

# КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

МАЙ  
ИЮНЬ  
1984

3

ТОМ  
LXV

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАССР  
И СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ

УДК 616.9—08:615.37



## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ<sup>1</sup>

*Проф. Д. К. Баширова*

Современное понимание инфектологии не ограничивается рамками только острых массовых инфекций. В настоящее время все более повышается значимость условно-патогенных бактерий, особенно в возникновении внутрибольничных вспышек инфекций. Именно они нередко являются причиной летальных исходов у больных, находящихся в хирургических, гематологических, реанимационных и других отделениях, а также в центрах гемодиализа. Достаточно назвать такую в настоящее время распространенную инфекцию, как стафилококковый сепсис, поистине «стафилококковую чуму», как ее теперь называют, чтобы объединить усилия многих клиницистов для изучения этого заболевания. По данным США, внутрибольничный сепсис был отмечен в один год у 40000 больных. Не развивая эту мысль дальше, хотелось бы остановиться на значении иммунитета в инфекционной патологии.

Как известно, человек заболевает эпидемической инфекцией, например, корью, в случае отсутствия у него естественного или вакционального иммунитета именно против кори. Заболевание инфекцией, вызванной условно-патогенным микробом, например, клебсиеллой или протеем, возникает при резком ослаблении защитных сил организма, повреждении механизма защиты, то есть при иммунологической недостаточности, способной развиться в связи с наличием основного тяжелого заболевания, например, неспецифического язвенного колита, новообразования, а также после обширных оперативных вмешательств и др.

Заболевание инфекцией всегда определяется прежде всего состоянием защитных сил организма и иммунитета. Инфекция и иммунитет неотделимы друг от друга. Понятие об иммунитете возникло в жестокой борьбе человека с инфекциями, которые почти до середины нашего столетия занимали первое место среди причин смерти человека. И не было более насущной проблемы, чем предупреждение инфекционных болезней и создание у человека невосприимчивости к ним. Лишь в конце прошлого столетия было найдено научно-практическое решение этой проблемы. Было создано учение о невосприимчивости к инфекциям — иммунология инфекционных болезней. У истоков иммунологии стояли Луи Пастер, основоположник учения о вакцинах; Илья Ильич Мечников, создатель фагоцитарной теории иммунитета; Пауль Эрлих, положивший начало гуморальной теории иммунитета. В 1981 г. весь мир отмечал столетие обоснования Пастером принципа создания вакцины против инфекции. Эта дата совпала с величайшим достижением в области борьбы с инфекциями: в 1978 г.

<sup>1</sup> Актная речь, произнесенная 22 апреля 1982 г. на заседании ученого совета Казанского института усовершенствования врачей им. В. И. Ленина.

ВОЗ объявила о ликвидации оспы в мире и отмене прививок. В 1982 г. было отмечено столетие фагоцитарной теории Мечникова. В настоящее время мы с полным правом можем говорить о торжестве идей Мечникова в иммунологии, ибо вновь получены убедительные доказательства ведущей роли макрофагов в организации иммунного ответа.

Представление об иммунологии как о частном разделе учения об инфекциях существенно изменилось в середине нашего века. Английский ученый Медавар показал, что иммунитет защищает человека от всего, что для него генетически чуждо. Его исследования легли в основу современного понимания иммунитета и иммунологии в целом как науки. Благодаря своему стремительному развитию и ряду крупных открытий иммунология вышла на передовые рубежи биологической науки.

В современном понимании иммунитет — это не только невосприимчивость к инфекциям, а способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации. Иначе говоря, это защита организмом своей «биологической» среды. Как пишет Р. В. Петров, «главная задача иммунитета — уничтожение клеток, которые генетически отличаются от собственных, будь то клетка чужая или своего тела, но изменившаяся в генетическом отношении», например, клетка, пораженная вирусом. Вещества, которые несут генетически чужеродную информацию и способны при введении в организм вызывать иммунные реакции, принято называть антигенами. Антигенностью обладают микробы, вирусы, паразиты, а также живые клетки, ткани и другие вещества. На антигенное раздражение организм отвечает цепью неспецифических и специфических реакций, которые составляют понятие о реактивности организма, включая и иммунологическую реактивность. Одни из реакций вступают в процесс защиты немедленно и носят неспецифический характер, например, фагоцитоз. Другие реакции являются специфическими, например, выработка антител и гиперчувствительность немедленного типа, составляющие основу гуморального иммунного ответа, а также гиперчувствительность замедленного типа, иммунологическая память и толерантность, лежащие в основе клеточного иммунного ответа. Иммунные реакции на антиген воспроизводит специализированная система клеток тканей и органов, называемая теперь иммунной системой. Р. В. Петров указывает, что она так же самостоятельна и не менее сложна, чем сердечно-сосудистая, эндокринная и др.

Иммунная система генерализована по всему телу, клетки ее циркулируют по всему организму, и она способна вырабатывать специфичные антитела к каждому антигену. Иммунная система состоит из центральных органов — костного мозга и тимуса (вилочковая железа) и периферических — лимфоузлов, селезенки и крови. В целом лимфоидная система является морфологическим «синонимом» иммунной системы. Центральной клеткой иммунной системы считают малый лимфоцит, функция которого интенсивно изучается с 1960 г. В процессе этих исследований были получены удивительные факты. Так, лимфоциты, имея морфологическое сходство, тем не менее оказались неоднородными. В настоящее время различают две основные популяции лимфоцитов: Т-лимфоциты (тимусзависимые) и В-лимфоциты (костномозговые), которые онтогенетически развиваются независимо друг от друга. Популяция Т-лимфоцитов состоит из эффекторов, хелперов (помощников), супрессоров. В целом они составляют 55—60% от числа циркулирующих лимфоцитов, ответственных за распознавание чужих антигенов, вызывают реакции клеточного иммунитета и выполняют главные иммунорегуляторные функции. На класс В-лимфоцитов приходится 25—30% клеток; он делится на три группы, вырабатывающие иммуноглобулины, и несет ответственность за гуморальные иммунные реакции. В целом эти специфические клетки являются хранителями способности организма к специфической иммунной функции. Такая многоликость лимфоцитов определяет их функциональную полипотентность и позволяет им осуществлять контроль и регуляцию иммунного ответа на антигенное раздражение. Для формирования иммунного ответа необходимо кооперативное взаимодействие друг с другом ряда клеточных подсистем. К ним относятся макрофаги — клетки, открытые И. И. Мечниковым. Они являются основными клетками, подающими антиген Т-лимфоцитам. Последние сообщают антигенный стимул В-лимфоцитам, которые становятся затем на путь синтеза антител. Таким образом, макрофаги обеспечивают работу двух основных популяций лимфоцитов.

В современной иммунологии четко установлено значение клеток в реализации иммунного ответа и разработана клеточная основа иммунитета.

Накопление новых фактов предопределило необходимость пересмотреть основы иммунитета инфекционных болезней в свете современных достижений в области иммунологии. Нельзя не отметить, что такие социальные и биологические факторы жизни, как массовая иммунизация населения против многих инфекций, широкое при-

менение антибиотиков в лечении инфекций способствовали изменению как структуры инфекционных заболеваний, так и форм их проявления. Резко возросла значимость вирусных инфекций и инфекций, вызванных условно-патогенными микробами. Такая форма инфекционного процесса как носительство микробов и вирусов без клинических проявлений болезни приобрела среди людей широкое распространение. Подобная эволюция инфекций связана с изменчивостью микробов и состоянием реактивности организма.

Основными задачами клинической иммунологии инфекционных болезней являются дальнейшее совершенствование методов иммунной диагностики, терапии и профилактики, изучение постинфекционного иммунитета, а также разработка способов контроля и коррекции иммунного ответа, выявление и профилактика нарушений функции иммунной системы.

Современные иммунологические методы позволяют оценить в целом и частном иммунологический статус здорового и больного человека. Иммунологический статус, или иммунологическая реактивность человека постоянно испытывает влияние различных экзогенных и эндогенных факторов. Она изменяется при голодании, особенно белковом, недостатке витаминов, под влиянием ряда лекарственных средств, при встречах с патогенными микробами (в случаях бытовой вакцинации), с собственной бактериальной флорой при транзиторных бактериемиях, а также при инфекционных болезнях, обширных хирургических вмешательствах, болезнях органов кроветворения, при опухолевых процессах и др. Существует много факторов, способных «расшатать» механизмы защиты и привести к развитию дефекта в этой системе — ко вторичному иммунодефициту. Последние в отличие от первичных, то есть врожденных, встречаются чаще и могут быть преходящими.

Известно, что после гриппа, кори и других вирусных болезней возникают осложнения, опасные для жизни человека. Появились данные о роли вирусов в патогенезе некоторых тяжелых системных заболеваний. Настойчиво исследуется роль вируса кори в формировании рассеянного склероза и системной красной волчанки. Развитие осложнений и других тяжелых последствий после указанных выше вирусных болезней связано с иммунологической недостаточностью, которую, по мнению Р. В. Петрова, могут спровоцировать данные вирусы. Инфекционное заболевание может быть как причиной, так и следствием иммунодефицита. Вторичный иммунодефицит, обусловленный тяжелой основной болезнью (неспецифическим язвенным колитом, болезнями крови и др.), предрасполагает к суперинфекциям, вызываемым условно-патогенными микробами, а также к генерализации инфекционного процесса и к дефекту разных клеточных и гуморальных иммунных подсистем. В связи с этим выявление и коррекция иммунодефицитов имеют важное значение в профилактике острых и хронических инфекций, а также тяжелых осложнений и последствий инфекционного процесса.

Иммунологические и аллергологические аспекты инфекционных болезней были предметом изучения сотрудниками кафедры, начиная с момента ее основания. Проблемой аллергии при инфекционных болезнях занимались проф. А. Ф. Агафонов и его ученики.

Исследования клеточных иммунных реакций при инфекциях нами были начаты в 1965 г. в содружестве с коллективом кафедры общей клинической патологии (зав. — доц. Н. И. Вылегжанин). Экспериментальные и клинические исследования были направлены на изучение процесса формирования сенсibilизированных лимфоцитов при инфекции и роли этих клеток в постинфекционном иммунитете. Кроме того, нас интересовало функциональное состояние лимфоцитов и нейтрофилов крови в процессе болезни и выздоровления. Функциональную активность лимфоцитов определяли по реакции бласттрансформации, в основе которой лежит способность этих клеток, инкубируемых в специальной среде с добавлением фитогемагглютинаина (ФГА), неспецифического митогена для Т-лимфоцитов, трансформироваться в бластные клетки, то есть проявлять свою активность. У здорового человека в этой реакции участвует примерно 40—75% клеток преимущественно из Т-популяции. Реакция бласттрансформации является обычным тестом на Т-клетки памяти. Но для этого используют в качестве митогенов, то есть стимуляторов, специфические антигены, например, бактериальные. В таком случае в бласты трансформируются лишь клетки, сенсibilизированные ранее к этим антигенам, то есть несущие иммунологическую память.

Для общего подсчета лимфоцитов использовали неиммунологический универсальный маркер Т-клеток человека — способность лимфоцитов вступать в контакт с эритроцитами барана и образовывать так называемые розетки — клетку, окруженную эритроцитами. С помощью метода розеткообразования установлено, что таким свойством обладают 55—75% лимфоцитов крови здорового человека.

По данным Р. В. Петрова и соавт. (1981), тимус контролирует дифференцировку стволовых клеток в направлении гранулопоэза, в связи с этим нельзя исключить влияние Т-клеток на фагоцитарный потенциал организма человека. Поэтому параллельно были проведены исследования по изучению функциональной активности нейтрофилов крови в реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-краски). Спонтанно и при стимуляции вакциной нейтрофилы способны поглощать и восстанавливать растворимый НСТ в нерастворимый диформазан, который откладывается внутри клетки. У здорового человека количество НСТ-положительных клеток, то есть содержащих диформазан, обычно составляет 8—10%, а при стимуляции вакциной — 24—26%. Интерес к этому тесту, называемому сокращенно НСТ-тест, мы проявили и потому, что Парк и другие авторы при бактериальных инфекциях и осложнениях наблюдали повышение количества НСТ-положительных нейтрофилов. О состоянии клеточного иммунитета мы судили по внутрикожной пробе и некоторым косвенным показателям (данные анамнеза о частых инфекциях, картина периферической крови, белковый профиль крови и др.).

Коллективом кафедры (Д. К. Ваширова, А. А. Сорокин, И. Г. Закиров, М. В. Лагутина, А. Р. Шагидуллина, А. И. Ширинская, Р. К. Галеева, М. Г. Валеева) проведены клинико-иммунологические исследования более чем у 1000 больных с различными бактериальными (брюшной тиф, дизентерия, менингококковая инфекция) и вирусными (грипп, вирусный гепатит, корь и др.) инфекциями. Результаты наблюдений позволили сделать ряд общих и частных выводов о функциональной активности лимфоцитов и нейтрофилов крови.

Одним из общих был вывод о том, что функциональная активность лимфоцитов и нейтрофилов крови подвержена изменению при инфекционных заболеваниях. Характер изменений определяется видом инфекции (бактериальная она или вирусная), тяжестью течения и периодом болезни. Наблюдаемые изменения функции клеток в большинстве случаев имели транзиторный характер, но в 5—15% выявлялись стойкие изменения в указанных подсистемах клеток, сохраняемые и после болезни.

Мы показали, что при брюшном тифе и дизентерии происходит формирование клеток иммунной памяти, то есть сенсibilизированных к информативному бактериальному антигену лимфоцитов. Этот процесс зависит от тяжести и периода болезни: чем тяжелее она протекала, тем позднее появлялись клетки памяти, однако их наибольшее количество выявлялось всегда в периоде выздоровления. Более того, оказалось, что их можно обнаружить в течение определенного времени и после болезни, в частности после брюшного тифа — многие годы, после дизентерии — не более 3—6 мес. Именно этим объясняется известный факт, что брюшным тифом в отличие от дизентерии обычно повторно не болеют. Таким образом, клетки памяти тесно связаны с развитием постинфекционного иммунитета, а их определение может иметь диагностическое и прогностическое значение.

Наблюдения, проведенные совместно с проф. О. С. Кочевым и Ф. А. Давлеткильдеевым, показали, что в лимфе общего грудного протока человека можно обнаружить лимфоциты, сенсibilизированные к различным бактериальным антигенам (рис. 1). Лимфосброс, выполненный у больного в течение 3—5 дней, приводит к выходу сенсibilизированных лимфоцитов из лимфоузлов. Полученные данные позволяют предположить, что в лимфоузлах человека, как в кладовых, хранятся клетки памяти о встрече индивидуума в своей жизни с различными антигенами, в частности с микробными. Такие клетки относятся, видимо, к популяции долгоживущих лимфоцитов, их выброс в периферическую кровь и активация происходят в условиях иммунного напряжения. В пользу этого свидетельствуют известные из практики данные о том, что при гриппе и других инфекциях в крови больного можно обнару-

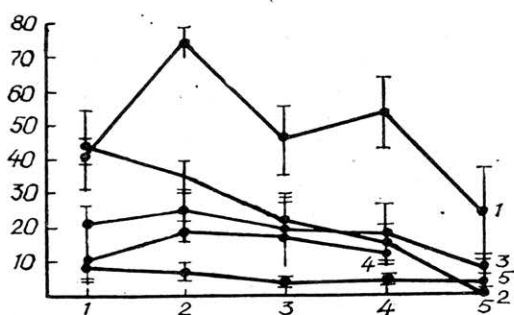


Рис. 1. Кинетика БТЛ лимфы грудного протока человека: 1 — ФГА, 2 — ППД, 3 — КБА, 4 — дизентерия, 5 — контроль (без антигенной стимуляции).

По оси абсцисс — сроки исследования (в сут), по оси ординат — среднее количество бластов (в %).

наружить антитела к различным микробам. Мы подтверждаем данный факт и тем, что у онкологических больных при очень низкой физиологической активности лим-



фоцитов и нейтрофилов крови выявлялись сенсibilизированные лимфоциты. Однако у 10% больных брюшным тифом и 15% больных дизентерией мы не могли обнаружить сенсibilизированные лимфоциты в период болезни и выздоровления или их количество было ниже 5%. В этой группе больных мы наблюдали за формированием хронического бактерионосительства (2 чел.) с длительным выделением бактерий рода *Shigella*, затяжным течением болезни, кандидозом кишечника и др.

Формирование клеток памяти о перенесенной инфекции определяется видом инфекции, силой антигенного раздражения и способностью иммунной системы к иммунному ответу, что в свою очередь зависит от исходного физиологического состояния клеточных иммунных подсистем организма. В связи с этим мы приводим данные изучения физиологической функциональной активности лимфоцитов крови, выявляемой по способности этих клеток трансформироваться в бластные формы *in vitro* при воздействии ФГА, антилимфоцитарным гамма-глобулином (АЛГ) и очищенным туберкулином (ППД). Эти митогены оказывают преимущественно действие на Т-систему лимфоцитов. У подавляющего числа (80—90%) больных вирусным гепатитом, гриппом, корью и менингококковой инфекцией в отличие от больных брюшным тифом и дизентерией лимфоциты крови слабо реагировали на ФГА, АЛГ и ППД (рис. 2). Имело место достоверно выявляемое торможение функциональной активности лимфоцитов из системы Т-клеток. Клиническим проявлением снижения функции лимфоцитов, то есть функциональной недостаточности этих клеток, например, при менингококковой инфекции, можно считать появление *Herpes simplex* на губах и коже лица, наблюдаемый более чем у 1/3 всех больных. Клиницисты рассматривают герпетическую суперинфекцию как косвенный признак, подтверждающий у больного диагноз менингококковой инфекции. Уменьшение общего количества Т-лимфоцитов на 30% и более, а также снижение способности этих клеток трансформироваться в бласты можно наблюдать в остром периоде вирусного гепатита у детей и взрослых. У 85—95% больных как Т-лимфоцитопения, так и снижение функциональной активности лимфоцитов, зависящие от тяжести инфекционного процесса, имеют переходящий характер. По мере выздоровления количество клеток обычно восстанавливается, но способность клеток к бластообразованию при воздействии ФГА достигает уровня здорового человека не ранее одного месяца после болезни. У 5—15% переболевших вирусным гепатитом иммунологическая слабость сохраняется в течение 3—6 мес, а иногда значительно дольше. У таких больных выявляется тенденция к затяжному течению и обострениям, повышенная чувствительность к ОРЗ и гнойно-септическим осложнениям, а также пониженная способность к выработке иммунитета при вакцинации. Изложенное является одной из причин медицинского отвода от прививок. Были получены данные, указывающие на существование корреляции между функциональной активностью лимфоцитов и нейтрофилов крови больных вирусными инфекциями. При вирусном гепатите, гриппе, кори и других инфекционных заболеваниях функция нейтрофилов оказалась слабее, чем в контроле, в то время как при дизентерии была существенно выше контроля (рис. 3). Наши результаты, как и данные литературы, свидетельствуют о том, что повышение показателя НСТ-теста, особенно стимулированного вакциной, отмечается, как правило, при бактериальных инфекциях.

На наш взгляд, наблюдаемое при остром вирусном гепатите снижение активности лимфоцитов и нейтрофилов крови — явление не случайное, тем более, что, по данным Р. В. Петрова и соавт., Т-лимфоциты влияют на дифференцировку стволовых клеток в направлении гранулопоэза. В свете сказанного нельзя не поставить в связь

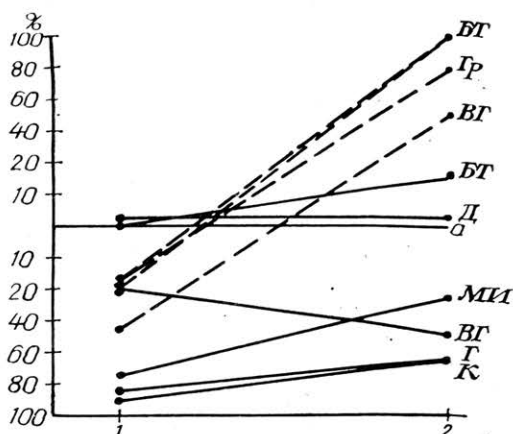


Рис. 2. Показатели бласттрансформации на ФГА (сплошная линия) и ППД (пунктир) при брюшном тифе (БТ), дизентерии (Д), менингококковой инфекции (МИ), вирусном гепатите (ВГ), гриппе (Г) и кори (К). а — контроль, 1 — острый период болезни, 2 — период выздоровления. По оси абсцисс — сроки исследования, по оси ординат — средняя разница с контролем.

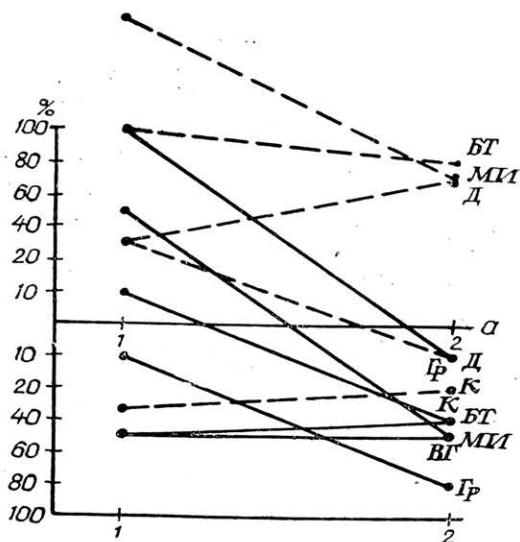


Рис. 3. Показатели НСТ-теста при стимуляции (сплошная линия) и без стимуляции (пунктир) при брюшном тифе (БТ), дизентерии (Д), менингококковой инфекции (МИ), вирусном гепатите (ВГ), гриппе (Г) и кори (К). а — контроль, 1 — острый период болезни, 2 — период выздоровления. По оси абсцисс — сроки исследования, по оси ординат — средняя разница от контроля.

понятным, почему опасность гриппа, кори прежде всего в осложнениях со стороны указанных инфекций служат «толчком» к процессам. Поэтому выяснение причин стабилизации иммунодефицита и его коррекция имеют огромное практическое значение. К причинам, провоцирующим иммунодефицит у больных, относятся и лекарственные средства. Нас интересовали те лекарственные препараты, которые находят достаточно широкое применение в лечении инфекционных болезней. В свое время появление антибиотиков вызвало сомнение в необходимости дальнейшего развития иммунологии. Однако в действительности антибиотики породили новые сложные проблемы: резистентность микробов к антибиотикам, их отрицательное влияние на реактивность организма.

В своих исследованиях мы остановились на синтетическом антибиотике — левомицетине, применяемом в основном при брюшном тифе, сальмонеллезе и дизентерии. Результаты сопоставления показали, что у больных дизентерией, леченных антибиотиками, формирование клеток памяти идет более медленно, чем у получавших другие химиопрепараты. Убедительные данные были получены о влиянии левомицетина на функцию нейтрофилов у больных дизентерией и брюшным тифом (рис. 4).

с иммунодефицитом развитие на фоне вирусного гепатита таких тяжелых процессов, как агранулоцитоз и острая аплазия костного мозга. В 1981 г. мы наблюдали за 4 больными в возрасте 14—18 лет с подобным состоянием. У 30% больных острым гепатитом количество лейкоцитов, по нашим данным, было ниже  $3 \cdot 10^9$  в 1 л и нейтрофилов — в пределах  $0,6—0,9 \cdot 10^9$  в 1 л. При остром вирусном гепатите отмечается торможение как спонтанной, так и стимулированной активности нейтрофилов, что указывает на снижение резервного потенциала в системе фагоцитоза. Нарушение функциональной активности нейтрофилов, выявляемое у большинства больных гепатитом в остром периоде болезни, носило преходящий характер, и функция клеток восстанавливалась в периоде выздоровления или через месяц после болезни. В 15—20% случаев нормализации функции нейтрофилов у больных не происходило, что всегда было связано с наличием у реконвалесцентов остаточных явлений гепатита или обострения хронических бактериальных инфекций.

Таким образом, нарушения в системе лимфоцитов и нейтрофилов крови имели место в основном при вирусных инфекциях, в связи с чем становится ясным и других вирусных инфекций таится и других вирусных инфекций таится

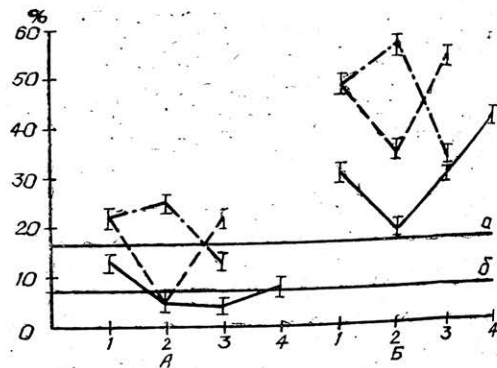


Рис. 4. Показатели НСТ-теста при лечении левомицетином больных брюшным тифом (сплошная линия) и дизентерией (пунктир), при лечении химиопрепаратами больных дизентерией (пунктир с точкой). 1 — до лечения, 2 — на фоне лечения, 3, 4 — 1 и 2-я недели после отмены препарата. а — контроль (стимулированные нейтрофилы), б — контроль (нестимулированные нейтрофилы). По оси абсцисс: А — нестимулированные нейтрофилы, Б — стимулированные нейтрофилы, по оси ординат — средние показатели НСТ-теста.

В период лечения левомицетином у больных наблюдалось существенное снижение активности нейтрофилов. Нормализация же функции клеток зависела от длительности курса лечения левомицетином. У больных брюшным тифом при 3-недельном лечении функция клеток восстанавливалась лишь на 2-й нед после отмены антибиотика, а у больных дизентерией при 5—7-дневном курсе лечения — на 1-й нед. У большинства больных торможение функции нейтрофилов на фоне лечения левомицетином было преходящим, но у 10% лиц нормализация функции нейтрофилов не происходила. У них наблюдалось либо затяжное течение болезни, либо длительное выделение бактерий. Известно, что левомицетин может провоцировать развитие аплазии костного мозга. Применение его для лечения больных оправдано лишь в тех случаях, при которых он не может быть заменен другим антибиотиком.

Одним из ведущих патогенетических средств лечения тяжелобольных инфекций являются глюкокортикоиды. В наших наблюдениях они нашли применение в комплексной терапии больных с менингококковой инфекцией (80%) и вирусным гепатитом (10—30%). При менингококковой инфекции кратковременное назначение глюкокортикоидов (в среднем 3 дня), в терапевтических дозах способствовало резкому снижению способности лимфоцитов к бласттрансформации при воздействии ФГА *in vitro*, но с последующим быстрым восстановлением этой функции после отмены препарата. Возможно, в этих случаях проявляется свойство глюкокортикоидов вызывать торможение миграции лимфоцитов из лимфоузлов в периферическую кровь. При тяжелых формах вирусного гепатита больной может получать глюкокортикоиды в течение 14—30 дней и более. Такой курс лечения всегда сопровождается значительным и длительно существующим торможением функциональной активности лимфоцитов. Глюкокортикоиды снижают фагоцитарную активность нейтрофилов при вирусном гепатите. В отдельных случаях активность этих клеток выявить не удается. Абсолютное число лимфоцитов падает до  $0,84-1,0 \cdot 10^9$  в 1 л, а количество активных нейтрофилов — на 75% по сравнению с контролем. Длительный прием глюкокортикоидов оказывает сложное воздействие на иммунную систему организма больного вирусным гепатитом, усугубляя имеющиеся у него иммунологические отклонения, по существу, способствуя стабилизации иммунодефицита. По нашим наблюдениям, у таких больных довольно часто (до 40%) наблюдаются гнойно-септические осложнения, а в ряде случаев применение глюкокортикоидов приводит к тяжелой генерализации вирусного процесса и к развитию сепсиса с летальным исходом. Такая вирусная инфекция, как ветряная оспа, является абсолютным противопоказанием к назначению глюкокортикоидов из-за возможной генерализации процесса. Мы наблюдали за детьми, лечеными цитостатиками по поводу основного заболевания, у которых течение ветряной оспы было чрезвычайно тяжелым из-за бурной генерализации вирусного процесса.

Следовательно, крайне необходимым становится поиск веществ, обладающих иммуностимулирующими и иммуномодулирующими свойствами. В настоящее время изучаются результаты применения в клинике такого препарата, как левамизол или декарис. Известно, что препараты, относящиеся к производным пиримидина, оказывают положительное воздействие на реактивность организма. В этом плане представляет интерес сирепар — гидролизат печени крупного рогатого скота. Мы располагаем данными о благоприятном эффекте сирепара на функцию лимфоцитов и нейтрофилов. При вирусном гепатите во время лечения сирепаром количество формазанположительных нейтрофилов повышается до уровня этих клеток у здоровых детей. Такой эффект важен тем, что активные нейтрофилы будут лучше защищать организм больного гепатитом от бактерий.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что у большинства больных вирусными инфекциями торможение функции лимфоцитов и нейтрофилов носит преходящий характер и, по-видимому, является патогенетическим или иммунологическим признаком болезни. Отсутствие нормализации функции этих клеток у 5—15% переболевших инфекцией указывает на нарушение механизмов защиты. На наш взгляд, они могут составить группу риска по вторичному дефекту механизмов защиты. Для выявления группы риска с целью диспансерного наблюдения за ней большую роль будут играть иммунологические кабинеты, организация которых — дело недалекого будущего. Углубленное изучение вопроса о формировании вторичного дефекта механизмов защиты при инфекциях является предметом дальнейшего научного поиска кафедры.