производством антибиотиков, уменьшается активность фагоцитоза, комплемента и лизоцима в сыворотке крови, изменяется количественный и качественный состав аутомикрофлоры, снижаются бактерицидные свойства кожи, подавляется постинфекционный иммунитет и угнетается выработка антител к вакцинным препаратам. Наиболее сильное снижение антителообразования происходит при многократном воздействии антибиотиков в период индуктивной фазы иммуногенеза, а также при сочетании воздействия на организм человека биологических и химических факторов.

Профилактика загрязнений производственной и жилой зоны предусматривает внедрение новых технологических схем, безотходного, замкнутого производства, запрещение изготовления наиболее опасных для человека веществ. Применение локальных схем очистки с утилизацией ценных компонентов, дифференцирование сточных вод с использованием сорбционных и экстракционных процессов позволяет до минимума сократить выброс вредных веществ в биосферу. Химические вещества, применяемые в сельском хозяйстве, не должны оказывать кумулятивного действия: их расщепление должно происходить в течение одного биологического цикла. Наряду с этим следует искать методы защиты против повреждающего действия химических загрязнений (химическая защита, антитоксические, антимуtagenные вещества, активаторы иммунной и ферментных систем, стимуляторы процессов репарации).

Профилактику необходимо начинать с изучения распространения химических веществ во внешней среде, составления картограмм концентраций отдельных химических соединений и их комплексов в пределах изучаемой территории. Санитарно-гигиеническая служба должна осуществлять моделирование условий, отражающих локальное загрязнение среды с учетом профессиональных вредностей и общей оценки среды по данным гидрометеослужбы. ПДК химических веществ следует разрабатывать на основе данных об иммуногенном и аллергенном их действии. Так, введение в ГОСТ и ТУ синтеза химических соединений оптимальных с гигиенической точки зрения показателей количественного содержания в них остаточных аллергенных ингредиентов обуславливает повышение качества сырья и снижает опасность сенсибилизирующего действия его на последующих стадиях переработки.

Соблюдение гигиенических требований к составу химических продуктов, в частности ограничение в них остаточных низкомолекулярных соединений, способствует снижению их миграции

во внешнюю среду. При разработке нормативов необходимо учитывать комплексный характер воздействия химических соединений и их летучих аллергенных ингредиентов. Химическое вещество, попадающее в организм через дыхательные пути или пищевой канал, считается опасным, если оно вызывает аллергию, порог действия которой достоверно ниже порога токсического влияния. Если неблагоприятное действие химического вещества обнаруживается в процессе его гигиенического нормирования, то в зависимости от сенсибилизирующего и токсического действия производств данного вещества ограничивается, сфера его применения или ПДК устанавливается на таком уровне, при котором у человека не возникают клинически выраженные патологические сдвиги и скрытая сенсибилизация. Целесообразен поиск аналогов данного вещества с отсутствием вредных признаков.

При контакте с химическим веществом в повседневной жизни необходимо принять меры к оздоровлению окружающей среды, устранить контакт с этим веществом. Обнаружение профессиональной сенсибилизации у рабочих требует разработки соответствующей тактики в отношении данной группы повышенного риска. При этом необходимо учесть наличие и частоту профессиональных аллергозов и других заболеваний, наличие и интенсивность действия других вредных факторов, количество сенсибилизированных рабочих, возможность изменения технологии производства, экономические затраты, категорию предприятия, скорость выведения аллергена из организма, развитие толерантности к аллергену, потенциальную способность возникновения аллергического заболевания и др. Лиц, у которых зарегистрирована или имеется вероятность развития аллергического заболевания (выявление наследственной предрасположенности, реакций на бытовые, пылевые, бактериальные, лекарственные или пищевые аллергены, аутоиммунных заболеваний, дефицита Т-супрессоров), следует отстранить от контакта с сенсибилизирующим веществом. Остальных лиц допускают к работе, но берут под особое наблюдение. Эффективная мера профилактики профессиональных аллергозов — разработка иммунологических критериев профессионального отбора, которые позволят выделить лиц с повышенной степенью риска.

Иммунные препараты наряду с положительным эффектом, заключающимся в снижении инфекционной заболеваемости, уменьшении тяжести течения и частоты неблагоприятных исходов инфекций, могут обусловить также значительные экологические последствия. Масштабы этих последствий определяются все возрастающим объемом проведения иммунопрофилактики, увеличением количества используемых препаратов, длительностью их воздействия на иммунную систему. В настоящее время только в нашей стране ежегодно осуществляется около 200 млн. различных иммунизаций живыми, инактивированными, химическими вакцинами, анатоксинами, сыворотками и гаммаглобулинами, многие из них вводятся повторно. Ряд вакцинных штаммов (прежде всего, входящие в состав живых вирусных

вакцин) способен длительно персистировать в организме. Влияние этого процесса на иммунологическую реактивность и состояние здоровья людей изучено мало. Все же имеющиеся данные позволяют считать, что персистенция не всегда не оказывает влияния на организм. У людей с иммунодефицитными состояниями, а также подвергающимся стрессовым воздействиям могут развиваться иммунопатологические изменения, сопровождающиеся повреждением клеток. Живые вирусные вакцины могут вызывать повреждения хромосом соматических и, возможно, половых клеток, обуславливающие в ряде случаев трансформацию их в опухолевые и способствующие возникновению вредных мутаций. Поэтому при проведении массовой иммунизации необходимо учитывать не только ближайший эффект, но и отдаленное влияние ее на здоровье населения. При разработке новых иммунопрепаратов следует отдавать предпочтение вакцинам, содержащим очищенные растворимые протективные антигены, лишены мутагенных и сенсибилизирующих свойств. Нужно избегать введения вакцин, особенно живых, лицам с выраженными дефектами иммунитета, находящимся в периоде адаптации к новым, иногда экстремальным, условиям внешней среды.

Психоэмоциональные и физические перенапряжения вызывают адаптивную реакцию регуляторных и гомеостатических систем организма, направленную на поддержание постоянства внутренней среды. Установлена взаимосвязь между экстремальными факторами внешней среды и иммунитетом. При психоэмоциональном и физическом стрессе угнетаются неспецифические факторы защиты организма и специфического иммунитета, увеличивается концентрация в крови биологически активных веществ — медиаторов аллергии немедленного типа. Угнетение иммунитета при этих стрессах связано с воздействием чрезвычайного раздражителя на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, в результате чего происходит усиленный выброс глюкокортикостероидов, подавляющих функции иммунокомпетентных клеток.

Космические факторы. Успешно осуществляемые человеком полеты в космос, все ускоряющиеся темпы освоения космического пространства ставят медико-биологические проблемы, связанные с воздействием на человека вибраций, ускорений, ударных перегрузок, невесомости, космической радиации, искусственной атмосферы обитаемых замкнутых кабин, специфического питания, изменений биологических ритмов, микробного ценоза и др. Одной из важнейших задач космической медицины является определение и прогнозирование возможных нарушений иммунологических механизмов и создание системы мероприятий по предупреждению этих нарушений в условиях орбитальных полетов.

После завершения космического полета различной длительности у космонавтов отмечается гормональная перестройка, изменяется водно-солевой обмен, что сказывается на процессах пролиферации и дифференциации лимфоцитов и их взаимодействии. Изменения гомеостатических и регуляторных механизмов

Таблица 24. Методы специальных исследований в экологической иммунологии

Предмет исследования	Методы исследования (выявляемый феномен)
Неспецифическая резистентность	<p>Определение фагоцитарной активности нейтрофилоцитов (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, индекс переваривания). Определение гетерофильных (нормальных) антител, комплемента, лизоцима, бета-лизинов, Ig, пропердина, бактерицидных свойств сыворотки крови и кожи, состава аутофлоры кожи и слизистых оболочек. Определение термолabileльных ингибиторов, сывороточного и лейкоцитарного интерферона РБТЛ. Выявление РОК, РТММ, РТМЛ</p>
Т-система иммунитета В-система иммунитета	<p>Определение антител с помощью серологических реакций (агглютинации, РНГА, РП, РСК, лизиса, нейтрализации и др.). Определение антителообразующих клеток с помощью реакции иммунного прилипания, иммунофлуоресценции, ауторадиографии</p>
Аллергия	<p>Кожные пробы с химическими, биологическими и другими аллергенами. Реакция дегрануляции тканевых базофилов, базофилов в присутствии аллергенов. Реакция агломерации лейкоцитов, РБТЛ со специфическими аллергенами, ППН, иммунолейколиз. Выявление биологических аминов (серотонина, гистамина) и ингибирующих их факторов</p>
Аутоиммунизация	<p>Выявление аутоантител с помощью клеточных и гуморальных реакций (ИМЛ, РБТЛ, розеткообразование с аутоэритроцитами), РСК, реакция подавления связывания комплемента, РПГА и др.</p>
Изменения хромосом	<p>Метафазный анализ (определение анеуплоидии, аберраций хромосом и ассоциаций акроцентрических хромосом)</p>

могут обусловить снижение иммунологической реактивности, активацию «запрещенных» клонов, проявление признаков частичной или полной толерантности, которые могут привести к развитию инфекций, аутоиммунных процессов, аллергических реакций, нарушению биохимического гомеостаза.

Факторы космического полета непосредственно и через изменение иммунологического статуса организма могут обусловить сдвиги аутомикрофлоры, проникновение ее через физиологические барьеры, увеличение обсемененности воздуха, предметов и поверхности кабины космического аппарата. В условиях космического полета увеличивается частота мутаций в микробных популяциях, происходит селекция мутантов. Взаимодействия между измененной микробной флорой и организмом могут вызывать необычные патологические состояния у людей в космических условиях и после возвращения на землю.

Методы экологической иммунологии определяются предметом ее исследования и отличаются большим разнообразием. Всесто-

роннее изучение влияния внешней среды на иммунологическую реактивность, состояние здоровья и заболеваемость населения должно проводиться с использованием медико-географических, эпидемиологических, санитарно-гигиенических, токсикологических, клинических, популяционно-генетических и иммуноаллергических методов.

Перечень специальных методик исследования, которые могут применяться в экологической иммунологии, дан в табл. 24. Для выявления факторов окружающей среды на иммунитет человека можно использовать обычные методы иммуноаллергических исследований, описание которых сделано в первых главах книги.

При проведении указанных выше исследований необходимо помнить, что лабильность показателей иммунологической реактивности нередко затрудняет объективную оценку их состояния в условиях действия различных факторов среды (физических, химических, биологических) и может быть причиной ошибочных выводов. Так, компенсаторное повышение показателей неспецифической резистентности в начальный период контакта с профессиональными вредностями или при воздействии на организм повреждающих факторов малой интенсивности фактически отражает не состояние благополучия (комфорта), а напряжение механизмов иммунной защиты, в последующем может смениться их истощением и угнетением. В связи с этим более достоверные данные можно получить при проведении повторных исследований в течение длительного времени у одних и тех же контингентов. Важно учитывать исходное состояние показателей иммунореактивности до контакта с вредным фактором и индивидуальные различия в этих показателях.

При исследовании человеческих коллективов трудно выявить изолированное действие одного фактора внешней среды, так как нельзя полностью исключить влияние на организм других факторов. Определяя, например, влияние химических веществ, действующих на рабочего в условиях производства, нельзя исключить возможности его контакта с этим веществом и другими вредностями вне производства (проживание в зоне выбросов промышленного предприятия, использование продукта этого предприятия в быту или с лечебной целью). Инфекционные агенты (бактерии, вирусы, простейшие, гельминты), вызывая состояние иммунодепрессии, могут усиливать угнетение иммунитета химическими веществами.

С другой стороны, стимуляция факторов неспецифической резистентности и иммунитета, вызванная инфекцией или вакцинацией, сглаживает, а в ряде случаев временно нивелирует иммунодепрессивное действие других факторов внешней среды.

Научно-техническая революция, способствующая ускоренному развитию промышленности, энергетики, транспорта, широкой химизации сельского хозяйства и быта, ведет к возрастающему загрязнению окружающей среды: атмосферы, воды, почвы. Все более серьезной становится проблема защиты населения от влияния таких вредных физических факторов окружающей среды, как вибрация, шум, электромагнитное излучение. С урбани-

защитой и концентрацией промышленного производства связано усиление неблагоприятных психогенных факторов.

Вредные факторы окружающей среды достигли критически опасных величин для здоровья населения в развитых капиталистических странах (США, Англия, ФРГ, Япония, Франция, Италия) в связи с конкуренцией монополистического капитала, отсутствием планового ведения хозяйства в масштабах страны и государственного контроля за состоянием внешней среды.

Советский Союз первым в мире обосновал научную гигиеническую концепцию по охране здоровья от возможного неблагоприятного воздействия химических, физических и биологических факторов окружающей среды, а государственная санитарная служба СССР впервые стала использовать в практической работе санитарное законодательство в масштабах всей страны, ориентируясь на научно обоснованные нормативы допустимого уровня вредных факторов в условиях производства и населенных пунктов.

В СССР разработаны и утверждены ПДК более чем для 800 химических соединений и их комбинаций в воздухе промышленной зоны, более чем для 160 соединений — в воздухе жилой зоны, более чем для 500 веществ — в водоемах. Советская концепция гигиенического нормирования факторов окружающей среды получила признание ВОЗ.

В нашей стране принят ряд важнейших законодательных актов, направленных на охрану и оздоровление среды: Основы земельного (1968) и водного (1970) законодательства, постановление Верховного Совета СССР «О мерах по дальнейшему улучшению охраны природы и рациональному использованию природных ресурсов» (1972).

В «Основных направлениях экономического и социального развития СССР на 1981—1985 годы и на период до 1990 года» уделено большое внимание улучшению охраны природы, здоровья населения и развитию медицинской науки в направлении познания механизмов физиологических, биохимических, генетических и иммунологических процессов жизнедеятельности, совершенствования методов профилактики, диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний.

Конституция СССР возлагает на государство обязанность проводить меры по сохранению здоровой окружающей среды. Статьи 18, 73, 131, 147 Конституции СССР регламентируют деятельность государства и ряда государственных органов по охране окружающей среды. В Советском Союзе действуют законы об охране природы.

По инициативе Советского Союза страны — члены СЭВ проводят общую развернутую программу в области охраны и улучшения окружающей среды, уменьшения вредного воздействия неблагоприятных факторов среды на организм человека.

Правительство СССР в 1974 г. внесло предложение в ООН о заключении многостороннего соглашения, запрещающего воздействия, отрицательно сказывающиеся на окружающей среде и климате. В 1976 г. на 31-й сессии Генеральной ассамблеи

ООН была принята по этому поводу соответствующая конвенция. В заключительном акте Совещания по безопасности и сотрудничеству в Европе указано, что защита и улучшение окружающей среды, а также охрана природы и рациональное использование ее ресурсов в интересах нынешнего и будущих поколений являются одной из задач, имеющих большое значение для благосостояния народов и экономического развития всех стран.

На июньском (1983 г.) Пленуме ЦК КПСС в числе крупных проблем, которые касаются всех стран мира и значение которых все возрастает, отмечались проблемы сохранения природы на нашей планете, овладения новыми источниками энергии, освоения космоса, ресурсов Мирового океана. Многие проблемы охраны окружающей среды могут быть эффективно решены только путем тесного международного сотрудничества. Они должны быть предметом постоянного внимания правительств всех государств, международных организаций и национальных служб здравоохранения, решаться при широком участии населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Агеевко А. Н. Молекулярная биология и иммунология вирусного канцерогенеза.— М.: Медицина, 1974.— 328 с.
- Аграненко В. А., Скачилова Н. Н. Гемотрансфузионные реакции и осложнения.— М.: Медицина, 1979.— 191 с.
- Адо А. Д. Общая аллергология (руководство для врачей).— М.: Медицина, 1978.— 464 с.
- Беклемишев Н. Д., Суходоева Г. С. Аллергия к микробам в клинике и эксперименте.— М.: Медицина, 1979.— 262 с.
- Богданов Н. Л. Аллергия в патогенезе, клинике и терапии инфекционных болезней.— М.: Медицина, 1974.— 247 с.
- Брусиловский Е. С. Лекарственная аллергия.— К.: Здоров'я, 1974.— 183 с.
- Бутенко Г. М. Возрастные изменения иммунитета как предпосылка для развития патологии в старости.— Вестн. АМН СССР, 1980, № 3, с. 41—45.
- Вербицкий М. Ш. Изоантигенная несовместимость органов матери и плода.— Минск: Беларусь, 1979.— 207 с.
- Вербицкий М. Ш., Мануилова И. А., Папазов И. П. и др. Иммунологические аспекты эндокринного бесплодия.— Сов. мед., 1980, № 10, с. 38—41.
- Вершигора А. Е. Основы иммунологии.— К.: Вища школа, 1980.— 503 с.
- Виленко М. В. Биологические аспекты аллотрансплантации почки.— М.: Медицина, 1978.— 190 с.
- Головистиков И. Н. Иммунология беременности и лактации.— В кн.: Итоги науки и техники. Т. 8, сер. Иммунология, ВИНТИ, М., 1979, с. 199—232.
- Грачева Н. М. Лекарственная болезнь в клинике инфекционных заболеваний.— М.: Медицина, 1978.— 200 с.
- Грищенко И. И., Коваленко В. В. Лейкоцитарная изоиммунизация у беременных.— К.: Здоров'я, 1978.— 86 с.
- Дубинина Л. Г. Лейкоциты крови человека — тест-система для оценки мутагенов среды.— М.: Наука.— 150 с.
- Дыгин В. П. Аутоиммунные заболевания в клинике внутренних заболеваний.— Л.: Медицина, 1970.— 336 с.
- Зарецкая Ю. М., Алексеев Л. П., Львицина Г. М. и др. Иммунологические аспекты аллотрансплантации.— М.: Медицина, 1974.— 229 с.
- Идельсон Л. И. Гемолитические анемии.— М.: Медицина, 1975.— 288 с.
- Иммунологические методы / Под ред. Х. Фримеля. Пер. с нем.— М.: Мир, 1979.— 518 с.
- Иммунология профессиональных поражений / Под ред. О. Г. Алексеевой.— М.: Медицина, 1976.— 166 с.
- Иммунология и старение / Под ред. Т. Макинодана, Э. Юниса. Пер. с англ.— М.: Мир, 1980.— 267 с.
- Иммунологические аспекты легочной патологии / Под ред. М. М. Авербаха.— М.: Медицина, 1980.— 279 с.

Касенов К. У., Байнашева Т. И. Реактивность организма у моно- и dizиготных близнецов.— М.: Медицина, 1978.— 87 с.

Кисляк Н. С., Ленская Р. В. Клетки крови у детей в норме и патологии.— М.: Медицина, 1978.— 176 с.

Ковальчук Л. В. Первичные и вторичные иммунные дефициты у человека.— В кн.: Итоги науки и техники, т. 8. Иммунология, ВИНТИ, М., 1979, с. 36—69.

Кульберг А. Я. Иммуноглобулины как биологические стимуляторы.— М.: Медицина, 1975.— 199 с.

Лопухин Ю. М., Мартынова М. И., Хахалин Л. Н. Клинические формы первичных иммунодефицитных состояний у детей.— В кн.: Матер. V Всерос. съезда дет. врачей, Казань, 1977, с. 190—193.

Лямперт И. М. Этиология, иммунология и иммунопатология ревматизма.— М.: Медицина, 1972.— 264 с.

Моргунов И. Н., Сулоницкая В. М. Гуморальные факторы иммунологической реактивности организма.— К.: Здоров'я, 1975.— 143 с.

Насонова В. А. Системная красная волчанка.— М.: Медицина, 1972.— 248 с.

Нестеров А. И. Ревматизм.— М.: Медицина, 1973.— 391 с.

Нугманова М. С. Эффективные клетки клеточного иммунитета.— Здравоохр. Казахстана, 1980, № 5, с. 38—42.

Основы иммуноэмбриологии / Под ред. О. Е. Вязова, В. М. Барабанова.— М.: Медицина, 1973.— 304 с.

Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика.— М.: Медицина, 1976.— 336 с.

Петров Р. В., Хаитов Р. М., Манько В. М. и др. Контроль и регуляция иммунного ответа.— Л.: Медицина, 1981.— 312 с.

Покровский В. И., Авербах М. М., Литвинов В. И. и др. Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс.— М.: Медицина, 1979.— 279 с.

Пособие по трансфузиологии / Под ред. О. К. Гаврилова.— М.: Медицина, 1980.— 159 с.

Прозоровская К. Н. Гуморальные факторы иммунитета в системе мать—плод—новорожденный: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1977.— 275 с.

Промышленность и иммунологическое состояние организма. Ч. II. Промышленная иммунология / Под ред. Л. И. Израйлета.— М., ВНИИМИ, 1979.— 82 с.

Пыцкий В. И. Взаимоотношение аллергии и иммунитета.— Иммунология, 1980, № 3, с. 82—86.

Радзиховская Р. М. Некоторые закономерности противоопухолевого иммунитета.— М.: Медицина, 1971.— 222 с.

Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева, Ю. И. Лорие.— М.: Медицина, 1980.— 584 с.

Саллямон Л. С. Рак и дисфункция клетки / Под ред. Л. М. Шабада.— Л.: Наука, 1974.— 318 с.

Снелл Дж., Доссе Ж., Нетенсон С. Совместимость тканей.— М.: Мир, 1979.— 501 с.

Сморodinцев А. А., Лузянина Т. Я., Смородицев А. А. Основы противовирусного иммунитета.— Л.: Медицина, 1975.— 311 с.

Современные методы иммунологической диагностики вирусных инфекций / Под ред. А. А. Смородищева, Н. А. Чайки. Науч. обзор ВНИИМИ.— М., 1981.— 86 с.

Сохин А. А. Иммунологическая реактивность и вакцинация детей раннего возраста.— К.: Здоров'я, 1981.— 206 с.

Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. Клиническая иммунология детского возраста.— М.: Медицина, 1977.— 279 с.

- Тимнер К. Д., Нойхауз Ф. Иммунологическая недостаточность у детей (пер. с нем.).— М.: Медицина, 1979.— 203 с.
- Умнова М. А., Зотиков Е. А., Скачилова Н. Н. и др. Изоммунология, профилактика, клиника и лечение посттрансфузионных осложнений.— М.: Медицина, 1980.— 268 с.
- Файнштейн Ф. Э., Козинец Г. И., Бахрамов С. М. и др. Болезни системы крови.— Ташкент: Медицина, 1980.— 582 с.
- Фрадкин В. А. Аллергодиагностика in vitro.— М.: Медицина, 1975.— 142 с.
- Хунданова Л. Л., Хунданов Л. Л. Иммунология канцерогенеза.— М.: Наука, 1978.— 206 с.
- Хунданов Л. Л., Соловьев Г. М., Вербицкий М. Ш. Актуальные проблемы трансплантационной иммунологии.— М.: Медицина, 1978.— 288 с.
- Частная аллергология / Под ред. А. Д. Ало.— М.: Медицина, 1976.— 511 с.
- Чернушенко Е. Ф., Козосова Л. С. Иммунологические исследования в клинике.— К.: Здоров'я, 1978.— 158 с.
- Чернушенко Е. Ф., Козосова Л. С. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких.— К.: Здоров'я, 1981.— 209 с.
- Шевелев А. С. Реакция «трансплантат против хозяина» и трансплантационная болезнь.— М.: Медицина, 1976.— 215 с.
- Шляхов Э. Н. Иммунология, иммунодиагностика, иммунопрофилактика.— Кишинев: Картя Молдовеняскэ, 1977.— 422 с.
- Шубик В. М. Проблемы экологической иммунологии.— Л.: Медицина, 1976.— 214 с.
- Chandra R. K., Newberne P. M. Nutrition, immunity and infection. Plenum Press, New York — London, 1977, 120 p.
- Cinsder B., A. de Weck (eds.). Immunological Response of the Female Reproductive Tract. Scriitor: Copenhagen, 1976, 99 p.
- Fudenberg H. H., Hirschhorn K. Agammaglobulinemia: the fundamental defect.— Science, 1964, 145, p. 611—615.
- Fudenberg H. H., Pink J. R. L., Stites D. P., Wang A. Введение в иммуногенетику (перевод с англ.). М.: Мир, 1975.— 224 с.
- Jacotot B., Reinert Ph., Beyes T., Sobel A., Sylvestre R. Abrege d'immunopathologic. Masson: Paris, 1978, 205 p.
- Kobayashi N. Physiological and pathological aspects of immunological development in children. XVI Int. Congr. Pediatr. Abstr. of main report, Barcelona, 1980, p. 117.
- Makinodan T. Control of immunologic abnormalities associated with aging.— Mech. Ageing Develop., 1979, v. 9, N 1—2, p. 7—17.
- Richie B., Johnson M. D., Tallent M. B. e. a. The role of HLA tissue matching in cadaveric kidney transplantation.— Ann. Surg., 1979, 189, 5, p. 581.
- WHO — Techn. Rep. Ser. 630 Immunodeficiency, Geneva, 1978, 28 p.
- Wood C. B. S. Immune deficiency.— Proc. Roy. Soc. Med., 1977, 70, 12, p. 858—860.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	4	
Глава 1. Неспецифическая резистентность (А. А. Сохин)	5	
Механические и физические факторы. Гуморальные факторы. Воспаление. Фагоцитоз. Нормальная микрофлора человека. Клиническая оценка показателей неспецифической резистентности.		
Глава 2. Специфическая иммунологическая реактивность (А. А. Сохин)	15	
Органы иммунной системы. Клетки иммунной системы. Основные иммунологические феномены. Методы определения иммунитета		
Глава 3. Иммунология репродукции (М. Ш. Вербицкий)	51	
Иммунологические механизмы оплодотворения. Иммунология имплантации. Иммунологические взаимоотношения организмов матери и плода. Иммунологическая реактивность при беременности. Иммунология плода и новорожденного. Иммунологические способы регуляции фертильности.		
Глава 4. Иммунодефицитные состояния (Ю. Е. Вельтищев)	76	
Классификация, характеристика отдельных форм		
Наследственные иммунодефицитные состояния		80
Недостаточность гуморальных иммунных реакций (система В-лимфоцитов). Недостаточность клеточных иммунных реакций (система Т-лимфоцитов). Комбинированная недостаточность функций Т- и В-лимфоцитов. Нарушения кооперации Т- и В-клеток в иммунном ответе. Недостаточность системы комплемента. Недостаточность фагоцитоза.		
Вторичная (приобретенная) недостаточность иммунной системы		97
Методы диагностики и лечения иммунодефицитных состояний		98
Глава 5. Аллергия и аллергические болезни (Е. Ф. Чернушенко)	106	
Аллергены (Е. Ф. Чернушенко)		110
Механизмы и классификация аллергических реакций (Е. Ф. Чернушенко)		110
Методы диагностики аллергии и аллергических болезней (А. А. Сохин)		115
Аллергологический анамнез. Клинические и общие лабораторные методы. Методы выявления специфической сенсибилизации		
Принципы иммунотерапии аллергических заболеваний (А. А. Сохин)		120
Глава 6. Иммуногематология и клиническая иммуногенетика (Е. А. Зотиков)	122	
Аллогенные антигены эритроцитов человека. Антигены лейкоцитов. Антигены тромбоцитов. Антигены белков плазмы. Зна-		

чение аллогенных систем антигенов при переливании крови и ее компонентов, в патологии беременности, аутоиммунных заболеваниях. НГА и заболевания. Характеристика изо- и аутоиммунных антител. Методы определения аллоантигенов, аутоантител и состояний сенсибилизации. Аллогенные системы антигенов в судебно-медицинской практике

Глава 7. Аутоиммунные заболевания (Е. А. Зотиков) 156

Современные представления о патогенезе. Аутоиммунная гемолитическая анемия. Системная красная волчанка, лопус эритематозус. Тиреоидит Хашимото. Болезнь Аддисона. Пернициозная анемия. Аутоиммунная нейтропения. Целiakия, глютеновая болезнь, глютенная энтеропатия. Болезнь Сьёргена. Болезнь Уиппла (кишечная липодистрофия). Неспецифический язвенный колит. Болезнь Крона (гранулематозный колит). Болезнь Бехчета. Иммунологические методы диагностики. Лечение и профилактика

Глава 8. Трансплантационная иммунология (М. А. Фролова) 174

Иммунологические механизмы отторжения трансплантатов. Методы определения антигенной совместимости донора и реципиента. Методы подавления иммунологической реакции. Средства иммунодепрессивной терапии. Схемы и методы иммунодепрессивной терапии при пересадках органов. Методы оценки иммунологической реактивности реципиента

Глава 9. Иммунология опухолей (Ю. Е. Виноградова, К. А. Лебедев) 184

Иммунологические механизмы, сопутствующие возникновению, развитию и угасанию опухолей. Иммунотерапия и иммунопрофилактика опухолей. Методы исследования иммунологического статуса организма и возможности прогнозирования действия противоопухолевых препаратов

Глава 10. Иммунология инфекционных процессов (А. А. Сохин) 203

Характеристика антиинфекционного иммунитета. Методы иммунодиагностики инфекционных заболеваний. Иммунотерапия инфекционных заболеваний

Глава 11. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний (А. А. Сохин) 232

Прививочные препараты, применяемые для активной иммунизации (вакцины). Прививочные препараты для пассивной иммунизации. Бактериофаги. Показания к проведению профилактической иммунизации. Общие противопоказания к проведению профилактических прививок. Условия, необходимые для достижения эффективности иммунопрофилактики. Организация прививочного дела. Критерии оценки безвредности, эффективности и рентабельности иммунопрофилактики. Оценка эпидемиологической эффективности иммунопрофилактики

Глава 12. Иммунитет и старение (Г. М. Бутенко) 274

Иммунная недостаточность. Иммуногенетические вопросы старения. Причины и механизмы нарушения иммунитета в старости. Пути контроля и восстановления иммунитета при старении. Методы исследования

Глава 13. Экологическая иммунология (А. А. Сохин, А. П. Лебединский) 290

Особенности иммунологической реактивности людей, проживающих в различных климатогеографических условиях. Сезонные и суточные колебания иммунологической реактивности. Иммунологическая реактивность и питание. Микробное окружение и иммунитет человека. Влияние антропогенных факторов внешней среды на иммунологическую реактивность человека и мероприятия по санитарно-эпидемиологическому надзору.

Список литературы 315

Геннадий Михайлович Бутенко, Юрий Евгеньевич Вельтищев, Михаил Шнегрович Вербицкий, Юлия Ейхеновна Виноградова, Евгений Алексеевич Зотиков, Константин Алексеевич Лебедев, Анатолий Павлович Лебединский, Александр Александрович Сохин, Екатерина Федоровна Чернушенко, Мирра Александровна Фролова

ПРИКЛАДНАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Под редакцией
проф. А. А. СОХИНА, проф. Е. Ф. ЧЕРНУШЕНКО

Редактор Л. И. Ковтун

Оформление художника А. Л. Омелянюка

Художественный редактор Н. Ф. Кормыло

Технический редактор Е. Г. Вольвах

Корректоры Н. И. Шрамко, Н. В. Гармаш

Информ. бланк № 2939.

Сдано в набор 21.09.83. Подп. к печати 04.04.84. БФ 03893. Формат 84×108/32.
Бумага тип. № 2. Гарн. лит. Печ. выс. Усл.-печ. л. 16,80. Усл. кр.-отт. 16,80.
Уч.-изд. л. 23,0. Тираж 23 000 экз. Зак. 4-231. Цена 1 р. 50 к.

Издательство «Здоров'я», 252054, г. Киев-54, ул. Чкалова, 65.

Отпечатано с матриц ГПРПО «Полиграфкинг» на Киевской книжной фабрике,
252054, Киев, ул. Воровского, 24.

Прикладная иммунология / Под ред. А. А. Сохина,
П75 **Е. Ф. Чернушенко.** — К. : Здоров'я, 1984. — 320 с. ил.,
0,31 л. ил.

В справочном пособии систематизирован материал по практической иммунологии, дана характеристика заболеваний, обусловленных недостаточностью иммунитета или связанных с иммунными реакциями, приведены современные методы иммунологических и аллергологических исследований, иммунодиагностики, иммунотерапии и иммунопрофилактики заболеваний. Освещено влияние экологических факторов на иммунологическую реактивность организма, иммунологические аспекты старения.

П 4112070000-078 68.84
M209(04)-84

52.5

