

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ



В.Р.Гофман, А.В.Черныш, Ю.Л.Шевченко

КЛИНИЧЕСКАЯ
ИММУНОЛОГИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО
ПОНЗИМИПА



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
"НАУКА"

1998

УДК 616.2:616-002.2:616.9-035.37:616.98

ББК 54.5

Ш 31

Гофман В. Р., Черныш А. В., Шевченко Ю. Л. Клиническая иммунология хронического тонзиллита. — СПб.: Наука, 1998. 133 с.

ISBN 5-02-026066-5

Монография посвящена самой распространенной лорпатологии — хроническому тонзиллиту. В работе анализируется опыт диагностики и лечения 423 больных данной патологией, накопленный в клиниках отоларингологии, сердечно-сосудистой хирургии, военно-морской и общей терапии, дерматологии Военно-медицинской академии.

Авторы излагают свои взгляды на причины развития хронического тонзиллита, современные возможности ранней диагностики и лечения различных форм этого заболевания. Освещаются вопросы показаний и противопоказаний к оперативному лечению хронического тонзиллита, делается попытка прогнозирования исходов лечения с иммуногенетических позиций. Подробно рассматриваются вопросы иммунологической активности небных миндалин.

Книга рассчитана не только на отоларингологов, но и на инфекционистов, терапевтов, педиатров и других специалистов. Библиогр. — 360 назв. Табл. 45. Илл. 10.

Без объявления

ISBN 5-02-026066-5

© Ю. Л. Шевченко, В. Р. Гофман,
А. В. Черныш, 1998

© Оформление — А. Т. Пожванов, 1998

ВВЕДЕНИЕ

Тонзиллярная патология прочно занимает одно из первых мест среди всех ЛОР заболеваний, а возникновение тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, суставов, почек при хроническом тонзиллите заставляет заниматься этой проблемой многих практических врачей — оториноларингологов, терапевтов, педиатров, инфекционистов и других.

Несмотря на успехи медицинской науки и практического здравоохранения, удельный вес хронического тонзиллита в общей патологии не снижается [183, 185, 203]. Это связано, по-видимому, с тем, что окончательно не выяснены механизмы патогенеза этого заболевания, полностью не определены физиологические функции небных миндалин. Практически открытым остается вопрос о целесообразности удаления небных миндалин на той или иной стадии развития хронического тонзиллита, ибо отсутствуют четкие клинико-лабораторные критерии оценки их функционального состояния.

С утверждением за небными миндалинами активной многоплановой роли в организме человека, и прежде всего в формировании иммунитета верхних дыхательных путей, обоснованно сузились показания к их удалению. Доминирующее значение в лечении хронического тонзиллита приобрели органосохраняющие методы, направленные на нормализацию функций небных миндалин как органа, содержащего иммунокомпетентные клетки из Т- и В-лимфоцитов, вырабатывающего иммуноглобулины многих классов и обеспечивающего первую линию защиты при внедрении инфекции через верхние дыхательные пути [20, 43, 193, 347]. Поэтому оправданным является определение иммунологических параметров с одновременным исследованием функционального состояния миндалин с учетом иммунного статуса всего организма, а именно характера иммунного ответа, который во многом генетически предопределен.

Чрезвычайно широкие возможности имеет область исследований, занимающаяся выявлением связи между генетическим строением тканей человека и заболеваниями. Учитывая значительное участие системы тканевых антигенов, и прежде всего антигенов системы HLA (Human Leucocyte Antigens) в иммунных реакциях, большинство наиболее значимых ассоциаций выявлено для заболеваний, характе-

ризующихся неизвестной этиологией и патогенезом, выраженной семейной концентрацией, полигенным или мультифакторным наследованием, подострым или хроническим течением, нарушением клеточного или гуморального иммунитета [81, 232].

В основе HLA-системы лежит феномен „персональной“ для каждого организма реактивности к конкретному антигену, что определяет индивидуальную предрасположенность или резистентность организма к инфекционным и аутоиммунным процессам.

Появление множества высокоспецифических HLA-маркеров с необозримым числом их взаимных сочетаний позволило реально связывать индивидуальные генетические особенности человека с характером иммунного реагирования и клиническим полиморфизмом заболеваний [127].

Ассоциации с антигенами системы HLA выявляются для большинства мультифакторных заболеваний, т. е. таких, в возникновении которых играют роль как генетические, так и средовые факторы. К числу таких заболеваний относится и хронический тонзиллит.

Результаты иммуногенетических исследований при хроническом тонзиллите необходимы для углубления знаний о механизмах возникновения и развития данного заболевания, совершенствования диагностики различных форм хронического тонзиллита и их лечения, а также разработки эффективных мер профилактики среди населения.

В настоящее время необходимо проводить комплексное обследование больных хроническим тонзиллитом, включающее исследование антигенов системы HLA, иммунологического статуса организма и функциональной активности небных миндалин, что будет способствовать правильной диагностике хронического тонзиллита и уменьшению числа непоказанных тонзиллэктомий. При этом следует иметь в виду, что угнетение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета является предпосылкой возникновения хронического тонзиллита.

Важно, что гипертрофия фолликулов небных миндалин не является признаком хронического воспалительного процесса, а свидетельствует о функциональном резерве иммунокомпетентных органов.

При решении вопроса о показаниях к хирургическому удалению небных миндалин при хроническом тонзиллите необходимо дополнительно к комплексу клинического обследования больного проводить иммуногенетические исследования, оценку состояния иммунологической активности лимфоидной ткани небных миндалин и общего иммунного статуса организма.

Глава I

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕБНЫХ МИНДАЛИНАХ КАК ОРГАНЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА И О ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ КАК ФАКТОРЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1.1. НЕБНЫЕ МИНДАЛИНЫ КАК ОРГАН ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

Многочисленными исследованиями, проведенными на людях как с неизменными миндалинами, так и с удаленными тонзиллами, а также экспериментально установлено, что в миндалинах осуществляется активный антителогенез, а клетки тонзилл способны практически ко всем реакциям клеточного иммунитета. При этом фагоциты миндалин обладают выраженной активностью и в миндалинах синтезируются биологически активные вещества, способные принимать непосредственное участие во многих защитных реакциях [30, 56–58, 68, 320].

Таким образом, небные миндалины в норме принимают непосредственное участие в обеспечении естественной резистентности организма с помощью клеточных и гуморальных систем. Это участие определяется особенностями строения тонзилл и выполняемыми ими физиологическими функциями [44, 128].

Небные миндалины представляют собой скопления лимфоидной ткани, находящейся у человека между дужками у входа в полость глотки. Со стороны свободной (зевной) поверхности миндалины пронизаны щелями, называемыми лакунами, и криптами, которых в каждой миндалине насчитывается 15–20. Начинаясь на поверхности миндалин, щели могут, древовидно разветвляясь, проходить через всю их толщину. Наличие складок и лакун увеличивает поверхность миндалины у человека до 300 см², в то время как площадь слизистой оболочки половины глотки составляет 45 см² [30, 315]. Зевная поверхность миндалины покрыта 6–10 рядами плоского эпителия, распола-

гающегося на базальной мембране. Местами эпителий и мембрана отсутствуют.

Наружная поверхность миндалины покрыта соединительнотканной оболочкой, называемой капсулой. От нее вглубь отходят соединительнотканые тяжи, разделяющие миндалины на дольки. Внутри миндалин тяжи ветвятся, распадаясь на мелкие пучки, образующие стroma этого органа.

Паренхима тонзилл состоит из лимфоцитов различного размера, которые, местами концентрируясь, образуют шаровидной формы первичные и вторичные фолликулы. Кроме лимфоцитов в паренхиме миндалин обнаруживаются плазматические и тучные клетки, клетки гистиоцитарного и ретикулярного ряда, количество которых варьирует в зависимости от состояния миндалин [30, 58].

Размеры миндалин могут быть самыми различными. Некоторые считают, что небные миндалины наряду с индивидуальными различиями в размерах подвергаются инволютивным возрастным изменениям [83, 173, 178].

Однако по отношению к лимфоидной ткани применять термины „инволютивный” и даже „возрастной”, по-видимому, невозможно, тем более что по клиническим данным [303] у больных хроническим тонзиллитом в возрасте старше 50 лет только 2/3 миндалин подвергается регрессивным изменениям. Установлено, что в возрасте 100—130 лет полная атрофия миндалин — редкое явление [122]. У большинства долгожителей миндалины выражены и имеют четкую структуру. Поэтому нельзя говорить о какой-то закономерной возрастной инволюции небных миндалин. Речь может идти, очевидно, об индивидуальных особенностях миндалин.

Миндалины не имеют приводящих лимфатических сосудов [218]. Небные миндалины имеют лишь отводящие лимфатические пути, что отличает их от лимфатических узлов.

Исторически представления о функциях миндалин начали формироваться еще в период их преимущественно клинического изучения. Описанные в конце XIX века так называемые физиологические раны, т. е. участки зевной поверхности тонзилл, лишенные эпителия, послужили обоснованием для „инфекционной теории” функций небных миндалин. Согласно этой теории, небные миндалины рассматривались как ворота для проникновения инфекции в организм. Более умеренные сторонники инфекционной теории полагали, что в миндалинах благодаря наличию лакун и крипт создается благоприятная обстановка для развития микроорганизмов, либо непосредственно проникающих в организм, либо вызывающих его интоксикацию и аллергизацию всасывающимися оральной слизистой оболочкой токсинами и аллергенами. Для того чтобы этого не случилось, широко предлагалось удалять миндалины начиная с первых лет жизни. Несмотря на то что подобная точка зрения уже в то время со стороны многих ученых [228] встретила серьезные возражения, практика удаления миндалин с профилактической и лечебной целями была широко распространена.

Углубленный анализ последствий тонзиллэктомии, однако, показал, что далеко не всегда удаление миндалин благоприятно сказывается на состоянии здоровья. Установлено, что дети с удаленными миндалинами значительно чаще болеют инфекционными заболеваниями [244], у них тяжелее протекают острые респираторные инфекции, снижается количество антител, способных нейтрализовать вирусы [320]; респираторные инфекции чаще осложняются трахеобронхитами, а нередко и воспалением легких [202]. В связи с этим встал вопрос о необходимости более строгого подхода к показаниям для удаления миндалин. Об этом убедительно свидетельствуют и результаты исследований физиологии небных миндалин, благодаря которым становится все более очевидным активное участие тонзилл в формировании местных (в области ротоглотки) и общих (имеющих значение для всего организма) защитных реакций [58, 242].

„Местные” иммунные реакции осуществляются как синтезируемыми в тонзиллах антителами, так и клетками, мигрирующими в область ротоглотки.

По вопросу влияния небных миндалин на реактивность других образований лимфоидного аппарата высказаны следующие гипотезы.

1. Небные миндалины являются одним из ординарных периферических образований лимфоидной системы, влияющих на состояние лимфоидного аппарата посредством образующихся в них антител и иммунокомпетентных клеток.

2. Тонзиллы служат органом информации лимфоидного аппарата об антигенном составе окружающей среды. С позиции этой гипотезы увеличение площади оральной поверхности тонзилл является эволюционно целесообразным приспособлением, позволяющим повысить эффективность реакции лимфоидной системы на условно патогенные микроорганизмы.

3. Небные миндалины являются одним из центральных органов иммунитета, регулирующим иммунную активность лимфоидного аппарата.

1.1.1. НЕБНЫЕ МИНДАЛИНЫ И МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ

Данные современной иммунологии все убедительнее свидетельствуют о существенном значении факторов „локального иммунитета” в антиинфекционной резистентности различных образований организма [58, 138, 316, 335].

Вопрос о роли небных миндалин в формировании регионарного иммунитета ротоглотки почти не изучен. Лишь предположительно можно думать, что в его обеспечении имеет значение комплекс гуморальных и клеточных факторов, постоянно поступающих в физиологических условиях в ротоглотку через оральную поверхность миндалин. В качестве таковых следует прежде всего учитывать обладающие бактериостатической и бактерицидной, а также вируснейтрализующей активностью иммуноглобулины различных классов и обеспечивающие реакции клеточного типа лимфоциты как тонзиллярного происхожде-

ния, так и мигрирующие из других образований лимфоидной системы [77, 128, 274].

Клетки лимфоидной ткани небных миндалин человека способны синтезировать *in vivo* антитела различных классов [31, 274, 285, 298, 348]. Установлено, что клетки миндалин продуцируют иммуноглобулины А, D, Е, G, М [31, 44, 55, 67, 73, 128, 220, 286, 316, 335, 339].

Наряду с факторами адаптивного иммунитета антиинфекционные свойства секретов ротоглотки могут повышать уровень попадающих в них из миндалин макро- и микрофагов и различных веществ, обеспечивающих резистентность организма (интерферон, пропердин, лизоцим, комплемент) [128, 154, 213, 291, 343].

Определенная роль принадлежит лизоциму. Его постоянно обнаруживают в тканях, подвергающихся воздействию микробов, слизистых оболочках дыхательных путей, полости рта [44, 152].

1.1.2. НЕБНЫЕ МИНДАЛИНЫ И СИСТЕМНЫЙ ИММУНИТЕТ

Влияние небных миндалин на состояние иммунологической реактивности лимфоидной системы может осуществляться посредством антител, иммунокомпетентных клеток, факторов неспецифического иммунитета, образующихся в тонзиллах и распространяющихся в дальнейшем по лимфатическим и кровеносным путям по всему организму. Однако в связи с тем что масса миндалин составляет менее 0.05 % массы всей остальной лимфоидной ткани, вряд ли подобная деятельность тонзилл как банального лимфоидного образования может существенно отразиться на состоянии всего лимфоидного аппарата. Значительно эффективнее на реактивность лимфоидного аппарата могут воздействовать формирующиеся в миндалинах „клетки иммунологической памяти“. Как известно, появление после перенесенных инфекций „клеток памяти“, обеспечивающих развитие вторичного иммунного ответа, который характеризуется обильным образованием антител, в большинстве случаев гарантирует иммунитет организма при повторном инфицировании.

Положение лимфоидного органа, вынесенного на периферию и находящегося на стыке дыхательного и пищеварительного трактов, обеспечивает контакт поверхности тонзилл с большим количеством антигенов [30, 315].

Развитие иммунологии позволило в дальнейшем более четко сформулировать гипотезу об информационной роли небных миндалин [29, 52, 53, 307, 308]. По мнению Е. Koburg [307], тонзиллы входят в состав лимфоидного аппарата пищеварительного тракта, постоянно снабжающего организм информацией об антигенном составе окружающего микромира. Полученные В. Н. Горбачевским [44] результаты могут рассматриваться в качестве экспериментального подтверждения информационной роли тонзилл, обеспечивающих оптимальный иммунный ответ по отношению к антигенам микроорганизмов, населяющих ротоглотку.

1.1.3. НЕБНЫЕ МИНДАЛИНЫ КАК ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ОРГАН ИММУНИТЕТА

Очень важная для теории и практики отоларингологии гипотеза о роли миндалин как центрального органа иммунитета, т. е. органа, регулирующего активность других образований лимфоидной системы [260, 290], до настоящего времени не получила экспериментального подтверждения. В. Harrison [292] показала, что имплантация ткани тонзилл в диффузионных камерах способствует частичной нормализации гистологической структуры селезенки неонатально тимэктомированных мышей. Это позволило ей высказать предположение о том, что в миндалинах существует гуморальный фактор, который влияет на состояние лимфоидной системы. Аналогичные данные были получены А. Е. Вершигорой с соавт. [31]. Однако их же исследования показали, что и имплантированная тимэктомированным мышам ткань селезенки в такой же степени, как и ткань миндалин, частично устраняет последствия тимэктомии.

Таким образом, предположение В. Harrison о том, что миндалины являются первичным органом иммунитета, аналогичным тимусу, не подтверждается данными экспериментов. Тот факт, что трансплантация ткани тонзилл и введение экстрактов, полученных из небных миндалин, в известной мере компенсируют последствия удаления тимуса, лишь подтверждает положение о том, что лимфоциты, заселившие вторичные лимфоидные органы большинства новорожденных животных, уже прошли дифференцировку в тимусе [260] и что вторичные лимфоидные образования накапливают гормоны тимуса [279].

Логичнее рассматривать небные миндалины не как аналог тимуса, а как образование, подобное сумке Фабрициуса, регулирующей образование антител [52]. Однако и это положение до настоящего времени не получило экспериментального подтверждения. Как установили Э. В. Гюллинг и И. С. Никольский [59], ни введение экстракта из тонзилл телят, полученного по методу Goldstein, ни инъекция препарата, полученного путем дальнейшего фракционирования этого экстракта на сефадексе G-25, существенно не стимулировали образование антител к эритроцитам барана.

Таким образом, вопрос о роли небных миндалин как центрального органа иммунитета требует дальнейшей разработки.

Резюмируя краткое описание гипотез о роли миндалин в формировании иммунитета, можно заключить, что небные миндалины не являются рудиментарным органом. Напротив, они, по-видимому, имеют существенное значение в формировании иммунологических реакций, что необходимо учитывать при решении вопросов профилактики и лечения тонзиллитов.

Исследование патогенетических факторов воспалительного процесса в небных миндалинах дает основание считать, что любой из них является в какой-то степени стрессором. Поэтому есть основание ожидать развития на фоне болезни стресс-индуцированной дисфункции иммунной системы. Следовательно, анализ состояния иммунного

ответа требует исследования всех его звеньев. Действительно, вряд ли можно пренебречь изучением гемопозитической функции костного мозга, если известно, что глюкокортикоиды, один из компонентов стресс-реализующей системы, способны существенно моделировать процессы миграции стволовой кроветворной клетки из костного мозга [7, 14].

Нельзя обойти вниманием процессы, связанные с миграцией Т-лимфоцитов иммунной системы. Убедительно показано, что те же глюкокортикоиды способны не только лизировать Т-клетки вследствие наличия специфических участков связывания на их плазматической мембране, но и существенно влиять на миграцию Т-лимфоцитов из вилочковой железы, обуславливая ее опустошение [59, 84, 147].

Не менее важным этапом иммуногенеза является и процесс дифференцировки предшественников В-клеток в В-лимфоциты, а также сопряженный с ним процесс миграции последних из костного мозга [281]. И естественно, что при хроническом воспалительном процессе в организме, в том числе и хроническом тонзиллите, особенно эти этапы претерпевают существенные изменения.

Согласно данным различных исследователей, в небных миндалинах содержатся как Т-, так и В-лимфоциты [32, 319, 336]. При отсутствии клинических и морфологических признаков воспаления в небных миндалинах преобладают В-лимфоциты, в то время как при хроническом воспалении — Т-клетки [58].

Развитие собственно иммунного ответа связано с взаимодействием трех видов клеток — макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, происходящим под контролем Т-лимфоцитов хелперов и супрессоров. Макрофаг, фагоцитирующий антиген, секретирует монокины, например интерлейкин 1 [246], который, связываясь с рецепторами на Т- и В-лимфоцитах, вызывает увеличение продукции интерлейкина 2, а через него — дифференцировку предшественников Т-хелперов и в конечном итоге активацию В-лимфоцитов [282]. Соответственно одной из важных задач при анализе состояния иммунной системы должно стать изучение функциональной активности этих клеток. Исследование индуцирующей способности макрофагов, хелперной и супрессорной функций Т-лимфоцитов является непременным условием иммунологического скрининга.

Необходимо отметить, что эти популяции клеток достаточно чувствительны к нейромедиаторам и гормонам стресс-реализующей системы. В частности, катехоламины и глюкокортикоиды могут вызывать снижение их активности и секреции ими интерлейкинов 1 и 2 или супрессорного фактора [15, 314, 321].

Участвуя в Т-Т или Т-В взаимодействиях, Т-лимфоциты индуцируют в конечном итоге развитие оптимального иммунного ответа по В- или Т-клеточному типу. Эффекторныe клетки В- и Т-систем могут иметь самостоятельное значение в модуляции иммунного ответа, так как они наряду с другими популяциями лимфоцитов имеют рецепторы к ацетилхолину, катехоламинам и глюкокортикоидам. Таким образом,

анализ состояния функций иммунной системы у больных хроническим тонзиллитом должен включать оценку Т- и В-систем иммунитета и фактически всех этапов иммуногенеза, начиная с миграционных характеристик Т- и В-лимфоцитов и заканчивая исследованием функции последних в системе трехклеточной кооперации.

Несомненно, что в развитии хронического воспалительного процесса в небных миндалинах большую, если не ведущую роль играет система иммунной защиты [30, 58, 160, 235]. Можно утверждать, что непосредственное участие в иммунной защите принимают, во-первых, слизистая оболочка полости рта и миндалин, создающая механический барьер на пути всего чужеродного, и во-вторых, разнообразные иммунологически активные гуморальные молекулы [85]. Тем не менее анализ данных литературы показывает, что работа иммунной системы при воспалении изучена лишь в общих чертах. Исследовано функционирование иммунной системы в норме [148, 149], разработаны методология и техника лабораторного анализа иммунных компонентов [94, 129, 223], дана клиническая характеристика изменений отдельных показателей иммунограммы при некоторых патологических процессах [149]. Однако, что касается хронического тонзиллита, то здесь имеется масса неясных вопросов, касающихся развития этого заболевания с точки зрения основных типов функционирования иммунной системы. К таким вопросам относятся, например, вопросы недостаточности работы системы или патологического функционирования, связанного с поломкой какого-либо специфического звена. Чрезвычайно широкая распространенность дефектов систем иммунитета в клинике различных заболеваний [196, 200], а также зависимость возникновения, течения и исхода многих из них от состояния иммунного статуса позволяют предположить определенное неблагополучие в иммунной защите и при хроническом тонзиллите.

Как следует из данных, приведенных в предшествующих разделах, в настоящее время становится все более очевидным тот факт, что небные миндалины являются одним из образований лимфоидной системы, активно участвующих в реализации реакций иммунитета. В связи с этим особую актуальность приобретает вопрос об иммунологической реактивности тонзилл при их воспалении.

Результаты экспериментальных исследований [56] свидетельствуют о том, что в условиях хронического воспаления миндалин у человека продукция макроглобулинов угнетена.

Существенное значение могут иметь нарушения кооперации клеток, участвующих в образовании антител. Установлено [296], что клетки миндалин больных хроническим тонзиллитом *in vitro* не образуют гемолизина против добавленных в культуры гетерозитроцитов, что подтверждает данные наблюдений, приведенных *in vivo* Э. В. Гюлингом с соавт. [57]. Однако внесение в культуру миндалин аллогенных лейкоцитов делает ее способной к синтезу макроглобулинов.

Неспецифические факторы защиты, если судить по уровню пропердина и комплемента, обычно снижены у больных с рецидивирующей

ангиной, особенно при локализации процесса в лакунах или паратонзиллярной ткани. После проведенного консервативного лечения с включением физических методов обычно наступает клиническое выздоровление с нормализацией лабораторных показателей [49]. Фагоцитарная активность лейкоцитов крови при хроническом тонзиллите и ангинах снижена; особенно это заметно в весенний и осенний периоды, что может быть одним из патогенетических моментов повышенной заболеваемости [19].

Исходя из результатов проведенных исследований можно считать, что при хроническом тонзиллите страдает процесс захвата и переработки антигенного материала в макрофагальных элементах миндалин, возможно, вследствие постоянного воздействия на макрофаги антигенов различных микроорганизмов, вегетирующих в лакунах. Установлено, что дефицит макроглобулина 19S-антител способствует развитию инфекции и бактерионосительству [229]. На основании изложенного можно думать, что угнетение способности небных миндалин синтезировать макроглобулины, установленное при хроническом тонзиллите, имеет существенное значение в генезе этого заболевания.

О. Ф. Мельников [128] показал, что лимфоциты миндалин больных субкомпенсированным тонзиллитом в 2–3 раза активнее, чем лимфоциты тонзилл людей, страдающих декомпенсированным хроническим тонзиллитом, разрушают клетки-мишени, обработанные антигенами стрептококка и стафилококка. В то же время миграция клеток миндалин больных хроническим тонзиллитом указанными антигенами тормозится значительно сильнее, чем миграция клеток тонзилл больных субкомпенсированным тонзиллитом.

По данным В. Ф. Филатова с соавт. [221], при хроническом тонзиллите происходит нарушение механизмов трансформации моноцитов в макрофаги, снижается их фагоцитарная функция, что компенсируется активированием специфической иммунореактивности организма. В. А. Попа и А. С. Козлюк [159] отмечают, что через месяц после тонзиллэктомии не происходит восстановления количества Т- и В-клеток и их функциональной активности до уровня, определявшегося у здоровых людей. В более поздние сроки исследования уровень Т- и В-клеток также не восстанавливается.

Хронический декомпенсированный тонзиллит в особенностях своего патогенеза характеризуется как многофакторный аутоиммунный процесс, от выраженности и спектра которого принципиально зависит наличие системных осложнений [16, 236]. Имея определенный однотипный антигенный состав с соединительнотканной стромой внутренних органов, продукты дезорганизации соединительной ткани при хроническом декомпенсированном тонзиллите обуславливают попадание под аутоиммунный контроль межуточной ткани внутренних органов [92, 234].

Таким образом, воспалительные заболевания миндалин различной этиологии отрицательно влияют на осуществляемые ими реакции гуморального и клеточного иммунитета, т. е. на функциональное

состояние тонзилл. Однако до сих пор нет ответа на вопрос, когда необратимые изменения превращают миндалины из органа иммунитета в источник инфекции, не поддающийся консервативной терапии.

1.2. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ КАК ФАКТОРЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проблема хронического тонзиллита, несмотря на свою давность, по-прежнему остается весьма актуальной, что объясняется часто встречающейся патологией, связанной с другими органами и системами организма. Ведущими учеными страны бесспорно подчеркивается высокая заболеваемость хроническим тонзиллитом. По сообщениям Д. А. Пигулевского с соавт. [150], это заболевание диагностировалось у 16.6–31.1 % всех обследованных ими рабочих. И. И. Потаповым [162] частота хронического тонзиллита среди взрослых указывается в пределах 5–6 %, а занятость ЛОР-коек в стационарах больными хроническим тонзиллитом достигает у взрослых 60 % и у детей 80 %. По обобщенным данным Н. А. Преображенского [167], хронический тонзиллит встречается у 4 % населения, а уровень обращаемости по поводу этого заболевания вырос в 1.5 раза по сравнению с 1926–1937 гг. И. И. Потаповым и Г. И. Петровым [163] приводятся сведения о том, что 5–6 % взрослого населения болеют хроническим тонзиллитом, а дети – в два раза чаще. По данным Л. Б. Дайняк [61], частота хронического тонзиллита среди населения составляет 4–4.5 %. А. Г. Сафоновым [181] констатировано сохранение за последние годы тенденции к увеличению процента заболеваемости хроническим тонзиллитом. При обследовании 10 000 сельского населения Среднего Поволжья у 15.8 % выявлен хронический тонзиллит [193]. В. Н. Горбачевский [43], основываясь на данных медстатистики, указывает, что хронический тонзиллит встречается у 15 % взрослого и у 20–30 % детского населения земного шара. Н. И. Костров с соавт. [105] отметил, что от 5.4 до 8.9 % больных, поступающих в различные отделения лечебных учреждений, нуждаются в лечении по поводу хронического тонзиллита. Е. В. Носуля [140] в результате обследования строителей БАМа установил, что распространенность хронического тонзиллита составляет 9.8 %. Частота хронического тонзиллита у детей достигает 15–20 % [203], и это заболевание у них занимает первое место среди всех оториноларингологических заболеваний. По данным В. Р. Гофмана с соавт. [47], хроническим тонзиллитом страдает в среднем 5–6 % взрослого населения и 10–12 % детей. Ю. К. Ревской [174] отмечал, что от 3 до 15 % больных, поступающих в лечебные учреждения, нуждаются в лечении по поводу хронического тонзиллита.

Широкий разброс данных, по нашему мнению, объясняется тем, что при отсутствии обострений или осложнений хронический тонзиллит не побуждает обращаться к врачу. Поэтому сведений о распространенности хронического тонзиллита, которые имеются в поликлиниках,

состояние тонзилл. Однако до сих пор нет ответа на вопрос, когда необратимые изменения превращают миндалины из органа иммунитета в источник инфекции, не поддающийся консервативной терапии.

1.2. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ КАК ФАКТОРЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проблема хронического тонзиллита, несмотря на свою давность, по-прежнему остается весьма актуальной, что объясняется часто встречающейся патологией, связанной с другими органами и системами организма. Ведущими учеными страны бесспорно подчеркивается высокая заболеваемость хроническим тонзиллитом. По сообщениям Д. А. Пигулевского с соавт. [150], это заболевание диагностировалось у 16.6–31.1 % всех обследованных ими рабочих. И. И. Потаповым [162] частота хронического тонзиллита среди взрослых указывается в пределах 5–6 %, а занятость ЛОР-коек в стационарах больными хроническим тонзиллитом достигает у взрослых 60 % и у детей 80 %. По обобщенным данным Н. А. Преображенского [167], хронический тонзиллит встречается у 4 % населения, а уровень обращаемости по поводу этого заболевания вырос в 1.5 раза по сравнению с 1926–1937 гг. И. И. Потаповым и Г. И. Петровым [163] приводятся сведения о том, что 5–6 % взрослого населения болеют хроническим тонзиллитом, а дети – в два раза чаще. По данным Л. Б. Дайняк [61], частота хронического тонзиллита среди населения составляет 4–4.5 %. А. Г. Сафоновым [181] констатировано сохранение за последние годы тенденции к увеличению процента заболеваемости хроническим тонзиллитом. При обследовании 10 000 сельского населения Среднего Поволжья у 15.8 % выявлен хронический тонзиллит [193]. В. Н. Горбачевский [43], основываясь на данных медстатистики, указывает, что хронический тонзиллит встречается у 15 % взрослого и у 20–30 % детского населения земного шара. Н. И. Костров с соавт. [105] отметил, что от 5.4 до 8.9 % больных, поступающих в различные отделения лечебных учреждений, нуждаются в лечении по поводу хронического тонзиллита. Е. В. Носуля [140] в результате обследования строителей БАМа установил, что распространенность хронического тонзиллита составляет 9.8 %. Частота хронического тонзиллита у детей достигает 15–20 % [203], и это заболевание у них занимает первое место среди всех оториноларингологических заболеваний. По данным В. Р. Гофмана с соавт. [47], хроническим тонзиллитом страдает в среднем 5–6 % взрослого населения и 10–12 % детей. Ю. К. Ревской [174] отмечал, что от 3 до 15 % больных, поступающих в лечебные учреждения, нуждаются в лечении по поводу хронического тонзиллита.

Широкий разброс данных, по нашему мнению, объясняется тем, что при отсутствии обострений или осложнений хронический тонзиллит не побуждает обращаться к врачу. Поэтому сведений о распространенности хронического тонзиллита, которые имеются в поликлиниках,

медико-санитарных частях и т. д., всегда меньше, чем в действительности. С другой стороны, поскольку диагностика хронического тонзиллита до настоящего времени остается спорной, статистика его не всегда достоверна. Кроме того, диагноз хронического тонзиллита иногда ставится не оториноларингологами, а терапевтами, педиатрами и другими врачами, что не может не сказаться на качестве диагностики и учете.

Будучи весьма распространенным, хронический тонзиллит может сопровождаться различными осложнениями, в том числе жизнеопасными, приводящими к частичной или полной утрате трудоспособности. Известно, что тонзиллиты в какой-то мере этиологически связаны с ревматизмом, часто предшествуют ему; они могут являться причиной нефрита, пиелита (особенно у детей), сепсиса, перитонзиллярных абсцессов, медиастинитов и других тяжелых осложнений.

Таким образом, хронический тонзиллит служит причиной потерь большого количества рабочих дней из-за временной нетрудоспособности, особенно при возникновении обострений и осложнений, нередко серьезных. Эти заболевания наносят большой ущерб населению и государству, поэтому вопрос о предупреждении и своевременном лечении хронического тонзиллита имеет большое социальное значение.

При хроническом тонзиллите обнаружено около 30 сочетаний различных микробов [121]. Преимущественно этиологическое значение принадлежит зеленым стрептококку [30, 106, 262] или энтерококку [25]. По некоторым данным [106], зеленый стрептококк составляет 13.9 % от всех 250 штаммов стрептококка, а энтерококк 75.2 %. Особую роль в возникновении ангины играет β -гемолитический стрептококк группы А [163]. Следует отметить, что многие исследователи подчеркивают особое значение стафилококковой флоры и дрожжеподобных грибов рода *Candida* [21, 42, 231].

Некоторыми авторами [71, 114, 126] указано на роль аденовирусов в происхождении ангины и хронических тонзиллитов. Однако в половине случаев флора небных миндалин представлена ассоциациями непатогенных микробов [96, 146].

Таким образом, небные миндалины как в норме, так и при хроническом тонзиллите могут быть носителями разнообразной, в том числе патогенной, флоры, а данные бактериологических и вирусологических исследований не имеют конкретного значения при диагностике хронического тонзиллита.

Б. С. Преображенский и Г. Н. Попова [166] указывали, что различная флора становится вирулентной только под влиянием разнообразных неблагоприятных факторов внешней и внутренней сред, которые, изменяя реактивность организма, снижают его сопротивляемость и тем самым обуславливают нарушение мирного симбиоза организма с микробным агентом.

Предпосылками к возникновению и развитию хронического тонзиллита являются анатомо-топографические и гистологические

особенности миндалин, наличие условий вегетирования в их лакунах микрофлоры, нарушение биологических процессов и защитно-приспособительных механизмов в ткани миндалин [37, 44]. Это выражается, в частности, в том, что в отличие от других миндалин лимфаденоидного кольца в небных имеются глубокие щели — лакун, которые пронизывают толщу миндалин, ветвятся в ней; просветы их всегда содержат отторгнувшиеся эпителиальные клетки, лимфоциты и различного характера микрофлору. Часть зевных отверстий лакун прикрыта треугольной складкой Гиса, а часть сужена или закрыта рубцовой тканью после острых воспалений в глотке. Эти условия способствуют задержке дренирования лакун, что в свою очередь ведет к активации постоянно имеющейся в лакунах микрофлоры и множественному нагноению в них. Понижение общей и местной реактивности, чаще связанное с охлаждением или ухудшением сопротивляемости организма после перенесенной инфекции (ангина, корь, скарлатина и др.), часто является начальным причинным фактором хронического тонзиллита [58].

Под влиянием неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды снижается сопротивляемость организма, нарастают вирулентность и патогенность микрофлоры в лакунах миндалин, что ведет к возникновению ангины и хроническому воспалению миндалин.

Наиболее часто хронический тонзиллит начинается после ангины. При этом острое воспаление в тканях миндалин не претерпевает полного обратного развития, воспалительный процесс продолжается и переходит в хроническую форму. В редких случаях хронический тонзиллит начинается без предшествующих ангин [166]. Возникновению и развитию его часто способствуют постоянное аутоинфицирование из хронических очагов инфекции (кариозные зубы, хроническое воспаление в области носа и околоносовых пазух), бактериальная и тканевая местная и общая аутоаллергия [87, 146], а также изменение реактивной способности организма, определяемое деятельностью центральных нервных механизмов управления патологическими реакциями [102].

В основе возникновения хронического тонзиллита лежат нарушения многих сложных процессов в области небных миндалин: биохимических, физиологических, иммунных и других, в результате чего страдают защитно-приспособительные механизмы ткани миндалин и, следовательно, снижается их устойчивость к инфекции, постоянно находящейся в миндалинах.

Существуют разные классификации хронического тонзиллита. Е. Н. Ярославский [241] делит хронический неспецифический тонзиллит на простой и осложненный. В. Ф. Ундриц [217] предлагает различать следующие формы хронического тонзиллита — латентную, неосложненный тонзиллит, осложненный тонзиллит. П. Г. Лепнев [113] выделяет такие формы хронического тонзиллита, как казеозный (гнойный), дистрофический (гипертрофический, атрофический), осложненный заболеваниями внутренних органов, простую гипертрофию

миндалин I и II степеней. Б. С. Преображенский [165] определяет две основные формы хронического тонзиллита – простую и токсико-аллергическую (I и II степеней), а Л. А. Луковский [117] – три формы хронического неспецифического тонзиллита: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную.

В настоящее время среди врачей широко используется классификация патологии миндалин, принятая на VII Всесоюзном съезде оториноларингологов в Тбилиси в 1975 г., которую разработал академик И. Б. Солдатов [193].

I. Острые тонзиллиты.

1. Первичные: катаральная, лакунарная, фолликулярная, язвенно-пленчатая ангины.
2. Вторичные: а) при острых инфекционных заболеваниях – дифтерии, скарлатине, туляремии, брюшном тифе; б) при заболеваниях системы крови – инфекционном мононуклеозе, агранулоцитозе, алиментарно-токсической алейкии, лейкозах.

II. Хронические тонзиллиты.

1. Неспецифические: а) компенсированная форма, б) декомпенсированная форма.
2. Специфические: при инфекционных гранулемах – туберкулезе, сифилисе, склероме.

В данной классификации хронических тонзиллитов компенсированная и декомпенсированная формы клинически четко определены, трактуются с учетом главных факторов генеза заболевания следующим образом. При первой форме имеются местные признаки хронического воспаления миндалин. Барьерная функция миндалин при этом и реактивность организма еще таковы, что уравнивают, выравнивают местное воспаление, т. е. компенсируют его, и поэтому выраженной общей воспалительной реакции не возникает.

Вторая форма (декомпенсированная) характеризуется не только местными признаками хронического воспаления миндалин, но и проявлениями декомпенсации в виде рецидивирующих острых тонзиллитов (ангин) – это наиболее частый вид декомпенсации, паратонзиллитов, паратонзиллярных абсцессов, различных патологических реакций, заболеваний отдаленных органов и систем.

С принятием Всесоюзным съездом в Тбилиси классификации тонзиллитов отпала надобность в понятиях „субкомпенсированная” и „безангинная” формы хронического тонзиллита, введенных Л. А. Луковским [116]. Нет больше надобности и в неудачных по терминологии, расплывчатых понятиях „простая” и „токсико-аллергическая I и II степени” формы хронического тонзиллита [165], которые недостаточно конкретизированы по клиническим проявлениям, не наделены четкими критериями различия, особенно степени „токсико-аллергической формы”.

Борьба с хронической очаговой инфекцией в миндалинах, вызывающей целый ряд общих и местных нарушений в состоянии организма и его реактивности, остается одной из важнейших задач практической медицины. Насчитывается свыше 80 заболеваний, этиопатогенетически связанных с хроническим тонзиллитом [105, 163, 331]. Л. Б. Дайняк [63] относит хронический тонзиллит к заболеванию, которое по числу осложнений занимает первое место и при котором может быть поражен любой из органов человеческого организма.

Каковы же принципы лечебной тактики при хроническом тонзиллите с позиций его классификации, принятой VII Всесоюзным съездом оториноларингологов?

При компенсированной форме показано консервативное лечение. К нему следует прибегать и при декомпенсированной форме, если декомпенсация проявляется лишь рецидивами ангин. В случае безуспешности консервативного лечения используется полухирургическое и хирургическое лечение. При декомпенсации хронического тонзиллита, выражающейся в частых рецидивах ангин, может быть рекомендовано полухирургическое лечение — гальванокаустика, диатермокоагуляция миндалин, лакунотомия, выскабливание лакун, криовоздействие. При декомпенсации хронического тонзиллита в виде рецидивирующих паратонзиллитов и паратонзиллярных абсцессов, выраженной тонзиллогенной интоксикации, заболеваний отдаленных органов и систем показана тонзиллэктомия [194, 195].

С утверждением за небными миндалинами активной многоплановой роли в организме человека и прежде всего в формировании иммунитета верхних дыхательных путей обоснованно сузились показания к их удалению [227]. Доминирующее значение в лечении хронического тонзиллита приобрели органосохраняющие методы, направленные на нормализацию функций небных миндалин как органа, содержащего иммунокомпетентные клетки из Т- и В-лимфоцитов, вырабатывающего иммуноглобулины многих классов и обеспечивающего первую линию защиты при внедрении инфекции через верхние дыхательные пути [20, 43, 52–54, 62, 93, 97, 98, 109, 118, 155, 189, 192, 264, 298, 299, 305, 344, 348].

В настоящее время для лечения хронического тонзиллита широко используются низкочастотный ультразвук [8, 132, 141], низкоинтенсивное лазерное излучение [74, 153, 168, 177], криоультразвуковая терапия [75], лазерорефлексотерапия [211], интерферонотерапия [39], лазерооксигеновоздействие [222], гидровакуумтерапия [214], ультрафиолетовая терапия [22, 142, 210], криолакунодеструкция небных миндалин [171] и γ-глобулин для лечения хронического тонзиллита у детей [134].

Однако во всех работах нет ответа на вопросы, почему одни люди болеют хроническим тонзиллитом, другие — нет, причем находясь в одинаковых условиях труда, отдыха, проживания; почему одним больным проведение консервативной терапии приносит положительный эффект, а другим приходится применять хирургические методы лечения?

Патогенез тонзиллогенных заболеваний внутренних органов сложен и недостаточно выяснен. Следует иметь в виду, что метатонзиллярные осложнения возникают в условиях хронической очаговой инфекции, преимущественно стрептококковой. Микробный очаг может оказывать на органы и системы разнообразные неблагоприятные воздействия, которые осуществляются различными путями — гематогенно, лимфогенно и через посредство нервной системы. Всасывание микробных ферментов и токсинов, а также продуктов нарушенного метаболизма воспаленной ткани миндалин может оказывать токсическое воздействие. Известно, что стрептококковая инфекция, особенно хроническая, сопровождается рядом аллергических реакций, которые при соответствующих условиях могут возникать в различных органах и системах. Воспаленные миндалины становятся не только очагом инфекции, но также источником патологической импульсации, вызывающей рефлекторные нарушения в органах и системах.

По современным представлениям [183, 205], под очаговой инфекцией следует понимать длительно существующий в организме очаг хронического воспаления, склонный к периодическим обострениям, развивающийся на фоне измененной реактивности организма и приводящий к нарушению деятельности отдаленных органов и систем.

Характерными особенностями течения очаговой инфекции являются длительное, часто волнообразное течение, скрытое (латентное) течение, развитие на этом фоне сложных изменений реактивности организма, характеризующихся сочетанием аллергической настроенности и снижения иммунологической резистентности, полиморфизм клинических проявлений, преобладание субъективных расстройств над объективными признаками болезни, резистентность к консервативному лечению, склонность к возникновению множественных очагов.

Очаг инфекции в миндалинах может влиять практически на все органы и системы организма. Вегетативно-сосудистая дистония, гипоталамический синдром в 72 % случаев обнаруживались у больных хроническим тонзиллитом [2], у 66 % военнослужащих срочной службы с заболеваниями сердца был также выявлен хронический тонзиллит [24], возникновению острого гломерулонефрита чаще всего предшествовали ангины и тонзиллиты (от 25 до 32 %) [33, 108, 139].

На связь хронического тонзиллита и ревматизма указывали А. Н. Лыгун [119], А. Н. Сененко с соавт. [184], Р. А. Сорокин [197]. По данным И. И. Заболотных [79], у 74 % больных инфекционно-аллергическим полиартритом был хронический тонзиллит. При ревматоидном артрите у 58 % больных прослеживалась отчетливая связь начала заболевания с предшествующей ангиной [133, 199, 209].

При целенаправленном обследовании 2142 больных терапевтической клиники [183, 185] инфекционные очаги выявлены в 30 % наблюдений, хронический тонзиллит чаще сопутствовал хроническому нефриту (100 %), бронхиальной астме (36,6–100 %), геморрагическому

васкулиту (93.3 %), ревматизму (89 %), нейроциркуляторной дистонии (75–88 %), узелковому периартриту (86 %), реактивному полиартриту (85 %), узловой эритеме (82.5 %), системной склеродермии (78 %), дерматомиозиту (71.8 %), неревматическому миокардиту (71.4 %), язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (71.4 %), хроническому бронхиту (59.1 %), повторному инфаркту миокарда (50.7 %), хроническому пиелонефриту (49.3 %), гипертонической болезни (38.7 %), хроническому холециститу (38 %), ишемической болезни сердца (36.4 %), сепсису (29.3 %).

В исследованиях В. В. Середкина с соавт. [186] установлена связь хронического тонзиллита с возникновением или обострением заболеваний толстой кишки у значительного числа больных (62 %), наиболее часто (72 и 81 %) очаги хронической инфекции обнаруживались у больных с функциональными расстройствами кишечника и язвенным колитом. В настоящее время выделяют несколько основных патогенетических механизмов развития метатонзиллярных заболеваний при хроническом тонзиллите.

1.2.1. ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ

Хронический тонзиллит представляет собой инфекционное заболевание, в возникновении которого ведущая роль принадлежит β -гемолитическому стрептококку группы А [37, 121]. Кроме β -гемолитического стрептококка в ряде случаев (до 22 %) высеваются стафилококк, а также аденовирусы [21].

Поселяясь в миндалинах и вызывая в них воспалительный процесс, стрептококки оказывают не только местное, но и общее воздействие на организм [41, 115, 262].

В состав цитоплазматической мембраны стрептококка входят белки, углеводы и липиды. Установлено химическое сходство липидов с жировой тканью человека, а также общий характер химического строения мембраны стрептококка и мембран клеток человека, за счет чего он и обладает тропным действием на органы и системы [37, 219, 258, 345].

В процессе жизнедеятельности стрептококк вырабатывает целый ряд ферментов, обладающих активностью в отношении тех или других тканей человеческого организма и вместе с тем антигенными свойствами. К ним относятся стрептолизин, стрептокиназа, гиалуронидаза, стрептодорназа, протеиназа и некоторые другие ферменты [88].

Стрептококковая гиалуронидаза вызывает распад гиалуроновой кислоты, что приводит к повышению сосудистой и тканевой проницаемости. Это создает благоприятные предпосылки для более легкого проникновения микробов и продуктов их жизнедеятельности из микробного очага во внутреннюю среду организма [176]. Таким образом, барьерная функция в той или иной степени снижается, и миндалины могут превратиться во входные ворота инфекции, через которые микробы, их токсины, а также продукты нарушенного метаболизма

воспаленных тканей миндалин гематогенно и лимфогенно проникают в организм и попадают в различные органы и системы.

1.2.2. СРЕПТОКОККОВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Результаты многочисленных клинических наблюдений и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что в патогенезе тонзиллитов и связанных с ними метатонзиллярных заболеваний большую роль играют инфекционно-аллергические механизмы [60, 87, 215, 236].

Хронический тонзиллит представляет собой инфекционно-аллергическое заболевание, при котором происходит насыщение организма малыми дозами стрептококковых антигенов [51, 87]. Аллергическое состояние усугубляется по мере увеличения длительности заболевания и постепенно переходит из моноаллергического в полиаллергическое [215]. Сенсибилизацию осуществляют уже микробы вторичной инфекции – гемолитические стафилококки, энтерококки и другие [17].

Основной формой иммунного ответа при хронических инфекционных заболеваниях, к которым относится хронический тонзиллит, является аллергическая реакция клеточного типа (гиперчувствительность замедленного типа) [147, 250].

1.2.3. ТКАНЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

В развитии поражений органов и систем при хронической стрептококковой инфекции наряду с аллергией к антигенам стрептококков большую роль играют аутоаллергические реакции, связанные с выработкой аутоантител [16, 18, 51, 92, 234].

Кроме иммунизации перекрестно реагирующими антигенами микроорганизма возможно „обнажение” физиологически изолированных детерминант или антигенов и формирование в организме под влиянием ферментов микроорганизма перекрестно реагирующих антигенов, в результате чего возможно возникновение аутоантител к неизмененным детерминантам тканей. Все эти многочисленные причины формирования аутоиммунных реакций обусловлены либо отсутствием, либо преодолением толерантности к тем или иным субстанциям или отдельным детерминантам [120]. При отсутствии толерантности возможна иммунизация тканевыми компонентами, которые становятся доступными для иммунокомпетентных клеток. При преодолении толерантности формирование антител может произойти в результате образования перекрестно реагирующих антигенов в связи с частичной денатурацией тканей, причем эти субстанции с самого начала должны быть доступны иммунокомпетентным клеткам [56, 62].

1.2.4. НЕРВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ВОЗНИКНОВЕНИЕ ТОНЗИЛЛОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Приоритет в изучении роли нервных механизмов в возникновении тонзиллогенных заболеваний органов и систем принадлежит отечественным ученым [102, 151, 191]. Их исследованиями установлено, что богатый и разнообразный по своей морфологии рецепторный аппарат небных миндалин при хроническом тонзиллите подвергается изменениям. Наряду с нормальными нервными волокнами и окончаниями в паренхиме небных миндалин, удаленных по поводу хронического тонзиллита, можно видеть варикозно утолщенные, интенсивно окрашенные серебром мякотные волокна и увеличенные шаровидными вздутиями рецепторные окончания, истонченные, разволокненные, распадающиеся на отдельные фрагменты. Эти изменения нервного аппарата миндалин менее выражены при компенсированном тонзиллите и более отчетливы при патологических изменениях в других органах и системах.

Наряду с нарушениями рефлекторного характера на центральную нервную систему оказывают воздействие токсины, всасывающиеся из первичного очага в миндалинах [137].

Таким образом, многочисленные данные свидетельствуют о том, что хронический тонзиллит оказывает неблагоприятное воздействие на различные органы и системы. Пути этого воздействия сложны и многообразны – инфекционно-токсические, инфекционно-аллергические и аутоаллергические влияния и патологические импульсы, возникающие на различных уровнях нервной системы. Но до сих пор остается неясным, почему у одних больных хроническим тонзиллитом развиваются сопутствующие заболевания, а у других – нет. В связи с этим нет единого мнения у врачей-терапевтов, педиатров, отоларингологов относительно показаний к проведению тонзиллэктомии у больных хроническим тонзиллитом при сопутствующем заболевании, особенно если эндоскопические признаки хронического тонзиллита весьма условны (сомнительны).

В 1938 г. Б. С. Преображенский писал: „Ряд авторов приводят убедительные данные излечения общих заболеваний и поражений отдаленных органов путем тонзиллэктомии. Получается иногда впечатление, что в этиологии чуть ли не всех болезней, которыми страдает человек, лежит поражение миндалин и что удалением их можно излечить все процессы. Небные миндалины обвиняют в том, что в ряде случаев они служат воротами, пропускающими инфекцию внутрь организма. «Воротная теория» достигла своего апогея в том, что удаляли миндалины с профилактической целью, независимо от из биологической ценности. Это увлечение выросло на базе «крайних» взглядов на значение миндалин в организме, трактовавших ее как «ненужную» опухоль в зеве, само существование которой должно рассматриваться как заболевание» [164].

А. Kaiser [301] в Америке провел наблюдение за 4700 детьми-

школьниками, из них 2200, у которых экстирпированы миндалины, 2500 (контрольная группа) – с неудаленными миндалинами. В результате было установлено, что удаление небных миндалин сыграло благоприятную роль лишь в отношении таких заболеваний, как скарлатина, дифтерия, ревматизм, воспаление среднего уха. Данные более поздних его наблюдений уже за 5000 школьников показали и отрицательный результат – предрасположенность школьников после тонзиллэктомии к бронхитам, пневмониям, заболеваниям околоносовых пазух и т. д.

Таким образом, „профилактическое” направление потерпело крах и искание „ворот” пошло по более узкому пути, связанному не со всякой, а лишь с патологической миндалиной. Тем более что, по различным данным, произведенная тонзиллэктомия оказалась эффективной у больных ревматизмом лишь в 65 % случаев [240], у больных с ревматоидным полиартритом – в 75 [111], у больных с заболеваниями почек – в 70 [48], у больных с заболеваниями сердца – от 70 до 75 [182], у больных с псориазом – от 20 до 60 % [170]. По данным R. Parkinson [323], тонзиллэктомия с целью профилактики ревматизма у детей себя не оправдывает и не оказывает влияния на частоту повторных вспышек ревматизма.

Итак, в настоящее время нет ответа и на вопрос, почему после произведенной тонзиллэктомии у одних больных отмечается выздоровление или улучшение течения сопутствующего заболевания, а у других, наоборот, – даже обострение этого сопутствующего заболевания. По-видимому, это во многом зависит от генетических факторов. Б. С. Преображенский и Г. Н. Попова [166] указали, что в патогенезе хронического тонзиллита определенную роль может играть и наследственное предрасположение. При этом факторы наследственности могут проявляться лишь при наличии определенных условий внутренней и внешней среды. На генетические механизмы развития хронического тонзиллита указывали и другие отечественные ученые [10, 50, 230]. Перспективными в этом направлении являются проводимые за рубежом и в последние годы у нас в стране исследования по уточнению риска заболевания на основании обнаруженных ассоциаций между болезнями и генетическими маркерами, в частности антигенами HLA (Human Leucocyte Antigens) [95].

1.3. СИСТЕМА HLA В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

От генных и хромосомных болезней заболевания, связанные с антигенами системы HLA, принципиально отличается то, что они обусловлены наследованием комбинации нормальных генов, каждый из которых в отдельности не способен проявиться патологическим признаком [65, 66, 81, 104]. Основой для проявления заболевания может стать сочетание определенных генов. Убедительно доказано, что один „набор” антигенов системы HLA предопределяет сбалансированную и

надежную работу иммунной системы, тогда как другой — несбалансированную.

Е. Edwards [276] и С. О. Carter [261] разработали следующие критерии полигенной модели заболеваний.

1. Высокая распространенность нозологической формы в популяции.

2. Большая частота заболевания среди родственников пробанда, особенно 1-й степени родства, по сравнению с общей популяцией.

3. Наличие полиморфизма переходных и смешанных форм.

4. Преимущественное поражение одного из полов.

5. Рост риска заболевания, который возрастает при увеличении числа пораженных в семье и зависит от тяжести болезни и возраста человека в начале заболевания.

6. Более высокая частота кровно-родственных браков среди родителей пробанда по сравнению с общей популяцией.

7. Однотипность корреляции между родителями-потомками, с одной стороны, и сибсами — с другой.

8. Конкордантность среди монозиготных близнецов в 4 и более раз выше, чем среди дизиготных, но никогда не достигает величин, характерных для нормы.

Более 90 % всей наследственно обусловленной патологии (ревматизм, атеросклероз, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, сахарный диабет и др.) относится к многофакторным заболеваниям с полигенным типом наследования [175]. Согласно определению ВОЗ (1971), критериями полигенного типа наследования являются значительная распространенность заболевания в популяции и высокая частота болезни среди родственников пробанда, которая зависит от степени родства. Риск такого заболевания возрастает с увеличением числа больных в семье, зависит от тяжести болезни и возраста, в котором началось заболевание у пробанда.

Многообразие клинических вариантов отражает различную степень количественного накопления полигенных факторов предрасположения, взаимодействующих с неодинаковыми по силе факторами внешней среды. Фенотип является внешним проявлением генотипа, т. е. представляет собой результат взаимодействия генотипа и внешней среды, комплекс внешних и внутренних признаков организма [27]. Любой признак организма, включая заболевание, является фенотипическим.

Система HLA стала первой из генетических систем, наполнивших концепцию мультифакторных заболеваний конкретным содержанием. Появление множества высокоспецифических HLA-маркеров с необозримым числом их взаимных сочетаний позволило реально связывать индивидуальные генетические особенности человека с характером иммунного реагирования и клиническим полиморфизмом заболеваний [127].

Помимо системы HLA в последние годы открыты другие генетические системы, контролирующие иммунный ответ. Так, на 14-й хромо-

соединены гены аллельных или аллотипических вариантов иммуноглобулинов, кодирующих синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов (Gm1, Gm2, Gm3, A2m, Km1, Km3), а также Х-легкой цепи – Inv1, Inv2, Inv3 [295, 311, 340].

Среди различных направлений генетики человека одно из главных мест занимает иммуногенетика. Основное содержание иммуногенетики – учение о большом комплексе гистосовместимости – МНС (Major Histocompatibility Complex). Это понятие было сформулировано после открытия системы гистосовместимости у многих животных [201].

С МНС связываются некоторые функциональные особенности: а) интенсивное отторжение трансплантата тканей, б) стимуляция образования антител, в) стимуляция реакции в смешанной культуре лимфоцитов, г) реакция РТПХ-трансплантат против хозяина, д) клеточная реакция лимфолиза, е) гены иммунного ответа, ж) рестрикция иммунного ответа [81, 82, 269].

Клиническая иммуногенетика получила мощный стимул к развитию после обнаружения антигенов тканевой совместимости у человека. В 1958 г., исследуя сыворотку крови пациентов, которым неоднократно переливали чужую кровь, французский академик J. Dausset обнаружил новую систему антигенов, связанных с лейкоцитами. Он установил ее генетическое разнообразие и показал доминирующее участие генов в реакциях несовместимости при трансплантации [266]. Впоследствии эти антигены были объединены в систему HLA.

К настоящему времени благодаря активному международному сотрудничеству система гистосовместимости человека оказалась наиболее изученной среди всех известных генетических систем человека. Исследования лейкоцитарных антигенов у близнецов показали, что клетки монозиготных близнецов реагируют с антисыворотками идентично, тогда как клетки дизиготных – у каждого из близнецов по-своему [268]. Таким образом, была установлена генетическая детерминированность синтеза данных антигенов. Начало научному направлению „HLA и болезни” было положено сообщением о преобладании в фенотипе больных лимфогранулематозом HLA B5 [243].

В 1967 г. на рабочем совещании в Турине была принята единая рабочая классификация лейкоцитарных антигенов, так как появились четкие доказательства того, что антигены, открытые в разных странах, идентичны друг другу и присутствуют во всех обследованных к тому времени популяциях [263, 342]. Следует подчеркнуть зависимость распределения HLA в популяциях от географических, этнических, расовых и других факторов. Так, антиген A30 был обнаружен у 17 % обследованных негров, у 1 % европейцев и отсутствовал у японцев, тогда как антиген A9 был выявлен у 31 % японцев, у 7 % европейцев и только у 1 % негров [253]. Вероятность совпадения в смешанной популяции двух индивидов по фенотипу HLA колеблется от 0.001 до 0.0001 %. Только среди антигенов I класса (A, B, C) возможно существование свыше 30 000 комбинаций, что подтверждает выраженный

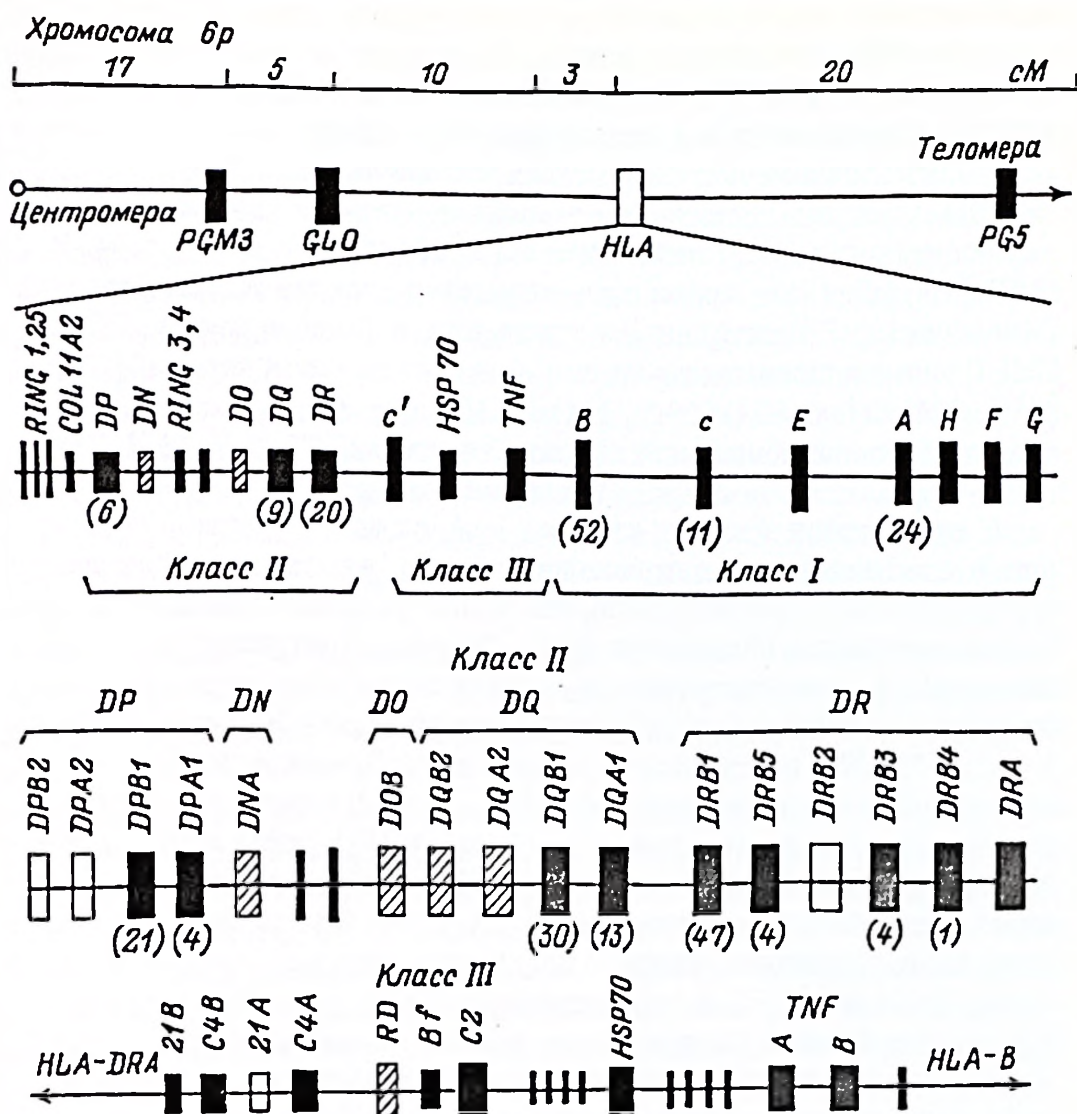


Рис. 1. Схема строения системы HLA (по: [3]).

Обозначения в детализованной схеме генов класса II: черный прямоугольник — экспрессирующиеся гены, белый — псевдогены, заштрихованный — неэкспрессирующиеся гены с неизвестной функцией. В скобках — количество выявляемых антигенов.

полиморфизм системы HLA. Из известных антигенов системы HLA локусов A, B, C и DR может быть образовано свыше трехсот миллионов комбинаций [190, 256].

В локусе HLA выделили два сублокуса, состоящих из 15 антигенов, которые внесли в стандартную номенклатуру ВОЗ. Затем было высказано предположение о существовании в системе HLA третьего локуса, наличие которого впоследствии подтвердилось [247, 329, 333].

Основным источником сывороток, содержащих антитела к специфичностям HLA, является кровь повторнобеременных и многорожавших женщин, а также кровь пациентов, перенесших многократные гемотрансфузии. Антигены системы HLA относятся к распространенным в организме специфическим гликопротеидам, связанным с клеточной мембраной. HLA-система имеет ряд важнейших свойств:

полиморфизм, конкордантность (соответствие каждой аллели на хромосоме определенному антигену на клеточной мембране) и сцепленность генов [172, 272]. Эти свойства HLA-комплекса и производных антигенов определили его использование в качестве основного теста для проведения иммуногенетических исследований [351, 352].

HLA-комплекс состоит из нескольких тесно связанных локусов, расположенных на коротком плече 6-й хромосомы. Это локусы A, B, C, D, DR, DP, DQ, DZ и, кроме того, гены компонентов комплемента C2, C4, Bf (фактор В пропердина) и групп крови Chido и Rogers [257, 332, 353]. С HLA-комплексом также связаны локусы глиоксалазы-1 (GLO-1), фосфоглюкомутаза-3 (PGM-3), фактора XIII свертывания крови (F 13A), фермента митохондриальной яблочной кислоты (ME 2) [3, 255]. Структура 6-й хромосомы человека представлена на рис. 1.

К настоящему времени система HLA включает более 100 антигенов. В зависимости от генетических структур, контролирующих синтез трансплантационных антигенов, последние разделяют на две группы: I класс антигенов объединяет детерминанты, контролируемые локусами A, B, C. Они присутствуют, вероятно, на всех ядродержащих клетках и состоят из двух полипептидных цепей H (м.м. 44 000) и L (м.м. 11 500), по структуре идентичных β_2 -микроглобулину. Эти антигены обладают высоким полиморфизмом. II класс антигенов — это детерминанты, контролируемые локусом D (DR) (возможно, и генетическими структурами других локусов). Их обнаруживают на В-лимфоцитах, макрофагах, а также Т-клетках исключительно на стадии их активации. Антигены состоят из двухцепочечных гликопротеидов (м.м. 33 000 и 28 000) и не содержат в своем составе легких цепей β_2 -микроглобулина. Полиморфизм выражен в меньшей степени [337]. Антигены, принадлежащие к первым трем локусам, а также DR-антигены выявляются серологическим путем и обозначаются как „SD-детерминанты“, антигены локуса D выявляются путем реакции смешанной культуры лимфоцитов и носят название „ID-детерминанты“. Помимо серологических и функциональных различий продукты локусов классов I и II различаются по биохимической структуре и, следовательно, являются производными различных родоначальных генов. Существует и III класс — молекулы, производные генов компонентов (факторов) комплемента C2, C4, Bf. Они модифицируют уровень иммунного ответа на данный антиген.

В каждый сублокус входит большое число антигенных детерминант. К 1987 г. почти полностью выявлены антигены, входящие в сублокусы A (24 детерминанты) и B (50 детерминант). Суммарная частота генов каждого из этих субрегионов составляет почти единицу.

Наследование генов HLA осуществляется по кодоминантному принципу. Каждый индивидуум имеет два гаплотипа, один из которых наследуется от отца, а другой — от матери. Приблизительно в 1.0 % случаев при мейозе гамета делает рекомбинацию, в результате чего образуется новый гаплотип [156].

Прорыв в изучении клинической иммуногенетики в последнее

десятилетие предопределил важную роль системы HLA в патогенезе, диагностике и прогнозировании широкого круга болезней [82, 198, 232, 233, 271, 277, 309, 329].

Исследования системы HLA, проводимые в последние десятилетия, оформились в самостоятельные научные направления: роль HLA в клеточном взаимодействии, ассоциация HLA и болезней, медико-географическое и ряд других.

Наиболее актуальным для медицинской практики представляется направление „HLA и болезни”. Связь HLA-комплекса с заболеваниями может проявляться в виде генетической детерминированности или генетической предрасположенности [265, 270, 289, 310, 330, 354, 355]. Генетическая детерминированность, как правило, обусловлена отдельным геном (доминантным или рецессивным). Чаще всего связь HLA-комплекса с заболеваниями проявляется в виде ассоциации, что отражает генетическую предрасположенность к определенной патологии [131, 356].

Ассоциации с антигенами системы HLA выявляются для большинства мультифакторных заболеваний, т. е. таких, в возникновении которых имеют значение как генетические, так и средовые факторы.

В ранних исследованиях изучали преимущественно иммуногенетические аспекты инфекционных и аутоиммунных заболеваний. В настоящее время ассоциативные связи с различными антигенами системы HLA обнаружены практически при всех патологических процессах, подвергшихся исследованию [233, 358]. Ассоциации с антигенами системы HLA имеют место при выявлении достоверных различий в распределении антигенов в группе больных по сравнению со здоровой популяцией [180, 267, 297, 300, 322, 346]. Сила ассоциации между антигеном и болезнью выражается критерием относительного риска — „RR” [124, 325]. Критерий „RR” показывает риск развития заболевания у носителей антигена по сравнению со здоровыми. Если частота встречаемости антигена системы HLA у пациентов выше, чем в контроле, и „RR” больше двух, говорят о положительной ассоциации, если наоборот, — ассоциация с комплексом HLA отрицательная [346]. Сила положительной ассоциации выражается с помощью показателя этиологической фракции — „EF” [249, 287]. Биологический смысл ее заключается в определении части носителей антигена, у которых разовьется предполагаемое заболевание [82]. Сила отрицательной ассоциации выражается с помощью превентивной фракции — „PF” [346].

В 1972 г. были установлены первые ассоциации заболеваний с комплексом HLA: между HLA B8 и целиакией [278], между HLA B13 и B17 и псориазом [326, 359]. Наиболее четкая ассоциативная связь установлена между антигеном системы HLA B27 и хроническим анкилозирующим спондилоартритом. Риск развития заболевания у лиц-носителей B27 в 100 раз выше по сравнению с лицами, у которых этот антиген отсутствует [275, 304, 328, 338].

При некоторых болезнях имеет место „популяционная” подмена в позитивной ассоциации одного антигена другим. Наиболее яркий пример — рассеянный склероз, который, согласно данным Оксфордского рабочего совещания, у населения Северной Европы имеет высокопозитивную ассоциацию с комплексом A3-B7-Dw2-DR2. Значимость этой ассоциации уменьшается по мере продвижения на юг Европы, где отмечается уже другое неравновесное сцепление [275]. W. Bodmer [254] показал, что ряд заболеваний, которые включают аутоиммунный компонент (*miastenia gravis*, болезнь Грейва, ювенильный диабет, красная волчанка), связаны с аллелями DR2, DR3, DR4.

Многочисленные работы подтверждают тот факт, что антигены системы HLA B7 и DR2 являются маркерами анергии [259, 324], а B8 и DR3 — иммунопатологических изменений чаще всего аутоиммунной и аллергической природы [245, 304, 334].

Вероятные механизмы реализации ассоциаций „HLA и болезни” отражены в гипотезах, которые можно условно свести в две группы [251]: первая группа — гипотезы о вовлечении в патогенез болезней генов HLA-системы, вторая группа — гипотезы о вовлечении в патогенез генов, сцепленных с генами HLA-системы.

В первую группу гипотез входят такие, как гипотеза вирусных рецепторов, молекулярной мимикрии, модификации клеточных рецепторов микробными и химическими агентами, взаимодействия с рецепторами, существования общего предшественника. Вторую группу составляют гипотезы иммунного ответа, комплемента, ферментов, гормонов, дифференцировки и межклеточного взаимодействия. Подробное описание основных гипотез изложено в современной литературе [81, 82, 233, 357].

По существующим представлениям, серологически выявляемые антитела синтезируются зрелыми В-лимфоцитами, дифференцирующимися до стадии плазматической клетки. Для того чтобы достигнуть высокой степени дифференцировки, предшественники В-лимфоцита и незрелый В-лимфоцит проходят через каскад превращений, состоящий из взаимодействия и кооперации с другими элементами иммунной системы. Этот каскад инициируется макрофагом, который обрабатывает антигенный материал и образует комплекс антигенного фрагмента с молекулой класса II. Этот комплекс стимулирует популяцию Т-хелперов, которая в свою очередь активирует соответствующий клон В-клеток, запуская выработку иммунных γ -глобулинов (антител). В то же время Т-супрессоры активируются посредством механизма обратной связи для осуществления негативного контроля продукции антител. Этот регуляторный механизм позволяет антителам синтезироваться только до тех пор, пока в них нуждается организм. Однако каскады превращений и регуляции возможны только тогда, когда участвующие в них клетки наделены по крайней мере одной общей детерминантой антигена класса II. Последнее положение включено в термин „ограничение иммунного ответа” [248, 317].

Это понятие тесно связано с понятием сильного или слабого

иммунного ответа. Способность организма с известным генотипом к высокому или низкому иммунному ответу на различные антигенные стимулы была открыта и изучена на экспериментальных животных в середине 60-х гг. [147]. Это привело к доказательству существования у мышей гена иммунного ответа [313].

Таким образом, молекулы класса II функционально включены в инициацию иммунного ответа, тогда как молекулы класса I – в его реализацию, являясь мишенями для цитотоксических Т-киллеров.

Достижения научного направления „HLA и болезни” позволяют проводить дифференциальную диагностику некоторых заболеваний [70, 101, 103, 157, 158, 273, 360], устанавливать факты этиопатогенетического и клинического полиморфизма заболеваний, традиционно считавшихся едиными [4, 158, 318], выделять клинические, функциональные, биохимические, иммунологические и морфологические признаки, связанные с определенными маркерами HLA, в целях дифференцированного подхода к лечению и профилактике болезней [11, 28, 36, 78, 82, 112, 225, 312], прогнозировать эффективность лекарственных средств для одних и неэффективность тех же средств для других пациентов, страдающих сходными по клинике заболеваниями [70, 208, 284, 294].

Исходя из целей и задач нашего исследования нам представляется необходимым остановиться на описании известных в настоящее время ассоциаций HLA с заболеваниями, связанными с хроническим тонзиллитом.

Неревматический миокардит ассоциирован с HLA A3, B40 и Cw2 [40, 204]. Среднетяжелые и тяжелые формы вирусного коксаки В-миокардита связаны с HLA A3, легкие – с B40. При неизвестной этиологии миокардита повышена частота HLA A9 и B12. Ряд сообщений свидетельствует об ассоциациях HLA с различными кардиомиопатиями [89, 130, 158, 224, 239, 280]. Установлены различия в генетической детерминированности дилатационной кардиомиопатии и вирусного миокардита, что ставит под сомнение наличие причинно-следственной связи между этими заболеваниями [158, 341]. При гипертрофической кардиомиопатии чаще встречаются HLA B27 [224], DR1, DR4 [72], A3, B7 [130], при дилатационной – DR1, DR4 [224], при конгестивной – B35 [239].

Ревматоидному артриту посвящены многочисленные и во многом противоречивые иммуногенетические исследования [12, 38, 76, 86, 145, 238, 239]. Группа московских авторов установила связь заболевания лишь с HLA DR4 [238]. Ленинградские исследователи показали, что у женщин наибольший риск в возрасте до 35 лет определяется гаплотипом A1, B8, а у мужчин старше 35 лет – гаплотипом A9, B35 [12]. Сустаново-висцеральная форма встречается преимущественно при наличии HLA B21, DR3 и DR4, при образовании ревматоидных узелков – DR2 и DR3, при синдроме Стилла преобладает DR3. Доброкачественный вариант заболевания определяется присутствием HLA B27, наличие моноартрита – A2 и DR8 [237]. Связь HLA B27 с повышенным

риском ювенильного ревматоидного артрита подтверждается тремя независимыми друг от друга исследованиями [76, 86, 145].

Почки характеризуются по сравнению с другими органами наибольшей плотностью антигенов системы HLA [69]. Риск острого пиелонефрита связан с двумя перекрестно реагирующими антигенами B8 и B14, при этом наличие B14 характерно для серозного, а B8 — для гнойного варианта [34, 35]. Две группы исследователей из разных регионов страны установили позитивную связь гломерулонефрита с HLA B35 [70, 107]. Выявлена неоднородность антигенных характеристик больных с различными клинико-морфологическими вариантами гломерулонефрита [216]. Так, при чисто нефротическом нефрите преобладает HLA B12, при мезангионефротическом — B35, при мембранозно-пролиферативном — B16. Гломерулонефрит с нефротическим синдромом характеризуется увеличением частоты встречаемости HLA B8, что подтверждает наличие у таких больных аутоиммунного компонента [69, 143].

Ревматизм в связи с антигенами HLA-системы исследован несколькими коллективами авторов, подтвердивших выраженный клинико-генетический полиморфизм заболевания [45, 65, 100, 169]. Предрасположенность к ревматизму связана с HLA A11, B27, C1, C2, C3, C5, C7 [45]. Есть основания полагать, что один из маркеров ревматического процесса является общим для большинства популяций; действие других ограничено конкретными клинико-географическими факторами [100]. Характерным для ревматизма является повышение среди больных частоты HLA B7 [100, 169] и B8 [65, 100, 169]. Следует также отметить, что A10 выявляется только у лиц с острым течением и высокой активностью [45], а также при осложняющем порок сердца инфекционном эндокардите [65].

Псориаз у детей ассоциирован с HLA B13 и B17 [66], псориаз обычный — с Cw6 [346].

HLA при заболеваниях желудочно-кишечного тракта в российской популяции имеют различные ассоциации: HLA A10 и функциональное расстройство желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и HLA B5, B12, B35, B40, язвенная болезнь желудка и HLA B12, B15, B35, Cw4, хронический атрофический гастрит и HLA B13 [179]. По данным Л. Т. Тохадзе [212], язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки также ассоциирована с HLA B13.

Особенности распределения антигенов системы HLA при заболеваниях ЛОР-органов практически не изучены. Имеются немногочисленные исследования, проводимые в этом направлении, при респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей и тонзиллярной патологии.

Решивширующие респираторные заболевания у детей, по данным обследования 374 человек на Украине, связаны с HLA B7, B8, B27 и гомозиготностью по локусу В [125]. Такие дети реже, чем не болевшие респираторными заболеваниями, имеют в своем фенотипе HLA B5. В аналогичном исследовании, проведенном в Москве, установлено, что острые респираторные вирусные заболевания у детей ассоцииро-

ваны с HLA A1, A3, A11, B7, B15, B17, B27 [28]. Различий в антигенном составе у обследованных в связи с этиологическими факторами, полом и возрастом не было обнаружено. По данным других авторов, острые респираторные заболевания у взрослых ассоциируются с HLA B16 и B18 [226].

Обследование 420 новорожденных в Санкт-Петербурге и последующие наблюдения за ними в течение 4 лет выявили, что у новорожденных с нарушениями адаптации повышена частота носительства антигенов системы HLA B7, DR7, у здоровых новорожденных — частота гаплотипов A1, B5; A1, B8; A1, B35; A2, B5, при нарушенной адаптации — A1, B7; A2, B7; A2, B40; A2, B35 и A10, B7. У детей, болеющих повторными ОРВИ, с первого полугодия жизни повышена частота носительства антигенов A9, DR2, A2, A3, B7, B27 и гаплотипов A3, B7; A3, B27; A9, B27 и A9, B35 [90]. По данным обследования студентов-медиков, ОРВИ ассоциируют с HLA B18 [237].

При обследовании 113 практически здоровых индивидов (студенты-медики и рабочие промышленных предприятий) на носительство патогенного стафилококка установлено, что *St. aureus* обнаружен на слизистой оболочке носа и зева у 29.2 % обследованных. Среди 29 носителей патогенного стафилококка обнаружено увеличение числа лиц с антигеном B17 системы HLA по сравнению с контрольной группой, а представительство антигена B35 оказалось сниженным. Среди 48 носителей непатогенного стафилококка распределение антигенов не отличалось от контроля [80].

Ангина и хронический тонзиллит ассоциировались с антигеном системы HLA B12 [237]. У больных нейроциркуляторной дистонией с хроническим тонзиллитом, у которых после тонзиллэктомии самочувствие не только не улучшилось, но и наблюдалась отрицательная динамика в течении заболевания, как правило, выявлялись антигены системы HLA A2, B12, Cw2 [136, 230].

Таким образом, можно утверждать, что общим правилом, за редким исключением, является наличие слабых ассоциаций HLA-болезни, что объясняется многофакторным характером заболеваний. Через приведенные материалы проходит тема клинического полиморфизма заболеваний и возможности использования системы высокоспецифических маркеров HLA в качестве перспективного направления разделения нозологических единиц на самостоятельные в этиопатогенетическом отношении формы, типы и варианты. Такой подход следует признать актуальным, так как он позволяет индивидуализировать лечебно-профилактические мероприятия, совершенствовать прогноз и интенсивнее развивать теорию мультифакторных заболеваний.

Необходимо отметить, что изучение особенностей распределения HLA при различных формах хронического тонзиллита у большего количества обследованных, а также при других сопутствующих заболеваниях не только сердечно-сосудистой системы, но и суставов, не только по антигенам I класса, ответственным за поддержание иммунного ответа, но и по антигенам II класса, отвечающим за инициацию

Таблица 1

Распределение обследованных по возрасту и полу

Возраст (годы)	Количество обследованных		
	мужчин	женщин	всего
10-19	264 (25.14)	38 (3.62)	302 (28.76)
20-29	334 (31.81)	79 (7.52)	413 (39.33)
30-39	110 (10.48)	96 (9.14)	206 (19.62)
40-49	68 (6.48)	42 (4.00)	110 (10.48)
50-59	6 (0.57)	11 (1.05)	17 (1.62)
60-69	2 (0.19)	— —	2 (0.19)
Всего	748 (74.67)	266 (25.33)	1050 (100.0)

Примечание. В скобках приведен процент обследованных лиц.

Третью группу обследованных составил 131 человек (12.48 %) с декомпенсированной формой хронического тонзиллита и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы – нейроциркуляторной дистонией кардиального типа [102] и инфекционным эндокардитом [29]. 80 больным этой группы проведено типирование по системе HLA I и II классов для больных нейроциркуляторной дистонией и по системе HLA I класса для больных инфекционным эндокардитом по двум подгруппам: с положительным эффектом от проведенной тонзиллэктомии (без очага инфекции) и с отрицательным эффектом. У 28 больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита и сопутствующей нейроциркуляторной дистонией кардиального типа дополнительно проведена преднизолоновая проба с целью изучения миграции лимфоцитов в просветы крипт и лакун с последующей морфометрией структурных компонентов удаленных миндалин по двум контрастным подгруппам.

Четвертую группу обследованных составили 145 человек (13.81 %). Это больные декомпенсированной формой хронического тонзиллита и сопутствующими заболеваниями суставов – ревматоидным полиартритом [71] и псорнатическим артритом [74]. Всем больным этой группы также проведено типирование по системе HLA I класса и по двум контрастным подгруппам – с положительным эффектом от тонзиллэктомии и с отрицательным эффектом. Всего обследовано больных с различными формами хронического тонзиллита 423 человека.

Пятую группу обследованных составили 627 человек (59.71 %) контрольной группы. Это 486 практически здоровых лиц (46.28 %), которые не указывали в анамнезе на перенесенные ангины, не имели клинических признаков хронического тонзиллита и патологии со стороны внутренних органов. Все они подвергались периодическому обследованию, включающему ежегодный осмотр специалистами (терапевтом, хирургом, отоларингологом, окулистом, невропатологом,

Таблица 2
Общая характеристика обследованных

Номер	Группа обследованных лиц	Количество
1	Больные компенсированной формой хронического тонзиллита	62
2	Больные декомпенсированной формой хронического тонзиллита без сопутствующей патологии	85
3	Больные декомпенсированной формой хронического тонзиллита и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы:	131
	нейроциркуляторная дистония кардиального типа	102
	инфекционный эндокардит	29
4	Больные декомпенсированной формой хронического тонзиллита и сопутствующими заболеваниями суставов:	145
	ревматоидный полиартрит	71
	псориатический артрит	74
5	Контрольная группа:	627
	здоровые лица	486
	больные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы без хронического тонзиллита:	80
	а) нейроциркуляторная дистония кардиального типа	47
	б) инфекционный эндокардит	33
	больные с заболеваниями суставов без хронического тонзиллита:	61
	а) ревматоидный полиартрит	34
	б) ревматоидный полиартрит	27
Всего		1050

стоматологом, дерматовенерологом), флюорографию органов грудной клетки, общеклинические анализы крови, мочи и кала. Все они были типированы по системе HLA I класса, а 124 человека и по II классу. У 30 человек изучен общий иммунологический статус (они составили контрольную группу), а 24 из них проведена преднизолоновая проба с целью изучения миграции лимфоцитов в просветы крипт и лакун. В эту группу также входили 80 человек (7.62 %) с заболеваниями сердечно-сосудистой системы без хронического тонзиллита (47 больных нейроциркуляторной дистонией кардиального типа и 33 больных инфекционным эндокардитом) и 61 человек (5.81 %) с заболеваниями суставов без хронического тонзиллита (34 больных ревматоидным полиартритом и 27 больных псориатическим артритом). Общая характеристика обследованных лиц приведена в табл. 2.

2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.2.1. ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКИЙ ОСМОТР

Эндоскопия ЛОР-органов включала проведение риноскопии (передней и задней), фарингоскопии, не прямой ларингоскопии, отоскопии.

При фарингоскопии особое внимание уделялось осмотру слизистой оболочки небных дужек, поверхности миндалин, величине небных миндалин.

При осмотре и пальпации шеи оценивалось состояние региональных лимфоузлов.

Диагноз компенсированного и декомпенсированного хронического тонзиллита определялся согласно классификации тонзиллитов, принятой на VII Всесоюзном съезде оториноларингологов в 1975 г.

При компенсированной форме имеются лишь местные признаки хронического воспаления миндалин (гиперемия и валикообразное утолщение краев небных дужек, рубцовые спайки между миндалинами и небными дужками, разрыхленные или рубцовоизмененные миндалины, казеозно-гнойные пробки или жидкий гной в лакунах миндалин, региональный лимфаденит). Барьерная функция миндалин при этом и реактивность организма еще таковы, что уравнивают, выравнивают состояние местного воспаления, т. е. компенсируют его, и поэтому выраженной общей реакции не возникает.

Декомпенсированная форма характеризуется не только местными признаками хронического воспаления миндалин, но и проявлением декомпенсации в виде рецидивирующих острых тонзиллитов (ангин), паратонзиллитов, паратонзиллярных абсцессов, различных патологических реакций и заболеваний других органов и систем.

2.2.2. МЕТОД ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA

Клиническая иммуногенетика располагает собственным арсеналом методических средств, в очень незначительной степени позаимствованных из экспериментальной иммуногенетики, а в основном созданных для клинического анализа. В отличие от других клинических дисциплин она обладает значительным аппаратом математической обработки, позволяющим анализировать ассоциации и проводить клинко-иммунологические параллели.

Основным методом иммуногенетического исследования лимфоцитов периферической крови остается комплементзависимая цитотоксичность. Данный метод предложен Р. Terasaki на Первом Интернациональном рабочем совещании по проблеме гистосовместимости в 1965 г. [206]. Исследование проводят стандартным методом [306, 349, 350].

Принцип метода заключается в двухэтапном воздействии на лимфоциты периферической крови вначале иммунной сыворотки, содержащей антитела известной специфичности, а затем комплемента (сыворотка кролика или смесь сыворотки кролика и человека). Если лимфоциты, несущие определенный антиген системы HLA, „распознаются”, то имеет место реакция клеточного лизиса, улавливаемая по проникновению в клетку прижизненного красителя.

Выделение лимфоцитов:

- 4–5 мл венозной крови дефибринируют в конической колбе со стеклянными бусами (2–3 мм) равномерным встряхиванием в течение 7–8 мин до образования сгустка фибрина; лимфоциты донора выделяют из гепаринизированной крови (100 ед. гепарина на 10 мл крови);

- 2 мл дефибринированной или гепаринизированной крови смешивают с равным объемом среды Хенкса и накладывают осторожно пастеровской пипеткой на градиент плотности изопак-фиолла или верографин-фиолла (плотность смеси 1.076–1.077); операцию проводят в пробирке, куда помещают 2.5 мл смеси верографин-фиолла;

- центрифугируют 30–40 мин при 200 g; отсасывают осторожно „белое облако” лимфоцитов, образовавшееся в интерфазе, и переносят его в мерную центрифужную пробирку;

- добавляют 2 объема трис-буфера и центрифугируют 10 мин при 200 g; надосадочную жидкость удаляют, а осадок ресуспендируют в растворе Хенкса (0.3–0.5 мл), доводя концентрацию лимфоцитов до $2-4 \cdot 10^6/\text{мл}$.

Постановка реакции:

- типизирующие сыворотки капают в лунки планшетов Тerasaki под вазелиновое масло и замораживают (-20°C) до момента использования; перед использованием размораживают при комнатной температуре;

- лимфоцитарную взвесь наносят микрошприцем Тerasaki (N 705) в планшеты по 1 мкл в лунку и инкубируют при 22°C 30 мин вместе с типизирующей сывороткой;

- в каждую лунку добавляют 5 мкл свежеразмороженного кроличьего комплемента и инкубируют при комнатной температуре 1 ч;

- резко встряхивают планшеты для удаления вазелинового масла и капают в каждую лунку 1 мкл трипана голубого; через 10 мин избыток краски удаляют встряхиванием и учитывают реакцию; клетки, „убитые” цитотоксическими антителами, окрашены в голубой цвет и имеют нечеткие контуры вследствие начавшегося лизиса;

- при использовании эозина вместо трипана голубого планшеты после инкубации с комплементом не встряхивают; в каждую лунку капают 3 мкл 5 %-ного эозина; через 2–3 мин капают 5 мкл формальдегида (40 %), планшет накрывают покровным стеклом и через 15 мин, когда клетки осядут на дно, „читают” реакцию под инвертированным микроскопом.

Результаты реакции антигена с антителом оценивают по количеству погибших лимфоцитов и обозначают в соответствии с долей погибших лимфоцитов:

- 0–25 % погибших лимфоцитов – 1, отрицательная реакция;
- 26–50 % " " – 2, слабо положительная реакция;
- 51–75 % " " – 3, положительная реакция;
- 76–100 % " " – 4, отчетливо положительная реакция.

Приготовление реактивов:

– верографин-фиолловый градиент: готовят 8 %-ный раствор фиолла, мол. масса 400 000 (фирма „Serva”), на дистиллированной воде и 32.8 %-ный водный раствор урографина (urografin 70 %, Leiras); делают смесь верографин-фиолла в соотношении 10:24, плотность 1.076–1.077;

– трисовый буфер: 20.6 г триса, мол. масса 121.44, растворяют в 50 мл воды и доводят pH раствора до 7.2–7.4, после этого добавляют 500 мл воды;

– трипан голубой: 300 мг порошкообразного trypan blue растворяют в 100 мл дистиллированной воды для приготовления маточного раствора (0.3 %); готовят гипертонический раствор Хенкса; растворяют 2.55 г NaCl в 100 мл раствора Хенкса; перед использованием в цитотоксическом тесте смешивают три объема 0.3 %-ного трипана голубого с одним объемом гипертонического раствора Хенкса;

– эозин: готовят 5 %-ный раствор эозина в воде, перед использованием раствор центрифугируют;

– формальдегид: готовят 40 %-ный раствор формальдегида; раствор должен содержать на дне сосуда CaCO_3 для фиксации H^+ , перед использованием формальдегид центрифугируют и доводят pH до 7.0.

Таблица 3
Антигены системы HLA в крови, выявляемые при типировании

Локус	Антигены	Общее количество
A	1, 2, 3, 9, 10, 11, 19, 23, 24, 25*, 26, 28, 30*, 32*, 34, 36*	16
B	5, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, 27, 35, 38*, 40, 41*, 42*, 44*, 51*, 53*, 57*, 60*	23
Cw	1, 2, 3, 4, 6	5
DR	1, 2, 3, 4*, 5, 6, 7, 8*	8
Всего		52

Примечание. * В отдельных панелях антисыворотки, „открывающие” данные специфичности, отсутствовали.

Для типирования мы применяли набор из 120 стандартных HLA-антисывороток Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови в сочетании с импортными (Behringwerke, ФРГ), которые открывают 44 антигена большого комплекса гистосовместимости локусов А, В, С (I класса) и 8 антигенов локуса DR (табл. 3).

Антигены II класса (DR) системы HLA определяли у 124 курсантов (для контроля). С этой целью из венозной крови на стекловате выделяли субпопуляцию В-лимфоцитов, которую использовали при типировании описанным методом.

2.2.3. ИССЛЕДОВАНИЕ Т-СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА

Исследование клеточного звена иммунитета включает оценку как количественного, так и функционального показателей.

К основному количественному методу оценки относится определение количества Т-лимфоцитов методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана, а к функциональному методу — реакция торможения миграции лейкоцитов с антигеном.

Определение количества Т-лимфоцитов методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана. В настоящее время этот тест является общепризнанным стандартным методом определения количества Т-лимфоцитов у человека. Розеткообразование представляет собой иммунологический феномен, заключающийся в способности лимфоцитов человека адсорбировать эритроциты барана. Процесс розеткообразования требует активного функционирования поверхности лимфоцита и значительных энергетических затрат. Феномен впервые был описан в 1964 г. Клетки, образующие розетки с эритроцитами барана, обычно именуют сокращенно в специальной литературе Е-РОК (Е — эритроцит, РОК — розеткообразующая клетка). За розеткообразующую клетку принимают лимфоцит, присоединивший три и более эритроцитов. После инкубации и центрифугирования смесь эритроцитов барана и взвеси лимфоцитов микроскопируют в камере Горяева. Подсчитывают отдельно количество лимфоцитов и розеткообразующих клеток (лимфоцитов, присоединивших три и более эритроцитов). После подсчета 200–300 клеток определяют процент РОК. Исходя из абсолютного числа лимфоцитов в 1 л крови вычисляют абсолютное количество РОК в 1 л. Подсчет абсолютного количества Т-лимфоцитов (Е-РОК) является необходимым, поскольку при различных иммунопатологических состояниях величины абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов часто не соответствуют друг другу. Метод спонтанного розеткообразования лимфоцитов с эритроцитами барана является основным количественным методом оценки клеточного иммунитета [223]. Метод постановки реакции спонтанного розеткообразования сравнительно прост, однако с целью воспроизводимости результатов необходимо строго придерживаться стандартных условий проведения исследования. В настоящее время более ценным считается тест „активного” розеткообразования,

позволяющий выявить субпопуляцию Т-клеток, которые имеют рецепторы с высокой аффинностью к бараньим эритроцитам и активно соединяются с ними без дополнительной инкубации при температуре 4 °С. В основе этого метода лежит принцип спонтанного присоединения эритроцитов к лимфоцитам. Метод „активного” розеткообразования состоит в смешивании эритроцитов барана с эритроцитами человека, центрифугировании и немедленном подсчете процента розеткообразующих клеток. „Активные” розеткообразующие клетки сокращенно обозначают Еа-РОК. Тест „активных” Е-РОК более чувствителен в определении дефектов Т-системы, чем определение общей популяции Т-лимфоцитов. Тест Еа-РОК коррелирует с функциональным состоянием клеточного звена иммунитета. При многих острых бактериальных инфекциях процент Еа-РОК растет, при злокачественных новообразованиях значительно снижается. Следует отметить, что действие многих фармакологических препаратов, влияющих на Т-систему иммунитета, можно обнаружить по воздействию на Еа-РОК при отсутствии их влияния на Е-РОК [223].

Реакция торможения миграции лейкоцитов с антигеном (РТМЛ). Реакция является одним из показательных методов определения функционального состояния Т-системы иммунитета. РТМЛ основана на способности сенсibilизированных Т-лимфоцитов в специфических реакциях с антигеном *in vitro* выделять биологически активные субстанции, так называемые лимфокины, в том числе факторы, ингибирующие миграцию лейкоцитов. Реакцию торможения миграции лейкоцитов ставят в капиллярах или агарозе [223, 238]. В нашем исследовании в качестве антигена использован конкавалин А. Под микроскопом в капиллярных трубках с помощью измерительного окуляра определяют длину зоны миграции основной массы лейкоцитов от границы эритроцитарного осадка в контроле и в опыте (смесь гепаринизированной крови и антигена). Результаты реакции выражают в виде индекса миграции (отношение длины зоны миграции в присутствии антигена к длине зоны миграции в контроле) или как процент миграции. У здоровых людей процент миграции в присутствии конкавалина А должен быть около 100, что свидетельствует об отсутствии сенсibilизации к данному антигену. Процент миграции в присутствии митогена в норме должен быть менее 100 и может колебаться в зависимости от вида митогена и его концентрации от 20 до 80, что свидетельствует о нормальной функциональной активности Т-лимфоцитов.

РТМЛ является достаточно информативной и простой в выполнении реакцией, показывающей функциональное состояние клеточного иммунитета. Необходимо отметить, что добавление в культуру лимфоцитов конкавалина А индуцирует продукцию лимфокинов (фактора ингибирования миграции лейкоцитов). Таким образом, РТМЛ с конкавалином А позволяет оценить продукцию лимфокинов при воздействии митогена [223].

При исследовании гуморального звена иммунитета также необходимо оценивать как количественные, так и функциональные показатели. К основным количественным методам оценки относятся различные методы определения количества В-лимфоцитов и цитотоксические реакции. Наличие на В-лимфоцитах маркеров, характерных только для этой популяции клеток, позволяет определять их количество с помощью ряда методов. На поверхности В-лимфоцитов имеются рецепторы для иммуноглобулинов, для третьего компонента комплемента, для мышинных эритроцитов, а также иммуноглобулиновые детерминанты. Выявление какого-либо из этих рецепторов лежит в основе того или иного метода определения количества В-лимфоцитов. Функциональная оценка В-системы иммунитета включает определение концентрации классов иммуноглобулинов, титров изогемагглютининов и гетероагглютининов, а также реакцию бластной трансформации лимфоцитов под влиянием митогенов, избирательно активирующих В-лимфоциты.

Определение количества В-лимфоцитов методом розеткообразования с эритроцитами, обработанными антителами и комплементом. Принцип метода основан на выявлении лимфоцитов, образующих розетки с эритроцитами быка или барана, обработанными антителами и комплементом (ЕАС-РОК, см. ниже). Этим методом определяют В-клетки с рецепторами для третьего компонента комплемента. Розеткообразующей клеткой считается лимфоцит, к которому присоединилось три эритроцита и более. Необходимо заметить, что для постановки этой реакции лучше использовать эритроциты быка, так как они не участвуют в реакции спонтанного розеткообразования с лимфоцитами человека. При использовании эритроцитов барана дополнительно определяют количество стабильных РОК с бараньими эритроцитами, не обработанными антителами и комплементом. Стабильные РОК выявляют аналогично Е-РОК, однако вместо инкубации при температуре 4 °С клетки выдерживают в термостате при температуре 37 °С [252]. Сначала готовят гемолитическую сыворотку в субагглютинирующем разведении, комплемент и 5 %-ную взвесь эритроцитов. Затем готовят комплекс антиген-антитело (ЕА) и далее комплекс антиген-антитело-комплемент (ЕАС), после чего ставят реакцию розеткообразования.

Учет результатов аналогичен определению количества Е-РОК. Метод выявления ЕАС-РОК трудоемкий, однако позволяет выявить всю популяцию В-клеток [281].

Количественное определение иммуноглобулинов (А, G, М) методом радиальной иммунодиффузии. Для количественного определения иммуноглобулинов в биологических жидкостях используется метод радиальной иммунодиффузии в геле. В агаровом геле, содержащем моноспецифическую сыворотку против иммуноглобулинов, вырезают лунки, которые заполняют исследуемой сывороткой. Одновременно

в ряд лунок вносят стандартный антиген в разной концентрации. Стандартный антиген диффундирует радиально из лунки в гель и, взаимодействуя с антителами, образует вокруг лунки кольцо преципитации, диаметр которого пропорционален концентрации антигена. Далее по графику зависимости диаметра кольца от концентрации стандартного антигена определяют концентрацию исследуемого антигена, предварительно установив диаметр его кольца преципитации. Для оценки результатов реакции измеряют диаметр образовавшихся вокруг лунок колец. Затем на полулогарифмической бумаге наносят по оси абсцисс диаметры колец стандартной сыворотки, а по оси ординат — известную концентрацию каждого класса иммуноглобулинов в г/л. Пересечения отметок диаметров и концентраций соединяют линией и таким образом строят калибровочный график для каждого класса иммуноглобулинов. На заключительных этапах расчет указанных показателей производится с помощью ЭВМ по специальной программе.

Для определения концентрации иммуноглобулинов в исследуемой сыворотке наносят по оси абсцисс диаметр кольца преципитации и, восстановив перпендикуляр до пересечения с калибровочной линией, получают соответствующее значение концентрации иммуноглобулина в г/л. Метод радиальной иммунодиффузии позволяет определять концентрацию иммуноглобулинов с точностью до 0.003 г/л. Ошибка данного метода составляет не более 10 %, что является вполне достаточным для клинической практики [293].

Определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов является информативным тестом для диагностики первичных и вторичных иммунодефицитов, дифференциальной диагностики моноклональных гаммапатий с парапротеинемий, оценки эффективности лечения больных с гипогаммаглобулинемией, получающих заместительную терапию иммуноглобулинами.

Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. При ряде воспалительных системных заболеваний образуются растворимые комплексы антиген-антитело. Являясь по своей природе результатом компенсаторной реакции продуцирования антител, направленной на элиминацию антигенов, названные комплексы, способные связывать компоненты комплемента, становятся при этом фактором повреждения клеточных мембран. Преципитация комплекса антиген-антитело-комплемент в тканях-мишенях вызывает повреждение последних различной степени тяжести — от локального повышения сосудистой проницаемости до некрозо-геморрагических поражений типа феномена Артюса. В этой связи определение уровня ЦИК в сыворотке крови является одним из диагностических приемов определения степени тяжести и активности иммунопатологического процесса [223]. В венозной крови осаждают грубодисперсные белки, на спектрофотометре определяют процент пропускания ЦИК сывороткой в контроле с боратым буферным раствором и в опыте с добавлением 3.5 %-ного раствора полиэтиленгликоля.

Показатель уровня ЦИК в сыворотке здоровых лиц — 90–95 %. При увеличении содержания комплексов процент пропускания ЦИК снижается.

Таким образом, вышеперечисленные методы достаточно трудоемки и многочисленны. Это связано с тем, что по одному какому-либо тесту не представляется возможным с большой долей уверенности судить о состоянии иммунной системы, так как сложившееся в онтогенезе количественное соотношение Т- и В-лимфоцитов, их функциональное взаимодействие между собой и фагоцитирующими клетками является важнейшим фактором эффективного иммунного ответа. Данные методы достаточно информативны, соответствуют современному уровню науки и унифицированы для широкого использования в клинической практике.

2.2.5. МЕТОД ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НЕБНЫХ МИНДАЛИН

Небные миндалины осуществляют свою внешнюю функцию посредством поставки иммунологически активных факторов через эпителий крипт в их полость и далее через устье на поверхность слизистой оболочки ротоглотки. При таком условии получить полноценный материал для характеристики функциональной активности небных миндалин можно, если осуществить в процессе его взятия перекрытие крипты в области устья и перемешивание ее содержимого. Для этой операции применяли устройство, разработанное в Санкт-Петербургском НИИ уха, горла, носа и речи Е. Л. Поповым и Н. П. Пущиной [161].

При диагностике функционального состояния миндалин помимо устройства для забора материала и предметов для его стерилизации необходимо иметь камеру Горяева и микроскоп, лучше, если он оборудован фазово-контрастным устройством (но последнее не обязательно).

При выполнении исследования одну каплю извлеченной из крипты жидкости заправляют в камеру Горяева и микроскопируют нативный препарат с объективом $\times 40$ и окуляром $\times 7$ или $\times 10$. Микроскопирование можно проводить при фазово-контрастном освещении, а если оно отсутствует — при опущенном конденсоре, как это делается при подсчете форменных элементов крови. Оба способа микроскопии позволяют распознать малые лимфоциты и лимфоциты в стадии бластной трансформации, эритроциты и эпителиальные клетки.

Для получения сведений о состоянии иммунологической активности ткани небных миндалин определяют среднее количество клеток лимфоидного ряда (малые лимфоциты и лимфоциты в стадии бластной трансформации) в одном большом квадрате камеры Горяева посредством подсчета клеток в 10 квадратах (по 5 в верхнем и нижнем рядах сетки).

Согласно методическим рекомендациям по оценке иммунологической активности небных миндалин, при их спокойном состоянии в содержимом крипт имеется от 15 до 20–30 клеток лимфоидного ряда в одном большом квадрате камеры. При гипертрофии небных миндалин и начальных стадиях хронического тонзиллита в криптах имеется несколько десятков, иногда и сотен, клеток на один большой квадрат камеры Горяева. При частичной декомпенсации (длительный хронический тонзиллит) количество лимфоцитов меньше 15, а при полной декомпенсации – лимфоидные клетки в криптах отсутствуют. Преобладание клеток лимфоидного ряда в содержимом крипт миндалин характерно для состояния с отсутствием острого воспаления. Появление признаков острого воспаления (обострение хронического тонзиллита, ангина) сопровождается увеличением в содержимом крипт доли сегментоядерных лейкоцитов.

В настоящее время широко используется преднизолоновая проба для выявления безангинной формы хронического тонзиллита [91, 207]. Преднизолон стимулирует образование в клетках регуляторного пептида – вазокаротина, который блокирует фермент гиалуронидазу, в результате чего усиливается барьерная функция гистогематических барьеров, в частности проницаемость капиллярного русла [99].

Применение преднизолона, как ампулярного [207], так и таблетированного [91], увеличивает миграцию лейкоцитов на поверхность небных миндалин. Увеличение миграции в несколько раз свидетельствует о скрытом воспалительном процессе в миндалинах. Это же свойство преднизолона увеличивать миграцию форменных элементов из ткани миндалин на поверхность мы использовали в своей работе для определения миграции лимфоцитов, характеризующих функциональную активность миндалин, в просветы лакун и крипт.

После проведения первого исследования содержимого крипт больной однократно перорально принимает преднизолон из расчета 1 мг на 10 кг (полных или неполных) массы тела с последующим контрольным исследованием содержимого крипт через 2 ч. Производится подсчет лимфоцитов до и после приема преднизолона, и результаты сравниваются. Увеличение числа лимфоцитов в три раза и более свидетельствует о хорошем функциональном резерве миндалин (рационализаторское предложение № 5148/5 от 15.05.95 „Способ определения функционального резерва небных миндалин”).

2.2.6. МЕТОД МОРФОМЕТРИИ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ НЕБНЫХ МИНДАЛИН НА ГИСТОТОПОГРАФИЧЕСКИХ СРЕЗАХ

Для характеристики в небных миндалинах соотношения стромы и паренхимы, эпителиальной и лимфоидной тканей, а также определения площади, занятой фолликулами, межфолликулярной лимфоидной тканью и просветами лакун и крипт, применяется метод морфометрии структурных компонентов небных миндалин на гистотопографических срезах [1].

Небные миндалины фиксируются в 10 %-ном растворе нейтрального формалина. По прошествии половины срока фиксации, когда ткань достаточно уплотняется, небные миндалины рассекаются бритвой по большому диаметру от медиальной (выстланной эпителием) к латеральной (ограниченной плотной соединительной тканью) поверхности. Полученные половины органа выдерживаются до полного срока фиксации. Срезы окрашиваются гистологическими методами (гематоксилином и эозином).

Измерение структурных компонентов небных миндалин проводят под бинокулярным микроскопом МБС-1, МБС-9 с помощью сетки, придаваемой к этому микроскопу, или любой другой сетки случайного шага. В проходящем свете микроскопа подсчитывается совпадение точек (перекресты линий сетки) со структурными компонентами небных миндалин (фолликулы, межфолликулярная лимфоидная ткань, просветы лакун и крипт, эпителиальная ткань, трабекулы) и общее количество точек, приходящихся на срез миндалин. Наиболее удобно начинать подсчет точек сверху от левого края среза и, перемещая препарат по горизонтали, дойти до противоположного края среза. Отметив совпадения точек со структурными компонентами небных миндалин по ходу верхней горизонтальной линии, необходимо сместить препарат вверх на вторую горизонтальную линию, отметить здесь совпадение перекреста линий (точки) со структурами небных миндалин и т. д., пока не закончится срез. В последующем сетку на покровном стекле следует произвольно сместить так, чтобы вновь гистологический препарат оказался полностью заключенным под сетку. После сдвигания сетки снова просчитываются точки, приходящиеся на соответствующие структуры. Для получения информативных результатов достаточно подсчитать около 1000 точек на 3–5 серийных срезах небных миндалин. Поскольку точечный метод измерения соотношения структурных компонентов относится к косвенным, то для информативности полученные результаты морфометрии выражают в процентах, для чего вся площадь среза небных миндалин принимается за 100 %.

Предложенный метод может быть использован для анализа индивидуальных особенностей строения тонзилл, их групповых свойств в зависимости от возраста, состояния больного и здорового организма, что в известной мере отражает функциональное состояние небных миндалин.

2.3. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

С целью более точного и углубленного исследования всей совокупности признаков, каждый из которых в значительной мере подвержен естественной изменчивости, следует использовать методы математической статистики [26]. Статистическая обработка полученных нами данных была проведена традиционным методом Стьюдента с применением *t*-критерия.

Для математической обработки результатов типирования антигенов системы HLA мы применяли комбинированную оценку относительного риска (RR). Этот метод подразумевает два этапа: на первом этапе определяется статистически достоверная разница между частотой встречаемости антигена в группе больных и в контроле, на втором этапе выделяется сила ассоциации между антигеном и болезнью.

Для выявления статистической значимости различий частоты встречаемости или гаплотипа HLA в изучаемых группах применяли критерий χ^2 .

$$\chi^2 = \frac{N(ad - bc)^2}{(a + b)(a + c)(b + d)(c + d)},$$

$$N = a + b + c + d,$$

где a — число больных — носителей антигена; b — число здоровых людей — носителей антигена; c — число больных, не несущих антиген; d — число здоровых, не несущих антиген.

Оценку силы ассоциации проводили с помощью двух показателей: относительного риска (RR) и этиологической фракции (EF) [82, 144, 249, 287, 346] по следующим формулам:

$$RR = \frac{fn(1 - fk)}{fk(1 - fn)},$$

где fn — фракция носителей антигена среди пациентов; fk — фракция носителей антигена в контрольной группе.

Показатели относительного риска более 2 считаются значимыми (фракции fn и fk выражаются в десятичных дробях или процентах). Фракция представляет собой отношение числа пациентов — носителей антигена к общему числу пациентов:

$$EF = \frac{b - a}{1 - a},$$

где a — частота антигена в популяции; b — частота антигена у пациентов.

Глава 3

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ КОМПЕНСИРОВАННОЙ И ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

Абсолютное большинство исследований по теме „HLA и болезни” посвящено либо тяжелым инвалидизирующим заболеваниям с затяжным течением (нефриты, полиартриты, язвенная болезнь), либо заболеваниям со стремительным развитием и неблагоприятным прогнозом (ревматизм). В организованных коллективах, представленных военнослужащими молодого возраста, наиболее распространенными являются нейроциркуляторные дистонии, полиартриты, заболевания кожи в сочетании с хроническим тонзиллитом. Исследование генетической предрасположенности к перечисленным заболеваниям в сочетании с хроническим тонзиллитом и к хроническому тонзиллиту без сопутствующей патологии является наиболее актуальным.

Таким образом, весьма важно изучить HLA-профиль у больных как компенсированной формой хронического тонзиллита, так и декомпенсированной формой без сопутствующей патологии, а также сравнить особенности распределения антигенов I и II классов системы HLA у больных двумя формами хронического тонзиллита.

Больные компенсированным хроническим тонзиллитом предъявляли периодические жалобы на боли в горле, указывали в анамнезе на перенесенные ангины (до двух-трех раз за всю жизнь), имели клинические признаки хронического тонзиллита при отсутствии патологии со стороны внутренних органов и систем. Данную группу составили 62 мужчины в возрасте от 17 до 39 лет.

У 85 больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита (57 мужчин и 28 женщин в возрасте от 17 до 39 лет) диагноз был верифицирован на основании жалоб больных, анамнеза (частые ангины — более двух раз в год), эндоскопии ЛОР-органов (наличие клинических признаков хронического тонзиллита) при отсутствии сопутствующей патологии. Данная группа больных получила оперативное лечение в оториноларингологических стационарах. Диагноз хронического тонзиллита подтверждался гистологически.

Таблица 4

Распределение больных хроническим тонзиллитом без сопутствующей патологии по возрасту и полу

Пол	Возраст (годы)			Итого
	10—19	20—29	30—39	
Мужчины	35	52	32	119
Женщины	10	12	6	28
Всего	45	64	38	147

Распределение больных хроническим тонзиллитом без сопутствующей патологии по возрасту и полу представлено в табл. 4.

Как следует из данных таблицы, основную часть больных составляют мужчины — 87 человек (59,18 %) в возрасте до 30 лет. Это — военнослужащие организованного коллектива, что является одним из основных преимуществ, так как позволяет вести строгий учет заболеваемости среди них. Кроме того, сравнение частоты встречаемости HLA в группах болевших и неболевших, составляющих организованный коллектив, позволяет заключить, что такой подход в методическом отношении является наиболее корректным. Дело в том, что „неболевшие” ощущали на себе те же средовые воздействия, что и „болевшие”, а наблюдение осуществлялось одними и теми же врачами на одинаковом отрезке времени. В подавляющем большинстве подобных исследований в качестве контроля использовали группу доноров крови, которые, как правило, моложе обследованных больных и среди которых находились потенциальные больные либо переболевшие исследуемым заболеванием.

Таким образом, используемый нами подход — сравнение заболевших хроническим тонзиллитом в организованном коллективе с неболевыми из того же коллектива представляется в методическом отношении наиболее корректным. Можно предположить, что заболевание хроническим тонзиллитом в большей мере связано с фенотипом, нежели с экосистемой или воздействием каких-либо поведенческих факторов: недоедание, переутомление, вредные привычки и др.

В результате шестилетней систематической работы по типированию курсантов сформировалась группа из 124 человек, находящихся под наблюдением (контрольная группа здоровых людей).

Представляется целесообразным дать анализ распределения антигенов системы HLA в крови контрольной группы здоровых лиц и у больных различными формами хронического тонзиллита отдельно по I классу (локусы A, B, C) и II классу (локус DR).

Наиболее распространенными в локусе A у обследованных являлись 8 антигенов: A1—A3, A9—A11, A19, A29, которые в сумме составляли свыше 95 % всех идентифицированных специфичностей данного локуса. Другие антигены (A25, A30, A36) встречались в единичных

случаях и присутствовали не во всех панелях сывороток, использованных нами на протяжении шестилетнего исследования, поэтому при анализе связи HLA с заболеваниями они не учитывались.

Кроме того, общеизвестно, что некоторые из открытых позднее антигенов входят в состав „старых” специфичностей. Так, A25 и A26 входят в состав A10, а A29–A32 – в состав A19. Учет „новых” редких антигенов, определяемых нами только в исследованиях в последнее время, внесло бы путаницу в представления об их фактической распространенности среди обследованных.

Всего к 1990 г. в локусе А было открыто 38 антигенов, что практически исчерпывает вероятное число теоретически возможных специфичностей данного локуса. Следует отметить, что открытые последними редкие антигены A43, A66, A68, A69, A74 отсутствовали во всех использованных нами панелях антисывороток. Они, впрочем, практически не влияют на исследование ассоциаций HLA с болезнями, поэтому из анализа наиболее распространенных антигенов можно составить исчерпывающую картину исследуемых связей.

Основными антигенами локуса В следует считать наиболее распространенные 15 из 50 открытых к настоящему времени: B5, B7, B8, B12–B18, B21, B27, B35, B40, B53. Некоторые антигены (B38, B41, B42, B43, B44, B51, B56, B57, B60) появились в панели в процессе проведения исследований и встречаются в единичных случаях. Другие, недавно открытые (B71–B73, B75–B77), отсутствовали во всех используемых нами панелях антисывороток. Большая часть изученных заболеваний ассоциирована с локусом В, причем, как правило, с антигенами, входящими в 15 наиболее распространенных в популяциях [4, 81, 82, 187, 198, 233]. Учитывая указанные обстоятельства, в данной и последующих главах материал рассматривается преимущественно в связи с „основными” упомянутыми антигенами локуса В.

По данным Международного совещания 1987 г., открыты 11 антигенов локуса С: от Cw1 до Cw11. Этот локус среди антигенов I класса слабее изучен, в меньшей степени связан с заболеваниями и недостаточно широко представлен в использованных нами панелях антисывороток. Изложенные обстоятельства позволяют весьма критически относиться к обобщению данных по распространенности антигенов локуса С у обследованных.

Поскольку в нашу задачу не входило детальное описание распространенности всех исследованных антигенов в различных популяциях, а локус С связан с заболеваниями, по-видимому, опосредовано через локусы А и В [81], при изучении заболеваний в связи с HLA мы в меньшей мере использовали данные исследования локуса С.

Результаты последнего Международного совещания по тканевому типированию в 1987 г. свидетельствуют, что представления о DR-регионе системы HLA пересматриваются наиболее интенсивно. Изменения характеризуются открытием за последние 5 лет новых специфичностей (DR15–DR18) и углублением знаний об известных ранее антигенах. Так, например, DR5 разделили на сплиты, включенные

Таблица 5

Распределение антигенов системы HLA в крови здоровых лиц и больных компенсированной и декомпенсированной формами хронического тонзиллита без сопутствующей патологии

Антиген	Сравниваемые группы					
	Больные компенсированной формой хронического тонзиллита (62 чел.)		Больные декомпенсированной формой хронического тонзиллита (85 чел.)		Контрольная группа здоровых лиц (124 чел.)	
	п	%	п	%	п	%
A1	14	22,58	8	14,12	21	16,92
A2	25	40,32*	30	35,29*	27	21,78
A3	8	12,90	9	10,59	25	20,45
A9(23, 24)	7	11,29	7	8,24	22	17,73
A10(25, 26)	8	12,90	9	10,59	23	18,52
A11	11	17,74	15	17,65	18	14,51
A19(29-32)	4	6,45	6	7,06	5	4,05
A28	1	1,61	2	2,35	1	0,81
B5	5	8,06	17	20,00**	19	15,32
B7	12	19,35	13	15,29	30	24,18
B8	4	6,45	5	5,88	12	9,19
B12	22	35,48*	26	30,59*	21	16,92
B13	15	24,19	7	8,24*, **	18	14,51
B14	4	6,45	3	3,53	5	4,05
B15	5	8,06	5	5,88	14	11,29
B16	4	6,45	5	5,88	12	9,19
B17	3	4,84	3	3,53	12	9,19
B18	5	8,06	12	14,12	15	12,09
B21	1	1,61	2	2,35	4	3,24
B27	5	8,06	10	11,76	12	9,19
B35	8	12,90	9	10,59	19	15,32
B40	5	8,06	4	4,71	14	11,29
B53	7	11,29	3	3,53	12	9,19
Cw1	8	12,90	3	3,53	12	9,19
Cw2	11	17,74	7	8,24	19	15,32
Cw4	8	12,90	6	7,06	18	14,51
DR1	15	24,19	21	24,71	35	28,00
DR2	22	35,48	30	35,29	51	40,80
DR3	8	12,90	13	15,29	23	28,52
DR5	35	56,45	37	43,53	75	60,00
DR7	30	48,38*	42	49,41*	31	25,00

Примечание. п — здесь и в других таблицах — количество обследованных лиц. Различия достоверны ($p < 0,05$): * по сравнению с контрольной группой, ** по сравнению с группой больных компенсированной формой хронического тонзиллита.

Таблица 6

Антигены системы HLA в крови здоровых лиц
и больных компенсированной формой хронического тонзиллита

Антиген	Сравниваемые группы				RR	χ^2	p
	Контрольная группа здоровых лиц (124 чел.)		Больные компенсированным хроническим тонзиллитом (62 чел.)				
	n	%	n	%			
A2	27	21.78	25	40.32	2.42	7.03	< 0.05
B12	21	16.92	22	35.48	2.70	8.00	< 0.01
B13	31	25.00	30	48.38	1.88	10.25	< 0.05
DR7	31	25.00	30	48.38	2.81	10.25	< 0.05

в официальную HLA-номенклатуру: DRw11, DRw12. Антиген системы HLA DR6 также оказался сложным, состоящим из двух специфичностей: DRw13 и DR14. Указывается на значительные трудности определения сплитов при наличии в фенотипе человека антигена DR5 системы HLA [9]. Дело в том, что данный антиген перекрестно реагирует как минимум с шестью другими антигенами: DR3, DR4, DR8, DR11, DR12, DR13.

К настоящему времени известны 18 узких специфичностей (1–18) и две широкие – DRw52 и DRw53, включающие в себя открытые ранее узкие специфичности. Предполагается открытие в будущем ряда DR-антигенов, которые, очевидно, относятся к наименее распространенным в популяции.

Успех типирования во многом определялся богатством панели антисывороток, а также долей среди них моноспецифических. Антисыворотки, открывающие такие часто встречающиеся антигены, как DR4, DR6 и DR8, присутствовали в разные периоды работы непостоянно. В этой связи мы не можем судить об их распространенности у лиц контрольной группы и больных хроническим тонзиллитом.

Результаты типирования по системе HLA у больных различными формами хронического тонзиллита и в контрольной группе здоровых лиц отражены в табл. 5.

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что в группе больных компенсированной формой хронического тонзиллита достоверно чаще по сравнению с контрольной группой здоровых лиц встречаются антигены системы HLA A2, B12, B13, DR7. Следовательно, эти антигены системы HLA можно рассматривать в качестве антигенов-провокаторов возникновения данной формы хронического тонзиллита.

Количественные показали связи данных антигенов системы HLA

Таблица 7

Антигены системы HLA в крови здоровых лиц
и больных компенсированной формой хронического тонзиллита
без сопутствующей патологии

Антиген	Сравниваемые группы				RR	χ^2	P
	Контрольная группа здоровых лиц (124 чел.)		Больные декомпенсированной формой хронического тонзиллита (85 чел.)				
п	%	п	%				
A2	27	21.78	30	35.29	2.00	4.66	< 0.05
B12	21	16.92	26	30.59	2.17	5.41	< 0.05
DR7	31	25.00	42	49.141	2.93	13.25	< 0.05

с компенсированной формой хронического тонзиллита представлены в табл. 6. Из данных таблицы следует, что существуют достоверные различия в распределении антигенов у больных компенсированным хроническим тонзиллитом по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Такими антигенами являются A2, B12, DR7 (относительный риск этих антигенов оказался значительным, $RR > 2$). Следовательно, наличие антигенов A2, B12, DR7 у обследуемого следует рассматривать в качестве фактора риска возникновения компенсированной формы хронического тонзиллита с соответствующей степенью риска ($RR = 2.42$; $R = 2.70$; $RR = 2.81$).

Таблица 8

Антигены системы HLA в крови больных компенсированной
и декомпенсированной формами хронического тонзиллита

Антиген	Сравниваемые группы				RR	χ^2	p
	Больные компенсированной формой хронического тонзиллита (65 чел.)		Больные декомпенсированной формой хронического тонзиллита (85 чел.)				
	п	%	п	%			
B5	5	8.06	17	20.00	2.85	4.04	< 0.05
B13	15	24.19	7	8.24	3.55	7.20	< 0.05

Таблица 9

Сочетания антигенов В и DR системы HLA
в крови больных различными формами хронического
тонзиллита без сопутствующей патологии

HLA	%	HLA	%
B5, DR1	55/48	B17, DR3	46/59
B5, DR1	37/46	B18, DR3	9/28
B5, DR1	61/50	B21, DR3	18/26
B12, DR1	52/74	B27, DR3	40/31
B13, DR1	36/62	B35, DR3	35/56
B14, DR1	39/47	B40, DR3	7/26
B15, DR1	20/38	B53, DR3	26/40
B16, DR1	9/18	By, DR3	49/61
B17, DR1	13/24		
B18, DR1	28/20	B5, DR5	74/60
B21, DR1	40/48	B7, DR5	68/62
B27, DR1	32/46	B8, DR5	46/58
B35, DR1	28/54	B12, DR5	38/57
B40, DR1	18/32	B13, DR5	56/40
B53, DR1	14/37	B14, DR5	22/28
By, DR1	62/51	B15, DR5	89/78
		B16, DR5	12/31
B5, DR2	42/53	B17, DR5	28/40
B7, DR2	64/47	B18, DR5	94/86
B8, DR2	38/51	B21, DR5	10/28
B12, DR2	48/71	B27, DR5	8/18
B13, DR2	57/67	B35, DR5	46/58
B14, DR2	18/31	B40, DR5	28/36
B15, DR2	28/21	B53, DR5	20/36
B16, DR2	24/46	By, DR5	44/40
B17, DR2	46/39		
B18, DR2	30/41	B5, DR7	84/92
B21, DR2	17/29	B7, DR7	48/58
B27, DR2	11/21	B8, DR7	53/50
B35, DR2	24/18	B12, DR7	186/164
B40, DR2	18/14	B13, DR7	110/85
B53, DR2	38/44	B14, DR7	8/24
By, DR2	82/72	B16, DR7	24/43
B5, DR3	35/48	B17, DR7	26/36
B7, DR3	44/67	B18/DR7	38/82
B8, DR3	52/47	B21, DR7	12/52
B12, DR3	35/43	B27, DR7	48/64
B13, DR3	70/65	B35, DR7	8/32
B14, DR3	8/28	B40, DR7	36/26
B15, DR3	28/41	B53, DR7	28/21
B16, DR3	28/18	By, DR7	54/43

Примечание. Слева от черты — сочетание HLA у больных компенсированной формой хронического тонзиллита, справа от черты — декомпенсированной формой.

В группе больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита без сопутствующей патологии достоверно повышена частота встречаемости антигенов A2, B12, DR7.

Показатели связи антигенов системы HLA с заболеванием декомпенсированной формой хронического тонзиллита представлены в табл. 7.

Таким образом, при углубленном анализе иммуногенетического профиля больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита установлены достоверные различия по сравнению с контрольной группой здоровых лиц по антигенам A2, B12, DR7 (со степенью риска соответственно $RR = 2.00$, $RR = 2.17$, $RR = 2.93$). Следовательно, данные антигены следует рассматривать как фактор риска развития декомпенсированного хронического тонзиллита.

Нами проведен также сравнительный анализ распределения антигенов системы HLA у больных компенсированной и декомпенсированной формами хронического тонзиллита. Из данных табл. 5 следует, что в группе больных компенсированным хроническим тонзиллитом достоверно повышена частота встречаемости антигена B13 и достоверно понижена – B5 по сравнению с больными декомпенсированной формой.

Сравнение распределения антигенов у больных двумя формами хронического тонзиллита представлено в табл. 8.

Таким образом, антиген B13 можно рассматривать как фактор риска возникновения компенсированной формы хронического тонзиллита со степенью риска $RR = 3.55$, а антиген B5 – декомпенсированной формы ($RR = 2.85$). Это необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики формы хронического тонзиллита.

Отдельные антигены системы HLA, связанные с риском развития того или иного заболевания, в сочетании с определенными антигенами усиливают этот риск, с другими, наоборот, уменьшают, особенно при сочетании антигенов I и II классов. В этой связи представляет интерес исследование сочетаний B и DR (гаплотипов антигенов) в крови больных различными формами хронического тонзиллита, результаты которого представлены в табл. 9.

Из данных таблицы следует, что самыми частыми как для компенсированной формы, так и для декомпенсированной формы хронического тонзиллита были гаплотипы HLA B12, DR7 (18.6 %/16.4 %), B13, DR7 (11.0 %/8.5 %), B18, DR5 (9.4 %/8.6 %), B15, DR5 (8.9 %/7.8 %).

При анализе распространенности гаплотипических сочетаний антигенов локусов B и DR у больных хроническим тонзиллитом следует особенно выделить сочетания антигенов B8 с DR3 и B7 с DR2. Эти гаплотипы характеризуют крайние варианты иммунного ответа [82]. Такие гаплотипы в нашем исследовании встречались в соотношениях: B8, DR3 (5.2 %/4.7 %) и B7, DR2 (6.4 %/4.7 %). У этих больных хронический тонзиллит сочетается с генетически обусловленной „иммунопатией”.

Таким образом, полученные нами данные могут использоваться в клинико-иммунологическом мониторинге и оказываются полезными для дальнейшего исследования в случае появления иммунопатологических состояний и сопутствующей патологии.

Глава 4

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ НЛА У БОЛЬНЫХ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются наиболее частой причиной смерти и инвалидизации населения многих развитых стран. Эта группа заболеваний преобладает среди болезней внутренних органов, являющихся причиной дисквалификации. Важнейшие факторы риска возникновения этих заболеваний – нервно-эмоциональный стресс, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела, гипокинезия, различные хронические очаги инфекции, в том числе и хронический тонзиллит [110, 123]. Поэтому вопросы профилактики, ранней диагностики и лечения заболеваний органов кровообращения для любого практического врача имеют первостепенное значение. В этом плане для оториноларинголога первостепенным является вопрос о том, являются ли изменения в небных миндалинах такими, которые превращают их в очаг инфекции, неблагоприятно влияющий на сердечно-сосудистую систему, и в каких случаях устранение этих изменений возможно консервативными методами, а в каких – хирургическим путем. В связи с этим исследованию НЛА-профиля у больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита с сопутствующими нейроциркуляторной дистонией кардиального типа и инфекционным эндокардитом придается особое значение.

Две эти формы заболевания сердечно-сосудистой системы нами выбраны не случайно. Нейроциркуляторная дистония кардиального типа вследствие значительной распространенности является одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины. Отличительными чертами данной патологии наряду с ее широкой распространенностью среди молодых людей следует считать клинический полиморфизм и трудности диагностики. Под маской нейроциркуляторной дистонии могут скрываться дебюты многих нозологических форм: гипертонической болезни, ревматизма, миокардитов, ишемической болезни сердца, кардиомиопатий.

Инфекционный эндокардит — это тяжелое и часто встречающееся заболевание инфекционной природы, сопровождающееся поражением многих органов и систем, для развития которого, кроме очага инфекции (возбудителя), необходимы повреждения клапанов сердца с изменением эндокарда, а также изменения реактивности всего организма со снижением защитных иммунологических реакций.

4.1. ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА И НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ КАРДИАЛЬНОГО ТИПА

Проведено обследование 149 больных нейроциркуляторной дистонией кардиального типа с сопутствующим хроническим тонзиллитом и без него (из них 83 мужчины и 66 женщин в возрасте от 16 до 39 лет). Распределение больных по возрасту и полу представлено в табл. 10.

Все обследованные находились на лечении в клинике военно-морской и общей терапии, консультировались различными специалистами, в том числе и оториноларингологом. Диагноз нейроциркуляторной дистонии кардиального типа устанавливался на основании жалоб больных (неприятные ощущения в области сердца, иногда постоянные, длительные, монотонные боли в области верхушки сердца без левосторонней иррадиации, на фоне которых у некоторых больных возникали довольно интенсивные ноющие боли, связанные, как правило, с нервным возбуждением; одышка при эмоциональных напряжениях). В противоположность яркости и разнообразию субъективной картины, объективные данные были очень скудными. Никаких признаков сердечной недостаточности при осмотре у больных не было установлено, отмечалась лабильность пульса с тенденцией к тахикардии; у некоторых больных встречалась синусовая аритмия. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости были в пределах нормы у всех обследованных. Тоны сердца ясные, звучные, у некоторых выслушивался систолический шум над верхушкой сердца, который изменялся при перемене положения тела. Артериальное давление

Таблица 10

Распределение больных нейроциркуляторной дистонией кардиального типа с хроническим тонзиллитом и без него по возрасту и полу

Пол	Возраст (годы)			Итого
	10—19	20—29	30—39	
Мужчины	7	31	45	83
Женщины	23	28	15	66
Всего	30	59	60	149

Таблица 11

Распределение антигенов системы HLA в крови здоровых лиц и больных нейроциркуляторной дистонией кардиального типа с сопутствующим хроническим тонзиллитом и без него

Антиген	Больные нейроциркуляторной дистонией кардиального типа (98 чел.)				Контрольная группа здоровых лиц (124 чел.)	
	с хроническим тонзиллитом (51 чел.)		без хронического тонзиллита (47 чел.)			
	п	%	п	%	п	%
A1	10	19.61	7	14.89	21	16.92
A2	24	47.06*, **	12	25.53	27	21.78
A3	8	15.68	12	25.53	25	20.45
A9(23, 24)	6	11.76*, **	15	31.91*	22	17.73
A10(25, 26)	8	15.68	10	21.28	23	18.52
A11	5	9.81	7	14.89	18	14.51
A19(29–32)	2	3.92	2	4.26	5	4.05
A28	1	1.96	1	2.13	1	0.81
B5	7	13.72	8	17.02	19	15.32
B7	10	19.61	14	29.79	30	24.18
B8	4	7.84	5	10.64	12	9.19
B12	16	31.37*, **	9	19.15	21	16.92
B13	8	11.78	5	10.64	18	14.51
B14	2	3.92	4	8.51	5	4.05
B15	6	11.76	2	4.26	14	11.29
B16	4	7.84	4	8.51	12	9.19
B17	5	9.81	2	4.26	12	9.19
B18	6	11.76	9	19.15	15	12.09
B21	1	1.96	—	—	4	3.24
B27	7	13.72	4	8.51	12	9.19
B35	17	33.33*	15	31.91*	19	15.32
B40	5	9.81	2	4.26	14	11.29
B53	6	11.76	4	8.51	12	9.19
Cw1	4	7.84	5	10.64	12	9.19
Cw2	7	13.72	7	14.89	19	15.32
Cw4	8	15.68	8	17.02	23	18.52
Cw6	7	13.72	5	10.64	18	14.51
DR1	16	31.37**	24	51.06*	35	28.00
DR2	17	33.33	15	31.91	51	40.80
DR3	22	43.14*, **	8	17.02	23	18.52
DR5	24	47.06	25	53.18	75	60.00
DR7	8	15.68	14	29.79	31	25.00

Примечание. Различия достоверны ($p < 0.05$): * по сравнению с контрольной группой, ** по сравнению с группой больных без хронического тонзиллита.

Таблица 12

Антигены системы HLA в крови здоровых лиц
и больных нейроциркуляторной дистонией кардиального типа
без хронического тонзиллита

Антиген	Сравниваемые группы				RR	χ^2	P
	Контрольная группа здоровых лиц (124 чел.)		Больные нейроциркуляторной дистонией кардиального типа без хронического тонзиллита (47 чел.)				
	n	%	n	%			
A9	22	17.73	15	31.91	2.15	8.17	< 0.05
B35	19	15.32	15	31.91	2.66	3.99	< 0.05
DR1	35	28.00	24	51.06	2.68	5.60	< 0.05

у всех больных было в пределах нормальных величин, хотя и отмечалась его лабильность у некоторых больных. Данные комплексного электрофизиологического исследования функций миокарда, а также рентгенологического и ультразвукового обследований не имели отклонений от нормы.

Все больные были осмотрены оториноларингологом. Наряду с выявлением жалоб, сбором анамнеза, эндоскопией ЛОР-органов у 98 больных произведено иммуногенетическое исследование крови на антигены HLA-системы.

После осмотра все типированные больные были нами разделены на две подгруппы:

первая – больные нейроциркуляторной дистонией кардиального типа и декомпенсированным хроническим тонзиллитом (жалобы, данные анамнеза, эндоскопические признаки свидетельствовали о компенсированной форме хронического тонзиллита, однако наличие нейроциркуляторной дистонии кардиального типа позволяло ставить диагноз декомпенсированной формы хронического тонзиллита), 51 человек;

вторая – больные нейроциркуляторной дистонией кардиального типа без хронического тонзиллита, 47 человек.

Результаты типирования по системе HLA у больных этих двух подгрупп представлены в табл. 11.

Анализ распределения антигенов системы HLA при нейроциркуляторной дистонии кардиального типа без хронического тонзиллита показал, что существуют достоверные различия по локусам A, B и DR. Достоверно чаще, чем в контрольной группе здоровых лиц, встречаются антигены A9, B35, DR1 (степень риска составила: RR = 2.15, RR = 2.66, RR = 2.68 соответственно). По другим антигенам различий

Таблица 13

Антигены системы HLA в крови здоровых лиц
и больных нейроциркуляторной дистонией кардиального типа
с хроническим тонзиллитом

Антиген	Сравниваемые группы				RR	χ^2	p
	Контрольная группа здоровых лиц (124 чел.)		Больные нейроциркуляторной дистонией кардиального типа с хроническим тонзиллитом (51 чел.)				
	п	%	п	%			
A2	27	21.78	24	47.06	3.15	11.21	<0.05
B12	21	16.92	16	31.37	2.19	4.53	<0.05
B13	19	15.32	17	33.33	2.79	4.37	<0.01
DR7	23	18.52	22	43.14	3.21	11.54	<0.01

в сравниваемых группах не обнаружено. Показатели связи антигенов системы HLA в данной подгруппе больных представлены в табл. 12.

Анализ особенностей распределения HLA у больных другой подгруппы (с сопутствующим хроническим тонзиллитом) также выявил достоверные различия по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Достоверно чаще встречались антигены A12, B12, B35, DR3 (со степенью риска 3.15, 2.19, 2.79, 3.21 соответственно).

Показатели связи антигенов HLA-системы у больных нейроциркуляторной дистонией кардиального типа с сопутствующим хроническим декомпенсированным тонзиллитом представлены в табл. 13.

Анализируя полученные результаты по двум подгруппам (по сравнению с контрольной группой здоровых лиц), можно утверждать, что для обеих подгрупп характерна ассоциация с антигеном HLA-системы B35 (31.91 и 33.33 %). Антигены A2 и B12 характерны для подгруппы больных с декомпенсированным хроническим тонзиллитом, что подтверждает наши данные, полученные при обследовании больных хроническим тонзиллитом без сопутствующей патологии (глава 3).

Надо отметить, что ассоциация HLA B35 с нейроциркуляторной дистонией кардиального типа относится к разряду „слабых”. Вероятный риск развития нейроциркуляторной дистонии при наличии B35 в фенотипе лишь в 2.5 раза выше риска заболевания в популяции. Такое положение вполне закономерно: чем разнообразнее в клинко-патогенетическом отношении заболевание, тем шире его „генетическая база” и тем менее значителен вклад отдельной генетической структуры в формирование патологии. Учитывая важную роль вегетативных дисфункций в генезе нейроциркуляторной дистонии, можно сравнивать иммуногенетическую основу этих двух состояний. По данным М. Ф. Исмаилова с соавт. [89], для больных с вегетативными

Таблица 14

Антигены системы HLA в крови больных нейроциркуляторной дистонией кардиального типа с сопутствующим хроническим тонзиллитом и без него

Антиген	Больные нейроциркуляторной дистонией кардиального типа				RR	χ^2	p
	с хроническим тонзиллитом (51 чел.)		без хронического тонзиллита (47 чел.)				
	n	%	n	%			
A2	24	47.06	12	25.53	1.43	4.84	<0.05
A9	6	11.76	15	31.91	2.07	2.25	<0.01
B12	16	31.37	9	19.15	2.01	1.83	<0.05
DR3	22	43.14	8	17.02	3.67	8.02	<0.05

пароксизмами характерно преобладание HLA B12 (RR = 8.24), B35 (RR = 3.13) и A9 (RR = 2.20). Особенно часто у таких больных отмечена ассоциация B12 и B35 (RR = 11.42).

Таким образом, полученные результаты соответствуют данным других авторов о причастности B35 к дистоническим явлениям. Надо отметить, что, по нашим наблюдениям, при нейроциркуляторной дистонии кардиального типа без хронического тонзиллита по сравнению с контролем (здоровые лица) также имеет место тенденция к повышению содержания A9 (31.91 и 17.73 % соответственно).

В табл. 14 представлены сравнительные результаты типирования HLA в двух подгруппах больных.

При анализе результатов типирования установлено, что у больных нейроциркуляторной дистонией кардиального типа с хроническим тонзиллитом преобладают антигены A2, B12, DR3 по сравнению с больными без хронического тонзиллита, однако относительный риск оказался значительным только для антигенов B12 (RR = 2.01) и DR3 (RR = 3.67). В то же время у больных нейроциркуляторной дистонией без хронического тонзиллита преобладает A9 (RR = 2.07) по сравнению с больными, имеющими хронический тонзиллит.

Таким образом, существуют генетические факторы, обуславливающие заболевание нейроциркуляторной дистонией кардиального типа, в частности антигены A9 и B35, независимо от того, есть ли какие-либо сопутствующие заболевания, способствующие возникновению нейроциркуляторной дистонии, или таковых нет. Отсюда следует, что лечение больных, имеющих в своем фенотипе антигены системы HLA A9 и B35, при сопутствующем хроническом тонзиллите должно строго учитывать эту особенность, а также функциональное состояние самих небных миндалин и степень их декомпенсации.

Таблица 15

Распределение антигенов системы HLA в крови больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом при сопутствующей нейроциркуляторной дистонии кардиального типа после тонзиллэктомии с положительным и отрицательным эффектами

Антиген	Больные декомпенсированным хроническим тонзиллитом и нейроциркуляторной дистонией кардиального типа			
	с положительным эффектом от тонзиллэктомии (27 чел.)		с отрицательным эффектом от тонзиллэктомии (24 чел.)	
	n	%	n	%
A1	6	22.22	4	16.67
A2	8	29.63	16	66.67*
A3	4	14.81	4	16.67
A9	4	14.81	2	8.33
A10	5	18.52	3	12.50
A11	2	7.41	3	12.50
A19	1	3.71	1	4.17
A28	—	—	1	4.17
B5	4	14.81	3	12.50
B7	6	22.22	4	16.67
B8	2	7.41	2	8.33
B12	5	18.52	11	45.83*
B13	3	11.11	3	12.50
B14	1	3.71	1	4.17
B15	4	14.81	2	8.33
B16	2	7.41	2	8.33
B17	3	11.11	2	8.33
B18	3	11.11	3	12.50
B21	—	—	1	4.17
B27	4	14.81	3	12.50
B35	6	22.22	11	45.83*
B40	3	11.11	2	8.33
B53	3	11.11	3	12.50
Cw1	2	7.41	2	8.33
Cw2	4	14.81	3	12.50
Cw4	5	18.52	3	12.50
Cw6	3	11.11	4	16.67
DR1	6	22.22	10	41.67*
DR2	10	37.04	7	29.17
DR3	15	55.56	7	29.17*
DR5	14	51.85	10	41.67
DR7	5	18.52	3	12.50

Примечание. * Различия достоверны ($p < 0.05$) по сравнению с группой больных с положительным эффектом от тонзиллэктомии.

Таблица 18

Распределение антигенов системы HLA в крови здоровых лиц
и больных инфекционным эндокардитом
с хроническим тонзиллитом и без него

Антиген	Больные инфекционным эндокардитом (62 чел.)				Контрольная группа здоровых лиц (486 чел.)	
	с хроническим тонзиллитом (29 чел.)		без хронического тонзиллита (33 чел.)			
	п	%	п	%	п	%
A1	5	17.24	7	21.21	96	19.75
A2	13	44.83	19	57.88	252	51.85
A3	7	24.14	9	27.27	131	26.95
A9	7	24.14	7	21.21	133	27.37
A10	6	20.69	5	15.15	95	19.53
A11	4	13.79	4	12.12	79	16.26
A19	3	10.34	4	12.12	66	13.58
A28	1	3.45	2	6.06	33	6.79
B5	4	13.79	6	18.18	67	13.79
B7	3	10.34*	3	9.09*	112	23.05
B8	3	10.34	4	12.12	73	15.02
B12	10	34.48*, **	9	27.27*	79	16.26
B13	3	10.34	4	12.12	46	9.47
B14	1	3.45	—	—	25	5.14
B15	5	17.24	5	15.15	67	13.79
B16	4	13.79	4	12.12	58	11.93
B17	1	3.45	2	6.06	37	7.61
B18	2	6.90	3	9.09	63	12.96
B21	2	6.90	—	—	28	5.76
B22	3	10.34	4	12.12	88	18.11
B27	3	10.34	3	9.09	54	11.11
B35	14	48.27*	14	42.42*	103	21.19
B40	3	10.34	3	9.09	48	9.88
Cw1	3	10.34	4	12.12	59	12.14
Cw2	2	6.90	2	6.06	40	8.23
Cw3	3	10.34	3	9.09	63	12.96
Cw4	4	13.79	4	12.12	91	18.72
Cw6	1	3.45	1	3.03	22	4.57

Примечание. Различия достоверны ($p < 0.05$): * по сравнению с контрольной группой, ** по сравнению с группой больных без хронического тонзиллита.

и больные госпитализировались с диагнозом „острая пневмония” в терапевтические стационары, где также длительное время обследовались и лечились с применением антибактериальных средств. 14 больных после осмотра отоларингологом и установления диагноза „хронический декомпенсированный тонзиллит” оперировались в оториноларингологическом стационаре с целью санации очагов инфекции.

Таблица 19

Антигены системы HLA в крови здоровых лиц
и больных инфекционным эндокардитом с хроническим тонзиллитом
и без него

Антиген	Контрольная группа здоровых лиц (486 чел.)		Больные инфекционным эндокардитом (62 чел.)				RR	χ^2	p
			с хроническим тонзиллитом (29 чел.)		без хрониче- ского тонзил- лита (33 чел.)				
	п	%	п	%	п	%			
B7	112	23.05	3	10.34	3	9.09	$\frac{0.24}{0.30}$	$\frac{2.55}{3.50}$	< 0.05
B12	79	16.26	10	34.48	9	27.27	$\frac{2.71}{1.93}$	$\frac{6.36}{2.67}$	< 0.05
B35	103	21.19	14	48.27	14	42.42	$\frac{3.47}{2.74}$	$\frac{3.35}{7.99}$	< 0.05

Примечание. Над чертой — показатель у больных с хроническим тонзиллитом, под чертой — без него.

Отсутствие в первые недели, а в ряде наблюдений в первые месяцы заболевания, шумов (или их невыраженность по сравнению с шумами при разрушении структур левых камер сердца), явлений недостаточности кровообращения (в отличие от острого разрушения аортального или митрального клапана, ведущего к быстрой декомпенсации сердечной деятельности) и тромбоэмболических феноменов затрудняло диагностику инфекционного эндокардита. Поэтому правильный диагноз у обследованных был выставлен лишь через 3–4 мес от начала заболевания, после чего они и поступали на лечение в клинику сердечно-сосудистой хирургии, где всем выполнялись эхокардиография в динамике, иммунологическое обследование, типирование крови на антигены HLA-системы, изучалась функция внешнего дыхания, затем больные подвергались либо хирургическому лечению (как правило), либо консервативному.

У всех больных изучалось состояние ЛОР-органов. По результатам исследования этих органов больные были распределены на 2 подгруппы: первая — больные инфекционным эндокардитом с сопутствующим хроническим тонзиллитом, 29 человек (15 человек с признаками декомпенсации хронического тонзиллита, местными и общими, и 14 человек, у которых в анамнезе была двусторонняя тонзиллэктомия), вторая — 33 человека без признаков хронического тонзиллита.

Результаты типирования по системе HLA у больных этих двух подгрупп представлены в табл. 18.

Из данных таблицы следует, что существуют достоверные различия в распределении антигенов системы HLA у больных инфекционным

эндокардитом с хроническим тонзиллитом и без хронического тонзиллита по сравнению с контрольной группой здоровых лиц по локусу В. Достоверно чаще встречаются антигены В12 и В35 в обеих подгруппах и отмечается снижение уровня антигена В7.

Показатели связи антигенов системы HLA у больных с инфекционным эндокардитом при хроническом тонзиллите и без него представлены в табл. 19.

Как следует из полученных данных, степень риска для антигена В35 оказалась значимой для обеих подгрупп и составила 3.47 и 2.74, а для В12 – только в подгруппе больных с сопутствующим хроническим тонзиллитом ($RR = 2.71$). Антиген В7 является, по-видимому, антигеном-протектором возникновения как хронического тонзиллита, так и инфекционного эндокардита.

Таким образом, среди больных инфекционным эндокардитом увеличена доля лиц, являющихся гомозиготными по локусу А. В этой группе имеется тенденция к уменьшению числа В7-позитивных индивидов. Более выраженной является тенденция к увеличению частоты лиц с антигеном В35, а при сопутствующем хроническом тонзиллите и с антигеном В12 по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

Необходимо отметить, что при изучении анамнеза у больных инфекционным эндокардитом нами было выявлено частое сочетание тонзиллэктомии и аппендэктомии. Для более достоверных результатов нами был изучен анамнез у 420 человек, проходивших лечение в клиниках сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Академии с 1979-го по 1994 г.

Было установлено, что у 252 человек (60.0 %) в различные сроки до поступления в клиники Академии была произведена двусторонняя тонзиллэктомия по поводу хронического декомпенсированного тонзиллита, причем у 144 человек (34.29 %) она была выполнена еще до появления клинических признаков заболевания сердечно-сосудистой системы, т. е. по ЛОР-показаниям, а у 186 больных (44.29 %) в различное время была также произведена аппендэктомия. У 128 больных (30.48 %) наблюдалось сочетание тонзиллэктомии с аппендэктомией.

Установлена зависимость частоты тонзиллэктомий и аппендэктомий у этих больных от возраста и пола (рис. 2 и 3). Анализ этих результатов свидетельствует о том, что у женщин отмечается два пика тонзиллэктомий и аппендэктомий, совпадающих по возрасту (в 16–20 и 41–45 лет), а у мужчин эти пики приходятся на возраст в 21–25 и 46–50 лет, т. е. в среднем на 5 лет позже, чем у женщин, причем второго пика тонзиллэктомий у мужчин нет. По нашему мнению, эти пики связаны с изменениями гормонального состояния организма в эти периоды жизни, что отражается на общем иммунологическом статусе, приводя к его дисбалансу. А так как и небные миндалины, и червеобразный отросток слепой кишки являются органами единой лимфоэпителиальной системы, то они и реагируют одинаково на изменения иммунологического баланса. Иными словами, на этих органах отражается дисбаланс общего иммунитета организма [188].

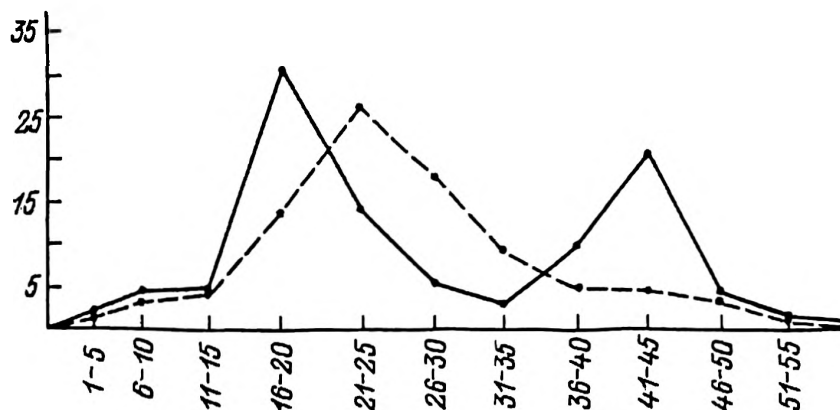


Рис. 2. Зависимость частоты тонзиллэктомии от возраста и пола пациента.

По оси абсцисс — возраст (годы); по оси ординат — количество тонзиллэктомий (%). Сплошная линия — женщины, прерывистая — мужчины.

При обобщении результатов, полученных на больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы, установлены общие закономерности в распределении маркеров генетической предрасположенности к развитию хронического тонзиллита с сопутствующей нейроциркуляторной дистонией кардиального типа и инфекционного эндокардита (причем эти закономерности установлены и при отсутствии патологии небных миндалин, т. е. у больных с патологией сердечно-сосудистой системы без сопутствующего хронического тонзиллита).

Общим антигеном HLA-системы для всех больных является антиген В35, а при наличии у больных хронического тонзиллита еще и антиген В12. Для всех больных характерна тенденция к увеличению частоты встречаемости антигена А2.

Известно, что антиген В35 ассоциирован с нарушениями противомикробной резистентности. У носителей данного антигена отмечается снижение сывороточного уровня β -лизинов, являющихся важным фак-

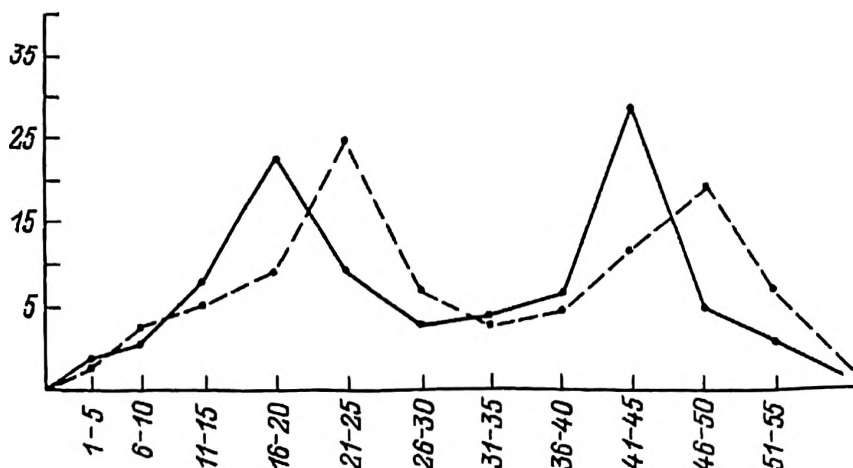


Рис. 3. Зависимость частоты аппендэктомии от возраста и пола пациента.

По оси ординат — количество аппендэктомий (%). Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

тором антистафилококковой резистентности [80]. Антигены HLA-системы A2 и B12 ассоциированы со сниженной активностью противо-стафилококкового иммунитета. Установлены также ассоциации антигена A2 и дефектов клеточного иммунитета, в частности цитотоксичности лимфоцитов против аутологических клеток, инфицированных вирусом гриппа [233].

Структурной основой инициации иммунного ответа является взаимодействие иммуногенного пептида, Т-клеточного рецептора и белка главного комплекса гистосовместимости (антигена HLA). Нарушения регуляции экспрессии α - и β -цепей молекул гистосовместимости выявлены при вирусных инфекциях, гормональных нарушениях, интоксикации [135]. В иммунокомпетентных клетках имеет место тканеспецифическая регуляция молекул гистосовместимости II класса, что может служить причиной нарушений иммунного ответа на антигены различного происхождения. Некоторые антигены II класса системы HLA наследуются в сцеплении с генами, участвующими в патогенезе болезней [135]. Поэтому изучение связей антигенов II класса с различной патологией, на наш взгляд, является перспективным.

Полученные результаты позволяют думать о сочетании генетической детерминированности дефекта иммунной системы с модификацией антигенов гистосовместимости инфекционными агентами, химическими веществами (антибиотиками и т. д.) и иными факторами.

Следовательно, для успешной диагностики и лечения больных хроническим тонзиллитом при сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы необходимо помнить, что существуют группы риска развития изолированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и при сочетании с хроническим тонзиллитом. Риск заболевания как нейроциркуляторной дистонией кардиального типа, так и инфекционным эндокардитом возрастает у этих пациентов при наличии у них антигена B35 системы HLA, а при сопутствующем хроническом тонзиллите еще и B12. Эти же антигены обуславливают и отрицательный результат от проведения тонзиллэктомии с целью устранения неблагоприятного влияния хронического тонзиллита на состояние сердечно-сосудистой системы.

Глава 5

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ HLA У БОЛЬНЫХ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ СУСТАВОВ

Заболевания суставов при хроническом тонзиллите занимают второе место после заболеваний сердечно-сосудистой системы. Поэтому нами изучены две формы патологии суставов, в патогенезе которых хроническому тонзиллиту отводится одно из первых мест, — это ревматоидный полиартрит и псориатический артрит. Связь ревматоидного полиартрита с хроническим тонзиллитом достигает 80 % [79, 133], а при псориатическом артрите в сочетании с хроническим тонзиллитом — до 90 % [13, 170]. Казалось бы, что устранение очага инфекции должно приводить к выздоровлению или улучшению течения заболевания суставов, однако при ревматоидном полиартрите до 40 % выполненных тонзиллэктомий не приносят ожидаемого эффекта, а при псориатическом артрите эта величина достигает 35 % [183].

В данной главе представлены результаты типирования по системе HLA больных с заболеваниями суставов (ревматоидным полиартритом и псориатическим артритом) с сопутствующим хроническим тонзиллитом и без него, а также особенности распределения антигенов HLA-системы по двум контрастным подгруппам: первая — больные с заболеваниями суставов после тонзиллэктомии с положительным эффектом, вторая — с отрицательным результатом.

Антигены системы HLA, как и группа крови, являются постоянными, генетически обусловленными показателями, не зависящими от каких-либо факторов (операций и др.). Поэтому изучение особенностей распределения таких антигенов у больных с данной патологией позволит прогнозировать эффективность тонзиллэктомии еще до оперативного лечения.

5.1. ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА И РЕВМАТОИДНЫМ ПОЛИАРТРИТОМ

Нами проведено типирование по системе HLA 71 больного хроническим декомпенсированным тонзиллитом при сопутствующем ревматоидном полиартрите и 34 больных ревматоидным полиартритом без хронического тонзиллита (всего 105 человек, из них 42 мужчины и 63 женщины в возрасте от 24 до 54 лет).

Все больные находились на обследовании в клинике гематологии Академии. Клинические симптомы ревматоидного полиартрита складывались из таких признаков, как наличие симметричного стойкого артрита мелких суставов кистей и стоп с прогрессирующим течением, утренней скованности, ревматоидных узелков, деструкции хряща и кости на рентгенограммах, признаков анкилоза, наличия ревматоидного фактора в крови, увеличенной СОЭ, гипергаммаглобулинемии.

Результаты типирования больных ревматоидным полиартритом с сопутствующим хроническим тонзиллитом и без него представлены в табл. 20.

Из данных таблицы следует, что у больных ревматоидным полиартритом с хроническим тонзиллитом достоверно чаще встречается антиген B12 и реже – B27 по сравнению с больными ревматоидным полиартритом без хронического тонзиллита и достоверно снижена частота встречаемости антигена B7 по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

Показатели связи антигенов системы HLA с ревматоидным полиартритом при хроническом тонзиллите и без него по сравнению с контрольной группой здоровых лиц представлены в табл. 21.

Показатели связи антигенов системы HLA у больных ревматоидным полиартритом с хроническим тонзиллитом по сравнению с больными без хронического тонзиллита представлены в табл. 22.

Таким образом, при углубленном анализе иммуногенетического исследования установлены достоверные различия как с контрольной группой здоровых лиц для антигена HLA-системы B7, частота встречаемости которого снижена у больных ревматоидным полиартритом с хроническим тонзиллитом, так и с подгруппой больных ревматоидным полиартритом без хронического тонзиллита для антигенов B12 ($RR = 2.55$) и B27 ($RR = 3.33$).

Всем больным ревматоидным полиартритом с хроническим тонзиллитом была произведена двусторонняя тонзиллэктомия в различные сроки после начала заболевания суставов. Через год данная группа обследованных нами была разделена на две подгруппы: первая – больные ревматоидным полиартритом после тонзиллэктомии с положительным эффектом, 45 человек (исчезновение болей в суставах, скованности по утрам, припухлости в области суставов, практически отсутствие каких-либо изменений опорно-двигательного аппарата на рентгенограммах), вторая – больные с отрицательным эффек-

Таблица 20

Распределение антигенов системы HLA в крови здоровых лиц и больных ревматоидным полиартритом с сопутствующим хроническим тонзиллитом и без него

Антиген	Больные ревматоидным полиартритом				Контрольная группа здоровых лиц (486 чел.)	
	с хроническим тонзиллитом (71 чел.)		без хронического тонзиллита (34 чел.)			
	п	%	п	%	п	%
A1	12	16.90	6	17.65	96	19.75
A2	32	45.07	15	44.12	252	51.85
A3	16	22.54	6	17.65	131	26.95
A9	17	23.94	8	23.53	133	27.37
A10	13	18.31	5	14.71	95	19.53
A11	10	14.08	6	17.65	79	16.26
A19	10	14.08	4	11.76	66	13.58
A28	3	4.23	2	5.88	33	6.79
B5	10	14.08	6	17.65	67	13.79
B7	7	9.86*	4	11.76*	112	23.05
B8	10	14.08	5	14.71	73	15.02
B12	18	23.35**	4	11.76	79	16.26
B13	5	7.04	3	8.82	46	9.47
B14	4	5.63	2	5.88	25	5.14
B15	8	11.27	3	8.82	67	13.79
B16	7	9.86	3	8.82	58	11.93
B17	4	5.63	3	8.82	37	7.61
B18	7	9.86	4	11.76	63	12.96
B21	3	4.23	1	2.94	28	5.76
B22	11	15.49	4	11.76	88	18.11
B27	10	14.08**	12	35.29*	54	11.11
B35	20	28.17	9	26.47	103	21.19
B40	6	8.45	3	8.82	48	9.88
Cw1	9	12.68	4	11.76	59	12.14
Cw2	5	7.04	3	8.82	40	8.23
Cw3	7	9.86	4	11.76	63	12.96
Cw4	11	15.49	6	17.65	91	18.72
Cw6	2	2.82	1	2.94	22	4.57

Примечание. Различия достоверны ($p < 0.05$): * по сравнению с контрольной группой, ** по сравнению с группой больных без хронического тонзиллита.

том, 26 человек (без какой-либо динамики в течении заболевания – сохранение болей в суставах, скованности, экссудативных явлений в суставах; на рентгенограммах – изменения те же, что и до операции).

Результаты типирования по системе HLA у этих больных представлены в табл. 23.

Таблица 21

Антигены системы HLA в крови здоровых лиц и больных ревматоидным полиартритом при хроническом тонзиллите и без него

Антиген	Больные ревматоидным полиартритом				Контрольная группа здоровых лиц (486 чел.)		RR	χ^2	p
	с хроническим тонзиллитом (71 чел.)		без хрониче- ского тонзил- лита (34 чел.)						
	n	%	n	%	n	%			
B7	7	9.86	4	11.76	112	23.05	$\frac{0.37}{0.44}$	$\frac{6.43}{2.33}$	< 0.05
B27	10	14.08	12	35.29	54	11.11	$\frac{1.31}{4.37}$	$\frac{0.54}{16.77}$	$\frac{> 0.05}{< 0.05}$

Примечание. Над чертой — показатель у больных с хроническим тонзиллитом, под чертой — без хронического тонзиллита.

Таблица 22

Антигены системы HLA в крови больных ревматоидным полиартритом при хроническом тонзиллите и без него

Антиген	Больные ревматоидным полиартритом				RR	χ^2	p
	с хроническим тонзиллитом (71 чел.)		без хронического тонзиллита (34 чел.)				
	n	%	n	%			
B12	18	25.35	4	11.76	2.55	2.56	< 0.05
B27	10	14.08'	12	35.29	3.33	6.25	< 0.05

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что у больных ревматоидным полиартритом после тонзиллэктомии с отрицательным эффектом достоверно повышена частота встречаемости антигенов B12 и B35 по сравнению с больными, у которых отмечался положительный результат, и с контрольной группой здоровых лиц. Следовательно, данные антигены HLA-системы можно рассматривать в качестве дополнительного показателя неэффективности тонзиллэктомии в предоперационном периоде.

В обеих подгруппах отмечается достоверное снижение частоты встречаемости HLA B7 по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, что позволяет рассматривать данный антиген в качестве антигена-протектора возникновения ревматоидного полиартрита как с сопутствующим хроническим тонзиллитом, так и без него.

Таблица 23

Распределение антигенов системы HLA в крови здоровых лиц и больных ревматоидным полиартритом и хроническим тонзиллитом после тонзиллэктомии с положительным и отрицательным эффектами

Антиген	Больные ревматоидным полиартритом после тонзиллэктомии				Контрольная группа здоровых лиц (486 чел.)	
	с положительным эффектом (45 чел.)		с отрицательным эффектом (26 чел.)			
	п	%	п	%	п	%
A1	8	17.78	4	15.38	96	19.75
A2	20	44.44	12	46.15	252	51.85
A3	10	22.22	6	23.08	131	26.95
A9	11	24.44	6	23.08	133	27.37
A10	8	17.78	5	19.23	95	19.53
A11	6	13.33	4	15.38	79	16.26
A19	6	13.33	4	15.38	66	13.58
A28	2	4.44	1	3.85	33	6.79
B5	6	13.33	4	15.38	67	13.79
B7	4	8.89*	3	11.53*	112	23.05
B8	6	13.33	4	15.38	73	15.02
B12	8	17.78	10	38.46*,**	79	16.26
B13	3	6.67	2	7.69	46	9.47
B14	2	4.44	2	7.69	25	5.14
B15	5	11.11	3	11.53	67	13.79
B16	4	8.89	3	11.53	58	11.93
B17	2	4.44	2	7.69	37	7.61
B18	4	8.89	3	11.53	63	12.96
B21	2	4.44	1	3.85	28	5.76
B22	7	15.56	4	15.38	88	18.11
B27	6	13.33	4	15.38	54	11.11
B35	8	17.78	12	46.15*,**	103	21.19
B40	4	8.89	2	7.69	48	9.88
Cw1	6	13.33	3	11.53	59	12.14
Cw2	3	6.67	2	7.69	40	8.23
Cw3	4	8.89	3	11.53	63	12.96
Cw4	6	13.33	5	19.23	91	18.72
Cw6	1	2.22	1	3.85	22	4.57

Примечание. Различия достоверны ($p < 0.05$): * по сравнению с контрольной группой, ** по сравнению с группой больных с положительным эффектом от тонзиллэктомии.

Показатели связи антигенов системы HLA у больных ревматоидным полиартритом и хроническим тонзиллитом после тонзиллэктомии с положительным и отрицательным результатами представлены в табл. 24.

Таким образом, при углубленном анализе иммуногенетического профиля установлены достоверные различия по сравнению с конт-

Таблица 24

Антигены системы HLA в крови здоровых лиц и больных ревматоидным полиартритом с хроническим тонзиллитом после тонзиллэктомии с положительным и отрицательным эффектами

Антиген	Больные ревматоидным поли- артритом и хроническим тонзилли- том после тонзиллэктомии				Контрольная группа здоровых лиц (486 чел.)		RR	χ^2	p
	с положитель- ным эффектом (45 чел.)		с отрицатель- ным эффектом (26 чел.)						
	п	%	п	%	п	%			
B7	4	8.89	3	11.53	112	23.05	$\frac{0.32}{0.43}$	$\frac{4.82}{1.81}$	< 0.05
B12	8	17.78	10	38.46	79	16.26	$\frac{1.11}{3.22}$	$\frac{0.12}{8.44}$	> 0.05 < 0.05
B35	8	17.78	12	46.15	103	21.19	$\frac{0.81}{3.19}$	$\frac{0.29}{8.79}$	> 0.05 < 0.05

Примечание. Над чертой — больные после тонзиллэктомии с положительным эффектом, под чертой — с отрицательным эффектом.

Таблица 25

Антигены системы HLA в крови больных ревматоидным полиартритом и хроническим тонзиллитом после тонзиллэктомии с положительным и отрицательным эффектами

Антиген	Больные ревматоидным полиартритом и хроническим тонзиллитом после тонзиллэктомии				RR	χ^2	p
	с положительным эффектом (45 чел.)		с отрицательным эффектом (26 чел.)				
	п	%	п	%			
B12	8	17.78	10	38.46	2.89	3.73	< 0.05
B35	8	17.78	12	46.15	3.96	6.57	< 0.05

рольной группой здоровых лиц у больных с отрицательным эффектом после тонзиллэктомии для HLA B12 (RR = 3.22) и HLA B35 (RR = 3.19). Существуют различия в распределении этих же антигенов системы HLA между больными в подгруппах. Показатели связи антигенов с больными этих подгрупп представлены в табл. 25.

Как следует из данных таблицы, для антигенов B12 и B35 относительный риск оказался значим и составил 2.89 и 3.96 соответственно в двух подгруппах больных.

Таким образом, для больных ревматоидным полиартритом после

тонзиллэктомии с положительным эффектом достоверного повышения частоты встречаемости какого-либо антигена системы HLA по сравнению с контрольной группой здоровых лиц не выявлено, отмечается только снижение частоты встречаемости антигена В7. У больных ревматоидным полиартритом после тонзиллэктомии с отрицательным эффектом достоверно чаще встречаются антигены В12 и В35, что необходимо учитывать при определении показаний к тонзиллэктомии.

5.2. ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ТОНЗИЛЛИТОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Проведено иммуногенетическое обследование 74 больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом при сопутствующем псориатическом артрите и 27 больных псориатическим артритом без хронического тонзиллита (всего 101 человек, из них 40 мужчин и 61 женщина в возрасте от 20 до 63 лет). Все больные находились на обследовании и лечении в клинике дерматологии и венерологии Академии.

Диагноз псориатического артрита основывался на наличии характерных кожных изменений в виде мономорфной эпидермальной папулезной сыпи, в основном на разгибательных поверхностях конечностей, туловище, волосистой части головы, асимметрии артрита с характерной локализацией в дистальных межфаланговых суставах, сопровождающегося псориатическим поражением ногтей, распространением опухоли, выходящей за пределы сустава, малиновой окраски кожи над суставом. На рентгенограмме – выраженные деструктивные явления (сужение суставной щели, узурация суставных поверхностей, остеолиз, анкилозирование). Течение похоже на течение ревматоидного полиартрита с обострениями и ремиссиями, но псориатический артрит отличается необычным упорством и торпидностью ко всем лечебным методам, включая и санацию очагов инфекции.

Результаты типирования по системе HLA больных псориатическим артритом с сопутствующим хроническим тонзиллитом и без него по сравнению с контрольной группой здоровых лиц представлены в табл. 26.

Из данных таблицы следует, что у больных псориатическим артритом с хроническим тонзиллитом достоверно повышена частота встречаемости антигенов А1, В13, Сw2 и понижена частота встречаемости антигенов В7, В22, В35 по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, а также чаще встречается антиген В12 и реже – В35 по сравнению с больными псориатическим артритом без хронического тонзиллита.

Показатели связи антигенов системы HLA у больных псориатическим артритом с хроническим тонзиллитом и без него по сравнению с контрольной группой здоровых лиц представлены в табл. 27.

Показатели связи антигенов системы HLA у больных псориатиче-

Таблица 26

Распределение антигенов системы HLA в крови здоровых лиц и больных псориазическим артритом с сопутствующим хроническим тонзиллитом и без него

Антиген	Больные псориазическим артритом				Контрольная группа здоровых лиц (486 чел.)	
	с хроническим тонзиллитом (74 чел.)		без хронического тонзиллита (27 чел.)			
	п	%	п	%	п	%
A1	35	47.29*	12	44.44*	96	19.75
A2	48	64.85	14	51.85	252	51.85
A3	17	24.33	6	22.22	131	26.95
A9	15	20.27	9	33.33	133	27.37
A10	13	17.57	7	25.93	95	19.53
A11	—	—	—	—	79	16.26
A19	—	—	—	—	66	13.58
A28	1	1.35	1	3.70	33	6.79
B5	6	8.11	3	11.11	67	13.79
B7	8	10.81*	3	11.11*	112	23.05
B8	7	9.46	4	14.81	73	15.02
B12	16	21.62**	3	11.11	79	16.26
B13	19	25.68*	7	25.93*	46	9.47
B14	6	8.11	2	7.41	25	5.14
B15	9	12.16	3	11.11	67	13.79
B16	6	8.11	3	11.11	58	11.93
B17	19	25.68*,**	4	14.81*	37	7.61
B18	4	5.41	2	7.41	63	12.96
B21	1	1.35	1	3.70	28	5.76
B22	4	5.41*	3	11.11*	88	18.11
B27	8	10.18	3	11.11	54	11.11
B35	8	10.81*,**	6	22.22	103	21.19
B40	3	4.05	2	7.41	48	9.88
Cw1	7	9.46	2	7.41	59	12.14
Cw2	15	20.27*	4	14.81*	40	8.23
Cw3	2	2.70	2	7.41	63	12.96
Cw4	21	28.36	5	18.52	91	18.72
Cw6	2	2.70	1	3.70	22	4.57

Примечание. Различия достоверны ($p < 0.05$): * по сравнению с контрольной группой, ** по сравнению с группой больных без хронического тонзиллита.

ским артритом при хроническом тонзиллите по сравнению с больными без хронического тонзиллита представлены в табл. 28.

Таким образом, при углубленном анализе иммуногенетического профиля установлены достоверные различия по сравнению с контрольной группой здоровых лиц у больных псориазическим артритом с хроническим тонзиллитом для антигенов A1 (RR = 3.64), B13 (RR = 3.30), B17 (RR = 4.19), Cw2 (RR = 2.83), частота встречаемости которых

Таблица 27

Антигены системы HLA в крови здоровых лиц и больных псориатическим артритом при хроническом тонзиллите и без него

Антиген	Больные псориазическим артритом				Контрольная группа здоровых лиц (486 чел.)		RR	χ^2	p
	с хрониче- ским тонзилли- том (74 чел.)		без хрони- ческого тонзил- лита (27 чел.)						
	п	%	п	%	п	%			
A1	35	47.29	12	44.44	96	19.75	$\frac{3.64}{3.25}$	$\frac{27.15}{9.42}$	< 0.05
B7	8	10.81	3	11.11	112	23.05	$\frac{0.41}{0.42}$	$\frac{5.70}{2.10}$	< 0.05
B13	19	25.68	7	25.93	46	9.47	$\frac{3.30}{3.35}$	$\frac{16.42}{6.09}$	< 0.05
B17	19	25.68	4	14.81	37	7.61	$\frac{4.19}{2.11}$	$\frac{23.24}{1.24}$	< 0.05
B22	4	5.41	3	11.11	88	18.11	$\frac{0.26}{0.56}$	$\frac{7.53}{0.70}$	$\frac{< 0.05}{> 0.05}$
B35	8	10.81	6	22.22	103	21.19	$\frac{0.45}{1.06}$	$\frac{4.35}{0.01}$	$\frac{< 0.05}{> 0.05}$
Cw2	15	20.27	4	14.81	40	8.23	$\frac{2.83}{1.94}$	$\frac{10.49}{0.99}$	$\frac{< 0.05}{> 0.05}$

Примечание. Над чертой — показатель у больных с хроническим тонзиллитом, под чертой — без хронического тонзиллита.

Таблица 28

Антигены системы HLA в крови больных псориатическим артритом с хроническим тонзиллитом и без него

Антиген	Больные псориазическим артритом				RR	χ^2	p
	с хроническим тонзиллитом (74 чел.)		без хронического тонзиллита (27 чел.)				
	n	%	n	%			
B12	16	21.62	3	11.11	2.22	1.44	< 0.05
B35	8	10.81	6	22.22	2.34	2.17	< 0.05

повышена, и для антигенов B7 (RR = 0.41), B22 (RR = 0.26), B35 (RR = 0.45), частота встречаемости которых понижена. Антиген B12 (RR = 2.22) чаще встречается у больных псориатическим артритом с хроническим тонзиллитом по сравнению с больными псориатическим артритом без хронического тонзиллита, и реже встречается антиген B35 (RR = 2.34).

Таблица 29

Распределение антигенов системы HLA в крови здоровых лиц и больных псориазическим артритом с хроническим тонзиллитом после тонзиллэктомии с положительным и отрицательным эффектами

Антиген	Больные псориазическим артритом и хроническим тонзиллитом после тонзиллэктомии				Контрольная группа здоровых лиц (486 чел.)	
	с положительным эффектом (39 чел.)		с отрицательным эффектом (35 чел.)			
	п	%	п	%	п	%
A1	20	51.28*	15	42.86*	96	19.75
A2	27	69.23	21	60.00	252	51.85
A3	9	23.08	8	22.86	131	26.95
A9	7	17.95	8	22.86	133	27.37
A10	7	17.95	6	17.14	95	19.53
A11	—	—	—	—	79	16.26
A19	—	—	—	—	66	13.58
A28	1	2.56	—	—	33	6.79
B4	5	12.82	3	8.57	112	23.05
B5	3	7.69	3	8.57	67	13.79
B7	5	12.82*	3	8.57*	112	23.05
B8	4	10.26	3	8.57	79	15.02
B12	4	10.26*	12	34.28*,**	79	16.26
B13	8	20.51*	11	31.43*	46	9.47
B14	4	10.26	2	5.71	25	5.14
B15	5	12.82	4	11.43	67	13.79
B16	4	10.26	2	5.71	58	11.93
B17	11	28.21	8	22.86	37	7.61
B18	3	7.69	1	2.86	63	12.96
B21	1	2.56	—	—	28	5.76
B22	1	2.56	3	8.57	88	18.11
B27	4	10.26	4	11.43	54	11.11
B35	3	7.69*	5	14.29*,**	103	21.19
B40	2	5.13	1	2.86	48	9.83
Cw1	4	10.26	3	8.57	59	12.14
Cw2	8	20.51*	7	20.00*	40	8.23
Cw3	2	5.13	—	—	63	12.96
Cw4	10	25.64	11	31.43	91	18.72
Cw6	2	5.13	—	—	22	4.57

Примечание. Различия достоверны ($p < 0.05$): * по сравнению с контрольной группой, ** по сравнению с группой больных с положительным эффектом от тонзиллэктомии.

Всем больным псориазическим артритом с хроническим тонзиллитом была выполнена двусторонняя тонзиллэктомия. Через год после операции все обследованные были разделены на две контрастные подгруппы: первая — больные псориазическим артритом после тонзиллэктомии с положительным эффектом, 39 человек (уплощение и поблед-

Таблица 30

Антигены системы HLA в крови здоровых лиц и больных псориатическим артритом с сопутствующим хроническим тонзиллитом после тонзиллэктомии с положительным и отрицательным эффектами

Антиген	Больные псориазическим артритом и хроническим тонзиллитом после тонзиллэктомии				Контрольная группа здоровых лиц (486 чел.)		RR	χ^2	p
	с положитель- ным эффектом (39 чел.)		с отрицатель- ным эффектом (35 чел.)						
	п	%	п	%	п	%			
A1	20	51.28	15	42.86	96	19.75	$\frac{4.28}{3.05}$	$\frac{17.86}{9.06}$	<0.05
B7	5	12.82	3	8.57	112	23.05	$\frac{0.49}{0.31}$	$\frac{2.18}{3.97}$	<0.05
B12	4	10.26	12	34.28	79	16.26	$\frac{0.59}{2.69}$	$\frac{0.97}{7.47}$	$\frac{<0.05}{>0.05}$
B13	8	20.51	11	31.43	46	9.47	$\frac{2.47}{4.38}$	$\frac{4.77}{16.13}$	<0.05
B35	3	7.69	5	14.29	103	21.19	$\frac{0.31}{0.62}$	$\frac{4.08}{0.95}$	$\frac{<0.05}{>0.05}$
Cw2	8	20.51	7	20.00	40	8.23	$\frac{2.87}{2.79}$	$\frac{6.55}{5.49}$	<0.05

Примечание. Над чертой — больные после тонзиллэктомии с положительным эффектом, под чертой — с отрицательным эффектом.

Таблица 31

Антигены системы HLA в крови больных псориатическим артритом с хроническим тонзиллитом после тонзиллэктомии с положительным и отрицательным эффектами

Антиген	Больные псориазическим артритом и хроническим тонзиллитом после тонзиллэктомии				RR	χ^2	p
	с положительным эффeктом (39 чел.)		с отрицательным эффeктом (35 чел.)				
	п	%	п	%			
B12	4	10.26	12	34.28	4.56	6.29	<0.05
B35	3	7.69	5	14.29	2.00	0.83	<0.05

нение псориатических кожных элементов, исчезновение зуда, болей в суставах, уменьшение припухлости над суставами и покраснения), вторая — с отрицательным эффектом от тонзиллэктомии, 35 человек (без какой-либо динамики в течении заболевания, а у 6 человек отмечалось даже обострение).

Результаты иммуногенетического исследования лимфоцитов периферической крови по этим двум подгруппам представлены в табл. 29.

Из данных таблицы следует, что у больных псориатическим артритом после тонзиллэктомии с отрицательным эффектом достоверно чаще встречаются антигены A1, B12, B13, Cw2 системы HLA по сравнению с контрольной группой здоровых лиц и антиген B35 по сравнению с больными, у которых был положительный эффект от тонзиллэктомии. Следовательно, данные антигены можно использовать при проведении дифференциальной диагностики между этими категориями больных.

В обеих подгруппах отмечается достоверное снижение частоты встречаемости HLA B7 по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, что свидетельствует о протективном значении данного антигена у больных псориатическим артритом (как и у больных ревматоидным полиартритом).

Показатели связи антигенов системы HLA у больных псориатическим полиартритом с сопутствующим хроническим тонзиллитом после тонзиллэктомии с положительным и отрицательным эффектами представлены в табл. 30.

Таким образом, при углубленном анализе типирования по системе HLA установлены достоверные различия по сравнению с контрольной группой здоровых лиц у больных с отрицательным эффектом после тонзиллэктомии для антигенов A1 ($RR = 3.05$), B12 ($RR = 2.69$), B13 ($RR = 4.38$) и Cw2 ($RR = 2.87$). Существуют различия в распределении антигенов и между этими двумя подгруппами (табл. 31).

Из данных таблицы следует, что для антигенов системы HLA B12 и B35 относительный риск оказался значимым и составил 4.56 и 2.00 соответственно в этих двух подгруппах обследованных.

Таким образом, полученные нами результаты особенностей распределения антигенов системы HLA совпадают с нашими результатами типирования больных ревматоидным полиартритом и при сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы (гл. 4). Очевидно, отрицательный результат от тонзиллэктомии обусловлен глубокими изменениями в иммунном статусе всего организма, и устранение очага инфекции не оказывает существенного влияния на нормализацию общего иммунного состояния.

Общему иммунному статусу организма при хроническом тонзиллите посвящена следующая глава.

Глава 6

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА ДО И В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТОНЗИЛЛЭКТОМИИ

В данной главе представлены результаты изучения содержания Т- и В-лимфоцитов в крови и функциональной активности этих клеток, а также содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови 22 больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом до и после хирургического лечения — тонзиллэктомии (из них 17 мужчин и 5 женщин в возрасте от 18 до 35 лет). Распределение больных по возрасту и полу приведено в табл. 32.

Все больные данной группы находились на обследовании в клинике оториноларингологии Военно-медицинской академии. Диагноз хронического декомпенсированного тонзиллита верифицирован на основании жалоб больных, анамнеза, эндоскопии ЛОР-органов. Патологии других органов и систем не было выявлено. О декомпенсации хронического тонзиллита говорили частота ангин (более двух раз в год), наличие в анамнезе паратонзиллярных абсцессов (у двух больных), присутствие практически всех местных признаков хронического тонзиллита. После иммунологического обследования всем больным данной группы производилась двусторонняя тонзиллэктомия. Диагноз хронического тонзиллита также подтверждался гистологическим исследованием удаленных небных миндалин.

Контрольную группу составили 30 человек. Это были практически здоровые курсанты 2–3-го курсов Академии в возрасте 22–23 лет, которые не указывали в анамнезе на перенесенные ангины, не имели клинических признаков хронического тонзиллита и патологии внутренних органов. Все они подвергались периодическому обследованию, включающему ежегодный осмотр специалистами (терапевтом, хирургом, отоларингологом, окулистом, невропатологом, дерматовенерологом), флюорографию органов грудной клетки, общеклинические анализы крови, мочи и кала.

В связи с поставленной целью и задачами исследования значитель-

Таблица 32

Распределение больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом по возрасту и полу

Пол	Возраст (годы)			
	10–19	20–29	30–39	Итого
Мужчины	5	10	2	17
Женщины	4	—	1	5
Всего	9	10	3	22

Таблица 33

Количественные показатели иммунного статуса крови контрольной группы здоровых лиц по сравнению с данными литературы

Показатель	Контрольная группа	Данные литературы (по: [223])
Т-лимфоциты:		
%,	55.89 ± 1.68	53.65 ± 1.70
($\cdot 10^9$) кл/л	1.06 ± 0.11	1.05 ± 0.05
Т-хелперы:		
%,	28.94 ± 1.01	30.80 ± 1.11
($\cdot 10^9$) кл/л	0.55 ± 0.06	0.59 ± 0.04
Т-супрессоры:		
%,	25.28 ± 1.11	34.60 ± 2.52
($\cdot 10^9$) кл/л	0.48 ± 0.05	0.72 ± 0.04
Еа-РОК:		
%,	21.11 ± 1.53	23.30 ± 2.14
($\cdot 10^9$) кл/л	0.40 ± 0.07	0.46 ± 0.04
Хелперно-супрессорный коэффициент	1.17 ± 0.05	1.52 ± 0.22
В-лимфоциты:		
%,	29.19 ± 2.42	25.05 ± 1.22
($\cdot 10^9$) кл/л	1.88 ± 0.18	0.53 ± 0.33
М (г/л)	1.17 ± 0.11	1.15 ± 0.06
G (г/л)	7.52 ± 0.39	11.52 ± 0.56
A (г/л)	1.33 ± 0.20	1.98 ± 0.08
РТМЛ с конкавалином А	60.59 ± 1.15	59.11 ± 1.70

ный интерес представляет изучение Т- и В-систем иммунитета у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом.

В начале рассмотрения этого вопроса приводим сравнение показателей иммунного статуса контрольной группы обследованных нами лиц с данными литературы (табл. 33).

Как видно из данных таблицы, полученные нами количественные показатели иммунного статуса практически здоровых лиц фактически не отличаются от данных литературы.

Таблица 34

Количество Т-лимфоцитов в крови здоровых лиц и больных хроническим тонзиллитом до и после оперативного лечения

Показатель	Больные хроническим тонзиллитом			Контрольная группа
	до операции	после операции		
		1 мес	1 год	
T-лимфоциты: (·10 ⁹) кл/л, %	0.984 ± 0.039 48.18 ± 0.71*	0.817 ± 0.174 44.87 ± 1.28*	1.039 ± 0.082 50.33 ± 1.30	1.060 ± 0.112 55.89 ± 1.68*
T-хелперы: (·10 ⁹) кл/л, %	0.499 ± 0.028 22.77 ± 0.38	0.501 ± 0.094 21.89 ± 0.40*	0.518 ± 0.051 27.57 ± 0.73	0.552 ± 0.062 28.94 ± 1.01*
T4/T8	0.99 ± 0.02	1.25 ± 0.08	1.17 ± 0.06	1.17 ± 0.05

Примечание. * Различия достоверны ($p < 0.05$).

Показатели Т-системы иммунитета у больных хроническим тонзиллитом до и после хирургического лечения представлены в табл. 34.

Как видно из данных таблицы, количество Т-лимфоцитов достоверно уменьшается при хроническом декомпенсированном тонзиллите. Этот показатель составил в группе больных декомпенсированным тонзиллитом (до операции) 48.18 ± 0.71 , а в контрольной группе 55.89 ± 1.68 %. Что касается динамики количества Т-лимфоцитов у данных больных после двусторонней тонзиллэктомии, то через месяц после операции этот показатель был равен 44.87 ± 1.28 , а через год 50.33 ± 1.30 %. Таким образом, оперативное лечение хронического тонзиллита приводит сначала к снижению количества Т-лимфоцитов, а затем к плавному повышению их количества, хотя и через год число Т-лимфоцитов не достигает такого в контрольной группе.

Количество Т-хелперов при хроническом декомпенсированном тонзиллите оказалось уменьшенным и составило 22.77 ± 0.38 при норме 28.94 ± 1.01 %. После оперативного лечения происходило постепенное повышение количества Т-хелперов (через месяц после тонзиллэктомии – 21.89 ± 0.40 , через год – 27.57 ± 0.73 %).

Хелперно-супрессорный коэффициент оказался неодинаковым и существенно уменьшенным в группе больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита до операции – 0.99 ± 0.02 (в контрольной группе 1.17 ± 0.05). После оперативного лечения данной группы больных различия в величине хелперно-супрессорного коэффициента оказались недостоверными (через месяц после тонзиллэктомии 1.25 ± 0.08 , через год 1.17 ± 0.06).

Изучение реакции торможения миграции лейкоцитов с антигеном (РТМЛ) у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом

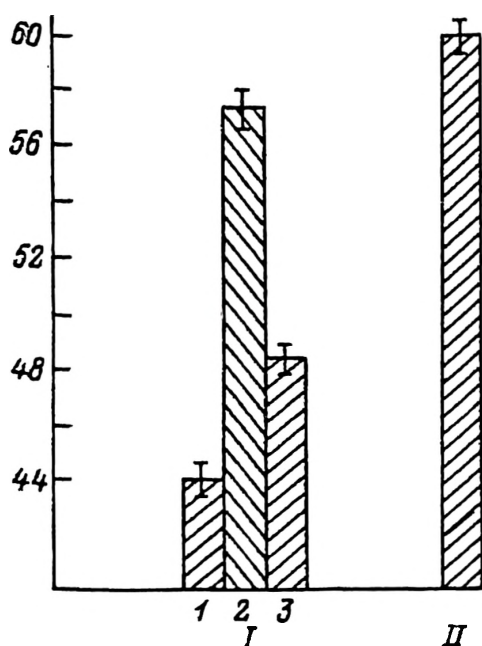


Рис. 4. Уровень РТМЛ в крови здоровых лиц и больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом до и в различные сроки после тонзиллэктомии.

По вертикали — показатель РТМЛ (%). I — больные хроническим декомпенсированным тонзиллитом: 1 — до операции, 2 — через 1 месяц после операции, 3 — через 1 год после тонзиллэктомии. II — контрольная группа.

до и после операции выявило различные отклонения в функционировании Т-системы иммунитета (рис. 4).

На рисунке видно, что при хроническом тонзиллите значение РТМЛ оказалось равным $44.00 \pm 0.09\%$ (до операции), т. е. существенно меньше, чем в контрольной группе ($60.59 \pm 1.15\%$, $p < 0.05$).

В то же время после проведенной тонзиллэктомии у данных больных через месяц и через год этот показатель составил 57.91 ± 2.17 и $48.61 \pm 1.05\%$ соответственно.

Таким образом, оценивая состояние Т-системы иммунитета, можно сказать, что при хроническом декомпенсированном тонзиллите практически все показатели Т-системы существенно снижены. Наблюдение за больными декомпенсированной формой хронического тонзиллита, подвергнутыми хирургическому лечению, показало, что через месяц после тонзиллэктомии снижается количество Т-лимфоцитов, хотя их функциональная активность несколько увеличивается.

В более поздние сроки обследования (через год) уровень Т-клеток также не восстанавливается.

В связи со сказанным особый интерес представляет рассмотрение В-системы иммунитета (гуморального иммунитета). Количественные данные о состоянии В-системы иммунитета у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом до и после оперативного лечения представлены в табл. 35.

Представленные в таблице данные показывают, что у больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита количество В-лимфоцитов существенно снижено. Этот показатель был $16.67 \pm 1.98\%$, в контрольной же группе лиц он достиг $29.19 \pm 2.42\%$ ($p < 0.05$). Что касается динамики количества В-лимфоцитов у больных после операции (двусторонней тонзиллэктомии), то этот показатель составил через месяц 18.20 ± 1.29 , а через год — $19.94 \pm 1.23\%$.

Уровень иммуноглобулина М у больных хроническим тонзиллитом до операции был 1.058 ± 0.097 г/л (в группе здоровых лиц 1.168 ± 0.107). После двусторонней тонзиллэктомии через месяц и затем через год он составил соответственно 1.058 ± 0.104 и 1.013 ± 0.081 г/л.

Таблица 35

Показатели В-иммунитета в крови здоровых лиц и больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом до и после двусторонней тонзиллэктомии

Показатель	Больные хроническим тонзиллитом			Контрольная группа
	до операции	после операции		
		1 мес	1 год	
В-лимфоциты: ($\cdot 10^9$) кл/л, %	0.827 $\pm$ 0.129 16.67 $\pm$ 1.98*	0.950 $\pm$ 0.145 18.20 $\pm$ 1.29*	0.892 $\pm$ 0.118 19.94 $\pm$ 1.23*	1.881 $\pm$ 0.182 29.19 $\pm$ 2.42*
IgM (г/л)	1.058 $\pm$ 0.097	1.058 $\pm$ 0.104	1.013 $\pm$ 0.081	1.168 $\pm$ 0.107
IgG (г/л)	7.005 $\pm$ 0.328	6.334 $\pm$ 0.229	6.810 $\pm$ 0.312	7.516 $\pm$ 0.394
IgA (г/л)	1.951 $\pm$ 0.105*	1.621 $\pm$ 0.023	1.812 $\pm$ 0.051*	1.328 $\pm$ 0.105*

Примечание. * Различия достоверны ($p < 0.05$).

Количество иммуноглобулина G изменялось практически так же, как и IgM. До операции этот показатель равнялся 7.005 ± 0.328 , через месяц после тонзиллэктомии 6.334 ± 0.229 , через год 6.810 ± 0.312 г/л (в контрольной группе 7.516 ± 0.394 г/л).

Изучение количества иммуноглобулина А показало, что у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом этот показатель составил 1.951 ± 0.105 г/л, что превышает количество IgA у здоровых лиц (1.328 ± 0.105 г/л, $p < 0.05$). В послеоперационном периоде количество IgA составило через месяц 1.621 ± 0.023 , через год 1.812 ± 0.051 г/л.

Данные об уровне циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови у этих обследованных лиц представлены на рис. 5.

Как можно видеть, уровень ЦИК в сыворотке крови больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом существенно снижен и составляет $78.83 \pm 2.32\%$ (в контрольной группе $89.14 \pm 1.59\%$, $p < 0.05$). После проведенной тонзиллэктомии этот показатель соста-

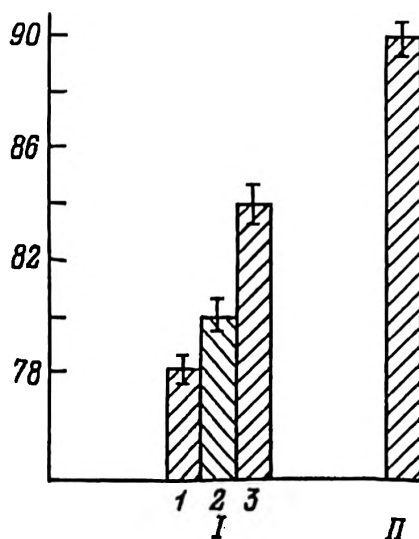


Рис. 5. Уровень ЦИК в сыворотке крови здоровых лиц и больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом до и в различные сроки после тонзиллэктомии.

По вертикали — показатель ЦИК (%). Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.

вил через 1 мес 79.94 ± 2.74 и через год – 84.54 ± 1.80 %, но уровня ЦИК здоровых лиц так и не достиг.

Таким образом, при хроническом декомпенсированном тонзиллите выявлено угнетение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, которое не исчезает и после устранения очага инфекции (двусторонней тонзиллэктомии). Это наталкивает на мысль о вторичности хронического тонзиллита, т. е. вначале происходит снижение количества Т- и В-лимфоцитов и их функциональной активности (по какой-либо причине, изучение которой не входило в задачи исследования), что в свою очередь является предпосылкой возникновения хронического тонзиллита.

В этом плане оказались интересными наблюдения за теми курсантами контрольной группы, которые имели статистически достоверное снижение количества Т- и В-лимфоцитов от полученных нами средних величин. Таких лиц у нас было 6 человек (20 %). Наблюдение за ними в течение трех лет до окончания обучения показало, что данные курсанты в два раза чаще болели острыми респираторно-вирусными инфекциями, находясь по этому поводу на лечении в клинике инфекционных болезней Академии. У одного из них ОРВИ осложнилась острым двусторонним гнойным верхнечелюстным синуситом, по поводу которого он прошел курс лечения в клинике оториноларингологии. У двух курсантов ОРВИ осложнилась катаральной ангиной. В последующем у них ангины повторялись практически ежегодно весной и осенью, что явилось причиной госпитализации в клинику ЛОР и проведения двусторонней тонзиллэктомии. Диагноз хронического тонзиллита подтвердился гистологическим исследованием.

Двое курсантов после перенесенного переохлаждения (купание в холодном водоеме) заболели ангиной (катаральная и флегмонозная формы), однако за медицинской помощью не обращались и лечились самостоятельно. В результате у одного из них через месяц ангина повторилась в более тяжелой форме, а у второго курсанта появились постоянные боли в глотке с периодическими обострениями (ангины были ежегодно, появились боли в сердце). Оба курсанта также были прооперированы в клинике оториноларингологии. Диагноз хронического тонзиллита подтвердился гистологически.

Приводим клинический пример.

Больной В. (история болезни № 13522), 1970 г. рождения, поступил в клинику оториноларингологии Академии 24 сентября 1992 г. по поводу частых ангин (за последние два года ангины отмечались дважды в год). Из анамнеза следует, что до 1990 г. ангинами не болел, однако после купания в холодном водоеме в июле заболел флегмонозной формой ангины. В связи с тем что в это время была подготовка к летней экзаменационной сессии, за медицинской помощью не обращался и лечился самостоятельно (полоскание горла раствором фурацилина и прием жаропонижающих препаратов). Состояние улучшилось, но через месяц, когда он находился в каникулярном отпуске, ангина повторилась в более тяжелой форме (лечился в домашних условиях). Затем ежегодно дважды в 1991 и 1992 гг. отмечались ангины. После осмотра ЛОР-врачом и проведения клинического обследования больному В. был поставлен диагноз хронического тонзил-

Таблица 36

Ассоциация некоторых показателей клеточного и гуморального иммунитета с антигенами системы HLA

Иммунологический показатель	Единица измерения	Антиген (доля фактора, %)
Т-лимфоциты	%	A2 (+18.2),* B12 (+8.4),* B8 (-3.3)
Т-лимфоциты	абс.	A2 (+6.2),* B8 (-5.2)*
Хелперно-супрессорный коэффициент		B13 (+2.8)
РТМЛ	%	B7 (+4.1)
В-лимфоциты	%	A10 (+3.5), B15 (-2.1)
В-лимфоциты	абс.	A11 (+5.5)*
Иммуноглобулины М	г/л	B13 (+4.1)
Иммуноглобулины G	г/л	B12 (3.2)
Иммуноглобулины А	г/л	A10 (+3.8)
ЦИК	%	B17 (-2.7)

Примечание. Абс. — абсолютные единицы; * доля фактора более 5 % (статистически достоверна как для относительных, так и для абсолютных показателей иммунитета).

лита, по поводу которого он поступил в клинику оториноларингологии в плановом порядке для оперативного лечения.

Из специальных методов исследования (иммунологическое исследование крови), проведенных в 1989 г. с целью оценки иммунного статуса, следует, что количество Т-лимфоцитов составило 47 %, количество В-лимфоцитов — 12 %, соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров — 1.01, РТМЛ с конкавалином А — 39 %, содержание IgM — 0.8, IgG — 8.1, IgA — 1.25 г/л, ЦИК — 11 (практически все показатели ниже средних нормальных величин).

25 сентября 1992 г. произведена двусторонняя тонзиллэктомия. Послеоперативное течение благоприятное. В удовлетворительном состоянии на 5-е сутки после операции больной был выписан из клиники. Гистологическое исследование подтвердило диагноз хронического тонзиллита.

Таким образом, у четырех человек (66.7 %) из шести на фоне снижения количества Т- и В-лимфоцитов и нарушения режима повседневной деятельности возникло острое воспаление небных миндалин, перешедшее затем в хроническую форму, что послужило причиной проведения двусторонней тонзиллэктомии.

Среди остальных 24 человек контрольной группы, у которых содержание Т- и В-лимфоцитов и их функциональная активность были в пределах статистически нормальных величин, только у двоих курсантов (8.3 %) была катаральная форма ангины, по поводу которой они оба находились на стационарном лечении. В последующем ангина у них больше не повторилась.

Таким образом, по нашему мнению, не хронический тонзиллит приводит к снижению содержания в крови Т- и В-лимфоцитов, а наоборот, снижение или угнетение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета приводит к возникновению хронического тонзиллита. Это свидетельствует о том, что хронический тонзиллит отражает иммунодефицитное состояние организма.

Практически все фазы иммунного ответа находятся под генетическим контролем. В ряде работ показано, что многие факторы иммунитета имеют достоверные ассоциации с отдельными антигенами системы HLA [4, 23]. Распространено мнение о большей значимости ассоциаций HLA с клеточными факторами иммунитета по сравнению с гуморальными [64].

Нами изучена корреляционная связь иммунологических показателей 22 больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом с антигенами HLA-системы.

Ассоциации этих показателей с антигенами представлены в табл. 36.

Из данных таблицы следует, что количество Т-лимфоцитов ассоциирует с антигенами HLA-системы A2 (+18.2 для относительного количества и +6.2 для абсолютного количества), с B12 (+8.4 для относительного количества) и диссоциирует с антигеном B8 (−5.2 для абсолютного количества), а абсолютное количество В-лимфоцитов ассоциирует с антигеном A11 (+5.5). Для других показателей иммунитета ассоциации выявлены слабые, статистически менее значимые.

Таким образом, анализ ассоциаций широкого спектра иммунологических показателей с антигенами системы HLA у больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита показал, что такие связи существуют. Следовательно, можно утверждать, что имеется определенная группа лиц, у которых наследственно обусловленная предрасположенность к снижению клеточного и гуморального звеньев иммунитета приводит к низкому иммунному ответу на воздействие любого неблагоприятного фактора.

Каковы же пути реализации иммунодефицита организма в миндалинах и каковы местные изменения в них при этом? Этим вопросам посвящена следующая глава.

Глава 7

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕБНЫХ МИНДАЛИН У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

В данной главе представлена оценка иммунологической активности небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита с применением преднизолоновой пробы, а также морфометрия структурных компонентов удаленных тонзилл у больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом. Для этого нами обследовано 66 больных хроническим тонзиллитом, из них мужчин 51 человек (77.3 %), женщин 15 человек (22.7 %) в возрасте от 18 до 32 лет. Такая выборка больных произведена с целью исключения влияния возрастных изменений структуры небных миндалин на функциональную активность и морфометрические данные.

Среди обследованных больных 20 человек имели компенсированную форму хронического тонзиллита, 46 человек – декомпенсированную форму, из них у 18 человек декомпенсация проявлялась в виде рецидивирующих ангин (это часть больных, обследованных иммунологически, результаты приведены в предыдущей главе), а у 28 человек декомпенсация проявлялась в виде заболевания сердца – нейроциркуляторной дистонии кардиального типа. Больные наблюдались в течение года после двусторонней тонзиллэктомии, в результате чего они были еще разделены на две подгруппы – лица с положительным результатом от операции, 15 человек, и лица с отрицательным эффектом, 13 человек. Контрольную группу составили 24 человека – практически здоровые мужчины в возрасте 22–23 лет, обследованные по общепринятой методике, а также иммунологически и иммуногенетически.

Результаты преднизолоновой пробы у лиц контрольной группы представлены в табл. 37.

Как видно из данных таблицы, исходное количество клеток лимфоидного ряда в содержимом крипты составило 22.10 ± 2.18 (в одном большом квадрате камеры Горяева), а после приема преднизолона – 38.10 ± 2.94 . Среднее увеличение миграции лимфоцитов в просвет крипты составило 187.00 ± 6.24 % ($p < 0.05$).

Таблица 37

Количество клеток лимфоидного ряда в содержимом крипты небной миндалины до и после преднизолоновой пробы у лиц контрольной группы

Номер	Исходное количество клеток лимфоидного ряда	Количество клеток лимфоидного ряда после приема преднизолона	Увеличение количества клеток (%)
1	18	40	222
2	30	62	207
3	21	36	171
4	14	20	143
5	18	24	133
6	24	28	117
7	16	20	125
8	18	29	161
9	23	48	209
10	19	54	284
11	23	40	174
12	31	35	113
13	28	30	107
14	41	24	59
15	18	30	167
16	26	34	131
17	13	46	354
18	21	49	233
19	18	55	305
20	19	41	216
21	23	49	213
22	34	28	82
23	15	53	353
24	19	38	200
$\bar{X}$	22.1	38.1	187

Примечание. Здесь и в табл. 38–40, 42–44 $\bar{X}$ – средняя величина.

Результаты преднизолоновой пробы у больных компенсированной формой хронического тозиллита представлены в табл. 38.

Как следует из данных таблицы, исходное количество лимфоцитов в содержимом крипты составило 73.00 ± 4.18 , после приема преднизолона – 206.90 ± 10.31 . Среднее увеличение миграции лимфоцитов в просвет крипты составило $304.00 \pm 8.07\%$ ($p < 0.01$).

Результаты преднизолоновой пробы у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом без сопутствующей патологии представлены в табл. 39.

Как можно видеть, исходное количество лимфоцитов в содержимом крипты составило 5.60 ± 1.01 (в одном большом квадрате камеры Горяева), а после приема преднизолона – 6.50 ± 1.35 . Среднее увеличение миграции лимфоцитов в просвет крипты было $117.00 \pm 5.18\%$

Таблица 38

Количество клеток лимфоидного ряда в содержимом крипты небной миндалины до и после преднизолоновой пробы у больных компенсированной формой хронического тонзиллита

Номер	Исходное количество клеток лимфоидного ряда	Количество клеток лимфоидного ряда после приема преднизолона	Увеличение количества клеток (%)
1	40	125	312
2	84	204	243
3	67	245	365
4	101	208	206
5	80	340	425
6	94	193	205
7	35	150	428
8	48	126	263
9	77	192	249
10	68	215	316
11	91	301	331
12	110	287	261
13	158	348	220
14	95	251	264
15	38	154	405
16	56	174	311
17	63	218	346
18	28	110	393
19	41	148	361
20	86	150	174
X	73.0	206.9	304

($p > 0.05$). Нами не учитывались результаты на трех обследованных, у которых в исходном анализе клетки лимфоидного ряда отсутствовали.

Данные оценки иммунологической активности небных миндалин у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом и сопутствующей нейроциркуляторной дистонией кардиального типа с применением преднизолоновой пробы представлены в табл. 40.

В данную группу вошли лица, имеющие в исходном содержимом крипты количество лимфоцитов в пределах нормальных величин. У этих лиц диагноз декомпенсированной формы хронического тонзиллита определялся в основном сопутствующей патологией — нейроциркуляторной дистонией кардиального типа, хотя в анамнезе указания на частые ангины отсутствовали, а эндоскопические признаки хронического тонзиллита были весьма условны. Всем больным была сделана двусторонняя тонзиллэктомия. Послеоперационное наблюдение за ними в течение года позволило выделить две подгруппы: первая — лица с положительным эффектом от тонзиллэктомии (исчезновение или уменьшение болей в области сердца, улучшение общего состояния)

Таблица 39

Количество клеток лимфоидного ряда в содержимом крипты небной миндалины до и после преднизолоновой пробы у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом без сопутствующей патологии

Номер	Исходное количество клеток лимфоидного ряда	Количество клеток лимфоидного ряда после приема преднизолона	Увеличение количества клеток (%)
1	8	9	111
2	2	1	50
3	2	2	100
4	7	6	86
5		4	
6	7	8	115
7	3	3	100
8		1	
9	4	8	200
10	12	28	233
11	7	10	143
12	2	4	200
13	1	2	200
14		5	
15	6	4	67
16	7	7	100
17	7	2	28
18	9	4	33
$\bar{X}$	5.6	6.5	117

и вторая — лица с отрицательным результатом от тонзиллэктомии, поэтому в таблице результаты преднизолоновой пробы приведены сразу по двум подгруппам.

Как следует из таблицы, исходное количество клеток лимфоидного ряда в первой подгруппе обследованных составило 14.00 ± 1.97 , а после приема преднизолона — 46.10 ± 3.04 . Среднее увеличение миграции лимфоцитов в просвет крипты по первой подгруппе составило $329.00 \pm 10.40\%$ ($p < 0.05$). По второй подгруппе исходное количество лимфоцитов в содержимом крипты — 18.80 ± 2.13 , после приема преднизолона — 100.00 ± 8.75 . Среднее увеличение миграции лимфоцитов по второй подгруппе составило $532.00 \pm 18.90\%$ ($p < 0.01$).

Результаты средних значений преднизолоновой пробы у больных различными формами хронического тонзиллита представлены в табл. 41.

Таким образом, из полученных нами данных следует, что наименьшее исходное количество клеток лимфоидного ряда у больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита без сопутствующей патологии, а наибольшее — у больных компенсированной формой. Исходное количество лимфоцитов в содержимом крипт примерно

Таблица 40

Количество клеток лимфоидного ряда в содержимом крипты небной миндалины до и после преднизолоновой пробы у больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита и сопутствующей нейроциркуляторной дистонией кардиального типа

Номер	Исходное количество клеток лимфоидного ряда	Количество клеток лимфоидного ряда после приема преднизолонa	Увеличение количества клеток (%)
1	9/16	28/54	311/342
2	8/19	12/114	150/600
3	8/22	29/84	362/382
4	17/18	42/93	247/517
5	9/18	31/126	344/1145
6	13/22	29/168	223/764
7	12/24	28/132	233/550
8	7/15	25/31	357/207
9	11/18	30/145	273/806
10	10/17	58/106	580/624
11	20/10	83/51	415/510
12	18/20	45/68	250/340
13	15/25	64/128	427/512
14	22/—	57/—	259/—
15	25/—	130/—	520/—
$\bar{X}$	14.0/18.8	46.1/100.0	329/532

Примечание. Здесь и в табл. 41 слева от черты — количество лимфоцитов у больного с положительным эффектом тонзиллэктомии, справа от черты — с отрицательным эффектом.

одинаково в контрольной группе и у больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита с сопутствующей нейроциркуляторной дистонией кардиального типа после тонзиллэктомии с отрицательным эффектом (22.10 ± 2.18 и 18.80 ± 2.13 соответственно).

После приема преднизолонa минимальный процент роста миграции лимфоцитов также в группе больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита без сопутствующей патологии, максимальный — у больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом и сопутствующей нейроциркуляторной дистонией кардиального типа после тонзиллэктомии с отрицательным эффектом.

Процент роста миграции лимфоцитов у больных компенсированной формой хронического тонзиллита и у больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом и сопутствующей нейроциркуляторной дистонией кардиального типа после тонзиллэктомии с положительным эффектом примерно одинаков — 304.00 ± 8.08 и 329.00 ± 10.40 %. Рост миграции лимфоцитов в контрольной группе составил $187.00 \pm$

Таблица 41

Среднее количество клеток лимфоидного ряда в содержимом крипты небной миндалины до и после преднизолоновой пробы у больных различными формами хронического тонзиллита

Форма хронического тонзиллита	Исходное количество клеток лимфоидного ряда	Количество клеток лимфоидного ряда после приема преднизолона	Увеличение количества клеток (%)
Компенсированная	73.0	206.9	304
Декомпенсированная без сопутствующей патологии	5.6	6.5	117
Декомпенсированная с сопутствующей нейроциркуляторной дистонией кардиального типа	14.0/18.8	46.1/100.0	329/532
Контрольная группа	22.1	38.1	187

$\pm 6.24\%$. По всей видимости, небольшой прирост миграции лимфоцитов в контрольной группе обусловлен их нормальной функциональной способностью в условиях нормального иммунного статуса всего организма. Увеличение миграции лимфоцитов из ткани миндалины в просветы лакун и крипт более чем в 3 раза у больных компенсированной формой и декомпенсированной формой с сопутствующей нейроциркуляторной дистонией кардиального типа свидетельствует о хорошем функциональном резерве небных миндалин в условиях иммунодефицита всего организма. Малое исходное количество лимфоцитов в содержимом крипты и низкий процент роста их миграции после преднизолоновой пробы у больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита без сопутствующей патологии свидетельствует о декомпенсации функций миндалин и отсутствии какого-либо резерва в них.

Таким образом, состояние иммунологической активности лимфоидной ткани миндалин не всегда совпадает с устанавливаемым по клиническим признакам диагнозом компенсированной или декомпенсированной формы хронического тонзиллита. Это объясняется тем, что используемые при клинической диагностике хронического тонзиллита критерии (размер, наличие спаек, рубцов, сопутствующих заболеваний и др.) не связаны с иммунологической функцией миндалин и не могут свидетельствовать о компенсации или декомпенсации этой функции. Учитывая отсутствие такой связи, надо полагать, что данные о состоянии иммунологической функции миндалин могут быть необходимым дополнением к комплексу клинического обследования больного при решении вопроса о показаниях к хирургическому удалению органов, обладающих иммунологической компетенцией.

Интересными в этом плане оказались данные гистологического исследования удаленных небных миндалин у больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита, в частности морфометрии структурных компонентов тонзилл.

Результаты морфометрии одной миндалины записываются так, как это показано в табл. 42.

После первого подсчета количества совпадений точек сетки случайного шага со структурными компонентами миндалины сетку на покровном стекле произвольно смещают так, чтобы вновь гистологический препарат оказался полностью заключенным под сетку.

После сдвига сетки просчитывают точки, приходящиеся на соответствующие структуры. Для получения информативных результатов подсчитывают около 1000 точек на 3–5 серийных срезах небных миндалин. Поскольку точечный метод измерения соотношения структурных компонентов относится к косвенным, то для информативности полученные результаты морфометрии выражают в процентах, для чего вся площадь среза небных миндалин принимается за 100 %.

В нашем примере площадь соответствует 1165 точкам, отсюда не составляет труда выразить в процентах соотношение учтенных структурных компонентов.

Результаты измерения площади структурных компонентов небной миндалины у больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита без сопутствующей патологии представлены в табл. 43.

Из данных таблицы следует, что максимальную площадь в миндалине занимает межфолликулярная ткань – в среднем 38.00 ± 2.94 %, а минимальную площадь – просветы лакун и крипт (6.90 ± 1.94 %). Фолликулы занимают 28.10 ± 4.02 , трабекулы 10.30 ± 1.91 , а эпителиальная ткань 16.70 ± 1.81 %.

Результаты измерения площади структурных компонентов небной миндалины у лиц с декомпенсированной формой хронического тонзиллита и сопутствующей нейроциркуляторной дистонией кардиального типа представлены в табл. 44

Как можно видеть, существует разница в площади структурных компонентов миндалины в двух контрастных подгруппах (с положительным и отрицательным эффектами от тонзиллэктомии): площадь фолликулов составляет 28.80 ± 4.28 и 23.70 ± 3.90 % соответственно ($p < 0.05$), площадь просветов лакун и крипт – 6.10 ± 2.33 и 12.60 ± 4.51 % ($p < 0.01$), площадь эпителиальной ткани – 19.10 ± 5.38 и 25.40 ± 4.43 % ($p < 0.05$).

Средние величины площади структурных компонентов небной миндалины у больных хроническим тонзиллитом с различной формой декомпенсации представлены в табл. 45.

Таким образом, больные хроническим тонзиллитом, у которых декомпенсация проявляется в виде рецидивирующих ангин, и больные хроническим тонзиллитом, у которых имеется сопутствующая нейроциркуляторная дистония кардиального типа, после тонзиллэктомии с положительным эффектом имеют одинаковую площадь струк-

Таблица 42

Результаты измерения площади структурных компонентов небной миндалины (пример)

Показатель	Площадь структурных компонентов (число измерений, n)										$\bar{X}$	$\bar{X} (\%)$
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Структурные компоненты:												
трабекулы	8	11	7	8	8	10	15	17	7	9	10.0	8.6
фолликулы	29	32	28	34	30	25	32	22	30	26	28.8	24.7
просветы крипт и лакун	10	12	16	6	7	14	6	11	9	10	10.1	8.6
эпителиальная ткань	22	26	26	29	21	17	19	26	25	21	22.8	19.5
межфолликулярная лимфоидная ткань	48	38	54	39	47	48	40	44	46	43	44.8	38.6
Количество точек на площади среза небной миндалины	118	119	127	116	113	114	112	120	117	107	116.5	100.0

Таблица 43

Площадь структурных компонентов небной миндалины
у больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита
без сопутствующей патологии

Номер	Площадь структурных компонентов (%)				
	Трабекулы	Фолликулы	Просветы лакун и крипт	Эпителиаль- ная ткань	Межфоллику- лярная ткань
1	2	3	4	5	6
1	8.6	24.7	8.6	19.5	38.6
2	10.4	26.1	7.0	17.4	39.1
3	9.7	28.8	6.4	18.1	37.0
4	11.8	27.1	6.8	17.0	37.3
5	12.0	25.1	7.1	15.1	40.7
6	9.6	29.4	6.4	16.1	38.5
7	10.8	28.4	6.6	17.0	37.2
8	11.0	25.6	8.1	14.9	40.4
9	11.1	28.4	7.8	15.1	37.6
10	9.4	30.2	6.1	16.0	38.3
11	9.9	29.8	6.5	16.2	37.6
12	10.1	29.8	6.4	17.5	36.2
13	8.4	31.6	6.5	16.4	37.1
14	9.8	30.0	7.0	17.0	36.2
15	11.5	24.9	8.2	16.2	39.2
16	10.8	26.9	6.8	16.8	38.7
17	10.9	27.8	6.4	19.1	35.8
18	9.7	30.4	6.1	15.9	37.9
$\bar{X}$	10.3	28.1	6.9	16.7	38.0

турных компонентов удаленных миндалин (различия статистически недостоверны). Это свидетельствует об однородности морфологических изменений, происходящих в миндалинах у данных больных. У больных с отрицательным эффектом от тонзиллэктомии площадь просветов лакун и крипт в два раза больше, чем у больных с положительным эффектом от тонзиллэктомии и больных с хроническим тонзиллитом, декомпенсация которого проявляется в виде частых ангин (отмечаются также увеличение площади эпителиальной ткани и снижение площади фолликулов).

Из анализа полученных результатов в комплексе (жалобы, анамнез, данные эндоскопии, результаты исследования содержимого крипт, данные преднизолоновой пробы и морфометрии структурных компонентов небных миндалин) вытекает следующее. У больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита без сопутствующей патологии (диагноз верифицирован на основании частых ангин – более 2 раз в год, эндоскопических данных – гиперемия передних небных дужек, спайки небных дужек с миндалинами, казеозные пробки в лакунах, увеличение углочелюстных лимфоузлов) количество лимфоцитов в содержимом крипт меньше 12; после преднизолоно-

Таблица 44

Площадь структурных компонентов небной миндалины у лиц с декомпенсированной формой хронического тонзиллита и сопутствующей нейроциркуляторной дистонией кардиального типа

Номер	Площадь структурных компонентов (%)				
	Травбекулы	Фолликулы	Просветы лакун и крипт	Эпителиальная ткань	Межфолликулярная ткань
1	8.5/9.4	24.1/24.4	4.7/8.6	17.4/28.6	45.3/29.0
2	9.4/8.7	28.1/24.8	5.6/9.4	16.9/24.1	40.0/33.0
3	7.3/10.1	30.5/23.1	3.9/8.1	18.0/21.0	39.3/37.3
4	10.5/9.8	17.4/24.5	8.4/12.5	19.1/24.1	34.6/29.1
5	12.4/9.4	28.7/25.1	6.2/14.1	17.8/22.0	35.0/29.4
6	7.0/9.1	29.0/24.8	5.9/10.1	21.4/21.0	36.0/35.0
7	11.0/10.5	31.5/20.0	7.1/16.4	20.1/26.4	30.3/26.7
8	9.5/11.8	27.4/26.0	7.4/14.2	14.8/18.9	40.9/29.1
9	8.6/10.7	29.6/22.4	6.0/13.8	15.4/21.8	40.4/31.3
10	8.6/12.4	32.4/24.5	7.2/11.8	17.3/24.6	34.5/26.7
11	10.1/12.8	29.7/23.8	6.2/14.5	19.8/28.1	34.2/20.8
12	8.6/10.4	32.8/25.4	5.8/17.1	16.4/21.8	36.4/25.3
13	11.5/9.4	24.5/21.4	5.4/14.0	21.8/28.4	36.8/26.8
14	7.4/—	30.1/—	7.2/—	15.1/—	40.2/—
15	9.9/—	25.8/—	4.3/—	24.5/—	35.5/—
$\bar{X}$	9.3/10.4	28.8/23.7	6.1/12.6	19.1/25.4	36.7/29.2

Примечание. Слева от черты — среднее число точек структурного компонента миндалины у больного в группе лиц с положительным эффектом от тонзиллэктомии, справа от черты — с отрицательным эффектом.

вой пробы рост их миграции практически отсутствует (в среднем составляет 117 %); при морфометрии структурных компонентов у этих больных отмечается уменьшение площади просветов лакун и крипт и увеличение площади фолликулов (по сравнению с подгруппой больных нейроциркуляторной дистонией кардиального типа после тонзиллэктомии с отрицательным эффектом).

Приводим клинический пример.

Больной М. (история болезни № 7536), 1970 г. рождения, поступил в клинику оториноларингологии Академии 2 апреля 1992 г. с жалобами на постоянные боли в глотке, частые ангины (2–3 раза в год). При эндоскопии полости глотки определяются гиперемия передних небных дужек, спайки дужек с миндалинами, казеозные пробки в лакунах, увеличение углочелюстных лимфоузлов. Остальные ЛОР-органы без патологии.

При исследовании содержимого крипт обнаружены лимфоциты в количестве около 10 в поле зрения, а также микроорганизмы, образующие микроколонии по месту нахождения эпителиальных клеток (рис. 6).

После проведения преднизолоновой пробы изменений в содержимом крипт миндалины не выявлено.

3.04.92 больному была произведена операция — двусторонняя тонзиллэктомия. Послеоперационное течение протекало благоприятно, и на 7-е сутки больной был выписан из клиники.

Таблица 45

Средние величины площади структурных компонентов небной миндалины у больных хроническим тонзиллитом с различной формой декомпенсации

Форма декомпенсации хронического тонзиллита	Площадь структурных компонентов (%)				
	Трабекулы	Фолликулы	Просветы лакун и крипт	Эпителиальная ткань	Межфолликулярная ткань
Декомпенсированный хронический тонзиллит без сопутствующей патологии (частые ангины)	10.3	28.1	6.9	16.7	38.0
Декомпенсированный хронический тонзиллит с нейроциркуляторной дистонией кардиального типа (после тонзиллэктомии с положительным эффектом)	9.3	28.8	6.1	19.1	36.7
Декомпенсированный хронический тонзиллит с нейроциркуляторной дистонией кардиального типа (после тонзиллэктомии с отрицательным эффектом)	10.4	23.7	12.6	25.4	29.2

При проведении морфометрии структурных компонентов удаленной миндалины у данного больного оказалось, что площадь фолликулов составляла 28,8 %, просветов лакун и крипт 6,4, эпителиальной ткани 18,1, трабекул 9,7, межфолликулярной ткани 37,0 % (рис. 7).

У больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита с сопутствующей нейроциркуляторной дистонией кардиального типа после тонзиллэктомии с отрицательным эффектом (диагноз декомпенсированной формы устанавливали только по наличию нейроциркуляторной дистонии кардиального типа, сведений об ангинах в анамнезе не было, эндоскопические данные об изменениях небной миндалины условны) количество лимфоцитов в содержимом крипт находилось в пределах нормы и составляло 18,8 (в контрольной группе 22,1). В то же время после преднизолонового теста миграция лимфоцитов увеличивалась в 5 раз (в контрольной группе в 2 раза), а при морфометрии структурных компонентов отмечалось увеличение площади просветов лакун и крипт, а также эпителиальной ткани и снижение площади фолликулов (по сравнению с другими группами больных).

Приводим клинический пример.

Больной Г. (история болезни № 54721), 1967 г. рождения, поступил в клинику оториноларингологии Академии из терапевтического стационара, где находился по поводу нейроциркуляторной дистонии кардиального типа с 15.02 по 6.03.1989 г. При поступлении жалоб на боли в глотке не предъявлял, ангины практически



Рис. 6. Содержимое кривты небной миндалины больного хроническим тонзиллитом с выраженной декомпенсацией иммунологической функции миндалины (окраска азур-эозином, $\times 280$).

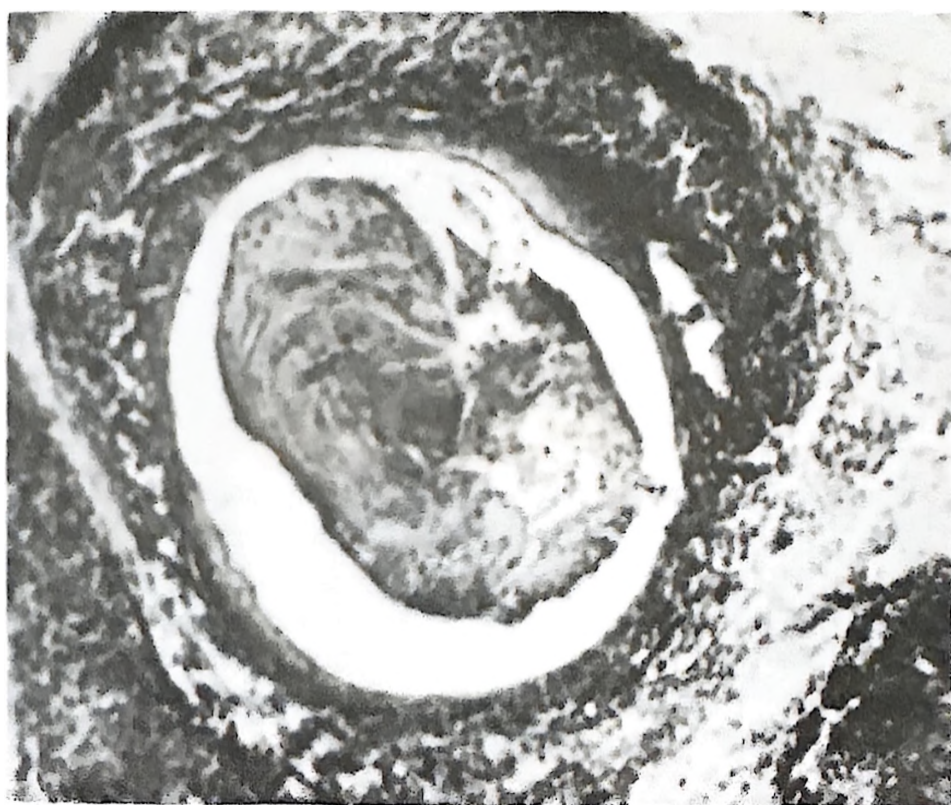


Рис. 7. Гистологическая картина при морфометрии небной миндалины больного декомпенсированным хроническим тонзиллитом без сопутствующей патологии (окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$).

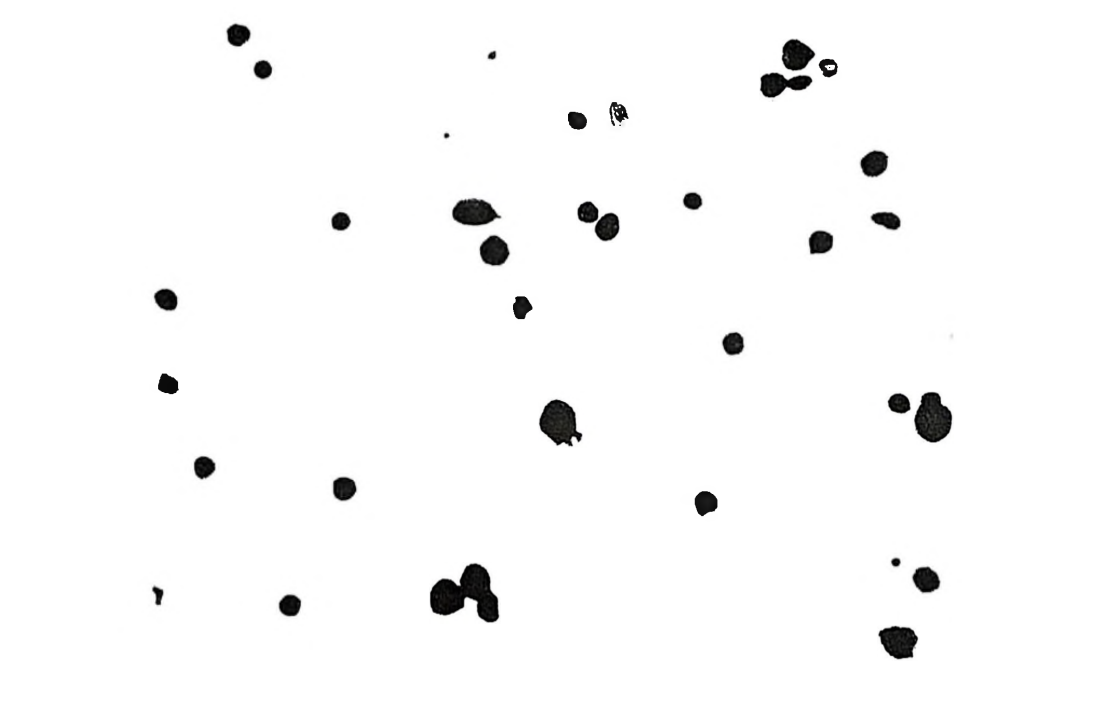


Рис. 8. Содержимое крипты небной миндалины больного при ее активном функционировании (окраска азур-эозином, $\times 280$).

не болел, однако наличие болей в сердце заставляло произвести санацию очагов инфекции. Эндоскопические признаки хронического тонзиллита были весьма условны.

Из анамнеза также следовало, что больной часто болел простудными заболеваниями, а в 1987 г. перенес острую правостороннюю очаговую пневмонию.

При исследовании содержимого крипт определялось небольшое количество клеток лимфоидного ряда в разных стадиях бластной трансформации — темные клетки (светлые клетки — эритроциты). Поле было относительно свободно от продуктов распада биологического материала (рис. 8).

После проведения преднизолоновой пробы имелось большое количество клеток лимфоидного ряда в разной стадии бластной трансформации; микроорганизмы не видны (рис. 9).

На третьи сутки после поступления больному выполнена двусторонняя тонзиллэктомия. Послеоперационный период протекал благоприятно, и на 10-е сутки больной был выписан.

При проведении морфометрии структурных компонентов удаленных миндалин определялось следующее: площадь фолликулов составляла 25.1 %, просветов лакун и крипт 14.1, эпителиальной ткани 22.0, трабекул 9.4, межфолликулярной ткани 29.4 % (рис. 10).

Через полгода, 9.11.89 г., при УЗИ сердца, проведенном в клинике кардиологии Академии, был установлен диагноз первичного пролапса митрального клапана, пролабирование передней створки без функциональных нарушений.

Таким образом, у практически здоровых лиц (контрольная группа) на фоне отсутствия клинических признаков изменений небных миндалин и нормального иммунологического статуса всего организма в миндалинах создается незначительный резерв лимфоцитов, который выявляется при помощи нагрузочной преднизолоновой пробы.

У больных компенсированной формой хронического тонзиллита происходит своеобразное накопление лимфоцитов в фолликулах миндалин, что приводит к их гипертрофии и повышенной миграции лим-

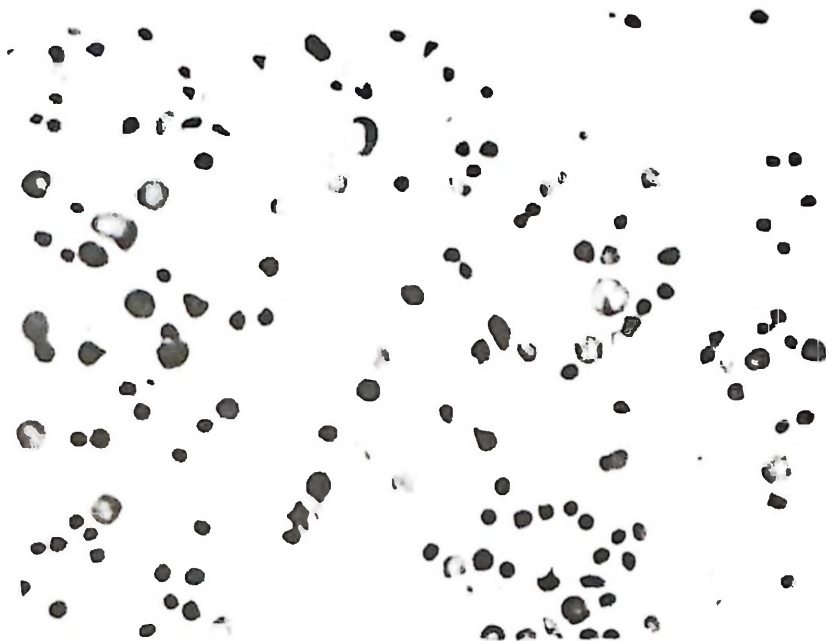


Рис. 9. Содержимое крипты небной миндалины с повышенной лимфопролидирующей активностью лимфоидной ткани после преднизолоновой пробы (окраска азур-эозином, $\times 280$).

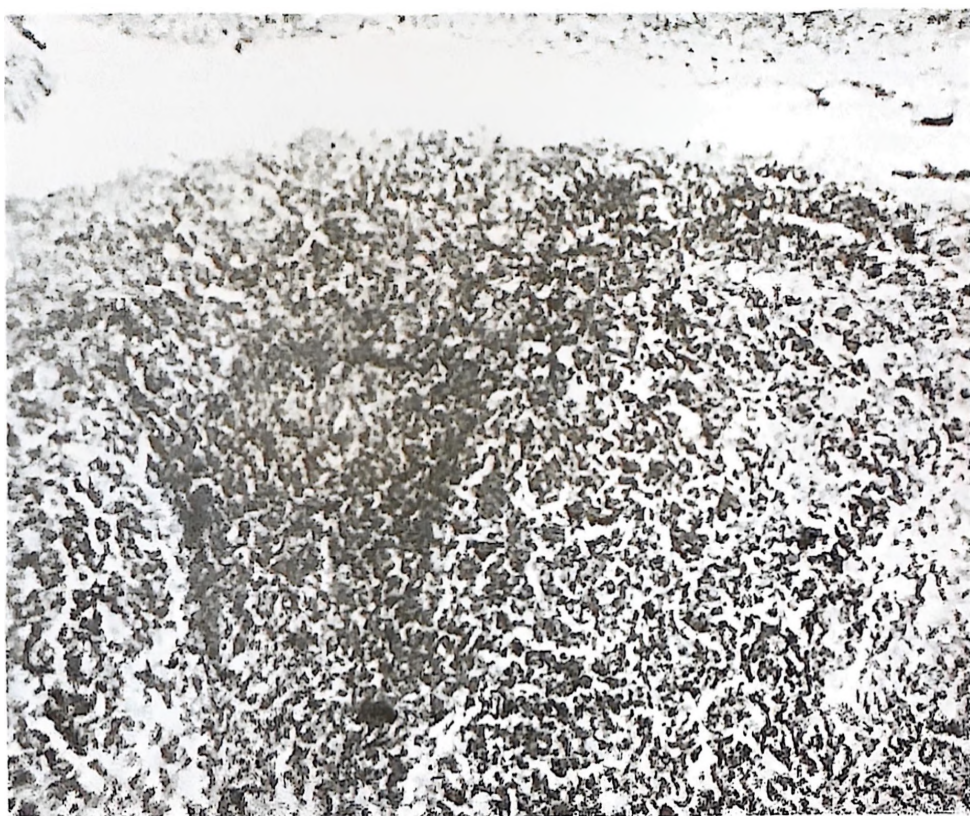


Рис. 10. Гистологическая картина небной миндалины больного хроническим декомпенсированным тонзиллитом и нейроциркуляторной дистонией кардиального типа после тонзиллэктомии с отрицательным эффектом (окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$).

фоцитов в просветы лакун и крипт после преднизолоновой пробы. У больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита на фоне общего иммунодефицита организма также происходит гипертрофия фолликул небных миндалин. У данной категории больных это ведет к уменьшению просветов лакун и крипт, что в свою очередь ухудшает их дренажную функцию. В результате воспалительный процесс в миндалинах протекает практически постоянно с периодическими обострениями, которые приводят к „истощению” миндалин и уменьшению миграции лимфоцитов в просвет крипт или отсутствию таковой.

У больных нейроциркуляторной дистонией кардиального типа с положительным эффектом от тонзиллэктомии отмечается уменьшение площади просветов лакун и крипт на фоне увеличения миграции лимфоцитов по сравнению с контрольной группой или снижения миграции по сравнению с другой подгруппой с отрицательным эффектом от тонзиллэктомии. Происходит также нарушение дренажной функции, что приводит к всасыванию продуктов распада микроорганизмов, лейкоцитов и т. д. и поддержанию отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему. Следовательно, оперативное лечение у данных больных будет эффективным.

Таким образом, проведенные исследования по изысканию способов определения функционального состояния небных миндалин при хроническом тонзиллите свидетельствуют о возможности определения их функционального резерва с помощью преднизолоновой пробы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный в монографии материал позволяет сделать ряд обобщений, касающихся актуальных сторон учения о системе HLA. В настоящее время выделяют два вида связи HLA и заболеваний: генетическая детерминированность и генетическая ассоциация. О генетической детерминированности можно говорить в случае, когда „патологический ген” имеет истинное сцепление с HLA-комплексом. При этом всякий раз, когда передаются антигены системы HLA, происходит передача „патологического гена”. Но чаще всего связь HLA и заболеваний проявляется в форме ассоциаций. Гены HLA, ассоциированные с заболеваниями, можно рассматривать как гены восприимчивости к заболеваниям либо как маркеры локусов, сцепленных с истинными генами, определяющими предрасположенность к заболеваниям. Необходимо подчеркнуть, что сильные и даже умеренно выраженные ассоциации „антиген-заболевание” выявляются достаточно редко. Вместе с тем слабые ассоциативные связи различных тканевых антигенов с заболеваниями обнаружены при большой части патологических процессов, которые подвергались исследованию. Это означает, что если отчетливые и умеренно выраженные ассоциации приемлемы для использования в прогнозе лишь небольшого числа заболеваний, то слабые ассоциативные связи пригодны для установления степени риска возникновения всех возможных заболеваний у каждого индивида.

Направление „HLA и болезни” исключительно благоприятно отражалось на совершенствовании концепции факторов риска и на учении о мультифакторных заболеваниях в целом. Это произошло в первую очередь благодаря трем основным факторам и представлениям.

1. Антигены системы HLA можно рассматривать как блок высокоспецифических маркеров наследственно обусловленной предрасположенности или резистентности к заболеваниям. Эти маркеры, определяемые по унифицированной и очень точной методике, неизменны на протяжении всей жизни человека, тесно взаимосвязаны и взаимно усиливают или ослабляют эффект каждого.

2. Разработан и совершенствуется уникальный математический аппарат, позволяющий не только определять достоверность вероятного риска „заболевания” при наличии определенного маркера HLA, но и вычислить у каждого индивида „этиологическую фракцию”,

оценивающую непосредственное влияние ассоциации на популяцию. В перспективе вполне вероятно, что, зная фенотип по HLA любого индивида, с высокой достоверностью можно будет вычислять вероятный риск развития у него практически каждого мультифакторного заболевания [127].

3. Намечается тенденция перехода от изучения ассоциаций „HLA-болезни” как чисто математической характеристики к глубинным связям, существующим, в частности, между отдельными HLA и иммунологическими показателями [288].

До широкого использования генетических, в частности HLA, маркеров концепция факторов риска была уязвима для критики, так как в значительной мере была не реализуема на практике, в конкретных мероприятиях медицинской службы. Например, используя традиционные факторы риска ишемической болезни сердца (курение, гиподинамия, стрессорные ситуации, избыточная масса тела и др.), в группу риска по данному заболеванию следовало бы отнести 70–85 % мужчин в возрасте 50–59 лет. По самым скромным расчетам это в 6–7 раз превышает истинное число угрожаемых по ишемической болезни сердца мужчин в указанном возрастном интервале. Аналогичным образом, если хронический тонзиллит является фактором риска возникновения различных заболеваний, то в группу риска следовало бы отнести всех лиц, имеющих хронический тонзиллит. Однако на практике это число больных находится в пределах 10–30 %.

Учитывая сложившиеся реалии, дорогостоящие профилактические мероприятия можно осуществлять только у лиц ограниченной группы риска, отобранной по высокоспецифическим маркерам на основании статистического анализа.

Все вышесказанное относится и к такому мультифакторному заболеванию, как хронический тонзиллит. По нашему мнению, изучение состояния HLA-системы при хроническом тонзиллите позволяет связать индивидуальные генетические особенности человека с характером иммунного ответа и клиническим полиморфизмом данного заболевания. Кроме того, исследование системы HLA даст возможность ответить на многие вопросы, касающиеся патогенеза хронического тонзиллита, диагностики, лечения и профилактики. Работы в этом направлении помогут также подойти к решению таких насущных вопросов в деятельности любого практического врача, как почему у одних лиц после перенесенной ангины сразу развиваются осложнения со стороны других органов и систем, а у других нет, почему у одних больных хроническим тонзиллитом консервативное лечение оказывается эффективным, а другим необходимо применять хирургические методы, почему одним больным произведенная тонзиллэктомия приносит положительный результат в динамике сопутствующего заболевания, а другим нет?

Перейдем непосредственно к оценке результатов работы, которая была выполнена нами для решения проблемы иммунологии хронического тонзиллита. Всего было обследовано 1050 человек. Все они

прошли комплексное клиническое и иммуногенетическое обследование. Из них 486 человек – здоровые лица, 62 – больные компенсированной формой хронического тонзиллита и 361 – больные декомпенсированной формой, среди которых 85 человек – больные декомпенсированным хроническим тонзиллитом без сопутствующей патологии и 276 человек – больные хроническим декомпенсированным тонзиллитом при наличии патологии сердечно-сосудистой системы и суставов, а также 80 человек с заболеванием сердечно-сосудистой системы и 61 человек с заболеванием суставов без хронического тонзиллита.

Все обследованные были разделены на 5 групп: 1 – больные компенсированным хроническим тонзиллитом, 2 – больные декомпенсированным хроническим тонзиллитом без сопутствующей патологии, 3 – больные декомпенсированной формой хронического тонзиллита и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (нейроциркуляторная дистония кардиального типа и инфекционный эндокардит), 4 – больные декомпенсированным хроническим тонзиллитом и сопутствующими заболеваниями суставов (ревматоидный полиартрит и псориатический артрит), 5 – контрольная группа (здоровые лица и больные с патологией сердечно-сосудистой системы и суставов без хронического тонзиллита).

У всех обследованных проводилось иммуногенетическое исследование лимфоцитов периферической крови для определения антигенов системы HLA по локусам A, B, C, а у 369 человек еще и по локусу DR (это у всех больных 1-й и 2-й групп, у 98 больных 3-й группы и у 124 лиц контрольной группы).

При типировании по системе HLA у больных как компенсированной формой хронического тонзиллита, так и декомпенсированной формой без сопутствующей патологии достоверно чаще по сравнению с контрольной группой здоровых лиц встречались антигены A2, B12, DR7 системы HLA (относительный риск составил соответственно 2.42, 2.70, 2.81 для компенсированной формы и 2.00, 2.17, 2.93 для декомпенсированной формы при статистически значимом RR больше 2). При проведении сравнительного анализа HLA между двумя формами хронического тонзиллита выявлено, что антиген B13 чаще встречается у больных компенсированной формой ($RR = 3.55$), а B5 – у больных декомпенсированной формой ($RR = 2.85$).

Таким образом, наличие общих для обеих форм хронического тонзиллита антигенов системы HLA свидетельствует об общих закономерностях развития заболеваний. Нарушения, происходящие в небных миндалинах при различных формах хронического тонзиллита, носят однотипный характер, причем эти формы могут переходить одна в другую при определенных условиях. В то же время между этими формами хронического тонзиллита существуют и свои патогенетические различия, отражающие разнородность этих форм. Так, наличие антигена B13 у больных компенсированной формой хронического тонзиллита уменьшает риск перехода этой формы в декомпенсированную более чем в 3 раза, а антиген B5, наоборот, увеличивает этот риск

почти в 2.5 раза. Это необходимо учитывать при дифференциальной диагностике формы хронического тонзиллита, лечении и профилактике.

Отдельные антигены системы HLA, связанные с риском развития того или иного заболевания, в сочетании с определенными антигенами усиливают этот риск, с другими, наоборот, уменьшают, особенно при сочетании антигенов HLA I и II классов.

Гаплотипы (наиболее частые сочетания отдельных антигенов) представляют собой сочетание аллелей близлежащих локусов, дающих такое сочетание антигенов, которое включено в иммунный ответ. Любое изменение, поломка в гаплотипе приводят к снижению резистентности и вводят организм в рамки естественного отбора. Благодаря этому феномену человечество и существует до сих пор, так как в гаплотипах закрепляются наиболее „сильные” антигены, что формирует устойчивость к воздействию различных как эндо-, так и экзофакторов, и „слабые” антигены, которые включают индивид в процесс естественного отбора.

В этой связи нами изучены сочетания HLA B и DR у больных различными формами хронического тонзиллита, в результате чего установлено, что самым частым как для компенсированной, так и для декомпенсированной форм хронического тонзиллита был гаплотип B12, DR7 (18.6 %/16.4 %).

Таким образом, можно предполагать, что обнаружение гаплотипа HLA B12, DR7 будет свидетельствовать об иммуннопатологическом, генетически обусловленном состоянии организма. В этом плане особый интерес представляют данные, полученные нами на больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом и сопутствующей патологией.

При типировании по системе HLA у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом и сопутствующей нейроциркуляторной дистонией кардиального типа установлены достоверные различия как с контрольной группой здоровых лиц, так и с группой больных нейроциркуляторной дистонией кардиального типа без хронического тонзиллита. Так, в первом случае эти различия состояли в особенностях распределения антигенов A2, B12, B35, DR3 системы HLA (степень риска составила 3.13, 2.19, 2.79, 3.21 соответственно), которые встречались достоверно чаще, во втором случае – антигенов B12, DR3 ($RR = 2.01$, $RR = 3.67$), наблюдавшихся чаще, и антигена A9 ($RR = 2.07$), встречавшегося реже.

Анализ распределения антигенов системы HLA у больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом и нейроциркуляторной дистонией кардиального типа после тонзиллэктомии с положительными и отрицательными эффектами показал, что существуют достоверные различия между этими двумя контрастными подгруппами больных. Достоверно чаще в группе с отрицательным результатом от тонзиллэктомии встречались антигены A2, B12, B35, DR1 (относительный риск составил 4.75, 3.71, 2.88, 2.56 соответственно) и достоверно реже – DR3 ($RR = 3.04$).

Таким образом, наличие этих антигенов следует рассматривать как фактор риска отрицательного результата от тонзиллэктомии у больных хроническим тонзиллитом при сопутствующей нейроциркуляторной дистонии кардиального типа. У таких больных лечение хронического тонзиллита необходимо начинать с консервативных методов, а двустороннюю тонзиллэктомию проводить только при ЛОР-показаниях к удалению небных миндалин.

Необходимо отметить, что у больных нейроциркуляторной дистонией кардиального типа с отрицательным эффектом от тонзиллэктомии достоверно чаще встречаются те же антигены системы HLA, что и у больных хроническим тонзиллитом без сопутствующей патологии (A12, B12). По всей видимости, присутствие этих антигенов свидетельствует об иммунном дефекте, существующем в организме, независимо от местных признаков хронического тонзиллита. Поэтому проведенная тонзиллэктомия для устранения очага инфекции и не имела положительного результата.

При типировании по системе HLA больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом и инфекционным эндокардитом также установлены достоверные различия как по сравнению с контрольной группой здоровых лиц по антигенам B12 и B35 (относительный риск составил 2.71 и 3.47), частота встречаемости которых повышена, и B7, частота встречаемости которого понижена, так и с подгруппой больных инфекционным эндокардитом без хронического тонзиллита по антигену B12.

Таким образом, среди больных инфекционным эндокардитом увеличена доля лиц, являющихся гомозиготными по локусу A. В этой группе имеется тенденция к уменьшению числа B7-позитивных индивидов. Более выраженной является тенденция к увеличению частоты встречаемости лиц с антигеном B35, а при сопутствующем хроническом тонзиллите и с антигеном B12 по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

Подводя итоги анализа особенностей распределения антигенов системы HLA у больных как нейроциркуляторной дистонией кардиального типа (без хронического тонзиллита), так и инфекционным эндокардитом, необходимо отметить тот факт, что общим для них является повышение частоты встречаемости B35, а при сопутствующем хроническом тонзиллите и B12. Следовательно, можно предположить, что в организме существует генетически обусловленная предрасположенность к заболеваниям как хроническим тонзиллитом, так и нейроциркуляторной дистонией кардиального типа и инфекционным эндокардитом. Развитие той или иной формы хронического тонзиллита и патологии сердечно-сосудистой системы зависит от сочетания как генетических, так и внешних факторов. Известно, что антиген системы HLA B35 ассоциирован с нарушениями противомикробной резистентности. У носителей данного антигена отмечается снижение уровня сывороточных β -лизинов, являющихся важным фактором антистафилококковой резистентности [80]. Антигены A2 и B12 ассоциированы

со сниженной активностью противостафилококкового иммунитета. Антиген А2 ассоциирован также с дефектом клеточного иммунитета, в частности с цитотоксичностью лимфоцитов против аутологичных клеток, инфицированных вирусом гриппа [233].

Полученные результаты позволяют предположить сочетание генетической детерминированности дефекта иммунной системы с модификацией антигенов гистосовместимости инфекционными агентами, химическими веществами и иными факторами. В результате этого местные проявления как хронического тонзиллита, так и патологии сердечно-сосудистой системы являются изолированными, не связанными между собой, и приписывание небным миндалинам вредоносного влияния на сердце при отсутствии патологии со стороны миндалин, на наш взгляд, является ошибочным.

Подтверждением наших выводов являются результаты анализа анамнеза 420 больных инфекционным эндокардитом, проходивших обследование в клиниках сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Академии за последние 15 лет. Было установлено, что у 114 человек (34.29 %) еще до появления первых клинических признаков заболевания сердечно-сосудистой системы была произведена двусторонняя тонзиллэктомия (по ЛОР-показаниям), тем не менее инфекционный эндокардит в силу различных причин у этих больных развивался. Всего же из 420 больных тонзиллэктомия была выполнена у 252 человек (60.0 %), у 186 человек в различное время также была произведена аппендэктомия, причем в 30.48 % случаев (128 больных) наблюдалось сочетание тонзиллэктомии и аппендэктомии.

При изучении зависимости частоты тонзиллэктомии и аппендэктомии у данных больных от возраста и пола установлено, что максимальное количество тонзиллэктомий и аппендэктомий приходится у женщин на 16–20 и 41–45 лет, а у мужчин на 21–25 и 46–50 лет, т. е. в среднем на 5 лет позже, чем у женщин. По-видимому, это связано с теми изменениями гормонального состояния организма, которые происходят в эти периоды жизни (половое созревание и старение), что отражается на общем иммунологическом статусе, приводя к его дисбалансу. Так как небные миндалины и аппендикс являются органами единой лимфоэпителиальной системы, то воспалительный процесс в них отражает единый патологический процесс в двух в анатомическом смысле сходных лимфатических органах при изменении иммунологического баланса. Таким образом, можно утверждать, что тонзиллэктомия в анамнезе является маркером иммунодефицитного состояния организма.

При типировании по системе HLA больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом и ревматоидным полиартритом после тонзиллэктомии с отрицательным эффектом установлены достоверные различия по сравнению с больными, у которых отмечался положительный результат, и с контрольной группой здоровых лиц. Достоверно чаще встречались антигены В12 и В35 ($RR = 2.89/3.22$, $RR = 3.96/3.19$). В обеих группах отмечалось снижение частоты встречае-

мости антигена В7, что совпадает с данными типирования больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом и патологией сердечно-сосудистой системы. Это еще раз подтверждает существование общих механизмов развития таких форм заболевания. Антиген В7 можно рассматривать в качестве антигена-протектора возникновения как инфекционного эндокардита, так и ревматоидного полиартрита в сочетании с хроническим тонзиллитом.

Иммуногенетическое обследование больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом и псориатическим артритом после тонзиллэктомии с отрицательным и положительным результатами показало, что у больных псориатическим артритом после тонзиллэктомии с отрицательным эффектом достоверно чаще встречались антигены А1, В12, В13, Сw2 по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ($RR = 3.05$, $RR = 2.69$, $RR = 4.38$, $RR = 2.87$ соответственно) и В35 по сравнению с больными, имевшими положительный эффект от тонзиллэктомии ($RR = 2.00$). В обеих подгруппах также отмечалось достоверное снижение частоты встречаемости антигена В7 по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Эти данные совпадают с нашими результатами типирования больных ревматоидным полиартритом и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, полученные нами результаты иммуногенетического обследования больных хроническим тонзиллитом как без сопутствующей патологии, так и при наличии ее, дополняют конкретным содержанием гипотезу об общем иммунологическом статусе организма. При генетически обусловленных глубоких изменениях в иммунологическом статусе организма устранение очага инфекции не оказывает существенного влияния на его нормализацию, а тонзиллэктомия по терапевтическим показаниям, по нашему мнению, приводит к срыву иммунологического гомеостаза организма с формированием аутоагрессивного процесса, который и становится ведущим в последующем развитии заболевания.

Нами изучен общий иммунологический статус организма у 22 больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита без сопутствующей патологии до, через месяц и год после тонзиллэктомии.

Установлено, что количество Т-лимфоцитов достоверно снижено у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом до оперативного лечения ($48.18 \pm 0.71 \%$) по сравнению с контрольной группой ($55.89 \pm 1.68 \%$), а после произведенной тонзиллэктомии этот показатель в динамике составил: через месяц – 44.87 ± 1.28 , через год – $50.33 \pm 1.30 \%$. Таким образом, оперативное лечение хронического тонзиллита приводит сначала к некоторому снижению количества Т-лимфоцитов, а затем к плавному повышению их количества, хотя и через год число Т-лимфоцитов не достигает уровня контрольной группы здоровых лиц.

Хелперно-супрессорный коэффициент оказался неодинаковым и существенно уменьшенным у этих больных до операции и составил

0.99 ± 0.02 (в контроле – 1.17 ± 0.05). После двусторонней тонзиллэктомии величина хелперно-супрессорного коэффициента увеличилась и достигла его уровня у здоровых лиц, хотя эти различия и оказались статистически недостоверными.

Изучение реакции торможения миграции лейкоцитов с антигеном у больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом показало, что до операции значение РТМЛ оказалось равным $44.00 \pm 0.09 \%$ (в контроле $60.59 \pm 1.15 \%$), через месяц и через год после тонзиллэктомии 57.91 ± 2.66 и $48.61 \pm 1.05 \%$ соответственно, т. е. после увеличения функциональной активности Т-лимфоцитов в первый месяц после тонзиллэктомии к году опять происходило снижение этой активности, хотя количество Т-лимфоцитов и увеличивалось.

При изучении В-системы иммунитета также установлено снижение количества В-лимфоцитов у больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита ($16.67 \pm 1.98 \%$) по сравнению с контрольной группой ($29.19 \pm 2.42 \%$). В динамике после тонзиллэктомии этот показатель составил через месяц $18.20 \pm 1.29 \%$, через год $19.94 \pm 1.23 \%$, т. е. происходило некоторое увеличение количества В-клеток, хотя и не достигающее их уровня у здоровых лиц.

Для иммуноглобулинов М и G установлено, что их количество было несколько понижено до операции, а после тонзиллэктомии происходило вначале снижение, а затем увеличение их количества, которое не достигало даже предоперационного уровня. Количество IgA, наоборот, было повышено до операции, а оперативное лечение не оказывало какого-либо существенного влияния на динамику этой величины.

Оценка уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом показала, что этот уровень существенно снижен и составил $78.83 \pm 2.32 \%$ (в контрольной группе $89.14 \pm 1.59 \%$), хотя после тонзиллэктомии этот показатель увеличился и соответствовал через месяц 79.94 ± 2.74 , через год – $84.54 \pm 1.80 \%$, но своего уровня у здоровых лиц так и не достиг.

Наблюдение за лицами контрольной группы, у которых имелось статистически достоверное снижение количества Т- и В-лимфоцитов (6 человек), показало, что у 4 человек из них (66.7 %) на фоне нарушения режима повседневной деятельности возникло острое воспаление небных миндалин, перешедшее затем в хроническую форму, что послужило причиной двусторонней тонзиллэктомии. В то же время среди остальных лиц контрольной группы только у двух человек (8.3 %) была катаральная форма ангины, по поводу которой они находились на стационарном лечении (в последующем ангина не повторялась).

Таким образом, у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом установлено угнетение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, которое не исчезает и после устранения очага инфекции, а у здоровых лиц на фоне снижения количества Т- и В-лимфоцитов возникло хроническое воспаление небных миндалин.

Следовательно, на наш взгляд, не хронический тонзиллит приводит к снижению содержания в крови Т- и В-клеток, а наоборот, снижение или угнетение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета приводит к возникновению хронического тонзиллита. Это свидетельствует о том, что хронический тонзиллит отражает иммунодефицитное состояние организма, возникшее по различным причинам (генетическим, токсическим, химическим, радиационным и другим).

Если в организме имеет место иммунодефицитное состояние, а поток микроорганизмов, химических агентов и других антигенов с пищей и воздухом остается на прежнем уровне, то расположенные на перекрестке дыхательного и пищеварительного трактов небные миндалины, являясь частью периферического фолликулярного аппарата, должны выполнять свою защитную функцию на достаточном уровне, обеспечивающем нормальное существование организма. Что же происходит в миндалинах при иммунодефиците организма и каковы местные изменения в них при этом?

С этой целью была произведена оценка иммунологической активности небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом как компенсированной, так и декомпенсированной формами без сопутствующей патологии и с сопутствующей нейроциркуляторной дистонией кардиального типа, а также у 24 человек контрольной группы с применением преднизолоновой пробы. После тонзиллэктомии больным декомпенсированным хроническим тонзиллитом была проведена морфометрия структурных компонентов удаленных миндалин.

Установлено, что у лиц контрольной группы исходное количество клеток лимфоидного ряда в содержимом крипты 22.10 ± 2.18 , а после приема преднизолона – 38.10 ± 2.94 . Увеличение миграции лимфоцитов в просвет крипты составило $187.00 \pm 6.24 \%$ ($p < 0.05$). Небольшой прирост миграции обусловлен нормальной функциональной способностью миндалин в условиях нормального иммунологического статуса всего организма.

У больных компенсированной формой хронического тонзиллита исходное количество лимфоцитов было 73.00 ± 4.18 , а после приема преднизолона – 206.90 ± 10.31 . Увеличение миграции лимфоцитов в просвет крипты составило $304.00 \pm 8.08 \%$ ($p < 0.01$).

У больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита без сопутствующей патологии до приема преднизолона количество лимфоцитов было 5.60 ± 1.01 , а после – 6.50 ± 1.35 . Увеличение миграции лимфоцитов в просвет крипты составило $117.00 \pm 5.18 \%$ ($p > 0.05$).

Таким образом, при декомпенсации функций миндалин количество клеток лимфоидного ряда в просвете крипт значительно снижено по сравнению с контрольной группой (почти в 4 раза) и больными компенсированной формой хронического тонзиллита (более чем в 12 раз). Преднизолоновая проба не дает заметного увеличения миграции лимфоцитов в просветы лакун и крипт по сравнению с другими группами обследованных, что свидетельствует об отсутствии какого-либо функционального резерва у небных миндалин.

При морфометрии структурных компонентов удаленных миндалин у больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита без сопутствующей патологии выявлено, что максимальную площадь в миндалине занимала межфолликулярная ткань — $38.00 \pm 2.94 \%$, а минимальную площадь — просветы лакун и крипт — $6.90 \pm 1.94 \%$. Фолликулы занимали 28.10 ± 4.02 , трабекулы — 10.30 ± 1.91 , а эпителиальная ткань — $16.70 \pm 2.81 \%$ площади миндалины.

Однако эти данные мало о чем свидетельствуют, если их ни с чем не сравнивать. Гистологическую картину небных миндалин у лиц контрольной группы и у больных компенсированной формой хронического тонзиллита представить трудно, так как у этих лиц нет показаний к удалению миндалин, поэтому вариант получения „нормальной” миндалины очень проблематичен.

Для разрешения этой проблемы мы в своей работе использовали традиционный подход к определению показаний к тонзиллэктомии у больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом и сопутствующей нейроциркуляторной дистонией кардиального типа, когда степень декомпенсации функций миндалин определялась наличием сопутствующего заболевания, а эндоскопические признаки хронического тонзиллита были весьма условны. У всех этих больных проведена оценка функциональной активности тонзилл с применением преднизолоновой пробы, затем — двусторонняя тонзиллэктомия. Через год нами были выделены две группы больных: первая — с положительным эффектом от тонзиллэктомии, вторая — с отрицательным эффектом, т. е. операция была выполнена напрасно.

Установлено, что исходное количество клеток лимфоидного ряда в обеих подгруппах примерно одинаково и составило 14.00 ± 1.97 и 18.80 ± 2.13 , что совпадает с данными контрольной группы здоровых лиц. Но после приема преднизолона среднее увеличение миграции лимфоцитов в просвет крипты в первой подгруппе составило 329.00 ± 10.40 , а во второй — $532.00 \pm 18.90 \%$, что совпадает с данными группы больных компенсированной формой хронического тонзиллита.

Таким образом, можно утверждать, что у лиц обеих подгрупп исходное количество лимфоцитов такое же, как и у здоровых лиц. Однако после приема преднизолона рост миграции лимфоцитов в просвет крипт соответствует таковому у больных компенсированной формой хронического тонзиллита, что свидетельствует о хорошем функциональном резерве в небных миндалинах в условиях иммунодефицита всего организма.

При морфометрии структурных компонентов небных миндалин в этих двух контрастных подгруппах установлена статистически достоверная разница в площади фолликулов (28.80 ± 4.28 и $23.70 \pm 3.90 \%$, $p < 0.05$), просветов лакун и крипт (6.10 ± 2.33 и $12.60 \pm 4.51 \%$, $p < 0.01$), эпителиальной ткани (19.10 ± 5.38 и $25.40 \pm 4.43 \%$, $p < 0.05$). Данные морфометрии, полученные у больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита без сопутствующей патологии и больных нейроциркуляторной дистонией кардиального типа после тонзилл-

эктомии с положительным эффектом, практически совпадают. Это свидетельствует об однородности морфологических изменений, происходящих в миндалинах у данных больных. Однако по сравнению с подгруппой больных с отрицательным эффектом от тонзиллэктомии отмечается увеличение площади фолликулов и уменьшение площади просветов лакун и крипт в 2 раза. В результате этого происходит нарушение дренажной функции лакун, что в свою очередь приводит к всасыванию продуктов распада микроорганизмов, лейкоцитов и других компонентов и поддержанию отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему (отсюда оперативное лечение оказалось у этих больных эффективным).

Таким образом, состояние иммунологической активности лимфоидной ткани миндалин не всегда совпадает с устанавливаемым по клиническим признакам диагнозом компенсированной или декомпенсированной формы хронического тонзиллита. Это объясняется тем, что используемые при клинической диагностике хронического тонзиллита критерии (размер, наличие спаек, рубцов, сопутствующих заболеваний и др.) не связаны с иммунологической функцией миндалин и не могут свидетельствовать о компенсации или декомпенсации этой функции. Учитывая отсутствие такой связи, надо полагать, что получение данных о состоянии иммунологической функции миндалин может быть необходимым дополнением к комплексу клинического обследования больного при решении вопроса о показаниях к хирургическому удалению органов, обладающих иммунологической компетенцией.

На основании полученных сведений патогенез хронического тонзиллита нами представляется следующим образом: у детей дошкольного и раннего школьного возраста в силу их интенсивного роста небные миндалины, как правило, гипертрофированы, что является компенсаторной реакцией на иммунный дисбаланс в организме в этом возрасте. Поэтому в настоящее время гипертрофия миндалин у детей не является показанием к проведению тонзиллэктомии. Затем происходит некоторая инволюция лимфоидной ткани всего глоточного кольца, в том числе и небных миндалин. В период полового созревания на фоне гормонального дисбаланса возникают нарушения в иммунологическом статусе организма, что сказывается на небных миндалинах как органе иммунологической защиты. Тонзиллиты начинают активно функционировать, что у определенной категории лиц приводит к острому воспалению (ангине) вследствие „истощения” небных миндалин, а у лиц с нарушением дренажной функции лакун острое воспаление переходит в хроническую форму.

Функциональное состояние небных миндалин, естественно, находится под контролем нервной системы, что подтверждается данными академика И. Б. Солдатова [191].

В условиях снижения количества Т- и В-лимфоцитов в организме при иммунодефиците происходит их концентрация в ткани миндалин, чтобы успешно продолжать бороться с инфекцией, поступающей через

пищеварительный и дыхательный пути. Увеличение размеров фолликулов в паренхиме миндалин в свою очередь приводит к уменьшению просветов лакун и крипт; у лиц, у которых это уменьшение значительно, наблюдается нарушение дренажной функции лакун. Это является ведущим фактором в дальнейшем развитии воспалительного процесса в миндалинах, а также в развитии осложнений со стороны других органов. Следовательно, основные методы лечения хронического тонзиллита должны быть направлены на нормализацию общего иммунологического статуса организма и восстановление нормальной дренажной функции лакун.

Таким образом, первичным звеном в патогенезе хронического тонзиллита является иммунодефицитное состояние организма. Хронический тонзиллит есть признак иммунодефицита. Следующим звеном является гипертрофия фолликулов небных миндалин как компенсация возникшего иммунодефицитного состояния, что в свою очередь у некоторых лиц приводит к такому уменьшению просветов лакун и крипт, что в результате происходит нарушение дренажной функции последних. Далее присоединяются к патогенезу хронического тонзиллита инфекционно-токсический и аллергический (стрептококковый и тканевой) компоненты.

Проведенные исследования особенностей распределения антигенов системы HLA у больных различными формами хронического тонзиллита, оценка иммунологического состояния организма и функциональной активности небных миндалин позволяют по-новому взглянуть на вопросы патогенеза хронического тонзиллита и сопутствующих заболеваний, открывают перспективы в плане диагностики функционального резерва небных миндалин и лечения различных форм тонзиллита, а также профилактики и ЛОР-профотбора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Морфометрия в патологии. М., 1973. 248 с.
2. Акимов Г. А., Виденин В. С., Одинак М. М. и др. О роли хронического очага инфекции в возникновении и течении неврологических заболеваний у женщин // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов". Л., 1984. С. 3–5.
3. Алексеев Л. П. Строение главного комплекса гистосовместимости HLA // Иммунология. 1985. № 1. С. 10–16.
4. Алексеев Л. П., Хаитова Н. М., Яздовский В. В. Ассоциированная с HLA предрасположенность к заболеваниям и некоторые механизмы ее реализации // Вестн. АМН СССР. 1988. № 5. С. 30–38.
5. Аникин И. А. Некоторые показатели неспецифического иммунитета у больных хроническим тонзиллитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 1975. 17 с.
6. Аникин И. А., Усвятцев Б. Я. Микрофлора небных миндалин и бактерио-иммунологические характеристики у больных хроническим тонзиллитом // Тез. докл. VII съезда оториноларингологов СССР. Тбилиси, 1975. С. 67–68.
7. Арцимович Н. Г., Чугунов В. С., Корнев А. В. Анализ взаимосвязи иммунной и симпатoadреналовой системы у больных с острым и хроническим психоэмоциональным напряжением // Стресс и иммунитет. Л., 1989. С. 5.
8. Бабич В. С. Некоторые виды консервативного лечения хронического тонзиллита у военнослужащих в условиях войскового звена // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов". Л., 1984. С. 10–11.
9. Базарова Э. Н., Ефуни С. С., Полянская И. С. Ассоциация антигенов системы HLA и тиреоидита Хашимото // Пробл. эндокринологии. 1988. № 5. С. 14–15.
10. Балашко И. С. Семейный хронический тонзиллит. Вопросы этиологии, клиники и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1981. 22 с.
11. Баллозек М. Ф. Иммуногенетические и иммунофункциональные показатели в оценке прогноза и особенности течения ишемической болезни сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1977. 20 с.
12. Барбар Л. М., Губачев Ю. М., Серова Л. Д. Иммуногенетический подход к диагностике и терапии ревматоидного артрита // Тез. докл. Всесоюз. симпозиум „Иммуногенетические аспекты аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов". Новосибирск, 1989. С. 6.
13. Батмаков Г. В. Диспансеризация больных псориазом, страдающих хроническим тонзиллитом // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1985. № 2. С. 64–65.
14. Безин Г. И., Хаитов Р. М., Мороз Б. Б. Факторы, контролирующие рециркуляцию стволовых клеток. Сообщ. 2. Влияние АКТГ на миграцию стволовых кроветворных клеток из экранированного костного мозга у облученных мышей // Радиобиология. 1976. Вып. 2. С. 193–196.
15. Бережная Н. М. Нейтрофилы и иммунологический гомеостаз. Киев, 1988. 187 с.
16. Бибкаева А. И., Цыглин А. А. Дифференциальная диагностика тонзиллогенной интоксикации и начальных форм ревматизма // Вестн. оториноларингологии. 1986. № 2. С. 45–49.

17. Бобровский Н. А. Патогенез и методы лечения хронического тонзиллита // Сов. медицина. 1966. № 4. С. 86–90.
18. Бобровский Н. А., Токман А. С. Ангина и хронический тонзиллит. М., 1967. 32 с.
19. Богомолова Ф. А., Пинегина И. В. Некоторые клинкоиммунологические аспекты хронического тонзиллита у детей // Педиатрия. 1973. № 9. С. 29–32.
20. Бондаренко Н. М., Ямпольская Ю. А. Влияние тонзиллэктомии на физическое развитие детей // Вестн. оториноларингологии. 1983. № 1. С. 64–66.
21. Бочоришвили В. Г. Патология внутренних органов у больных ангиной и хроническим тонзиллитом. Л., 1971. 238 с.
22. Ерель Ф. Д. Изменения цитогамм под влиянием ультрафиолетовых лучей у больных хроническим тонзиллитом // Вестн. оториноларингологии. 1959. № 6. С. 71–74.
23. Брондз Б. Д. Т-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании. М., 1987. 226 с.
24. Бугреев Л. А., Ермолкевич Ф. Ф. О некоторых заболеваниях сердца у военнослужащих срочной службы, обусловленных очагами хронической инфекции // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 20–21.
25. Буссель Л. Г. Характеристика стрептококков небных миндалин больных хроническим и острым тонзиллитами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Алма-Ата, 1961. 28 с.
26. Вайнберг Дж., Шумехер Дж. Статистика: Пер. с англ. М., 1979. 389 с.
27. Вартанян М. Е., Снежневский А. В. Клиническая генетика болезней с наследственным предрасположением // Вестн. АМН СССР. 1976. № 7. С. 76–83.
28. Вартанян Р. В., Кетиладзе Е. С., Миткевич С. П. Система HLA у детей раннего возраста при респираторных вирусных заболеваниях с обструктивным синдромом // Педиатрия. 1984. № 5. С. 14–16.
29. Вершигора А. Е. Роль небных миндалин в реакциях аллергии и иммунитета // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1971. № 2. С. 1–10.
30. Вершигора А. Е. Иммунология небных миндалин. Киев, 1978. 148 с.
31. Вершигора А. Е., Лукач Э. В., Гриневич Ю. А., Медведев В. Н. Влияние имплантации ксеногенной лимфоидной ткани на иммунологическую реактивность неонатально тимэктомизированных мышей // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1973. № 5. С. 56–57.
32. Визиренко Л. В., Горшевикова Э. В. Бласт-трансформация лимфоцитов миндалин и крови больных хроническим тонзиллитом // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1972. № 2. С. 52–55.
33. Виноградский О. В., Каташкова Г. Д., Стороженко А. А., Симоненко В. В. Очаговая инфекция и диффузное поражение почек // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 23–25.
34. Возианов А. Ф., Дранник Г. Н., Монтаг Т. С. и др. Характеристика вторичного иммунодефицита при остром пиелонефрите и его взаимосвязь с иммуногенетическими особенностями организма // Тез. докл. Всесоюз. симпози. „Иммуногенетические аспекты аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов”. Новосибирск, 1989. С. 13–14.
35. Возианов А. Ф., Дранник Г. Н., Монтаг Т. С. и др. Особенности распределения трансплантационных антигенов системы HLA у больных острым пиелонефритом // Урология и нефрология. 1989. № 3. С. 11–14.
36. Войлокова Р. Я., Витязева В. А., Кругленко М. А. HLA-DR-антигены и некоторые иммунологические показатели у больных с хронической почечной недостаточностью // Тез. докл. Первого Всесоюз. съезда иммунологов. М., 1989. Т. 2. С. 28.
37. Волков З. С. К этиологии хронического тонзиллита: Патогенные свойства гемолитических и зеленящих стрептококков и иммунобиологические сдвиги у больных хроническим тонзиллитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1966. 20 с.
38. Воронова И. А. Клинико-иммуногенетический анализ ревматоидного артрита // Тез. докл. Всесоюз. симпози. „Иммуногенетические аспекты ауто-

иммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов". Новосибирск, 1989. С. 14–15.

39. Гараев Т. А., Атамуратов М. А., Бостанджян М. Г. и др. К вопросу об интерферонотерапии острых тонзиллитов и ринофаринголарингитов // Материалы науч. конф. „Отечественная отоларингология, вклад ученых академии в ее становление". СПб., 1993. С. 207–208.

40. Гладкова Н. Д., Востокова А. А., Зверева К. В. и др. Система HLA и вирусный Коксаки В миокардит у взрослых // Кардиология. 1986. № 12. С. 24–28.

41. Годонога Н. П. Некоторые вопросы патогенеза осложнений хронического тонзиллита (клинико-экспериментальные исследования): Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Кишинев, 1971. 23 с.

42. Головкин Н. Р. К биологической характеристике стафилококков, выделенных из миндалин при хроническом тонзиллите // Вестн. оториноларингологии. 1965. № 6. С. 8–10.

43. Горбачевский В. Н. Диагностика и методы лечения хронического тонзиллита: Методические рекомендации, Киев, 1978. 24 с.

44. Горбачевский В. Н. Клинико-иммунологическое изучение роли небных миндалин в защитных реакциях организма в условиях нормы и при хроническом тонзиллите: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Киев, 1979. 38 с.

45. Горяева Н. Ю., Беневольская Л. И. Изучение ассоциации антигенов гистосовместимости с ревматизмом // Терапевт. арх. 1986. № 10. С. 78–81.

46. Гофман В. Р., Сенчук Е. В. Диагностика хронического тонзиллита облучением небных миндалин гелий-неоновым лазером // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов". Л., 1984. С. 27–28.

47. Гофман В. Р., Соловьев А. В., Милько Ю. В. Изменение общей иммунологической реактивности у больных хроническим тонзиллитом // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов", Л., 1984. С. 29–30.

48. Григ М. Г. Эффективность тонзиллэктомии при хроническом тонзиллите и заболеваниях почек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1958. 14 с.

49. Гриневич Ю. А., Топорков М. Ф. Динамика некоторых показателей естественного иммунитета у больных ангиной // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1968. № 6. С. 64–67.

50. Гутасьянц М. А. Значение семейного фактора в распространении ангины и хронического тонзиллита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 1966. 15 с.

51. Гюллинг Э. В. К вопросу о роли аллергии в патогенезе тонзиллитов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1964. 16 с.

52. Гюллинг Э. В. Дискуссионные вопросы физиологии небных миндалин // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1972. № 5. С. 6–13.

53. Гюллинг Э. В. Иммунологические аспекты патогенеза тонзиллитов // Тр. IV съезда оториноларингологов Укр. ССР. Киев, 1972. С. 117–123.

54. Гюллинг Э. В. Небные миндалины и иммунитет // Проблемы оториноларингологии в детском возрасте. Киев, 1974. С. 92–111.

55. Гюллинг Э. В., Дюговская Л. А. Иммуноглобулины класса Е/Реагины // Журн. микробиологии и иммунологии. 1974. № 11. С. 17–19.

56. Гюллинг Э. В., Мельников О. Ф. Специфическая иммунологическая активность небных миндалин в условиях воспаления и регенерации // Вестн. оториноларингологии. 1972. № 6. С. 70–72.

57. Гюллинг Э. В., Мельников О. Ф., Фейгин Н. П. Синтез микроглобулинов в небных миндалинах больных хроническим тонзиллитом // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1974. № 4. С. 1–4.

58. Гюллинг Э. В., Мельников О. Ф. Миндалины – источник инфекции или иммунитета? Киев, 1976. 62 с.

59. Гюллинг Э. В., Никольский И. С. Гормоны тимуса и иммунитет // Успехи соврем. биологии. 1977. Т. 83, вып. 1. С. 97–111.

60. Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. М., 1956. Т. 1. 378 с.

61. Дайняк Л. Б. Некоторые вопросы терапии хронического тонзиллита //

Программн. докл. пленума Правления Всесоюз. науч. о-ва оториноларингологов 9–11 окт. 1973 года. Л., 1973. С. 122–148.

62. Дайняк Л. Б. Некоторые вопросы хронического тонзиллита // Вестн. оториноларингологии. 1974. № 4. С. 102.

63. Дайняк Л. Б. Очаговая инфекция верхних дыхательных путей // Актуальные вопросы оториноларингологии. М., 1981. С. 3–6.

64. Дмитриева Н. Г. HLA-генетический контроль активности естественных клеток киллеров: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1988. 18 с.

65. Добротина Н. А., Казакова И. М., Хилькина Д. Н. Значение HLA системы в формировании полиморфизма и иммунологического гомеостаза при различной патологии // Тез. докл. Первого Всесоюз. съезда иммунологов. М., 1989. Т. 2. С. 44.

66. Добротина Н. А., Хилькина Д. Н., Казакова И. М. Генетический полиморфизм по системе HLA, иммунологические и биохимические типы реагирования при осложненном и тяжелом течении псориаза у детей // Тез. докл. Всесоюз. симпозиум. Новосибирск, 1989. С. 21–22.

67. Домина Ю. А. К вопросу об изучении лимфоидных фолликулов небных миндалин // Материалы науч.-практ. конф. оториноларингологов. М., 1976. С. 64–65.

68. Драгомирецкий В. Д., Бажора Ю. И., Гончар Л. И. Эмиграция клеток на поверхность слизистой оболочки ротоглотки и их ферментативная активность после воздействия физическими факторами у больных хроническим тонзиллитом // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1984. № 3. С. 32–37.

69. Дранник Г. Н., Монгад Т. С., Золотовская О. З. Антиген HLA-B8 как возможный фактор риска развития заболеваний, сопровождающихся аутоиммунным компонентом // Урология и нефрология. 1988. № 6. С. 20–23.

70. Дранник Г. Н., Монгад Т. С., Пырит Л. А. и др. Распределение трансплантационных антигенов системы HLA у больных гломерулонефритом в зависимости от формы, клинического варианта болезни и чувствительности к стероидной терапии // Иммунология. 1989. № 5. С. 52–55.

71. Дрейзин Р. С., Жданов В. М. Аденовирусные инфекции. М., 1962. 212 с.

72. Дубов П. Б., Полянская И. С., Геращенко Ю. С. и др. Антигены HLA у больных гипертонической болезнью с гипертрофией миокарда левого желудочка // Терапевт. арх. 1989. № 10. С. 132–133.

73. Дюговская Л. А. Образование реактивов при хроническом тонзиллите // Тр. VII съезда оториноларингологов СССР. М., 1975. С. 64.

74. Дюмин О. В., Пухлик С. М., Тафтий С. Н. Использование ультрафиолетового лазерного излучения в лечении гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов // Материалы науч. конф. „Отечественная оториноларингология, вклад ученых академии в ее становление”. СПб., 1993. С. 209–210.

75. Елисеева Т. А., Карась А. Ф. Стимуляция лимфоэпителиального симбиоза в миндалинах больных хроническим тонзиллитом при криоультразвуковой терапии // Материалы науч. конф. „Отечественная оториноларингология, вклад ученых академии в ее становление”. СПб., 1993. С. 210–211.

76. Жолобова Е. С., Шахбазян И. Е., Зарецкая Ю. М. и др. HLA-ассоциации в клинике ювенильного ревматоидного артрита // Тез. докл. Всесоюз. симпозиум. „Иммуногенетические аспекты аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов”. Новосибирск, 1989. С. 23–24.

77. Жордания Т. С. Об изменении миграции элементов белой крови из небных миндалин под влиянием контонных и дистантных раздражений // Вестн. оториноларингологии. 1959. № 4. С. 73–78.

78. Журкин А. Т., Серова Л. Д., Дубинина Е. Е. и др. Активность супероксиддисмутазы в эритроцитах крови и антигены системы HLA (локусы A и B) у больных вирусным гепатитом // Иммунология. 1986. № 6. С. 73–75.

79. Заболотных И. И. Значение очаговой инфекции в возникновении и течении инфекционно-аллергического полиартрита // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 34–36.

80. Зайцева Г. А., Колеватых Е. П., Дюпина Н. С. Характер распределения HLA-антигенов среди носителей патогенных стафилококков // Антигены гистосовместимости и заболевания. СПб., 1991. С. 60.

81. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика. М., 1983. 208 с.
82. Зарецкая Ю. М., Абрамов В. Ю. Новые антигены тканевой совместимости человека (HLA и другие: теория, клиника, практика). М., 1986. 174 с.
83. Зарецкий Л. А. Об изменениях в верхних дыхательных путях и органах слуха в старческом возрасте // Тр. конф. по возрастным изменениям обмена веществ и реактивности организма. Киев, 1951. С. 25–30.
84. Зинин Ю. И., Васильева Е. В., Сура В. В. Иммунологический статус в клинической практике // Терапевт. арх. 1983. Т. 55, № 2. С. 98–108.
85. Зимонт Д. И. О значении исследования экссудата глотки для диагностики хронического тонзиллита // Арх. сов. отоларингологии. 1937. № 4. С. 278–281.
86. Ильенкова Н. А., Фефелова В. В. Ассоциация HLA-B27-антигена с течением ювенильного ревматоидного артрита // Тез. докл. Всесоюз. симпозиум, „Иммуногенетические аспекты аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов“. Новосибирск, 1989. С. 29.
87. Иоффе В. И. О задачах иммунологического изучения хронической стрептококковой инфекции // Тр. V съезда оториноларингологов СССР. М., 1959. С. 404–406.
88. Иоффе В. И. Иммунология ревматизма. Л., 1962. 355 с.
89. Исмаилов М. Ф., Тананов А. Т., Курмышкин А. А. Антигены HLA и синдромы вегетативной дисфункции // Тез. докл. Второго Всесоюз. съезда генетиков. М., 1990. С. 173–174.
90. Каукиайнен А. Б., Черникова М. А., Тимофеева Н. П., Борисов А. А. Роль генетических и средовых факторов в развитии повторных острых респираторных инфекций у детей раннего возраста // Антигены гистосовместимости и заболевания. СПб., 1991. С. 104.
91. Киселев А. С., Михайлов К. В., Черныш А. В. Способ диагностики безангинной формы хронического тонзиллита // Сб. рац. предложений и изобретений ВМА им. С. М. Кирова. СПб., 1992. С. 25.
92. Ковалева Л. М., Крюкова Н. А., Хмельницкая Н. М. и др. Состояние обмена соединительной ткани у детей при хроническом тонзиллите // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1982. № 4. С. 5–9.
93. Ковалева Л. М., Попов Е. Л., Лакоткина О. В. Современное состояние научных исследований по тонзиллярной проблеме в Ленинградском НИИ по болезням уха, горла, носа и речи // Тез. докл. обл. науч.-практ. конф. оториноларингологов. Новосибирск, 1978. С. 69–72.
94. Кожемякин Л. А., Королух А. М., Морозов В. Г. и др. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях Советской Армии и ВМФ: Методическое пособие. М., 1987. 61 с.
95. Козлова С. И. Клинические аспекты методико-генетического консультирования // Клиническая генетика. М., 1985. С. 25–26.
96. Козырь Л. С. Эффективность комплексного консервативного и хирургического лечения детей, страдающих хроническим тонзиллитом с тонзиллокардиальным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одесса, 1969. 24 с.
97. Коломийченко А. И., Фейгин Н. П., Квитницкий М. Е. и др. Терапия ультразвуком хронических тонзиллитов // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1967. № 6. С. 43–52.
98. Коломийченко А. И. О консервативном лечении хронических тонзиллитов // Вестн. оториноларингологии. 1972. № 5. С. 36–41.
99. Комиссаренко В. П., Миченко А. Г., Тронько Н. Д. Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов. Киев, 1986. С. 10–31.
100. Коненков В. И., Наумов Ю. Н., Прокофьев В. Ф. Уровень экспрессии HLA-антигенов I и II классов на поверхностной мембране субпопуляций лимфоцитов периферической крови здоровых людей // Иммунология. 1987. № 6. С. 61–63.
101. Коненков В. И., Короткова И. Ю., Прокофьев В. Ф. и др. Иммунологическая и иммуногенетическая разнородность системной и дискоидной красной волчанки // Терапевт. арх. 1989. № 5. С. 31–34.
102. Корниенко Н. Н. Тонзиллокардиальный рефлекс и нервные элементы небных миндалин при хроническом тонзиллите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Куйбышев, 1968. 22 с.

103. Короткова И. Ю. Растворимые антигены гистосовместимости у здоровых лиц и больных системной и дискоидной красной волчанкой // Тез. докл. Первого Всесоюз. съезда иммунологов. М., 1989. Т. 2. С. 68.
104. Короткова И. Ю., Коненков В. И., Прокофьев В. Ф. и др. Иммунологический анализ продукции растворимых HLA-антигенов у здоровых людей // Иммунология. 1989. № 2. С. 41–43.
105. Костров Н. И., Скуднєв Д. М., Джагунов И. В. Лечение больных хроническим тонзиллитом // Воен.-мед. журн. 1981. № 3. С. 56–58.
106. Краснова В. Г., Сквирская А. А. Изучение микрофлоры в лакунах миндалин у больных хроническим тонзиллитом // Материалы XVII науч. сес. ин-та вирусологии. Ч. 2. М., 1964. С. 26–28.
107. Кристесиашвили Л. В., Папаян А. В., Поддубский Г. А. и др. HLA и раннее выявление индивидуальной генетической предрасположенности к гломерулонефриту // Иммунология. 1986. № 6. С. 12–14.
108. Кропинов П. И. О взаимосвязи пиелонефрита с хроническим тонзиллитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одесса, 1973. 23 с.
109. Курилин И. А., Горбачевский В. Н. Современные методы лечения хронического тонзиллита // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1979. № 4. С. 49–54.
110. Кушнер В. В. Изменения сердечно-сосудистой системы у больных хроническим тонзиллитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1961. 18 с.
111. Лебедев Д. Д., Долгополова А. В. Хронический тонзиллит у детей. М., 1961. 140 с.
112. Левин В. И., Семенов Г. В., Матвейков Г. П. и др. HLA-система и СКВ // Тез. докл. Всесоюз. симпозиум. „Иммуногенетические аспекты аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов”. Новосибирск, 1989. С. 35–37.
113. Лепнев П. Г. К вопросу о классификации и номенклатуре оториноларингологии // Вестн. оториноларингологии. 1957. № 3. С. 104–107.
114. Лихачев А. Г., Константинова Н. П., Ритова В. В. Роль аденовирусов в этиологии и патогенезе хронического тонзиллита и аденоидита // Вестн. оториноларингологии. 1972. № 3. С. 3–8.
115. Лопотко И. А., Лакоткина С. Ю. Острый и хронический тонзиллит, их осложнения и связь с другими заболеваниями. Л., 1963. 271 с.
116. Луковский Л. А. Диагностика хронического тонзиллита и клиническая классификация тонзиллитов // Тонзиллярная проблема. Днепропетровск, 1941. Т. 1. С. 108–123.
117. Луковский Л. А. Новые данные к обоснованию единой клинической классификации тонзиллитов // Сердечно-сосудистая патология. Киев, 1966. С. 259–266.
118. Луковский Л. А. Современное состояние тонзиллярной проблемы и пути ее дальнейшего изучения // Тр. IV съезда оториноларингологов Укр. ССР. Киев, 1972. С. 45–51.
119. Лыгун А. Н. Опыт лечения хронических тонзиллитов хирургическим способом и его влияние на снижение заболеваемости ревматизмом // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 43–44.
120. Лямперт И. М. Этиология, иммунология и иммунопатология ревматизма. М., 1972. 263 с.
121. Ляшенко Ю. И. Ангина. Л., 1985. 151 с.
122. Магомедов Г. М. Состояние лимфопролиферативного глоточного кольца у лиц в возрасте 100 лет и выше // Материалы Северо-Кавказской конф. отоларингологов. Ростов-на-Дону, 1962. С. 113–116.
123. Мазурова А. М. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при хроническом тонзиллите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 1963. 15 с.
124. Макдевитт Х., Лэнди М. Генетический контроль иммунного ответа: Связь с предрасположенностью к болезни: Пер. с англ. М., 1977. 384 с.
125. Манолова Э. П., Третьякович З. Н., Мечетная И. Н. Распределение эритроцитарных и HLA-антигенов у больных стафилококковым сепсисом и рециди-

вирующими респираторными заболеваниями // Тез. докл. I съезда мед. генетиков Укр. ССР. Львов, 1988. С. 63.

126. **Марченко В. И.** Роль аденовирусов в патогенезе хронического тонзиллита: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1965. 21 с.

127. **Медуницын Н. В., Алексеев Л. П.** Система HLA-антигенов: Генетика, структура, функция. М., 1987. 201 с.

128. **Мельников О. Ф.** Определение гиперчувствительности замедленного типа у больных хроническим тонзиллитом с помощью реакции торможения миграции клеток миндалин антигенами стрептококка и стафилококка // Журн. ушных, носовых и головных болезней. 1973, № 4. С. 116.

129. **Меньшиков В. В., Дилекторская Л. Н., Золотницкая Р. П.** и др. Лабораторные методы исследования в клинике. М., 1987. 386 с.

130. **Минаков А. И.** Роль наследственности в развитии гипертрофической кардиомиопатии // Врачеб. дело. 1989. № 8. С. 16–17.

131. **Минаев М., Буланов А. Г., Мартинова Ф.** и др. Ассоциации системы HLA с малярией: гипотеза на основе популяционного исследования, проведенного в НРБ // Пробл. гематологии и переливания крови. 1982. № 12. С. 25–31.

132. **Мишенькин Н. В., Папулов В. Г., Педлер В. В.** Лечение больных хроническим тонзиллитом низкочастотным ультразвуком // Вестн. оториноларингологии. 1984, № 6. С. 30–34.

133. **Мишин Ю. И.** Роль очаговой инфекции при ревматоидном артрите // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 50–51.

134. **Моренко В. М.** Консервативное лечение детей, больных хроническим тонзиллитом, с применением γ-глобулина // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1989, № 4. С. 49.

135. **Наумов Ю. Н., Коненков В. И., Алексеев Л. П.** Структура генов и антигенов главного комплекса гистосовместимости человека 1 и 2 класса // Иммунология. 1994, № 2. С. 4–8.

136. **Нестерко А. О., Парцерняк С. А., Марченко А. М.** Пограничные состояния и хронический тонзиллит в клинике внутренних болезней // Материалы науч. конф. „Отечественная отоларингология, вклад ученых академии в ее становление”. СПб., 1993. С. 213–214.

137. **Нестеров А. И.** Ревматизм. М., 1973. 387 с.

138. **Никольский И. Е.** Особенности синтеза антител клетками тонзилл на ранних этапах онтогенеза // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1974, № 4. С. 88–89.

139. **Новак Н. А., Корчмарь И. И.** Роль очаговой инфекции в заболеваемости нефритом // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 52–53.

140. **Носуля Е. В.** Распространенность, течение хронического тонзиллита и диспансеризация больных в процессе адаптации организма к условиям северных районов Восточной Сибири (Западного участка БАМа): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1981. 19 с.

141. **Овчинников Ю. М., Тимофеев В. Т.** Опыт консервативного лечения больных хроническим тонзиллитом низкочастотным ультразвуком // Вестн. оториноларингологии. 1986, № 4. С. 42.

142. **Отверченко Н. Г., Гиосса Г. Г., Финченко П. Е.** Об эффективности лечебно-профилактических мероприятий при ангинах, хроническом тонзиллите и других ЛОР заболеваниях в условиях войсковой части // Воен.-мед. журн. 1983, № 9. С. 55–57.

143. **Папаян А. В., Хури М., Левиашвили Ж. Г., Серов Ю. А.** Ассоциация антигенов гистосовместимости и вторичных форм пиелонефрита у детей // Антигены гистосовместимости и заболевания. СПб., 1991. С. 95.

144. **Певницкий Л. А.** Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // Вестн. АМН СССР. 1988, № 7. С. 48–51.

145. **Певницкий Л. А., Гусева Н. Г., Сибирякова Л. Г.** и др. Анализ распределения HLA-антигенов 1 класса у больных системной склеродермией с учетом

особенностей клинического течения заболевания и терапии Д-пеницилламином // Генетика. 1989. Т. 25, № 6. С. 1101–1107.

146. Петров Г. И. Материалы по эпидемиологии, этиологии и иммунологии ангины и хронического тонзиллита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1966. 24 с.

147. Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. М., 1976. 336 с.

148. Петров Р. В. Иммунология. М., 1982. 368 с.

149. Петров Р. В., Лебедев К. А. Новое в клинической иммунологии // Клин. медицина. 1985. Т. 63, № 3. С. 5–13.

150. Пигулевский Д. А., Темирова К. В., Рындина А. М. Некоторые научно-практические основы раннего выявления и профилактики тонзиллогенной интоксикации // Тр. VI съезда оториноларингологов СССР. М., 1970. Т. 1. С. 175–177.

151. Пискун А. И. О нервах небной миндалины // Тр. НИИ уха, горла и носа. М., 1955. Сб. 6. С. 183–198.

152. Плещитный Д. Ф. Лизоцим как фактор естественной резистентности // Биологическая роль лизоцима и его лечебное применение: Материалы симпозиума. Караганда, 1972. С. 163–168.

153. Плужников М. С., Иванов Б. С., Березин Ю. Д., Самсонова И. Е. Использование низкоинтенсивного лазерного излучения для ликвидации очага инфекции у больных хроническим тонзиллитом // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 61–63.

154. Поволоцкий Я. Л. Интерферонообразовательная способность лимфоцитов небных миндалин людей // Проблемы оториноларингологии в детском возрасте. Киев, 1974. С. 127–131.

155. Поволоцкий Я. Л. Естественная противовирусная функция миндалин и перспективы ее стимуляции // Тез. докл. V съезда оториноларингологов УССР. Донецк, 1977. С. 210–212.

156. Пол У. Иммунология: Пер. с англ. М., 1988. Т. 2. 456 с.

157. Ползик Е. В., Кочнева М. Ю., Казанцев В. С. и др. Антигены системы HLA и силикоз // Гигиена труда и профзаболеваний. 1988. № 8. С. 28–31.

158. Полянская И. С., Алексеев Л. П., Яздовский В. В., Гуния М. Г. Иммуногенетические маркеры как метод дифференциальной диагностики идиопатической дилатационной кардиомиопатии и вирусного миокардита // Тез. докл. Всесоюз. симпозиум. „Иммуногенетические аспекты аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов”. Новосибирск, 1989. С. 52–53.

159. Попа В. А., Козлюк А. С. Влияние методов лечения больных хроническим тонзиллитом на механизмы защиты и их иммунокоррекция // Вестн. оториноларингологии. 1985. № 1. С. 56–61.

160. Попа В. А., Козлюк А. С., Анисимова Л. А. и др. Иммуноморфологическое изменение небных миндалин и иммунологическая реактивность организма больных хроническим тонзиллитом // Вестн. оториноларингологии. 1984. № 4. С. 35–39.

161. Попов Е. Л., Пущина Н. П. Способ получения содержимого из лакун небных миндалин // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1987. № 4. С. 84–85.

162. Потапов И. И. Выступление в прениях // Тр. VI съезда оториноларингологов СССР. М., 1970. Т. 1. С. 244–245.

163. Потапов И. И., Петров Г. И. Актуальные вопросы ангины и хронического тонзиллита // Программ. докл. пленума Правления Всесоюз. науч. о-ва оториноларингологов 9–11 окт. 1973 года. Л., 1973. С. 86–114.

164. Преображенский Б. С. Экстирпация небных миндалин в профилактике и терапии местных и общих заболеваний // Арх. отоларингологии. 1938. Т. 3. С. 88–89.

165. Преображенский Б. С. Клиническая классификация хронического тонзиллита и сопряженные с ним другие заболевания // Вестн. оториноларингологии. 1964. № 5. С. 7–17.

166. Преображенский Б. С., Попова Г. Н. Ангина, хронический тонзиллит и сопряженные с ними заболевания. М., 1970. 383 с.

167. Преображенский Н. А. Актуальные вопросы тонзиллярной проблемы // Тр. IV съезда оториноларингологов Укр. ССР. Киев, 1972. С. 52–55.
168. Преображенский Н. А., Безчинская Н. Я., Климова Л. А. и др. Лечение больных хроническим тонзиллитом излучением гелий-неонового лазера // Вестн. оториноларингологии. 1987. № 2. С. 33–35.
169. Прокофьев В. Ф., Котова Л. А. Ассоциированность HLA-антигенов с ревматическими заболеваниями // Тез. докл. Первого Всесоюз. съезда иммунологов. М., 1989. Т. 2. С. 104.
170. Протасевич Г. С., Протасевич К. Д., Волянюк Е. М. Хронический тонзиллит и псориаз // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1990. № 4. С. 74–78.
171. Псахис Б. И., Париллов В. Е. Лечение хронического тонзиллита методом криолакунодеструкции небных миндалин // Вестн. оториноларингологии. 1990. № 3. С. 79.
172. Рагимов А. А. Некоторые особенности растворимых антигенов гистосовместимости человека (HLA) // Иммунология. 1982. № 3. С. 34–37.
173. Райнер Н. Л. Возрастные изменения небных миндалин и влияние их на тонзиллиты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Горький. 1947. 16 с.
174. Ревской Ю. К. К вопросу о диагностике хронического тонзиллита // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 67–68.
175. Ростовцев В. Н. Основы автоматизации индивидуального генетического прогноза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Киев, 1989. 36 с.
176. Рубель Н. Н., Могилевский М. С. Материалы по характеристике гиалуронидазной активности гемолитических стрептококков различного происхождения // Детские капельные инфекции. Л., 1953. С. 97–108.
177. Рышпа М. А., Гутучкина Н. Н., Сазонова И. Л. Применение инфракрасного лазера в оториноларингологии // Материалы науч. конф. „Отечественная оториноларингология, вклад ученых академии в ее становление”. СПб., 1993. С. 217–218.
178. Салтиков С. Патологическая анатомия тонзиллитов // Журн. ушных, горловых и носовых болезней. 1932. № 5/8. С. 371–372.
179. Сапроненко П. М. Антигены HLA в оценке риска заболеваний внутренних органов и состояния иммунометаболических показателей у лиц молодого возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 1993. 38 с.
180. Сапроненко О. А. Антигены HLA I класса в оценке риска ишемического церебрального инсульта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1988. 23 с.
181. Сафонов А. Г. Пути дальнейшего развития ЛОР помощи населению СССР // Вестн. оториноларингологии. 1976. № 2. С. 3–10.
182. Сененко А. Н. Сердце и очаговая инфекция. Л., 1973. 172 с.
183. Сененко А. Н. Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 71–73.
184. Сененко А. Н., Крызов А. А., Нестерко А. О. Хронический тонзиллит и вопросы ревматизма // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 74–76.
185. Сененко А. Н., Нестерко А. О., Марченко А. М. и др. Хронический тонзиллит и формирование сочетанных заболеваний внутренних органов // Материалы науч. конф. „Отечественная оториноларингология, вклад ученых академии в ее становление”. СПб., 1993. С. 214–215.
186. Середкин В. В., Сапроненко П. М., Шевченко И. А. Влияние очаговой инфекции на течение заболеваний толстой кишки // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 80–81.
187. Серова Л. Д., Аввакумова А. В., Нишлева Е. С. Система HLA и иммунный ответ у детей с пищевой аллергией // Педиатрия. 1985. № 12. С. 29–32.
188. Сиднев Г. В. Аппендэктомия в анамнезе — клинический маркер иммунодефицита // Тез. докл. Первого съезда иммунологов. М., 1989. Т. 2. С. 278.
189. Сквирская А. А., Аверин А. А., Зайцев В. С. и др. О криотерапии больных хроническим тонзиллитом // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1979. № 4. С. 9–13.

167. Преображенский Н. А. Актуальные вопросы тонзиллярной проблемы // Тр. IV съезда оториноларингологов Укр. ССР. Киев, 1972. С. 52–55.
168. Преображенский Н. А., Безчинская Н. Я., Климова Л. А. и др. Лечение больных хроническим тонзиллитом излучением гелий-неонового лазера // Вестн. оториноларингологии. 1987. № 2. С. 33–35.
169. Прокофьев В. Ф., Котова Л. А. Ассоциированность HLA-антигенов с ревматическими заболеваниями // Тез. докл. Первого Всесоюз. съезда иммунологов. М., 1989. Т. 2. С. 104.
170. Протасевич Г. С., Протасевич К. Д., Волянюк Е. М. Хронический тонзиллит и псориаз // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1990. № 4. С. 74–78.
171. Псахис Б. И., Париллов В. Е. Лечение хронического тонзиллита методом криолакунодеструкции небных миндалин // Вестн. оториноларингологии. 1990. № 3. С. 79.
172. Рагимов А. А. Некоторые особенности растворимых антигенов гистосовместимости человека (HLA) // Иммунология. 1982. № 3. С. 34–37.
173. Райнер Н. Л. Возрастные изменения небных миндалин и влияние их на тонзиллиты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Горький. 1947. 16 с.
174. Ревской Ю. К. К вопросу о диагностике хронического тонзиллита // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 67–68.
175. Ростовцев В. Н. Основы автоматизации индивидуального генетического прогноза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Киев, 1989. 36 с.
176. Рубель Н. Н., Могилевский М. С. Материалы по характеристике гиалуронидазной активности гемолитических стрептококков различного происхождения // Детские капельные инфекции. Л., 1953. С. 97–108.
177. Рышпа М. А., Гугучкина Н. Н., Сазонова И. Л. Применение инфракрасного лазера в оториноларингологии // Материалы науч. конф. „Отечественная оториноларингология, вклад ученых академии в ее становление”. СПб., 1993. С. 217–218.
178. Салтиков С. Патологическая анатомия тонзиллитов // Журн. ушных, горловых и носовых болезней. 1932. № 5/8. С. 371–372.
179. Сапроonenков П. М. Антигены HLA в оценке риска заболеваний внутренних органов и состояния иммунометаболических показателей у лиц молодого возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 1993. 38 с.
180. Сапроonenкова О. А. Антигены HLA 1 класса в оценке риска ишемического церебрального инсульта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1988. 23 с.
181. Сафонов А. Г. Пути дальнейшего развития ЛОР помощи населению СССР // Вестн. оториноларингологии. 1976. № 2. С. 3–10.
182. Сененко А. Н. Сердце и очаговая инфекция. Л., 1973. 172 с.
183. Сененко А. Н. Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 71–73.
184. Сененко А. Н., Крылов А. А., Нестерко А. О. Хронический тонзиллит и вопросы ревматизма // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 74–76.
185. Сененко А. Н., Нестерко А. О., Марченко А. М. и др. Хронический тонзиллит и формирование сочетанных заболеваний внутренних органов // Материалы науч. конф. „Отечественная оториноларингология, вклад ученых академии в ее становление”. СПб., 1993. С. 214–215.
186. Середкин В. В., Сапроonenков П. М., Шевченко И. А. Влияние очаговой инфекции на течение заболеваний толстой кишки // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 80–81.
187. Серова Л. Д., Аввакумова А. В., Нишева Е. С. Система HLA и иммунный ответ у детей с пищевой аллергией // Педиатрия. 1985. № 12. С. 29–32.
188. Сиднев Г. В. Аппендэктомия в анамнезе – клинический маркер иммунодефицита // Тез. докл. Первого съезда иммунологов. М., 1989. Т. 2. С. 278.
189. Сквирская А. А., Аверин А. А., Зайцев В. С. и др. О криотерапии больных хроническим тонзиллитом // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1979. № 4. С. 9–13.

190. Снелл Дж., Доссе Ж., Нэтенсон С. Совместимость тканей: Пер. с англ. М., 1979. 501 с.
191. Солдатов И. Б. Нервный аппарат миндалин в норме и патологии. Куйбышев, 1962. 250 с.
192. Солдатов И. Б. Консервативное лечение хронического тонзиллита // Вестн. оториноларингологии. 1969. № 4. С. 10–20.
193. Солдатов И. Б. Хронический тонзиллит и другие очаги инфекции верхних дыхательных путей // Тр. VII съезда оториноларингологов СССР. М., 1975. С. 60–65.
194. Солдатов И. Б. Ориентация в лечении хронического тонзиллита с позиции его классификации, принятой VII Всесоюз. съездом оториноларингологов // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1978. № 4. С. 6–12.
195. Солдатов И. Б. Классификация и принципы лечения хронического тонзиллита: Методические рекомендации. М., 1979. 10 с.
196. Солдатов И. Б., Митин Ю. В., Пияков В. П., Понякина И. Д. Дисбаланс в иммунной системе у лиц, часто болеющих ангинами и острыми респираторными заболеваниями // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1984. № 6. С. 1–5.
197. Сорокин Р. А. Эпидемиологическая зависимость очаговой инфекции и ревматизма // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 81–83.
198. Сочнев А. Н., Алексеев Л. П., Тананов А. Т. Антигены системы HLA при различных заболеваниях и трансплантации. Рига, 1987. 169 с.
199. Степанов А. В., Чернушевич И. В. Ревматоидный артрит и очаговая инфекция // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 83–84.
200. Стручков В. И., Недведцкая Л. М., Прозоровская К. Н. и др. Клиническая иммунология в хирургии. Ташкент, 1987. 270 с.
201. Тананов А. Т. Номенклатура системы HLA // Гематология и трансфузиология. 1986. № 4. С. 60–63.
202. Тарасов Д. И. О показаниях к тонзиллэктомии у детей раннего возраста // Материалы V науч.-практ. конф. оториноларингологов Молдавии. Кишинев, 1973. С. 6–8.
203. Тарасов Д. И. Хронический тонзиллит у детей // Очаговая инфекция верхних дыхательных путей. М., 1981. С. 10–13.
204. Татишвили Н. В., Киласония Л. О., Полянская И. С. и др. Генетические маркеры болезней сердца // Тез. докл. Всесоюз. симпозиум. „Иммуногенетические аспекты аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов”. Новосибирск, 1989. С. 70–71.
205. Темирова К. В. Общие закономерности течения наиболее распространенных очаговых инфекций и спорные вопросы их классификации // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 86–87.
206. Тарасаки П., Мак-Клулланд Дж. Микрометод выявления цитокинов в сыворотке человека // Оценка совместимости тканей: Пер. с англ. М., 1968. С. 202–235.
207. Тетерин Ф. Н., Шевичкин Г. А., Горбунов В. А., Кодица Н. И. К диагностике безангинных форм хронического тонзиллита // Воен.-мед. журн. 1983. № 9. С. 54–55.
208. Ткаченко Е. В., Бай Е. Н. Роль иммуногенетических исследований в изучении гипертонической болезни // Врачеб. дело. 1989. № 10. С. 75–76.
209. Ткаченко В. Н. К вопросу сопряженности очаговой инфекции с поражением суставов // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 89–91.
210. Ткаченко В. Н. Клинические, иммунологические и организационные обоснования ультрафиолетовой терапии небных миндалин при хроническом тонзиллите // Тез. докл. науч. конф. „Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов”. Л., 1984. С. 91–93.
211. Торопова Л. А., Шевченко Л. Б., Вахрушев С. Г., Черданцева С. Е. Лазеро-

- рефлексотерапия больных хроническим тонзиллитом // Материалы науч. конф. „Отечественная отоларингология, вклад ученых академии в ее становление“. СПб., 1993. С. 218–219.
212. Тохадзе Л. Т. Антигены системы HLA у больных язвенной болезнью // Врачеб. дело. 1990. № 9. С. 53–54.
213. Тохадзе Л. Т., Лежава Ж. М., Хаиндрова Э. Д. Очаговая инфекция миндалин и некоторые вопросы защитно-приспособительных реакций организма // Тез. докл. VII съезда оториноларингологов СССР. Тбилиси, 1975. С. 83–84.
214. Тродлер Я. М. Опыт лечения больных хроническим тонзиллитом в условиях детского ортопедического санатория // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1990. № 2. С. 72.
215. Трутнев В. К. Аллергия в риноларингоотитии // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1959. № 5. С. 7–11.
216. Турпитко О. Ю., Игнатъева М. С., Тананов А. Т. и др. Антигены системы HLA при гломерулонефрите // Педиатрия. 1983. № 8. С. 5–8.
217. Ундриц В. Ф. Сравнительная оценка разных способов лечения хронического тонзиллита по отдаленным результатам // Тез. докл. Всесоюз. совещания по борьбе с ангиной. М., 1954. С. 80.
218. Уртаев М. И. Лимфатическая система небных миндалин и тонзиллярная проблема // Вестн. оториноларингологии. 1939. № 6. С. 16–25.
219. Фаль Н. И., Смольникова Л. И., Тимен Г. Э. Роль анаэробных стрептококков в этиологии хронического тонзиллита // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1983. № 4. С. 18–21.
220. Федотов А. Ф. Некоторые вопросы функциональной морфологии миндалин // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1972. № 1. С. 84–87.
221. Филиатов В. Ф., Дикий И. Л., Яковенко В. Д. Некоторые закономерности соотношения дефицита барьерной функции миндалин и системного иммунитета при хроническом тонзиллите // Вестн. оториноларингологии. 1987. № 3. С. 61–63.
222. Филиатов В. Ф., Нечипа Л. С. Новый метод консервативного лечения больных хроническим тонзиллитом с помощью лазерооксигеновоздействия // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1991. № 4. С. 1.
223. Хавинсон В. Х., Карчунова Г. Н., Морозов В. Н., Кожемякин Л. А. Определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в крови человека иммунофлуоресцентным методом // Лаб. дело. 1989. № 9. С. 58–61.
224. Хаитов Р. М., Полянская И. С., Алексеев Л. П. Антигены системы HLA у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Терапевт. арх. 1990. № 8. С. 70–74.
225. Хоменко А. Г., Литвинов В. И., Чуканова В. П. и др. Антигены комплекса HLA у больных туберкулезом и здоровых лиц в различных популяциях // Иммунология. 1985. № 1. С. 22–23.
226. Цыбалова Л. М., Попова Т. Л., Карпухин Г. И. Антигены системы HLA у лиц с различной восприимчивостью к возбудителям острых респираторных заболеваний // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1989. № 10. С. 64–68.
227. Цыганов А. И., Архангельская Ж. Г., Визиренко Л. В. и др. Социально-экономическая эффективность лечебно-профилактических мероприятий при хроническом тонзиллите // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1982. № 5. С. 50–55.
228. Цытович М. Ф. Миндаликовая проблема // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1925. № 3–4. С. 105–121.
229. Чернохвостова Е. В. Биологические особенности антител, принадлежащих к различным классам // Успехи соврем. биологии. 1972. Т. 73, вып. 2. С. 444–457.
230. Черныш А. В. Антигены HLA I класса у больных различными формами хронического тонзиллита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1992. 21 с.
231. Чистякова И. С. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* и их ассоциации с патогенными стафилококками при хроническом тонзиллите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 1969. 29 с.
232. Шабалин В. Н., Серова Л. Д. Тканевые антигены как показатели рез-

стентности или предрасположенности человека к патологии // Итоги науки и техники. Сер. Иммунология. 1986. Т. 15. С. 92–108.

233. Шабалин В. Н., Серова Л. Д. Клиническая иммуногенетика. Л., 1988. 312 с.

234. Шантуров А. Г., Кузнецова Н. П., Якубович А. И., Носуля Е. В. Эффективность фитохимиотерапии при псориазе у больных хроническим тонзиллитом // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1986. № 4. С. 15–19.

235. Шукурян А. К. Клинико-иммунологическая характеристика хронического тонзиллита // Вестн. оториноларингологии. 1984. № 3. С. 25–29.

236. Яковенко В. Д., Филатов В. Ф., Дихий И. Л. К вопросу о причинно-следственных взаимосвязях в патогенезе хронического тонзиллита как инфекционно-аллергического процесса // Вестн. оториноларингологии. 1990. № 2. С. 52–56.

237. Яковлев Г. М., Сапроненко П. М., Калеко С. П. Об иммуногенетике как новом перспективном направлении медицинских исследований // Воен.-мед. журн. 1989. № 6. С. 32–35.

238. Яковлева Д. Б., Беневоленская Л. И., Орлов-Морозов А. В. и др. HLA-DR при ревматоидном артрите // Терапевт. арх. 1985. № 6. С. 80–82.

239. Яндашевская С. И., Сибирякова Л. Г., Котова О. М. и др. Поверхностные маркеры лимфоцитов у больных ревматоидным артритом детей // Тез. докл. Первого Всесоюз. съезда иммунологов. М., 1989. Т. 2. С. 155.

240. Ярлыков С. А. Эффективность тонзиллэктомии у больных ревматизмом и хроническим тонзиллитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 1960. 19 с.

241. Ярославский Е. Н. Хронические неспецифические тонзиллиты и заболевания внутренних органов // Тр. Том. мед. ин-та. Томск, 1951. С. 199–206.

242. Ясиновский М. А. К физиологии, патологии и клинике слизистых оболочек. Харьков, 1931. 192 с.

243. Amiel J. L. Histocompatibility testing. Copenhagen, 1967. 458 p.

244. Anderson T. Tonsillectomy and polyomyelitis // Ann. J. Publ. Health. 1954. Vol. 44, N 8. P. 1065–1067.

245. Batchelor J. R. Genetic role in autoimmunity // Triangle. 1984. Vol. 23. P. 77–83.

246. Beller D. J. Interleukin 1, interferon gamma, and the modulation of macrophage – T-cell interactions // Hibridona Technol. Biosci. Med. New York; London, 1985. P. 587–596.

247. Benacerraff B., McDevitt M. Histocompatibility linked immune response genes // Science. 1972. Vol. 175, N 4019. P. 273.

248. Bender K. The HLA-system // Biotech Bull. 1984. Vol. 2, N 2. P. 64.

249. Bengtsson B. O., Thomson G. Measuring the strength of associations between HLA antigens and disease // Tissue Antigens. 1981. Vol. 17, N 6. P. 356–363.

250. Bernardini A., Imperato S., Pleiscia O. U. Induction of antibody synthesis effect of blocking defined determinants of an antigen // J. Immunol. 1970. Vol. 18, N 2. P. 187–201.

251. Bertram J. HLA and disease association // Behring Inst. Mitt. 1987. Vol. 62. P. 69–92.

252. Binco C., Patrick R., Nussengewig V. A population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen-antibody-complement complexes. Separation and characterization // J. Exp. Med. 1970. Vol. 132, N 4. P. 702–720.

253. Bodmer W. F. The HLA system // Tissue Antigens. 1978. Vol. 11, N 3. P. 193–194.

254. Bodmer W. Models and mechanisms for HLA and disease association // J. Exp. Med. 1980. Vol. 152, N 2. P. 353.

255. Bodmer W. The HLA-system // Histocompatibility testing, 1984 / Eds E. Albert et al. Berlin, 1984. P. 11.

256. Bodmer W. F., Bodmer J. G. Evolution and function of the HLA-system // Brit. Med. Bull. 1978. Vol. 34, N 3. P. 309–316.

257. Bradley B., Festenstein H. Cellular typing // Brit. Med. Bull. 1978. Vol. 34, N 3. P. 223.

258. Brook J., Yocum P., Friedman E. Aerobic and anaerobic bacteria in tonsils of children with recurrent tonsillitis // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1981. Vol. 90, N 3. P. 261–263.

259. Buckley C. E., White D. H., Seigler H. F. HLA-B7 associated tuberculin hypo-responsiveness in BCG treated patients // Amer. Rev. Resp. Dis. 1977. Vol. 115, N 4. P. 48.

260. Burnet F. Cellular of immunology. New York, 1969. 283 p.
261. Carter C. O. Genetics of common disorders // Brit. Med. Bull. 1969. Vol. 25, N 1. P. 52-57.
262. Christoffersen K., Richner N. Clinial, bacterial and pathoanatomic considerations in chronic tonsillitis // Acta Otolaryngol. 1951. Vol. 39, N 2-3. P. 102-120.
263. Cirtoni E., Mattius P., Josi R. Report of the nomenclature committee // Histo-compatibility testing. Copenhagen, 1967. P. 1-5.
264. Crifo S. B-immunocytes of human tonsill // Otolaryngology (Minerva). 1974. Vol. 24, N 1. P. 61-65.
265. Cudwort A. G., Wolg E. The HLA-system and disease // Clin. Scien. 1981. Vol. 61, N 1. P. 1-5.
266. Dausset J. Iso-leuco-anticorps // Acta Haematol. 1958. Vol. 20, N 1-4. P. 156-166.
267. Dausset J. Some contributions of the HLA complex to the genetics of human diseases // Transplant. Rev. 1975. Vol. 22. P. 45.
268. Dausset J., Brecy H. Identical nature of leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leucoagglutinins // Nature. 1957. Vol. 180, N 4599. P. 1430-1436.
269. Dausset J., Contu L. Is the MHC a general self-recognition system playing a major unifying role in an organism? // Human Immunol. 1980. Vol. 1. P. 5-17.
270. Dausset J., Hors J. Some contributions of the HLA complex to the genetics of human disease // Transplant. Rev. 1975. Vol. 22. P. 45.
271. Dawkins R. L., Christiansen F. T., Kay P. H. et al. Disease associations with complotypes, supertypes and haplotypes // Immunol. Rev. 1983. N 70. P. 5.
272. Degos L., Lepage V. The HLA system and its application to disease in man // Rev. Med. 1981. Vol. 22, N 24. P. 1467-1474.
273. Devitt H. O., Sela M. Genetic control of the antibody response // J. Exp. Med. 1967. Vol. 126, N 5. P. 969.
274. Digby K. N. The functions of the tonsills and the appendix // Lancet. 1912. N 1. P. 160-161.
275. Disk H. HLA and disease // Brit. Med. Bull. 1978. Vol. 34, N 3. P. 271.
276. Edwards S. Familial predisition in man // Brit. Med. Bull. 1969. Vol. 25, N 1. P. 58-64.
277. Eijosoogel V., Koning L., Groot-Kooy L. et al. Mixed limphocyte culture and HLA // Transplant. Proc. 1972. Vol. 4, N 7. P. 199.
278. Falchuk Z. M., Rogentinc G. N., Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HLA in patints with glutensensitive enteropathy // J. Chin. Invest. 1972. Vol. 51, N 4. P. 1602-1605.
279. Falk P. Experimental studies on the effect on the thymus on postnatal tonsill development // Arch. Nasen, Ohren Kehlkopf. 1961. Vol. 178, N 2. P. 334-342.
280. Fernandez-Cruz A., Luque Otero J. M., Perez L. et al. HLA antigens in spanish patients with essential hypertension // Clin. Scien. 1981. Vol. 61, N 7. P. 3679-3688.
281. Forbes J. J., Zalewski P. D. A subpopulation of human B-lymphocytes that rosette with mouse erythrocytes // Clin. Exp. Immunol. 1976. Vol. 26, N 1. P. 99-107.
282. Gearing A. J., Johnstone A. P., Thorpe R. Production and assay of the interleukins // J. Immunol. Meth. 1985. Vol. 83, N 1. P. 1-27.
283. George J. R., Vanghan J. In vitro cell migration as a model for delayed hypersensitivity // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962. Vol. 73, N 2. P. 514-518.
284. Gerencer M., Kastelan A., Drazancic A. et al. The HLA-antigens in women with recurrent abnormal pregnancies of unknown etiology // Tissue Antigens. 1978. Vol. 12, N 3. P. 223-227.
285. Githin D., Sasaki T. Immunoglobulins G, A, M determined in single cells from human tonsill // Sciense. 1969. Vol. 164, N 3887. P. 1532-1534.
286. Godrick R., Patt M. A. A comparison of the immune response of tonsills with the appendix and spleen in the neonatal rabbits // Acta Otolaryngol. 1971. Vol. 71, N 4. P. 357-364.
287. Green A. The epidemiologic approach to studies of association between HLA and disease: Estimation of absolute risks, etiologic and preventive fraction // Tissue Antigens. 1982. Vol. 13, N 4. P. 259-268.

288. Green F. Genetic control of immune responses // *Immunogenetics*. 1974. Vol. 1, N 1. P. 4.
289. Grumet F. HLA and disease associatin // *Transplant. Proc.* 1977. Vol. 9, N 4. P. 1839.
290. Gunter O. Appendectomy und Tonsillektomie in Immunologie // *Sicht. Disch. Med. Wschr.* 1966. Vol. 91, N 25, P. 1241-1242.
291. Haan P. Normal and insufficient tonsills: A microscopic anatomical study // *Acta Otolaryngol.* 1962. Vol. 54, N 5. P. 466-478.
292. Harrison B. H. Tonsillar tissue in diffusion chambers a possible humoral effect // *J. Cell. Biol.* 1970. Vol. 47, N 2. P. 2-10.
293. Hicks M. J., Haman R. M., Barbee R. A. Evaluation of methodologic variables of the in vitro lymphocyte transformation assay // *Amer. J. Clin. Pathol.* 1986. Vol. 85, N 6. P. 704-709.
294. Hiller C. M., Bischoff M., Schmidt A. et al. Analysis of the HLA-A, B, C linkage: Disequilibrium: Decreasing strenght of gametic association with increasing map distance // *Hum. Genetics*. 1978. Vol. 41, N 1. P. 301.
295. Hobart M. J., Rabbittis T. H., Goodfellow P. N. et al. Immunoglobulin heavy chain genes in human are located on chromosome 14 // *Ann. Hum. Genet.* 1981. Vol. 45, N 4. P. 331-335.
296. Hoffman M., Oettgen D., Schmidt H. Production of antibody to sheep red blood cells by human tonsill cells in vitro // *Nature*. 1973. Vol. 243, N 5407. P. 408-410.
297. Indiveri F., Wilson B. S., Natali P. G. et al. Immunogenecity of DR-antigens isolated from body fluids // *Transplant. Proc.* 1980. Vol. 12, N 1. P. 121-124.
298. Ishizaka K., Ishizaka T. Biological function of gamma E antibodies of reaginic hypersensitivity // *Clin. Exp. Immunol.* 1970. Vol. 6, N 1. P. 25-42.
299. Jacobson E. B., Thorbecke G. S. Relationship of terminal centers in lymphoid tissue to immunologic memory // *Lab. Invest.* 1968. Vol. 19, N 9. P. 635-642.
300. Jonker M., Van Rood J. Can anti HLA-A and B antibodies inhibit the MLC? // *Tissue Antigens*. 1978. Vol. 11, N 3. P. 251.
301. Kaiser A. D. Relation of tonsills and adenoids to infection in children based on control study 4400 children over 10 year period // *Am. J. Dis. Child.* 1931. Vol. 41, N 3. P. 568-581.
302. Kallenberg C. G. M., Klaassen P. J. L., Beelen J. M. et al. HLA-B8/DR3 phenotype and the primary immune response // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1987. Vol. 34, N 1. P. 135-140.
303. Kelemen G. Histological test of tonsillar activity based on the reticuloepithelial interplay // *Arch. Otolaringol.* 1954. Vol. 59, N 3. P. 263-281.
304. Khan M. A., Kushmer I., Brain W. HLA-B27 homozygoty in sing spondylitis: relationship, risk and severity // *Tissue Antigens*. 1978. Vol. 11, N 5. P. 4-9.
305. Kishimoto T., Ishizaka K. Regulation of antibody response in vitro. VII. Enhancing soluble factors for IgG and IgE antibody response // *J. Immunol.* 1973. Vol. 111, N 4. P. 1194-1205.
306. Kissmeyer-Nielsen F., Thorsby E. Human transplantation antigens. Appendix: Current methods in histocompatibility testing // *Transplant. Rev.* 1970. Vol. 4, N 2. P. 75.
307. Koburg E. Die Tonsill in immunologischen Geschehen // *Arch. Klin. Exp. Ochrenheik.* 1970. Vol. 196, N 2. P. 65-75.
308. Koscard-Varo G. The physiological role of tonsills and appendix // *Med. J. Austral.* 1964. Vol. 22, N 2. P. 273-274.
309. Lamm L. U., Olaisen B. Report of the commite on the genetic constitutioin of chromosomes 5 and 6 // *Cytogen. Cell Genetics*. 1985. Vol. 40, N 3. P. 128-155.
310. Lamm L. U., Petersen G. B. The HLA genetic linkage group // *Transplant. Proc.* 1979. Vol. 11, N 4. P. 1692-1696.
311. Loghem E. Allotypic markers // *Monogr. Allergi.* 1986. Vol. 19. P. 40-51.
312. McCombs C., Michalski S. P., Deshazo R. et al. Immune abnormalities associated HLA-B8, lymphocyte subsets and functional correlates // *Clin. Immunol.* 1985. Vol. 39, N 1. P. 112-120.
313. McDevitt H., Chinitz A. Genetic control of antibody response: relationship between immune response and histocompatibility (H-2) type // *Science*. 1969. Vol. 163, N 3872. P. 1207.

314. Mershe U., Lindberg S., Dolata J. The role of neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in the mucociliary defence of the rabbit maxillary sinus // *Rhinology*. 1987. Vol. 25, N 2, P. 89–93.
315. Minear M. Z., Hey Z. B., Milton I. T. Prenatal and postnatal development and form of crypts of human palatine tonsill // *Arch. Otolaryngol.* 1937. Vol. 25. P. 485–519.
316. Mogi G. IgA immunocytes in tonsills // *Acta Otolaryngol.* 1977. Vol. 83, N 5–6. P. 505–513.
317. Munro A., Waldmann H. Major histocompatibility system and immune response // *Brit. Med. Bull.* 1978. Vol. 34, N 3. P. 253.
318. Nordhagen R. Cross-reactions in the HLA system revealed by red blood cells expressing HLA determinants, with particular reference to cross-reaction between HLA-A2 and B17 // *Vox Sang.* 1983. Vol. 44, N 4. P. 218–224.
319. Oettgen H., Silber R., Miescher P., Hirschhorn R. Stimulation of human tonsillar lymphocytes in vitro // *Clin. Exp. Immunol.* 1966. Vol. 1, N 1. P. 77–84.
320. Orga P. Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal antibody response to poliovirus // *New Engl. J. Med.* 1971. Vol. 284, N 2. P. 59–64.
321. Oropesa R. Z., Werb Z. Binding of hormones and other biological messengers to macrophage receptors // *Mononuclear phagocytes: Physiology and pathology*. Amsterdam, 1985. P. 225–241.
322. Osoba D., Falk J. HLA-B8 phenotype associated with an increased mixed leukocyte reaction // *Immunogenetics*. 1982. Vol. 6. P. 425–532.
323. Parkinson R. H. Tonsill and allied problems. New York, 1951. 432 p.
324. Persson I., Ryder L. P., Nielsen L. S., Sveigaard A. The HL-A7 histocompatibility antigen in sarcoidosis in relation to tuberculin sensitivity // *Tissue Antigens*. 1975. Vol. 6, N 1. P. 50–53.
325. Ritzmann S. E. HLA patterns and disease associations // *J. Amer. Med. Ass.* 1979. Vol. 236, N 20. P. 2305–2309.
326. Russel T. S., Schultes L. M., Kuban D. J. Histocompatibility (HLA) antigens associated with psoriasis // *New Engl. J. Med.* 1972. Vol. 287, N 3. P. 738–739.
327. Ryder L., Sveigaard A. Association between HLA and disease // Report from the „HLA and Disease”. Copenhagen, 1976. P. 1.
328. Sach J. A., Brewerton D. HLA, ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis // *Brit. Med. Bull.* 1978. Vol. 34, N 3. P. 275.
329. Sandberg L., Thorsby E., Kismeyer-Nielsen F. et al. Evidence of a third sublocus within the HLA chromosomal region // *Histocompatibility testing*. Copenhagen, 1970. P. 165–189.
330. Sasayuki T., Ohta N., Kaneoka R. et al. Association between an HLA haplotype and low responsiveness to schistosomal worm antigen in man // *J. Exp. Med.* 1980. Vol. 152, N 2. P. 297.
331. Schenk H. P. Disease of the pharynx and fauces // *Disease of the nose, throat and ear*. Philadelphia; London, 1959. P. 239–257.
332. Serjeantson S. W., Kirk R. L., Ranford P. et al. HLA antigens and non-HLA chromosome 6 markers in Micronesians from Nauru // *Tissue Antigens*. 1983. Vol. 22, N 1. P. 49.
333. Shackelford D. A., Kaufman J. T., Korman A. J. et al. HLA-DR antigens: structure, separation of subpopulations, gene cloning and function // *Immunol. Rev.* 1982. N 66. P. 133.
334. Shaw S., Mawas C., Kavathas T. The new histocompatibility locus HLA-B8: Current status and recent progress. Amsterdam etc., 1981. P. 212–215.
335. Sloyer J., Veltri R., Sprinkle P. In vitro IgM antibody synthesis by human tonsil-derived lymphocytes // *J. Immunol.* 1975. Vol. 111, N 1. P. 183–188.
336. Smith J., Haegert D. B- and T-lymphocyte markers on transformed lymphocytes and tonsilblasts // *Clin. Exp. Immunol.* 1974. Vol. 17, N 4. P. 547–560.
337. Solheim B. G., Brattlie A., Winther N. et al. LD antisera prepared by planned immunization. Copenhagen, 1975. 718 p.
338. Sonozaki M., Seki H., Chang M. et al. Human lymphocyte antigen HL-A27 in japanese patients with ankylosing spondylitis // *Tissue Antigens*. 1975. Vol. 5, N 2. P. 131.
339. Soothill J. E. Clinical aspects of immunology. London, 1968. 740 p.
340. Steinmets M. The genetic basis of antibody diversity // *Chimia*. 1987. Vol. 41, N 12. P. 416–418.

341. Stone R. N., Sherrid M. V., Cohn K. E. Correlation of HLA types in premature coronary artery disease // *Chest*. 1981. Vol. 79, N 4. P. 381–385.
342. Strominger J. L., Mann D. L., Parham P. et al. Structure of HLA-A and B antigens isolated from cultured human lymphocytes // *Cold Spring Harbor symp. quant. biol.* 1977. Vol. 41. P. 323.
343. Sugiyama M. Interferon producing ability of the lymphocyte isolated from the tonsill // *J. Otolaryngol. Jap.* 1972. Vol. 75. P. 1066–1067.
344. Surjian L., Surjian M. Immunological role of human tonsills // *Acta Otolaryngol.* 1971. Vol. 71, N 2–3. P. 190–193.
345. Sutter P., Vera L. Anaerobes and normal oral flora // *Rev. Infec. Disease*. 1984. Vol. 6, N 1. P. 62–66.
346. Svejgaard A., Platz P., Ryder L. HLA and disease susceptibility // *Clin. Impl.* 1984. Vol. 4, N 3. P. 567–580.
347. Tabata T., Katsurahata T., Enomoto T. et al. Immunological function of human tonsill: Surface topology of human lymphocytes using the scanning electron microscope // *Acta Otolaryngol.* 1975. Vol. 80, N 5–6. P. 474–478.
348. Tada T., Ishizaka K. Distribution of gamma E-forming cells in lymphoid tissues of the human and monkey // *J. Immunol.* 1970. Vol. 104, N 2. P. 377–387.
349. Terasaki P., Bernoco D., Park M. S. et al. Microdroplet testing for HLA-A, -B, -C and -D antigens // *Amer. J. Clin. Path.* 1978. Vol. 69, N 2. P. 103.
350. Terasaki P. L., Mc Clelland J. D. Microdroplet assay of human serum cytotoxins // *Nature*. 1964. Vol. 204, N 4962. P. 998–1000.
351. Terasaki P., Park M., Bernoco D. et al. Overview of the 1980 International Histocompatibility Workshop // *Histocompatibility testing*. Los Angeles, 1980. P. 1.
352. Termijtelen A., van Leeuwen A., van Rood J. J. HLA-linked lymphocyte activating L-determinants // *Immunol. Rev.* 1982. N 66. P. 79.
353. Tiwari J. L., Terasaki P. L. HLA and disease associations. New York, 1985. 472 p.
354. Vries De R., van Rood J. HLA and infectious disease // *Arch. Derm. Res.* 1979. Vol. 264, N 1. P. 89.
355. Vries De R., Khan P. M., Bernini L. F. et al. Genetic control of survival in epidermis // *J. Immunogenetics*. 1979. Vol. 6, N 4. P. 271.
356. Vries De R., Nijnhuis L. E., Lai A. et al. HLA-linked genetic control of host response to mycobacterium lepre // *Lancet*. 1976. Vol. 11, N 7999. P. 1328–1330.
357. Weck De A. HLA and allergy // *HLA and allergy*. Basel, 1979. P. 4.
358. Weisberg R. A., Leder P. Fundamentals of molecular genetics // *The metabolic basis of inherited disease*. New York, 1983. P. 61.
359. White S. H., Newcomer V. C., Mickey M. R. et al. Disturbance of HLA-antigen frequency in psoriasis // *New Engl. J. Med.* 1972. Vol. 287, N 3. P. 740–743.
360. Zaleski M., Dubiski S., Niles E. et al. Immunogenetics. Boston etc., 1983. 450 p.

Научное издание

Виктор Робертович Гофман,
Александр Владимирович Черныш,
Юрий Леонидович Шевченко

**КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА**

*Утверждено к печати
Военно-медицинской академией*

Редактор издательства Н. Н. Иезуитова
Художник А. Т. Пожванов
Технический редактор О. В. Иванова
Корректор О. И. Буркова

ЛР № 020297 от 23 июня 1997 г. Сдано в набор 06.02.97. Подписано
к печати 18.11.98. Формат 60 x 90^{1/16}. Бумага офсетная. Гарнитура
обыкновенная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 8,5.
Уч.-изд. л. 10,0. Тираж 500 экз. Тип. зак. № 3836. С 230.

Санкт-Петербургская издательская фирма РАН
199034, Санкт-Петербург, Менделеевская лин., 1
Санкт-Петербургская типография „Наука” РАН
199034, Санкт-Петербург, 9 лин., 12