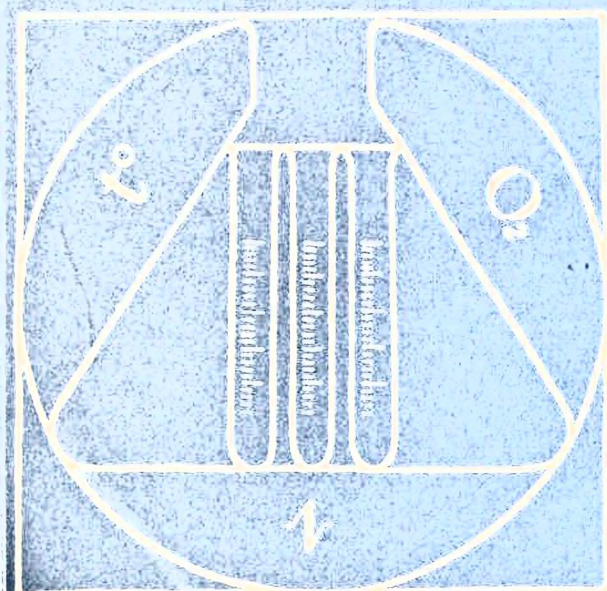


ЛАБОРАТОРНОЕ ДЕЛО 8



Москва
Медицина · 1988

БИОХИМИЯ

ГЕМАТОЛОГИЯ И КОАГУЛОЛОГИЯ

ЦИТОЛОГИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

ХРОНИКА

РЕЦЕНЗИИ

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

В целях повышения эффективности борьбы с алкоголизмом, наркоманией и токсикоманией путем использования новых лекарственных и технических средств, способов профилактики, диагностики и лечения Минздравом СССР объявляется Всесоюзный конкурс по созданию новых лекарственных и технических средств и способов профилактики, диагностики и лечения алкоголизма, наркоманий и токсикоманий.

Условия конкурса

1. В целях активизации борьбы за трезвый образ жизни и повышения эффективности профилактики, диагностики и лечения алкоголизма, наркоманий и токсикоманий Минздрав СССР и Центральный совет Всесоюзного общества изобретателей и рационализаторов объявили Всесоюзный конкурс по созданию новых лекарственных и технических средств и способов профилактики, диагностики и лечения алкоголизма, наркоманий и токсикоманий.

Конкурс проводится с 10.04.87 до 31.12.89. Результаты конкурса будут объявлены не позднее 31.12.90.

2. В конкурсе могут принять участие врачи, научные и инженерно-технические работники лечебных и научно-исследовательских учреждений, институтов усовершенствования врачей, высших медицинских учебных заведений Минздрава СССР, научно-исследовательских организаций АН СССР, а также специалисты других отраслей народного хозяйства СССР.

3. Поступившие на конкурс работы должны обладать высоким лечебным эффектом, позволять быстро и точно выявлять симптомы алкоголизма, наркоманий, токсикоманий на ранних стадиях заболевания при проведении профилактических медицинских осмотров.

3.1. Представляемые на конкурс лекарственные и технические средства для лечения алкоголизма должны:

- обладать безопасностью, позволяющей применять их у широкого круга пациентов;
- быстро отрезвлять при лечении развившегося алкогольного опьянения;
- действовать в организме и устранять влечение к спиртным напиткам сроком не менее 3 мес и более с момента последнего приема лекарственного средства;
- увеличивать продолжительность ремиссий при алкоголизме сроком до 1 года у 75 % больных, до 2 лет — у 50 %;
- сокращать длительность алкогольного абстинентного синдрома до 48 ч и меньше.

3.2. Представляемые на конкурс лекарственные и технические средства для лечения наркоманий (токсикоманий) должны:

- купировать абстинентный синдром в сроки, которые составляют по продолжительности не более $\frac{1}{4}$ от времени абстиненции у данного больного при отсутствии лечения;

- стойко подавлять патологическое влечение к наркотическим (токсикоманическим) средствам в течение не менее 6 мес после лечения.

3.3. Предлагаемые средства или способ диагностики должны быть простыми для применения и широкодоступными, легко использоваться при проведении профилактических медицинских осмотров (предпочтение будет отдаваться средствам для орального применения с длительностью обследования до 1 ч).

3.4. Для оценки эффективности предложения (изобретения) показатели подсчитываются в процентах за равный период времени (6 мес, 1 год) до и после его внедрения, причем за 100 % принимается величина показателя до внедрения предложения.

4. Предложения по лекарственным средствам, представляемые на конкурс, должны быть оформлены в строгом соответствии с требованиями Фармакологического комитета Минздрава СССР.

Предложения по техническим средствам, представляемые на конкурс, должны быть оформлены в соответствии с требованиями Комитета по новой медицинской технике Минздрава СССР.

(См. продолжение на 3-ей пол. обл.)

новываться на обнаружении в препаратах обильной кокковой флоры, лейкоцитов с резко и умеренно выраженными дегенеративными изменениями, эозинофилов и лимфоцитов (возможна гиперплазия их), клеток плоского эпителия с дистрофическими изменениями и фагоцитарной активностью (см. рисунок, а, б, в на вклейке).

При отсутствии клинических данных, свидетельствующих о наличии воспалительного процесса, и обнаружении в мазках всех перечисленных клеточных элементов, патогномоничных для воспаления, цитолог вправе ориентировать клинициста на необходимость дообследования. При подтверждении диагноза следует назначить соответствующее лечение, по окончании которого обязателен цитологический контроль.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арист И. Д. Гормональная кольпоцитология.— Киев, 1967.
2. Василевская Л. Н. Кольпоскопия.— М., 1986.— С. 72—86.

3. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Под ред. Е. А. Кост.— 2-е изд.— М., 1975.— С. 335.
4. Фридман И. А., Кустаров Н. П. Люминесцентные цитологические исследования в акушерской гинекологической практике.— Л., 1974.— С. 21—24.
5. Яковлева И. А., Кукутэ Б. Г. Морфологическая диагностика предопухолевых процессов и опухолей матки по биопсиям и соскобам.— Кишинев, 1979.— С. 5—46.
6. Zimmer S., Neuser D., Kuhndel K. Vaginale und zervikale Zytodiagnostik.— Leipzig, 1978.— S. 17—42.

Поступила 16.06.87

CYTOLOGIC ASSESSMENT OF THE INFLAMMATORY TYPE SMEARS. L. B. Klyukina, G. I. Kuzina, V. P. Lappo, E. K. Gapanovich, L. A. Ladyseva

Analysis of the cytograms of 150 females with various inflammatory diseases of the genitalia has helped the authors develop the cytologic criteria permitting the identification of an inflammatory process. The authors recommend these criteria for assessment of the smears collected during prophylactic check-ups and examinations of females.

Иммунология

УДК 616.21/.23-092.19-008.939.624-097-078.73(048.8)

Ключевые слова: верхние дыхательные пути, факторы защиты, иммунитет, методы оценки

Ю. И. Бажора

МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ОЦЕНКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра биологии и оториноларингологии Одесского медицинского института им. Н. И. Пирогова

Основная идея теории местного иммунитета, впервые сформулированной А. Безредка в 1925 г. [5], заключалась в невосприимчивости ткани или органа к определенным возбудителям инфекционных заболеваний. Достижения теор-

етической и прикладной иммунологии последних десятилетий позволили в совершенно новом аспекте рассматривать концепцию местного иммунитета. Организм человека контактирует с окружающей средой поверхностью кожи и слизистых оболочек. В процессе эволюции сформировался сложный комплекс защитных приспособлений покровов, направленных на сохранение целостности их, обезвреживание микроорганизмов, вступающих во взаимодействие с макроорганизмом и тем самым обеспечивающих поддержание гомеостаза внутренней среды [37].

Все слизистые оболочки человеческого организма построены по единому плану и включают в себя эпителиальный покров, базальную мембрану и собственную оболочку (Lamina propria). В последней находятся лимфатические и кровеносные сосуды, нервные окон-

чания, слизистые железы [7]. По современным представлениям слизистые оболочки верхних дыхательных путей (ВДП) формируют несколько линий защиты [45].

Первая линия — это секрет слизистых. В нем можно выделить два комплекса: факторы неспецифической защиты и иммунные факторы. К факторам неспецифической защиты относятся лизоцим, интерферон, лактоферрин, ингибиторы вирусной защиты, комплемент, гликопротеины, лизосомальные ферменты, секреторные протеазы [33, 37]. Их роль в противоинойфекционной защите довольно хорошо изучена. Обнаружены новые факторы. Так, для клиники представляет интерес нахождение в секрете белка, подобного С-реактивному белку сыворотки крови [43].

Специфическими иммунными факторами секрета являются иммуноглобулины различных классов, продуцируемые плазматическими клетками в самой слизистой оболочке [48] или же поступающие из кровеносного русла вследствие трансудации [2]. Особое место здесь занимает секреторный иммуноглобулин класса А (SIgA), в формировании сложной молекулы которого принимают участие эпителиальные клетки [41]. Своеобразное строение молекулы SIgA обеспечивает им устойчивость к действию собственных ферментов, а также ферментов микроорганизмов, к которым весьма чувствительны сывороточные иммуноглобулины [49]. Поэтому SIgA отводится ведущая роль в антибактериальной и противовирусной защите [16, 35].

В отдельную группу следует выделить клеточные факторы секрета. Известно, что на поверхность слизистых оболочек постоянно мигрируют лейкоциты [38]. Среди них доминирующими элементами являются полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ) и макрофаги. ПЯЛ, находящиеся на поверхности слизистой оболочки, содержат фагоцитированные бактерии, часть из которых сохраняет свою жизнеспособность [4, 6]. Мигрировавшие ПЯЛ обладают способностью к фагоцитозу *in vitro* [25], а также могут формировать спонтанные розетки с эритроцитами барана [25, 30]. В этих клетках отмечаются

различия метаболической активности в норме и при патологии [9]. При ринитах аллергической и инфекционно-аллергической природы на поверхность слизистой оболочки носа в большом количестве мигрируют эозинофилы и базофилы. Они выделяют различные медиаторы, участвующие в развитии воспалительных и иммунных реакций [8, 44].

Вторая линия защиты — это эпителиальные клетки, которые выполняют механическую защиту [29], а также обладают способностью к фагоцитозу крупных белковых молекул [42]. Особое строение имеет эпителий крипт миндалин. Он насыщен лимфоидными клетками. Такая «ретикуляция» эпителия способствует образованию своеобразных структур — внутриэпителиальных ходов [46], непрерывных по всей толще эпителия [27].

Третий защитный слой — это *Lamina propria*. Здесь в полной мере реализуют свои возможности макрофаги, ПЯЛ, тучные клетки, другие неспецифические факторы защиты, которые взаимодействуют с основными компонентами иммунной системы: Т и В-клетками.

В *Lamina propria* находятся клетки, в результате кооперации которых осуществляется функционирование единой для всех слизистых оболочек организма автономной системы местного иммунитета, отвечающей за синтез SIgA [48, 49].

Весь сложный комплекс защиты, представленный в *Lamina propria*, интегрирует свое действие, направленное на нейтрализацию вирусов и токсинов, лизис бактерий и пораженных вирусом клеток, переваривание чужеродных частиц, образование иммунных комплексов, формирование клона клеток памяти и др.

Особая роль в местном иммунитете ВДП отводится миндалинам, в частности небным. Доказана двойственная функция небных миндалин: участие их в реакциях как местного, так и системного иммунитета [15, 47].

Таким образом, местный иммунитет ВДП представляет собой сложную систему защитно-приспособительных реакций организма. Его изучение требует исследования комплекса показателей, учет которых раскрывает механизмы

действия различных патогенных факторов, облегчает диагностику заболеваний, дает объективную оценку эффективности профилактических и лечебных мероприятий.

Слизистые оболочки ВДП доступны для клинического исследования, поэтому можно получить различный материал, который позволяет в достаточном объеме охарактеризовать функциональное состояние защитного барьера ВДП. В первую очередь это касается секрета слизистых оболочек. Методы выявления активности многих гуморальных факторов неспецифической защиты — лизоцима, лизосомальных ферментов, секреторных протеаз доступны для клинических лабораторий [34]. Это в полной мере относится и к исследованию содержания иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) и SIgA. Данному вопросу посвящены многочисленные работы, чему способствует доступность соответствующих наборов для теста радиальной иммунодиффузии по Mancini. Многие из таких работ методического плана опубликованы в журнале «Лабораторное дело». Однако до сих пор отсутствует стандартизация конечных этапов исследований, т. е. стандартизация результатов по общему белку, содержащемуся в исследуемом секрете [18], что является одной из основных причин неравнозначности получаемых данных. Второй важный аспект этого вопроса — определение источника поступления иммуноглобулинов классов А, М, G в секрет. Введение дополнительных несложных процедур существенно облегчило бы решение этой проблемы [2].

Исследование мигрировавших клеток имеет значение для выяснения взаимоотношений реакций воспаления и иммунитета в области развития патологического процесса. Воспалительная реакция является важным компонентом при острых и хронических воспалительных заболеваниях ВДП. Она взаимосвязана с формированием ответных реакций местного и системного иммунитета. В связи с этим существенным представляется использовать имеющиеся и разработать новые методы, с помощью которых можно было бы оценить основные показатели воспаления

в условиях клинической лаборатории. Удобным для этого является метод последовательных промываний слизистых оболочек по М. А. Ясиновскому и соавт. [39], широко применяемый для раннего распознавания воспалительных процессов ВДП, дифференциальной диагностики и оценки эффективности лечения [14]. Этот метод положен в основу теста подавления миграции лейкоцитов *in vivo* [1, 36], который применим для выявления повышенной чувствительности к различным лекарственным препаратам, обладает большей чувствительностью, чем тест подавления миграции *in vitro*, и намного проще в исполнении. Представляется перспективным его использование в оториноларингологии, стоматологии, педиатрии и других областях медицины. Метод последовательных промываний позволяет также выявить динамику процесса десквамации эпителия, на основании которой можно в определенной мере судить о функциональном состоянии второй линии защиты — эпителиальном слое.

Кроме количественного учета процессов миграции лейкоцитов и десквамации эпителия, важную информацию о соотношении различных клеток и их качественной характеристики дает изучение цитограмм осадка смывной жидкости. При подсчете учитываются клетки эпителия и лейкоциты (ПЯЛ, макрофаги, лимфоциты), лимфобласты, плазматические клетки, другие элементы [4, 10, 26].

В тех случаях, когда необходимо исследовать цитограммы из отдельных участков слизистой оболочки ВДП (поверхность миндалин, задняя стенка глотки, носовые раковины, поверхность аденоидов), а также при обследовании детей раннего возраста получают мазки-отпечатки с поверхности слизистой оболочки [4, 6, 10, 17, 28, 32]. Для получения мазков-отпечатков целесообразно использовать приспособления, рабочей поверхностью которых является мелкопористый поролон. Он обладает адгезивной способностью, при легком надавливании принимает форму исследуемой поверхности, полученные при этом клетки не травмируются. С поверхности поролона можно получить несколько качественных мазков-отпе-

чатков на предметные стекла с достаточным для исследований количеством клеток [3].

Мазки из осадков смывной жидкости и мазки-отпечатки могут быть подвергнуты цитохимическим исследованиям, люминесцентной микроскопии. Так, цитохимический тест на кислую фосфатазу позволяет оценить функциональное состояние лейкоцитов и эпителиальных клеток, дифференцировать Т-, В-лимфоциты, а также нулевые [10]. Лизосомально-катионный тест [23] дает возможность определять содержание лизосомных катионных белков в ПЯЛ, степень декатионизации ПЯЛ, а также их поглотительную и бактерицидную способность [11].

Особого внимания требует разработка доступных методов оценки функционального состояния мигрировавших эозинофилов и базофилов.

Исследование компонентов местного иммунитета в *Lamina proglia* остается на уровне экспериментальных моделей и научных изысканий [18, 40, 49]. Однако об активности этого слоя защиты косвенно можно судить по факторам секрета: концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G и SIgA, специфических антител, содержанию и функциональной активности мигрировавших из лакун миндалин клеток, в том числе лимфоцитов.

В последнее время все большее значение придается изучению иммунного статуса больных с заболеваниями дыхательных путей, имеющими хроническое течение [12, 20, 21, 31]. Установлено, что абсолютные величины большинства исследуемых параметров иммунитета не отличаются от таковых у здоровых людей [24]. Поэтому предложено изучать взаимосвязи различных показателей внутри системы и выявлять их характерные отклонения у больных с хроническими заболеваниями в стадии ремиссии [19—21]. Интересные результаты получены при исследовании взаимосвязей между параметрами местного иммунитета, а также параметрами местного и системного иммунитета [13, 25]. Очевидно, что одновременное исследование факторов местного и системного характера даст более ценные сведения, позволяющие вскрыть последовательность развития иммун-

ных механизмов патогенеза различных заболеваний, на основании чего можно разработать объективные диагностические критерии и рациональные схемы лечения.

Что касается выбора тестов для оценки местного иммунитета, то здесь следует исходить из конкретных задач, стоящих перед исследователем. При массовых обследованиях учитываются тесты, охватывающие основные звенья местного иммунитета и выполнимые в условиях клинической лаборатории. Согласно рекомендациям по изучению системного иммунитета человека [22] их можно считать тестами первого уровня: интенсивность миграции лейкоцитов и десквамации эпителия; цитограммы осадков смывной жидкости и мазков-отпечатков со слизистой оболочки; торможение миграции лейкоцитов *in vivo*; активность лизоцима; концентрация иммуноглобулинов классов А, М, G и SIgA; образование розеток мигрировавшими клетками с эритроцитами барана.

При выраженных дефектах в тестах первого уровня больных целенаправленно обследуют с привлечением тестов второго уровня: активность лизосомальных ферментов и секреторных протеаз; люминесцентная микроскопия клеток; цитохимическое исследование клеток; титры специфических антител; бактериологические исследования; микроциркуляция в слизистой оболочке. Их использование позволит в значительной степени уточнить механизмы нарушений местного иммунитета ВДП.

Изложенные в обзоре данные не исчерпывают проблемы практического преломления достижений учения о местном иммунитете. Однако привлечение внимания клинических лаборантов и врачей различных специальностей к этому вопросу позволит получить новые сведения, которые дадут возможность выработать диагностические критерии для различной патологии.

Дальнейшие исследования в данном направлении следует сосредоточить на максимальной унификации тестов, характеризующих функциональное состояние защитных механизмов слизистых оболочек ВДП, и разработке новых приемлемых для практического здравоохранения методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А. Д., Бондарева Г. П., Читаева В. Г. // Клин. мед.— 1980.— № 5.— С. 37—41.
2. Атовмян О. И., Герман Г. П., Чернохвостова Е. П. // Журн. микробиол.— 1985.— № 7.— С. 88—94.
3. Бажора Ю. И., Драгомирецкий В. Д., Богданов К. Г. // Региональная науч.-практ. конф. оториноларингологов (Иркутск, 14—15 дек. 1983 г.): Материалы.— М., 1983.— С. 161—162.
4. Бажора Ю. И. Факторы местного иммунитета и их коррекция криотонзиллотомией у больных хроническим тонзиллитом // Труды науч. конф. молодых ученых и специалистов.— Одесск. мед. ин-та.— Одесса, 1984.— Деп. во ВНИИМИ МЗ СССР, № 86661—84.
5. Безредка А. М. Местная иммунизация: Пер. с франц.— Париж, 1925.
6. Буйко В. П., Бажора Ю. И. // Физиол. журн.— 1985.— № 6.— С. 702—706.
7. Гистология / Под ред. В. Г. Елисеева и др.— 2-е изд.— М., 1972.
8. Гюллинг Э. В., Дюговская Л. А. // Успехи соврем. биол.— 1979.— Т. 88, вып. 3.— С. 401—408.
9. Драгомирецкий В. Д., Бажора Ю. И., Гончар Л. Н. // Журн. ушн., нос. и горл. бол.— 1984.— № 3.— С. 32—37.
10. Драгомирецкий В. Д., Бажора Ю. И., Богданов К. Г. и др. // Там же.— 1985.— № 6.— С. 22—26.
11. Драгомирецкий В. Д., Бажора Ю. И., Кириченко Л. Г., Пясецкий Б. Н. // Лаб. дело.— 1986.— № 7.— С. 392—395.
12. Лебедев К. А., Понякина И. Д., Петрухин М. С. // Иммунология.— 1984.— № 1.— С. 61—65.
13. Лебедев К. А., Понякина И. Д. // Итоги науки и техники. Сер. Иммунология.— М., 1986.— Т. 15.— С. 64—91.
14. Лещинский А. Ф. // Ревматизм.— Киев, 1974.— Вып. 7.— С. 3—9.
15. Мельников О. Ф. Иммунологические аспекты генеза хронического тонзиллита и регуляции функциональной активности небных миндалин: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Киев, 1981.
16. Михайлова З. М., Михеева Г. А., Добровольская Р. А. // Иммунология.— 1983.— № 4.— С. 71—76.
17. Мошкевич В. С., Цой В. П., Спиричева Н. Х. и др. // Там же.— № 3.— С. 69—74.
18. Першин Б. Б. Вакцинация и местный иммунитет.— М., 1980.
19. Петров Р. В. Я или не я: Иммунологические мобили.— М., 1983.
20. Петров Р. В., Лебедев К. А., Понякина И. Д. и др. // Журн. микробиол.— 1983.— № 9.— С. 99—105.
21. Петров Р. В., Лебедев К. А. // Клин. мед.— 1985.— № 3.— С. 5—13.
22. Петров Р. В., Чередеев А. Н., Ковальчук Л. В. // Сов. мед.— 1985.— № 3.— С. 66—70.
23. Пигаревский В. Е., Мазинг Ю. А. // Лаб. дело.— 1981.— № 10.— С. 572—582.
24. Понякина И. Д., Андросов В. В., Соколов Е. Н. и др. // Иммунология.— 1984.— № 6.— С. 52—54.
25. Понякина И. Д., Андросов В. В., Скворцова О. Е. // Там же.— 1986.— № 5.— С. 56—60.
26. Попа В. А. Хронический тонзиллит.— Кишинев, 1984.
27. Попов А. Н. Журн. ушн., нос. и горл. бол.— 1984.— № 4.— С. 13—15.
28. Псахис Б. И., Федюкович Л. В. // Вестн. оторинолар.— 1981.— № 5.— С. 38—40.
29. Сагалович Б. М. Физиология и патофизиология верхних дыхательных путей.— М., 1967.
30. Скрябин А. С., Лазарев В. Н. // Вестн. оторинолар.— 1984.— № 6.— С. 35—36.
31. Солдатов И. Б., Митин Ю. В., Пияков В. П. и др. // Журн. ушн., нос. и горл. бол.— 1984.— № 6.— С. 1—5.
32. Стариков Г. М., Воронин В. С., Деменков В. Р. // Вестн. оторинолар.— 1975.— № 1.— С. 41—43.
33. Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. Клиническая иммунология детского возраста.— М., 1977.
34. Ферменты в оториноларингологии / Веремеенко К. Н., Цыганов А. И., Гукович В. А. и др. / Под ред. К. Н. Веремеенко.— Киев, 1980.
35. Цыбульская Н. В., Попова Т. Л., Исполотова А. В. и др. // Журн. микробиол.— 1983.— № 7.— С. 81—83.
36. Читаева В. Г. // Лаб. дело.— 1981.— № 8.— С. 496—498.
37. Шварцман Я. С., Хазенсон Л. Б. Местный иммунитет.— Л., 1978.
38. Ясиновский М. А. К физиологии, патологии и клинике слизистых оболочек.— Харьков, 1931.
39. Ясиновский М. А., Лещинский А. Ф., Баркаган З. С., Остапчук Н. А. Салицилаты.— М., 1975.
40. Bienenstock J., Befus A. D. // Immunology.— 1980.— Vol. 41, № 2.— P. 249—270.
41. Brandtzaeg P. // Ibid.— 1974.— Vol. 26, № 6.— P. 1101—1114.
42. Fatt-Hi A., El-Ashmawi S. // J. Laryng.— 1980.— Vol. 94, № 3.— P. 291—299.
43. Iwamoto Y., Watanabe T., Toda K. et al. // Arch. Oral Biol.— 1979.— Vol. 24, № 1.— P. 243—244.
44. Miecznick B. // Ann. Allergy.— 1980.— Vol. 44, № 2.— P. 106—111.
45. Naumann H. H. // Acta oto-laryng. (Stockh.).— 1980.— Vol. 89, № 3—4.— P. 165—176.
46. Olah J., Surjan L. J., Toro J. // Acta biol. Acad. Sci. hung.— 1972.— Vol. 23, № 1.— P. 61—73.
47. Siegel G. // HNO — Praxis.— 1982.— Bd 7, № 4.— S. 241—248.
48. Tomasi T. B., Grey H. M. // Progr. Allergy.— 1972.— Vol. 16, № 1.— P. 81—213.
49. Tomasi T. B., Larson L., Challacomb S. et al. // J. Allergy clin. Immunol.— 1980.— Vol. 65, № 1.— P. 12—19.