

СВЕРДЛОВСКАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 23
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
(РЕКТОР-ДОЦЕНТ В.Н.КЛИМОВ)

ИЗ КАФЕДРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ
(ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ-ПРОФЕССОР Я.Г.УЖАНСКИЙ)

Научный руководитель работы-
доктор медицинских наук,
профессор Я.Г.УЖАНСКИЙ

И.Ш. Г О Л О Д

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СИСТЕМЫ РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР-
-ИНГИБИТОР-АНТИИНГИБИТОР ПРИ РЕВМАТИЗМЕ

Диссертация на соискание учёной
степени кандидата медицинских
наук

Свердловск - 1964

О Г Л А В Л Е Н И Е

Стр.

В С Т У П Л Е Н И Е.

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Глава 1. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ РЕВМАТИЗМЕ.	4
Роль стрептококковой инфекции в возникновении и развитии ревматического процесса (4). Образование антител к стрептолизину 0, стрептогиалуронидазе, фибринолизину (5). Роль вирусной инфекции в возникновении ревматизма (10). Иммунологические изменения, связанные с комплементом и пропердином (11). Заключение (12).	
Глава II. РОЛЬ АУТОИММУНИЗАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТИЗМА.	14
а. Аутоиммунные процессы и их значение в патологии.	14
Образование аутоантигенов (14). Образование аутоантител (18). Методы выявления аутоантител (19). Механизм повреждающего действия аутоантител (22). Роль аутоиммунных изменений в патологии (24). Заключение (36).	
б. Аутоиммунизация при ревматизме.	37
Образование аутоантигенов при ревматизме (37).	

Образование аутоантител при ревматизме (38).
Формирование аутоиммунных изменений в опытах
на животных (43). Заключение (45).

в. Патогенетическая общность между ревматиз-
мом и инфекционным неспецифическим полиарт-
ритом.

46

г. Ревматоидный фактор.

48

Методы обнаружения ревматоидного фактора (48).
Разновидности ревматоидного фактора (50).
Природа ревматоидного фактора (53).

д. Ингибитор ревматоидного фактора.

54

Обнаружение ингибитора ревматоидного факто-
ра (55). Связь ингибитора ревматоидного
фактора с группой G_{II} - факторов (57).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

58

ЧАСТЬ ВТОРАЯ

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Глава III. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

63

а. Определение ревматоидного фактора в ре-
акции гемагглютинации по методу Ваалер-
-Роузе.

63

б. Определение ингибитора ревматоидного
фактора.

66

в. Определение антиингибитора в реакции
пассивной гемагглютинации по методу Бойдена.

69

г. Определение неполных антител по методу Кумбса, Моранта и Рейса 74

д. Статистическая обработка результатов исследования. 80

Глава 1У. ИНГИБИТОР РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА. 83

а. Ингибитор ревматоидного фактора при активной фазе ревматизма. 84

б. Ингибитор ревматоидного фактора при неактивной фазе ревматизма. 94

в. Ингибитор ревматоидного фактора при других заболеваниях. 95

г. Ингибитор ревматоидного фактора в сыворотках здоровых людей. 99

д. Заключение. 99

Глава У. АНТИИНГИБИТОР. 103

а. Антиингибитор при активной фазе ревматизма. 104

б. Антиингибитор при неактивной фазе ревматизма. 115

в. Антиингибитор при инфекционном неспецифическом полиартрите, системной красной волчанке, неколлагеновых болезнях, у здоровых людей. 117

г. Действие различных температур на антиингибитор. 122.

д. Влияние адсорбции гетерофильных антител на концентрацию антиингибитора. 125

е. Связь антиингибитора с нормальными гамма-глобулинами.	I26
ж. Заключение.	I29
Глава VI. РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДАННЫМ ПРОБЫ КУМБСА.	I31
а. Проба Кумбса при активной фазе ревматизма.	I32
б. Проба Кумбса при неактивной фазе ревматизма.	I35
в. Проба Кумбса при инфекционном неспецифическом полиартрите.	I36
г. Заключение.	I37
Глава VII. ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ СВЯЗИ РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА С АНТИИНГИБИТОРОМ И ИНГИБИТОРОМ.	I40
а. Связь ревматоидного фактора с антиингибитором.	I40
б. Связь ревматоидного фактора с ингибитором.	I43
в. Ревматоидный фактор в сыворотках здоровых людей.	I46
г. Заключение.	I47
Заключение.	I50
Выводы.	I55
Литература.	I57
Приложение.	I-

ВСТУПЛЕНИЕ

Работами И.И.Мечникова и его учеников (1900) было положено начало учению о видовой специфичности антигенов животного организма. Исследованиями Ландштейнера (Landsteiner, 1900) впервые были установлены антигенные различия тканей внутри вида. Эти классические исследования послужили основой для развития неинфекционной иммунологии.

Крупным достижением этого нового раздела иммунологии явилось открытие Ландштейнером и Винаером (Landsteiner, Wiener, 1940) резус-фактора. Оно, в частности, позволило расшифровать патогенез гемолитической болезни новорожденных, возникающей в результате иммунизации матери групповыми антигенами плода (Levine, 1941). Дальнейшее изучение системы резус-фактора привело к обнаружению при приобретенных гемолитических анемиях антиэритроцитарных антител, возникающих против собственных эритроцитов больного и приводящих к аутоиммунизации организма (Boorman, Dodd, Lourit, 1946). Эти исследования послужили началом для развития нового направления в патологии - учения об аутоиммунных болезнях человека.

Однако, несмотря на чрезвычайный интерес патологов и клиницистов к проблеме аутоиммунизации организма, во многом не расшифрованы ещё иммуногенетические механизмы, приводящие к образованию аутоантигенов и выработке аутоантител.

Пока ещё ограничены и данные относительно участия аутоантигенов и аутоантител в различных звеньях патологического процесса при аутоиммунных заболеваниях.

Среди аутоантител интенсивному изучению подвергся сложный макроглобулин, обнаруживаемый в сыворотке крови больных инфекционным неспецифическим полиартритом и известный под названием ревматоидного фактора. Иммунологические, биохимические, физико-химические и иммуноморфологические данные, полученные при изучении этого вещества, в известной мере, свидетельствуют о том, что ревматоидный фактор представляет собой высокомолекулярный белок со свойствами аутоантитела по отношению к человеческому гамма-глобулину.

Однако, в сыворотках некоторых больных инфекционным неспецифическим полиартритом не удавалось обнаруживать ревматоидного фактора. При изучении этих сывороток было установлено, что они содержат вещество, способное связываться с ревматоидным фактором и тем самым препятствовать его выявлению (Ziff, Brown, Badin, McEwen, 1954). Это вещество было названо ингибитором ревматоидного фактора. Оно было обнаружено также при ревматизме, системной красной волчанке и склеродермии (Кузнецова Н.И., Сачков В.И., Трофимова Т.М., 1961; Whillans, Fritshman, 1958).

Исходя из факта обнаружения ингибитора ревматоидного фактора и при инфекционном неспецифическом полиартрите, и при ревматизме, а ревматоидного фактора только при инфекционном неспецифическом полиартрите, мы предположили, что

и при ревматизме может содержаться вещество, способное связываться с ингибитором ревматоидного фактора по типу связи антиген-антитело.

Для изучения этого вопроса мы исследовали сыворотки больных ревматизмом, инфекционным неспецифическим полиартритом, больных различными заболеваниями и здоровых людей. При этом мы использовали реакцию Бойдена, в которой в качестве антигена брали сыворотку, содержащую ингибитор ревматоидного фактора.

В результате проведенных исследований нам удалось обнаружить вещество, способное связываться с ингибитором ревматоидного фактора и названное нами "антиингибитором". В связи с этим возникла, естественно, новая задача - изучить иммунологические связи между антиингибитором, ингибитором и ревматоидным фактором.

Нам казалось, что такое изучение поможет не только выяснить патогенетическое значение этих факторов при ревматизме, но, быть может, в дальнейшем окажется полезным и для прогресса наших знаний в области диагностики и прогноза заболевания, а также контроля за эффективностью его лечения.

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г л а в а 1

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ РЕВМАТИЗМЕ

Роль стрептококковой инфекции в возникновении и развитии ревматического процесса. Образование антител к стрептолизину, О, стрептогиалуронидазе, фибринолизину. Роль вирусной инфекции в возникновении ревматизма. Иммунологические изменения, связанные с комплементом и пропердином. Заключение.

Одной из актуальных задач, стоящих перед иммунологией ревматизма, является изучение иммунологических изменений, возникающих при развитии ревматического процесса. Эти изменения возникают и развиваются вследствие аллергической реакции организма на воздействие патологических агентов, среди которых ведущее место принадлежит гемолитическому стрептококку и продуктам его жизнедеятельности. Острая или хроническая стрептококковая инфекция может предшествовать возникновению ревматизма или его обострению (Нестеров А.И., 1952, 1962 ; Кушелевский Б.П., 1955; Кассирский И.А., 1956, 1959; Вальдман В.А., 1956 ; Иоффе В.И., 1962, 1963 ; Сахаров П.П., 1954, 1959 ; Айзенберг А.А., 1961 ; Гейтер Л.И., 1957 ; Long, 1954 ; McCarty, 1956 ; Catanzaro, 1954 ; Rantz, 1955).

По данным некоторых авторов гемолитический стрептококк в ряде случаев удавалось высевать из крови больных ревма-

вин О. Стрептолизин О образуется в процессе метаболизма активно размножающихся микробных клеток и легко окисляется на воздухе. В опытах на животных выявлялось его выраженное кардиотоксическое действие. (Иоффе В.И., 1962)

В ответ на воздействие стрептолизина О в организме вырабатывается антистрептолизин О. Повышение его концентрации наблюдалось многими авторами при активно протекающем ревматическом процессе (Ральф Н.М., 1952 ; Агабабова Э.Р., 1954 ; Вовси М.С., 1959 ; Иоффе В.И., 1962, 1963 ; Сачков В.И., 1962 ; Лямперт И.М., 1959 ; Дзяк В.Н., 1959 ; Паин Г.А., 1961 ; Сарылова К.П., 1961 ; Анчулова А.Д., 1962 ; Фель В.Я., 1960 ; Раппопорт Ж.Ш., 1960 ; Анохин В.Н., 1960 , 1961 ; Матулис А.А., 1960 ; Латыш В.Н., 1962 ; Курамшина М.Г., 1960 ; Attal 1955 ; Harris 1950 ; Shetler, 1956 ; Wood, McCarty, 1954 ; Chamberlain, 1958 ; Stojanovic, 1960 ; Leliaszeweir, 1960 ; Lawy, 1960 ; Malchair 1960 ; Catanzaro, 1954 ; McCarty 1952, 1956 and oth.)

При клинико - иммунологическом изучении содержания антистрептолизина О у больных ревматизмом более низкие его концентрации выявлялись при первом приступе ревматизма и при использовании гормональной терапии. Низкие концентрации антистрептолизина О наблюдались и при тяжелом течении ревматического процесса. Низкая концентрация антистрептолизина О в этом случае была связана со снижением общей иммунологической реактивности и оценивалась как неблагоприятный прогностический признак. Высокое содержание антистрептолизина О в

сыворотке крови наблюдалось у больных с пороками сердца и при затяжном течении ревматического процесса (Ральф Н.М., 1952 ; Агабабова Э.Р., 1954 ; Сачков В.И., 1962 ; Иоффе В.И., 1962). Содержание антистрептолизина О по данным ряда авторов (Bunim , McEwen , 1940) было более высоким при суставных формах ревматизма, чем при кардиальных его формах. Более высокое содержание антистрептолизина О при суставных формах ревматизма эти авторы связывают с образованием фактора А антистрептолизина О, в то время как при кардиальных формах происходит образование фактора В антистрептолизина О.

Большой интерес при изучении сдвигов, связанных с действием различных ферментов гемолитического стрептококка, вызывают также иммунологические изменения, связанные с действием стрептококковой гиалуронидазы. Действие гиалуронидазы (фактора проницаемости Дюран-Рейнальса) проявляется в расщеплении гиалуроновой кислоты, мукополисахарида, входящего в состав основного вещества соединительной ткани. Так как при ревматизме основной процесс разыгрывается в системе соединительной ткани, становится понятным тот интерес, который проявляют исследователи в отношении вопроса о роли гиалуронидазы и антигиалуронидазы при ревматизме.

Ферментативное действие гиалуронидазы складывается из следующих последовательных этапов: 1/ снятие способности гиалуроновой кислоты вступать в соединение с белками и образовывать в кислой среде характерный сгусток. 2/ Уменьшение

вязкости гиалуроновой кислоты, связанное с её расщеплением, 3/ гидролитическое расщепление гликозидных связей, с высвобождением редуцированных сахаров.

При действии гиалуроновой кислоты в организме вырабатывается антистрептогиалуронидаза. Многие авторы отмечают повышение её концентрации при активной фазе ревматизма (Ральф Н.М., 1952 ; Агабабова Э.Р., 1954 ; Иоффе В.И., 1962 ; Сачков В.И., 1962 ; Анчулова А.Д., 1962 ; Анохин В.Н., 1959 ; Лямперт И.М., 1959 ; Дзяк В.Н., 1959 ; Паин Г.А., 1961 ; Сарылова Н.Н., 1961 ; Матулис А.А., 1960, 1961 ; Латыш В.Н., 1962 ; Гинзбург В.Н. 1962 ; Attal, 1955 ; Harris, 1950 ; McCarty, 1952 ; Mahaux, 1952 ; Rbssing, 1954 ; Popov, 1961.)

Низкие титры антистрептогиалуронидазы отмечались при вялом течении ревматизма. Повышение концентрации антистрептогиалуронидазы чаще наблюдалось при первых приступах ревматизма. Высокая концентрация антистрептогиалуронидазы на протяжении длительного времени отмечалась при кардиальных формах ревматизма (Иоффе В.И., 1962).

Фибринолизин или стрептокиназа является также одним из ферментов, вызывающих у больных ревматизмом ответную реакцию организма, заключающуюся в выработке антифибринолизина. Многие авторы (Иоффе В.И., 1962 ; Сачков В.И., 1962 ; Анохин В.Н. 1962 ; Латыш В.Н., 1962 ; Рапопорт Ж.Ш., 1960 ; Анчулова А.Д., 1962) указывают на значительное повышение титров антифибринолизина при ревматизме. Высокое содержание его сравнитель-

но редко отмечалось при первых приступах ревматизма, протекавших без явных поражений сердца. Более высокая концентрация антифибринолизина наблюдалась при кардиальных формах ревматизма и достигала максимального уровня при затяжном течении процесса.

Как видно из вышесказанного, изучение стрептококковой инфекции и иммунобиологических сдвигов, возникающих при её воздействии на организм, осветило ряд важных моментов в этиологии и патогенезе ревматизма. Исследование иммунобиологических сдвигов, связанных с воздействием стрептококковой инфекции, способствовало изучению иммунологической характеристики ревматизма. Определение концентрации антистрептолизина О, антистрептогиалуронидазы, антифибринолизина получило широкое практическое распространение при определении активности ревматического процесса.

Однако, несмотря на успехи, достигнутые в изучении стрептококковой инфекции при ревматизме, весь сложный патогенез ревматизма нельзя свести лишь к воздействию этой инфекции на организм больного. Известно, что далеко не все случаи острой или хронической стрептококковой инфекции сопровождаются возникновением ревматизма. Кроме того, столь эффективное при других стрептококковых инфекциях применение антибиотиков не способно предупредить или приостановить развития ревматического процесса. Следует также отметить, что стрептококки, выделяемый из зева и крови больных ревматизмом, не является

специфическим только для ревматизма и встречается при других заболеваниях. Все эти факты, не укладывающиеся в теорию о стрептококковой природе ревматизма, явились стимулом для дальнейших поисков специфического возбудителя ревматизма.

В последние годы в связи с развитием вирусологии начались интенсивные поиски вируса, специфичного для ревматизма. Большая работа в этом направлении была проведена коллективом научных сотрудников под руководством Г.Д.Залесского.

Из крови, зева и бородавчатых образованиях на клапанах сердца были выделены на тканевых культурах фибробластов цитопатогенные вирусы (Залесский Г.Д., Воробьева Н.Н. с соавт. 1955, 1958, 1959, 1962).

Однако, теория вирусного происхождения ревматизма встретила ряд серьёзных возражений (Кассирский И.А., 1959 ; Сахаров П.П., 1959 ; Осипова Л.П., 1954). В настоящее время нет ещё убедительных данных о специфичности выделенных вирусов в отношении ревматизма и об отношении этих вирусов к группе аденовирусов, находящихся в носоглотке здоровых людей. Кроме того, несмотря на нахождение аденовирусов в организме больного ревматизмом, они не вызывают в нём значительных иммунологических сдвигов. Вируснейтрализующие антитела находятся в сыворотке крови больных ревматизмом в низких титрах (1:5, 1:10). Таким образом, в результате проведенных исследований пока ещё не удалось окончательно установить роли выделенных вирусов в возникновении ревматизма.

Одним из существенных недостатков вирусной теории ревматизма является то, что в рамки этой теории не укладываются те многочисленные и неоспоримые данные, которые были получены относительно влияния стрептококковой инфекции на организм больного ревматизмом.

Это обстоятельство побудило Залесского Г.Д. и Кушелевского Б.П. выдвинуть гипотезу о двойном вирусно-микробном происхождении ревматизма. Согласно этой гипотезе, стрептококковая инфекция присоединяется к латентно протекающей вирусной инфекции и вызывает аллергизацию организма больного, в результате которой происходит обострение ревматического процесса. Гипотеза о двойном вирусно-микробном происхождении ревматизма открывает новые пути для изучения сочетанного влияния микроба и вируса на организм больного ревматизмом и на формирование в нем сложных иммунологических изменений.

Кроме специфических иммунологических изменений, связанных с воздействием определенных антигенов, при ревматизме наблюдаются и неспецифические иммунологические изменения, к числу которых относится нередко наблюдаемое при ревматизме понижение содержания комплемента в сыворотке крови. Наиболее закономерно снижение комплемента наблюдалось при суставной форме ревматизма. Значительно реже содержание комплемента понижалось при кардиальной форме ревматизма (Егоров Б.А., Якубович З.А., 1934 ; Димов С.Г., Теплов И.Г., 1935; Могилевич А.Я., Пастернак М.Н., Шайхет А.Л., 1938 ; Роттен-

берг В.Б., 1938 ; Британинсткий Г.Р., Раскина Л.М., 1940 ; Амвель С.М., 1954 ; Buchholz, 1933, Buchholz, 1960 ; Wood, McCarty, 1954 ; Wiedermann, Reinhard, 1960.)

Пониженному содержанию комплемента в сыворотке крови предшествовало кратковременное повышение его содержания (Fischel, Pauli, 1949).

При ревматизме в сыворотке крови значительно снижено и содержание пропердина, который также представляет собой один из факторов естественного иммунитета. Определение пропердина у больных ревматизмом может быть использовано в качестве дополнительного критерия для определения активности ревматического процесса. Низкое содержание пропердина свидетельствует о снижении силы естественного иммунитета и является неблагоприятным прогностическим признаком (Сачков В.И., Пушкарь Э.Г., Григорьева М.П., Сперанский А.Д., 1961 ; Штейнлухт П.Л., 1961 ; Резникова Л.С., 1961).

Иммунобиологическими сдвигами, кратко описанными в настоящей главе, не исчерпываются все те сложные иммунологические изменения, которые развиваются при ревматизме. Вышеописанные изменения представляют собой как бы непосредственную реакцию организма на воздействие чужеродных веществ антигенного характера.

При дальнейшем воздействии патологических агентов на организм происходит деструкция тканей и, в первую очередь, деструкция системы соединительной ткани. В результате этой

деструкции в организме развивается состояние аутоиммунизации, которое и обуславливает хроническое рецидивирующее течение заболевания. Аутоиммунные процессы, возникающие вследствие деструкции тканей, являются одним из существенных звеньев в патогенезе ревматизма.

Г л а в а П

РОЛЬ АУТОИММУНИЗАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТИЗМА

а. Аутоиммунные процессы и их значение в патологии

Образование аутоантигенов. Образование аутоантител. Методы выявления аутоантител. Механизм повреждающего действия аутоантител. Роль аутоиммунных изменений в патологии. Заключение.

Одним из существенных звеньев в процессе аутоиммунизации организма является образование аутоантигенов. Аутоантигены представляют собой паталогически измененные ткани организма, способные вызывать в организме образование антител и реагировать с уже образовавшимися антителами. Образование аутоантигенов может происходить под влиянием различных экзогенных факторов. Для формирования аутоантигенов необходимо длительное воздействие этих факторов на организм (Сухоруков; 1954). Среди паталогических агентов, под влиянием которых происходит формирование аутоантигенов, ведущая роль принадлежит инфекционным агентам. Микробы, вирусы и продукты их жизнедеятельности при воздействии на ткани организма вызывают их перестройку, в результате которой ткани становятся чужеродными для собственного организма (Лорие Ю.И., 1956 ; Зильбер Л.А., 1958 ; Парнес В.А., 1957, 1960 ; Здродовский А.Ф. 1961; Вихерт А.М., 1961 ; Адо А.Д., 1957, 1960, 1961 ; Milgrom, Vitebsky, Jahiel, 1950;

Перестройка тканей, приводящая к образованию аутоантигенов, может происходить и при воздействии на организм температурных факторов, например, при ожогах (Федоров Н.А., Скуркович С.В., Кузнецова Н.И., 1959; Федоров Н.А., 1963), при охлаждении организма (Вихрова О.К., 1959), при действии ионизирующей радиации (Петров Р.В., 1962, 1963; Клемпарская Н.Н., Раёва Н.В., 1961; Горизонтов П.Д., 1961), лекарственных веществ (Александр, 1957; Vorlaender, 1958). Для того, чтобы вызвать изменения в антигенных свойствах тканей, патологические агенты должны воздействовать на определенную часть белковой молекулы (Rajka, 1959). Как показали экспериментальные исследования, антигенные свойства тканей связаны с дезоксирибонуклеиновой кислотой и, по-видимому, с липопротеидополисахаридным комплексом (Billingham, Brent, Medaer, 1956).

Наряду с воздействием экзогенных факторов, большое место в процессе образования аутоантигенов принадлежит формированию антигенных свойств тканей в процессе онтогенеза (Жуков-Вережников, 1948; Косяков П.Н., 1954; Вязов О.Е., 1962). На каждой стадии развития эмбриона происходит образование тканей, обладающих различной антигенной активностью. В зависимости от антигенных свойств ткани организма можно разделить на три группы. Первая разновидность тканевых структур присутствует на всех стадиях развития эмбриона. Вторая разновидность тканевых структур появляется на определенных ста-

диях развития эмбриона и присутствует затем на всех последующих стадиях его развития. Третья разновидность тканевых структур имеется лишь на первых стадиях развития эмбриона и отсутствует на всех последующих стадиях эмбрионального развития (Вязов О.Е., 1962).

Некоторые тканевые структуры, появляющиеся на ранних этапах развития эмбриона, неспособны вызвать антигенного раздражения ретикулоэндотелиальной системы, так как эти ткани были сформированы ещё до того, как было окончено формирование ретикулоэндотелиальной системы. В процессе эмбриогенеза такая иммунологическая нечувствительность может иметь место и по отношению к чужеродным антигенам. Так, если чужеродные антигены вводились животному в раннем периоде внутриутробного развития, то при последующем их введении во взрослом состоянии организм этот чужеродный антиген, не являясь по существу чужеродным, не способен вызвать у этого животного образования антител. Механизм этого явления, известного под названием иммунологического паралича или иммунологической толерантности, еще не расшифрован. Тем не менее, этот иммунологический феномен свидетельствует о том, что способность отвечать выработкой антител на антигенное раздражение формируется на более поздних этапах эмбрионального развития (Фриденштейн А.Я., 1961 ; Billingham, Medawar, 1953, 1956; Woodroof, 1958; Miescher, 1960; Thomas, 1959).

Некоторые тканевые структуры появляются в организме, тогда, когда ретикулоэндотелиальная система уже способна вырабатывать антитела в ответ на антигенное раздражение. Поэтому при соприкосновении этих новых тканевых структур с клетками ретикулоэндотелиальной системы против них в организме могут вырабатываться антитела, являющиеся фактически ауто-антителами по отношению к собственным тканям. В норме эти тканевые структуры не соприкасаются с клетками ретикулоэндотелиальной системы и поэтому выработки антител против них в организме не происходит. При развитии патологических процессов в организме происходит повреждение этих тканей, в результате чего элементы этих тканей могут поступать теперь в кровь и вызывать специфическое антигенное раздражение ретикулоэндотелиальной системы, приводящее к выработке аутоантител.

Некоторые авторы, в частности Wiener (1952), указывают на возможность участия в процессе аутоиммунизации организма и гетерологичных антигенов. На основании наличия общих элементов в структуре некоторых тканей различных видов животных, Wiener выдвинул гипотезу, согласно которой гетерологичные антигены вызывают образование антител, которые, наряду с гетерологичными антигенами, могут реагировать и с теми элементами собственных тканей организма, которые обладают общевидовыми антигенными свойствами.

При воздействии аутоантигенов на ретикулоэндотелиальную систему, как уже говорилось, в организме вырабатываются аутоантитела, направленные против собственных тканей организма. Аутоантитела обладают специфичностью, в силу которой они могут фиксироваться лишь на соответствующих антигенах. Эта специфичность проявляется несмотря на то, что различные групповые антигены весьма близки друг к другу по своему химическому составу. Для аутоантител характерна определенная степень быстроты, с которой они фиксируются на соответствующем антигене. Это свойство антител известно под названием сродства или авидитета антител.

Большинство аутоантител связано с гамма-глобулиновой фракцией сыворотки крови, но бывают связаны и с α и β - глобулинами. Молекулярный вес аутоантител равен 150000 - 160000. При изучении аутоантител была установлена определенная термическая амплитуда, при которой они сохраняют свою активность. Температурный оптимум для различных аутоантител весьма различен. Так имеются холодовые аутоантитела, активность которых увеличивается на холоду и которые почти или совершенно неактивны при $+37^{\circ}\text{C}$. Холодовые аутоантитела встречаются в сыворотке крови совершенно здоровых лиц. Патологические холодовые аутоантитела могут при определенных условиях повести к развитию гемолитической анемии. В противоположность холодовым, тепловые аутоантитела, как правило, встречаются только при патологических состояниях. Температур-

ный оптимум их действия равен температуре человеческого тела, то есть $+37^{\circ}\text{C}$.

Количественная характеристика аутоантител находит своё выражение в титре, под которым понимается то наибольшее разведение сыворотки, при котором аутоантитела ещё проявляют своё действие.

Для выявления аутоантител были предложены различные методы исследования. Steffen (1955) считает, что в зависимости от применяемого антигена, можно выявить антитела против различных элементов клетки. Если в качестве антигена, применяемого для выявления аутоантител, использовался экстракт из соответствующих тканей, то при этом выявлялись аутоантитела против клеточного содержимого. Если в качестве антигена для выявления аутоантител использовалась соответствующая ткань, то при этом обнаруживались аутоантитела против клеточных оболочек.

Для выявления аутоантител Cannon, Marshall предложили в 1940г. реакцию коллоидной агглютинации, модифицированную Cavelti в 1947г. Эта реакция заключается в том, что на коллоидные частицы строго определенного размера ($4-5\mu$) наносится тканевой антиген. При наличии антител к этому антигену наступает видимая простым глазом преципитация частиц. Однако, диагностическое применение этой реакции ограничено, потому что в силу своей высокой чувствительности она может давать феномен преципитации за счет неспецифи-

ческих физико-химических изменений.

Middlebrook , Dubos (1948) предложили для выявления аутоантител реакцию пассивной гемагглютинации, модифицированную Бойденом в 1951г. Реакция пассивной гемагглютинации заключается в том, что свежие или формализованные эритроциты (по методу Мильдбрука и Дюбоса), или танизированные эритроциты (по методу Бойдена), сначала сенсibilизируются антигеном, а затем приводятся в соприкосновение с исследуемой сывороткой крови. При наличии аутоантител в исследуемой сыворотке сенсibilизированные антигеном эритроциты агглютинируются и осеивают дно пробирки с образованием фестончатого осадка, а при легком встряхивании пробирки наблюдается агглютинация этих эритроцитов. При отсутствии аутоантител осадок эритроцитов в пробирке имеет ровные края и при встряхивании пробирки агглютинации эритроцитов не наблюдается.

Обе пробы, и реакция пассивной гемагглютинации, и коллоидной агглютинации, дают близкие результаты (Scheiffarth, 1955). Для того, чтобы судить о том, к какой белковой фракции принадлежат аутоантитела, Берг, Френджер, Шайффарт^{Berg} , Frenger , Scheiffarth (1955, 1956) предложили производить электрофоретическое разделение на бумаге белковых фракций сыворотки крови с последующим выявлением аутоантител в определенной белковой фракции с помощью реакции пассивной гемагглютинации.

Кроме полных антител, способных вызвать агглютинацию эритроцитов, существуют еще неполные антитела, неспособные

вызвать агглютинации эритроцитов. Для выявления этих анти-тел широкое распространение получила проба, предложенная Кумбсом, Морантом, Рейсом (Coombs, Mourant, Race, 1945). Принцип этого метода заключается в том, что при иммунизации кролика глобулинами человеческой сыворотки или цельной чело-веческой сывороткой получается антиглобулиновая сыворотка. Антиглобулины этой сыворотки бивалентны и при соединении их с неполными антителами, находящимися на поверхности эритроци-тов, наблюдается агглютинация этих эритроцитов. Прямая проба Кумбса выявляет антитела, фиксированные на эритроцитах боль-ного. Непрямая проба Кумбса выявляет неполные антитела, нахо-дящиеся в сыворотке больного и искусственно адсорбированные на эритроцитах 0 группы. При непрямом тесте Кумбса реакция протекает в две фазы. В первую фазу неполные антитела, нахо-дящиеся в сыворотке, фиксируются на эритроцитах 0 группы. Во вторую фазу реакции при добавлении к эритроцитам с фикс-ированными на них антителами антиглобулиновой сыворотки наб-людается агглютинация этих эритроцитов.

Некоторые авторы считают, что субстрат со свойствами антиглобулиновой сыворотки может быть получен и при иммуни-зации животных альбуминами. Свойствами антиглобулиновой сы-воротки, по мнению этих авторов, обладала и сыворотка бере-менных женщин. Образование агглютинации при наличии непол-ных антител можно было наблюдать даже при добавлении воды к эритроцитам, сенсibilизированным этими антителами. Этот феномен был превращен в новый тест, при помощи которого мож-

но было во всех исследуемых случаях констатировать нагрузку эритроцитов неполными антителами. (Prosser , 1959). and oth. Эти авторы высказывают предположение, что антитела, выявляемые при помощи пробы Кумбса, представляют собой комплементарный протеин, фиксированный на поверхности эритроцитов. Поэтому антиглобулиновая сыворотка, служащая для выявления антител в реакции Кумбса, должна быть направлена против этого комплементарного протеина.

Изучение аутоантигенов и синтеза аутоантител проводилось и с помощью метода культуры тканей. (Bussard , Hargroup , 1942). С помощью этого метода было показано, что антитканевые антитела препятствовали росту тканевых культур сердечной мышцы, почек, мозга, вызывая дегенеративные изменения в клетках этих тканей. (Lippman , Cameron , Campbell , 1950).

Механизм повреждающего действия аутоантител еще недостаточно ясен. Одни исследователи считают, что аутоантитела лишь свидетельствуют об аутоиммунизации организма, но сами по себе не способны вызвать повреждения той ткани, против которой они выработаны. (Nisrhrkeu , 1948; Hennig , 1957 ;)

В противоположность этому мнению, другие исследователи считают, что аутоантитела, вырабатываемые при аутоиммунизации организма и направленные против соответствующей ткани, вызывают деструкцию этой ткани. При повреждении тканей аутоантителами могут высвободиться вещества типа гистамина (Зильбер Л.А., 1958). Поглощение аутоантител соответствующи-

ми тканями является, по мнению этих авторов, важнейшей особенностью их агрессивного действия (Адо А.Д., 1961 ; Cavelti ,1955;)

О способности аутоантител быстро связываться с тканями, против которых они выработаны, свидетельствуют результаты опытов на животных с применением меченых атомов. В ходе этих опытов удалось установить, что аутоантитела, вводимые в организм животного, можно было обнаружить через 2-5 минут после их введения в тех тканях, против которых эти антитела были выработаны (Spar ,Bole and oth.,1956). Наряду с этим, вводимые в организм животного аутоантитела, можно было обнаружить и в других тканях, но в меньшей концентрации. Так антипочечные аутоантитела можно было обнаружить в легких, антилегочные - в почках, антисердечные - в печени, антимозговые - в сердце и печени. (Pressman, Eisen, Fitzgerald, 1950; Pressman, Sheaman, Korngold, 1951; Perrault, Kirsch, Robillart, 1956.)

На основании исследований по образованию антител в эксперименте, Najjar (1959) выдвинул теорию "комплексов". Согласно этой теории, антитела, вырабатываемые против инфекционного агента, могут связываться с тканями организма. Комплексы этих антител с тканями организма и представляют собой аутоантигены, против которых в организме вырабатываются аутоантитела. Вновь образовавшиеся аутоантитела опять соединяются с тканями организма, что приводит к образованию новых комплексов (аутоантигенов), против которых вновь вырабатываются

аутоантитела. В результате, возникает порочный круг, который и обуславливает хроническое течение патологического процесса.

В противоположность этому мнению, Грабар (Grabar, 1958) считает, что аутоиммунизация представляет собой физиологический процесс, при котором глобулины, в том числе и антитела, выполняют транспортную функцию, связывая и перенося продукты метаболизма тканей. При деструкции тканей увеличивается синтез глобулинов, которые фиксируя продукты тканевой деструкции, могут становятся аутоантителами.

Применение иммунологических методов исследования при изучении болезней крови, печени, почек, при нервно-психических, сердечно-сосудистых, эндокринологических заболеваниях, при ожоговой и лучевой болезнях позволило выявлять при этих заболеваниях аутоантитела, которые вызывают в ряде случаев повреждения в тех тканях, против которых они были выработаны.

Обнаружение аутоантител и изучение их роли в патологии было начато в гематологии. Этому способствовало то обстоятельство, что кровь является тканью, клеточные элементы которой сравнительно легко поддаются выделению и иммунологическому изучению. Как показали проведенные исследования, дефицит эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов непосредственно связан с образованием аутоантител против этих элементов крови. Антиэритроцитарные, антитромбоцитарные и антилейкоцитар-

ные аутоантитела обладают выраженным повреждающим действием.

В настоящее время наиболее изучены аутоантитела, обнаруживаемые при приобретенных гемолитических анемиях. Причиной образования этих аутоантител могут служить инфекционные или медикаментозные факторы. Вступая в комплекс с эритроцитами, они ведут к образованию аутоантигенов, на которые организм отвечает выработкой аутоантител, направленных против эритроцитов больного (Багдасаров А.А., 1956; Лорие Ю.И., Умнова М.А., 1956 ; Dameshek, 1955; Crosby, 1955; Boorman, Dodd, Loutit, 1946.)

Аутоантитела обнаруживаются и при симптоматических гемолитических анемиях, которые сопутствуют какому-либо злокачественному заболеванию ретикуло-эндотелиальной системы (лимфолейкоз, лимфогранулематоз, ретикулосаркома, лимфосаркома). При этом могут образовываться неспецифические панантитела и специфические антитела.

При приобретенных гемолитических анемиях могут образовываться и холодовые аутоантитела. Эти антитела могут образовываться при острых формах гемолитической анемии, возникающей при некоторых вирусных инфекциях (пневмонии, инфекционном мононуклеозе)

Реакции между антигеном эритроцитов и соответствующими аутоантителами приобретает всё большее практическое значение. Эти реакции приносят существенную пользу в диагностике гемолитической болезни новорожденных, приобретенных гемолитичес-

ких анемий, инфекционного мононуклеоза, вирусной пневмонии и анемии, связанной с лейкозами и циррозом печени.

Образование антиэритроцитарных аутоантител можно было наблюдать и в эксперименте при введении подопытным животным антиэритроцитарной сыворотки. При этом было установлено большее сходство этой экспериментальной анемии с приобретенными гемолитическими анемиями у людей. Блокирующие антиэритроцитарные антитела, выявляемые при помощи прямой пробы Кумбса, образовывались у собак при введении им аутологичных эритроцитов в сочетании с адьювансом Фрейнда, представляющим собой смесь ланолина, парафина и микобактерий туберкулёза. В этих опытах при воздействии адьювансов Фрейнда аутологичные эритроциты приобретали антигенные свойства и при введении подопытному животному вызвали у него образование аутоантител. Антигенные свойства эритроцитов могут изменяться и при воздействии на них вируса гриппа (Stefen, 1955).

Роль антитромбоцитарных аутоантител в происхождении болезней крови выяснена ещё недостаточно. Это объясняется тем, что выделение тромбоцитов чрезвычайно затруднено даже при использовании аппаратуры, обработанной силиконом. Однако, уже сейчас можно говорить о значении этих антител при иммунологических тромбоцитопенических пурпурах с аутоантителами и в практике переливания крови. С появлением антитромбоцитарных аутоантител связан механизм возникновения приобретенной тромбоцитопенической пурпуры с иммунологичес-

кими механизмами. Epstein, 1950; Evans, 1951; Dausset, 1953; Miescher, 1952; Stefanini, 1953.

Антитромбоцитарные аутоантитела были обнаружены при острой и хронической формах этого заболевания. Эти антитела не исчезали после введения АКГТ и спленэктомии. Антитромбоцитарные антитела несомненно служат причиной значительного укорочения срока циркуляции перелитых тромбоцитов. На это указывают случаи острой тромбоцитопенической пурпуры в тех случаях, где даже массивные переливания тромбоцитов не приводили к увеличению числа этих клеток.

В эксперименте на животных удалось выявить повреждающее действие антитромбоцитарных антител. Сыворотка, содержащая тромбоцитарные антитела, при введении подопытным животным в небольших количествах приводила к длительному падению числа тромбоцитов, а введенная в больших дозах вызывала гибель животного. Если антитромбоцитарные антитела предварительно удалялись из этой сыворотки путём их осаждения на тромбоцитах, то эта сыворотка не вызывала при введении подопытным животным никаких повреждений (Steffen, 1955).

Аутоантитела к лейкоцитам были обнаружены при хронически протекающих аутоиммунных лейкопениях. (Зверкова А.С., 1957; Dausset, Damiens, Fleriot, 1952, 1953; Maeschlin 1954.)

При этом лейкопения сочеталась с анемией и тромбоцитопенией. Доссе (1959) описывает весь симптомокомплекс как хроническую панцитопению с антилейкоцитарными аутоантителами. Появление антилейкоцитарных аутоантител предшествует обострению ауто-

иммунных лейкопений. Эти антитела сохраняются некоторое время после обострения процесса. Применение стероидных гормонов приводило к исчезновению антилейкоцитарных аутоантител и ремиссии заболевания (Смоленский Г.А., Голод И.С., Жовнер Л.М. Ростик О.И., 1961). Антилейкоцитарные аутоантитела могут также сопровождать злокачественные заболевания системы крови (Goudsmit, van Loghem, 1953), приобретенную гемолитическую анемию с холодовыми и тепловыми аутоантителами (Moeschlin 1952), пароксизмальную ночную гемоглобинурию (Dоссе, 1959).

Повреждающее действие антилейкоцитарных аутоантител было выявлено и в экспериментах на животных. При введении животным сыворотки с антилейкоцитарными аутоантителами у них возникал агранулоцитоз с миэлобласто-промиелоцитарной реакцией костного мозга. Введение больших доз сыворотки с антилейкоцитарными аутоантителами приводило к гибели животных от множественных инфарктов почек и легких. Эти инфаркты вызывались лейкоцитарными тромбами вследствие массивной агглютинации лейкоцитов. В случае предварительной адсорбции антилейкоцитарных аутоантител на лейкоцитах вводимая сыворотка не вызывала у животных патологических повреждения (Steffen, 1955).

Образование аутоантител имеет место и при заболеваниях щитовидной железы. Ткань щитовидной железы обладает высокой антигенной активностью. Поэтому при патологическом повреждении продукты распада могут воздействовать на ретикулоэндотелиальную систему, в результате чего может наступить ауто-

иммунизация организма, сопровождающая выработкой аутоантител, направленных против щитовидной железы.

Аутоантитела против щитовидной железы, наряду с повышением уровня гамма-глобулина, были обнаружены и у больных зобом Гашимото. Обнаруженные аутоантитела были строго специфичны по отношению к экстракту щитовидной железы и тиреоглобулину. /Witebsky, Milgrom, 1961, 1962/.

Аутоантитела против щитовидной железы фиксируются в её фолликулах. (Mellors , Ortega, 1955, 1956). Образование аутоантител против щитовидной железы в эксперименте удавалось при иммунизации кроликов экстрактом щитовидной железы в сочетании с адьювансами Фрейнда. При гистологическом изучении щитовидной железы иммунизированных животных в ней были обнаружены изменения, близкие к изменениям при зобе Гашимото.

Аутоантитела могут быть направлены и против тестикулярной ткани. (Landsteiner , 1899 ; Мечников И.И., 1900). Можно думать, что тестикулярная ткань, появляющаяся на более поздних этапах формирования иммуногенеза, обладает высокой антигенной активностью и при соприкосновении с ретикулоэндотелиальной системой способна вызвать аутоиммунизацию организма, приводящую к образованию аутоантител, направленных против тестикулярной ткани. При введении аутологичной тестикулярной ткани вместе с адьювансом Фрейнда у животных через 10 дней после иммунизации наступало нарушение созревания половых клеток в оставшейся части тестикулярной ткани с последующей их дегенерацией. Процесс протекал хронически

и нередко приводил к атрофии и фиброзу семенных канальцев. Асперматогенез наблюдался и при введении различных фракций тестикулярной ткани. На основании проведенных исследований авторы пришли к выводу, что в основе процесса асперматогенеза лежат аутоиммунные механизмы. (Freund, Lipton, Thompson, 1953).

Аутоагрессивное действие аутоантител признается в настоящее время и при системной красной волчанке. Различные химические вещества, в том числе и лекарственные вещества, могут соединяться с белками организма и обуславливать явления аутоиммунизации. Источником образования аутоантител при этом заболевании оказываются очаги денатурированных белков. Важная роль в процессе образования аутоантител при системной красной волчанке принадлежит ядерной субстанции лейкоцитов (Seligmann, 1960). Повреждение системы соединительной ткани, приводящее к образованию аутоантител, и обуславливает клиническую картину заболевания с развитием порочного круга в виде непрерывной аутосенсибилизации и неуклонным прогрессированием страдания (Струков А.И., Бегларян Л.Г., 1963 ; Klemperer, 1956 ; Доссе, 1959). Выработка комплементсвязывающих аутоантител может приводить и к пониженному содержанию комплемента в сыворотке крови больных с системной красной волчанкой, что также свидетельствует о роли аутоиммунизации в патогенезе этого заболевания. (Asherson, 1960).

Образование клеток острой красной волчанки можно было наблюдать и при обработке нормального костного мозга сывороткой больных острой красной волчанкой.

Эти авторы доказывают, что фактор острой красной волчанки связан с определённой частью гамма-глобулина, обладающей настолько отличными от остальной части гамма-глобулина свойствами, что против этой части гамма-глобулина могут вырабатываться специфические антитела. (Deicher, Holman, Kunkel, 1960; Lee, Epstein, 1960).

Аутоантитела к печёночной ткани были обнаружены при острой жёлтой дистрофии печени, циррозе, остром и хроническом холецистите (Свет-Молдавский Г.Я., Вышневецкая Л.К., Григорьев И.А., 1955 ; Dausset, Marchall, Cirrhose, 1958, Gökeken, 1962, Suzuta, Mori, 1961.)

Определённой зависимости между титром антител, клинической картиной и гистологическими изменениями при болезнях печени выявлено не было. При вирусном гепатите под влиянием вирусной инфекции может наступать повреждение клеток печени, приводящее к формированию аутоантигенов и образованию аутоантител. В острой фазе вирусного гепатита в сыворотке крови этих больных удавалось обнаружить печёночный антиген, отсутствующий у здоровых людей. (Свет - Молдавский Г.Я., Вышневецкая Л.К., Григорьев И.А., 1955). В крови больных вирусным гепатитом в период выздоровления обнаруживались преципитирующие и комплемент-связывающие антитела, реагировавшие с солевым экстрактом печёночной ткани и веществами сыворотки больных острым гепатитом. (Hughes, 1933; Miles, 1946; Olitzki, 1945, Vorlaender, 1954; Havens, 1951).

При введении мартышкам - резаус печёночной ткани тех же животных, погибших от жёлтой лихорадки, в сыворотке крови им-

мунизированных животных обнаруживались противопеченочные антитела. В данном случае можно было предполагать, что печёночная ткань изменяла свои антигенные свойства под влиянием вируса. (Steffen, 1955).

Аутоантитела против почечной ткани были обнаружены при гломерулонефрите. Эти антитела отсутствовали при остром гломерулонефрите в первые дни заболевания и выявлялись в разгар клинической картины наряду с гипергаммаглобулинемией. Частое нарастание титра противопочечных аутоантител, наряду с прогрессированием заболевания, наблюдалось при переходе патологического процесса в хроническую форму. При этом можно было отметить параллелизм между титром аутоантител и тяжестью клинической картины. (Scheiffarth, Berg, 1953; Lange, Gold, 1949).

Согласно данным Герцена П.А. (1909), при повреждении одной почки или при иммунизации животных почечной тканью в сыворотке крови этих животных можно было обнаружить противопочечные антитела. Экспериментально гломерулонефрит удавалось воспроизвести при введении подопытным животным почечной ткани в смеси с стафилококковым токсином (Schwentker, Comploier, 1939) или в смеси с убитой культурой гемолитического стрептококка (Cavelti, 1953), а также при введении животным сывороточных протеинов (Frank, Dixon, 1961) нефроцитотоксической сыворотки (Линдeman В., 1901; Бегларян А.Г., Серов В.В., 1961), кишечной палочки (Sanford, Hunter, Sada, 1962) или лейкоцитов от животных, стра-

дающих гломерулонефритом (Pfeiffer, Müller, Ruckoltz, Federlin, 1962), введением пилокарпина и действием холода (Пятницкий Н.Н. и др., 1961).

Аутоантитела к почечной ткани удавалось обнаруживать с помощью реакции коллоидной агглютинации. (Lange, Gold, Weiner, 1949; Scheiffarth, Berg, 1953).

Однако, отдельные авторы считают, что аутоантитела, обнаруживаемые при гломерулонефрите, не обладают повреждающим действием и являются лишь сопутствующим гуморальным фактором. (Humphrey, 1948).

Аутоиммунный нефроз у подопытных животных удавалось вызвать при введении им экстрактов почечной ткани с адьювансами Фрейнда. Перенос заболевания осуществлялся при переливании лимфоцитов от больного животного к здоровому. (Hess, Ashworth, Ziff, 1962).

Аутоантитела против различных отделов головного мозга удается выявить и при некоторых нервно - психических заболеваниях. Появление аутоантител к различным отделам головного мозга зависит от структуры нервной ткани, её функции и характера обмена веществ (Кореневская В.А., 1957; Земсков М.В., 1959; Кузнецова Н.И., Попова Н.Н., 1962; Соколов А.В., 1963; Steffen, 1955). Аутоантитела к нервной ткани были обнаружены и при рассеянном склерозе (Свет - Молдавский Г.Я., Свет - Молдавская И.А., Равкина Л.И., 1959). В момент обострения заболевания аутоантитела к нервной ткани удается обнаружить в сыворотке крови больных.

Аутоантитела к нервной ткани можно обнаруживать и в эксперименте на животных. При введении кроликам аутологичной нервной ткани, подвергнутой аутолизу или инфицированной вирусом, у животных наблюдалось образование аутоантител против головного мозга. При введении белого вещества головного мозга концентрация мозговых аутоантител была выше, чем при введении серого вещества. При введении мозговой ткани новорожденного или мозговой ткани эмбриона образования аутоантител не наблюдалось. Отсутствие антигенных свойств у мозговой ткани в период эмбрионального развития связано, по-видимому, с отсутствием миелина в мозговой ткани эмбриона. (Schweintker, Rivers, 1934).

При введении аутологичной мозговой ткани вместе с адьювансом Фрейнда у подопытных животных наблюдалось образование аутоантител, наряду с морфологическими тканевыми изменениями, характерными для рассеянного склероза. Аутоантитела против мозговой ткани, полученные в эксперименте по своим свойствам не отличались от гетерологичных антител. (Steffen, 1955).

Аутоантитела к поврежденной ткани были обнаружены и при ожоговой болезни. При этом было установлено, что в месте ожога образуются токсические антигены, на которые организм отвечает выработкой специфических противоожоговых антител (Федоров Н.А., Скуркович С.В., Кузнецова Н.И., 1955, 1959; Федоров Н.А., 1963). С этим положением согласуется высокая лечебная эффективность сывороток ожоговых реконвалесцентов.

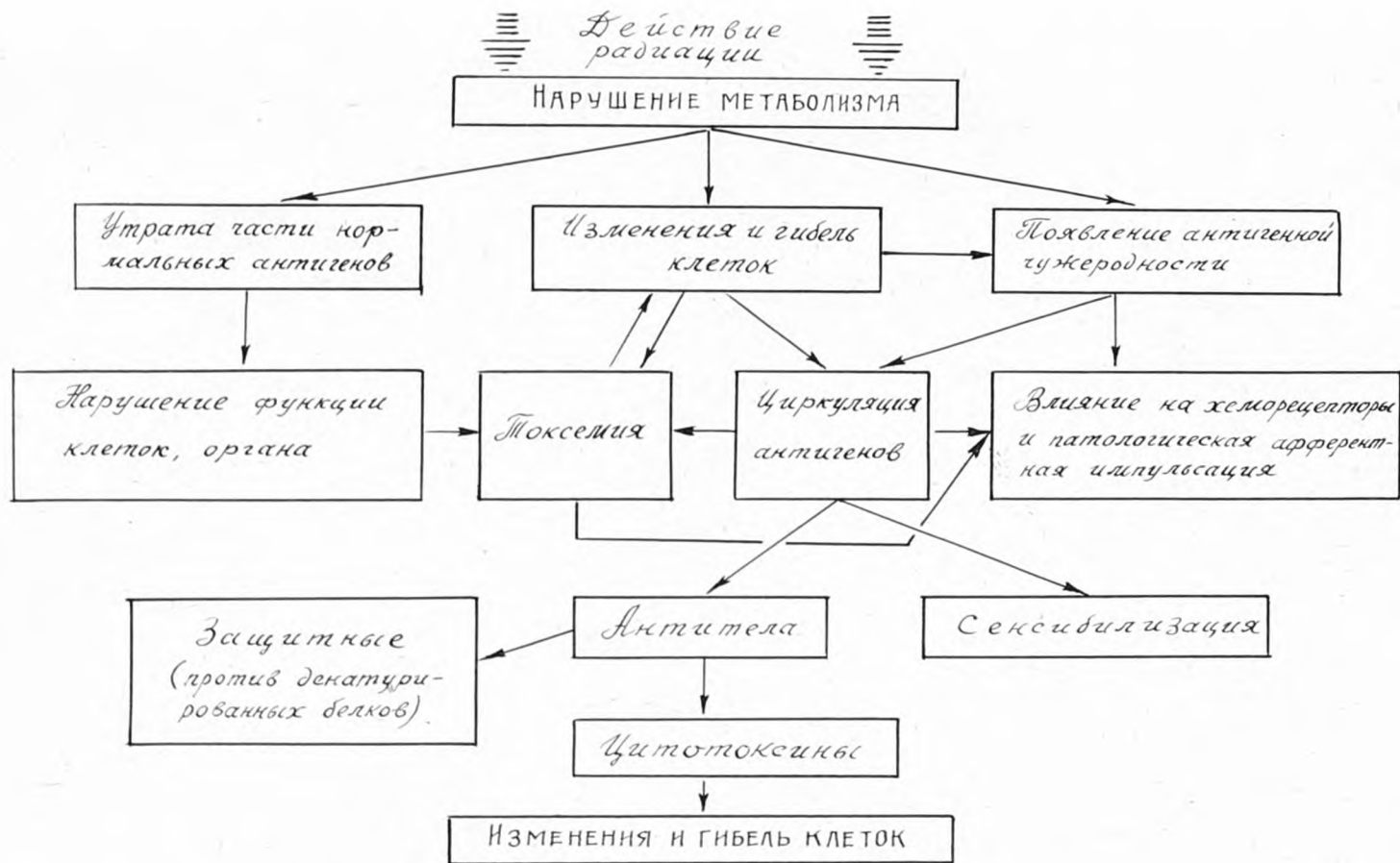
Аутоантитела были обнаружены при дерматозах и экземах. (Frank, 1950, Whiffeld 1922, Sabin, 1939, Templeton, 1944, Necht 1943, Simon 1944, Новиков Г.Н. 1962.)

При этих заболеваниях, вследствие аутоиммунизации организма, удается обнаружить неполные антитела, выявляемые после полного удаления преципитинов. (Sherman 1950, Miller 1947).

Аутоантитела были обнаружены и при лучевой болезни. В настоящее время неинфекционная иммунология лучевой болезни стоит перед твердо установленным фактом, свидетельствующим об аутосенсибилизации организма и образовании аутоантигенов и аутоантител при лучевой болезни. (Петров Р.В., 1962 ; Горизонтов П.Л., 1961; Клемпарская Н.Н., 1961). Последовательность процессов, связанных с аутоиммунизацией организма при лучевой болезни, может быть представлена в виде следующей схемы, предложенной Петровым Р.В. (схема).

Аутоантитела к сердечной мышце с помощью реакции преципитации были обнаружены при инфаркте миокарда. Максимальная концентрация этих антител наблюдалась на 13-16 день заболевания. Наибольшая концентрация аутоантител наблюдалась при массивных очагах некроза в миокарде (Дорнбуш, 1956; Фатенков В.Н., 1961).

Аутоантитела были обнаружены и при злокачественных новообразованиях. Как было показано в исследованиях Зильбера Л.П., в опухолевых клетках имеются белковые вещества, обладающие особыми антигенными свойствами. Против этих веществ



С х е м а I. Последовательность процессов, связанных с изменением после облучения антигенных свойств тканей и циркуляцией тканевых антигенов.

могут вырабатываться соответствующие аутоантитела. Однако, вопрос о происхождении аутоантигенов и аутоантител в процессе злокачественного роста остаётся ещё неясным.

Аутоантитела, наряду с микробными антителами, были обнаружены и при инфекционных заболеваниях. Так согласно данным Земскова М.В. (1959), аутоантитела были обнаружены при брюшном тифе, дизентерии, кори и мышином тифе. При инфекционных заболеваниях происходит воздействие микробной инфекции на организм. Это воздействие приводит к изменению антигенных свойств тканей, в результате чего образуются аутоантитела.

Как видно из вышесказанного, аутоиммунные механизмы лежат в основе патогенеза многих тяжёлых заболеваний. Эти аутоиммунные процессы могут протекать по типу цепной реакции. Повреждение ткани приводит к образованию аутоантигенов и формированию аутоантител, последние вызывают новое повреждение тканей, которое может приводить к образованию новых аутоантител. В результате возникает длительно протекающий патологический процесс, нередко заканчивающийся гибелью больного.

Как видно из вышесказанного, исследование механизмов аутоиммунизации организма представляет собой одну из актуальных проблем современной медицины. Изучение этого вопроса может пролить свет на понимание патогенеза многих тяжёлых заболеваний и наметить их рациональную патогенетическую терапию.

б. Аутоиммунизация при ревматизме.

Образование аутоантигенов при ревматизме. Образование аутоантител при ревматизме. Формирование аутоиммунных изменений в опытах на животных. Заключение.

При экспериментальном и клинико-иммунологическом изучении ревматизма удалось установить, что аутоиммунизация является важным патогенетическим звеном в процессе формирования этого заболевания. (Нестеров А.И., 1961; Vorlaender, 1954).

По мнению некоторых авторов, в течении ревматизма можно выделить три стадии: 1/ ангину , 2/ бессимптомный период и 3/ острый ревматизм. Формирование третьего периода (острого ревматизма) непосредственно связано с аутоиммунизацией организма. (Coburn, Pauli. 1939).

Процесс аутоиммунизации при ревматизме сопровождается образованием аутоантигенов. О нахождении специфического антигена в сыворотке крови больных ревматизмом свидетельствует способность сывороток больных ревматизмом в раннем периоде заболевания взаимодействовать с сыворотками больных ревматизмом в позднем периоде болезни, подобно тому как реагирует антиген с соответствующим антителом. (Смирнова, 1958, 1959; Coburn, Pauli, 1939; Fischel, Pauli 1949; Goldkamp, 1943; Wedum A.G. а. Wedum B.G, 1946).

Вещество со свойствами аутоантигена, специфичное для ревматизма, может быть обнаружено в сыворотке крови больных рев-

матизмом и другими иммунологическими методами исследования. Его удавалось обнаружить и при помощи метода анафилаксии с десенсибилизацией по Л.А. Зильберу (Троян Г.А., 1958; Лозовой В.П., 1961), при использовании метода диэлькометрии и при помощи метода иммуноэлектрофореза на бумаге (Сачков В.И., 1962). Как было показано в исследованиях Сачкова В.И., наличие специфического для ревматизма аутоантигена непосредственно не связано с высокими показателями РОЭ, антистрептолизина О и т.д. Это вещество вырабатывается не в самом начале заболевания, и поэтому может не выявляться у больных с первой атакой ревматизма. Эффективно и своевременно начатая антиревматическая терапия может предотвратить или значительно задержать образование специфического ревматического аутоантигена. Кроме аутоантигена, специфичного для ревматизма, в сыворотке крови этих больных обнаруживается аутоантиген, общий для всей группы коллагеновых болезней (Сачков В.И., 1962). Таким образом, развитие аутоиммунных процессов при ревматизме сопровождается глубокими изменениями в антигенной структуре сывороточных белков, приводящими к появлению аутоантигена, специфичного только для ревматизма и аутоантигена, специфичного для всей группы коллагеновых болезней.

Формирование аутоантигенов при ревматизме приводит к образованию аутоантител. Впервые аутоантитела при ревматизме обнаружил Брокман (Brokman) в 1937г. Он установил, что кровь больных ревматизмом даёт положительную реакцию связывания комплемента с водно-солевым экстрактом из печени детей,

погибших от ревматизма. (Brokman, Brill, Freundzel, 1937).

Аутоантитела к сердечной мышце при ревматизме удалось обнаружить и с помощью реакции отклонения человеческого антиглобулина (РОЧА) и агглютинации коллоидных частиц. (Лаврова Т.Р., 1961; Несын И.Н., 1962; Vorlaender, 1954; Wagner, Rejholek, 1956; Cajdusek, 1958; Steffen, 1955; Bakos, Schulof, and others, 1959).

При изучении образования аутоантител с помощью реакции отклонения человеческого антиглобулина было показано, что аутоантитела появляются через несколько недель после ревматической атаки и в дальнейшем циркулируют в крови в течение некоторого времени. У некоторых больных было зафиксировано повышение концентрации аутоантител при обострении ревматического процесса (Vorlaender, 1954). С этими данными согласуются данные Рейхолека и Вагнера (Rejholek, Wagner, 1956), о наиболее частом обнаружении аутоантител при ревматизме в течение первой недели заболевания. Титр аутоантител, по данным этих авторов, снижался при применении антиревматической терапии. Полной корреляции между наличием аутоантител и поражением сердца в этих исследованиях выявить не удалось. Отсутствие корреляции между иммунологическими и клиническими данными объясняется, по мнению авторов, эффективностью проводимой терапии, а также быстрой и специфической адсорбцией антител тканями сердца.

По данным Лавровой Т.Р. (1961), также использовавшей для обнаружения аутоантител реакцию отклонения человеческого ан-

тиглобулина, течение ревматического процесса оказывало непосредственное влияние на концентрацию аутоантител в сыворотке крови. Максимальная концентрация аутоантител наблюдалась при активной фазе ревматизма. В фазе ремиссии содержание аутоантител значительно уменьшалось. Высоким было их содержание при вялом течении ревматического процесса. Более низкое содержание аутоантител отмечалось при подостром начале заболевания и стертых его формах.

Аутоантитела, обнаруживаемые при ревматизме, отличались способностью реагировать с различными тканевыми антигенами. По данным Вагнера и Рейхолека и Гайдусека (Wagner, Rejholek 1956; Gajdusek 1958), обнаруживаемые при ревматизме аутоантитела чаще реагировали с антигеном из суставной капсулы и несколько реже с антигеном из миокарда и клапанов сердца. Аутоантитела, обнаруживаемые при активной фазе ревматизма, часто реагировали с экстрактом из подкожной соединительной ткани. По данным Несына И.Н. (1962), аутоантитела, обнаруживаемые у больных ревматизмом, обычно реагировали с экстрактом из миндалин.

Формирование аутоиммунных процессов связывается и с образованием неполных антител. (Wagner, Rejholek, 1955). В связи с этим, при ревматизме нашла применение проба, предложенная Кумбсом, Морантом и Рейсом (Coombs, Mourant, Race, 1945), которая позволяет выявлять неполные антитела. Выявление их может служить показателем аутоиммунизации при ревматизме (Городецкая Э.В., Чеботарёва В.Д., 1959; Лаврова Т.Р. 1961; Luszezynsky, Libersky, 1956)

Данные о частоте обнаружения неполных антител у больных ревматизмом весьма противоречивы, что объясняется, по-видимому, различным составом исследованных больных. Так Городецкая Э.Г. и Чеботарева В.Д. (1959) обнаруживали положительную пробу Кумбса у всех обследованных ими больных ревматизмом. В то время как Ивенс, Лушинский и Люберска (Ivens , Luszczyński , Liberska) обнаруживали положительную пробу Кумбса у 38% обследованных больных. Лаврова Т.Р. обнаруживала положительную пробу Кумбса лишь у 1/7 части обследованных больных. По мнению Лавровой Т.Р., наличие неполных антител, выявляемых с помощью пробы Кумбса, свидетельствует о тяжелом течении ревматического процесса и является неблагоприятным прогностическим признаком.

Наряду с комплементсвязывающими аутоантителами и неполными аутоантителами, в сыворотке крови больных ревматизмом в активной фазе были обнаружены антитела типа преципитинов, реагирующие с антигенами, находящимися в сыворотке крови больных ревматизмом. (Coburn, Pauli, 1939.)

Антитела типа преципитинов, обнаруживаемые в сыворотке крови больных ревматизмом, реагируют также с тканями больных ревматизмом и неревматических больных, что свидетельствует о наличии в сыворотке крови этих больных фактора, способного вызывать реакцию преципитации с экстрактами гомологичных тканей.

При ревматизме повышен и титр холодовых гемагглютининов. Эта проба не является специфической, но, тем не менее,

она указывает на аутоиммунный механизм, развивающихся при ревматизме процессов (Купчинская Ю.К., 1959, 1960).

Некоторые авторы склонны считать, что положительная реакция в тестах, служащих для выявления антител, возможно, в большей степени объясняется нарушением коллоидного состава сыворотки, чем наличием реакции между антигеном и антителом. Об этом, по их мнению, свидетельствует неспецифичность реакций, служащих для выявления аутоантител (Fischel, Pauli, 1949).

Однако, неспецифичность реакций, служащих для выявления аутоантител, в частности, реакции связывания комплемента может объясняться тем, что при этой реакции выявляются поливалентные антитела, то есть антитела, способные реагировать с различными тканевыми антигенами. (Несын Н.И., 1962; Wagner, Rejholec, 1956, Gajdusek, 1958).

Отсутствие же аутоантител у некоторых больных ревматизмом или обнаружение их в низком титре может объясняться тем, что антитела могут связываться с поражённой тканью. О способности аутоантител связываться с поражённой тканью свидетельствуют гистохимические исследования миокарда больных ревматизмом, оперированных по поводу порока сердца. В миокарде этих больных удалось обнаружить гаммаглобулин, представляющий собой продукт реакции аутоантител с саркоплазмным антигеном из клеток миокарда. Этот гамма-глобулин отсутствовал в миокарде здоровых людей и неревматических больных (Kaplan, 1960). Способность аутоантител, фиксироваться в тканях поражённого органа, по мнению ряда авторов (Адо А.Д., Зильбер Л.А.

Cavelti), является одним из главных проявлений их агрессивного действия.

Наряду с клинико-иммунологическим изучением аутоиммунизации при ревматизме, большой интерес представляет процесс формирования аутоиммунных изменений в опытах на животных.

Исследование этого вопроса интересно ещё и потому, что комплексы связывающие антитела, обнаруживаемые при ревматизме, имеют сходство с антителами, продуцируемыми кроликами и морскими свинками при введении им тканей человека. (Ippolito, de Santis, 1960).

Экспериментальные модели, воспроизводящие изменения, подобные тем, которые наблюдаются при ревматизме, Ундричев М.И. и Розен В.Б. (1961) разделили на следующие группы: аллергические, инфекционно-аллергические, аутоаллергические, эндокринологические, токсогенные. В связи с рассматриваемым вопросом, мы остановимся лишь на аутоаллергической модели ревматизма.

Cavelti, 1945 при создании экспериментальной модели ревматизма исходил из представления, что патогенез ревматизма связан с формированием антител к соединительной ткани, изменённой под воздействием гемолитического стрептококка. Основываясь на этом, автор создал экспериментальную модель, вводя крысам внутрибрюшинно смесь гемолитического стрептококка с гомогенатом сердечной мышцы или соединительной ткани. Начиная с 15 дня после введения этой смеси, во многих случаях отмечался интерстициальный миокардит, вальвулит и эндокардит с

ашофоподобными гранулёмами, а также узелковый периартериит и эндоартериит. Аналогичные данные были получены и другими авторами (Лямперт И.М. с соавт., 1963; Капланский А.С., Орловская Т.В., Тустановский М.Р., 1961; Капланский А.С., 1962). Аутоантитела, образовавшие при иммунизации кроликов смесью сердечного и стрептококкового антигенов, при введении их здоровым кроликам вызывали у этих кроликов патологические изменения в сердце и других органах (Байоратис Г.И., 1960).

При иммунизации кроликов гемолитическим стрептококком группы А их сыворотки интенсивно реагировали на холоду с экстрактами кроличьей (гомологичной) и человеческой (гетерологичной) тканей. Этот факт свидетельствует о наличии общих элементов в антигенной структуре тканей кролика и человека. При дальнейшем исследовании было показано, что в результате длительного введения гемолитического стрептококка группы А кроликам и крысам у этих животных формируются антитела к тканям сердца. Эти антитела следует отнести к аутоантителам, так как они не связаны с изоантителами, гетерологичными антителами и активными в иммунологическом отношении компонентами питательной среды. Эти антитела формируются к одному из общих тканевых компонентов, который содержится в ткани почки, селезёнки и печени (Лямперт И.М., 1963 ; Kaplan, 1958).

Аутоантитела могут образовываться и в ответ на введение тканевых полисахаридов в сочетании с стрептококком.

Образование аутоантител в опытах на животных наблюдалось и при иммунизации кроликов и крыс стрептококковой вакциной при

одновременном введении этим животным малых доз цитотоксической сыворотки. При этом выявлялась корреляция между иммунорфологическими, патофизиологическими и морфологическими данными (Иоффе с сотр., 1959).

При введении подопытным животным сыворотки больных ревматизмом у этих животных наблюдались различной степени поражения сердца, выявляемые с помощью электрокардиографических и морфологических методов исследования (Козырева С.А., 1946; Иванов Г.К., 1952). Гибель подопытных животных наблюдалась и при введении им эритроцитов от больных ревматизмом. (Kwasniewski, Witoszynski, 1959).

Таким образом, экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о несомненной роли аутоиммунизации в патогенезе ревматизма. Обобщая современные данные о роли аутоиммунизации в патогенезе ревматизма, Нестеров А.И. (1961) следующим образом характеризует этот процесс: при наличии хронической очаговой стрептококковой инфекции в сочетании с индивидуальной слабостью защитных механизмов по отношению к этой инфекции в организме происходят сложные иммунологические сдвиги, связанные с токсическим воздействием стрептококковой инфекции на центральную нервную систему и эндокринные железы. При воздействии стрептококка на систему гиалуроновая кислота - гиалуронидаза в этой системе происходит деполимеризация основного вещества соединительной ткани и, в первую очередь, поражение этого вещества в капиллярной стенке. Вследствие этого, начинается поступление из крови в тка-

ни и обратно белковых тел и энзимов. При этом наступают гиперергические изменения в тканях. Прогрессирующая эволюция этих изменений и обуславливает формирование хронического инфекционного, аллергического, рецидивирующего заболевания с преобладанием процессов аутоиммунизации организма.

в. Патогенетическая общность между ревматизмом и инфекционным неспецифическим полиартритом.

В настоящее время имеется ряд убедительных данных, свидетельствующих о наличии патогенетической общности между ревматизмом и инфекционным неспецифическим полиартритом. Возникновение инфекционного неспецифического полиартрита, также как и возникновение ревматизма, может быть связано с аутоинфекцией, исходящей из глоточных миндалин. Но, в противоположность ревматизму, инфекционный неспецифический полиартрит не сопровождается специфическим гранулематозным поражением сердца, не излечивается салицилатами и имеет калечащий для больного исход суставного поражения (Кушелевский Б.П., 1955).

При ревматизме и при инфекционном неспецифическом полиартрите происходит прогрессирующая дезорганизация системы соединительной ткани с вовлечением в этот процесс стенки кровеносных сосудов. В связи с чем, эти два заболевания включены в настоящее время в группу коллагеновых болезней (Стру-

ков А.И., Бегларян Л.Г., 1963).

Существенным звеном в патогенезе ревматизма и инфекционного неспецифического полиартрита является аутоиммунизация организма, сопровождающаяся формированием аутоантигенов и выработкой аутоантител. И при ревматизме, и при инфекционном неспецифическом полиартрите происходят аналогичные изменения в антигенной структуре сывороточных белков. На это указывает характерная реакция сывороток больных инфекционным неспецифическим полиартритом с антисывороткой к гамма-глобулинам больных острым ревматизмом (Сачков В.И., 1962). Однако, изменения в антигенных свойствах сыворотки крови при ревматизме носят временный характер, тогда как при инфекционном неспецифическом полиартрите они являются более глубокими и стабильными, и в большей степени связаны с гамма-глобулиновой фракцией сыворотки крови.

Одним из проявлений аутоиммунизации при инфекционном неспецифическом полиартрите является появление в сыворотке крови этих больных белка, известного под названием ревматоидного фактора.

г. Ревматоидный фактор

Методы обнаружения ревматоидного фактора.
Разновидности ревматоидного фактора.
Природа ревматоидного фактора.

Ревматоидный фактор представляет собой вещество, обнаруживаемое в сыворотке крови больных инфекционным неспецифическим полиартритом и способное вызывать агглютинацию бараньих эритроцитов.

Сыворотка больных инфекционным неспецифическим полиартритом агглютинирует бараньи эритроциты в разведении 1:16. Если бараньи эритроциты обработать неагглютинирующей дозой антиэритроцитарной гемолитической сыворотки кролика, то сенсibilизированные таким образом бараньи эритроциты будут агглютинироваться сывороткой больных инфекционным неспецифическим полиартритом в титре 1:2048. Отсюда диагностический титр будет равен 1:128 ($2048:16=128$, где - 2048 титр сенсibilизированных бараньих эритроцитов, 16 - титр несенсibilизированных бараньих эритроцитов и 128 - диагностический титр реакции Ваалер-Роузе).

В основе всех методов обнаружения ревматоидного фактора лежит его способность реагировать с гамма-глобулином. Гамма-глобулин является до сих пор единственным белком, способным взаимодействовать с ревматоидным фактором. Обнаружение способности ревматоидного фактора вступать в реакцию с гамма-глобулинами человеческой сыворотки. (Epstein, 1957, Dresner, 1957; Franklin, 1960; Heller, Isobson Kollodny, Shichikava, Asano, 1956).

или с прогретым (апрегированным) гамма-глобулином животных (Heller, 1952; Epstein, 1961) послужило стимулом для создания различных методов обнаружения ревматоидного фактора. Ревматоидный фактор способен вызывать агглютинацию инертных частиц коллодия, дерматола, латекса, бентонита, если они обработаны гамма-глобулином. (Сачков В.И., Анохин В.Н. и др., 1959; Токмачев Ю.К., 1959; Сачков В.И., Токмачев Ю.К., 1959; Григорьева М.П., Сачков В.И., Трофимова Т.М., 1962; Waaler, Dedar, Toone, Irby, 1960; Dahl, 1960; Singer, Plotz, Eason, 1961; Sarhes, 1961; Ziff, 1956).

При изучении механизма агглютинации инертных частиц, обработанных гамма-глобулином, было показано, что с ревматоидным фактором реагирует строго определенное количество антигена. (Masadredis, 1952).

При использовании I^{131} для метки антигена удалось выявить, что 98% гамма-глобулина адсорбируется на частицах латекса размером $0,2 \mu$ за минуту, оставшееся количество адсорбируется за 1 час. Гамма-глобулин, по-видимому, адсорбируется на латексе в два слоя. На одной частице латекса, покрытой гамма-глобулином, осаждается 7 молекул ревматоидного фактора. (Singer, 1961).

Для выявления ревматоидного фактора используется реакция Ваалер-Роузе, основанная на способности ревматоидного фактора вызывать агглютинацию сенсibilизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов. Эта способность свя-

зана с присутствием антител к неспецифической группе гамма-глобулина. (Varby, 1958). Реакция Ваалер-Роузе нашла широкое применение для диагностики инфекционного неспецифического полиартрита (Сачков В.И., Токмачев Ю.К., 1959; Сачков В.И. 1962; Григорьева М.П., Сачков В.И., Трофимова Г.Т., 1962; Waaler, 1940; Rose, Ragan, Peace, 1948; Heller, Jacobson and oth., 1957; Jacob, Dordick and oth. 1950; Robecchi, Banco, 1961; Ball, Graaf 1962; Baralo, 1956; Winblad, 1952; Bonomo, 1961).

Ревматоидный фактор способен вызывать агглютинацию резус-положительных эритроцитов 1 группы, обработанных человеческими антигамма-глобулиновыми антирезус неполными антителами. (Grubb, 1956, 1957, 1958; Kaplan, Landl., 1963; Kritzman, 1958; Waaler, Vaughan, 1956; Gibson, 1956, Harboe, (1960).

Ревматоидный фактор обнаруживается на поверхности клеток и при использовании метода флюоресцирующих антител. (Coons, Ludue, Connolly 1955; Hiss, Ziff 1961).

Применение различных методов для выявления ревматоидного фактора позволило выявить несколько разновидностей ревматоидного фактора. Одна разновидность ревматоидного фактора вызывала агглютинацию сенсibilизированных эритроцитов барана и частиц латекса, а также преципитировала γ -глобулин. (Фракцию II по Кону). Эта разновидность ревматоидного фактора была названа фактором 1. Другая разновидность ревматоидного фактора агглютинировала частицы латекса, преципитировала γ -глобулин, но не агглютинировала сенсibilизированные бараньи эритроциты. Эта разновидность ревматоидного фактора

была названа фракцией П. Возможно, что фактор 1 неспецифичен и реагирует как с человеческим, так и с кроличьим гамма-глобулином. Вполне вероятно, что, так называемые, "ошибочные" реакции при сифилисе и саркоидозе в действительности объясняются наличием в сыворотке этих больных одной из этих фракций ревматоидного фактора.

Один из компонентов ревматоидного фактора (фактор 1) — имеет при ультрацентрифугировании константу седиментации 19 S, что свидетельствует о наличии в этой фракции антител (Франклин с соавт., 1962). При ультрацентрифугировании ревматоидного фактора, вызывающего агглютинацию сенсibilизированных бараньих эритроцитов, латекс — частиц и т.д., был выделен глобулин с константой седиментации 22S. Глобулин с этой константой седиментации был активен в серологическом отношении. Его диссоциация приводила к обнаружению глобулина с константой седиментации 19 S и 7 S. Глобулин с константой седиментации 7 S был неактивен в серологическом отношении.

Следовательно, диссоциация глобулина с константой седиментации 22S приводит к выделению глобулинов с меньшим молекулярным весом и меньшей серологической активностью.

(Svartz, 1961, 1962; Rawson, 1961.)

19 S	+	7 S	$\xrightarrow{\hspace{1cm}}$	22 S
серологически активен		серологически неактивен		серологически активен

Схематическое изображение диссоциации глобулинов ревматоидного фактора.

Из приведенной схемы видно, что компонент $22S$ состоит из нескольких комплексов ($19S$ и $7S$). Обработка кислотой или мочевиной приводила, наряду с исчезновением комплекса $22S$, к возрастанию компонентов $7S$ и $19S$. Гамма-глобулины $19S$ и комплекс $22S$ могут вступать в дальнейшую реакцию с измененным гамма-глобулином и образовывать преципитат. На эту реакцию влияет ряд факторов и, в первую очередь, размер агрегатов измененного гамма-глобулина. При обработке гамма-глобулина теплом, мочевиной, сульфатом аммония и другими денатурирующими белки веществами повышается его реактивность.

Для выяснения иммунологической основы перекрёстных реакций ревматоидного фактора с гамма-глобулином различных животных Vaughan, Butler (1962) получили комплекс гамма-глобулина человека с бидиазитированным бензидином, большая часть которого нерастворима. При добавлении этого нерастворимого комплекса к сыворотке больных инфекционным неспецифическим полиартритом наблюдалось полное удаление ревматоидного фактора. Истощенная таким образом сыворотка утрачивала способность реагировать и с гамма-глобулином человека, и с гамма-глобулином кролика, быка и лошади. С помощью нерастворимого комплекса кроличьего или бычьего гамма-глобулина удаляли из сыворотки больных весь ревматоидный фактор, реагирующий с этими гамма-глобулинами. При этом частично сохранялась способность ревматоидного фактора реагировать с гамма-глобулинами человека.

Как было показано в этих исследованиях, реакции между гамма-глобулинами других видов животных и ревматоидным фактором происходили за счет наличия общих элементов в структуре гамма-глобулина.

На основании проведенных исследований, было высказано несколько гипотез относительно природы ревматоидного фактора. Согласно одной из этих гипотез, ревматоидный фактор представляет собой одну из фракций комплемента. Авторы этой теории высказывают предположение, что ревматоидный фактор может быть связан с фракцией 1 комплемента. (Shichikawa, Asano, Orihara, Maveda, Tamatini, Vasuda, 1956).

Однако, все последующие попытки отождествить ревматоидный фактор с каким-либо из известных компонентов комплемента или пропердиновой системы оканчивались неудачей. (Singer, 1957).

Другой гипотезой относительно происхождения ревматоидного фактора явилось предположение, что он является антителом к гамма-глобулинам или комплексам антиген-антитело, содержащим гамма-глобулин. (Франклин с соавт., 1962; Koskey, Kunkel, 1961; Vaughan, Butler, 1962)

Эта гипотеза подтверждается чрезвычайно интересными данными о клеточном происхождении ревматоидного фактора, полученными при использовании люминисцентной микроскопии. Проведенные исследования показали, что ревматоидный фактор и нормальные гамма-глобулины формируются в плазматических клетках двух видов, с тельцами и без телец Рассела. Следовательно, нормальные гамма-глобулины происходят из тех же клеток, ко-

торые продуцируют антитела. (Ortega, Mellors, 1957).

Ревматоидный фактор был обнаружен в лимфатических узлах больных с активным ревматоидным артритом. Одни плазматические клетки формируют одну разновидность ревматоидного фактора, другие - другую, третьи - обе разновидности ревматоидного фактора. На основании проведенных исследований авторы приходят к выводу, что обнаружение ревматоидного фактора в плазматических клетках свидетельствует об его отношении к антителам. (Mellors, Nowoslawsky, Korngold, 1961).

Таким образом, полученные данные, в известной мере, свидетельствуют о том, что сложный макроглобулин, обнаруживаемый в сыворотке крови больных неспецифическим инфекционным полиартритом и известный под названием ревматоидного фактора, представляет собой аутоантитело по отношению к измененным сывороточным гамма-глобулинам человека.

д. Ингибитор ревматоидного фактора

Обнаружение ингибитора ревматоидного фактора.
Связь ингибитора ревматоидного фактора с группой Gm - факторов.

При инфекционном неспецифическом полиартрите имеется группа больных, у которых в сыворотке крови не удастся обнаружить ревматоидного фактора. Это может быть связано либо с отсутствием ревматоидного фактора, либо с наличием в сыворотках этих больных вещества, способного связывать ревматоидный фактор.

При исследовании сывороток, в которых не удавалось обнаружить ревматоидного фактора, было выявлено вещество, способное связываться с ревматоидным фактором и получившее название ингибитора ревматоидного фактора. (Ziff, 1954; Thulin, 1957; Hall, Mednis, Bavles, 1958). При добавлении к сыворотке с ингибитором ревматоидного фактора другой сыворотки, заведомо содержащей ревматоидный фактор, наблюдалось отсутствие агглютинации сенсibilизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов (т.е. реакция Ваалер-Роузе была отрицательной). Отсутствие агглютинации в данном случае указывало на присутствие ингибитора ревматоидного фактора, который связывался с ревматоидным фактором и препятствовал выявлению последнего. Эта реакция протекала, по-видимому, по типу протеин-протеин. (Heller, Jacobson, Kollodny, Kammerer, Kabat, Majer).

Применяя метод диализа против цитрат - фосфатного буфера при $pH = 6,5-7,0$ Зифф с сотрудниками получили эйглобулиновую фракцию, частично освобожденную от ингибирующих веществ. В некоторых из этих сывороток удавалось обнаруживать ревматоидный фактор с помощью реакции Ваалер-Роузе. (Ziff, 1954) Ингибитор ревматоидного фактора обнаруживали и в надосадочной жидкости, бедной ревматоидным фактором. (Svartz, Shlossman, 1956, 1961).

Williams, Fischman (1958) для выделения эйглобулинов воспользовались высаливанием сыворотки сульфатом аммония в присутствии хлористого натрия. При этом они обнару-

жили ингибирующий агент в половине исследуемых сывороток больных с неспецифическим инфекционным полиартритом. По-видимому, ингибирующим свойством обладает лишь небольшая часть сывороточного гамма-глобулина. При исследовании сывороток с отрицательным латекс-тестом было обнаружено, что свойства ингибиции связаны с альбуминами той же сыворотки.

В отличие от ревматоидного фактора, ингибиторы являются термолabile веществами. Они разрушаются при $+57^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов. Наиболее подробному изучению ингибитор ревматоидного фактора подвергся в работе Сачкова В.И. (1962).

Чаще всего ингибитор ревматоидного фактора обнаруживался в сыворотках больных с системной красной волчанкой и склеродермией. У больных ревматизмом и неспецифическим инфекционным полиартритом ингибитор ревматоидного фактора обнаруживался с одинаковой частотой. При этом было отмечено, что ингибирующий агент по-разному реагирует с ревматоидным фактором сывороток различных больных. С ревматоидным фактором одних сывороток он реагирует более отчетливо, с другими - менее отчетливо, с третьими совсем не реагирует.

Кузнецова Н.И., Сачков В.И. и Трофимова Т.М. (1961) высказали предположение, что ингибитор ревматоидного фактора является веществом типа аутоантигена и между ним и ревматоидным фактором, по-видимому, существует связь по типу связи антиген-антитело.

На основании исследования сывороток здоровых людей и сывороток больных инфекционным неспецифическим полиартритом

Грей пришел к выводу, что сыворотки здоровых людей содержат ингибитор ревматоидного фактора и некоторое количество связанного ревматоидного фактора. Ингибитор ревматоидного фактора, согласно данным Грея, может быть обнаружен также в солевых экстрактах из мышц, сердца, легких, печени, селезенки, плаценты. В невысоких концентрациях ингибитор ревматоидного фактора содержался в сыворотке кролика. Способностью связываться с ревматоидным фактором обладали также химически чистые вещества, содержавшие серу. (Svartz, Shlossman, 1956.) Вещества, способные связываться с ревматоидным фактором, входят в состав различных сывороточных белков. (Homburger, Melin, 1948).

Ингибитор ревматоидного фактора связан с Gm- факторами сывороточных белков, в частности, с дополнительными факторами человеческой геномы, объединяемыми в группу Gm факторов. (Grubb, Laurell, Linet Jensen, Hauge, Aston, Asli, McKusick).

Иммуногенетическое изучение ингибитора ревматоидного фактора было начато Груббом (Grubb , 1955). Эти исследования показали, что сыворотки больных инфекционным неспецифическим полиартритом способны агглютинировать резус положительные эритроциты 0 группы, обработанные неполными антирезус антителами. Однако, эта агглютинация может тормозиться сыворотками здоровых людей, которые содержат ингибитор к гамма-глобулиновой фракции. Ингибитор к гамма-глобулиновой фракции содержится в сыворотках 55,63% здоровых людей. Те люди, в сыворотках которых содержится этот ингибитор, были отнесены к + Gm

генотипу, а люди, в сыворотке которых не содержится ингибитор ревматоидного фактора, к -Gm генотипу. Разница между + Gm и -Gm генотипами подобна разнице между группами крови А и В. Новорожденные наследуют материнский генотип. Свои собственные, другие гамма-глобулины развиваются у них в последующие годы жизни.

В настоящее время описаны различные разновидности Gm - факторов Gm (a), Gm (b), Gm (x) Inv (s), Inv (b) (Osterland, Mannik, Kunkel 1960, 1962). Сыворотки больных инфекционным неспецифическим полиартритом могут, по-видимому, содержать антитела к нескольким разновидностям Gm фактора Gm (x) Gm (a) (Harboe, Lundevall 1954).

Таким образом, в сыворотках крови больных ревматизмом и инфекционным неспецифическим полиартритом увеличивается содержание вещества, являющегося, по-видимому, аутоантигеном и способного связываться с ревматоидным фактором.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ревматизм представляет собой заболевание со сложным и во многом неясным еще патогенезом. В формировании этого заболевания существенная роль принадлежит стрептококковой инфекции. Под её влиянием в организме формируются иммунологические изменения, приводящие к повышенному содержанию анти-

тел к антигенным компонентам стрептококка (стрептолизину О, стрептогиалуронидазе, фибринолизину). Систематически обнаруживаемое повышение концентрации антистрептолизина О, антистрептогиалуронидазы, антифибринолизина при ревматизме позволило использовать эти тесты для определения активности ревматического процесса в клинике. Несмотря на ценные данные относительно влияния стрептококковой инфекции на развитие ревматического процесса, весь сложный патогенез ревматизма нельзя объяснить только с позиции стрептококковой природы этого заболевания.

Дальнейшему изучению этиологии и патогенеза ревматизма значительно способствовало развитие вирусологических методов исследования. Однако, несмотря на интенсивные поиски вируса, специфичного для ревматизма, в настоящее время не получено ещё исчерпывающих данных о наличии вируса, специфичного для ревматизма.

Новые перспективы для изучения патогенетических сдвигов при ревматизме открывает теория о двойном вирусно-микробном происхождении этого заболевания, предложенная Залесским Г.Д. и Кушелевским Б.П. Согласно этой теории, ревматизм возникает в результате присоединения стрептококковой инфекции к латентно- протекающей вирусной.

Наряду с специфическими иммунологическими изменениями, при ревматизме под влиянием патологических агентов формируются и неспецифические иммунологические изменения, выражающиеся в пониженном содержании комплемента и пропердина в

сыворотке крови больных ревматизмом.

Действие патологических агентов приводит и к изменению антигенных свойств тканей. В результате этих изменений возникает и развивается состояние аутоиммунизации организма. Как показали проведенные исследования, аутоиммунизация организма лежит в основе патогенеза ряда гематологических заболеваний, болезней печени, почек, желез внутренней секреции, нервно-психических болезней, лучевой и ожоговой болезни, а также инфекционных болезней.

Большая роль принадлежит аутоиммунным механизмам и в патогенезе ревматизма. Как показали экспериментальные и клинические наблюдения, при ревматизме возникает и длительно протекающее состояние аутоиммунизации, которое нередко заканчивается гибелью больного.

В патогенезе ревматизма имеется ряд общих черт с патогенезом инфекционного неспецифического полиартрита. Так в возникновении обоих заболеваний существенное значение имеет стрептококковая инфекция.

И ревматизм, и инфекционный неспецифический полиартрит сопровождаются деструктивным поражением системы соединительной ткани. И при ревматизме, и при инфекционном неспецифическом полиартрите происходит аутоиммунизация организма, сопровождающаяся образованием аутоантигенов и выработкой аутоантител.

Интенсивному изучению при инфекционном неспецифическом полиартрите подвергся белок, обнаруживаемый в сыворотке кро-

ви этих больных и получивший название ревматоидного фактора. Пробы, служащие для выявления ревматоидного фактора, нашли широкое применение в диагностике инфекционного неспецифического полиартрита. Данные относительно происхождения ревматоидного фактора позволяют предположить, что ревматоидный фактор является веществом со свойствами аутоантитела по отношению к сывороточным гамма-глобулинам человека.

При изучении гамма-глобулина было обнаружено вещество, способное связываться с ревматоидным фактором и тем самым препятствовать его выявлению. Это вещество было названо ингибитором ревматоидного фактора. Повышенное содержание ингибитора ревматоидного фактора было обнаружено при ревматизме и инфекционном неспецифическом полиартрите. Клинико-иммунологическое изучение ингибитора ревматоидного фактора заставляет предполагать, что он представляет собой вещество со свойствами аутоантигена и между ним и ревматоидным фактором может существовать связь по типу связи антиген-антитело.

На основании этих данных мы предположили, что при ревматизме в сыворотке больных может содержаться вещество со свойствами антитела, специфичное к ингибитору ревматоидного фактора. Мы предполагали, что это вещество может быть иммунологически связано с ингибитором и ревматоидным фактором. Изучению этих вопросов и была посвящена настоящая работа.

Все иммунологические исследования производились с сыворотками больных ревматизмом, инфекционным неспецифическим полиартритом, неколлагеновых больных и здоровых людей.

Обследование больных производилось в клинике госпитальной терапии педиатрического факультета Свердловского медицинского института (зав.кафедрой - проф.О.И.Ясакова) и в Свердловском городском антиревматологическом центре № 2 при 23 городской клинической больнице (зав. - В.Б.Славная).

Определение активности ревматического процесса производилось на основании клинического исследования больного с применением различных лабораторных тестов,(исследование РОЭ, количества лейкоцитов, антистрептолизина О, антистрептогиалуронидазы, ревматоидного фактора, электрофоретическое исследование сывороточных белков, электрокардиографическое и рентгенологическое исследование).

В контрольных исследованиях использовались сыворотки здоровых людей, работающих в детских и пищевых предприятиях и проходящих профилактические осмотры в поликлиническом отделении 23 городской клинической больницы.

ЧАСТЬ ВТОРАЯ

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г л а в а III

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

а. Определение ревматоидного фактора в реакции гемагглютинации по методу Ваалер-Роузе

Для определения ревматоидного фактора мы применили реакцию Ваалер-Роузе в модификации Шварц и Шлоссмана. Сущность этого метода заключается в способности сывороток, содержащих ревматоидный фактор, агглютинировать бараньи эритроциты, обработанные неагглютинирующей дозой гемолитической сыворотки кролика.

Подготовка к реакции

1. Исследуемые сыворотки прогревали при $+56^{\circ}\text{C}$ 30 минут.
2. Для удаления из этих сывороток гетерофильных антител к 1мл сыворотки прибавляли 0,2 мл трижды отмытых эритроцитов барана. Эту смесь сначала помещали в термостат при $+37^{\circ}\text{C}$ на 1 час, а затем - в холодильник при $+4^{\circ}\text{C}$ на 18-20 часов. На другой день эту смесь центрифугировали, сыворотку отделяли от эритроцитов и использовали для постановки реакции.
3. Для получения гемолитической системы трижды отмытые в физиологическом растворе эритроциты барана обрабатывали продажной антиэритроцитарной гемолитической сывороткой кролика.

РЕАКЦИЯ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ ПО МЕТОДУ ВААЛЕР-РОУЗЕ

В а р и а н т 1

Исследуемая сыворотка с ревматоидным фактором	+	сенсibilизированные эритроциты барана	→	агглютинация сенсibil- изированных эритроцитов барана (реакция положительная)
--	---	--	---	--

В а р и а н т II

Исследуемая сыворотка без ревматоидного фактора	+	сенсibilизированные эритроциты барана	→	отсутствие агглютинации сенсibilизированных эрит- роцитов барана (реакция отрицательная)
--	---	--	---	---

Для этого к 3% взвеси трижды отмытых бараньих эритроцитов в физиологическом растворе (А) прибавляли равный объем раствора гемолитической сыворотки (В), которая бралась в разведении, превышающем её титр в 4 раза. Полученную взвесь (С) инкубировали в термостате при $+37^{\circ}\text{C}$ 30 минут, после чего и употребляли в реакцию.

Постановка реакции

1. Исследуемую сыворотку в двукратно увеличивающихся разведениях (1:2 ; 1:4; 1:8 и т.д.) до разведения 1:32768 разливали в пробирки по 0,3 мл в каждой и прибавляли к ним по 0,1 мл гемолитической системы, которая готовилась указанным выше способом.

2. Пробирки с этой смесью помещали в термостат при $+37^{\circ}\text{C}$ на 1 час, а затем в холодильник при $+4^{\circ}\text{C}$ на 18-20 часов.

3. Учет результатов производили по конфигурации осадка и после легкого встряхивания пробирки. При наличии положительной реакции на дне пробирки наблюдался фестончатый осадок, а после встряхивания агглютинация сенсibilизированных бараньих эритроцитов.

Результаты пробы считались положительными, если испытуемые сыворотки агглютинировали сенсibilизированные гемолитической сывороткой эритроциты барана в разведении 1:16 при условии отсутствия агглютинации с несенсibilизированными эритроцитами барана.

К о н т р о л и

1. Контроль сенсibilизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов. К 0,3 мл физиологического раствора прибавляли 0,1 мл сенсibilизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов. При этом агглютинация должна отсутствовать.

2. Контрольное испытание исследуемых сывороток на полноту адсорбции гетерофильных антител. К двукратно увеличивающимся разведениям исследуемой сыворотки (1:2; 1:4; 1:8 и т.д.), взятых в дозе 0,3 мл, прибавляли по 0,1 мл 1,5% взвеси несенсibilизированных бараньих эритроцитов. Пробирки помещали в термостат при $+37^{\circ}\text{C}$ на 1 час, а затем в холодильник при $+4^{\circ}\text{C}$ на 18-20 часов. При отсутствии гетерофильных антител не происходило агглютинации несенсibilизированных эритроцитов барана. Если исследуемая сыворотка агглютинировала несенсibilизированные эритроциты барана, то это свидетельствовало о наличии в ней гетерофильных антител и в этом случае производили повторную адсорбцию этих антител.

При проведении реакции следует обращать внимание на следующие моменты:

1. Для избежания гемолиза испытуемую сыворотку отделяют от сгустка не позднее, чем через 18-20 часов после забора крови.

2. Для предохранения от прорастания сыворотки хранятся в холодильнике при $+4^{\circ}\text{C}$ в запаянных ампулах.

3. Для обработки бараньих эритроцитов гемолитическая сыворотка кролика используется в неагглютинирующей (сенсibilизирующей) дозе, для чего её берут в реакцию в титре, превышающем её исходный титр в 4 раза.

4. Каждый опыт необходимо сопровождать постановкой реакции с заведомо положительными и отрицательными сыворотками.

б. Определение ингибитора ревматоидного фактора

Содержание ингибитора ревматоидного фактора в сыворотке крови мы определяли в реакции торможения по методу Виллианса и Фишмана, несколько видоизмененному Кузнецовой Н.И., Сачковым В.И. и Трофимовой Т.М. (1961).

Сущность этого метода заключается в том, что ингибитор, находившийся в сыворотке, обладает свойством связывать ревматоидный фактор, который прибавляется к этой сыворотке. В результате этого связывания при последующем прибавлении сенсibilизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов агглютинирующее действие ревматоидного фактора не является (тормозится).

Принцип этого метода можно схематически представить себе следующим образом:

Постановка реакции

1. Исследуемые сыворотки прогревали при $+56^{\circ}\text{C}$ 30 минут.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНГИБИТОРА РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА

В а р и а н т 1

Исследуемая сыворотка с ингибитором ревматоидного фактора	+	сыворотка с ревматоидным фактором	----->	отсутствие агглютинации сенсibilизированных эритроцитов барана (реакция положительная)
			прибавление сенсibilизированной гемолитической сывороткой эритроцитов барана	

В а р и а н т II

Исследуемая сыворотка без ингибитора ревматоидного фактора	+	сыворотка с ревматоидным фактором	----->	агглютинация сенсibilизированных эритроцитов барана (реакция отрицательная)
			прибавление сенсibilизированной гемолитической сывороткой эритроцитов барана	

2. После прогрева сыворотки разливали в двукратных возрастающих разведениях в пробирки по 0,3мл.

3. В каждую пробирку прибавляли по 0,1мл сыворотки, заведомо содержащей ревматоидный фактор. Эту сыворотку предварительно испытывали в реакции геммагглютинации по методу Вассалер-Роузе и использовали в разведении, превышающем её агглютинационный титр в 4 раза, т.е. в реакцию брали 4 агглютинирующие дозы ревматоидного фактора.

4. Смесь оставляли при комнатной температуре на 30 минут, после чего к ней прибавляли по 0,1мл 1,5% взвеси сенсibilизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов.

5. Пробирки встряхивали и помещали в термостат при $+37^{\circ}\text{C}$ на 1 час, а затем в холодильник при $+4^{\circ}\text{C}$ на 18-20 часов.

6. Результаты реакции учитывали по конфигурации осадка и после легкого встряхивания пробирки. Отсутствие агглютинации указывало на содержание в испытуемой сыворотке ингибитора ревматоидного фактора. То наибольшее разведение исследуемой сыворотки, в котором не наблюдалось агглютинации сенсibilизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов принимали за титр ингибитора ревматоидного фактора.

К о н т р о л и

Каждый опыт по определению ингибитора ревматоидного фактора сопровождался контролем ингредиентов, вводимых в реакцию.

1. Контроль сенсibilизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов. К 0,3мл физиологического раствора прибавляли 0,1мл сенсibilизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов. При этом агглютинация должна отсутствовать.

2. Контроль сенсibilизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов в присутствии сыворотки, содержащей ревматоидный фактор. К 0,3мл сыворотки, содержавшей ревматоидный фактор в четырёхкратном титре, прибавляли по 0,1мл сенсibilизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов. При этом должна была наблюдаться чёткая агглютинация этих эритроцитов.

При проведении реакции необходимо обратить внимание на следующие моменты:

1. Для определения ингибитора ревматоидного фактора следует использовать не меньше 2-3 сывороток, содержавших ревматоидный фактор. В настоящей работе приведены результаты по исследованию только тех сывороток, которые вызывали отчётливую задержку агглютинации сенсibilизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов при воздействии на них нескольких сывороток, содержавших ревматоидный фактор.

в. Определение антиингибитора в реакции пассивной гемагглютинации в модификации Бойдена

Для определения антиингибитора мы использовали реакцию пассивной гемагглютинации в модификации Бойдена. Эта реакция основана на способности эритроцитов, обработанных растворимым антигеном, адсорбировать из исследуемой сыворотки специфичные к этому антигену антитела. (Landsteiner, 1945; Burnet, Anderson, 1946; Keogh, North, Warburton, 1948;)

При выборе этого метода мы руководствовались указаниями ряда авторов о высокой специфичности этой реакции при использовании растворимых антигенов. По своей чувствительности эта реакция превосходит одну из самых чувствительных реакций иммунитета, реакцию связывания комплемента. (Кравченко А.Т., Леви М.Н., Синицын В.А., Соколов М.И., Резникова В.С., Фель В.Я., Boyden, McCuland, Hirst, Middlebrook, Neter, Stavitsky).

При постановке реакции пассивной гемагглютинации мы использовали эритроциты кролика, так как это позволяло выявлять антитела в более высоких титрах, чем при применении эритроцитов барана.

Подготовка к реакции

1. Приготовление таниновой кислоты для обработки эритроцитов.

Раствор таниновой кислоты для обработки эритроцитов готовили непосредственно перед употреблением. Для приготовления раствора брали фармакопейную таниновую кислоту, которая хранилась в стеклянном закупоренном сосуде, обернутом светонепроницаемой бумагой. Для обработки эритроцитов была выбрана оптимальная концентрация таниновой кислоты 1:100000 в 0,85% физиологическом растворе (Фель В.Я., 1959).

2. Обработка эритроцитов таниновой кислотой.

Для обработки таниновой кислотой трижды отмытые эритроциты кролика смешивались равным объемом таниновой кислоты, разведенной 1:100000. Смесь ставили в термостат при $+37^{\circ}\text{C}$ на 10 минут. Затем осевшие эритроциты трижды отмывали путем центрифугирования в фосфатно-буферном физиологическом растворе при $\text{pH}=7,2$. После промывания надосадочную жидкость отсасывали, а эритроциты использовали в реакцию.

3. Обработка эритроцитов антигеном (ингибитором ревматоидного фактора).

В качестве антигена для обработки танизированных эритроцитов мы использовали сыворотки больных ревматизмом, содержавшие ингибитор ревматоидного фактора и свободные от антиингибитора и ревматоидного фактора. Перед употреблением в этих сыворотках определяли содержание ингибитора ревматоидного фактора. Для обработки эритроцитов брали такое количество сыворотки, которое содержало ингибитор ревматоидного фактора в концентрации в 4 раза превышающей исходный титр

ингибитора ревматоидного фактора. Например, если титр ингибитора был 1:2048, то в реакцию брали такое количество сыворотки, которое содержало ингибитор в концентрации 1:512. Для обработки эритроцитов ингибитором к 3% взвеси трижды отмытых танализированных эритроцитов кролика в физиологическом растворе прибавляли равный объем раствора сыворотки, содержавшей ингибитор ревматоидного фактора и взятой в четырёхкратном титре, по сравнению с исходным. Полученную смесь инкубировали при $+37^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут.

4. Подготовка исследуемой сыворотки.

Исследуемая сыворотка отделялась от сгустка не позднее чем через 18-20 часов после взятия крови. Эту сыворотку прогревали при $+56^{\circ}\text{C}$ 30 минут, затем освобождали от гетерофильных антител к кроличьим эритроцитам. Для этого 1 мл инактивированной исследуемой сыворотки смешивали с 0,2 мл трижды отмытых эритроцитов кролика. Полученную смесь ставили в термостат на 1 час при $+37^{\circ}\text{C}$ и в холодильник на 18-20 часов при $+4^{\circ}\text{C}$. После этого смесь подвергали центрифугированию, сыворотку отсасывали и употребляли в реакцию.

Постановка реакции

1. Исследуемую сыворотку, освобожденную от гетерофильных антител, разливали в двукратно возрастающих разведениях в пробирки по 0,3 мл. Затем в каждую пробирку прибавляли по 0,1 мл танализированных эритроцитов кролика, обработанных сывороткой

с ингибитором ревматоидного фактора по указанному выше методу. Пробирки с этой смесью после встряхивания помещали в термостат при $+37^{\circ}\text{C}$ на 1 час и в холодильник при $+4^{\circ}\text{C}$ на 18-20 часов.

Учет опыта производили по характеристике осадка и после лёгкого встряхивания пробирки. Опыт считался положительным, если наблюдался фестончатый осадок эритроцитов, а после встряхивания пробирки - агглютинация этих эритроцитов.

Схематический ход реакции можно изобразить следующим образом:

К о н т р о л и

Каждый опыт сопровождался контролем ингредиентов, вводимых в реакцию.

1. Контроль танизированных эритроцитов, не обработанных антигеном. К 0,3мл физиологического раствора прибавляли 0,1мл эритроцитов, обработанных таниновой кислотой, но не обработанных антигеном. При этом агглютинация должна отсутствовать.

2. Контроль танизированных эритроцитов, обработанных антигеном. К 0,3мл физиологического раствора прибавляли 0,1мл танизированных эритроцитов, обработанных ингибитором ревматоидного фактора. Агглютинация эритроцитов при этом должна отсутствовать.

3. Контроль исследуемой сыворотки на полноту адсорбции. К двукратным разведениям исследуемой инактивированной сыворотки, взятой в дозе 0,3мл, прибавляли по 0,1мл 1,5% взвеси

РЕАКЦИЯ ПАССИВНОЙ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ

Вариант I

Исследуемая сыворотка с антиингибитором (антитело)	+	танизированные эритроциты кролика, обработанные сы- вороткой с ингибитором (антиген)	-----> соединение инги- битора с антиин- гибитором (комплекс анти- ген-антитело)	агглютинация танизиро- ванных эритроцитов кролика. (реакция положительная)
--	---	---	---	---

Вариант II

Исследуемая сыворотка без антиингибитора	+	танизированные эритроциты кролика, обработанные сы- вороткой с ингибитором (антиген)	—————>	отсутствие агглютинации танизированных эритроци- тов кролика (реакция отрицательная)
---	---	---	--------	---

эритроцитов кролика в физиологическом растворе. Агглютинация 1,5% взвеси кроличьих эритроцитов свидетельствовала о неполном удалении гетерофильных антител. В этом случае исследуемую сыворотку вновь адсорбировали до тех пор, пока гетерофильные антитела полностью не удалялись из исследуемой сыворотки.

4. Контроль с заведомо отрицательной сывороткой.

Реакция с заведомо отрицательной сывороткой должна была быть отрицательной.

5. Контроль с заведомо положительной сывороткой.

Каждый опыт сопровождался постановкой реакции с заведомо положительной сывороткой. Реакция при этом должна была быть положительной.

Как видно из вышесказанного, в отличие от метода Бойдена, при котором используются эритроциты барана, мы использовали в реакции пассивной гемагглютинации эритроциты кролика. Из таблицы 1 видно, что применение эритроцитов кролика позволило в данном случае повысить чувствительность реакции. Кроме того, следует отметить более четкую агглютинацию, которая наблюдалась при использовании эритроцитов кролика. При сравнении применяемого нами модифицированного метода Бойдена с оригинальным (Boydén, 1951) была выявлена и подтверждена статистически большая чувствительность модифицированного метода, по сравнению с оригинальным, в опытах по определению антиингибитора (см. табл.1).

Таблица 1

Определение антиингибитора в сыворотке крови больных ревматизмом по оригинальной и по модифицированной методике Бойдена

Ф.	Титр ингибитора при использовании эритроцитов кролика (модифицированная методика)	Титр ингибитора при использовании эритроцитов барана (оригинальная методика)	Примечание
Б-а	1:1024	1:64	Критерий значе- ния $p=11$ $p \leq 0,01$
З-в	1:512	1:64	
К-а	1:512	1:128	
Л-а	1:256	1:64	см. Урбах В.Ю. стр. 316, т. XII
Г-а	1:256	1:256	
Ю-а	1:128	1:16	
И-в	1:128	1:16	
Б-а	1:64	-	
С-а	1:64	-	
Б-а	1:64	1:16	
Ст-а	1:64	1:16	
Ц-в	1:32	1:16	
М-а	1:16	1:16	

г. Определение неполных антител по методу Кумбса, Моранта и Рейса

Для выявления неполных антител мы использовали пробу, предложенную Кумбсом, Морантом и Рейсом (Coombs, Mourant, Race, 1945). При этом методе исследования применяется антиглобулиновая сыворотка кролика, которая получается при иммунизации кролика человеческим сывороточным гамма-глобулином. При помощи прямой пробы Кумбса можно выявлять антитела, фиксированные на эритроцитах больного. В этом случае при соединении антиглобулиновой сыворотки с эритроцитами больного, на поверхности которых фиксированы антитела, наблюдается агглютинация этих эритроцитов. При помощи непрямой пробы Кумбса можно выявлять неполные антитела, находящиеся в сыворотке больного. В этом случае реакция протекает в две фазы. В первую фазу реакции при инкубации при $+37^{\circ}\text{C}$ эритроцитов 0 группы с исследуемой сывороткой неполные антитела фиксируются на поверхности эритроцитов. Во второй фазе реакции эритроциты с фиксированными на них антителами смешиваются с антиглобулиновой сывороткой кролика, в результате чего наблюдается агглютинация этих эритроцитов.

Подготовка к реакции

Приготовление антиглобулиновой сыворотки.

1. Для получения антиглобулиновой сыворотки кроликов иммунизировали путем введения им 3-4 мл человеческой сыворотки

от резус-положительного донора 0 группы. Сыворотка вводилась внутривенно через день в течение 10 дней. После окончания первого курса иммунизации делали перерыв на 10 дней, после чего иммунизацию вновь повторяли по прежней схеме. Через 10 дней после второго курса иммунизации у кроликов брали кровь в сухие пробирки без консерванта. Полученную сыворотку отделяли от сгустка через 18-20 часов после взятия крови.

2. Определение активности антиглобулиновой сыворотки.

Определение активности антиглобулиновой сыворотки складывалось из следующих последовательных этапов:

а. Определение преципитационного титра антиглобулиновой сыворотки. Преципитационный титр антиглобулиновой сыворотки определяли с помощью реакции преципитации при наслаивании на антиген (человеческая сыворотка 0 группы) равного количества антиглобулиновой сыворотки. Для постановки реакции брали в качестве антигена человеческую сыворотку 0 группы, используемую для иммунизации кроликов. Эту сыворотку разливали по преципитационным пробиркам в возрастающих двукратных разведениях ($1/2$, $1/4$) по 0,2мл. К каждому разведению антигена осторожно путем наслаивания прибавляли равное количество антиглобулиновой сыворотки кролика. Пробирки оставляли на 15 минут при комнатной температуре, после чего производили учёт результатов реакции. При наличии положительной реакции преципитации на границе двух сывороток отмечалось беловатое кольцо.

Следует отметить, что для постановки реакции преципитации нужно брать совершенно прозрачные сыворотки.

б. Определение агглютининов к антигенам системы АВО.

Используемая для постановки пробы Кумбса антиглобулиновая сыворотка не должна содержать агглютининов к антигенам системы АВО. Чтобы удостовериться в этом, антиглобулиновую сыворотку последовательно смешивали с 5% взвесью эритроцитов человека 0/1, А/II и В/III групп. Через 5 минут после смешивания учитывали результаты реакции. Если при смешивании эритроцитов человека АВО групп с антиглобулиновой сывороткой не наступало агглютинации эритроцитов, то антиглобулиновую сыворотку считали свободной от агглютининов к антигенам системы АВО. Если при смешивании человеческих эритроцитов системы АВО с антиглобулиновой сывороткой наступала агглютинация этих эритроцитов, то это указывало на то, что антиглобулиновая сыворотка содержит агглютинины к антигенам системы АВО.

В этом случае антиглобулиновую сыворотку освобождали от агглютининов к антигенам системы АВО путем адсорбции этих агглютининов на эритроцитах АВО групп. Для адсорбции агглютининов антиглобулиновую сыворотку смешивали с трижды отмытыми эритроцитами человека 0 группы. Смешивание производили из расчета 0,1 мл трижды отмытых эритроцитов на 2 мл антиглобулиновой сыворотки. Полученную смесь ставили на 1 час в термостат при $+37^{\circ}\text{C}$, а затем на 18-20 часов в холодильник при $+4^{\circ}\text{C}$. Эту же порцию сыворотки затем аналогичным образом адсорбировали на эритроцитах А и В групп. Однако, не во всех

случаях удавалось избавиться от агглютининов к антигенам системы ABO. Кроме того, следует отметить, что повторная адсорбция нередко приводила к потере титра антиглобулиновой сыворотки. Можно применять и метод разведений, который позволяет устранить влияние групповых агглютининов на результаты основного опыта. При использовании метода разведений опытным путем подбирается такое разведение антиглобулиновой сыворотки, в котором уже не обнаруживаются агглютинины к антигенам системы ABO. При этом используемые для постановки пробы Кумбса разведения антиглобулиновой сыворотки не должны превышать разведения 1:100, так как при использовании в пробе Кумбса разведений антиглобулиновой сыворотки, превышающих разведение 1:100, определяются антитела не гамма-глобулиновой природы.

3. Стандартизация антиглобулиновой сыворотки.

Антиглобулиновая сыворотка должна быть стандартизирована к тому типу антител, которые она выявляет. В результате детального выяснения вопроса о специфичности антиглобулиновой сыворотки было показано, что, если антиглобулиновая сыворотка выявляет антирезус-антитела, то при помощи этой сыворотки можно выявлять все типы антител.

Для стандартизации антиглобулиновой сыворотки в резусные пробы, содержавшие по 3 капли двукратных разведений антирезусной сыворотки 0 группы прибавляли по 3 капли 3% взвеси трижды отмытых резус-положительных эритроцитов человека 0 групп-

пы. Смесь помещали в термостат при $+37^{\circ}\text{C}$ на 1 час. После инкубации в термостате эритроциты трижды отмывали путем центрифугирования при 1500-2000 оборотах в минуту, в течение 3-х минут. Затем физиологическим раствором доводили объем в каждой пробирке до первоначального. Из каждой пробирки брали по одной капле взвеси эритроцитов и прибавляли к ней одну каплю антиглобулиновой сыворотки. Результаты реакции учитывали через 5 минут по наступлению агглютинации эритроцитов. В настоящей работе использовалась антиглобулиновая сыворотка с преципитационным титром 1:6400, освобожденная от агглютининов к антигенам системы ABO методом адсорбции и способная выявлять антирезус антитела в титре 1:2048.

Постановка непрямой пробы Кумбса

Исследуемую сыворотку инактивировали при $+56^{\circ}\text{C}$ 30 минут для уничтожения комплемента, который, как известно, тормозит реакцию. После инактивации исследуемую сыворотку разливали в двукратных возрастающих разведениях в резусные пробирки по 3 капли. К каждому разведению исследуемой сыворотки добавляли по одной капле 3% взвеси резус-положительных эритроцитов 0 группы. Смесь инкубировали в термостате при $+37^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа, а затем эритроциты трижды отмывали в физиологическом растворе путем их центрифугирования при 1500-2000 оборотах в течение 2-3 минут. После центрифугирования объем в каждой пробирке доводили до первоначального. Для постановки реакции к одной капле эритроцитов из каждого разведения

прибавляли по одной капле антиглобулиновой сыворотки. Результаты реакции учитывали через 5-7 минут после смешивания эритроцитов с антиглобулиновой сывороткой. При наличии положительной реакции наблюдалась мелкохлопчатая агглютинация эритроцитов. За титр неполных антител принимали то наибольшее разведение исследуемой сыворотки, в котором ещё удавалось выявить неполные антитела.

Постановка прямой пробы Кумбса

Для определения блокирующих антител, фиксированных на эритроцитах больного, использовали прямую пробу Кумбса. Для постановки прямой пробы Кумбса 5% взвесь трижды отмытых эритроцитов больного смешивали с одной каплей антиглобулиновой сыворотки. Реакцию учитывали через 5-7 минут после смешивания эритроцитов с антиглобулиновой сывороткой. Если при смешивании взвеси эритроцитов с антиглобулиновой сывороткой наблюдалась агглютинация эритроцитов больного, то это указывало на наличие у данного больного блокирующих антител.

К о н т р о л и

Каждый опыт сопровождался следующими контролями:

1. Постановка реакции с сывороткой, заведомо содержащей антирезус-антитела (положительный контроль). При этом должна была наблюдаться положительная реакция.
2. Постановка реакции с сывороткой, заведомо не содержащей антирезусных антител (отрицательный контроль). При этом

РЕАКЦИЯ КУМЕСА (непрямая)

В а р и а н т 1

1 фаза реакции

Исследуемая сыворотка с неполными антителами	+	Эритроциты 0 группы	----->	Фиксация неполных антител на эритроцитах 0 группы
			инкубация при +37°C	

II фаза реакции

Эритроциты 0 группы с фиксированными не- полными антителами	+	Антиглобулиновая сы- воротка кролика	----->	Агглютинация эритроцитов (реакция положительная)
---	---	---	--------	---

В а р и а н т II

1 фаза реакции

Исследуемая сыворотка без неполных антител	+	Эритроциты 0 группы	----->	Эритроциты 0 группы
			инкубация при +37°C	

II фаза реакции

Эритроциты 0 группы	+	Антиглобулиновая сыво- ротка кролика	----->	Отсутствие агглютинации эритроцитов (реакция отрицательная)
---------------------	---	---	--------	---

(продолж. сл.)

РЕАКЦИЯ КУМБСА (прямая)

В а р и а н т 1

Эритроциты больного с фиксированными на них полными антителами	+ антиглобулиновая сыворотка кролика	→	агглютинация эритроцитов (положительная реакция)
---	---	---	---

Реакция Кумбса отрицательная.

В а р и а н т II

Эритроциты больного без полных антител	+ антиглобулиновая сыворотка кролика	----->	отсутствие агглютинации эритроцитов (реакция отрицательная)
---	---	--------	--

должна была наблюдаться отрицательная реакция.

3. Контроль эритроцитов. Одну каплю 3% взвеси эритроцитов 0 группы, используемых в реакцию смешивали с антиглобулиновой сывороткой. При этом не должно было наблюдаться агглютинации этих эритроцитов. Обычно реакцию ставили с двумя-тремя образцами эритроцитов 0 группы.

д. Статистическая обработка результатов исследования

а. Критерий различия "хи-квадрат"

Для статистической обработки полученных результатов исследования и суждения о достоверности, полученных данных, мы использовали критерий различий, который называют также критерием "хи-квадрат" или критерием Пирсона (Бейли, 1962; Урбах В.Ю., 1968).

Так как в определённой части наших исследований были получены отрицательные результаты, использование критерия различия давало возможность статистически обработать полученные результаты исследования с учётом удельного веса не только положительных, но и отрицательных результатов.

В основе критерия различия лежит сравнение частот распределения. Поэтому мы сравнивали частоту распределения того или иного вещества в различных группах обследованных нами больных в зависимости от его концентрации. Величину критерия достоверности мы вычисляли по формуле:

$$\chi^2 = \sum \frac{(n-o)^2}{o}$$

где: χ^2 - критерий достоверности

$\sum$ - сумма χ^2 исследуемых групп

n - наблюдаемая величина в каждой исследуемой группе.

o - ожидаемая величина в каждой исследуемой группе.

Для вычисления ожидаемых величин мы использовали теоретическое отношение. Теоретическое отношение для каждой наблюдаемой группы равнялось частному от деления суммы наблюдаемых величин в данной группе на сумму наблюдений во всех исследуемых группах.

o/ ожидаемая величина для каждой исследуемой группы/равнялась теоретическому отношению для данной группы, помноженному на сумму наблюдений в данной группе.

Результаты, полученные при вычислении критерия различия, мы сравнивали с граничными значениями этого показателя (Урбах В.Ю., 1969, стр.315, т.XIX). При вычислении числа степеней свободы из числа сравниваемых групп вычитали единицу. В наших исследованиях число степеней свободы составляло 2.

Критерий достоверности мы использовали для статистической обработки результатов по определению антиингибитора и ингибитора ревматоидного фактора при ревматизме. В качестве примера в таблице 2 приводится вычисление критерия различия при обработке данных относительно концентрации антиингибитора в сыворотках крови больных ревматизмом.

Таблица 2

группа титр		Конт- рольная	Активная фаза рев- матизма	Фаза ремиссии	Σ	χ^2 [2]	P
Отрицатель- ная реак- ция		22	30	31	83	3,48	$> 0,05$
Низкие титры	1:2	1	1	1	2	23,48	$\leq 0,0005$
	1:4				2		
	1:8				1		
	1:16	16	1	1	2		
	1:32		6 ^{x/}	7	29		
	1:64		14	5	46		
сред- ний титр	1:128		15 ^{xx/}	5	20	47,69	$\leq 0,0005$
Высокие титры	1:256		16 ^{xxx/}	8	24	51,74	$\leq 0,0005$
	1:512		7	4	11		
	1:1024		4	2	6		
	1:2048		2	1	3		
	1:4096		2		2		
	1:8192		1		1		
С у м м а		66	99	65	230		
Теоретич. отношения		0,286	0,43	0,282			

x/ 1:40

xx/ 1:100

xxx/ 1:320

6. Критерий знаков

Критерий знаков служит для сравнения совокупностей с попарно сопряженными вариантами. Часто контрольный объект может служить и подопытным объектом. Например, состояние объекта исследования до опыта и после опыта. Сопряженность вариант опытной и контрольной групп в этом случае очевидна. В наших исследованиях такая сопряженность вариант наблюдалась при исследовании одних и тех же сывороток с помощью оригинальной и модифицированной реакции Бойдена, а также при использовании в качестве антигена ингибитора и нормального гамма-глобулина.

Если при сравнении двух рядов значения в каких-либо титрах совпадали (так что не было ни плюса, ни минуса), то эти пары исключались из рассмотрения. Соответственно уменьшалось и число исследований.

По таблице ХХП (Урбах В.Ю., 1968, стр.316) находили граничные значения критерия знаков.

Г л а в а 1У

ИНГИБИТОР РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА

Изучение ингибитора ревматоидного фактора было начато сравнительно недавно (Ziff and oth. ,1956). При этом было установлено, что ингибитор ревматоидного фактора представляет собой вещество, которое может находиться в сыворотках здоровых и больных людей. (Gray, 1959).

Повышение концентрации ингибитора ревматоидного фактора в сыворотке крови происходило при заболеваниях, связанных с деструктивным поражением системы соединительной ткани, таких как ревматизм, инфекционный неспецифический полиартрит, склеродермия. (Кузнецова Н.И., Сачков В.И., Трофимова Т.М., 1961; Сачков В.И., 1962 ; Whillans, Fischman, 19 ,1958).

В связи с этим, некоторыми авторами (Кузнецова Н.И., Сачков В.И., Трофимова Т.М., 1961) было высказано предположение, что ингибитор представляет собой вещество типа аутоантигена и между ним и ревматоидным фактором может существовать связь по типу связи антиген-антитело.

Мы решили более подробно изучить, как часто и в каких концентрациях ингибитор ревматоидного фактора обнаруживается в различные фазы ревматического процесса. С целью контроля определялось содержание ингибитора ревматоидного фактора у больных инфекционным неспецифическим полиартритом, системной красной волчанкой, неколлагеновыми болезнями и здоро-

вых людей.

а. Ингибитор ревматоидного фактора
при активной фазе ревматизма

Содержание ингибитора ревматоидного фактора было исследовано у 105 больных с активной фазой ревматизма. Среди этих больных можно было выделить больных с первой атакой ревматизма, группу больных с пороками сердца без недостаточности кровообращения и больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения I-III степени. Кроме того, в настоящем разделе приведены данные о содержании ингибитора ревматоидного фактора при сочетании ревматизма с инфекционным неспецифическим полиартритом, при возвратном эндомиокардите с септическим компонентом и при сочетании активно протекающего ревматического процесса с подострым септическим эндомиокардитом и очаговым нефритом.

Определение ингибитора ревматоидного фактора было произведено в сыворотках крови 27 больных с первой атакой ревматизма, где он был обнаружен при первичном исследовании в сыворотке крови 9 больных, что составило 33%. У всех этих больных была диагностирована первая атака ревматизма и наблюдались клинические симптомы и лабораторные показатели, характерные для активной фазы ревматизма.

Через месяц после первичного исследования у некоторых больных, наряду с улучшением общего состояния и исчезнове-

нием клинических и лабораторных показателей, характерных для активной фазы ревматизма, наблюдалось и исчезновение из сыворотки крови ингибитора ревматоидного фактора.

Таблица 3

Содержание ингибитора ревматоидного фактора в сыворотке крови больных с первой атакой ревматизма

Фамилия	Титр ингибитора ревматоидного фактора
В-а	1:16
З-в	1:64
А-а	1:128
Б-н	1:128
С-х	1:128
Н-а	1:512
К-в	1:512
П-а	1:1024
С-н	1:4096

Б-ной З-в, 19 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Ревмокардит. 1 суставная атака.

У этого больного переход процесса из активной фазы в фазу ремиссии сопровождался исчезновением из сыворотки крови ингибитора ревматоидного фактора. Однако, ингибитор ревматоидного фактора был вновь обнаружен в сыворотке крови через 11 месяцев после первой атаки ревматизма. При этом у больного не наблюдалось клинических симптомов и лабораторных пока-

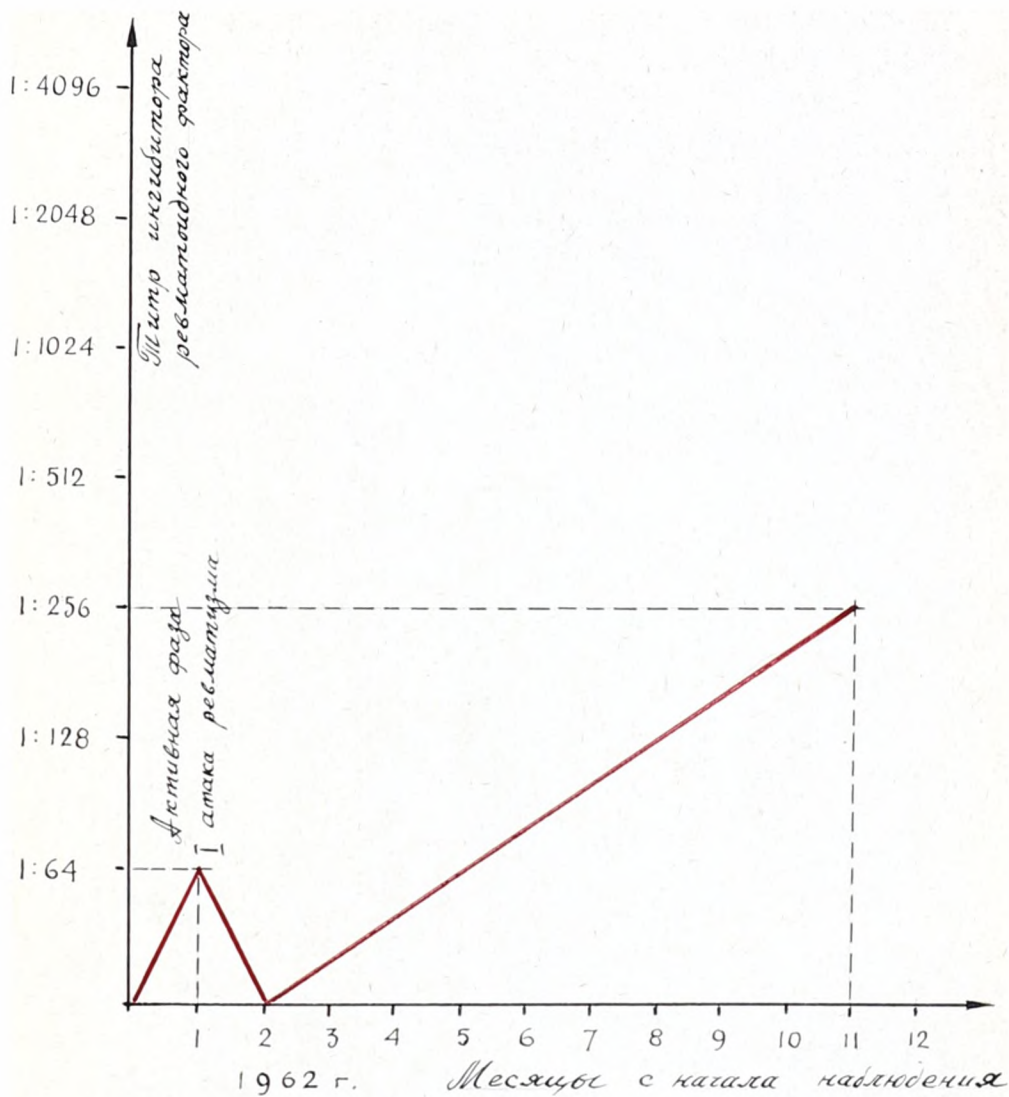


Рис.1 Б-ной 3-в, 19 лет.

Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Ревмокардит. 1 суставная атака.

зателей, характерных для активной фазы ревматизма.

Б-ная П-а, 24 лет. Клинический диагноз: Ревматизм.
Активная фаза. Ревмокардит, 1 суставная атака.
Хронический тонзиллит.

После первой атаки ревматизма у этой больной наблюдалось отсутствие ингибитора ревматоидного фактора в сыворотке крови.

У 18 больных с первой атакой ревматизма ингибитор ревматоидного фактора не обнаруживался в сыворотке крови.

При обследовании 52 больных ревматизмом с пороками сердца без недостаточности кровообращения ингибитор ревматоидного фактора был обнаружен в сыворотке крови 20 больных, что составило 38%.

Как видно из приведенных данных, ингибитор ревматоидного фактора мог обнаруживаться у больных этой группы и в высоких концентрациях (1:1024, 1:4096). При переходе ревматического процесса из активной фазы в фазу ремиссии можно было наблюдать исчезновение ингибитора ревматоидного фактора из сыворотки крови.

В качестве примера можно привести наблюдение за концентрацией ингибитора ревматоидного фактора в сыворотке крови некоторых больных.

Б-ная Мес-ва, 33 лет. Клинический диагноз: Ревматизм.
Фаза исхода. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.

При первичном исследовании в сыворотке крови этой больной был обнаружен ингибитор ревматоидного фактора в титре

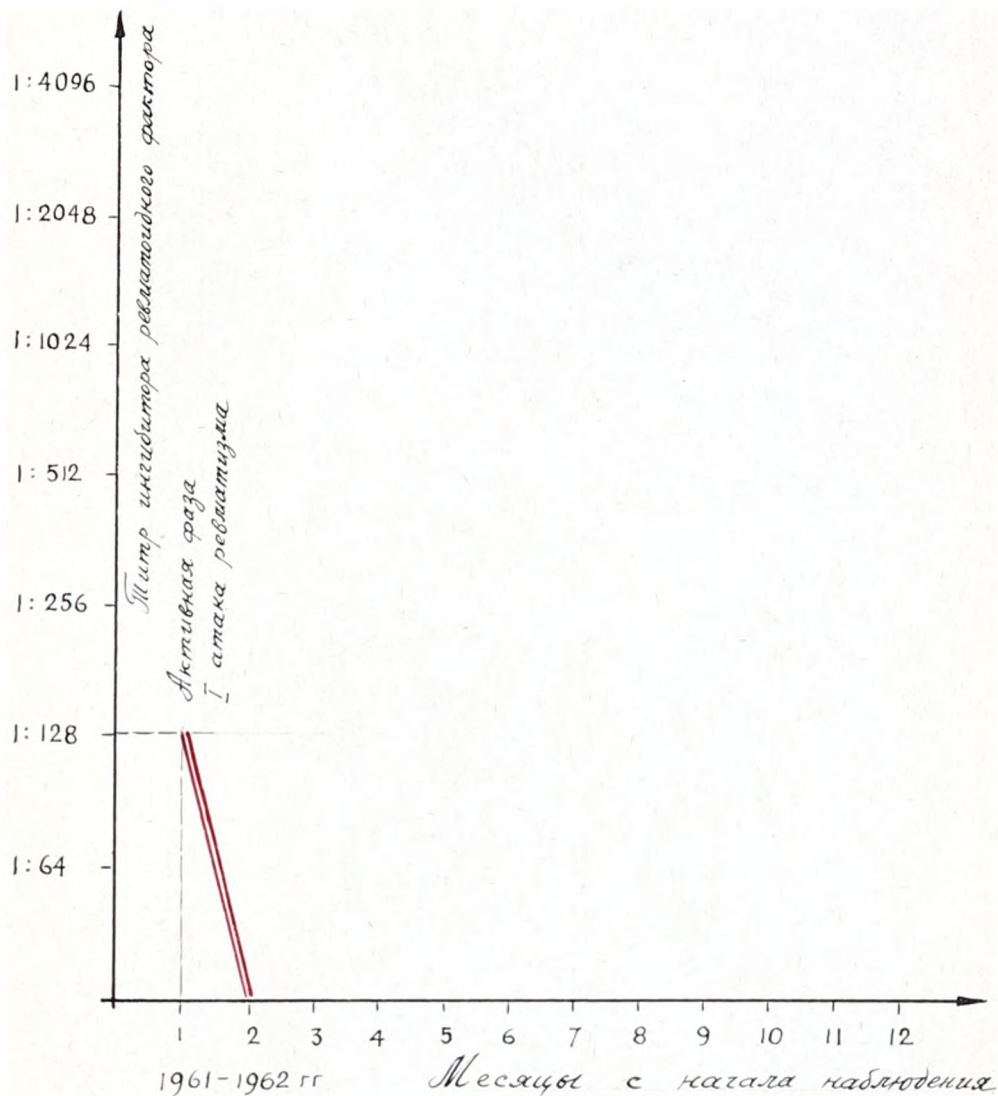


Рис. 2 Б-ная П-а, 24 лет

Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Ревмокардит. 1 суставная атака. Хронический тонзиллит.

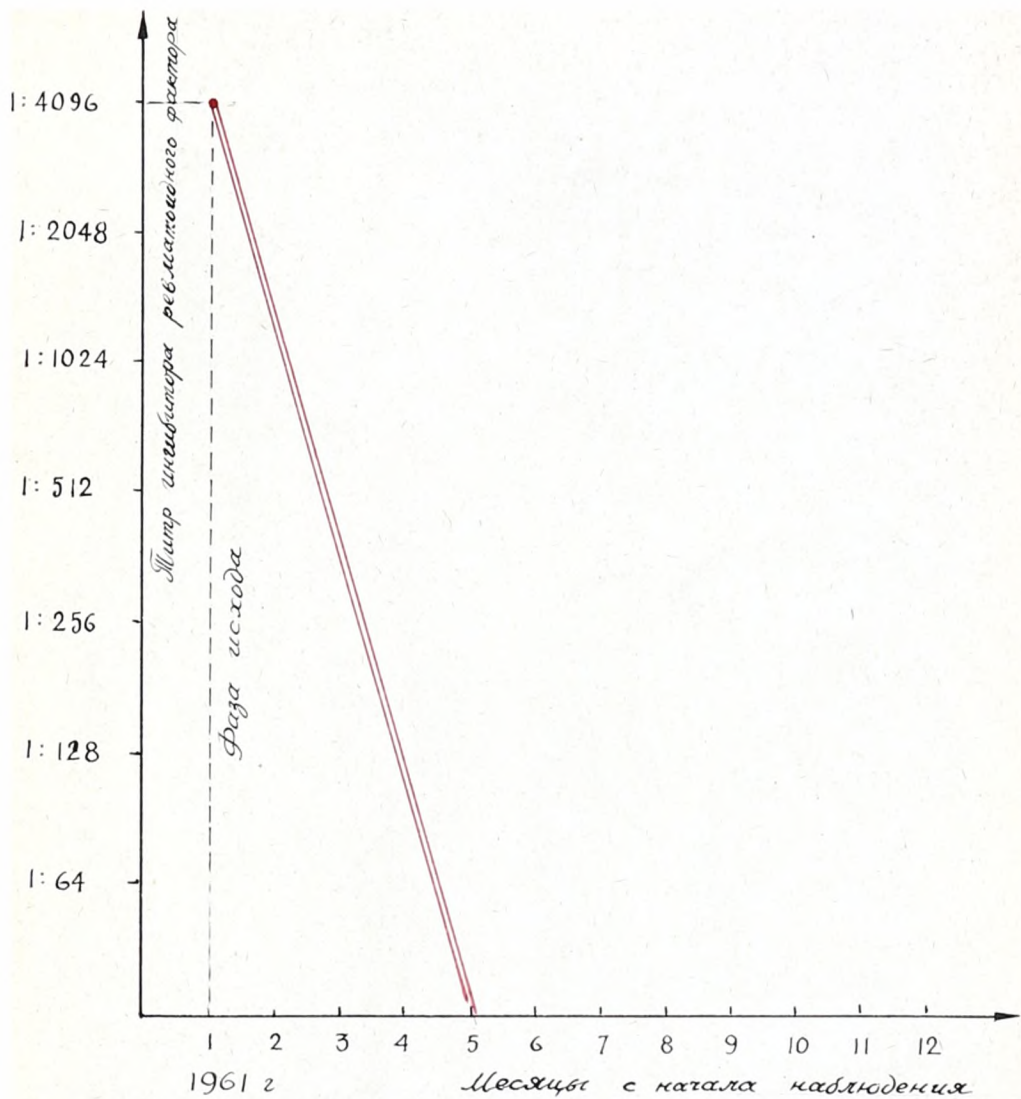


Рис.3 Б-ная Мес-ва, 33 лет

Клинический диагноз: Ревматизм. Фаза исхода.
Комбинированный митральный порок сердца с
преобладанием стеноза. Сердечная астма.

1:4096. При повторном исследовании ингибитор ревматоидного фактора в сыворотке крови этой больной обнаружен не был.

Таблица 4

Содержание ингибитора ревматоидного фактора в сыворотке крови больных ревматизмом в активной фазе с пороками сердца без недостаточности кровообращения

Фамилия	Титр ингибитора ревматоидного фактора
К-в	1:8
С-а	1:16
К-н	1:16
К-к	1:64
Ш-а	1:64
Р-а	1:64
З-в	1:64
О-а	1:256
А-а	1:256
С-а	1:256
К-а	1:512
С-в	1:512
Д-а	1:1024
К-а	1:2048
М-в	1:4096
С-а	1:4096
К-в	1:4096
М-а	1:4096
Н-а	1:4096
У-а	1:4096

Б-ная Н-а, 20 лет. Клинический диагноз: Ревматизм.
Активная фаза недостаточность митрального клапана.

При первичном исследовании во время активной фазы ревматизма у больной был обнаружен ингибитор ревматоидного фактора в титре 1:4096. При повторном исследовании через 5 недель и при последующем исследовании через 9 месяцев ингибитор ревматоидного фактора в сыворотке крови этой больной не был обнаружен. Таким образом, исчезновение ингибитора ревматоидного фактора из сыворотки крови этой больной наблюдалось при переходе ревматического процесса из активной фазы в фазу ремиссии.

В противоположность этому, при неблагоприятном течении ревматизма, сопровождающегося частыми обострениями, можно было отметить волнообразный характер ингибиторной кривой.

Б-ная Р-а, 24 лет. Клинический диагноз: Ревматизм.
Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Хронический тонзиллит. Возвратный ревмокардит.

Ингибитор ревматоидного фактора был обнаружен в сыворотке крови этой больной в титре 1:64 при обострении ревматического процесса. При повторном исследовании через 2 месяца ингибитор ревматоидного фактора в сыворотке крови этой больной не удалось обнаружить. В этот период у больной отсутствовали клинические симптомы и лабораторные показатели, характерные для активной фазы ревматизма. Через год после обострения больная была вновь вызвана в клинику для контрольного исследования. При клиническом и лабораторном исследовании у ней были обнаружены клинические симптомы и лабораторные показате-

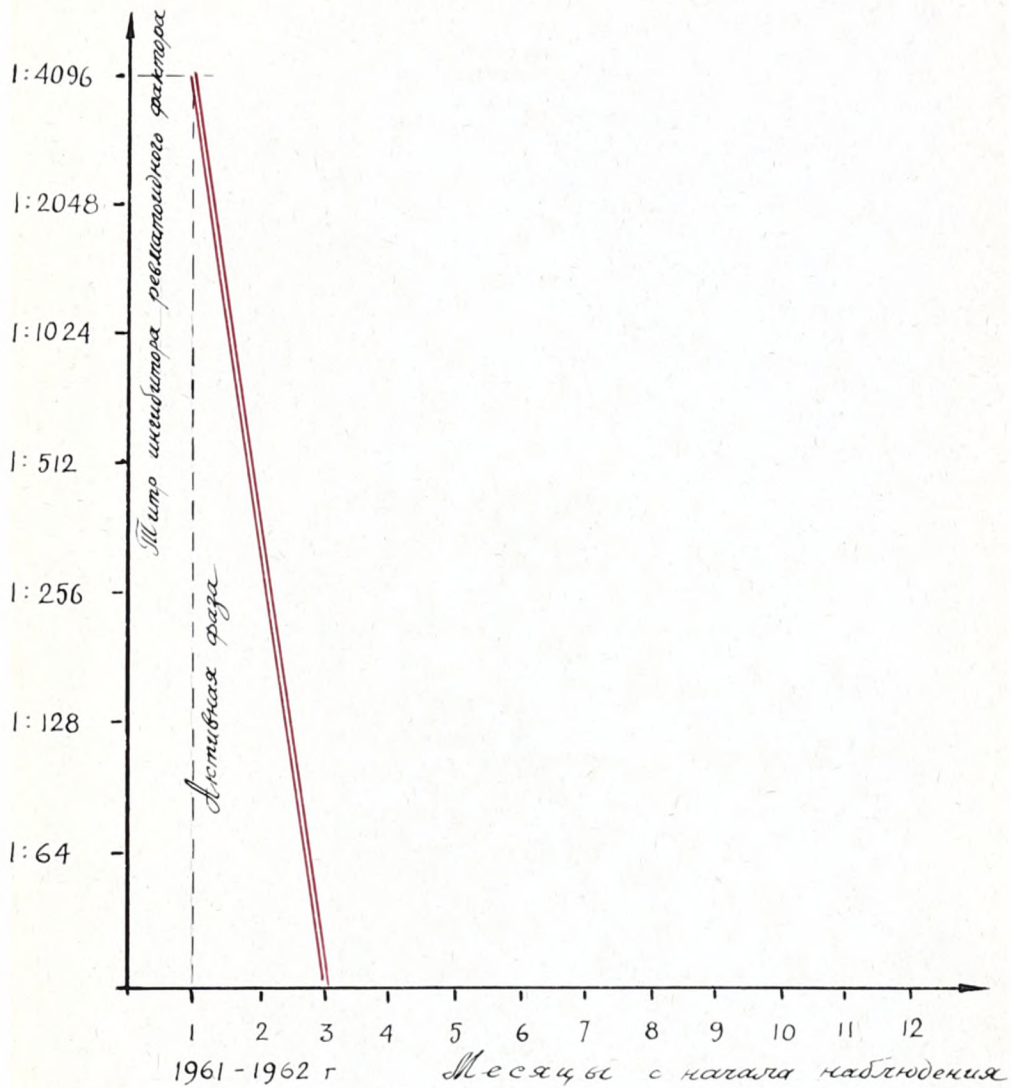


Рис.4 Б-ная Н-а, 20 лет

Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Недостаточность митрального клапана.

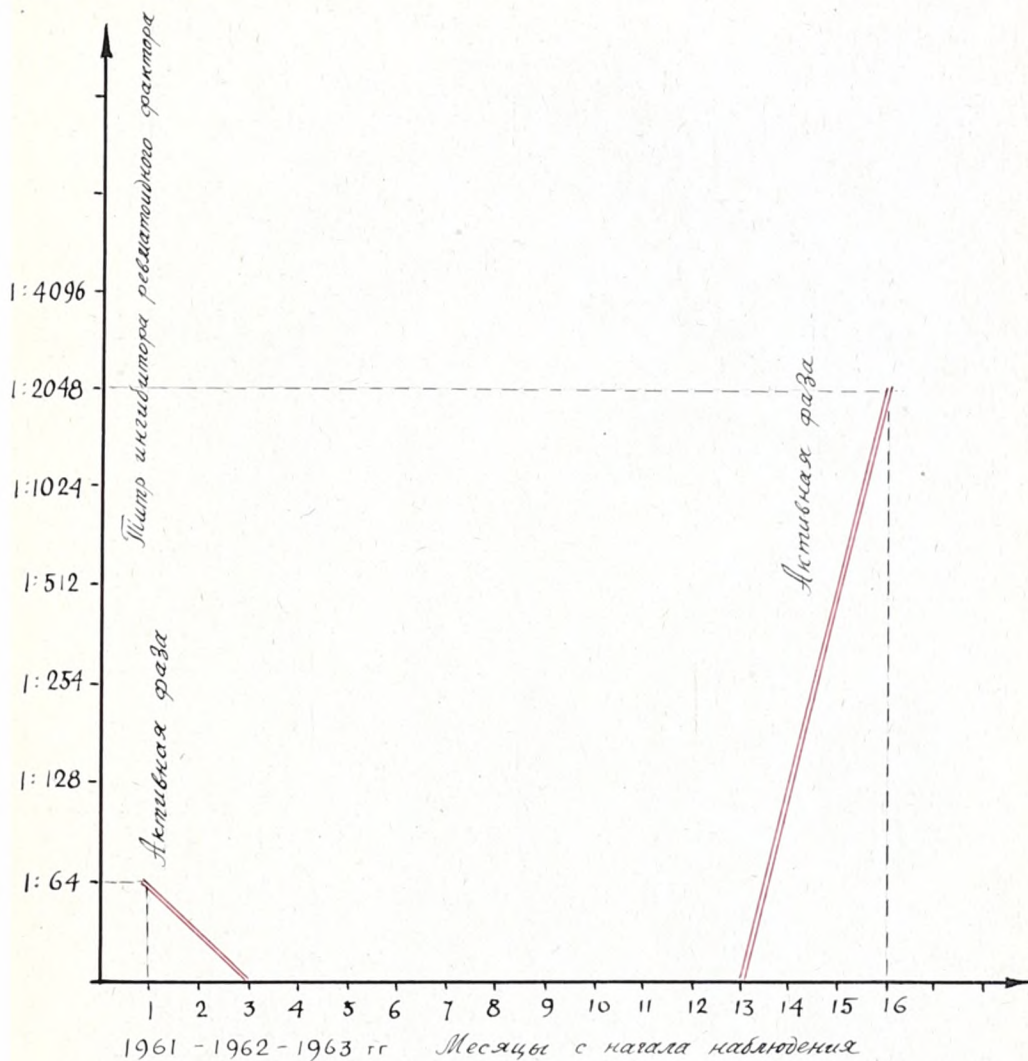


Рис.5 Б-ная Р-а, 24 лет.

Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза.
Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Возвратный ревмокардит.
Хронический тонзиллит.

тели, характерные для активной фазы ревматизма, в связи с чем больная была госпитализирована для проведения антиревматической терапии. Через три месяца после поступления в клинику у больной был обнаружен ингибитор ревматоидного фактора в титре 1:2048. Появление ингибитора ревматоидного фактора в сыворотке крови этой больной произошло тогда, когда были выражены симптомы, характерные для активной фазы ревматизма. При повторном обострении ревматического процесса ингибитор ревматоидного фактора обнаруживался в более высокой концентрации, чем при предыдущем обострении.

В сыворотке крови 32 больных с пороками сердца ингибитор ревматоидного фактора не был обнаружен. У некоторых больных после окончания ревматической атаки, при относительно благополучном течении ревматического процесса ингибитор не обнаруживался в сыворотке крови на протяжении года.

Б-ная Ю-а, 22 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Повторная суставная атака. Недостаточность митрального клапана.

Ингибитор ревматоидного фактора не удавалось обнаружить в сыворотке крови этой больной на протяжении года после повторной атаки ревматизма.

Однако, отсутствие ревматоидного фактора наблюдалось и при вялотекущем ревмокардите.

Б-ной М-в, 24 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Вялотекущий ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Сердечная астма. Относительная недостаточность трехстворчатого клапана.

При обострении ревматического процесса ингибитор ревматоидного фактора не обнаруживался в сыворотке крови этого больного на протяжении пяти месяцев. При контрольном исследовании через год ингибитор ревматоидного фактора также не удалось обнаружить в сыворотке крови.

В третью группу больных вошло 23 больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения. При обследовании этой группы больных ингибитор ревматоидного фактора был обнаружен в сыворотках крови 9 больных, что составило 39%.

Таблица 5

Содержание ингибитора ревматоидного фактора в сыворотках крови больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения

Фамилия	Титр ингибитора ревматоидного фактора
Н-а	1:64
Ш-х	1:64
К-а	1:128
Н-в	1:128
М-а	1:128
К-а	1:256
К-а	1:1024
Н-а	1:1024
Ш-а	1:2048

Ингибитор ревматоидного фактора у этих больных часто обнаруживался в средних титрах (1:128). У 14 больных этой группы ингибитор ревматоидного фактора в сыворотке крови не был обнаружен.

Кроме определения ингибитора в группе больных с первичным ревматизмом, пороками сердца без недостаточности кровообращения и пороками сердца в сочетании с недостаточностью кровообращения, мы определяли содержание этого вещества и при сочетании ревматизма с инфекционным неспецифическим полиартритом, при возвратном эндомикардите и при сочетании ревматизма с подострым септическим эндокардитом и очаговым нефритом.

Наблюдение за концентрацией ингибитора ревматоидного фактора в сыворотке крови этих больных показало, что при тяжелом течении ревматического процесса у двух обследованных нами больных при тяжелом течении ревматического процесса, при наличии эндомикардита с септическим компонентом ингибитор ревматоидного фактора в сыворотке крови отсутствовал.

Б-ная С-а, 30 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Рецидивирующий панкардит. Эндокардит с септическим компонентом. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Недостаточность трехстворчатого клапана. Недостаточность кровообращения II Б степени. Мерцательная аритмия.

Ингибитор ревматоидного фактора не был обнаружен и в сыворотке крови больного Е-а.

Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Возвратный эндомикардит с септическим компонентом. Комбинированный митральный порок сердца с преобла-

данием недостаточности трехстворчатого клапана. Недостаточность кровообращения II степени.

Появление ингибитора ревматоидного фактора можно было наблюдать тогда, когда к ревматическому процессу присоединялся подострый септический эндокардит и очаговый нефрит.

Б-ная А-а, 29 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Вялотекущий ревмокардит. Подострый септический эндокардит. Комбинированный митральный и аортальный пороки сердца. Недостаточность кровообращения III степени. Очаговый нефрит.

Ингибитор ревматоидного фактора был обнаружен в сыворотке крови этой больной в титре 1:128 при обострении ревматического процесса. На протяжении 10 месяцев после этого ингибитор ревматоидного фактора в сыворотке крови не обнаруживался. Появление его в сыворотке крови этой больной произошло через три месяца после того, как у ней был обнаружен подострый септический эндокардит. Прогрессирование патологического процесса и присоединение к основному заболеванию очагового нефрита сопровождалось увеличением концентрации ингибитора ревматоидного фактора до титра 1:512.

При сочетании ревматизма с инфекционным неспецифическим полиартритом наблюдался волнообразный тип ингибиторной кривой.

Б-ная Д-а, 32 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза У атака. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием недостаточности. Ревмокардит. Инфекционный неспецифический полиартрит.

Содержание ингибитора ревматоидного фактора в сыворотке крови этой больной было непостоянным. Высокие концентрации

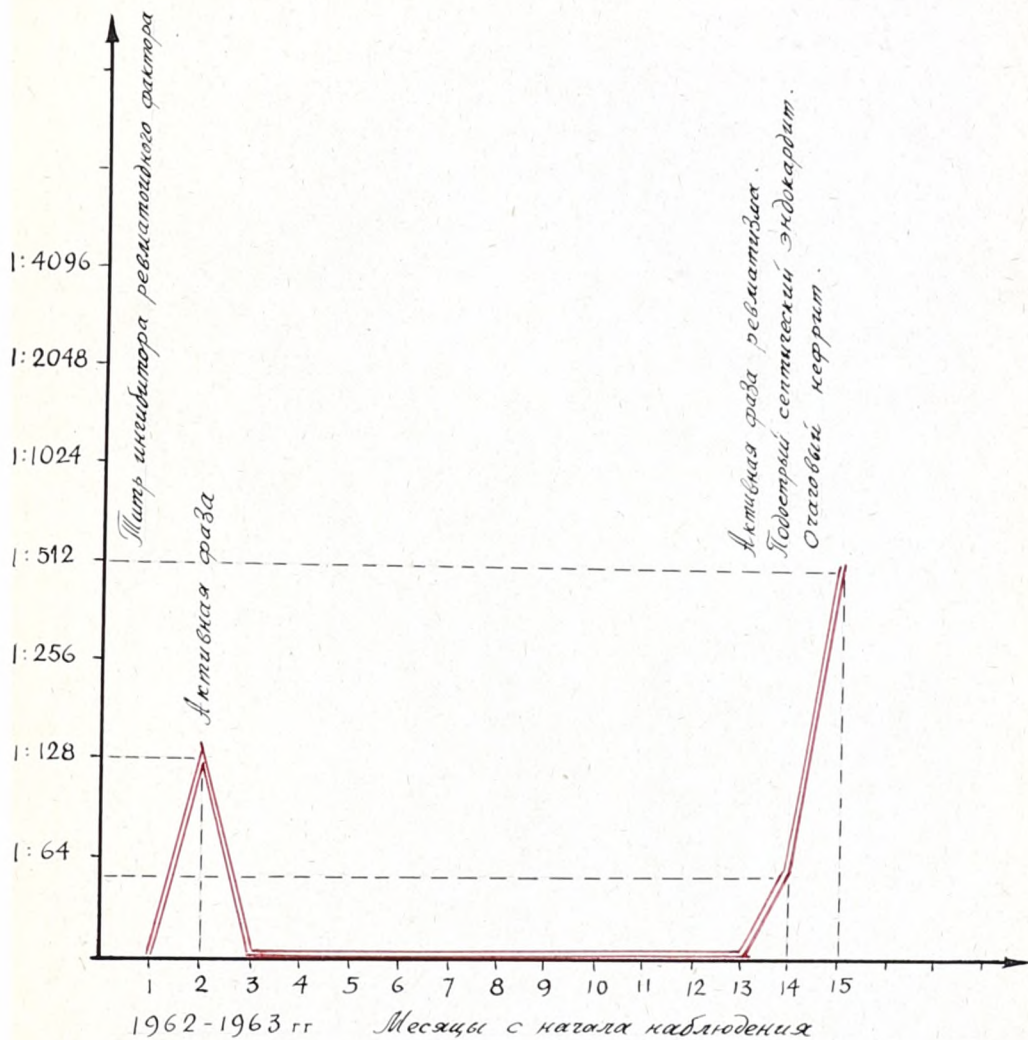


Рис.6 Б-ная Х-а, 29 лет.

Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Вялотекущий ревмокардит. Комбинированный митрально-аортальный порок сердца. Подострый септический эндокардит. Недостаточность кровообращения III степени. Очаговый нефрит.

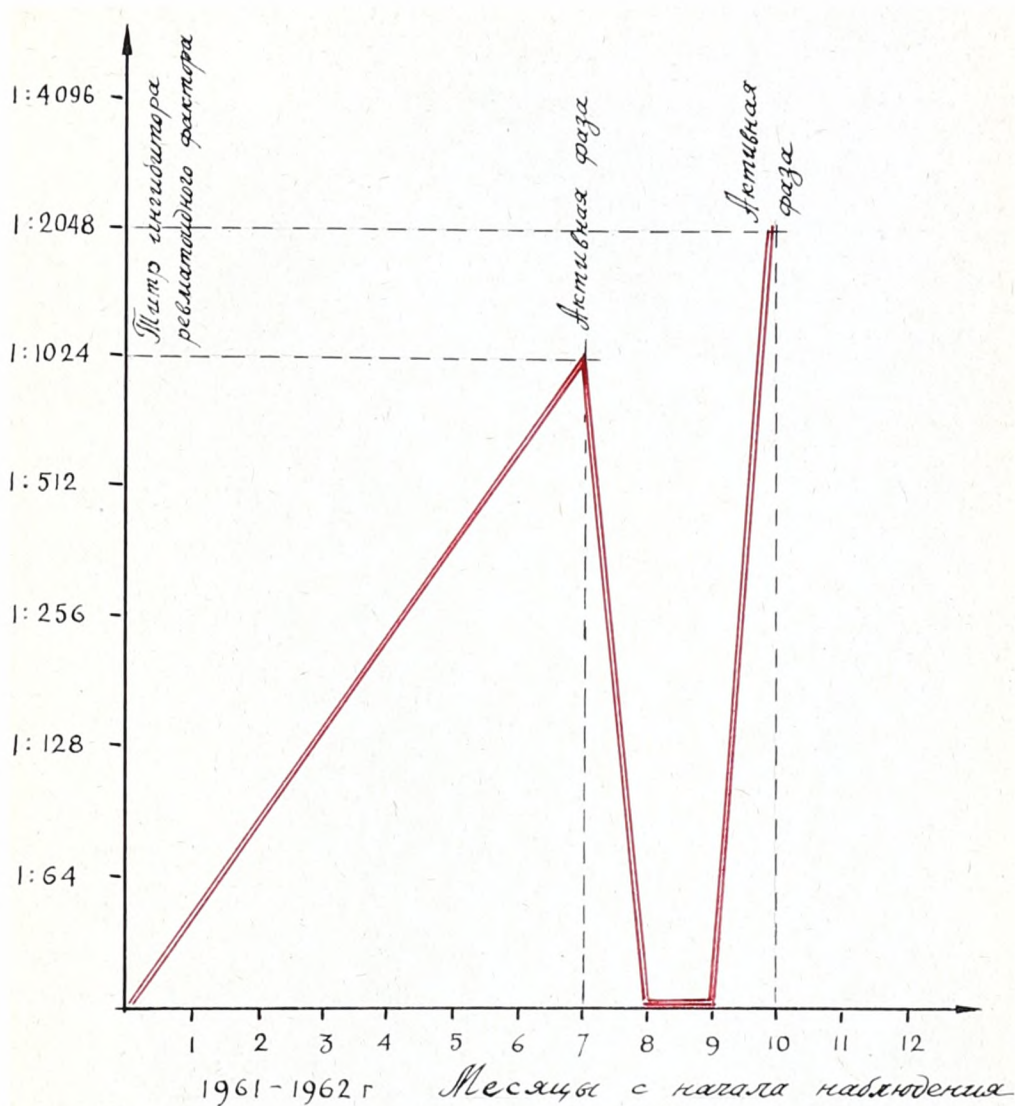


Рис.7 Б-ная Д-а, 32 лет.

Клинический диагноз: Ревматизм. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием недостаточности. Ревмокардит. Инфекционный неспецифический полиартрит.

ингибитора наблюдались в активной фазе ревматического процесса. При каждом последующем обострении ревматизма содержание ингибитора ревматоидного фактора было более высоким, по сравнению с предыдущим.

Таким образом, при активной фазе ревматизма ингибитор ревматоидного фактора был обнаружен у 36% больных. При первичном ревматизме его удавалось обнаруживать у 1/3 больных, преимущественно в среднем титре (1:128). Нормализация клинических и лабораторных показателей у этих больных сопровождалась исчезновением ингибитора ревматоидного фактора из сыворотки крови.

Максимальные концентрации ингибитора ревматоидного фактора (1:4096) часто обнаруживались при пороках сердца без недостаточности кровообращения. Волнообразный тип ингибиторной кривой с постепенным повышением его концентрации наблюдался при сочетании ревматизма с инфекционным неспецифическим полиартритом.

Снижение концентрации ингибитора ревматоидного фактора с последующим исчезновением его из сыворотки крови происходило при переходе ревматического процесса из активной фазы в фазу ремиссии. Ингибитор ревматоидного фактора мог отсутствовать в сыворотке крови как при благоприятном, так и при тяжелом течении ревматического процесса.

6. Ингибитор ревматоидного фактора
при неактивной фазе ревматизма

В группу больных с неактивной фазой ревматизма были включены больные ревматизмом после первой атаки ревматизма, больные с пороками сердца без недостаточности кровообращения и больные с пороками сердца и недостаточностью кровообращения.

В первую группу вошло 6 больных, перенесших в недавнем прошлом первую атаку ревматизма. В период исследования у этих больных не наблюдалось клинических и лабораторных показателей, характерных для активной фазы ревматизма. Порока сердца у них диагностировано не было. Ингибитор ревматоидного фактора был обнаружен в сыворотке крови одного больного этой группы в титре 1:4096. В сыворотках других больных ингибитор ревматоидного фактора не был обнаружен.

Во вторую группу больных мы включили 55 больных с неактивной фазой ревматизма и пороками сердца без недостаточности кровообращения. Ингибитор ревматоидного фактора был обнаружен в сыворотке крови 13 больных.

Таблица 6

Содержание ингибитора ревматоидного фактора
в сыворотке крови больных с пороками сердца
без недостаточности кровообращения

Фамилия	Титр ингибитора ревматоидного фактора
С-а	1:16
К-а	1:32
К-на	1:64
У-а	1:128

Фамилия	Титр ингибитора ревматического фактора
Р-а	1:256
М-ий	1:256
С-а	1:256
Н-а	1:640
Р-а	1:1024
К-а	1:1024
Г-а	1:4096
Г-на	1:4096
Ж-а	1:4096

Как видно из приведенных данных, ингибитор ревматоидного фактора в этой группе больных встречался и в высоких титрах (1:1024 - 1:4096). Несколько реже он обнаруживался в низких титрах. В сыворотках крови 42 больных с пороками сердца без недостаточности кровообращения ингибитор ревматоидного фактора не был обнаружен.

При обследовании 13 больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения ингибитор ревматоидного фактора был обнаружен в сыворотке крови 3 больных.

Таблица 7

Содержание ингибитора ревматоидного фактора при пороках сердца и недостаточности кровообращения

Фамилия	Титр ингибитора ревматического фактора
В-а	1:32
Ф-н	1:64
К-а	1:64

В сыворотке крови 10 больных этой группы ингибитор ревматоидного фактора не был обнаружен.

Таким образом, при обследовании 74 больных в фазе ремиссии ингибитор ревматоидного фактора удалось обнаружить в сыворотке крови 17 больных, что составило 22%. После первой атаки ревматизма ингибитор ревматоидного фактора был обнаружен лишь у одного больного этой группы в высоком титре (1:4096). При пороках сердца без недостаточности кровообращения ингибитор ревматоидного фактора находился и в наиболее высоких титрах 1:1024 - 1:4096. При пороках сердца с недостаточностью кровообращения ингибитор ревматоидного фактора обнаруживался в низких титрах (1:32 - 1:64).

в. Ингибитор ревматоидного фактора при других заболеваниях

В работах Виллианса, Фишмана (Whillans , Fischman, , 1958), Кузнецовой Н.И., Сачкова В.И., Трофимовой Т.М. (1961) было показано, что ингибитор ревматоидного фактора может быть обнаружен при инфекционном неспецифическом полиартрите, а также при склеродермии. Исходя из этих данных, мы считали целесообразным исследовать содержание ингибитора ревматоидного фактора и в сыворотках крови больных инфекционным неспецифическим полиартритом. Для определения ингибитора ревматоидного фактора мы исследовали содержание ингибитора ревматоидного фактора у 44 больных инфекционным неспецифическим полиартритом. При этом ингибитор ревматоидного фактора был обна-

ружен у 7 больных.

Таблица 8

Содержание ингибитора ревматоидного фактора при инфекционном неспецифическом полиартрите

Фамилия	Титр ингибитора ревматоидного фактора
Н-в	1:64
Б-а	1:128
Кос-на	1:256
Кош-на	1:256
А-а	1:2048
Л-в	1:4096
С-в	1:4096

В сыворотке крови 37 больных инфекционным неспецифическим полиартритом ингибитор ревматоидного фактора обнаружен не был. Отсутствие ингибитора ревматоидного фактора в сыворотке крови этих больных было довольно стабильным. Так при наблюдении в течение 6 месяцев ингибитор ревматоидного фактора не удавалось обнаружить в сыворотке крови больной У-ой, в сыворотке крови больной Г-ной на протяжении 3 месяцев. Отсутствие ингибитора ревматоидного фактора в сыворотках крови больных инфекционным неспецифическим полиартритом могло быть связано с присутствием в сыворотке крови этих больных ревматоидного фактора. Поэтому мы считали целесообразным сопоставить содержание ингибитора с содержанием ревматоидного фактора в сыворотках крови больных инфекционным неспецифическим полиартритом. При сопоставлении концентрации ингибитора с концентрацией ревматоидного фактора мы разделили всех об-

следованных нами больных на несколько групп в зависимости от содержания у них ревматоидного фактора и ингибитора.

- I группа. Больные, в сыворотке крови которых не было обнаружено ни ингибитора, ни ревматоидного фактора - 18 человек.
- II группа. Больные, в сыворотке которых содержался ингибитор, но не содержался ревматоидный фактор - 3 человека.
- III группа. Больные, в сыворотке которых содержался ревматоидный фактор, но не содержался ингибитор - 19 человек.
- IV группа. Больные, в сыворотке которых содержался и ингибитор, и ревматоидный фактор - 4 человека.

Таким образом, среди обследованных нами больных инфекционным неспецифическим полиартритом преобладали больные, в сыворотке крови которых содержался ревматоидный фактор, но не содержался ингибитор ревматоидного фактора.

Наряду с определением ингибитора ревматоидного фактора у больных с инфекционным неспецифическим полиартритом, мы исследовали также его в сыворотке крови 3 больных с системной красной волчанкой. У одной из этих больных /В-н/, на протяжении 4 лет наблюдавшейся в клинике, заболевание протекало доброкачественно. В сыворотке крови этой больной ингибитор ревматоидного фактора не был обнаружен. Наряду с этим, в сыворотке крови этой больной находился ревматоидный фактор в титре 1:4096. В сыворотках крови двух других больных

следованных нами больных на несколько групп в зависимости от содержания у них ревматоидного фактора и ингибитора.

I группа. Больные, в сыворотке крови которых не было обнаружено ни ингибитора, ни ревматоидного фактора - 18 человек.

II группа. Больные, в сыворотке которых содержался ингибитор, но не содержался ревматоидный фактор - 3 человека.

III группа. Больные, в сыворотке которых содержался ревматоидный фактор, но не содержался ингибитор - 19 человек.

IV группа. Больные, в сыворотке которых содержался и ингибитор, и ревматоидный фактор - 4 человека.

Таким образом, среди обследованных нами больных инфекционным неспецифическим полиартритом преобладали больные, в сыворотке крови которых содержался ревматоидный фактор, но не содержался ингибитор ревматоидного фактора.

Наряду с определением ингибитора ревматоидного фактора у больных с инфекционным неспецифическим полиартритом, мы исследовали также его в сыворотке крови 3 больных с системной красной волчанкой. У одной из этих больных (Б-к), на протяжении 4 лет наблюдавшейся в клинике, заболевание протекало доброкачественно. В сыворотке крови этой больной ингибитор ревматоидного фактора не был обнаружен. Наряду с этим, в сыворотке крови этой больной находился ревматоидный фактор в титре 1:4096. В сыворотках крови двух других больных

с системной красной волчанкой, у которых заболевание протекало тяжело и закончилось летально, ингибитор ревматоидного фактора в сыворотке крови не был обнаружен. Сыворотки этих больных содержали ревматоидный фактор. Таким образом, нам не удалось обнаружить ингибитора ревматоидного фактора у трех обследованных нами больных с системной красной волчанкой. Отсутствие ингибитора ревматоидного фактора у этих больных можно объяснить присутствием в их сыворотках ревматоидного фактора, который, как известно, обнаруживается чаще при отсутствии ингибитора. Кроме того, эти больные в течение длительного времени получали большие дозы гормонов, которые также могли тормозить образование ингибитора ревматоидного фактора.

Кроме определения ингибитора ревматоидного фактора при ревматизме, инфекционном неспецифическом полиартрите и системной красной волчанке мы исследовали на ингибитор 15 больных различными заболеваниями. Ингибитор ревматоидного фактора был обнаружен в сыворотке крови 2 больных. В титре 1:64 он находился в сыворотке крови больной с обменным полиартритом и в титре 1:512 в сыворотке крови больной с туберкулёзом коленного сустава. Наличие ингибитора ревматоидного фактора в сыворотке крови этих больных может быть связано с воспалительными изменениями суставов на почве хронически и длительно протекающего воспалительного процесса.

г. Ингибитор ревматоидного фактора
в сыворотках здоровых людей

При исследовании ингибитора ревматоидного фактора в сыворотках 99 клинически здоровых людей он был обнаружен у 24 людей, что составляет 26%.

Таблица 9

Содержание ингибитора ревматоидного фактора
в сыворотках здоровых людей

Титр ингибитора ревматоидного фактора	Количество сывороток
1:8	3
1:16	4
1:32	3
1:64	8
1:128	4
1:512	2

д. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показали проведенные исследования, ингибитор ревматоидного фактора наиболее часто обнаруживался при активной фазе ревматизма (36% больных). Максимальная его концентрация (1:4096) в период обострения обнаруживалась у больных с пороками сердца без недостаточности кровообращения. При переходе патологического процесса из активной фазы в фазу ремис-

сии можно было наблюдать понижение концентрации ингибитора. Повторное его появление у некоторых больных этой группы совпадало с обострением ревматического процесса. При первичном ревматизме и при пороках сердца с недостаточностью кровообращения преобладали низкие и средние концентрации ингибитора ревматоидного фактора (1:8 - 1:512). При тяжелом течении ревматизма ингибитор в сыворотке крови не обнаруживался. Наряду с этим, ингибитор ревматоидного фактора отсутствовал и при благоприятном течении ревматического процесса, не сопровождающегося частыми обострениями.

В фазе ремиссии ингибитор ревматоидного фактора удавалось обнаружить у 22% больных ревматизмом. Максимальные его концентрации, также как и при активной фазе, обнаруживались у больных с пороками сердца без недостаточности кровообращения. При обработке результатов по исследованию концентрации ингибитора при ревматизме можно было оценить повышение концентрации при активной фазе ревматизма как статически достоверное в титрах 1:1024 и выше (см. табл.10).

Наряду с обнаружением ингибитора ревматоидного фактора при ревматизме, мы обнаружили это вещество и при инфекционном неспецифическим полиартрите. Следует отметить, что при этом заболевании ингибитор сравнительно редко удавалось обнаружить в присутствии ревматоидного фактора.

При сочетании инфекционного неспецифического полиартрита с ревматизмом наблюдался волнообразный тип ингибиторной

кривой с постепенным повышением его концентрации. Интенсивное образование ингибитора наблюдалось и при сочетании ревматизма с подострым септическим эндокардитом и очаговым нефритом.

В сыворотке крови здоровых людей и неколлагеновых больных можно было обнаруживать ингибитор ревматоидного фактора в титрах не превышающих 1:512.

Как видно из приведенных данных, ингибитор ревматоидного фактора можно было обнаружить и при ревматизме, и при инфекционном неспецифическом полиартрите. Эти данные согласуются с данными Кузнецовой Н.И., Сачкова В.И., Трофимовой Т.М. (1961), обнаруживающими это вещество у половины обследованных ими больных ревматизмом и инфекционным неспецифическим полиартритом. По сравнению с этими авторами, нам несколько реже удавалось обнаруживать ингибитор ревматоидного фактора, что может быть связано с различным составом обследованных больных.

Наши данные по обнаружению ингибитора ревматоидного фактора у здоровых людей также согласуются с данными Грея (Gray, 1959). Однако, ингибитор ревматоидного фактора, обнаруживаемый в сыворотках здоровых людей, и ингибитор ревматоидного фактора, находящийся в сыворотках больных ревматизмом, отличаются, по-видимому, друг от друга. В пользу этого предположения свидетельствует обнаруженный нами факт связывания ингибитора ревматоидного фактора, обнаруживаемого при ревматизме, с антиингибитором только больных ревматизмом. (см. главу VII)

Присутствие ингибитора ревматоидного фактора в сыворотках здоровых людей объясняется тем, что это вещество связано с генетическими факторами сывороточных белков, объединяемыми в группу *Im*-факторов.

Развитие ревматического процесса сопровождается усиленным образованием ингибитора ревматоидного фактора и изменением его антигенных свойств. Свои новые антигенные свойства это вещество может приобретать при соединении с продуктами клеточного метаболизма, образующимися при развитии патологического процесса. Усиленное образование ингибитора ревматоидного фактора наблюдалось тогда, когда у больных имелся порок сердца. Образование ингибитора ревматоидного фактора связано также и с общей иммунологической реактивностью организма. При снижении ее во время тяжелого течения ревматического процесса наблюдалось иногда и отсутствие в сыворотке крови ингибитора ревматоидного фактора. Отсутствие ингибитора ревматоидного фактора у некоторых больных ревматизмом может, по-видимому, зависеть и от проводимой антиревматической терапии, которая, как известно, приводит к значительному снижению концентрации антигенов и антител, вплоть до их полного исчезновения из сыворотки крови.

Таблица 10

Результаты по определению ингибитора ревматоидного фактора при ревматизме

Группа Титр		Конт- роль- ная	Актив- ная фаза ревма- тизма	Фаза ремис- сии	Σ	χ^2 /2/	P
Отрицательная реакция		75	67	57	199	1,456	$\gg 0,05$
Низкие титры	1:8	3	1	0	4	4,531	$> 0,05$
	1:16	4	3	1	8		
	1:32	3	0	2	5		
	1:64	8	7	3	18		
Средние титры	1:128	4	6	1	11	3,446	$> 0,05$
	1:256	0	4	3	7		
	1:512	2	4	1	7		
Высокие титры	1:1024	0	4	2	6	11,658	$< 0,01$
	1:2048	0	2	0	2		
	1:4096	0	7	4	11		
Сумма		99	105	74	278		
Теоретическое отношение		0,356	0,378	0,266			

Г л а в а У

А Н Т И И Н Г И Б И Т О Р

Как было показано в исследованиях Виллианса и Фишмана (Whillans , Fischman , 1958), а также в исследованиях Кузнецовой Н.И., Сачкова В.И., Трофимовой Т.М. (1961) ингибитор ревматоидного фактора способен связываться с ревматоидным фактором и тем самым тормозить выявление последнего. Способность ингибитора соединяться с ревматоидным фактором свидетельствует о том, что ингибитор ревматоидного фактора обладает свойствами антигена и между ним и ревматоидным фактором может существовать связь по типу связи антиген-антитело. (Кузнецова Н.И., Сачков В.И., Трофимова Т.М., 1961). Однако, антитело к ингибитору - ревматоидный фактор - было обнаружено при инфекционном неспецифическом полиартрите и не выявлялось при ревматизме. Вещество со свойствами антигена (ингибитор ревматоидного фактора) обнаруживалось и при инфекционном неспецифическом полиартрите, и при ревматизме. Поэтому мы предположили, что и при ревматизме может быть вещество, способное связываться с ингибитором по типу связи антиген-антитело.

Для обнаружения этого вещества мы использовали реакцию пассивной гемагглютинации, при которой танизированные по методу Бойдена эритроциты обрабатывали сывороткой больных ревматизмом, содержащей ингибитор ревматоидного фактора.

При наличии в исследуемой сыворотке антител к ингибитору ревматоидного фактора наступала агглютинация танализированных эритроцитов, обработанных ингибитором ревматоидного фактора. При отсутствии антител к ингибитору агглютинации этих эритроцитов не наступало. Это вещество, способное связываться с ингибитором ревматоидного фактора, мы назвали "антиингибитором".

В настоящей главе приведены результаты исследований по обнаружению антиингибитора при ревматизме, инфекционном неспецифическом полиартрите, некоторых других заболеваниях, а также данные по выявлению антиингибитора в сыворотках здоровых людей. Кроме того, в этой главе приводятся данные о влиянии некоторых факторов, в частности, действия различных температур и адсорбции гетерофильных антител на антиингибитор.

а. Антиингибитор при активной фазе ревматизма

При определении антиингибитора у больных с активной фазой ревматизма мы разделили всех обследованных нами больных на несколько групп. В первую группу вошли больные с первой атакой ревматизма. Во вторую группу - больные с пороками сердца без недостаточности кровообращения. В третью группу были включены больные с пороками сердца и недостаточностью кровообращения. Кроме того, мы определяли содержание антиингибитора и при эндомиокардите с септическим компонентом.

При определении антиингибитора у 24 больных с первой атакой ревматизма антиингибитор был обнаружен в сыворотке крови 16 больных этой группы, что составило 66%.

Таблица 11

Содержание антиингибитора в сыворотке крови
больных с первой атакой ревматизма

Фамилия	Титр антиингибитора
П-а	1:8
М-в	1:40
Я-а	1:40
С-а	1:64
Н-в	1:64
К-в	1:64
З-в	1:64
И-а	1:64
В-а	1:128
П-в	1:128
Б-в	1:128
З-в	1:128
Н-о	1:256
С-а	1:512
Н-а	1:1024
Д-а	1:1024

Исходя из концентрации антиингибитора в этой и в последующих группах больных, мы считали концентрацию антиингибитора в пределах 1:8 - 1:64 - низкой, 1:128 - средней и концентрацию в пределах 1:256 - 1:4096 - высокой.

Как видно из вышеприведенных данных, антиингибитор у большинства больных с первой атакой ревматизма обнаруживал-

ся в низких титрах (1:8 - 1:64). Одинаково часто антиингибитор обнаруживался в средних и высоких титрах. При наблюдении за концентрацией антиингибитора в сыворотке крови больных с первой атакой ревматизма можно было отметить незначительное повышение концентрации этого вещества после ревматической атаки. В качестве примера приводим несколько наблюдений за концентрацией антиингибитора в сыворотке крови больных с первой атакой ревматизма.

Б-ная П-а, 24 лет. Клинический диагноз: Ревматизм.
Активная фаза. 1 суставная атака. Ревмокардит.
Хронический тонзиллит.

При первичном исследовании у этой больной был обнаружен антиингибитор в титре 1:8. Через месяц после этого исследования антиингибитор в сыворотке крови у этой больной был обнаружен в титре 1:32, а через пять месяцев после второго исследования концентрация антиингибитора в сыворотке крови этой больной составляла уже 1:512.

Б-ной З-в, 19 лет. Клинический диагноз: Ревматизм.
Активная фаза. 1 суставная атака. Ревмокардит.

У этого больного наблюдалось незначительное нарастание концентрации антиингибитора после первой суставной атаки. При исследовании во время первой атаки ревматизма концентрация антиингибитора в сыворотке крови этого больного составляла 1:64. Через месяц после начала первой атаки ревматизма концентрация антиингибитора в сыворотке крови понизилась до титра 1:32. При этом наблюдался переход активной фазы ревма-

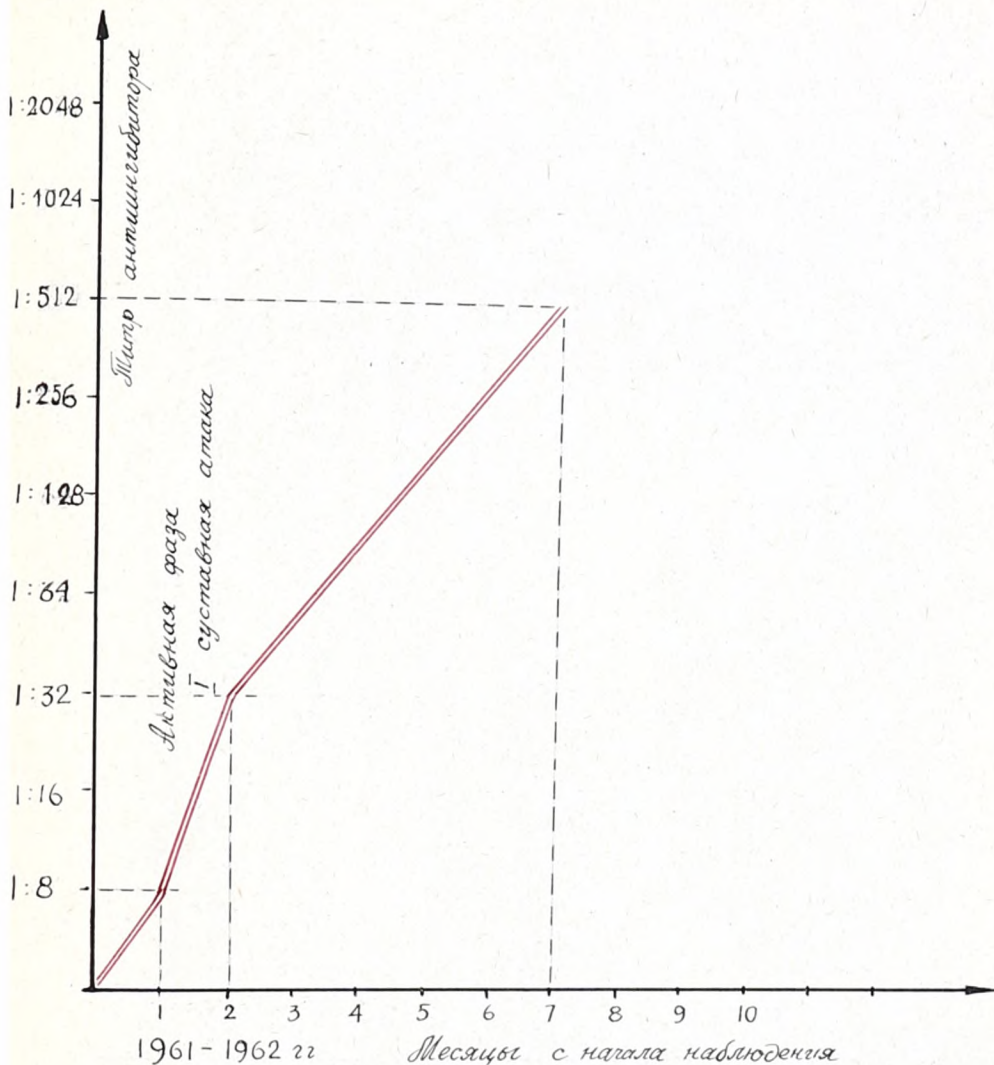
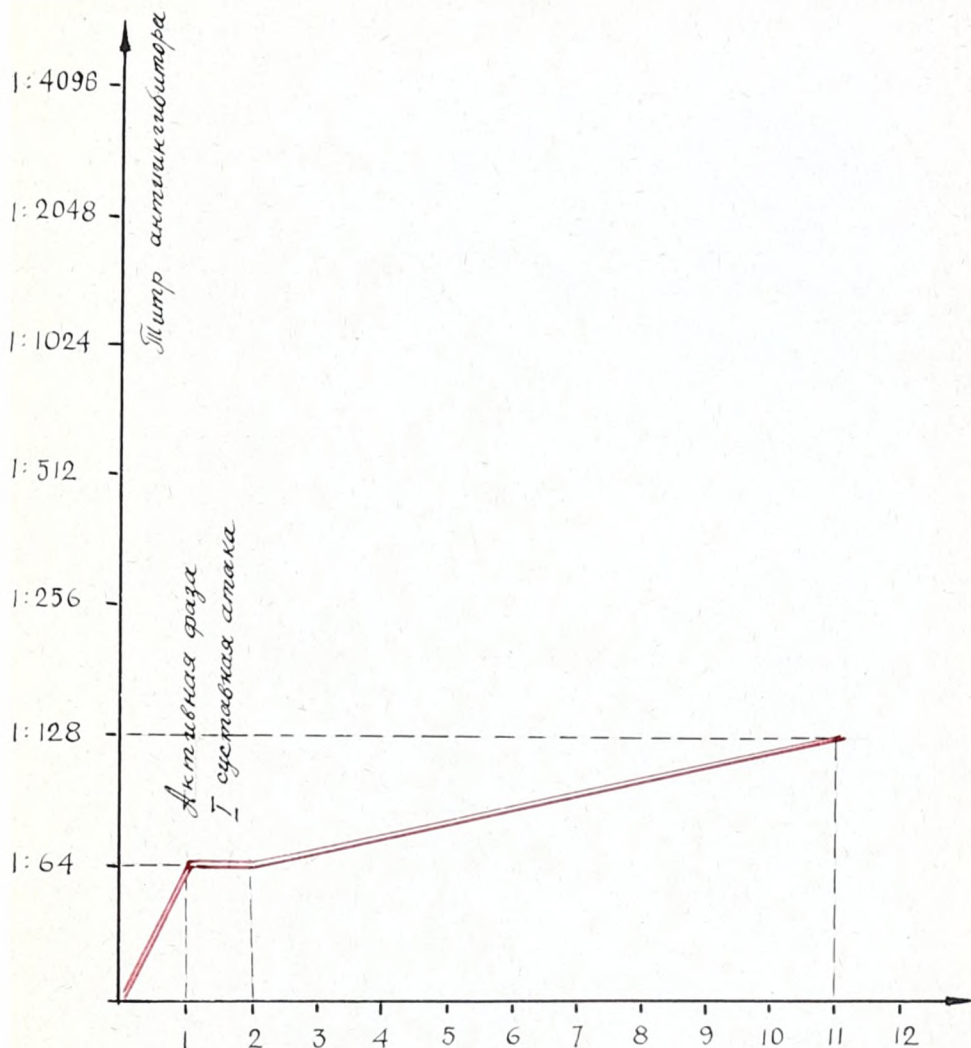


Рис. 8-а. Б-ная П-а, 24 лет

Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза.
1 суставная атака. Ревмокардит. Хронический
тонзиллит.



1961-1962 г

Рис. 8

Б-ной 3-в, 19 лет

Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. 1 суставная атака. Ревмокардит.

тизма в фазу ремиссии. Через 10 месяцев после 1 атаки ревматизма концентрация антиингибитора возросла до титра 1:128.

Таким образом, у больных с первой атакой ревматизма снижение концентрации антиингибитора наблюдалось при переходе процесса из активной фазы в фазу ремиссии. Спустя некоторое время после первой атаки ревматизма концентрация антиингибитора у больных с первой атакой ревматизма могла вновь возрастать.

В сыворотке крови 8 больных с первой атакой ревматизма антиингибитор не был обнаружен.

Во вторую группу были включены больные с пороками сердца без недостаточности кровообращения (52 человека). В этой группе больных антиингибитор был обнаружен в сыворотке крови 34 больных, что составило 65%.

Таблица 12

Содержание антиингибитора в сыворотке крови
больных с пороками сердца без недостаточности
кровообращения

Фамилия	Титр антиингибитора
К-в	1:16
С-а	1:32
Ш-в	1:32
Б-а	1:32
Б-а	1:64
К-в	1:64
А-ц	1:64
Г-а	1:64
Гв-а	1:100
З-в	1:128
А-а	1:128
Ан-ва	1:128

Фамилия	Титр антиингибитора
Т-а	1:128
Р-я	1:128
М-в	1:128
Б-ш	1:128
Д-а	1:128
С-в	1:128
М-а	1:256
К-х	1:256
С-а	1:256
Г-т	1:256
Б-а	1:256
М-а	1:256
Д-а	1:256
М-в	1:256
Мес-ва	1:320
К-а	1:512
С-а	1:512
Ю-а	1:512
Д-а	1:512
К-а	1:1024
Н-а	1:2048
С-а	1:4096

Как видно из приведенных данных, в группе больных с пороками сердца без недостаточности кровообращения антиингибитор обнаруживался преимущественно в высоких концентрациях (16 больных). В средних и низких концентрациях антиингибитор обнаруживался с одинаковой частотой (9 больных).

Содержание антиингибитора в сыворотке крови больных не оставалось постоянным. Приводим наблюдения за концентрацией антиингибитора в сыворотке крови некоторых больных этой группы.

Больной М-в, 24 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Вялотекущий ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Относительная недостаточность трехстворчатого клапана. Сердечная астма.

При первичном исследовании в активной фазе ревматизма титр антиингибитора у этого больного составлял 1:256. Через месяц после первичного исследования антиингибитора был обнаружен в сыворотке крови этого больного в титре 1:512. В последующем концентрация антиингибитора в сыворотке крови снизилась до титра 1:128.

Б-ная Мес-ва, 27 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.

При первичном исследовании во время активной фазы ревматизма титр антиингибитора в сыворотке крови этой больной составлял 1:320. Через два месяца после этого исследования титр антиингибитора снизился до 1:16. Затем на протяжении двух последующих месяцев концентрация антиингибитора вновь возросла до 1:128.

Снижение концентрации антиингибитора можно было наблюдать и при тяжелом течении ревматического процесса.

Б-ная С-а, 25 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.

При тяжелом течении ревматического процесса у этой больной наблюдалось снижение концентрации антиингибитора с титра 1:4096 до титра 1:64. Волнообразный тип антиингибиторной кривой можно было наблюдать при сочетании ревматизма с неспе-

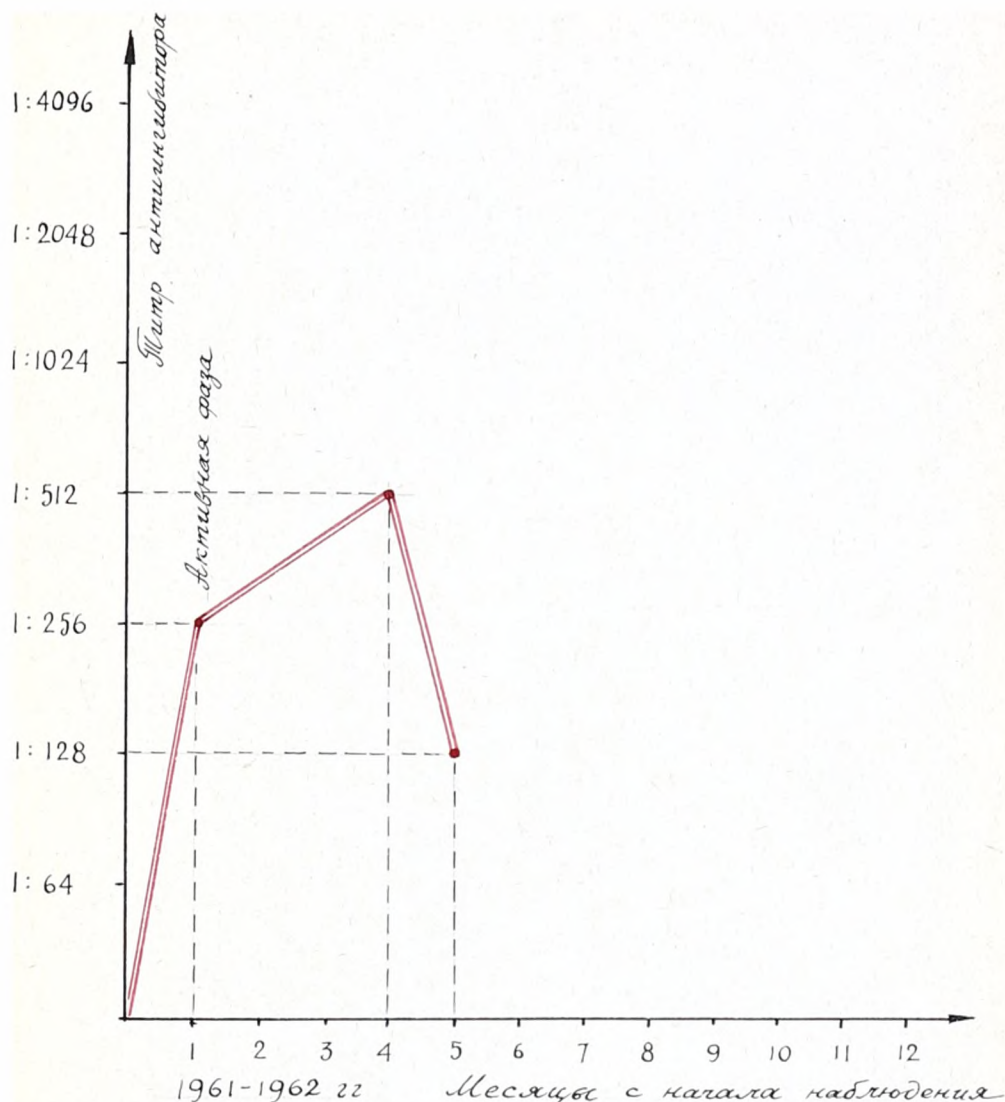


Рис. 9 Б-ной М-в, 24 лет

Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Вялотекущий ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Относительная недостаточность трехстворчатого клапана. Сердечная астма.

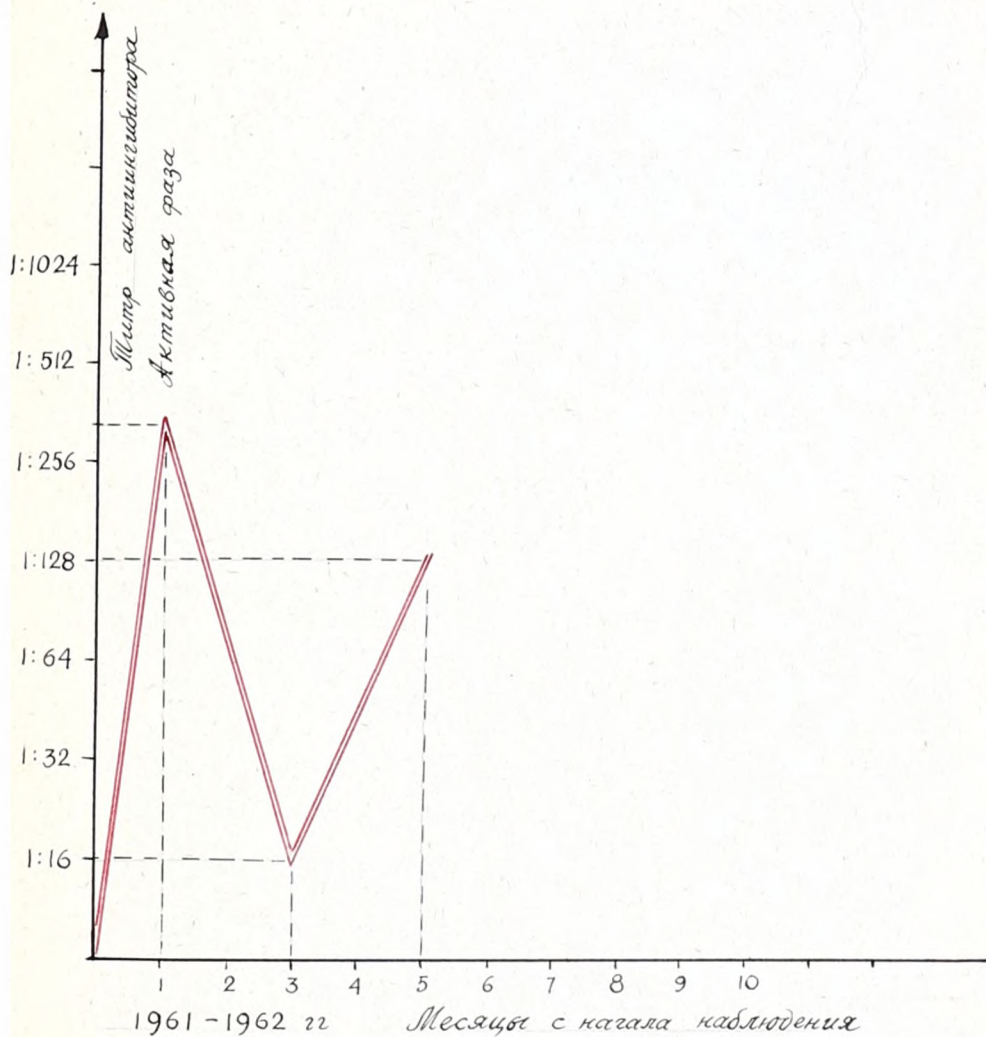


Рис. 10 Б-ная Мес-ва, 27 лет

Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза.
Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.

цифическим полиартритом.

Б-ная Д-а, 32 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. У атака. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием недостаточности Ревмокардит. Инфекционный неспецифический деформирующий полиартрит.

При первичном исследовании титр антиингибитора в сыворотке крови этой больной составлял 1:512. Через два месяца после первичного исследования титр антиингибитора в сыворотке крови снизился до 1:64. Затем в течение последующего месяца вновь возрос до 1:4096 и в последующие два месяца вновь снизился до титра 1:256.

У 18 больных с пороками сердца без недостаточности кровообращения антиингибитор в сыворотке крови при первичном исследовании обнаружен не был. Однако, при наблюдении за концентрацией антиингибитора у этих больных на протяжении года можно было наблюдать постепенное повышение концентрации антиингибитора в сыворотке крови.

Б-ная Р-а, 24 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Возвратный ревмокардит. Хронический тонзиллит.

При первичном обследовании этой больной при поступлении в клинику антиингибитор в сыворотке крови не был обнаружен. При исследовании через два месяца антиингибитор был обнаружен в сыворотке крови этой больной в титре 1:64. При повторном обострении ревматизма через год титр антиингибитора в сыворотке крови этой больной возрос до титра 1:128. На таком

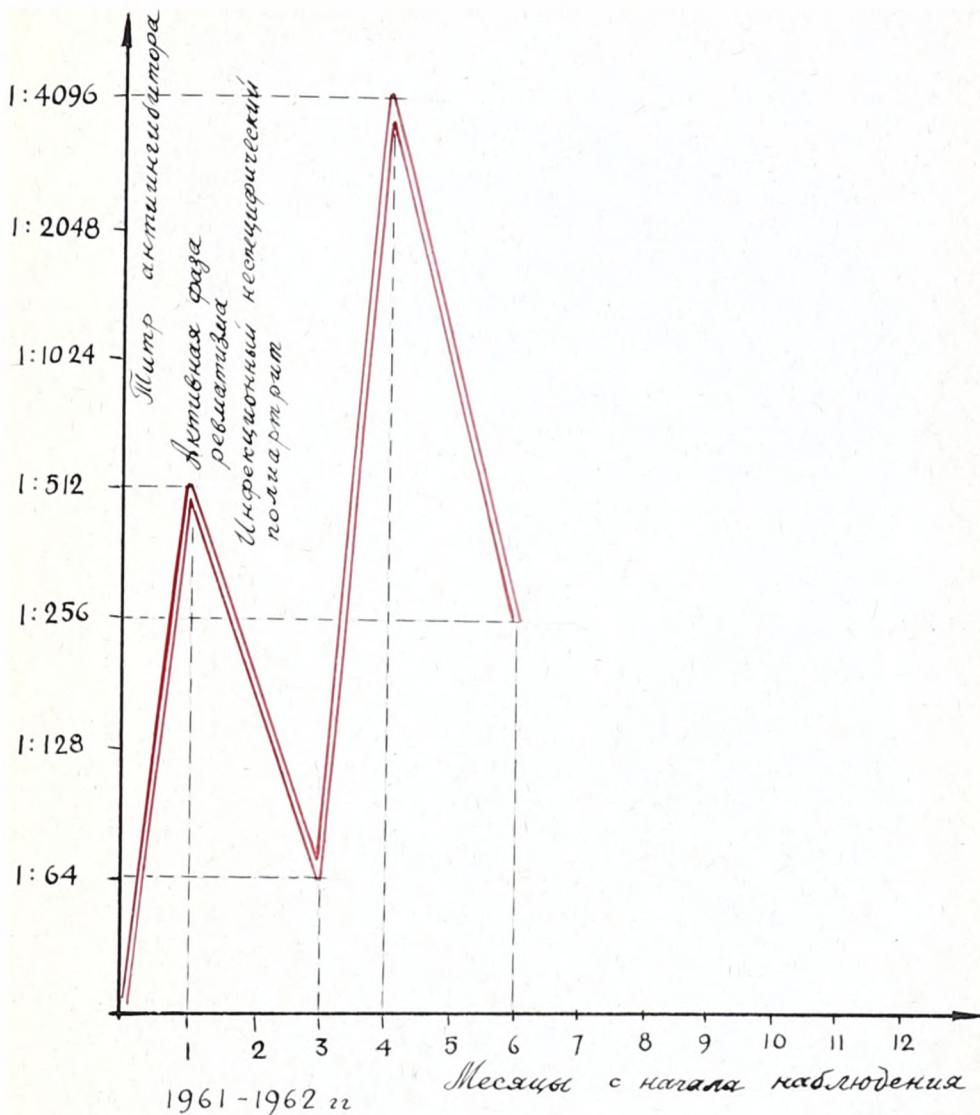


Рис.11 Б-ная Д-а , 32лет

Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. I атака. Ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием недостаточности. Инфекционный неспецифический деформирующий полиартрит.

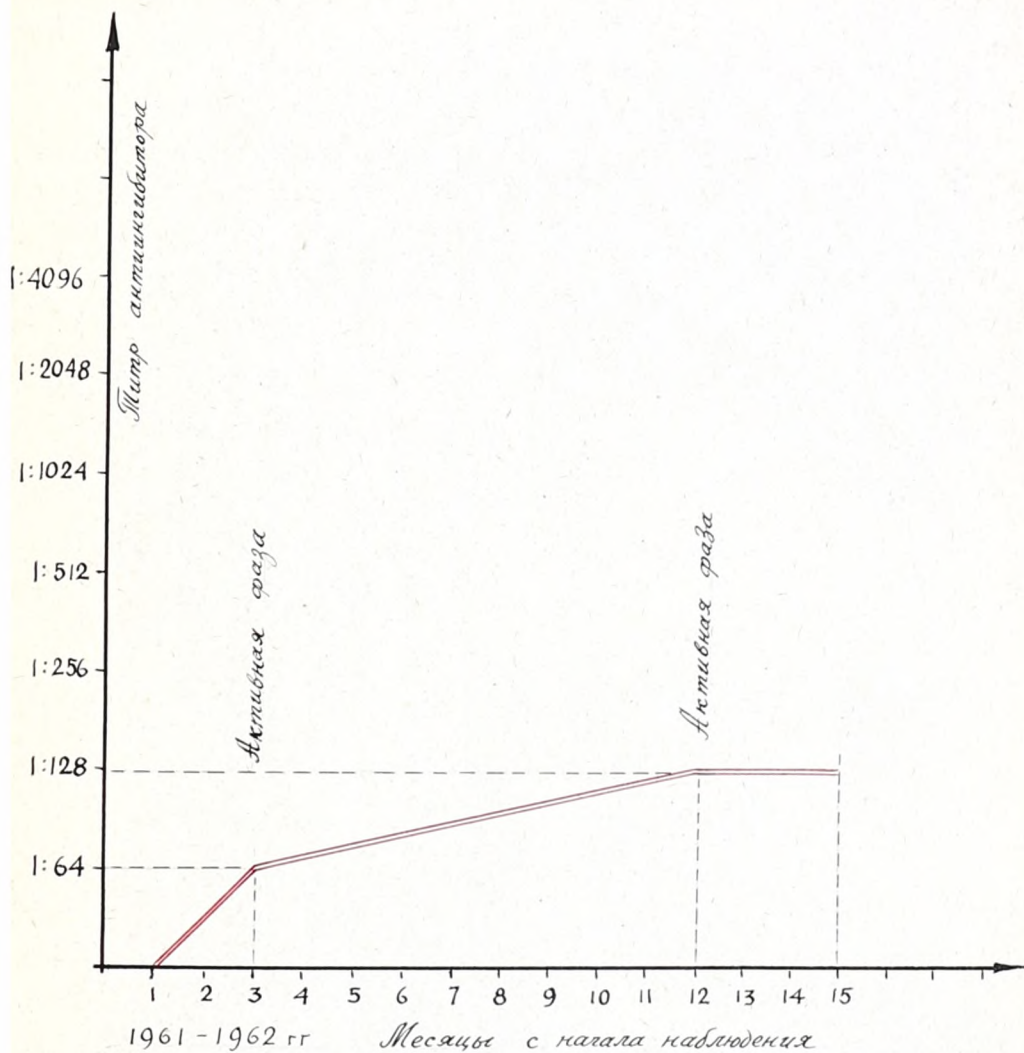


Рис.12 Б-ная Р-а, 24 лет.

Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза.
Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Возвратный ревмокардит.
Хронический тонзиллит.

уровне концентрация антиингибитора удерживалась у этой больной на протяжении трех месяцев.

Б-ная М-а, 33 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Фаза исхода. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Сердечная астма.

При первичном исследовании этой больной антиингибитор не был обнаружен. Через 4 месяца после начала обострения при переходе активного ревматического процесса из активной фазы в фазу исхода антиингибитор был обнаружен в сыворотке крови этой больной в титре 1:512.

Б-ной М-й, 24 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.

При первичном исследовании антиингибитор в сыворотке крови этого больного не был обнаружен. Через три месяца после первичного исследования антиингибитор был обнаружен в сыворотке крови этого больного в титре 1:128.

В третью группу было включено 23 больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения. При исследовании этих больных антиингибитор был обнаружен в сыворотке крови 19 больных, что составило 82 %.

Антиингибитор в этой группе больных был обнаружен в титрах 1:32 - 1:8192. В низких титрах (1:32 - 1:64) антиингибитор был обнаружен у 6 больных этой группы. В средних титрах (1:128) антиингибитор был обнаружен только у одной больной. И в высоких титрах (1:256 - 1:4096) антиингибитор

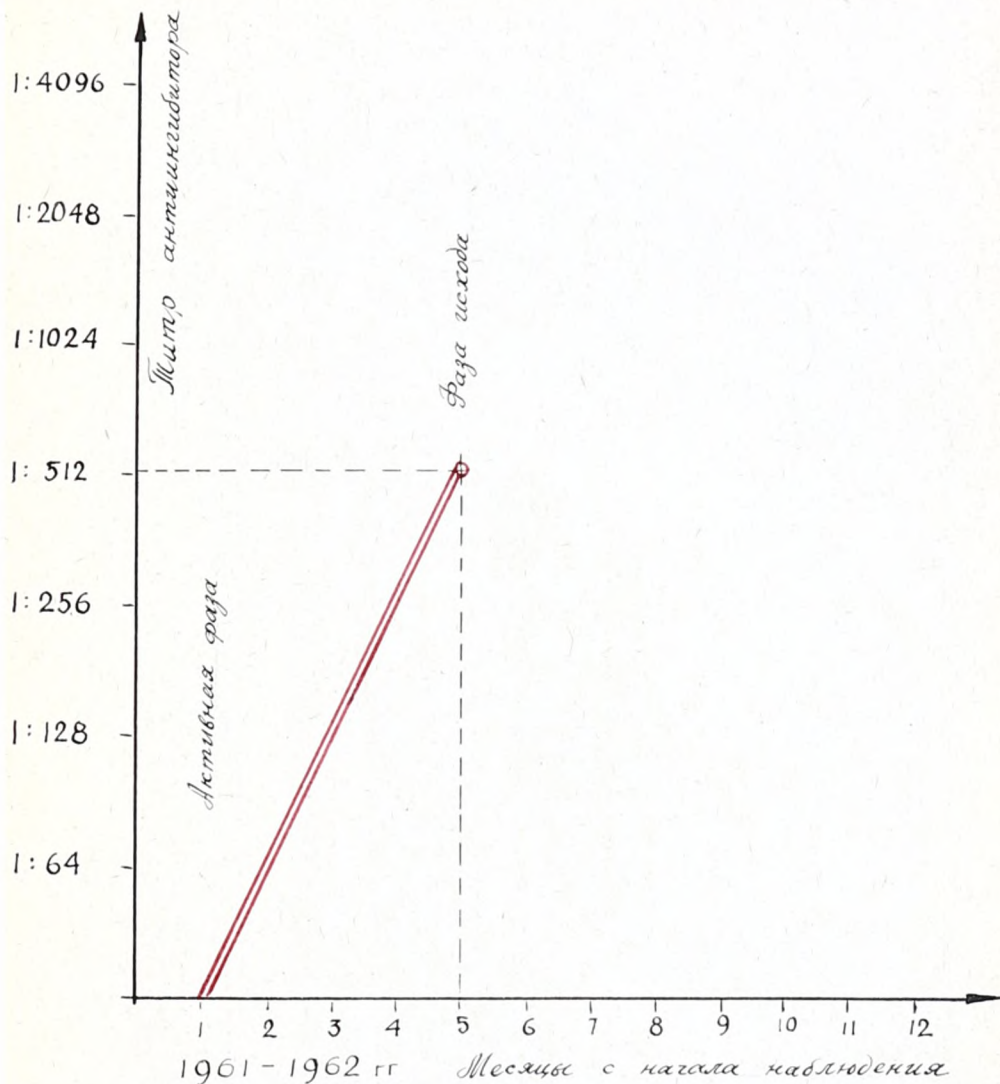


Рис.13 Б-ная М-а, 33 лет

Клинический диагноз: Ревматизм. Фаза исхода.
Комбинированный митральный порок сердца с
преобладанием стеноза. Сердечная астма.

Таблица 13

Содержание антиингибитора в сыворотке крови больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения

Фамилия	Титр антиингибитора
Ш-а	1:32
П-я	1:64
П-а	1:64
Ю-а	1:64
К-а	1:64
Н-в	1:64
К-а	1:128
Н-в	1:256
С-в	1:256
Г-в	1:256
Г-а	1:256
К-а	1:256
К-в	1:256
Ш-х	1:512
К-а	1:512
К-н	1:1024
Л-о	1:2048
Ц-в	1:4096
Д-а	1:8192

был обнаружен в сыворотке крови 12 больных. Таким образом, у большинства больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения антиингибитор обнаруживался в высоких титрах. Максимальный титр антиингибитора в этой группе больных превышал максимальный титр антиингибитора в других группах больных. При переходе ревматического процесса из активной фазы в фазу исхода можно было наблюдать снижение концентрации антиингибитора в сыворотке крови.

Е-ной Ц-в, 26 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Рецидивирующий вялотекущий ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца. Мерцательная аритмия. Недостаточность кровообращения ПБ степени.

При первичном исследовании в активной фазе ревматизма титр антиингибитора в сыворотке крови этого больного составлял 1:4096. При переходе активно протекающего ревматического процесса в фазу исхода, сопровождающимся нормализацией клинических и лабораторных показателей, титр антиингибитора составлял 1:32. При контрольном исследовании через 1 год три месяца титр антиингибитора в сыворотке крови у этого больного составил 1:256.

В сыворотке крови 4 больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения антиингибитор обнаружен не был. У всех этих больных был диагностирован вялотекущий ревмокардит и недостаточность кровообращения ПБ-III степени.

Высокие концентрации антиингибитора в сыворотке крови можно было наблюдать при непрерывно рецидивирующем ревмокардите.

Б-ная С-а, 45 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Непрерывно рецидивирующий ревмокардит. Комбинированный митрально - аортальный порок сердца. Мерцательная аритмия. Недостаточность кровообращения ПБ степени. Кардиальный цирроз печени.

При первичном исследовании при поступлении в клинику антиингибитор в сыворотке крови этой больной обнаружен не был. В течение последующего месяца концентрация антиингибитора в сыворотке крови этой больной возросла до титра 1:16384.

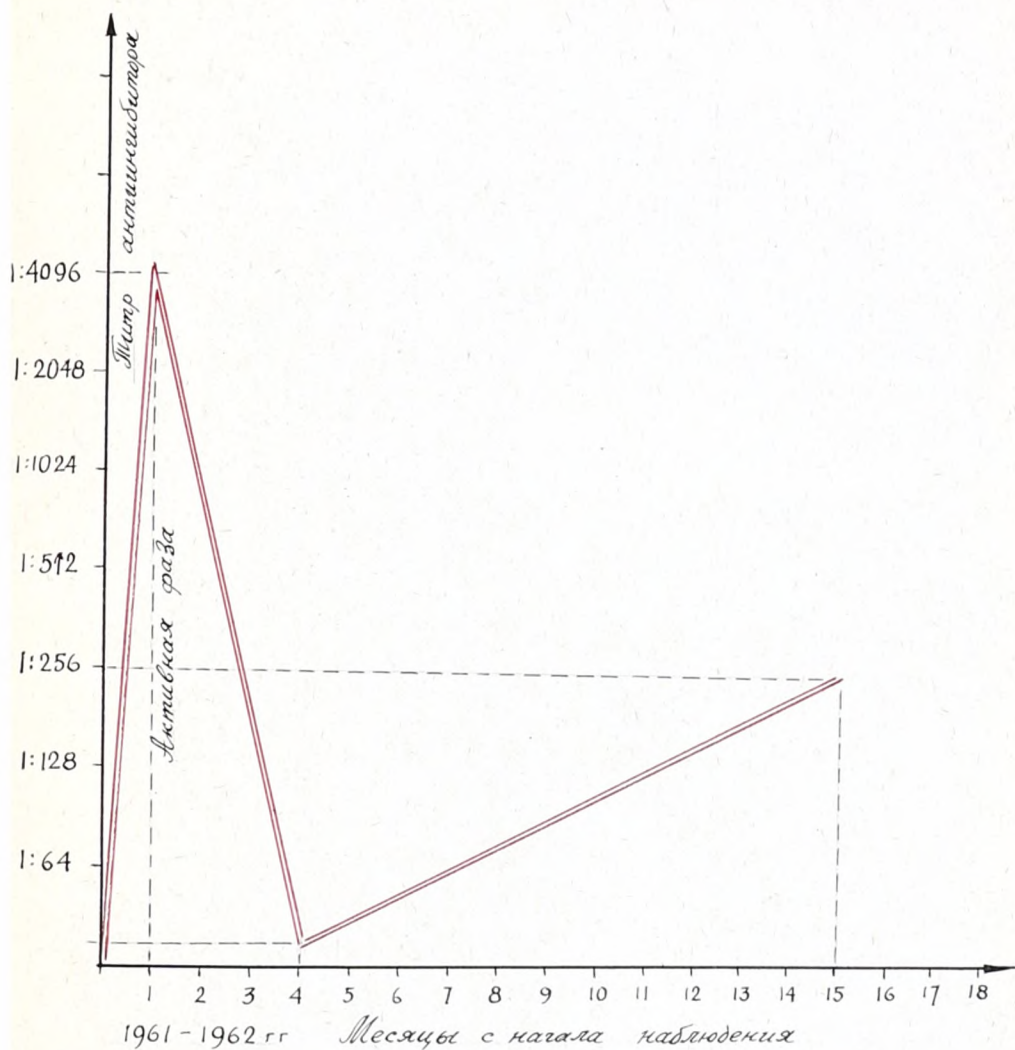


Рис.14 Б-ной Ц-в.

Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Рецидивирующий вялотекущий ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца. Мерцательная аритмия. Недостаточность кровообращения II Б степени.

Мы исследовали также содержание антиингибитора в сыворотке крови при эндомиокардите с септическим компонентом.

Б-ной Е-в, 30 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Возвратный эндомиокардит с септическим компонентом. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием недостаточности трехстворчатого клапана. Недостаточность кровообращения II степени.

При первичном исследовании антиингибитор в сыворотке крови этого больного не был обнаружен. При повторном исследовании через два месяца антиингибитор был обнаружен в титре 1:256.

Волнообразный тип антиингибиторной кривой с преобладанием высоких концентраций антиингибитора можно было наблюдать при сочетании ревматизма с подострым септическим эндокардитом и очаговым нефритом.

Б-ная X-а, 29 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Вялотекущий ревмокардит. Комбинированный митрально-аортальный порок сердца. Подострый септический эндокардит. Недостаточность кровообращения III степени. Очаговый нефрит.

При первичном обследовании во время обострения ревматического процесса титр антиингибитора в сыворотке крови этой больной составлял 1:256. В следующем месяце концентрация антиингибитора снизилась до титра 1:64. При ухудшении общего состояния больной, когда к ранее имеющемуся ревматическому процессу присоединился подострый септический эндокардит и очаговый нефрит, концентрация антиингибитора в сыворотке кро-

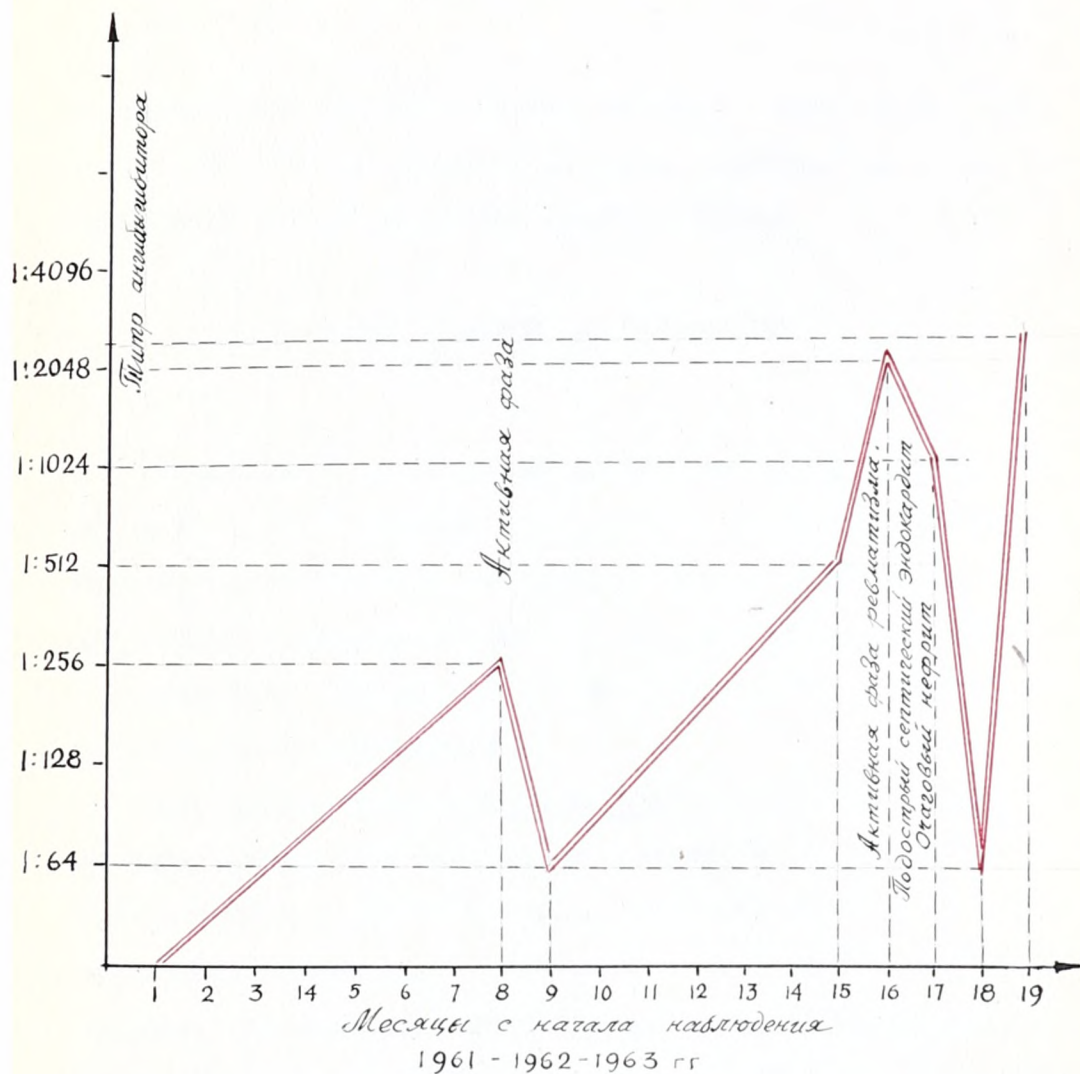


Рис.15 Б-ная X-а, 29 лет.

Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Вялотекущий ревмокардит. Комбинированный митрально-аортальный порок сердца. Подострый эндокардит. Недостаточность кровообращения III степени. Очаговый нефрит.

ви значительно возросла сначала до титра 1:512, затем - до титра 1:2048. В последующие 4 месяца концентрация антиингибитора удерживалась на уровне 1:1024 - 1:2048.

б. Антиингибитор при неактивной
фазе ревматизма

Также как и при определении антиингибитора у больных с активной фазой ревматизма при неактивной фазе ревматизма мы разделили всех больных на такие же группы (больные после первой атаки ревматизма, больные с пороками сердца без недостаточности кровообращения и больные с пороками сердца и недостаточностью кровообращения).

При обследовании 6 больных после первой атаки ревматизма антиингибитор был обнаружен в сыворотке крови трех больных, в титрах 1:32, 1:128 и 1:256. В сыворотке крови трех больных, перенесших первую атаку ревматизма антиингибитор не был обнаружен. При обследовании 46 больных с пороками сердца без недостаточности кровообращения антиингибитор был обнаружен у 24 больных, что составило 52%.

Таблица 14

Содержание антиингибитора в сыворотке крови
больных с пороками сердца без недостаточности
кровообращения

Фамилия	Титр антиингибитора
Г-а	1:4
К-а	1:16
С-а	1:32

Фамилия	Титр антиингибитора
Г-а	1:32
Б-а	1:32
Г-в	1:32
Ч-а	1:32
Д-в	1:40
С-а	1:64
Сыс-а	1:64
Г-а	1:64
М-а	1:64
К-в	1:128
Т-а	1:128
Р-а	1:128
К-а	1:256
М-й	1:256
Р-а	1:256
П-ч	1:256
П-я	1:512
К-р	1:512
Г-а	1:1024
Л-а	1:1024
Р-а	1:2048

При исследовании антиингибитора в этой группе больных его наиболее часто удавалось выявлять в низких титрах (1:4 - 1:64) (12 больных). Реже антиингибитор обнаруживался в высоких титрах (1:256 - 1:4096) (9 больных) и сравнительно редко он обнаруживался в средних титрах (3 больных). В сыворотке крови 22 больных, страдающих с пороками сердца без недостаточности кровообращения антиингибитор не удалось обнаружить.

При обследовании 13 больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения 1-III степени антиингибитор был об-

наружен в сыворотке крови 7 больных, что составило 53%.

Таблица 14

Содержание антиингибитора в сыворотке крови
больных с пороками сердца и недостаточностью
кровообращения

Фамилия	Титр антиингибитора
Б-а	1:64
С-а	1:128
З-в	1:256
Н-н	1:256
Г-в	1:256
М-х	1:512
С-а	1:512

Антиингибитор в этой группе больных обнаруживался преимущественно в высоких титрах (1:256 - 1:512). В сыворотке крови 6 больных антиингибитор не был обнаружен. Таким образом, и при исследовании больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения антиингибитор обнаруживался примерно у половины больных, преимущественно в высоких титрах (1:256 - 1:512).

в. Антиингибитор при инфекционном неспецифическом полиартрите, системной красной волчанке, неколлагеновых болезнях у здоровых людей

При обследовании 44 больных инфекционным неспецифическим полиартритом антиингибитор был обнаружен в сыворотке крови 32 больных, что составило 72%.

Таблица 15

Содержание антиингибитора в сыворотке крови
больных инфекционным неспецифическим полиарт-
ритом

Фамилия	Титр антиингибитора
Л-в	1:32
Ч-а	1:32
П-в	1:40
М-о	1:64
Д-а	1:64
К-н	1:64
С-в	1:64
К-в	1:64
Н-а	1:64
В-а	1:64
П-а	1:64
В-а	1:64
Б-а	1:64
С-в	1:64
Г-в	1:128
Р-х	1:128
И-в	1:128
Х-ц	1:128
Ф-а	1:256
З-я	1:256
Е-а	1:256
Т-а	1:256
У-а	1:320
М-а	1:480
Я-а	1:480
Е-а	1:512
С-р	1:512
А-а	1:512
О-а	1:512

Фамилия	Титр антиингибитора
Р-а	1:960
Ш-а	1:1024
Р-в	1:1024

Антиингибитор в сыворотке крови больных инфекционным неспецифическим полиартритом одинаково часто обнаруживался в низких (1:32 - 1:64) и высоких титрах (1:256 - 1:1024) (14 больных). Реже антиингибитор удавалось обнаруживать в средних титрах (1:128) - 4 больных.

При наблюдении за концентрацией антиингибитора в динамике можно было отметить медленное понижение его концентрации, наступающее после обострения патологического процесса. В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Б-ная У-ва, 37 лет. Клинический диагноз: Инфекционный неспецифический полиартрит.

При обострении патологического процесса в сыворотке крови у этой больной был обнаружен антиингибитор в титре 1:320. Реакция Ваалер-Роузе была положительной в титре 1:4096. При повторном исследовании больной через два месяца концентрация антиингибитора в сыворотке крови этой больной составила 1:256. Через 6 месяцев после первичного исследования концентрация антиингибитора в сыворотке крови этой больной снизилась до 1:128. Ревматоидный фактор продолжал обнаруживаться в высоких титрах.

Аналогичное снижение титра антиингибитора, наступившее через три месяца после обострения патологического процесса,

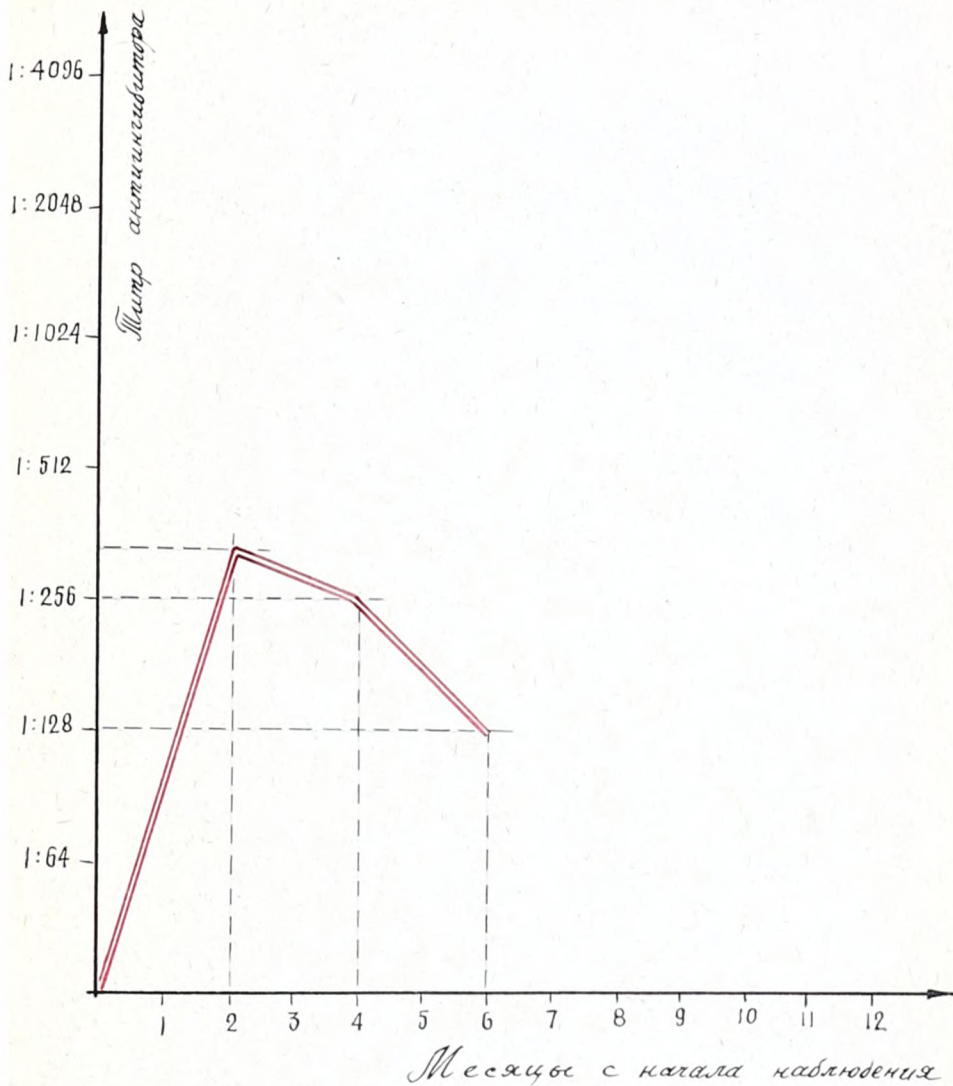


Рис.16 Б-ная У-а, 37 лет

Клинический диагноз: Инфекционный
неспецифический полиартрит.

наблюдалось и у двух других больных, страдающих инфекционным неспецифическим полиартритом. Так у больного И-ва антиингибитор при первичном исследовании был обнаружен в титре 1:128. Через три месяца после первичного исследования антиингибитор был обнаружен в сыворотке крови этого больного в титре 1:64. У больной А-ой титр антиингибитора при первичном исследовании составлял 1:512. Через три месяца после первичного исследования титр антиингибитора составлял уже 1:256. При инфекционном неспецифическом полиартрите можно было наблюдать и длительное пребывание антиингибитора на одном уровне.

Больная Г-а, 32 лет. Клинический диагноз: Инфекционный неспецифический полиартрит.

На протяжении трех месяцев антиингибитор в сыворотке крови этой больной обнаруживался в титре 1:128.

В сыворотке крови 12 больных с инфекционным неспецифическим полиартритом антиингибитор не был обнаружен.

При исследовании трех больных с системной красной волчанкой антиингибитор был обнаружен в сыворотке крови 2 больных, у которых наблюдалось тяжелое течение заболевания, закончившееся летально. В сыворотке крови больной И-ой антиингибитор был обнаружен в титре 1:4096 и в сыворотке крови больной Л-ой антиингибитор был обнаружен в титре 1:512. В сыворотке крови больной Б-к, у которой наблюдалось доброкачественное течение системной красной волчанки, антиингибитор в сыворотке крови не обнаруживался.

В средних концентрациях 1:128 антиингибитор удавалось обнаруживать при заболеваниях, связанных с хронической инфекцией.

Таблица 16

Содержание антиингибитора при некоторых заболеваниях

Фамилия	Титр антиингибитора	Заболевание
Г-в	1:128	Реконвалесцент после ангины.
К-н	1:128	Хронический тонзиллит.
Д-в	1:128	Гнойный правосторонний мезотимпанит.
З-а	1:128	Очаговый туберкулёз.
С-а	1:256	Хронический тонзиллит.
В-а	1:160	Хронический гнойный тонзиллит.
Х-а	1:512	Туберкулёз левого коленного сустава.
Ф-а	1:512	Хронический тонзилогенный миокардит.
Х-в	1:1024	Тонзилогенный синдром.

Таким образом, антиингибитор удавалось обнаруживать и в сыворотке крови больных хроническими гнойными заболеваниями. Однако, несмотря на обнаружение антиингибитора при этих заболеваниях, его концентрация в сыворотке крови этих больных не достигала такого уровня как при ревматизме инфекционном, неспецифическом полиартрите и системной красной волчанке.

Наряду с определением антиингибитора в сыворотках крови различных больных, мы исследовали также содержание этого ве-

щества в сыворотках крови 66 здоровых людей. При этом нам удалось обнаружить антиингибитор у 44 человек.

Таблица 17

Содержание антиингибитора в сыворотках
здоровых людей

Титры антиингибитора	Количество сывороток
1:4	1
1:32	16
1:64	27

г. Действие различных температур на антиингибитор

При изучении действия различных температур на антиингибитор мы прогревали сыворотки с антиингибитором при $+57^{\circ}\text{C}$ в течение 1 и 2 часов, а также при $+70^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут. При прогревании в течение одного часа при $+57^{\circ}\text{C}$ концентрация антиингибитора снизилась лишь в двух испытуемых сыворотках. В семи испытуемых сыворотках содержание антиингибитора после прогревания увеличилось. В трех исследуемых сыворотках концентрация антиингибитора после прогревания не изменилась. Таким образом, в большинстве исследуемых сывороток концентрация антиингибитора после прогревания этих сывороток при $+57^{\circ}\text{C}$ в течение часа увеличилась.

В следующей серии опытов исследуемые сыворотки прогревали при $+57^{\circ}\text{C}$ в течение двух часов. В этом случае произошло или полное разрушение антиингибитора или наблюдалось значительное снижение его титра, по сравнению с исходным.

При прогревании сывороток с антиингибитором при $+70^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут происходило либо значительное снижение

Таблица 18

Влияние температуры на антиингибитор

а. Прогревание при $+57^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа.

Фамилия	К.	В.	М.	П.	Т.	Б.	С.	Е.	Д.	М.	Г.	И.
титр антиингибитора до прогревания	1/512	1/256	1/160	1/128	1/128	1/128	1/64	1/64	1/40	1/40	1/16	-
Прогревание при $+57^{\circ}\text{C}$ - 1 час												
Титр антиингибитора после прогревания	1/80	1/256	1/256	1/256	1/256	-	1/80	1/64	1/128	1/128	1/256	-

б. Прогревание при $+57^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов.

Фамилия	М.	П.	Д.	М.	Г.
Титр антиингибитора	1/256	1/128	1/40	1/40	1/16
Прогревание при $+57^{\circ}\text{C}$ - 2 часа					
Титр антиингибитора	1/40	1/40	-	-	-

в. Прогревание при $+70^{\circ}\text{C}$ - 30 минут

Фамилия	Х.	М.	Д.	А.	П.	Т.	О.	К.	К-а	И.	М.	К.	С.	Т.	У.
Титр антиингиби- тора	1/2048	1/2048	1/1024	1/512	1/256	1/256	1/256	1/80	1/40	1/40	1/40	1/40	1/16	1/8	-
Прогревание при $+70^{\circ}\text{C}$ - 30 минут															
Титр антиинги- битора	1/16	1/32	1/16	1/64	1/128	-	-	1/4	1/2	1/4	1/4	-	-	-	-

концентрации антиингибитора, либо полное его разрушение в тех сыворотках, где до нагревания он находился в низких титрах.

д. Влияние адсорбции гетерофильных антител на концентрацию антиингибитора

При изучении антиингибитора возник вопрос о том, не идентично ли это вещество гетерофильным антителам?

От выяснения этого вопроса зависела не только трактовка полученных результатов по определению антиингибитора, но и оценка специфичности реакции, которая использовалась для выявления антиингибитора. Правда, все исследуемые сыворотки перед постановкой реакции освобождались от гетерофильных антител путем адсорбции этих антител на эритроцитах кролика.

Но адсорбция, как известно, приводит не только к удалению гетерофильных антител, но и к частичному удалению специфичных антител. Поэтому для того, чтобы выяснить влияние адсорбции гетерофильных антител на выявление антиингибитора мы исследовали ряд сывороток, содержащих антиингибитор до и после удаления из них гетерофильных антител.

В трех исследуемых сыворотках удаление гетерофильных антител привело к незначительному увеличению титра антиингибитора, по сравнению с исходным. В 6 исследуемых сыворотках удаление гетерофильных антител не привело к изменению титра антиингибитора. И в 6 других сыворотках после удаления гетерофильных антител произошло снижение концентрации антиингибитора на одну ступень титра.

е. Связь антиингибитора с нормальными гамма-глобулинами.

При определении антиингибитора в исследуемых сыворотках мы с целью контроля использовали в качестве антигена нормальный человеческий гамма-глобулин.

В результате проведенных исследований было показано, что большинство сывороток, содержащих антиингибитор, давало положительную реакцию и при использовании в качестве антигена нормального человеческого гамма-глобулина. Однако, концентрация антител при использовании в качестве антигена нормального человеческого гамма-глобулина была в большинстве сывороток ниже, чем при использовании в качестве антигена сыворотки, содержащей ингибитор ревматоидного фактора. При статистической обработке результатов исследования с применением критерия знаков стало очевидным, что антиингибитор обладает выраженной специфичностью к ингибитору ревматоидного фактора ($P < 0,01$).

Таблица 19

Выявление антител при использовании в качестве антигенов ингибитора ревматоидного фактора и нормального человеческого гамма-глобулина

п/№	Фамилия	Титр реакции Бойдена при нагрузке эритроцитов ингибитором ревматоидного фактора	Титр реакции Бойдена при нагрузке эритроцитов нормальным - глобулином
1	2	3	4
1	Г-а	1:4	-
2	П-а	1:8	1:8
3	К-а	1:16	1:256

1	2	3	4
4	Б-а	1:32	-
5	С-а	1:32	1:8
6	Б-а	1:32	1:4
7	Г-в	1:32	1:128
8	Ч-а	1:32	-
9	З-в	1:64	-
10	С-а	1:64	1:64
11	К-в	1:64	1:512
12	Ч-а	1:64	1:512
13	К-в	1:64	1:64
14	А-ц	1:64	+
15	Б-а	1:64	-
16	С-а	1:64	1:32
17	С.	1:64	1:32
18	Г-а	1:64	1:128
19	М-а	1:64	1:64
20	Н-а	1:64	-
21	П-я	1:64	1:8
22	Б-а	1:64	-
23	Г-а	1:100	-
24	Ш-а	1:128	1:64
25	П-в	1:128	-
26	Д-а	1:128	1:64
27	З-в	1:128	1:32
28	Т-а	1:128	1:32
29	М-в	1:128	1:128
30	Б-ш	1:128	1:512
31	Р-я	1:128	1:128
32	К-в	1:128	1:64
33	Т-а	1:128	1:128
34	Р-а	1:128	1:64
35	К-а	1:128	-
36	Н-о	1:256	-

1	2	3	4
37	Д-а	1:256	1:32
38	М-в	1:256	1:128
39	М-а	1:256	1:64
40	Б-а	1:256	-
41	Р-а	1:256	-
42	К-а	1:256	1:64
43	П-ч	1:256	1:128
44	С-в	1:256	-
45	Н-в	1:256	1:64
46	Г-а	1:256	-
47	Г-в	1:256	1:8
48	С-а	1:512	1:64
49	К-а	1:512	1:256
50	М-а	1:320	1:40
51	Ю-а	1:512	-
52	Д-а	1:512	1:128
53	П-я	1:512	-
54	М-х	1:512	-
55	Н-а	1:1024	1:128
56	П-а	1:1024	-
57	К-н	1:1024	1:128
58	С-а	1:4096	1:64
59	Ц-в	1:4096	1:256
60	Д-а	1:8192	-
61	С-н	-	1:32
62	Г-а	-	1:128
63	Д-а	-	1:32
64	К-а	-	1:128
65	О-а	-	1:64
66	Б-а	-	1:64
67	В-а	-	1:16

$n = 63.$

$P < 0,01$

Примечание: В общее число исследований (n) не включаются 4 попарно сопряжённых варианты.

Ж. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что антиингибитор представляет собой термолабильное вещество, разрушающееся при $+60^{\circ}\text{C}$ через 2 часа, а при $+70^{\circ}\text{C}$ через 30 минут. Антиингибитор не идентичен гетерофильным антителам и удаление этих антител не оказывает значительного влияния на концентрацию антиингибитора.

При активной фазе ревматизма наблюдалось статистически достоверное повышение концентрации антиингибитора ($P \leq 0,0005$) (см. гл. III, табл. 2). Максимальная концентрация антиингибитора (1:16384) была обнаружена при непрерывно рецидивирующем ревмокардите. Высокие концентрации антиингибитора наиболее часто обнаруживались при активной фазе ревматизма у больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения, при сочетании ревматизма с инфекционным неспецифическим полиартритом и при сочетании ревматизма с подострым септическим эндокардитом и очаговым нефритом. Средние и низкие концентрации антиингибитора преобладали при первичном ревматизме. При наблюдении за концентрацией антиингибитора в динамике у больных с первичным ревматизмом можно было наблюдать постепенное повышение концентрации антиингибитора. При переходе ревматического процесса из активной фазы в фазу ремиссии происходило либо снижение концентрации антиингибитора, либо полное исчезновение его из сыворотки крови. Однако, высокие концентрации антиингибитора в фазе ремис-

сии продолжали обнаруживаться у больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения.

Антиингибитор выявлялся и при инфекционном неспецифическом полиартрите. В сыворотках больных инфекционным неспецифическим полиартритом антиингибитор обнаруживался в низких или высоких концентрациях. При этом заболевании можно было отметить или медленное и незначительное снижение концентрации антиингибитора или длительное пребывание его концентрации на одном уровне.

Высокие концентрации антиингибитора были обнаружены и при системной красной волчанке. В средних концентрациях это вещество определялось при хронически протекающих инфекциях.

В сыворотках здоровых людей антиингибитор обнаруживался в незначительном количестве в титре не превышающем 1:64.

Полученные данные свидетельствуют о том, что антиингибитор представляет собой сывороточный фактор, который довольно часто обнаруживается как в сыворотках здоровых, так и в сыворотках больных людей. При длительном протекающих патологических процессах, сопровождающихся деструктивным поражением системы соединительной ткани, происходит повышение концентрации антиингибитора. Изучение связывающей способности этого вещества показало, что антиингибитор, выявляемый при ревматизме, обладает выраженной специфичностью по отношению к ингибитору больных ревматизмом. Это позволяет предположить, что при ревматизме вырабатывается особая, специфичная именно для этого заболевания разновидность антиингибитора.

Повышение концентрации антиингибитора, наблюдаемое при активной фазе ревматизма, делает возможным использование этого иммунологического показателя при определении активности ревматического процесса.

Г л а в а У I.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДАННЫМ ПРОБЫ КУМБСА

Существенным звеном в патогенезе ревматизма является аутоиммунизация организма, сопровождающаяся образованием аутоантигенов и выработкой аутоантител, направленных против собственных тканей организма. /Нестеров А.И., 1961/.

Эти антитела могут быть полными и неполными. Неполные антитела способны вызывать агглютинацию эритроцитов больного в присутствии антиглобулиновой сыворотки. Для обнаружения этих антител широкое распространение получила проба, предложенная Кумбсом, Морантом и Рейсом. Проба Кумбса нашла применение и для оценки иммунологических изменений при ревматизме /Городецкая Э.Г., Чеботарева В.Д., 1959; Лаврова Т.Р., 1961/.

В реакции Кумбса для выявления антител использовалась антиглобулиновая сыворотка, которая получалась при иммунизации кроликов гамма-глобулинами человека. При добавлении этой сыворотки к эритроцитам больного, на поверхности которых были фиксированы антитела, происходила агглютинация этих эритроцитов.

Если в исследуемой сыворотке содержались неполные антитела, то они выявлялись с помощью непрямой пробы Кумбса.

При этом реакция протекала в две фазы. В первую фазу при смешивании эритроцитов донора 0 группы неполные антитела фиксировались на этих эритроцитах при $+37^{\circ}\text{C}$. Во вторую фазу реакции при добавлении антиглобулиновой сыворотки к эритроцитам с фиксированными на них неполными антителами происходила агглютинация этих эритроцитов.

С помощью реакции Кумбса мы выявляли антитела у больных ревматизмом, инфекционным неспецифическим полиартритом. В контрольных исследованиях эту реакцию ставили с сыворотками здоровых людей.

а. Проба Кумбса при активной
фазе ревматизма

Всех обследованных нами больных мы разделили на следующие группы: больные с первой атакой ревматизма, больные с пороками сердца без недостаточности кровообращения и больные с пороками сердца и недостаточностью кровообращения.

При исследовании 17 больных с первой атакой ревматизма нам удалось обнаружить неполные антитела с помощью непрямой пробы Кумбса в сыворотке крови 6 больных, что составило 35%.

Таблица 20

Содержание неполных антител в сыворотке крови больных с 1 атакой ревматизма	
Фамилия	Титр неполных антител
А-в	1:32
Д-а	1:64
С-а	1:256

Фамилия	Титр неполных антител
Я-а	1:256
З-в	1:256
С-н	1:1024

При обследовании 36 больных с пороками сердца без недостаточности кровообращения мы обнаружили неполные антитела в сыворотке крови 12 больных, что составило 33%.

Таблица 21

Содержание неполных антител в сыворотке крови больных ревматизмом с пороками сердца без недостаточности кровообращения

Фамилия	Титр неполных антител
Б-а	1:2
Ш-н	1:2
М-а	1:2
С-а	1:4
Р-я	1:4
Б-а	1:8
Б-ш	1:8
А-а	1:16
М-в	1:16
Т-а	1:128
Д-а	1:512
Г-а	1:2048

В сыворотках крови 24 больных с пороками сердца без недостаточности кровообращения реакция Кумбса была отрицательной.

При обследовании 12 больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения неполные антитела были обнаружены в сыворотке крови 3 больных, что составило 25%.

Таблица 22

Содержание неполных антител в сыворотках крови больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения

Фамилия	Титр неполных антител
К-н	1:88
Н-а	1:128
Ц-в	1:1024

При вялотекущем ревмокардите неполные антитела могли длительное время циркулировать в сыворотке крови. В качестве примера приводит следующее наблюдение.

Б-ной Ц-в, 26 лет. Клинический диагноз: Ревматизм. Активная фаза. Рецидивирующий вялотекущий ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца. Мерцательная аритмия. Недостаточность кровообращения II степени. Сердечная астма.

При обострении ревматического процесса концентрация неполных антител в сыворотке крови этого больного составила 1:1024. На этом же уровне концентрация неполных антител оставалась и через три месяца, когда у больного наблюдался переход патологического процесса из активной фазы в фазу ремиссии.

6. Проба Кумбса при неактивной фазе
ревматизма

При обследовании 5 больных после первой атаки ревматизма нам удалось обнаружить положительную непрямую пробу Кумбса лишь у одного больного в титре 1:8.

При определении неполных антител с помощью реакции Кумбса у 36 больных с пороками сердца без недостаточности кровообращения неполные антитела с помощью непрямой пробы Кумбса были выявлены у 4 больных, что составило 11%.

Таблица 23

Содержание неполных антител у больных с пороками сердца без недостаточности кровообращения

Фамилия	Титр неполных антител
Б-а	1:8
С-а	1:8
Р-а	1:64
Г-а	1:256

У 40 обследованных нами больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения с помощью пробы Кумбса нам не удалось выявить антител.

в. Проба Кумбса при инфекционном неспецифическом полиартрите

При обследовании 36 больных с инфекционным неспецифическим полиартритом мы с помощью непрямой пробы Кумбса выявили неполные антитела в сыворотке крови 16 больных.

Таблица 24

Содержание неполных антител при инфекционном неспецифическом полиартрите

Фамилия	Титр неполных антител
В-а	1:2
У-а	1:8
Ф-а	1:8
Г-А	1:16
Щ-а	1:16
Р-а	1:16
Е-а	1:16
Х-ц	1:16
М-о	1:16
С-в	1:64
С-р	1:128
М-а	1:256
И-в	1:256
Я-а	1:256
М-а	1:256
П-в	1:256

При наблюдении за концентрацией неполных антител при инфекционном неспецифическом полиартрите происходило нарастание титра неполных антител с последующим снижением их концентрации. Так у больной У-вой, 37 лет, страдающей инфекционным

неспецифическим полиартритом, можно было наблюдать в течение двух месяцев нарастание концентрации неполных антител с титра 1:8 до титра 1:256. В последующие два месяца титр неполных антител в сыворотке крови этой больной снизился до титра 1:128.

Повышение концентрации неполных антител можно было наблюдать и у больной Г-ой 32 лет, страдающей инфекционным очаговым тонзиллогенным полиартритом. При первичном исследовании у этой больной неполные антитела были обнаружены в титре 1:16. Через месяц после первичного исследования их титр достигал 1:256. В последующие за этим два месяца наблюдалось снижение концентрации неполных антител до титра 1:4. Снижение концентрации неполных антител у этих больных происходило в конце обострения.

г. Выводы

Как показали проведенные исследования, при ревматизме и инфекционном неспецифическом полиартрите происходило образование неполных антител, находящихся в сыворотке крови и выявляемых с помощью непрямой пробы Кумбса.

При активной фазе ревматизма неполные антитела были выявлены у 32% больных. При вялотекущем ревмокардите эти антитела могли длительное время циркулировать в сыворотке крови. Чаще всего и в наиболее высоких концентрациях неполные антитела обнаруживались при первичном ревматизме. Нес-

колько реже они выявлялись при пороках сердца без недостаточности кровообращения. Эти антитела можно было обнаружить и при пороках сердца с недостаточностью кровообращения.

При неактивной фазе ревматизма мы выявили неполные антитела лишь у 6% больных. Концентрация неполных антител в фазе ремиссии была значительно ниже, чем при активной фазе ревматизма.

Результаты наших исследований по определению антител с помощью пробы Кумбса, полученные при ревматизме и приводимые в настоящей главе, согласуются с данными других авторов /Городецкая Э.Г., Чеботарева В.Д., Лаврова Т.Р. и др./

Наряду с обнаружением неполных антител при ревматизме, мы обнаруживали их и при инфекционном неспецифическом полиартрите. При этом заболевании неполные антитела были выявлены с помощью непрямой пробы Кумбса у 44% больных.

Как видно из приведенных данных, положительная проба Кумбса обнаруживается не только при ревматизме, но и при инфекционном неспецифическом полиартрите. Этот факт подтверждает положение о том, что при этих заболеваниях возникают и развиваются общие иммунологические изменения.

При исследовании сывороток клинически здоровых людей мы не наблюдали положительной пробы Кумбса.

Отсутствие положительной прямой пробы Кумбса при этих заболеваниях может быть связано со способностью ингибитора ревматоидного фактора тормозить агглютинацию эритроцитов, на которых фиксированы антитела / *Grubb*, 1956/

Данные, полученные в настоящей главе, свидетельствуют о том, что при активной фазе ревматизма и при инфекционном неспецифическом полиартрите в организме происходят глубокие иммунологические изменения, сопровождающиеся появлением в сыворотке крови неполных антител, выявляемых с помощью пробы Кумбса.

Г л а в а УП

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ СВЯЗИ РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА С АНТИИНГИБИТОРОМ И ИНГИБИТОРОМ

Обнаружение антиингибитора поставило перед нами вопрос о том, не идентично ли это вещество ревматоидному фактору? Правда, против тождественности антиингибитора с ревматоидным фактором свидетельствовал факт одновременного присутствия антиингибитора и ревматоидного фактора в сыворотке крови обследованных нами больных инфекционным неспецифическим полиартритом. Кроме того, антиингибитор отличается от ревматоидного фактора по своим свойствам. Так антиингибитор представляет собой термолабильное вещество и разрушается при $+57^{\circ}\text{C}$ через два часа, а при $+70^{\circ}\text{C}$ через 30 минут (см.гл.V). В отличие от него, ревматоидный фактор является термостабильным веществом и разрушается при $+57^{\circ}\text{C}$ через 4 часа (Сачков В.И., 1962). Тем не менее, факт существования в сыворотке крови двух веществ, специфичных к ингибитору, побудил нас к дальнейшему изучению иммунологических связей между ревматоидным фактором, антиингибитором и ингибитором.

а. Связь ревматоидного фактора с антиингибитором

Для выявления связи ревматоидного фактора с антиингибитором брали сыворотки, в которых находился антиингибитор. Это вещество удаляли из сывороток с помощью танализованных эритро-

роцитов кролика, обработанных сенсibiliзирующей дозой ингибитора ревматоидного фактора. После полного удаления антиингибитора в сыворотках определяли содержание ревматоидного фактора с помощью реакции Ваалер-Роузе.

Ход исследования

1. Отбирались сыворотки больных ревматизмом в активной фазе, содержавшие антиингибитор. Содержание антиингибитора в этих сыворотках определяли с помощью несколько видоизменённой реакции Бойдена (см. гл. III).
2. Сыворотки, содержавшие антиингибитор, разливали по пробиркам по 0,3 мл в двукратно возрастающих разведениях (1:2, 1:4, 1:8 и т.д.).
3. В каждую пробирку, содержащую антиингибитор, прибавляли по 0,1 мл танизированных эритроцитов кролика, обработанных ингибитором ревматоидного фактора. Смесь помещали на 1 час в термостат при $+37^{\circ}\text{C}$ и на 18-20 часов в холодильник при $+4^{\circ}\text{C}$.
4. На следующий день разведения исследуемой сыворотки после центрифугирования отделяли от танизированных эритроцитов. Двукратно возрастающие разведения исследуемой сыворотки, освобождённые от антиингибитора, разливали по 3 капли в резус-ные пробирки. В каждую пробирку добавляли по 1 капле сенсibiliзированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов. Смесь встряхивали и помещали в термостат при $+37^{\circ}\text{C}$ на 1 час и затем в холодильник при $+4^{\circ}\text{C}$ на 18-20 часов. При наличии положительных результатов наблюдался фестончатый оса-

док, а после встряхивания пробирки - агглютинация сенсibilизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов.

5. Параллельно с постановкой реакции Ваалер-Роузе ставился контроль на полноту адсорбции антиингибитора. Для этого с сывороткой, освобождённой от антиингибитора, ставили реакцию Бойдена по методу описанному в главе III. При этом реакция на антиингибитор должна была быть отрицательной.

Как видно из таблицы, во всех исследуемых сыворотках, содержащих разные концентрации антиингибитора, реакция Ваалер-Роузе была отрицательной. После удаления путем иммуноадсорбции из этих сывороток антиингибитора в них стала положительной реакция Ваалер-Роузе, указывающая на наличие в этих сыворотках ревматоидного фактора. При этом соответствия между титром антиингибитора и титром ревматоидного фактора обнаружено не было. Ревматоидный фактор в титре 1:512 и выше был обнаружен в 10 исследуемых сыворотках после удаления из них антиингибитора. В титрах 1:128 - 1:256 ревматоидный фактор был обнаружен в 7 сыворотках. В титрах 1:32 - 1:64 ревматоидный фактор был обнаружен в 11 сыворотках и в 5 сыворотках ревматоидный фактор после удаления антиингибитора не был обнаружен.

Во второй серии опытов отбирались сыворотки больных инфекционным неспецифическим полиартритом в период обострения, содержавшие ревматоидный фактор, выявляемый с помощью реакции Ваалер-Роузе в титрах 1:512 и выше.

Ревматоидный фактор удалялся из исследуемых сывороток путем его осаждения на обработанной гемолитической сывороткой

эритроцитах барана. В сыворотке крови, освобожденной таким образом от ревматоидного фактора, определяли содержание антиингибитора при помощи реакции Бойдена. Как видно из таблицы, в трех исследованных сыворотках после адсорбции ревматоидного фактора произошло повышение титров антиингибитора, по сравнению с исходным. В 6 исследуемых сыворотках наблюдалось некоторое снижение титров антиингибиторов и в 1 сыворотке антиингибитор не был обнаружен. Таким образом, несмотря на удаление ревматоидного фактора из исследуемых сывороток, в них продолжал обнаруживаться антиингибитор.

Некоторое снижение титра антиингибитора после удаления ревматоидного фактора, наблюдавшееся в части исследуемых сывороток, можно объяснить тем, что многократная (до 4 раз) адсорбция исследуемой сыворотки могла привести и к частичному удалению из неё антиингибитора.

В контрольных опытах антиингибитор не удавалось удалять из сыворотки здоровых людей и неколлагенных больных при добавлении к этим сывороткам сенсibilизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов.

6. Связь ревматоидного фактора с ингибитором

При исследовании связи между ингибитором и ревматоидным фактором мы предположили, что при наличии в исследуемой сыворотке свободного ингибитора в них находится и ревматоидный фактор, связанный с ингибитором. Для того, чтобы обнаружить

Таблица 25

Связь антиингибиторов с ревматоидным фактором

Фамилия	Титр антиингибиторов	Реакция Ваалер-Роузе		Реакция Ваалер-Роузе после удаления антиингибиторов
М.	1:2048	-	и м м у н о а д с о р б ц и я антиингибитора	1:64
Л.	1:2048	-		1:512
Н.	1:2048	-		-
Б.	1:1024	-		1:128
П.	1:1024	-		1:4096
К.	1:1024	-		1:512
С.	1:1024	-		1:32
Д.	1:1024	-		-
Р.	1:960	-		1:40
С.	1:512	-		1:512
Р-ва	1:512	-		1:2048
В.	1:512	-		1:128
О.	1:512	-		1:128
А.	1:512	-		-
Я.	1:480	-		1:60
М.	1:480	-		1:40
З.	1:256	-		1:16
Ц.	1:256	-		1:2048
М.	1:256	-		1:64
К.	1:256	-		1:256
Г.	1:256	-		-
К-а	1:256	-		-
М-ва	1:256	-		1:32
П.	1:128	-		1:1024
Д.	1:128	-		1:256
С.	1:128	-		1:16
С-ва	1:128	-		1:512
К.	1:128	-		1:32
Г-ва	1:64	-		1:256
Х.	1:64	-		1:256
С-в	1:64	-		1:64
С.	1:64	-		1:512
Е.	1:64	-		1:512

Таблица 26

Влияние адсорбции ревматоидного фактора на содержание антиингибитора

№ исследуемой сыворотки	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Реакция Ваалер-Роузе	1:4096	1:2048	1:2048	1:2048	1:2048	1:2048	1:2048	1:1280	1:1024	1:512
Титр антиингибитора	1:512	1:80	1:40	1:40	1:40	1:40	1:40	1:8	-	1:40
Адсорбция ревматоидного фактора на сенсibilизированных гемолитической сывороткой эритроцитах барана										
Реакция Ваалер-Роузе	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Титр антиингибитора	1:256	1:32	1:32	1:16	1:64	1:256	1:128	1:4	-	1:4

этот связанный ревматоидный фактор, нужно было его отделить от ингибитора. С этой целью мы решили добавлять к исследуемой сыворотке с ингибитором сыворотку, содержащую антиингибитор и не содержащую ингибитора. Мы предполагали, что ингибитор в исследуемой сыворотке соединится с антиингибитором, вводимым в реакцию. В результате этого соединения разорвется связь между ингибитором и ревматоидным фактором, после чего ревматоидный фактор можно будет обнаружить при помощи реакции Ваалер-Роузе.

Ход исследования

1. Отбирались сыворотки больных ревматизмом в активной фазе, содержавшие ингибитор ревматоидного фактора, который определялся по методике Виллианса и Фишмана, несколько видоизмененной Кузнецовой Н.И. с соавторами. Кроме того, отбирались сыворотки больных ревматизмом, не содержавшие ингибитора ревматоидного фактора, но содержавшие антиингибитор, выявляемый в реакции пассивной гемагглютинации по Бойдену (см.гл.Ш).

2. Сыворотки, содержавшие ингибитор ревматоидного фактора, разливались в пробирки по 0,3 мл в возрастающих разведениях (1:2, 1:4, 1:8 и т.д.).

3. В каждую пробирку, содержащую 0,3 мл исследуемой сыворотки, добавляли по 0,3 мл сыворотки, содержавшей антиингибитор. При этом для стандартизации, вводимых в реакцию ingredi-

ентов, сыворотка, содержащая антиингибитор, бралась в таком же разведении и содержала такое же количество белка, как и сыворотка с ингибитором.

4. После инкубации при комнатной температуре в течение 40 минут к смеси прибавляли по 0,2 мл сенсibilизированных бараньих эритроцитов. Затем пробирки ставили в термостат на 1 час при $+37^{\circ}\text{C}$ и в холодильник на 18-20 часов при $+4^{\circ}\text{C}$. При наличии положительной реакции наблюдался флестончатый осадок, а после встряхивания пробирки - агглютинация сенсibilизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов.

Как видно из таблицы, исследуемые сыворотки содержали свободный ингибитор, но не содержали свободного ревматоидного фактора. При добавлении к ним антиингибитора происходило их связывание с ингибитором. Последний фактор связывался с антиингибитором, образуя комплекс антиген - антитело. При этом разрушалась связь между ингибитором и ревматоидным фактором, в результате чего ревматоидный фактор обнаруживался в свободном состоянии при помощи реакции Ваалер-Роузе. В данном случае сенсibilизированные гемолитической сывороткой бараньи эритроциты реагировали с освобождённым ревматоидным фактором, а не с комплексом ингибитор-антиингибитор, поскольку при одновременном наличии в исследуемой сыворотке ингибитора и антиингибитора реакция Ваалер-Роузе была отрицательной. Титр ингибитора не соответствовал титру ревматоидного фактора, выявляемого в исследуемых сыворотках после связывания ингибитора.

Таблица 27

Связь ревматоидного фактора с ингибитором

Фамилия	Титр ингибитора ревматоидного фактора	Реакция Валлер- Роузе		Титр реакции Валлер-Роузе
К-а	1:1024	-	Прибавление сывороток больных ревматизмом с антиингибитором	1:128
К-н	1:320	-		1:80
Д-а	1:256	-		1:160
Н-о	1:256	-		1:64
З-в	1:256	-		1:32
С-а	1:256	-		1:16
Б-н	1:128	-		1:256
С-х	1:128	-		1:32
Ш-а	1:8	-		1:64
Н-а	-	-		-
Д-а	-	-		-
П-а	-	-		-
А-а	-	-		-
С-а	-	-		-

При соединении сывороток больных ревматизмом без ингибитора с сыворотками больных ревматизмом, содержавших антиингибитор, реакция Ваалер-Роузе оставалась отрицательной.

В контрольных исследованиях мы соединяли сыворотки здоровых людей и неколлагеновых больных, содержавших ингибитор, с сыворотками больных ревматизмом, здоровых людей и неколлагеновых больных, содержавших антиингибитор. Опыт проводили по вышеуказанной схеме. Реакция Ваалер-Роузе при этом была отрицательной.

Следовательно, в этой серии опытов было показано, что при соединении ингибитора с антиингибитором происходило высвобождение ранее связанного ревматоидного фактора, который удавалось обнаружить при помощи реакции Ваалер-Роузе. Однако, в наших исследованиях связанный с ингибитором ревматоидный фактор, удавалось обнаружить только при взаимодействии ингибитора с антиингибитором, находящимся в сыворотках больных ревматизмом. Антиингибитор, находящийся в других сыворотках, не связывался с ингибитором больных ревматизмом.

в. Ревматоидный фактор в сыворотках здоровых людей

При исследовании сывороток мы сравнительно редко обнаруживали в них свободный ингибитор ревматоидного фактора, довольно часто антиингибиторы в титрах, не превышающих 1:64, и не обнаруживали свободного ревматоидного фактора. Все эти данные побудили нас исследовать вопрос о связи между ингибитором ревматоидного фактора, антиингибитором и ревматоидным

фактором в сыворотках здоровых людей.

Для этого мы из нормальных сывороток, содержащих антиингибиторы, удаляли их путём осаждения на танализированных эритроцитах, обработанных ингибитором (все сыворотки после иммуноадсорбции проверяли на полноту удаления антиингибиторов.). С сыворотками, освобождёнными таким образом от антиингибиторов, ставили реакцию Ваалер-Роузе.

Из таблицы видно, что в 40 сыворотках здоровых людей после удаления антиингибитора выявлялся ревматоидный фактор. В 22 сыворотках титр связанного ревматоидного фактора был таким же, как титр свободного антиингибитора. В остальных сыворотках соответствия между титром антиингибитора и титром связанного ревматоидного фактора обнаружено не было. В двух сыворотках связанный ревматоидный фактор не был обнаружен. При добавлении к сывороткам здоровых людей с ингибитором сывороток здоровых людей, больных ревматизмом, инфекционным неспецифическим полиартритом и неколлагеновых больных реакция Ваалер-Роузе была отрицательной.

г. Выводы

Как видно из проведённых исследований, нам удалось обнаружить при ревматизме ревматоидный фактор, присутствие которого считалось характерным для инфекционного неспецифического полиартрита. Ревматоидный фактор при ревматизме может быть связан или с ингибитором или с антиингибитором и поэто-

му не выявляется в свободном состоянии.

Обнаружение при ревматизме ревматоидного фактора согласуется с наблюдением Пилософа Т.И., Цончева В.Т. о наличии положительной реакции Ваалер-Роузе у некоторых больных ревматизмом при тяжёлом течении заболевания. Факт обнаружения при ревматизме ревматоидного фактора, связанного с ингибитором, подтверждает предположение Кузнецовой Н.И., Сачкова В.И. и Трофимовой Т.М. о существовании между ингибитором и ревматоидным фактором связи по типу связи антиген-антитело.

Ревматоидный фактор, обнаруживаемый в реакции Ваалер-Роузе, и антиингибитор, обнаруживаемый с помощью реакции Бойдена, не являются идентичными веществами. В пользу этого свидетельствует также факт обнаружения антиингибитора у больных инфекционным неспецифическим полиартритом после удаления из сывороток этих больных ревматоидного фактора.

В сыворотках здоровых людей и неколлагеновых больных удаётся обнаружить в свободном состоянии ингибитор и антиингибитор. Кроме того, в сыворотках здоровых людей обнаруживается и связанный с антиингибитором ревматоидный фактор в титрах, не превышающих диагностического титра 1:128. Обнаружение в сыворотках здоровых людей свободного ингибитора и связанного ревматоидного фактора согласуется с данными Грея (Gray, 1959). Однако, в отличие от Грея, нам не удалось обнаруживать в сыворотках здоровых людей, содержащих ингибитор, связанного с этим ингибитором ревматоидного фактора.

Таблица 28

Содержание антиингибитора и связанного ревматоидного фактора в сыворотках здоровых людей

№ пп	Титр анти-ингибиторов	Реакция Ваалер-Роузе		Реакция Ваалер-Роузе после удаления антиингибиторов
1	2	3	4	5
1	1:64	-	Иммуноадсорбция (удаление антиингибитора)	1:64
2	1:64	-		1:64
3	1:64	-		1:64
4	1:64	-		1:64
5	1:64	-		1:64
6	1:64	-		1:64
7	1:64	-		1:32
8	1:64	-		1:64
9	1:64	-		1:32
10	1:64	-		1:64
11	1:64	-		1:64
12	1:64	-		-
13	1:64	-		1:32
14	1:64	-		1:128
15	1:64	-		1:64
16	1:64	-		1:64
17	1:64	-		1:64
18	1:64	-		1:32
19	1:64	-		1:64
20	1:64	-		1:128
21	1:64	-		1:64
22	1:64	-		1:64
23	1:64	-		1:64

продолж. табл. 28

1	2	3	4	5
24	1:64	-	Иммуноадсорбция (удаление антиингибитора)	1:64
25	1:64	-		1:128
26	1:64	-		1:128
27	1:64	-		1:64
28	1:64	-		1:128
29	1:64	-		1:64
30	1:32	-		1:128
31	1:32	-		1:64
32	1:32	-		1:64
33	1:32	-		1:64
34	1:32	-		1:32
35	1:32	-		1:32
36	1:32	-		1:32
37	1:32	-		1:64
38	1:32	-		1:16
39	1:16	-		1:32
40	1:16	-		1:32
41	-	-		-

Взаимодействие ингибитора и антиингибитора
в различных сыворотках

	Содержание ингибитора	Содержание антиингибитора	Реакция Ваалер- -Роузе
1	Сыворотка больного ревматизмом с ингибитором	+ Сыворотка больного ревматизмом с антиингибитором	Положительная
2	Сыворотка больного ревматизмом без ингибитора	+ Сыворотка больного ревматизмом с антиингибитором	Отрицательная
3	Сыворотка больного ревматизмом с ингибитором	+ Сыворотка здорового человека с антиингибитором	Отрицательная
4	Сыворотка больного ревматизмом с ингибитором	+ Сыворотка больного пневмонией с антиингибитором	Отрицательная
5	Сыворотка здорового человека с ингибитором	+ Сыворотка больного ревматизмом с антиингибитором	Отрицательная
6	Сыворотка здорового человека с ингибитором	+ Сыворотка больного пневмонией с антиингибитором	Отрицательная
7	Сыворотка здорового человека с ингибитором	+ Сыворотка здорового человека с антиингибитором	Отрицательная
8	Сыворотка больного пневмонией с ингибитором	+ Сыворотка больных ревматизмом с антиингибитором	Отрицательная
9	Сыворотка больного пневмонией с ингибитором	+ Сыворотка здорового человека с антиингибитором	Отрицательная
10	Сыворотка больного пневмонией с ингибитором	+ Сыворотка больного пневмонией с антиингибитором	Отрицательная

Таким образом, у больных ревматизмом, инфекционным неспецифическим полиартритом, неколлагеновых больных и здоровых людей могут обнаруживаться различные по своей связывающей способности разновидности ревматоидного фактора. Это можно объяснить, по-видимому, тем, что ревматоидный фактор, выявляемый при ревматизме, инфекционном неспецифическом полиартрите, у неколлагеновых больных и здоровых людей, имеет разное число свободных рецепторных групп, способных связываться с ингибитором и антиингибитором.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние годы явились периодом формирования нового направления в патологии — учения об аутоиммунных болезнях человека. Развитие этого важного раздела неинфекционной иммунологии способствовало пониманию патогенеза многих тяжёлых заболеваний и созданию путей для их рациональной патогенетической терапии.

Однако, несмотря на большой интерес, проявляемый патологами и клиницистами к проблеме аутоиммунизации организма, многие вопросы этой большой и сложной проблемы остаются неразрешёнными. Пока ещё во многом не расшифрованы механизмы образования аутоантигенов и аутоантител и ограничены сведения относительно участия их в различных звеньях патологического процесса.

Среди аутоантител интенсивному изучению подвергся ревматоидный фактор, обнаруживаемый в сыворотке крови больных инфекционным неспецифическим полиартритом. При изучении ревматоидного фактора было обнаружено вещество, способное связываться с ним и тем самым препятствовать его выявлению. Это вещество известно под названием ингибитора ревматоидного фактора. При дальнейшем изучении было показано, что ингибитор ревматоидного фактора может находиться также при ревматизме, системной красной волчанке и склеродермии.

Исходя из факта обнаружения ревматоидного фактора при инфекционном неспецифическом полиартрите, а ингибитора рев-

матоидного фактора и при инфекционном неспецифическом полиартрите, и при ревматизме, — мы предположили, что и при ревматизме может быть вещество, способное связываться с ингибитором по типу связи антиген-антитело. Мы допустили, что этот предполагаемый сывороточный фактор может связываться и с ингибитором, и с ревматоидным фактором. Мы считали весьма вероятным также, что образование этого вещества может быть связано с аутоиммунными изменениями в организме.

Изучение всех этих вопросов могло способствовать более глубокому пониманию иммунологических изменений, происходящих при ревматизме. Исследованию этих вопросов была посвящена эта работа.

В результате проведенных исследований нам действительно удалось обнаружить при ревматизме вещество, способное связываться с ингибитором ревматоидного фактора. Это вещество мы назвали "антиингибитором". Для его обнаружения мы применили реакцию Бойдена, в которой в качестве антигена использовали сыворотку больных ревматизмом, содержащую ингибитор ревматоидного фактора.

Как показали проведенные исследования, антиингибитор представляет собой термолабильное вещество, разрушающееся при $+60^{\circ}\text{C}$ через 2 часа и при $+70^{\circ}\text{C}$ через 30 минут. Он не идентичен гетерофильным антителам.

Значительное повышение концентрации антиингибитора наблюдалось нами при ревматизме, инфекционном неспецифическом

полиартрите и системной красной волчанке.

Максимальная концентрация этого вещества (1:16384) была обнаружена при непрерывно рецидивирующем ревмокардите. Высокие его концентрации (1:256 - 1:4096) наиболее часто обнаруживались при активной фазе ревматизма в группе больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения. Низкие и средние концентрации антиингибитора (1:64 - 1:128) преобладали при первичном ревматизме. При наблюдении за концентрацией антиингибитора в динамике можно было отметить постепенное увеличение его концентрации после первой атаки ревматизма. Понижение концентрации антиингибитора или полное ^{или}счезновение его из сыворотки крови наблюдалось при переходе процесса из активной фазы в фазу ремиссии. Однако, высокие концентрации антиингибитора нередко сохранялись у больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения.

Интенсивное образование антиингибитора при ревматизме сочеталось с усиленной выработкой ингибитора ревматоидного фактора, обнаруживаемого с помощью реакции торможения в модификации Виллианса и Фишмана. Максимальные концентрации ингибитора ревматоидного фактора были обнаружены при активной фазе ревматизма в группе больных с пороками сердца без недостаточности кровообращения. При переходе процесса из активной фазы в фазу ремиссии происходило понижение концентрации ингибитора ревматоидного фактора. При первичном ревматизме и при пороках сердца с недостаточностью кровообращения преобладали низкие его концентрации. При тяжёлом течении ревматического

процесса ингибитор ревматоидного фактора в сыворотке крови обнаружить не удалось.

Интенсивное образование ингибитора и антиингибитора происходило на фоне выраженной аутоиммунизации организма. При аутоиммунных изменениях в организме больного ревматизмом наблюдалось образование неполных антител, выявляемых с помощью пробы Кумбса. Эти антитела обнаруживались уже у больных с первичным ревматизмом, а также у больных с пороками сердца. Неполные антитела в большинстве исследований выявлялись при активной фазе ревматизма. Образование их нередко сочеталось с наличием повышенных концентраций антиингибитора. Этот факт позволяет предполагать, что интенсивная выработка антиингибитора происходит при аутоиммунизации организма.

Наряду с антиингибитором, нам удалось обнаружить при ревматизме и ревматоидный фактор. Как было показано в наших исследованиях, ревматоидный фактор при ревматизме находится в связанном состоянии, что делает невозможным его выявление. При ревматизме ревматоидный фактор может быть связан или с антиингибитором или с ингибитором ревматоидного фактора. При удалении антиингибитора из сывороток с помощью танизированных эритроцитов, обработанных ингибитором, в этих сыворотках удавалось обнаруживать ревматоидный фактор с помощью реакции Ваалер-Роузе. В тех случаях, когда ревматоидный фактор был связан с ингибитором, его удавалось обнаруживать при ревматизме после связывания ингибитора с антиингибитором других ревматических больных.

Повышенное содержание ингибитора, антиингибитора и ревматоидного фактора отмечалось также и при инфекционном неспецифическом полиартрите. При этом, также как и при ревматизме, интенсивное образование этих веществ происходило на фоне выраженной аутоиммунизации организма. Об аутоиммунных изменениях при инфекционном неспецифическом полиартрите можно было судить по образованию неполных антител. Однако, иммунологические изменения при инфекционном неспецифическом полиартрите носили более глубокий характер, чем при ревматизме. Об этом свидетельствовало присутствие при этом заболевании свободного ревматоидного фактора.

Низкие концентрации ингибитора и антиингибитора были обнаружены и в сыворотках здоровых людей. Кроме того, в сыворотках здоровых людей мы обнаруживали в низких титрах и ревматоидный фактор, связанный с антиингибитором.

Данные, полученные при изучении антиингибитора, ингибитора и ревматоидного фактора, позволяют считать, что эти вещества представляют собой единую иммунологическую систему, все компоненты которой могут быть связаны между собой.

Иммунологическое изучение системы ревматоидный фактор - ингибитор - антиингибитор свидетельствует о том, что развитие ревматического процесса сопровождается глубокими изменениями иммуногенеза. Эти изменения затрагивают генетические факторы сывороточных белков, объединяемых в группу *Im* - факторов. Так при ревматизме наблюдаются и количественные и качественные изменения ингибитора ревматоидного фактора, который непосредственно связан с группой *Im*-факторов.

В ответ на усиленную выработку ингибитора ревматоидного фактора увеличивается концентрация и антиингибитора, и ревматоидного фактора. При развитии ревматического процесса изменяются иммунологические свойства этих веществ, в частности их связывающая способность.

Иммунологическое изучение связывающей способности этих веществ позволяет предположить, что при ревматизме вырабатываются определенные разновидности ингибитора, антиингибитора и ревматоидного фактора, отличающейся, по-видимому, по своей химической структуре от этих веществ, образующихся при других коллагеновых болезнях, в частности, при инфекционном неспецифическом полиартрите и системной красной волчанке. Ревматоидный фактор, выявляемый при ревматизме, обладает максимальной связывающей способностью, по сравнению с ревматоидным фактором, обнаруживаемым у больных инфекционным неспецифическим полиартритом, больных неколлагеновыми болезнями и здоровых людей.

Иммунологическое изучение системы ревматоидный фактор-ингибитор-антиингибитор свидетельствует о несомненном участии ее в патогенезе коллагеновых болезней. Исследование компонентов указанной системы в комплексе с другими иммунологическими показателями может быть использовано в клинике для определения активности ревматического процесса и контроля за эффективностью его лечения. Клинико-иму-

нологическая трактовка этих показателей должна несомненно производиться с учетом стадии заболевания, применяемого лечения и общей иммунологической реактивности организма. Снижение общей иммунологической реактивности организма и антиревматическая терапия, в особенности применение стероидных гормонов, могут являться причиной пониженной концентрации этих веществ в сыворотке крови. Поэтому особое значение при клинико-иммунологическом исследовании приобретает наблюдение за концентрацией этих веществ, проводимое в динамике и позволяющее установить индивидуальную иммунограмму каждого исследуемого больного. Именно такое исследование позволяет дать правильное толкование результатам иммунологического исследования.

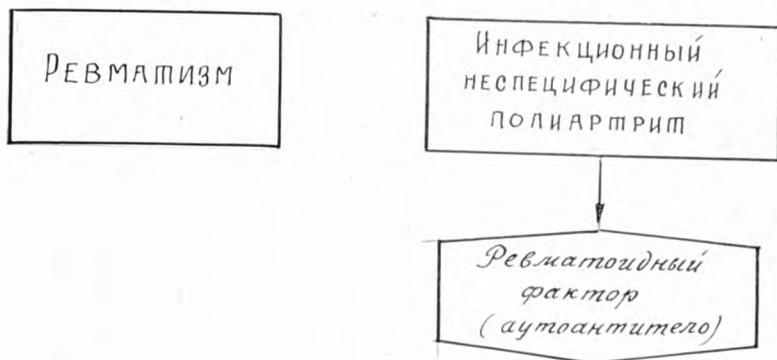


Рис. 17.

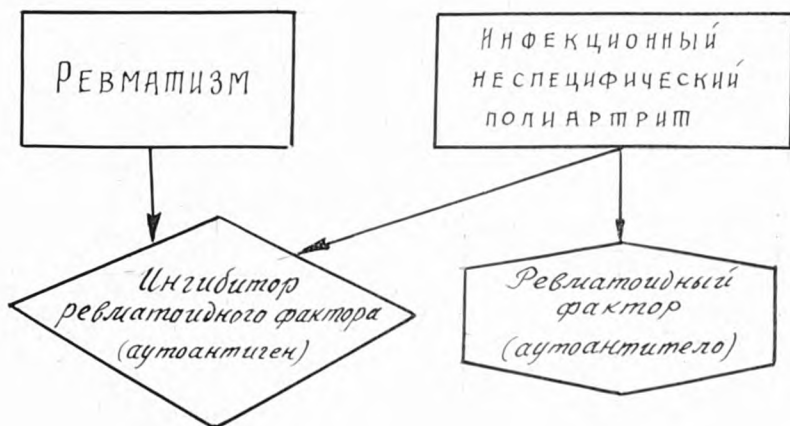


Рис. 18.

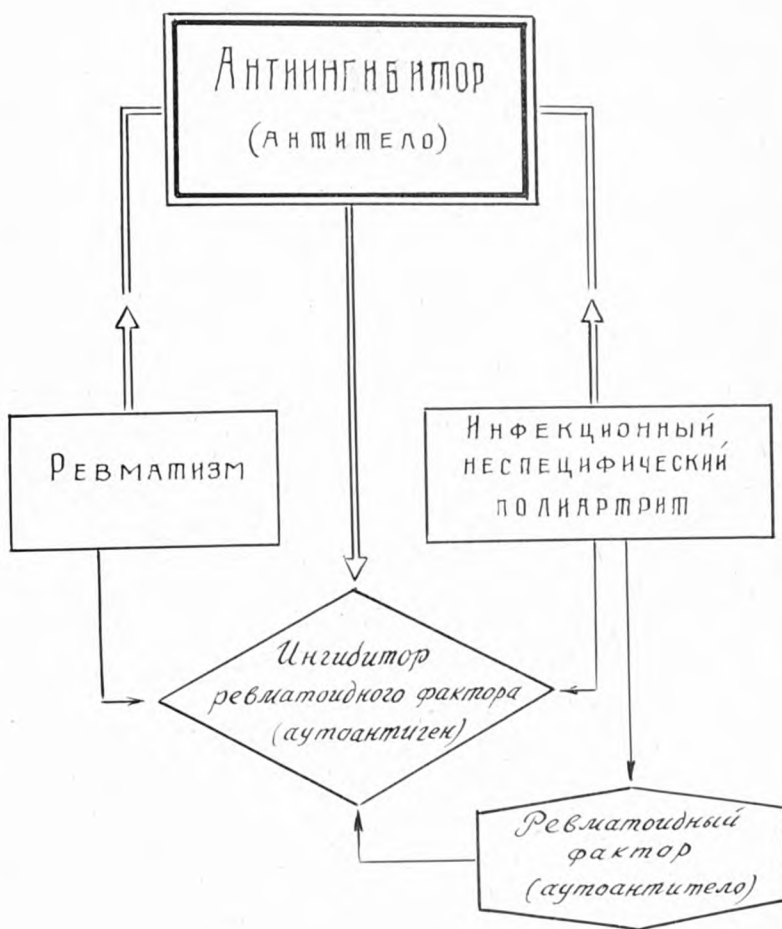


Рис. 19.

В Ы В О Д Ы

1. В сыворотке здоровых и больных людей может находиться термолabileное вещество, обнаруживаемое с помощью реакции Бойдена, специфичное к ингибитору ревматоидного фактора, не идентичное ревматоидному фактору и гетерофильным антителам и названное нами "антиингибитором".

2. Антиингибитор часто встречается и в сыворотке здоровых людей, но в низких концентрациях.

3. При первичном ревматизме и в фазе ремиссии антиингибитор обнаруживается в сыворотке крови в низких и средних концентрациях (1:2-1:128). При активной фазе ревматизма выявляются более высокие его концентрации (1:256 - 1:8192).

4. Высокие концентрации антиингибитора характерны также и для других коллагеновых болезней, связанных с аутоиммунизацией организма (инфекционный неспецифический полиартрит, системная красная волчанка).

5. Ревматоидный фактор может находиться в сыворотке крови не только при инфекционном неспецифическом полиартрите, но и при ревматизме, где он связан или с ингибитором или с антиингибитором. При отделении их от ревматоидного фактора последний обнаруживается в сыворотке крови с помощью реакции Ваалер-Роузе.

6. Ревматоидный фактор обладает различной связывающей способностью в сыворотках больных ревматизмом, инфекционным не-

специфическим полиартритом, неколлагеновыми болезнями и здоровых людей.

7. Ингибитор, находящийся в сыворотке крови больных ревматизмом, способен связываться с антиингибитором ревматических больных и не связывается с антиингибитором других больных и здоровых людей.

8. При инфекционном неспецифическом полиартрите, также как и при ревматизме, в сыворотке крови часто наблюдается повышенное содержание как ингибитора, так и антиингибитора, что, в известной мере, свидетельствует об иммунологической общности этих заболеваний.

9. Дальнейшее изучение системы ревматоидный фактор - ингибитор - антиингибитор при коллагеновых болезнях может иметь значение для понимания роли иммунологических механизмов в патогенезе этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабова Э.Р. Некоторые иммунологические показатели при ревматизме. Канд.диссерт., Москва, 1954.
2. Агабабова Э.Р., Галавьянц О.П. Кожные реакции на вакцину термостабильную и термолабильную фракций токсина гемолитического стрептококка. Тер.арх., 1958, т. XX, № 5, стр. 28-36.
3. Адо А.Д. Иммунологическая реактивность организма (иммунитет). В кн. "Патологическая физиология" под общей ред. Адо А.Д. и Петрова И.Р. Москва, Медгиз, 1957. стр. 109-132.
4. Адо А.Д. Вопросы аутоаллергии в патогенезе инфекционного процесса. Врач. дело, 1960, № 9, стр. 10-15.
5. Адо А.Д. Новое в учении об аллергии. Сб. "Вопросы аллергии" под ред. Н.Н. Сиротилина и С.Е. Карандаева, М. 1961, стр. 5-18.
6. Александер Г.А. Осложнения при лекарственной терапии. М. 1959.
7. Айзенберг А.А. О патогенезе и этиологии ревматизма. Врач. дело, 1961, № 6, стр. 8-13.
8. Амбель С.И., Лашенко Н.С. О диагностическом значении титра комплемента при ревматизме. Сб. Вопросы ревмат. в Горьковской обл. под ред. В.Г. Вогралика. Горьк. кн. изд., 1954, стр. 205-214.
9. Анохин В.Н. Титры антистрептогидролизаторов, антистрептолизина О и антистрептокиназы как показатели активности ревматического процесса и реактивности больных инфекционным неспецифическим полиартритом. Автореферат канд. диссерт., Москва, 1961.
10. Анохин В.Н., Токмачев Ю.К., Крикунов В.П. Процессы иммуногенеза ревматизма и инфекционного неспецифического полиартрита в клинико-лабораторном отображении. Вopr. ревмат., 1962, № 1, стр. 36-44.
11. Анчулова А.Д. Клинико-иммунологические сопоставления при ревматизме. Канд. диссерт., Днепропетровск, 1962.

12. Анчулова А.Д. Диагностическое значение некоторых иммунологических реакций у больных ревматизмом в период обострения. Врач. дело, 1962, № 9, стр.19-23.
13. Багдасаров А.А. Актуальные вопросы современной гематологии. Вестник АМН СССР, 1956, №5, стр.22-28.
14. Байоратис Г.И. Некоторые данные об образовании комплексообразующих аутоантител в эксперименте. Тез. докл.1 межреспубл. конф., Вильнюс, 1960.
15. Бегларян А.Г., Серов В.В. Морфология почек при некоторых видах сенсibilизации в эксперименте. Арх. патол., 1961, № 5, стр.19-27.
16. Бейли Н. Статистические методы в биологии. Москва, 1962.
17. Беляева Е.Л. О ревматическом эндотелиозе и латентных очаговых инфекциях. Врач. дело, 1954, № 7, стр.619-622.
18. Бирюков Д.А., Иоффе В.И., Струков А.И., Бегларян А.Г., Корнева Е.А., Хай Л.М. Экспериментальные, иммунологические, морфологические и патофизиологические исследования по аутосенсibilизации. Тез. докл. конф. по вопр. общей иммунологии. Москва, 1959, стр.20-21.
19. Бойд В. Белки в реакциях иммунитета. В кн. Белки. М. 1958.
20. Бойд В. Основы иммунологии. Издание иностранной литературы, 1958.
21. Бородин Н.А., Белецкая Л.В. Экспериментальная стрептококковая инфекция в свете роли стрептококка в патогенезе ревматизма. Журн. микроб., эпидемиол. и иммунол., 1957, №10, стр.66-70.
22. Британинский Г.Р., Раскина Л.М. Динамика титра комплемента при ревматизме. Сов. врач. Журнал, 1940, № 12, стр.829-832.
23. Вальдман В.А. Об этиологии ревматизма и его профилактике. Клин. мед., 1955, т. XXII, № 3, стр.17-22.
24. Вальдман В.А. О ревматизме. М., 1956.
25. Вальдман В.А. Вопросы классификации и сущности ревматизма и ревматоидов. В кн. "Ревматизм и ревматоидные артриты", М., 1963, стр.8-20.

26. Вихерт А.М. Об аутоиммунизации и значение аутоантител в патологии. Арх. патол., 1961, №5, стр.3-20
27. Вихрова О.К. К вопросу об аутоиммунизации под влиянием охлаждения. Тез. докл. конф. по вопросу общ. иммунологии. М., 1959, стр.32-33.
28. Вовси М.С. Изучение активности ревматизма в терапевтической клинике. Труды научн. сессии по пробл. ревмат. под ред. Б.Г. Егорова, Москва, 1959, стр.56-65.
29. Вопросы иммунологической толерантности. Патол. физиол. и экспер. терап., 1962, №3, стр.89-93.
30. Воробьева Н.Н. К изучению роли фильтрующегося вируса в этиологии ревматизма. Труды научной сессии по проблеме ревм. под ред. Б.Г. Егорова, Москва, 1959, стр.18-25.
31. Вязов О.Е. Иммунология эмбриогенеза. М., 1962.
32. Гашек М. Проблемы иммунологической толерантности при гомотрансплантации. Патол. физиол. и экспер. терап., 1960, № 6, стр.3-16.
33. Герцен П.А. Экспериментальные исследования о действии на почки веществ, возникающих в крови при иммунизации животных почечной тканью или при повреждении одной почки. Диссертация, М., 1909.
34. Гефтер Л.И. Ангины и ревматизм. Врач. дело, 1957, №5, стр.467-470.
35. Гинзбург Р.М. Гиалуронидазная активность крови и мочи у больных ревматизмом. Врач. дело, 1962, №9, стр. 23-27.
36. Григорьев И.И., Шихова Н.М., Курамши на М.Г. Выделяемость стрептококков при ревматизме. Врач. дело., 1959, №6, стр.585-588.
37. Григорьева М.П., Сачков В.И., Трофимова Т.М. Сравнительная оценка проб с бентонитом, дерматолом, латексом, применяемых для диагностики инфекционного неспецифического полиартрита. Тер. арх. 1962, т. XXXI, № 6, стр.68-71.
38. Горизонтов П.Д. Роль аллергического компонента в развитии лучевой болезни. В сб. "Вопросы аллергии" под ред. Н.Н. Сиротинина и С.Е. Карандаева, Медгиз, 1961, стр.73-81.

39. Городецкая Э.Г., Чеботарёва В.Д. Реакция Кумбса в клиническом течении ревматизма. Врач. дело, 1959, № 10, стр.1015-1020.
40. Городецкая Э.Г., Чеботарёва В.Д. Реакция Кумбса при ревматизме у детей. Тез докл.Респ.конф.по пробл. "Ревматизм"(пер.28-30 сент.,1959г.), Киев, 1959, стр.35-36.
41. Гудкова Е.И., Сахаров П.П., О методах устранения аллергических состояний. Бюл.экспер.биол.и мед., 1954, № 12, стр.48-52.
42. Дзяк В.Н. Определение активности ревматического процесса у больных с пороками сердца. Автореферат докт.диссерт., Киев, 1959.
43. Димов С.Г., Теплов И.Г. О содержании комплемента в сыворотке крови при ревматических заболеваниях. Клин.мед., 1935, №9, стр.1357-1362.
44. Домарадский И.В. "Об антиферментах-антителах". Усп.совр. биол., 1961, т.52, вып.1(4), стр.40-52.
45. Доссе Ж. Иммуногематология. М.1959.
46. Егоров Б.А., Якубович З.А. Комплемент крови при ревматизме Буйо. Клин.мед., 1934, №4, стр.600-606.
47. Жуков-Вережников Антигены органов и тканей человека и животных. Доклад на 5 сессии А.МН СССР, Москва, 1948.
48. Залесский Г.Д. Вопросы этиологии и патогенеза ревматизма. Сов.мед., 1955, №12, стр.3-14.
49. Залесский Г.Д. Проницаемость капилляро-соединительнотканых структур в патогенезе ревматизма. Тер.арх., 1955, т. XXVII, №1, стр.3-10.
50. Залесский Г.Д. Вопросы этиологии и патогенеза ревматизма. Сов.мед., 1955, №12, стр.3-15.
51. Залесский Г.Д. Об этиологии ревматизма (к вопросу о специфическом его возбудителе). Труды научн. сессии по пробл.ревм.под ред.Б.Г.Егорова, Москва, 1959, стр.9-18
52. Залесский Г.Д., Воробьёва Н.Н. О специфическом возбудителе ревматизма. Тер.арх., 1958, т. XXX, № 5, стр.3-15.

53. Залесский Г.Д., Воробьева Н.Н., Яворская В.Е., Шурин С.П., Баландина А.М., Жданов В.М., Дрейзин Р.С. Изучение фильтрующих вирусов, выделенных от больных ревматизмом. Вестник АМН СССР, 1962, №9, стр.85-93.
54. Зверкова А.С. Роль аутоантител в патогенезе агранулоцитоза и других видов лейкопений. Врач.дело, 1957, №4, стр.347-349.
55. Здродовский П.Ф. Явления аутоиммунизации и аутоенсиблизации и их значение в клинике. Тер.арх. 1960, т.32, вып.11, стр.3-9.
56. Земсков М.В. Аутоантигены при некоторых экспериментальных инфекциях и шизофрении. В кн. "Вопросы общей иммунологии", М., 1959, стр.34-38.
57. Зильбер Л.А. Новые пути в изучении иммунологии злокачественных опухолей. Доклад на 5 сессии АМН СССР, 1948.
58. Зильбер Л.А. Основы иммунологии. М., 1958.
59. Зильбер Л.А. Вирусология и иммунология рака. М., 1962.
60. Иванов Г.К. Кардиотоксические свойства сыворотки крови ревматиков. Автореферат канд.диссерт. Новосибирск, 1952.
61. Иоффе В.И., Копытовская Л.П. О роли гипотизадреноловой системы в иммунологических и инфекционных процессах. Вестник АМН СССР, 1962, №5, стр.24-29
62. Иоффе В.И. Некоторые основные данные по иммунологии ревматизма. В кн. "Ревматизм и ревматоидные артриты". М., 1963, стр.36-61
63. Иоффе В.И. О задачах комплексного изучения патогенеза инфекционных процессов в эксперименте и клинике. В сб. "Вопросы иммунопатологии" под ред. Н.Н.Сиротина и А.Д.Адо, М., 1963.
64. Капланский А.С. Плазмоклеточная гиперплазия лимфоидных органов как иммуноморфологический показатель реактивности организма при ревматизме. Автореферат канд.диссерт., Москва, 1962.
65. Кассирский И.А. Лекции о ревматизме. М., 1956.

66. Кассирский И.А. Выступление в прениях. Труды научн.сессии по пробл.ревмат.под ред. Б.Г.Егорова, Москва, 1959, стр.50-51.
67. Кассирская Э.Г. Об этиологии ревматической болезни. Тер. арх., 1953, т.ХХУ, №6, стр. 30-35.
68. Корневская В.А. Об антигенных свойствах различных отделов центральной нервной системы. Бюлл. экспер.биол.и мед., 1958, №23, стр.93-98.
69. Клемпарская Н.Н., Раева Н.В. Исследование аутоенсибилизации при лучевой болезни методом Уанье. Бюл.экспер.биол.и мед., 1961, №5, стр.77-80.
70. Косяков П.Н. Антигенные вещества организма и их значение в биологии и медицине. М., 1954.
71. Косяков П.Н., Руликова Т.Н. О факторах, влияющих на специфичность образования иммунных сывороток. Бюл.экспер.биол.и мед., 1956, №11, стр.15-17
72. Козырева С.А. Кардиотоксичность сыворотки человека при истинном ревматизме. Канд.диссерт., Москва, 1946.
73. Коников А.П., Геккер В.Д. Система пропердина. Успехи совр. биолог., 1960, т.ХІ ІХ, вып., 1, стр.54-71.
74. Кравченко А.Т., Соколов М.И. Адсорбция специфических полисахаридов бактерий эритроцитами человека. Журн.микроб., эпидемиол. и иммун., 1946, №12 стр.10-16
75. Кравченко А.Т. Быстрый и ранний метод диагностики возбудителей инфекционных заболеваний в выделениях больного и в окружающей среде. Журн.микроб.эпид.и иммун., 1947, №2, стр.25-31
76. Кузнецова Н.И., Скуркович С.В. Об ожоговых аутоантителах. Патол.физиол.и экспер.терап., 1959, №4, стр.57-60.
77. Кузнецова Н.И., Сачков В.И., Трофимова Т.М. О сывороточных ингибиторах ревматоидного фактора. в кн. "Вопро.ревмат." под ред.А.И.Нестерова, М., 1961, стр.104-115.
78. Кузнецова Н.И. К вопросу о природе ревматоидного фактора. Бюлл.экспер.биол. и мед., 1961, №10, стр.51-53.

79. Кузнецова Н.И., Попова Н.Н. Изучение органоспецифических свойств мозга человека при помощи сывороток, содержащих изоиммунные антитела к мозгу. Бюл. exper. биол. и мед., 1962, №7, стр. 62-67.
80. Купчинская Ю.К. Роль аутоантигенов и аутоантител в патогенезе внутренних болезней. Клин. мед., 1957, № 11, стр. 31-36.
81. Купчинская Ю.К. Роль реакции холодовой аутоагглютинации в диагностике ревматизма. Тез. докл. пленума Всесоюзной конф. по изучению ревм. и болезней суставов и борьбе с ними. 10-11 апреля 1959г. М., 1959, стр. 20-21.
82. Купчинская Ю.К. О значении феномена холодовой аутоагглютинации при ревматизме и инфекционном артрите. Сов. мед., 1959, №7, стр. 41-44.
83. Купчинская Ю.К. Аутоагрессия и ревматизм. Тез. докл. 1. межресп. ревмат. конф. БССР, ЛатССР, ЛССР, ЭССР, 12-14 мая 1960г., Вильнюс, 1960, стр. 60-62.
84. Курашвили М.Г., Шихова Н.М., Григорьев И.И., Конокова Е.И., Бабкина В.Р. Иммунологические показатели и биологическая активность стрептококков при комбинированном лечении больных ревматизмом. Врач. дело, 1960, №9, стр. 20-24.
85. Кушелевский В.П., Ясиновский М.А., Рысс С.М. Болезни суставов. Ревматизм. Авиаминоры. Руководство по внутренним болезням под ред. А.Л. Мясникова, М., 1961.
86. Лаврова Т.Р. Клинико-иммунологические наблюдения у больных ревматизмом. Канд. диссерт., Ленинград, 1961.
87. Лаврова Т.Р. Об аутоиммунных антителах у больных ревматизмом. Ревматизм. Сб. научных трудов, посвященных памяти М.В. Черноруцкого. Ленинград, 1961, стр. 68-78.
88. Латыш В.Н. К диагностической ценности некоторых иммунологических показателей и так называемых "острофазовых" реакций при ревматизме. Автореферат канд. диссерт., Ленинград, 1962.
89. Леви М.И. Серологические исследования при чуме. Сообщение II. Специфичность реакции пассивной гемагглютинации. Лабор. дело, 1961, №9, с. 44-46.

90. Леви М.И. Серологические исследования при чуме. Сообщение 1. Обнаружение антител в сыворотке экспериментально зараженных животных с помощью реакции пассивной гемагглютинации. Журн.микроб.эпид.и иммунол., 1961, № 10, стр.86-91.
91. Линдеман В. Цитолизин как причина токсических нефритов. М., 1901.
92. Лозовой В.П. К изучению природы специфического антигена крови и сердца больных ревматизмом. Канд. диссер., Новосибирск, 1961.
93. Лорие Ю.И. Современные методы диагностики и лечения при некоторых заболеваниях системы крови. Сов.мед., 1956, № 12, стр.19-25.
94. Лорие Ю.И., Умнова М.А., Михайлова Л.И. Вопросы диагностики гемолитических анемий. Пробл.гематол.и перел.крови, 1956, № 6, стр.13-18.
95. Лямперт И.М. Иммунологические методы изучения реактивности при ревматизме. В кн. "Вопросы иммунол. ревматиз.", Москва, 1959.
96. Лямперт И.М., Смирнова М.Н., Грызлова О.П. К вопросу о количественном определении стрептококковой аллергии в реакции связывания компонента с сыворотками животных, иммунизированных этой фракцией. Журн.микроб., эпидемиол.и иммун., 1960, №4, стр.20-26
97. Лямперт И.М., Бородин Н.А., Агабабова Э.Р. Стрептококковые антигены у больных ревматизмом в различные периоды заболевания. Журн.микроб.эпидемиол.и иммун., 1961, №10, стр.58-64.
98. Лямперт И.М. Вопросы иммунологии ревматизма. в кн. "Вопр. ревмат.", под ред. А.И. Нестерова, М., 1961, стр.48-61.
99. Лямперт И.М. К вопросу об изучении аутоантител при ревматизме на экспериментальном и клиническом материале. Тез. докл. Всесоюз. ревм. конф. М., 1961, стр.33-34.
100. Марченко В.И., Пинегина Н.Л., Матвеева Н.А., Ушакова С.П. О связи аденовирусов с ревматизмом. Тер. арх. 1961, т. XXXIII, № 6, стр.72-75.

101. Матулис А.А. Диагностическое значение некоторых иммунологических реакций при ревматизме. Автореферат канд.диссерт., Вильнюс, 1960.
102. Мечников И.И. О сперматоксине и антисперматоксине. 1900.
103. Могилевич А.Я., Пастернак М.Н., Шампанер Б.Ю., Шехет А.Л. О соотношении комплемента сыворотки и реакции Дика при остром ревматизме. Тер.арх., 1938, т.16, вып.1-2, стр.106-121.
104. Незлин Н.С. Современные методы выделения чистых антигенов. Успехи совр.биол., 1961, т.52, вып.1(4), стр.20-39.
105. Нестеров А.И. О теории патогенеза ревматизма. Тер.арх., 1952, т.XXIV, № 6, стр.22-41.
106. Нестеров А.И., Сачков В.И. Опыт разработки специальной методики для диагностики ревматизма. Вопр. ревм., 1961, № 1, стр. 18-25.
107. Нестеров А.И. О перспективах и задачах советской ревматологии. Вопр.ревм., 1962, № 1, стр.3-13.
108. Наджар В.А., Робинсон Дж.Р. Иммунологические реакции и аллергические состояния. Обобщающая концепция. В кн. "Иммунитет и вирусные инфекции" под ред.Наджара В.А., М., 1962, стр.85-108
109. Новиков Г.Н. Некоторые иммунологические исследования крови при отдельных дерматозах. В сб. "Патологическая физиология систем организма". Пермь, 1962, стр.134-138.
110. Осипова П.В. К вопросу о вирусной этиологии ревматизма. Бюл.экспер.биол.и мед., 1954, т.38, №11, стр.65-66.
111. Паин Г.А., Бабурашвили Е.М. Клинико-иммунологические наблюдения в межприступном периоде ревматизма. Сов.мед., 1961, № 11, стр.8-12.
112. Парнес В.А. Аутоантигены. Усп.совр.биол., 1957, вы.2(5), стр. 202-219.
113. Парнес В.А. Современные представления об аутоантигенах. Патол.физиол.и exper.терап., 1960, № 2, стр.78-83.
114. Предтеченский В.Е. К бактериологии острого суставного ревматизма. Отдельный оттиск из "Врача", №24, 1901.

115. Петров Р.В. Иммунология острого лучевого поражения. Госатомиздат., 1962.
116. Петров Р.В., Львицына Г.М. Неполные антитела, выявляемые пробой Кумбса в крови облучённых животных. Патол.физиол.и экспер.терап., 1962, № 4, стр.63-68
117. Пятницкий Н.Н., Быкова В.П., Липко Г.Э. Экспериментальная модель гломерулонефрита, полученная без введения внешних белковых агентов. Арх.пат. 1961, №5, стр.27-30.
118. Райский М. Как нужно иммунизировать животное, чтобы оно устойчиво и длительно сохраняло в крови крепкие преципитины. Харьков, 1915.
119. Ральф Н.М. Гемолитический стрептококки и антитела к нему при ревматизме. Канд.диссерт, Москва, 1952.
120. Рапопорт Ж.Ж. Материалы к серологической характеристике ревматизма у детей во внеприступном периоде болезни. Вопр.охран.мат.и детства, 1960, № 6, стр.8-11.
121. Рапопорт Ж.Ж. Материалы к клинико-иммунологической характеристике тяжелых форм ревматизма у детей. Здравсохр., 1960, №6, стр.29-32.
122. Рашка К., Ротта И. Экспериментальное изучение патогенеза стрептококковой инфекции и ревматизма. Вопр.ревмат., 1962, №4, стр.5-10.
123. Резникова Л.С. Пропердин и его значение. Лабор.дело. 1961, № 10, стр. 4-8.
124. Роттенберг В.Б. Иммунобиологические реакции при остром ревматизме. Тер.арх., 1938, вып.1-2, стр.94-105.
125. Роттенберг В.Б. Иммунологические реакции при остром ревматизме. Тер.арх., 1938, т.ХУ1, №94, стр.1-2
126. Сарылова Н.П., Волохина О.И., Монахова М.А. Диагностическое значение некоторых иммунологических показателей при ревматизме у детей. Педиатрия, 1961, №2, стр.37-42.
127. Сачков В.И., Кузнецова Н.И., Анохин В.Н. Иммунологические методы реактивности при ревматизме. Тез.док. 9 пленума Всесоюз.комит.по изучению ревмат.и болезней суставов и борьбе с ними. 10-11 апреля 1959г., М., 1959, стр.13-14

128. Сачков В.И., Токмачёв Ю.К. Сравнительное исследование свойств сыворотки крови больных ревматизмом и инфекционным неспецифическим полиартритом. Тер. арх., 1959, №10, стр. 51-56
129. Сачков В.И. Иммунологические методы изучения ревматизма и других коллагеновых болезней. М., 1962.
130. Сачков В.И. Изучение патогенеза коллагеновых болезней в Америке. Вопр. ревмат., 1962, №4, стр. 80-84.
131. Сахаров П.П. Выступл. в прениях. Труды научной сессии по пробл. ревмат. под ред. Б.Г. Егорова, Москва, 1959, стр. 47-48.
132. Свет-Молдавский Г.Я., Вышнивецкая Л.К., Григорьев И.А. Образование печёночных антигенов и антипечёночных антител в сыворотке крови больных вирусным гепатитом. Журн. микроб. эпидемиол. и иммуно., 1955, №11, стр. 71-72.
133. Свет-Молдавский Г.Я., Свет-Молдавская И.А., Равкина Л.И. Изучение экспериментальных аллергических энцефаломиелитов. В кн. "Вопр. общей иммуно." М., 1959, стр. 38-42
134. Смирнова А.М. К вопросу о природе реакций сывороток людей больных ревматизмом со стрептококковыми иммун-сыворотками. Материалы по клинико-иммунологической характеристике ревматизма. Сообщение УШ. Труды института exper. мед. АМН СССР. Ежегодник за 1958г., Ленинград, 1959, стр. 270-275.
135. Стражеско Н.Д. Проблема ревматизма. Киевский мед. журн. 1930, №3, стр. 1-4.
136. Стражеско Н.Д. О ревматизме. Киев, 1935.
137. Струков А.И. Современные представления о морфологии ревматизма. Труды научной сессии по пробл. ревм. под ред. Б.Г. Егорова, Москва, 1959, стр. 25-47.
138. Струков А.И. Морфология и иммуноморфология истинного ревматизма. Тез. докл. Всес. ревм. конф., Москва, январь 1961, стр. 11-12.
139. Струков А.И., Бегларян Л.Г. "Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней", Медгиз, 1963.

140. Синицын В.А. Использование непрямой реакции гемагглютинации для индикации ботулиновых токсинов. Сообщение П. Модифицированный метод непрямой реакции гемагглютинации и его сравнительная оценка с некоторыми тестами, применяемыми для выявления ботулиновых токсинов. Журн.микроб.эпидемиол.и иммун., 1960, № 4, стр.102-107.
141. Синицын В.А. Использование непрямой реакции гемагглютинации для индикации ботулиновых токсинов. Сообщение 1. Обнаружение ботулиновых токсинов типа А и В при помощи непрямой реакции гемагглютинации (в модификации Рыца). Журнал микробиол.эпид.и иммун., 1960, № 3, стр.22-27.
142. Смоленский Г.А., Голод И.С., Жовнер Л.М., Ростик О.И., Аутоиммунные лейкопении. Пробл.гемат. и перел.крови, 1961, № 6, стр.13-18.
143. Соколов А.В. О специфических антигенах центральной нервной системы. Патол.физиол.и экспер.терап., 1963, № 1, стр.79-81.
144. Тимаков В.Д., Каган Г.Я. Биология $\mathcal{L}$ -форм бактерий. М., 1961.
145. Токмачёв Ю.К. Об иммунологических методах изучения реактивности больных ревматизмом и неспецифическим инфекционным полиартритом. Тер.арх., 1959, №10, стр.56-63.
146. Троян Г.А. К вопросу об этиологии ревматизма. Журнал микроб.эпидемиол.и иммун., 1958, №9, стр.20-28
147. Ундрицов М.И. Экспериментальное моделирование ревматизма и других форм коллагенозов. Патол.физиол.и экспер.терап., 1961, №4, стр.80-85
Розен В.Б.
148. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков. Изд.АН СССР, Москва, 1963.
149. Фатенков В.Н. О реакции преципитации с антигеном из сердечной мышцы при инфаркте миокарда и других заболеваниях. Тер.арх., 1961, №5, стр.11-15.
150. Федоров Н.А., Скуркович С.В. Экспериментальные исследования по иммунотерапии ожоговой болезни. Хирургия, 1955, 9, стр.48-54.

151. Фель В.Я. К методике реакции наведённой гемагглютинации. Журнал микроб.эпид. и иммунол., 1959, № 12, стр.22-25.
152. Фель В.Я. Материалы к серологической характеристике ревматизма у детей. Журн.микроб.эпид.и иммун. 1960, №11, стр.132-136.
153. Фёдоров Н.А. Иммунология ожоговой болезни. в сб. "Вопросы иммунопатологии" под ред. Н.Н.Сиротинина и А.Д.Адо, Медгиз, 1963, стр.31-36.
154. Франклин Э.С., Эдельман Д., Кункель Г.Д. Изучение высокомолекулярных γ -глобулинов и их комплексов при ревматоидном артрите. В кн. "Иммунитет и вирусные инфекции" М., 1962, стр.108-117.
155. Фриденштейн А.Я. Морфологические аспекты современных теорий иммунитета. Успехи совр.биол., 1961, т.52, вып.3(6), стр. 291-306.
156. Цончев В.Т., Пилософ Т. Серологические изменения в поздних стадиях ревматизма. Вопр.ревм., 1962, №1, стр.33-36.
157. Чернова Е.Н. О возможности использования реакции гемагглютинации для диагностики колиэнтерита у детей. Журн.микроб.эпид.и иммун., 1960, № 11, стр.74-78.
158. Штейнлухт П.Л. Об уровне пропердина и общей иммунологической реактивности у детей, больных ревматизмом. Педиатрия, 1961, №2, стр.32-37.
159. Юренев П.Н. Иммунологические показатели активности ревматизма. В кн. "Вопросы ревматизма" под ред. А.И.Нестерова, М., 1961, стр.94-98.

Иностранная литература

1. ASHERSON G.L. - Serum complement levels in systemic lupus erythematosus and other diseases.
Aust. Ann. Med., 1960, V.9, No. 1,
p. 57-63.
2. ATTAL C. - Лабораторные методы исследования при болезни Буйо. /Реф./
Arch. mal. coeur. Vaisseaux, 1955,
V. 48, No. 1, p. 60-75.

3. BALL J.,
GRAAFF R.D.,
VALKENBURG H.A.,
BOERMA F.W.
 - Comparative studies of serologic tests for rheumatic disease.
Arth. and Rheum., 1962, V.5, No. 1, p. 55-69.

4. BARALO P.,
BATAILA E.
 - Comparison of results of hemagglutination tests with other serological tests in rheumatoid arthritis.
Acta Med. Scand., 1956, V. 154, Suppl. 312, p. 477-478.

5. BERTHAUX P.
 - Les maladies par auto-anticorps.
Rev. Prat., 1960, V. 10, N 14, p. 1489-1496.

6. BAKOS L.,
SCHULOF J.,
SZILARD,
CY VAJDA
 - Untersuchung der Komplementbindung mit Gewerbeantigenen bei Rheumakranken.
Zeitschrift für Rheumaforschung, 1959, V.18, N 3-4, p. 144-150.

7. BONOMO L.
 - Il quadro umorale dell'artrite reumatarle.
Acta rheumatologica, 1961, No. spec. p. 64-75.

8. BROKMAN H.,
BRILL J.,
FRENDZEL J.
 - Komplementablenkung mit organextrakten von rheumatikern - B.B.F.-reaktion bei sogenanntem akutem gelenkrheumatismus.
Klin. Wochschr. 1937, No. 14, p. 502-503.

9. BILLINGHAM R.E.,
BRENT L.,
MEDAWAR P.B.
 - Actively acquired tolerance of foreign cells.
Nature, 1953, Vol. 172, No.4379, p. 603-606.

10. BILLINGHAM R.E.,
BRENT L.,
MEDAWAR P.B.
 - The antigenic stimulus in transplantation immunity.

Nature, 1956, V. 178, No. 4532,
p. 514-519.

11. BOYDEN S.V. - The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by antiprotein sera.
J. Exper. Med. 1951, V. 93, No.2, p. 107-120.
12. BOYDEN S.,
ANDERSEN M. # Agglutination of normal erythrocytes in mixture of antibody and antigen and hemolysis in the presence of complement.
Brit. J. exper. path., 1955, V.36, No. 1, p. 162-170.
13. BOYDEN S.V.,
SORKIN E. - The absorption of antigen by spleen cells previously treated with anti-serum in vitro.
J. Immunol., 1960, V.3, No. 3, p. 272-283.
14. BOORMAN K.E.,
DODD B.E.,
LOURIT J.F. - Haemolytic icterus (acholotic jaundice) congenital and acquired.
Lancet, 1946, No. 250, p. 812-814.
15. BERG G.,
FRENGER W.,
SCHEIFFARTH F. - Die Agglutinationselektrophorese.
Klin. Wschr., 1955, Ig. 33, H. 31/32, S. 767-768.
16. BOLAND E.W. - Rheumatic disease.
Med. progress., 1957, New York, p. 206-226.
17. BUCHHOLZ B. - Der Komplementtiter des menschlichen Serums und seine Veränderungen im Gefolge der rheumatischen Infektion.
Dtsch. Arch. klin. Med., 1933/34, Bd. 176, S. 330-339.

18. BUNIM J.J.,
McEWEN C.
 - The antistreptolysin titer in rheumatic fever arthritis and other diseases.
J. Clin. Invest., 1940; V.19, p. 75. Цит. по Ральф Н.М. "Гемо-литический стрептококк и антитела к нему при ревматизме".
Канд. дис. Москва, 1952.
19. BURBY G.,
BENZ G.
 - The latex fixation test in rheumatoid arthritis.
Lancet, 1958, V. 11, No. 7057, p. 1157-1158.
20. BURNET F.M.,
ANDERSON S.G.
 - Brit. J. Exp. Path. 1946, V. 27, p. 236, Цит. по Middlebrook G., Dubos R.J. Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extracts at tubercle bacilli.
J. Exper. Med., 1948, V. 88, p. 521-528.
21. BUSSARD A.,
HANNOUN C.
 - In vitro synthesis of autoantibodies by rabbit lymph node cells following cross immunization in vivo.
Nature, 1962, Vol. 194, No.4831, p. 881-882.
22. BUTER,
GLICH,
VAUGHAN
 - Цит. по В.И. Сачкову. "Изучение патогенеза коллагеновых болезней в Америке". Вопр. ревм., 1962, №4, стр. 80-83.
23. CAVELTI P.A.
 - Autoantibodies in rheumatic fever.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1945, V. 60, No. 3, p. 379-381.
24. CAVELTI P.A.
 - Autoimmunologic disease.
J. Allergy, 1955, V.26, No.2, p. 95-103.

25. CAMPBELL D.H.,
GARVEY J.S. - Factors involved in antibody formation.
J. Infect. Dis., 1960, V.107,
No. 1, p. 15-28.
26. CANNON P.B.,
MARSHALL CH.E. - An improved serological method for the determination of the precipitative titers of antisera.
J. Immunol., 1940, V.38, No.5,
p.365-374.
27. CATANZARO P.J.,
STETSON C.A. - The role of streptococcus at the pathogenesis at rheumatic fever.
Am. J. Med., 1954, V.17, No.6,
p. 749-756.
28. COBURN A.F.,
PAULI R.H. - A precipitinogen in the serum prior to the onset of acute rheumatism.
J. Exper. Med., 1939, V.69, No.1,
p. 143-162.
29. COOMBS R.R.,
HOWARD A.N.,
WILD F. - Titration of antisera to soluble proteins on the basis of an agglutination reaction: conjugation of egg albumin and chicken serum globulin to the incomplete Rh-antibody and the subsequent use of Rh-positive cells, sensitized by such conjugated incomplete antibodies to titrate antisera against egg albumin and chicken globulin.
Brit. J. Exp. Path., 1952, V.33,
No. 9, p. 390-397.
30. COOMBS R.R.,
MOURANT A.E.,
RACE R.R. - A new test for the detection of weak and incomplete Rh-agglutinins.
Brit. J. Exper. Path., 1945,
V.26, p. 255-266.
31. COOMBS R.R.,
MOURANT A.E. - On certain properties of antisera prepared against human serum and its various fractions: their use

in the detection of human red cells with incomplete "Rh- antibody and on the nature of this antibody.

J. Path. Bact., 1947, V.59, p. 105-111.

32. COONS A.H.,
LUDUE E.H.,
CONNOLLY J.M.

- Studies on antibody production.

J. Exper. Med., 1955, V. 102, No. 1, p. 49-59.

33. CROSBY W.

- The clinical aspects of immunologic hemolytic anemia.

Le Sang., 1955, V. 26, p. 3-6.

34. CSIZMAS L.

- Preparation of formalinized erythrocytes.

Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1960, V. 103, No. 1, p. 157-160.

35. CHAMBERLAIN E.N.,
HILL C.A.

- The titer of antistreptolysin O at rheumatic fever.

Brit. Heart J., 1958, V. 2, No.2, p. 183-190.

36. DAMESHEK W.

- Hemolytic anemia. Direct and indirect indications pathogenetic mechanisms and classifications.

Am. J. Med., 1955, V. 18, p. 315-325.

37. DAUSSET J.,
DELAFONTAINE P.,
DAMIENS G.,
FLEURIOT V.

- Purpura thrombopenique aigu d'auto-agression mise en evidence in vitro d'une agglutinine antiplaquettaire.

Sem. Hôp., 1953, V. 29, p. 1334-1339.

38. DAUSSET J.,
DELAFONTAINE P.,
FLEURIOT V.

- Agglutination et destruction in vitro des plaquettes normales par le serum d'une malade atteinte de purpura thrombopenique aigu inhibition par ce serum de la retraction du-

caillot.

Le Sang, 1952, V. 23, p. 373-384.

39. DANSFORD,
GRANT

- The anti-globulin (Coombs) - test in laboratory practice.
Edinburgh, 1959.

40. DAUSSET J.,
MARSHALL G.

- Cirrhose hepaticque avec une substance serique antifoece.
Immunopath. Symp. Basel Seelischbert, 1958, p. 113-131.

41. DAHL V.M.

- "Über die Waaler-Rose Bentonit und Latex-Reaktionen bei der Polyarthrititis im Kindesalter.
Kind. Prax., 1960, No. 7, p.289-294.

42. DECKER B.,
McGUCKIN W.F.,
McKENZIE B.F.,
SLOCUMB C.H.

- A study of some "acute phase reactants" in rheumatic diseases.
Arthrit. and Rheumat., 1960, V.3, No. 1 p. 49-53.

43. DEICHER R.G.,
HOLMAN H.R.,
KUNKEL H.G.

- Anti-cytoplasmic factors in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other diseases.
Arthrit. and Rheumat., 1960, V.3, No. 1, p. 1-15.

44. DORNBUSCH S.

- Folia allergia (Roma) 1956, V. 3, p. 399.

Цит. по Патенкову В.Н. Тер. арх., 1961, № 5, стр. 11-15.

45. DRESNER

- Some present conceptions of the etiology rheumatoid arthritis.
J. Chron. Dis., 1957, V.5, No.6, p. 612-624.

46. EPSTEIN R.D.,
LOZNER E.L.,
CORBEY T.S.

- Congenital trombocytopenie purpura; purpura hemorrhagica in pregnancy

and in the newborn.

Amer. J. Med., 1950, V.9, p. 44-56.

47. EPSTEIN W.V.,
ENGLEMAN E.P.,
ROSS M.

- Quantitative studies of the precipitation and agglutination reactions between serum of patients with connective tissue "disease and a preparation (cohn F II) of human V-globulin.

J. Immunol., 1957, V. 79, No.1, p. 441-449.

48. EPSTEIN W.V.,
ROSS M.

- Effect of heart on the rheumatoid factor precipitation reaction with human V-globulin.

J. arth. and Rheum., 1961, V.IV, No. 5, p. 480-490.

49. EVANS R.S.,
TAKAHASHI K.,
DUANE R.T.

- Primary trombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia evidence for a common etiology.

Arch. Int. Med., 1951, V.87, p. 48-65.

50. FRANK E.,
COFMA

- Autoeczematization.

Arch. Derm. Syph., 1950, V. 61, p. 931-945.

51. FRANK J.,
DIXON,
JOSEPH,
FELDMAN,
JACINTO J.,
VASQUER

- Experimental glomerulonephritis.

J. Exper. Med., 1961, V. 113, No. 5, p. 109-127.

52. FRANKLIN E.C.,
HOLMAN H.R.,
MULLER-EBERHARD
H.J.,
KUNKEL H.G.

- An unusual protein component of high molecular weight in the serum of certain patients with rheumatoid arthritis.

J. Exper. Med., 1957, V.105, No.5, 425-438.

53. FRANKLIN E.C.,
KUNKEL H.G. - Immunologic differences between the
19S and 7S components of normal hu-
man V-globulin.
J. Immunol., 1957, V.78, p. 11-
18.
54. FRANKLIN E.C. - The precipitin reaction between
rheumatoid factors and gamma glo-
bulin: studies by double diffusion in
agar.
Arthrit. and Rheumat., 1960, V.3,
No. 1, p. 16-25.
55. FISCHEL E.E.,
PAULI R.H. - Serological studies in rheumatic
fever.
J. Exper. Med., 1949, V. 89, N4,
p. 669-679.
56. FISHEL E.E.,
PAULI R. - Serological studies in rheumatic
fever.
The "phase" reaction and the de-
tection of auto-antibodies in the
rheumatic state.
J. Exper. med., 1949, V. 89, N6,
p. 669-680.
57. FISHEL E.E.,
PAULI R. - Serological studies in rheumatic
fever. I. The "phase" reaction and
the detection of auto-antibodies in
the rheumatic state.
J. Exper. Med., 1949, V. 89, N6,
p. 669-680.
58. FREUND J.,
LIPTON M.M.,
THOMPSON G.E. - Aspermatogenesis in guinea pig in-
duced by testicular tissue and ad-
juvants.
J. Exper. Med., 1953, V.97, p.
711-726.
59. FELLINGER K.,
SCHMID J. - Патология ревматизма в свете
современных методов его лечения.

Wien. klin. Wchrchr., 1954, V.66,
N11, p. 183-189.

Цит. по журналу "Вопросы патологии сердечно-сосудистой системы",
1955, №5, стр. 33-35.

60. GAJDUSEK D.C. - An autoimmune reaction against human tissue antigens in certain acute and chronic disease.
Arch. intern. Med., 1958, V.101, No. 1, p.9-49.
61. GERNAND K. - Serologische Möglichkeiten rheumatischer Krankheitsbilder.
Dtsch. Gesundheitswesen, 1960, N7, p. 337-343.
62. GIBSON H.J.,
LING N.R. - Modified Waaler-Rose reaction employing sensitized human cells.
Ann. of. rheum. dis., 1956, V.15, N3, p. 246-251.
63. GRABAR P. - Les problèmes de l'autoantigenicite.
Immunopathology. 1-st International Symposium Basel (Seclisberg, 1958, p. 20-28.)
64. GRAY J.D. - The relationship between a serum and tissue inhibitor and the rheumatic disease agglutination factor.
J. Immunol., 1959, V.83, N1, p.1-8.
65. GOLDKAMP O. - Rheumatic fever.
Review of the literature.
Arch. Paediatr., 1943, V.60, N6, p. 325-344.
66. GOKKEN - Autoimmunity in liver disease.
J. Lab. and clin. medicine, 1962, V.59, N4, p. 533-541.

67. GORDNER F.H.,
DIAMOND L.K. - Autoerythrocyte sensitization a form of purpura producing painful bruising following auto sensitization to red blood cells in certain women.
Blood, 1955, V. X., N 7, p. 675-681.
68. GOUDSMIT R.,
van LOGHEM J.J. - Studies on the occurrence of leucocyte-antibodies.
Vox Sanguinis, 1953, V.3, p. 58-67.
69. GRUBB R. - Agglutination of erythrocytes coated with "incomplete" anti Rh by certain rheumatoid arthritic sera and some other sera.
Acta path. et microbiol. Scand., 1956, V.XXXIX N3, p. 195-197.
70. GRUBB R. - Reaction of rheumatoid arthritic sera with a human antibody gamma-globulin.
Acta Rheum. Scand. 1957, V.3, N1, p. 55-58.
71. GRUBB R. - Interaction between rheumatic arthritic sera and human V-globulin.
Acta haemat., 1958, V.20, N1-4, p. 246-252.
72. HARRIS S.,
HARRIS T.W. - Serologic response to streptococcal hemolysin and hyaluronidase in streptococcal and rheumatic infection.
J. Clin. Inv. 1950, Vol. XXIX, N 3, p. 351-361.
73. HAVENS W.P.,
EICHMAN H.L. - Collodion particle agglutination with adite-phase serums and immune globulin in viral hepatitis.
J. Immunol., 1950, N64, p.349-356.

74. HARBOE M.,
LUNDEVALL J.
- A new type in the Gm-system.
Acta path. et microbiol. Scand.,
1959, V.45, p. 357-370.
75. HARBOE M.,
OSTERLAND C.K.,
MANNIK M.,
KUNKEL H.G.
- Genetic characters of human V-globulins in myeloma proteins.
J. Exper. Med., 1962, V.116, N5,
p. 719-738.
76. HARBOE M.
- Interactions between red cells coated with incomplete anti D and rheumatoid sera.
Acta path. and microbiol. Scand.,
1960, V.50, p. 383-397.
77. HALL P.,
MEDNIS A.D.,
BAVLES T.B.
- The latex agglutination and inhibition reactions.
The new Engl. Journ. of Med.,
1958, V.258, N 15, p. 731-735.
78. HECHT R.,
SULZBERGER M.B.,
WEIL H.
- Studies on sensitization to skin; production of antibodies to skin by means of synergistic action of homologous skin antigen and staphylococcus toxin.
J. Exper. med., 1943, V. 78, p. 59-65.
79. HELLER A.S.,
JACOBSON M.H.,
KOLLODNY W.H.,
KAMMERER
- The hemagglutination test for rheumatoid arthritis.
J. Immunol., 1954, V.72, N 1, p. 66-79.
80. HENRY G.,
KUNKEL
- Immunologic aspects of rheumatoid arthritis.
J. Chronic disease, 1959, V.10,
N 5, p. 418-427.
81. HESS E.V.,
ASHWORTH C.T.,
ZIFF M.
- Transfer of nephrosis by lymph node cells.
J. Exper. med., 1962, V.115, N2,
p. 421-439.

82. HESS E.,
ZIFF M.
83. HESS E.,
ZIFF M.
84. HELLER G.,
JACOBSON A.S.,
KOLLODNY M.H.,
SCHUMAN R.L.
85. HENNIG W.
86. HINZ C.F.,
WEDAWOOD R.J.,
TODD E.W.,
PILLEMER L.
87. HIRST G.K.
88. HOMBURGER F.,
MELIN M.
- Immunofluorescent studies in rheumatic fever, rheumatoid arthritis and ulcerative colitis.
Atti del X Congresso Della Liga Internazionall confro il rheumatismo.
Roma, 3-7 cent., 1961, p. 179-281.
- A fluorescent test for the rheumatoid factor in blood.
Arthr. and rheumat., 1961, V. IV, N 6, p. 574-579.
- The hemagglutination test for rheumatoid arthritis.
J. Immunol., 1952, V.69, N 1, p. 27-41.
- Allergie des Atmungs und Verdauungssystems und der Haut.
Leipzig, 1957, Bd. 1, S. 31.
Цит. по Лавровой Т.Р. "Клинико-иммунологическое наблюдение у больных ревматизмом".
Канд. дис. Ленинград, 1961.
- The properdin system and immunity.
J. Immunol. 1960, V. 85, N 6, p. 547-558.
- The agglutination of red cells by allantac fluid of chick embryos infected with influenza virus.
Science, 1941, V.94, N 2427, p. 22-23.
- The inhibition of isoagglutinin activity by human plasma and its fractions.
Immunol. 1948, V.60, N 1, p. 47-55.

89. HOWELL D.S.,
VAUGHN P.P.,
BROOME B.L.
90. HUMPHREY J.H.
91. HUGHES T.P.
92. INDERBITZIN T.
93. INGRAHAM J.S.
94. IPPOLITO A.,
De SANTIS R.,
CICCONETTI G.,
MANNO G.
95. JACOB K.,
DORDICK,
WASSERMAN
96. JAHIEL R.,
JAHIEL R.B.
- Serologic methods employing FII re-
actant of rheumatoid arthritis.
J. Arth. and Rheum. 1961, V.IV,
N 4, p. 368-378.
- The pathogenesis of glomeruloneph-
ritis: a reinvestigation of the auto-
immunisation hypothesis.
Br. J. Path. Bact., 1948, V.60,
N 2, p. 211-218.
- Precipitin reaction in yellow fever.
J. Immunol., 1933, V. 25, p. 275-
294.
- Allergic und Immunität.
Schweiz. med. Wschr., 1960, V.37,
N 10, p. 1027-1030.
- The preparation and use of formali-
nized erythrocytes with attached
antigens or haptens to titrate anti-
bodies.
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.,
1958, V.99, N 2, p. 452-456.
- Fenomeno di "prozona" ed anticorpes
incompleti nella sierologia della
infezione brucellare.
Riv. Ist. Sierot. Ital., 1960,
V. 35, N 3, p. 404-416.
- The differential agglutination test
in arthritis.
Am. J. Clin. Pathol., 1950, V.20,
N 6, p. 526-529.
- Local organ hypersensitivity to
autogenous antigens.
J. Allergy, 1950, V.21, N 2, p.
102-119.

97. JURGSLOW B.N. - Factors associated with initiation of the immune response.
J. infect. Dis., 1960, V. 107, N 1, p. 56-64.
98. KAPLAN M.W. - J. Immunol., 1958, V. 80, p. 254.
Цит. по Лямперт И.М., "Антитела к гомологичной сердечной ткани в сыворотках животных, иммунизированных стрептококком."
Вопр. ревмат., 1963, № 1, стр. 3-10.
99. KAPLAN M.H. - The concept of autoantibodies in rheumatic fever and in the post-commissurotomy state.
Ann. N.Y. Acad. Sc., 1960, V.86, N 4, p. 974-990.
100. KAPLAN M.E., JANDL J.H. - The effect of rheumatoid factors and of antiglobulins on immune hemolysis in vivo.
J. Exper. med., 1963, V. 117, N 1, p. 105-126.
101. KAPLAN M.E., JANDL J.H. - The effect of rheumatoid factors and of antiglobulins on immune hemolysis in vivo.
J. Exper. med., 1963, V. 117, N 1, p. 105-126.
102. KEOGH E.V., WORTH E.A., WARBURTON M.P. - Adsorption of bacterial polysaccharides to erythrocytes.
Nature, 1948, V. 161, p. 687-688.
103. KLEMPERER P. - General consideration of Collagen Diseases.
Acta Med. Scand., 1956, Vol. 154, Suppl. 312, p. 262-264.

104. KRITZMAN J. - Studies of rheumatic serum employing a modified Coombs slide test.
J. of Lab. and Clin. Medic., 1958, V. 52, N 1, p. 329-334.
105. KWASNIEWSKI S., WITOSZYNSKI - Дальнейшее изучение этиологического фактора первично-хронического ревматизма. /реф./.
Pol. tyg. lek., 1959, 34, 1561-1565.
106. LANDSTEINER K. - Zur Kenntnis der antifermentativen lytischen u. agglutinierenden Wirkungen des Blutserums u. der Lymphe.
Zentralbl. f. Bact., 1900, N 27, S. 357-362.
107. LANDSTEINER K. - The specificity of serological reactions.
Cambridge, Harvard University Press, 1945.
108. LANDSTEINER K. - Cztzbl. Bact. 1399, 1, Abt. 1, 25, S. 546-549.
Цит. по Парнес.
109. LANGE K., GOLD M., WEINER D., SIMON V. - Autoantibodies in human glomerulonephritis.
J. Clin. Invest., 1949, V. 28, N 1, p. 50-56.
110. LANDSTEINER K., WIENER A.S. - An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood.
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1940, N 43, p. 223-224.
111. LAWY H.S. - Use and interpretation of the anti-streptolysin test.
Ann. rheum. Dis., 1960, V. 19, N 1, p. 42-47.

112. LEE R.C.,
EPSTEIN W.V. - Hemagglutination study of serum factors related to Z.E. cell formation
Arthrit. and Rheum., 1960, V.3, N 1, p. 41-48.
113. LEIASZEWECZ J.,
SZYMENDERA J. - Wyniki badan bei Kteriologicznych i serola gicznych w zapaleniu wsierdzia.
Kardiol. pols., 1960, V. 3, N 1, p. 3-29.
114. LEVINE P.,
BURNHAM L.,
KATZIN E.M.,
VOGEL P. - The role of iso-immunization in the pathogenesis of erythroblastosis foetalis.
Amer. J. Obst. a. Gynec., 1941, N 42, p. 925-937.
115. LONG D.A. - The pathogenesis of rheumatic fever.
Lancet, 1954, N 6811, p. 529-537.
116. LONG D.A. - Острый ревматизм как коллагеновое заболевание. /Реф./
Ann. Rheum. Dis., 1954, V. 13, N 4, p. 324-326.
117. LIPPMAN R.W.,
CAMERON G.,
CAMPBELL D.H. - The specificity of antikidney antibody determined by its effect upon tissue culture explants.
Proc. Nat. Acad., Sc., 1950, V.36, N 10, p. 576-580.
118. LUSZEZYNSKI T.,
LIBERSKA H. - Zuchowanie sie odezynu Coombsa i innych odezynov serologicznych wzroznnych jednostkach chorobowych.
Arch. immun. ter. dosw., 1956, t. IV, p. 81-92.
119. LUNSBURY J.,
CROSBY W.R.,
BELLO C.T. - Precipitin reaction of serum from cases of rheumatic arthritis with homological connective tissue ex-

tracts .

Am. J. Med., Sci., 1950, V. 220,
N 4, p. 414-418.

120. MALCHAIR R.

- Modification non spécifique du taux de l'antistreptolysine "O" dans le serum de l'enfant.

Acta paediatr. belg., 1960,
V.14, N 3, p. 133-143.

121. MAHAUX J.

- Проба на распространение гиалу-
ронидазы-гемоглобина при остром
ревматизме. /реф./

Acta clin. Belg., 1952, V.7, N 4,
p. 338-355.

122. MASOUREDIS S.P.

- Reaction of I¹³¹ trace labeled hu-
man anti Rh₀ (D) with red cells.

J. Clin. Inv., 1959, V.38, p.
279-289.

123. McCARTY M.

- Present state of knowledge concern-
ing pathogenesis and treatment of
rheumatic fever.

Bull. New Lone, 1952, V.28, N 5,
p. 307-320.

124. McCARTY M.

- The pathogenesis of rheumatic fever.

Circulation, 1956, V. 14, N 6, p.
1138-1143.

125. McKUSICK

- Medical genetics.

J. Chron. Dis., 1959, V. 10, N 4,
p. 257-364.

126. MELLORS R.S.,
ARIAS-STELL G.,
SIEGOL M.,
PRESSMAN D.

- Analytical pathology II. Histopatho-
lytic demonstration of glomerular-
localizing antibodies in experimen-
tal glomerulonephritis.

Amer. J. of Pathology, 1955, V.31,
p. 687-715.

127. MELLORS R.C.,
ORTEGA L.G. - Analytic Pathology III. New observation on the pathogenesis of Glomerulonephritis, lipid nephroni and secondary amyloidosis in man.
Amer. Journ. of Pathology, 1956, V. 32, N 3, p. 455-499.
128. MELLORS R.C.,
NOWOSLAWSKI A.,
KORNGOLD L.,
SENGSON B.L. - Rheumatoid factor and the pathogenesis of rheumatoid arthritis.
J. Exper. Med., 1961, V. 113, N 2, p. 475-481.
129. MELLORS R.C.,
NOWOSLAWSKI A.,
KORNGOLD L. - Rheumatoid arthritis and the cellular origin of rheumatoid factors.
Am. J. Pathol., 1961, V. XXXIX, N 5, whole N 234, p. 533-546.
130. MICHLKE K.,
PUTTINIS T. - Der serologische Nachweis des Rheumafaktor durch den Inhibitions Test.
Z. für Rheumafors., 1959, V. 9/10, S. 372-377.
131. MOESCHLIN S.,
WAGNER K. - Agranulocytosis due to the occurrence of leukocyteagglutinins.
Acta Haemat., 1952, N 8, p. 29-41.
132. MOESCHLIN S. - Immuno-leucopenic and Immuno- δ granulocytosen.
Ann. Paediatrici, 1954, V. 182, p. 255-270.
133. MOESCHLIN S.,
SIEGENTHALER W.,
GASSER C.,
HAESSIG A. - Immupancytopenia associated with incomplete cold hemagglutinins in a case of primary atypical pneumonia.
Blood, 1954, N 9, p. 214-226.
134. MIESCHER P.,
VANNOTTI A.,
CRUCHAUD S.,
HEMMELER G. - Die Pathogenese der essentiellen Thrombozytopenie.
Exper. Med. a. Surg., 1952-1953, V. 10, p. 265-286.

135. MIESCHER P.A. - Autosensibilisierung.
Dtsch. med. Wschr., 1960, V.17,
p. 706-710.
136. MIESCHER P.A. - Autosensibilisierung.
Dtsch. med. Wschr., 1960, Jg.
85, Nr. 17, S. 706-710.
137. MILES A.R. - Serological investigation in hepa-
titis using complement fixation
reaction.
Brit. J. exper. pathol., 1946,
V. 27, p. 25-33.
138. MILLER J.M.,
KIBRICK S.,
MASSEL B.F. - Antibody response to non-strepto-
coccal antigens as related to rheu-
matic fever susceptibility.
J. clin. Invest., 1953, V. 32,
N 8, p. 691-695.
139. MILGROM F.,
WITEBSKY E.,
BUFFALLO - Autoantibodies and Autoimmune Di-
sease.
JAMA, 1961, V. 181, N 8, p. 706-
717.
140. MILGROM F.,
ROSE N.R.,
WITEBSKY E. - Recovery of thyroid antibodies from
human thyroid preparations sensi-
tized in vitro.
Nature, 1962, V. 195, N 4842 (18)
p. 717-718.
141. MIDDLEBROOK G.,
DUBOS R.J. - Specific serum agglutination of ery-
throcytes sensitized with extracts
of tubercle bacilli.
J. Exper. Med. 1948, V. 88, p.
521-528.
142. MIEHLKE K.,
PUTTNIN S. - Serologic investigation of rheuma-
toid factor by inhibition test.
Ztschr. Rheum., 1959, V. 18,
N 9/10, p. 372-377.

143. MILLER H.,
CAMPBELL D.H. - Preliminary report on experimental evidence in support of a new theory of their nature.
Ann. Allergy, 1947, V. 5, N 1, p. 236-242.
144. OLITZKI L.,
BERNKOPF H. - Precipitation in infective hepatitis.
J. Int. Dis., 1945, V. 77, p. 60-67.
145. ORTEGA L.G.,
MELLORS R.C. - Rheumatoid factor and the pathogenesis of rheumatoid arthritis.
J. Exper. Med., 1957, V. 106, N 5, p. 627-639.
146. OLINS D.E.,
EDELMAN - The antigenic structure of the polypeptide chains of human V - globulin.
J. Exper. Med., 1962, V. 116, N 5, p. 635-651.
147. PFEIFFER E.F.,
MULLER-RUCHNOLTZ,
FEDERLIN K. - Transfer of nephrotoxic glomerulonephritis in rats by means of white blood cells.
Nature, 1962, V. 195, 4842, p. 718-719.
148. PERRAULT M.,
KIRSCH F.,
ROBILLART M.,
ARDEY R. - Sur l'affinité tissulaire des anticorps marques; essai d'application au diagnostic.
Presse méd. 1956, V. 64, N 21, p. 469-471.
149. PROCOP O.,
ILLOHMANN-
CHRIST A. - Zur problematik des Coombs-Tests unter besonderer Berücksichtigung eines eigenen Verfahrens.
Deutsche Med. Wochenschr., 1959, V. 44, S. 1963-1965.

150. PRESSMAN D.,
EISEN H.N.,
FITZGERALD P.J.
- The zone of localisation of anti-bodies. VI. The rate of localisation of anti-mouse kidney serum.
J. Immunol., 1950, V. 64, N 4, p. 281-289.
151. PRESSMAN D.,
SEEFMAN B.,
KORNGOLD L.
- The zone of localization of anti-bodies. XIII. The in vivo localization of anti-liver-blood vessel anti-bodies in the rat.
J. Immunol., 1951, V. 67, N 6, p. 493-501.
152. POPOV N.
- Serological investigations sequelae of scarlet fever with "particular reference to rheumatic fever".
Arch. Dis. Child., 1961, V. 36, N 185, p. 77-81.
153. RAJKA E.
- Alergie und allergische Erkrankungen.
Budapest, 1959.
154. RAWSON A.J.,
ABELSON N.M.,
McCARTY D.J.
- The isohemagglutin in partition in rheumatoid arthritis.
J. Arthr. and rheum., 1961, V. IV, N 5, p. 463-471.
155. RANTZ L.A.
- The streptococcal etiology of rheumatic fever.
Med. Clin. North Amer., 1955, V. 39, N 2, p. 339-351.
156. REJHOLEE V.
- Incidence of rheumatic fever in relation to immunologic reactivity.
Ann. Rheum. Dis., 1957, V. 16, N 1, p. 23-30.
157. ROBECCHI A.,
BANEQ V.
- Serologia dell artrite reumatoide.
Acta rheum., 1961, N spec. p. 77-84.

158. ROCKEY J.H.,
KUNKEL H.G. - Studies of the rabbit antibodies which sensitize red blood cells for agglutination by rheumatoid factors.
J. Arthr. and rheum., 1961, V.IV, N 5, p. 449-461.
159. ROSSING P. - О роли гиалуронидазы при ревматических заболеваниях. /Рез./
Arstl. Wehschr. 1954, V.9, N 23, p. 544-546.
160. ROSE H.M.,
RAGAN C.,
PEACE E.,
LIPMAN W. - Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis.
Proc. Soc. Exper. Biol., 1948, V. 68, p. 1-6.
161. SABIN F. - Cellular reactions to a dye protein with a concept of the mechanism of antibody formation.
J. Exper. Med., 1939, V. 70, p. 67-81.
162. SANFORD J.P.,
HUNTER B.W.,
SOUDA J.J. - Experimental hematogenous pyelonephritis.
J. Exper. Med., 1962, V.115, N 2, p. 483-511.
163. SARRES W.R.,
HOLLEY A.U.,
HOLLEY H.L. - The latex fixation test in the spinal fluid and urine of patients with rheumatoid arthritis.
J. arthr. and rheum., 1961, V.IV, N 4, p. 364-368.
164. SCHEIFFARTH F.,
BERG G. - Zum Nachweis von Autoantikörpern bei Leberparenchymerkrankungen.
(Unter Verwenllung der Collodium-Präcipitin-Reaktion nach cannon und Marshall.
Klin. Wschr., 1953, Jg. 31, H.19/20, S. 441-443.

165. SCHULTZE - The synthesis of antibodies and proteins.
Clin. Chim. Acta, 1959, V.4, p. 610-626.
166. SELIGMANN M. - Anticorps anti-leucytaires du lupus erythemateux dissemine.
Acta haemat (Basel), 1960, V.24, N 1-3, p. 81-92.
167. SHERMAN W.B.,
ARTHUR A.E.O.,
SABON P.M. - The role of non-precipitating antibodies in the passive sensitization of human skin by rabbit anti-ovalbumin.
Exper. Med., 1950, V. 92, N 3, p. 191-200.
168. SHICHIKAWA K.,
ASANO N.,
ORIHARA M.,
MAVEDA A.,
TAMATINI V.,
VASUDA J. - Studies on the Waaler-Rose hemagglutination test.
Acta rheumat. Scand., 1956, V.2, N 1, p. 45-54.
169. SCHWENTKER F.F.,
RIVERS T.M. - Antibody response of rabbits to injections of emulsions and extracts of homologous brain.
J. Exper. Med., 1934, N 60, p. 559-574.
170. SCHWENTKER F.F.,
COMPLOIER F.C. - Production of kidney antibodies by injection of homologous kidney plus bacterial toxins.
J. Exper. Med., 1939, V. 70, p. 223-230.
171. SHICHIKAWA K.,
ASANO W.,
ORIHARA M.,
MAVEDA A.,
TAMATINI V.,
VASUDA J. - Studies on the Waaler-Rose hemagglutination test.
Acta rheum. Scand., 1956, V.2, N 1, p. 34-44.
172. SHICHIKAWA K.,
ASANO W., - Studies on the Waaler-Rose hemagglutination test.

ORIHARA M.,
MAVEDA A.,
TAMATINI V.,
VASUDA J.

- Acta Rheum. Scand., 1956, V.2, N 1, p. 55-64.

173. STAVITSKY A.B.

- Procedure and general application of hemagglutination and hemagglutination inhibition reactions with tannic acid and protein treated red blood cells.

J. Immunol., 1954, V. 72, p. 360-367.

174. STEFANINI M.,
DAMESHEK W.,
CHATTERJEA J.B.,
ADELSON E.,
MEDNICOFF I.B.

- Studies on platelets. IX. Observations on the properties and mechanism of action of a potent platelet agglutinin detected in the serum of a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura.

Blood, 1953, V. 8, p. 26-64.

175. STEFFEN C.,
SCHINDLER H.

- Bericht über die Verwendung des Antihuman-globulin-Ablenkungsversuches für den Nachweis eines Anti-leukozyten-Antikörpers bei Agranulozytosen.

Münch. med. Wschr. , 1955, V.97, p. 469-471.

176. STEFFEN C.,
SCHINDLER H.

- Untersuchungen über die Eigenschaften einer in Serum von Polyarthritikern und von Patient mit rheumatischer Endocarditis vorkommenden Substanz mit den Merkmalen eines gewebsspezifischen Antikörpers.

Schweiz. Ztschr. allg. Path., 1955, V.18, p. 287-302.

177. STEFFEN C.,
POLZER

- Clinical study of new serological reaction in rheumatic fever.

Cardiologia, 1956, V.28, N 6, p. 380-400.

178. STEFFEN C. - " Über die Verwendung logerfähiger Zellsubstrate für den Nachweis organsperipischer Autikörper in Antihumanglobulin ablenkungsversuch.
Klin. Wochensch., 1955, 19/20, S. 496-497.
179. STEFFEN C. - Bericht über den Nachweis sessiler Antikörper an a sewebs und Blutzellen durch Antihumanoglobulinablenkung.
Kl. Wochensch., 1955, 5/6, S. 134-139.
180. STEFFEN C.,
TSCHABITSCHER H.,
WANKO T.,
SCHINKO H. - Bericht über die Verwendung der AHG - Ablenkungsmethode bei Multipler Sklerose.
Wien Klin. Wchnschr., 1955, N.67, p. 763-765.
181. STEFFEN C. - Untersuchungen über die Verwendung der Antihumanglobulin - Ablenkungsmethode zum Nachweis von Thrombozytenantikörpern.
Wien. Ztschr. inn. Med., 1955, Bd. 36, S. 246-253.
182. STOJANOVIC J.,
WEDELJKOVIC S. - Nasa iskustva u koriscenju autistreptolizinskog titra 0 u klinici unmatičke groznice.
С.Н.Р.Ю. Мед. глас., 1960, № 7-8, 393-396.
183. SHETLER M.R.,
PAYNE R.W. - Объективная оценка активности процесса у больных ревматизмом. /Реф./
L. Lab. a. Clin. Med., 1956, V. 48, N 2, p. 194-200.
184. SPAR J.L.,
BALE W.F.,
WOLFE D.E.,
GOODLAND R.L. - Organ specificity of I^{131} labelled rabbit kidney eluates in rats and rabbits.
J. Immunol., 1956, V.76, N 2, p. 119-130.

185. SIMON F.

- Skin reaction to path test with human dander.

Ann. Allerg., 1944. ЦИТ. по об-
зору Frank a. cormia.

Arch. Derm. Syph. 1950, V.61,
p. 931-945.

186. SINGER J.

- Serological reactions of rheuma-
toid arthritis.

Sum. of First Conference January
23, 1957, p. 56.

ЦИТ. по Франклину с соавт.
Изучение высокомолекулярных гамма-
глобулинов и их комплексов при рев-
матоидном артрите "В кн. "Иммуни-
тет и вирусные инфекции", 1962,
стр. 108-116.

187. SINGER J.M.,
PLOTZ L.M.,
EASON E.

- The Latex fixation test. IV. The
serological application of 0,2 mi-
cron diameter latex. Particles
coated with gamma-globulin.

Atti del X Congresso della Lega
Internazionale contre il rheumatis-
mo.

Roma, 3-7 cent. 1961, p. 304-
307.

188. SVARTZ N.,
SCHLOSSMANN K.

- Inhibition of the Hemagglutination
reaction in rheumatoid arthritis
by means of sulfa compounds.

Acta Med. Scand., 1956, V. 155,
Fasc. II, p. 130-133.

189. SVARTZ N.

- The hemagglutination test in colla-
gen disease.

Acta med. Scand., 1956, N 154,
Suppl. 312, p. 423-424.

190. SVARTZ N. - Studies of the rheumatoid factor.
Acta med. Scand., 1961, V. 170,
N 2, p. 255-257.
191. SVARTZ N. - Experimental studies on the rheuma-
toid factor.
Atti del X Congresso della Lega
Internazionale contro il reumatis-
mo.
Roma, 1961, p. 57-65.
192. SUZUTA T., - Auto-immunization and liver cirrho-
MORI W. sis.
Nature, 1961, Vol. 192, N 4797,
p. 55-56.
193. TEMPLETON H., - Autosensitization dermatitis.
LUNSFORD C., Arch. Derm. Syph., 1944, V. 59,
ALBINGTON H. p. 68.
Инт. по обзоpy Frank a. Cor-
mia.
Arch. Derm. Syph. 1950, V. 61,
p. 931-945.
194. TOMAS L. - Future lines of research on rheu-
matic arthritis.
J. Chron. Dis., 1959, V. 10, N5,
p. 428-439.
195. THULIN K.E. - Serological reactions and the etio-
logy of rheumatoid arthritis.
Acta rheumat. Scand., 1957, V3,
N 1, p. 40-48.
196. VASQUER J.J., - Studies on the immunohistochemical
DIXON F.J. composition of inflammatory and
degenerative lesions.
Am. J. path., 1957, V. 32, N 3,
p. 615-617.
197. VAUGHAN J.H., - Current status of the rheumatoid
BUTLER V.P. factors.
Ann. Int. Med., 1962, N 56, p.1-
11.

206. WAGNER W.,
REJHOLEC V.
- Proc. Soc. Exp. Biol., 1946,
V. 61, N 4, p. 432-440.
- Agglutinins and incomplete antibodies after a single antigenic inoculation in normal and rheumatic individuals.
Ann. rheum., 1955, V.14, N 3,
p. 243-250.
207. WAGNER W.,
REJHOLEC V.
- Response by antibodies to tissue antigens in the course of rheumatic fever.
Ann. rheum. dis., 1956, V.15,
N 4, p. 369-372.
208. WIEDERMANN G.,
REINHARD F.
- Zur klinischen Bedeutung des Serumkomplements.
Wien. Z. inn. Med., 1960, N4,
p. 121-129.
209. WIENER A.S.
- The solution of certain fundamental problems by studies on Rh sensitization.
Ann. Allergy, 1952, V.10, N 5,
p. 535-554.
210. WINBLAD S.
- Studies on agglutinations on sensitized sheep cells in rheumatic disease.
Acta med. Scand., 1952, V. 142,
N 6, p. 450-467.
211. WINBLAD S.
- Связь между гемолитическим стрептококком и ревматизмом.
Nord. med., 1954, V.52, N 40, p. 1360-1361.
Цит. по журналу "Вопросы патологии сердечно-сосудистой системы" 1955, № 2, стр. 30-31.

212. WHILLANS D.,
FISCHMAN A.
 - Rose-Waaler Test using a rapidly prepared serum fraction.
Ann. Rheumat. Dis., 1958, V.17, N 4, p. 383-388.
213. WHITE R.G.,
COONS A.H.,
CONNOLY J.M.
 - Studies antibody production.
J. Exper. Med., 1955, V. 102, N 1, p. 83-103.
214. WHIFIELD A.
 - The question of sensitivities to non-bacterial toxins and proteins.
Brit. J. Dermat., 1922, V. 34, p. 331.
LIT. no obzopy Frank a. Cormia.
Arch. Dermat. Syph. 1950, V.61, p. 931-945.
215. WOOD H.F.,
McCARTY M.
 - Symposium on rheumatic fever and rheumatic heart disease; Laboratory aids in diagnosis of rheumatic fever and in evaluation of disease activity.
Am. J. Med., 1954, V.17, N 6, p. 768-774.
216. WOOD H.F.,
McCARTY M.
 - Laboratory methods at the diagnose of rheumatic fever.
Am. J. Med., 1954, V.17, N 6, p. 768-774.
217. WOODRUFF
 - Spezifische immunologische Toleranz.
Klin. Wchsch., 1958, V.36, N 6, p. 245-254.
218. WILLIAMS R.R.,
STEUWART L.C.,
LENKINS J.C.
 - Purification and Isolation of rheumatoid factor.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1958, V. 99, N 3, p. 554-555.

219. ZIFF M.,
BROWN P.,
BADIN J.,
McEWEN C.

- A hemagglutination test for rheumatoid arthritis with enhanced sensitivity using the euglobulin fraction.

Bull. on Rheum. Dis., 1954, V.V,
N 2, p. 75-76.

220. ZIFF M.

- The agglutination reaction as a diagnostic aid in rheumatoid arthritis.

Bull. on rheum. dis., 1956,
V. VII, N 4, p. 13-16.

П Р И Л О Ж Е Н И Е

КЛИНИКО-ИМУНОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.
РЕВМАТИЗМ. АКТИВНАЯ ФАЗА.

Поряд- ко- вый №	Фами- лия	Воз- раст	№ исто- рии бо- лезни	Клинический диагноз	Дата иссле- дования	Реак- ция Ваалер- -Роузе	Ингиби- тор рев- матиче- ского фактора	Анти- инги- битор	Проба Кумбса	Антитела к нормаль- ному гамма- глобулину
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	II
1.	А-а	23	2306	Ревматизм. Активная фаза. Комбиниро- ванный митральный порок сердца.	26/VI- 62г. 21/III- 63г.	- -	I:256 -	I:128 I:512	I:16	-
2.	А-в	24	амб.	Ревматизм. Активная фаза. II сустав- ная атака.	22/XI- 61г.	-	-	-	I:32	-
3.	А-а	20	2972	Ревматизм. Активная фаза. I сустав- ная атака.	13/УШ- 63г.	-	I:128	-	-	-
4.	Ах-а	19	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Ревмокар- дит I суставная атака. Хронический тонзиллит.	28/XI- 61г.	-	-	-	-	-
5.	А-ц	37	5195	Ревматизм. Активная фаза. Ревмокар- дит II суставная атака. Недостаточ- ность митрального клапана.	16/XI- 61г.	-	-	I:64	-	-
6.	Б-о	33	2420	Ревматизм. Активная фаза. II сустав- ная атака. Недостаточность митраль- ного клапана.	19/У- 62г. 28/VI- 62г.	- I:256	-	- I:128	-	-

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
7.	Б-н	24	2537	Ревматизм. Фаза исхода. Недостаточность митрального клапана. Недостаточность кровообращения I степени. Хронический гнойный тонзиллит.	29/У-62г.	I:256	-			
8.	Б-в	17	2017	Ревматизм. Активная фаза. I суставная атака. Ревмокардит.	20/XI-62г.	-	-	I:128		
9.	Б-а	26	5067	Ревматизм. Активная фаза. Возвратный ревмокардит. Недостаточность митрального клапана.	28/XI-61г.	-	-	I:64	I:2	-
					9/У-62г.	-	I:16	I:256	I:2	I:64
10.	Б-н	32	1234	Ревматизм. Активная фаза. II суставная атака.	16/XI-62г.	-	I:5I2	I:256	-	I:128
					12/VI-62	-	I:128			
II.	Б-в	37	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Недостаточность митрального клапана.	13/IX-61	I:256	-	-	-	I:256
12.	Б-а	22	5725	Ревматизм. Активная фаза. Возвратный ревмокардит. Суставная атака. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием недостаточности.	20/I-62	-	-	I:256	I:8	-
13.	Б-ш	36	576/45	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митрально-аортальный порок сердца.	20/II-62	-	-	I:228	I:8	I:5I2
14.	Б-а	29	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца	13/IX-61	-	-	I:32	-	-

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
15. В-а	19	2317	Ревматизм. Активная фаза. I суставная атака.	21/VI-62	-	I:16	I:128			
16. Г-ч	26	амб.	Ревматизм. Активная фаза. I суставная атака.	16/V-61	-	-	-			
17. Г-а	32	амб.	Ревматизм. Активная фаза. I атака. Смешанная форма.	16/V-61 21/XII-61	-	-	-	I:64	-	I:128
18. Г-т	52	949	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	7/III-63	-	-	I:256	I:16		
19. Г-а	32	5109	Ревматизм. Активная фаза. Ревмокардит. Коронарит. Приступ пароксизмальной тахикардии. Хронический тонзиллит.	15/XI-61	-	-	I:100	-	-	
20. Г-а	23	372	Ревматизм. Активная фаза. Недостаточность митрального клапана.	7/III-63	-	-	I:64	I:2048	-	
21. Г-вз	34	5159	Ревматизм. Активная фаза. Возвратный вялотекущий ревмокардит. Комбинированный митрально-аортальный порок сердца. Недостаточность трехстворчатого клапана. Недостаточность кровообращения II Б степени. Мерцательная аритмия.	16/XI-61	-	-	-	-	-	

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	II
22.	Г-в	26	48I	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца. Кардиальный цирроз печени. Недостаточность кровообращения II Б степени.	5/II- 6I	-	-	I:256	-	-
23.	Г-а	29	438I	Ревматизм. Влотекущий ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца. Недостаточность трехстворчатого клапана. Недостаточность кровообращения II А степени.	20/XI- 62	-	I:128	I:1024		
24.	Д-а	23	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	20/VI- 6I	I:32	-	-		I:32
25.	Д-а	26	амб.	Ревматизм. Активная фаза. I суставная атака	2I/III- 63	-	-	I:1024	I:64	
26.	Д-а	4I	5860	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	I/II- 62	-	-	I:128	-	I:64
27.	Д-а	24	I445	Ревматизм. Активная фаза. Повторная атака. Эндомиокардит. Комбинированный митральный порок сердца. Недостаточность кровообращения II А степени. Мерцательная аритмия	I2/VI- 6I 27/VI 6I 20/IV- 62	- - - I:32	- - - -	I:8192 I:256 I:54	- I:512 I:2	- - I:32

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
28.	Д-а	32	1563 648I	Ревматизм. Активная фаза. У атака. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием недостаточности. Ревмокардит. Инфекционный неспецифический полиартрит.	5/VI- 6I II/УШ- 6I 4/IX- 6I 10/X- 6I 16/XI- 62	I:128 I:256	- I:1024 I:4096	I:512 I:64 I:1024	-	- I:32 I:8 I:512
29.	Д-а	22	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Недостаточность митрального клапана	12/XII- 6I	-	-	I:256	-	I:32
30.	Е-в	30	5605	Ревматизм. Активная фаза. Врзвратный эндомиокардит с септическим компонентом. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием недостаточности аортальных клапанов. Недостаточность кровообращения II А степени.	15/XII- 6I 16/I- 62	-	-	- I:256	-	- I:128
31.	Зуд-в	I9	I86	Ревматизм, Активная фаза. Ревмокардит. I суставная атака.	20/I- 62 5/II-62 20/II- 62 16/XI- 62	- I:64 I:64 I:32 I:256	I:64 I:64 I:32 I:128	- I:64 I:32 I:128	- I:64 I:32 I:8	- I:512 I:128

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
32.	Зах-в	16	394	Ревматизм. Активная фаза. I суставная атака.	22/II-63	-	-	I:128	I:256	
33.	З-в	48	30I	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Мерцательная аритмия.	I/II-62	-	I:128	I:128	-	I:32
34.	К-х	24	4383	Ревматизм. Активная фаза. Недостаточность митрального клапана.	27/X-62	I:128		I:256		
35.	К-а	47	1880	Ревматизм. Вялотекущий ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Мерцательная аритмия. Сердечная астма. Недостаточность кровообращения III степени.	27/III-62 8/VI-62	-	-	I:512		
36.	К-а	20	558	Ревматизм. Активная фаза. Ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца. Хронический тонзиллит.	27/V-62	I:256	I:2048	I:512		
37.	К-в	37	3735	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца. Недостаточность кровообращения II A степени. Кордиогенный пневмосклероз.	17/X-62	-	I:128	I:256		
38.	К-а	5I	4109	Ревматизм. Активная фаза. Возвратный ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Недостаточность кровообращения I степени.	17/X-62	-	I:64	I:256		

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
39.	К-в	36	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	4/IX-61	I:64	I:4096	I:64	-	I:64
40.	К-н	28	1926	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	29/VI-62	-	I:64			
41.	К-а	31	181	Ревматизм. Фаза исхода. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Недостаточность кровообращения II А степени	II/У-62	I:512	-			
42.	К-н	25	550	Ревматизм. Активная фаза. Недостаточность митрального клапана. II суставная атака.	29/VI-62	-	I:16			
43.	К-а	26	3308.	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца. Недостаточность кровообращения II А степени.	13/УШ-63	-	I:1024	I:64		
44.	К-в	44	1591	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием недостаточности.	26/VI-62	-	I:8	I:16		
45.	К-а	51	477	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	5/II-62	-	I:512	-	-	I:128
46.	К-н	33	2562	Ревматизм. Активная фаза. Повторная суставная атака. Ревмокардит.	6/VI-61	-	-	-	-	-
47.	К-а	26	4954	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	28/XI-61	-	-	-	-	-

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
48. К-а	28	4103	Ревматизм. Активная фаза. Возвратный ревмокардит. Комбинированный аортальный порок сердца. Недостаточность митрального клапана. Недостаточность кровообращения I степени.	13/IX-61	-	-	-	-	-	-
49. К-н	24	720	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Недостаточность кровообращения II A степени. Хронический ринит.	7/III-62	-	-	I:1024	I:8	I:128	
50. К-в	24	амб.	Ревматизм. Активная фаза. I атака.	20/II-62	-	I:512	I:64	-	I:512	
51. К-а	31	476	Ревматизм. Фаза исхода. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Экстрасистолия типа бигимии. Недостаточность кровообращения II A степени. Хронический тонзиллит.	5/II-62	-	I:256	I:128	-	-	
52. К-а	23	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	7/III-62	-	-	I:512	-	I:256	
53. А-о	22	3992	Ревматизм. Активная фаза. Возвратный ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Недостаточность кровообращения II степени. Сердечная астма.	17/X-62	-	-	I:2048			

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	II
54.	Л-а	25	974	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Относительная недостаточность трехстворчатого клапана. Мерцательная аритмия. Недостаточность кровообращения II Б степени. Хронический тонзиллит	3/IV 62	-	-	-	-	-
55.	М-а	33	4974	Ревматизм. Фаза исхода. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Сердечная астма.	I8/УП- 6I 6/XI-6I	I:64	I:4096	-	I:5I2	-
56.	М-а	38	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Недостаточность митрального клапана.	II/УП 6I	-	-	I:256	-	I:64
57.	М-в	I7	I708	Ревматизм. Активная фаза. I суставная атака.	2I-VI- 62	-	-	I:40	-	-
58.	М-в	23	4045	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца. Крупозная пневмония.	I3/IX- 6I	-	I:4096	-	-	-
59.	М-й	24	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца	I5/IX- 6I I2/XI- 6I	-	-	-	-	-
60.	М-а	I8	983	Ревматизм. Активная фаза. II суставная атака. Возвратный ревмокардит. Недостаточность митрального клапана.	7/III-63	-	-	I:128 I:256	I:8 I:2	-

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
65.	М-в	25	462	Ревматизм. Фаза исхода. Ревмокардит. Недостаточность митрального клапана.	5/II-62	-	-	I:128	I:16	I:128
66.	Н-а	31	1376	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митрально-аортный порок сердца. Сердечная астма.	29/III-63	-	-	I:2048		
67.	Н-в	27	643	Ревматизм. Активная фаза. Ревмокардит. I атака.	8/VI-62	-	-	I:64		
68.	Н-а	39	4073	Ревматизм. Активная фаза. Возвратный вялотекущий рецидивирующий ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца. Недостаточность трехстворчатого клапана. Недостаточность кровообращения II A степени.	26/X-61 4/У-62	-	I:1024	I:64	I:128	-
69.	Н-в	36	3650	Ревматизм. Активная фаза. Возвратный эндомиокардит. Комбинированный порок сердца с преобладанием стеноза. Мерцательная аритмия. Недостаточность кровообращения III степени.	II/УШ-61 20/I-62 20/IV-62	-	-	I:256	I:8	I:64
70.	Н-о	36	481	Ревматизм. Активная фаза I суставная атака.	2/III-63	-	-	I:256	-	-
71.	Н-а	20	2199	Ревматизм. Активная фаза. Недостаточность митрального клапана.	22/XI-61 27/XII-61 5/I-63	-	I:4096	-	-	-
								I:128	-	I:128.

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
72.	Н-в	15	5028	Ревматизм. Активная фаза. II суставная атака. Хронический тонзиллит.	19/XI-62 22/XI-61	-	-	I:256	-	I:512
73.	Н-а	20	амб.	Ревматизм. Активная фаза. I атака.	I/II-62	-	I:512	I:I024	-	I:I28
74.	О-а	49	2052	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	I6/V-61	-	I:256	-		
75.	П-а	39	2141	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	I6/V-61	-	-	-		
76.	П-а	46	89	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	27/III-62	I:256	-			
77.	П-я	39	1778	Ревматизм. Активная фаза. Возвратный ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Недостаточность кровообращения II A степени.	I5/V-61	-	-	I:64		I:8
78.	П-в	26	амб.	Ревматизм. Активная фаза. I суставная атака.	21/VI-61	-	-	I:I28		
79.	П-а	51	2701	Ревматизм. Активная фаза. Возвратный ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием недостаточности. Недостаточность кровообращения II A степени	I4/VI-62	-	-	I:64		

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
80.	П-а	24	496	Ревматизм. Активная фаза. I суставная атака. Ревмокардит. Хронический тонзиллит.	8/V- 6I	I:5I2	I:1024	I:8	-	I:8
					20/VI- 6I	-	-	I:32	-	I:5I2
81.	Р-а	4I	740	Ревматизм. Активная фаза. Возвратный ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. III суставная атака. Хронический тонзиллит.	I9/XI-62	-	-	I:5I2	-	I:I28
					20/XI- 6I	-	-	-	-	-
82.	Р-а	24	729	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Возвратный ревмокардит. Хронический тонзиллит.	22/XI- 6I	-	I:64	-	-	-
					3/I- 62	-	-	I:64	-	-
					I9/XI- 62	-	-	I:I28	-	I:I28
					20/II- 62	-	I:2048	I:I28	-	I:64
83.	С-а	30	5349.	Ревматизм. Активная фаза. Рецидивирующий панкардит. Эндокардит с септическим компонентом. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Недостаточность трехстворчатого клапана. Мерцательная аритмия. Недостаточность кровообращения II Б степени.	9/I- 63	I:I28	-	I:5I2	-	-
84.	С-а	23	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	I7/X- 62	-	I:256	I:5I2	-	-

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	II
85.	C-в	30	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Недостаточность митрального клапана.	17/X-62	-	I:5I2	I:128		
86.	C-в	32	5I2	Ревматизм. Активная фаза. Вдотекущий ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца. Мерцательная аритмия. Недостаточность кровообращения II А степени.	8/II-63	-	-	I:256		-
87.	C-a	44	2204	Ревматизм. Активная фаза. Недостаточность митрального клапана. II суставная атака.	8/VI-62	-	-	I:256		
88.	C-a	23	568	Ревматизм. Активная фаза. Недостаточность митрального клапана. Эндомиокардит. I суставная атака.	28/II-62	-	-	I:64	I:256	I:64
					9/У-62	-	-	I:256	I:16	I:256
89.	C-н	32	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Недостаточность митрального клапана	27/У-6I	-	I:4096	-	I:1024	I:32
90.	C-a	25	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца.	4/IX-6I	I:128		I:4096	-	-
9I.	C-a	19	3868	Ревматизм. Активная фаза. Ревмокардит.	24/УIII-6I	-	-	-	-	-
92.	P-я	17	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Недостаточность митрального клапана.	7/III-62	-	-	I:128	I:4	I:128
93.	C-a	2I	427I	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца	18/IX-6I	-	-	I:4096	I:4	I:64
					6/XP-6I	-	-	I:64		

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
94.	C-x	33	414	Ревматизм. Активная фаза. Ревмокардит. I суставная атака.	17/IV-62	-	I:128			
95.	C-a	45	2779	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митрально-аортальный порок сердца. Мерцательная аритмия недостаточность кровообращения II Б степени. Кардиальный цирроз печени	18/VII-61 13/IX-61 29/IX-61	- - -	I:2 - -	- I:64 I:16384	- I:8 -	- - I:32
96.	C-a	25	амб.	Ревматизм. Активная фаза. I суставная атака.	13/VII-63 6/II-63	- -	I:1024 -	I:512 I:512		I:64
97.	C-b	16	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Ревмокардит. I суставная атака.	16/XII-62	-	-			
98.	C-a	20	амб.	Ревматизм. Активная фаза. II суставная атака. Ревмокардит.	16/IV-62	-	-			
99.	C-a	33	2347	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митрально-аортальный порок сердца.	21-VI-62 14/VII-	- -	I:16 -	I:32 I:128		
100.	T-a	31	амб.	Ревматизм. Активная фаза. Недостаточность митрального клапана.	13/IX-61	I:256	-	I:128	I:128	I:32
101.	Y-a	19	2764	Ревматизм. Активная фаза. Возвратный ревмокардит. Недостаточность митрального клапана.	20-VI-61	I:32	I:4096	-		-

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
I02.	X-a	29	2396 429 5087	Ревматизм. Активная фаза. Вялотекущий ревмокардит. Митрально-аортальный порок сердца. Подострый серпический эндокардит. Комбинированный аортальный и митральный порок сердца. Недостаточность кровообращения III степени. Очаговый нефрит.	6/VI-61 I/II-62 7/III-62 16/XI-62 19/XII-62 23/I-63 23/II-63 22/III-63	- - - - - - - -	- I:128 - - - I:64 I:512	- I:256 I:64 I:512 I:2048 I:2024 I:64 I:2048	I:2 I:4 I:4 - - - -	I:128 I:64 I:128 I:256 I:128
I03.	Ц-в	26	545I 676	Ревматизм. Активная фаза. Рецидивирующий вялотекущий ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца. Мерцательная аритмия. Недостаточность кровообращения II Б степени. Левосторонняя прикорневая пневмония. Приступ сердечной астмы	18/IX-61 6/XII-61 20/I-63	- - -	- - -	I:4096 I:32 I:256	I:1024 I:1024 I:64	I:256 I:32
I04.	Ч-а	20	5800	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	22/XI-61	-	-	-	-	-
I05.	Ч-а	18	4654	Ревматизм. Активная фаза. Ревмокардит. Очаговый инфекционный миокардит. Хронический тонзиллит.	20/II-62	-	-	I:64	-	I:512

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
I06.	III-n	32	5677	Ревматизм. Активная фаза. Рецидивирующий ревмокардит. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	I9/XII-62	-	-	-	I:2	
I07.	III-b	48	3563	Ревматизм. Активная фаза. Ревмокардит. Недостаточность митрального клапана. Коронарит.	II/III-61	-	-	I:32		
I08.	III-x	2I	3342.	Ревматизм. Активная фаза. Комбинированный митральный порок сердца. Мерцательная аритмия. Недостаточность кровообращения II A степени.	I3/III-63	-	I:64	I:5I2		
I09.	III-a	24	2767	Ревматизм. Активная фаза. Повторная атака. Вязотекущий возвратный эндомиокардит. Комбинированный митрально-аортальный порок сердца с преобладанием стеноза устья левого венозного отверстия. Митральный комбинированный порок сердца с преобладанием стеноза. Стеноз устья аорты и относительная недостаточность трехстворчатого клапана. Недостаточность кровообращения III степени. Кардиальная астма.	20/VI-61	-	I:2048	I:32		I:32
II0.	II-a	30	4I70	Ревматизм. Фаза исхода. Комбинированный митральный порок сердца. Недостаточность кровообращения II Б степени	I6/XI-62	-	I:128	I:64		

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
III.	Ю-а	22	5075	Ревматизм. Активная фаза. Недостаточность митрального клапана. Повторная суставная атака.	15/XI-6I	-	-	I:5I2	-	-
					6/XII-6I	-	-	-	-	-
					16/XI-62	-	-	I:I024	I:I6	I:256
II2.	Я-а	2I	амб.	Ревматизм. Активная фаза. I суставная атака.	28/II-62	-	-	I:40	I:256	I:64
РЕВМАТИЗМ. НЕАКТИВНАЯ ФАЗА.										
II3.	А-а	26	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Недостаточность митрального клапана.	15/IX-6I	-	-	-	-	-
II4.	Б-а	33	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	13/IX-6I	-	-	-	I:8	-
II5.	Б-а	3I	5I70	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца. Недостаточность кровообращения II А степени.	19/XII-62	-	-	I:64	-	-
II6.	Б-а	2I	643	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	27/VI-6I	-	-	I:32	-	I:4
II7.	Б-н	I9	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Первая суставная атака.	4/IX-6I	-	-	-	-	I:8
II8.	Б-о	3I	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	27-V-6I	-	-	-	-	-

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
119.	Б-а	26	284 18	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	I/II- 62	-	-	-	-	I:64
120.	Б-н	24	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	19/XII- 61	-	-	-	-	-
121.	Б-а	29	5267	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Органическая недостаточность трехстворчатого клапана. Силероз системы легочной артерии. Недостаточность кровообращения II А степени.	22/XI- 61	-	-	-	-	-
122.	Б-а	57	5035	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Мерцательная аритмия. Недостаточность кровообращения II степени.	24/XI- 61	-	-	-	-	-
123.	В-а	28	амб. Б	Ревматизм. Неактивная фаза. Недостаточность митрального клапана.	20/VI- 61	-	-	-	-	I:16
124.	В-а	50	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	15/IX- 61	-	-	-	-	-
125.	В-а	23	1083	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Недостаточность кровообращения II А степени.	12/IV- 62	-	I:32			

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
I26.	Г-н	26	I7I	Ревматизм. Неактивная фаза. Митральный стеноз. Недостаточность кровообращения III степени.	I9/у-62	-	-	-		
I27	Г-а	3I	463	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	20/ХI-62	-	-	I:1024		
I28.	Г-ч	22	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Недостаточность митрального клапана.	I6/ХI-62	-	-			
I29.	Г-в	22	279 I9	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Недостаточность трехстворчатого клапана.	I/II-62	-	-	-	-	-
I30.	Г-а	I4	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. I атака.	4/IX-6I	-	I:4096	-	-	-
I3I.	Г-а	6I	396I	Ревматизм. Неактивная фаза. Недостаточность трехстворчатого клапана. Кардиосклероз.	4/IX-6I	-	-	I:256	-	I:8
I32.	Г-а	24	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Недостаточность митрального клапана.	26/у-6I	-	-	I:4	-	-
I33.	Г-в	20	I68	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	I5/ХII-6I	-	-	I:32	-	I:128
I34.	Г-а	28	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	I6/I-62	-	-	I:64	-	I:128
I35.	Г-а	22	2I93	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	I6/у-6I	-	I:4096	I:32	I:256	-

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
I36.	Д-в	27	223	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	21/VI-62	-	-	I:40		
I37.	Д-а	20	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. I атана.	27/V-6I	-	-	-	-	-
I38.	И-а	33	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Недостаточность митрального клапана.	22/XI-6I	-	I:4096	-	-	-
I39.	З-в	19	4358	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца. Недостаточность кровообращения II Б степени.	27/X-62	-		I:256		
I40.	З-в	2I	2II	Ревматизм. Неактивная фаза. Митральный стеноз.	28/VI-6I	-	-	-	-	-
I4I.	И-я	39	I093.	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза. Мерцательная аритмия.	27/III-62	-	-			
I42.	Ив-я	4I	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Недостаточность митрального клапана.	I6/XI-62	-	-			
I43.	К-р	18	3933	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	20/XI-62	-	-	I:5I2		

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
I 44.	K-лб	53	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	I 6/XI-62	-	-			
I 45.	K-в	48	473	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	I 6/XI-62	I:128	-			
I 46.	K-в	32	5598	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	I 9/XII-61	-	-	-	-	-
I 47.	K-a	31	887	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	I 6/I-62	-	I:1024	I:16	-	I:256
I 48.	K-в	28	I 56	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	20/I-62	-	-	I:128	-	I:64
I 49.	K-a	24	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	26/IV-62	-	I:320			
I 50.	K-a	21	<u>418</u> 31	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	I/II-62	-	I:64	I:256	-	I:64
I 51.	K-н	35	38325	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца. Недостаточность кровообращения II Б степени.	I 7/X-62	-	I:64	I:256		

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
I52.	Л-а	31	I033	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	I6/XI-6I	-	-	-	-	-
I53.	Л-ц	20	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Недостаточность митрального клапана.	I6/XI-6I	-	-	-	-	-
I54.	Л-а	37	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Недостаточность митрального клапана.	I2/XI-6I	-	-	-	-	-
I55.	Л-а	I9	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	26/У-6I	-	-	I:I024	-	-
I56.	М-а	I8	542	Ревматизм. Неактивная фаза. Митральный стеноз. Недостаточность кровообращения I степени.	I6/XI-6I	-	-	-	-	-
I57.	М-а	49	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	I6/I-62	-	-	I:64	-	I:64
I58.	М-к	28	5007	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	I5/XI-6I	-	-	I:5I2	-	-
I59.	М-й	30	I278	Ревматизм. Фаза ремиссии. Недостаточность митрального клапана. Функциональное расстройство нервной системы.	I7/IУ-62	-	I:256	I:256	-	-

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
I60.	H-a	58	4I19	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца. Недостаточность кровообращения II степени.	15/IX-61	-	-	-	-	-
I61.	O-a	4I	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	15/XII-61	-	-	-	-	I:64
I62.	H-a	46	2054	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митрально-аортальный порок сердца с преобладанием стеноза. Пароксизмальная тахикардия.	12/V-61	-	-	I:5I2	-	-
I63.	H-a	30	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Недостаточность митрального клапана.	16/XI-62	-	-	-	-	-
I64.	H-в	19	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Митральный порок сердца.	6/IV-62	I:256	-	-	-	-
I65.	H-o	39	2883	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	27/IV-62	I:32	-	-	-	-
I66.	H-a	25	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	25/IV-62	-	I:640	-	-	-
I67.	H-a	2I	569	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	22/XI-61	-	-	-	-	-
I68.	H-a	29	567	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца. Недостаточность кровообращения II A степени	16/XI-61	-	-	-	-	-

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	II
I69. П-а	25	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. I атака.	4/IX-61	-	I:4096	-	-	-	-
I70. П-ч	46	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	7/III-62	I:256	-	I:256	-	I:128	-
I71. Р-а	35	2II6	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	20/XI-62	-	I:1024	I:2048	-	-	-
I72. Р-а	22	362	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	I/II-62	-	-	I:128	-	I:64	-
I73. Р-а	2I	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. I атака.	4/IX-61	-	-	I:128	I:8	-	-
I74. Р-а	29	482	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	I/II-62	-	-	I:256	I:64	-	-
I75. Р-а	45	I24	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза.	II/IV-62	I:256	I:256	-	-	-	-
I76. С-а	36	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца.	II/V-62	-	I:256	-	-	-	-
I77. С-а	33	2347	Ревматизм. Неактивная фаза. Митрально-аортальный порок сердца.	2I/VI-62	-	I:16	I:32	-	-	-
I78. С-а	30	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. I атака.	4/IX-61	I:228	-	I:32	-	I:8	-
I79. С-а	33	амб.	Ревматизм. Неактивная фаза. Комбинированный митральный порок сердца	I2/XII-61	-	-	I:64	I:8	I:32	-

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ
С ИНФЕКЦИОННЫМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ПОЛИОРТРИТОМ**

№ пп	Фамилия	Возраст	№ истории болезни	Дата исследования	Реакция Ваалер-Роузе	Ингибитор	Антиингибитор	Проба Кумба	Антитела к нормальному гамма-глобулину
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	А-а	28	4788	19/XI-61 5/I-62	- -	I:2048 I:128	I:512 I:256	- -	- -
2.	Б-а	32	амб.	6/XII-61	I:2048	I:128	I:64	-	-
3.	В-а	36	I25I	II/IV-62	I:4096	-	I:64	I:2	I:256
4.	В-а	40	амб.	25/XII-61	I:1024	-	I:64	-	I:64
5.	Г-н	28	амб.	28/XI-61	I:4096	-	-	-	-
6.	Г-а	26	3548	13/III-63	I:2048	-	I:64		
7.	Г-а	32	I93	17/I-62 5/II-62 20/II-62	- - -	- - -	I:128 I:128 I:128	I:16 I:256 I:4	I:128 I:64 I:128
8.	Д-а	5I	3754	22/XI	-	-	I:64	-	-
9.	Д-о	24	5359	29/XI-61	-	-	-	-	-
10.	Д-а	4I	5344	16/XI-61 24/XI-62	I:128 -	I:2048 -	I:256 -	I:8 -	I:512 -
II.	Е-а	46	327	6/II-63	I:4096	-	I:256		

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I2.	Е-а	36	759	7/III-62	-	-	I:512	I:16	I:256
I3.	З-я	39	амб.	17/X-62	I:2048	-	I:256	-	-
I4.	З-а	34	амб.	4/XI-6I	I:4096	-	-	-	-
I5.	И-в	36	5504	5/XII-6I 5/I-62	I:4096 -	I:64	I:128 I:64	I:256 -	- I:32
I6.	И-а	33	амб.	6/VI-6I	-	-	-	-	-
I7.	Кос-а	53	амб.	24/V-62	I:2048	I:256	-	-	-
I8.	К-а	26	II56	27/III-62	I:256	-	-	-	-
I9.	Ком-а	20	амб.	24/V-62	I:2048	-	-	-	-
20.	К-а	40	амб.	24/XI	-	I:256	-	-	-
21.	К-н	30	5382	13/XII-6I	-	-	I:64	-	I:64
22.	К-в	26	626	29/VI-62	-	I:64	-	-	-
23.	К-в	31	124	II/VII-6I	-	-	I:64	-	-
24.	Л-в	26	3996	4/IX-6I	I:2048	I:4096	-	-	-
25.	Л-в	56	296	27/V-6I	I:512	-	I:32	-	-
26.	М-о	22	амб.	2/XII-6I	-	I:64	-	I:16	I:32

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
27.	M-a	39	амб.	28/II-62	-	I:256	I:480	I:256	I:64I
28.	M-a	38	5042	6/XII-6I	I:5I2	-	-	I:256	-
29.	M-a	36	амб.	20/VI-6I	-	-	-	-	I:32
30.	H-a	44	амб.	5/XII-6I	I:5I2	-	I:64	-	I:64
3I.	II-a	52	амб.	I5/XII-6I	I:1024	-	I:64	-	I:32
32.	O-a	34	2207	8/VI-62	-	I:5I2	-	-	-
33.	II-B	28	489	28/II-62	-	I:40	-	I:I28	-
34.	P-a	34	амб.	28/II-62	I:5I2	-	I:960	I:I6	I:80
35.	P-X	25	3865	24/VIII-6I	-	-	I:I28	-	I:64
36.	P-B	36	амб.	27/VI-6I	-	-	I:I024	-	-
37.	C-B	32	амб.	6/XII-6I	I:4096	I:4096	I:64	I:64	I:4
38.	C-p	2I	амб.	I3/IX-6I	-	-	I:5I2	I:I28	I:64
39.	C-a	I6	357I	II/VIII-6I	-	-	I:64	-	-
40.	T-a	34	542	27/X-62	-	-	I:256	-	-
4I.	Ч-a	38	амб.	20/II-62	I:I28	-	I:32	-	I:64

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
42.	Ч-й	26	5094	23/XI-6I	I:I024	-	-	-	-
43.	Ш-а	30	379	I/II-62	-	-	I:I024	I:I6	I:64
44.	У-а	37	амб.	7/II-62	I:4096	-	I:320	-	I:320
				7/II-62	I:I024	-	I:256	I:8	I:256
				28/VI-62	I:2048	-	I:I28	I:I28	I:I6
45.	Ф-а	25	амб.	5/I-62	-	-	I:256	I:8	I:I28
46.	Ф-а	40	2993	I3/VI-63	I:I024	I:I024	I:I28		
47.	Х-ц	52	I75I	4/У-62	I:4096	-	I:I28	I:I6	I:64
				I/VI-62	I:2048			I:64	
48.	Я-а	3I	728	28/II-62	I:I024	-	I:480	I:256	I:64

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

№ пп	Фамилия	Возраст	История болезни	Клинический диагноз	Дата исследования	Реакция Ваалер-Роузе	Ингибитор ревматоидного фактора	Антиингибитор	Проба Кумба	Антитела к нормальному гаммаглобулину
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1.	В-а	19	2336	Хронический гнойный тонзиллит.	21/VI-62	-	-	I:160	-	-
2.	Б-к	35	амб.	Диссеминированная красная волчанка. Доброкачественное течение.	24/XI-61	I:4096	-	-	-	-
3.	Г-н	36	4356	Артропатия	18/III-61	I:4096	-	-	-	-
4.	Г-в	18	5735	Реконвалесцент после перенесенной ангины	29/XII-61	-	-	I:128	-	I:128
5.	Д-в	17	929	Правосторонний гнойный мезотимпанит	2/III-63	-	-	I:128	-	-
6.	З-а	24	4409	Очаговый туберкулез.	27/X-62	-	-	I:128	-	-
7.	И-а	40	2523	Системная красная волчанка	20/VI-61	I:32	-	I:4096	I:2048	I:16
8.	И-н	30	амб.	Хронический тонзиллит	19/XII-62	-	-	I:128	-	I:32

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	II
9.	К-н	33	1877	Выраженная вегетативная дистония с ангиоспазмом церебральных сосудов	8/V-61	-	-	I:64	-	-
10.	К-а	20	4987	Хронический гнойный тонзиллит.	16/V-61	-	I:256	-		
11.	А-а	23	894	Диссеминированная красная волчанка. Тяжелое течение.	11/IV-62	I:2048	-	I:512	I:2	I:256
12.	Л-а	39	3851	Пароксизмальная тахикардия.	24/VIII-61	-	-	-	-	-
13.	М-в	52	амб.	Обменный полиартрит.	20/I-62	-	I:64	-	-	-
14.	М-о	52	2231	Распространенный атеросклероз.	8/VI-62	-	-	I:64		
15.	С-в	51	3426	Левосторонняя очаговая пневмония.	10/VIII-63	-	-	I:128		
16.	С-а	21	3357	Острый тонзиллогенный миокардит.	23/VIII-61	-	-	-	-	-
17.	С-а	23	528	Хронический тонзиллит.	11/IV-62	-	-	I:256	I:16	I:228
18.	Ф-а	34	5813	Хронический тонзиллогенный миокардит.	5/I-62	-	-	I:512	I:32	I:256
19.	Х-а	54	3942	Туберкулез левого коленного сустава	17/X-62	-	I:512	I:512		

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
20.	X-o	38	5158	Стеноз устья аорты.	20/XI- 62	-	-	I:I28		
21.	X-B	39	192	Тонзиллогенный синдром.	7/II-62	-	-	I:I024	-	I:I28
22.	III-B	35	3412	Диффузный пневмосклероз. Эмфизема легких. Легочно-сердечная недостаточность.	10/УШ- 63	-	-	I,64		
23.	Ю-B	26	3401	Бронхоэктатическая болезнь	10/УШ- 63	-	I:64	I:I28		

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

№ п/п	Фамилия	Дата исследо- вания	Ингибитор ревматоид- ного факто- ра	Антиинги- битор	Реакция Румба
1	2	3	4	5	6
1.	А-на	20/УШ-62	I:8		-
2.	А-а	12/І-63	I:64		
3.	А-а	20/УШ-63	-		
4.	А-в	20/УШ-63	-		
5.	А-а	20/ІІ-63	-		
6.	А-в	18-УШ-61			
7.	Б-а	12/І-63	I:I28		-
8.	Б-а	20/УШ-63	-		-
9.	Б-н	2/Х-63	-		
10.	Б-х	6/ІІ-63	I:64		
11.	Б-а	3/ІУ-63		I:32	-
12.	В-н	9/У-63	-		
13.	Вл-а	2/Х-63	-		-
14.	Вас-а	2/Х-63	-		
15.	В-в	24/Х-62	I:512		
16.	В-а	20/ІІ-63		I:64	
17.	Г-в	25/УШ-63	I:32		
18.	Г-а	25/УШ-63	I:164		
19.	Г-а	20/УШ-63	-		-
20.	Г-а	12/І-63	I:512		
21.	Г	25/УШ-63	I:8		
22.	Г-а	12/І-63	-		

1	2	3	4	5	6
23.	Г-в	25/IX-63	-		
24.	Г-а	26/II-63		I:64	-
25.	Г-к	28/II-63		I:32	-
26.	Д-а	26/VIII-63	I:64		
27.	Д-й	I2/I-63	-		
28.	Д-а	9/V-63	-		
29.	Д-н	25/IX-63	-		
30.	Д-а	2/X-63	-		
31.	Д-а	26/II-63		I:64	
32.	Е-а	9/V-63	-		
33.	Е-я	23/IX-63	-		
34.	И-а	I2/I-63	I:I28		
35.	И-в	24/X-62	I:64	I:64	
36.	И-а	28/II-63		I:64	
37.	З-а	9/V-63	I:64		
38.	З-а	2/X-63	-		
39.	З-а	26/II-63		I:64	
40.	З-к	28/II-63		I:64	
41.	И-а	9/V-63	-		
42.	И-а	20/VII-63	-		
43.	И-в	I/XI-62	-	I:32	
44.	И-а	20/II-63	-		
45.	И-а	26/I-63	-	I:32	
46.	И-а	9/V-63	-		

I	2	3	4	5	6
47.	К	9/V-63		I:64	
48.	К-а	26/VIII-63		I:64	
49.	К-а	25/VI-63		-	
50.	К	26/IX-63		-	
51.	К-а	26/II-63		-	
52.	К-а	24/X-62		I:32	
53.	К-в	24/X-62		I:64	
54.	К-я	26/V-63		I:32	
55.	К-а	28/II-63		I:64	
56.	К-а	28/II-63		I:64	
57.	К-а	28/II-63		I:32	
58.	К-а	I/IV-63		I:4	
59.	К	I5/V-6I		-	
60.	К-а	26/V-6I		-	
61.	К-И	23/VII-6I		-	
62.	Л-а	9/V-63	I:64		
63.	Л	26/IX-63	-		
64.	Л-Н	9/V	I:64		
65.	Л-а	I/XI-62		-	
66.	Л	I/XI-62		I:64	
67.	Л-а	5/III-63		I:64	
68.	Л-а	6/III-63		I:64	
69.	Л-а	8/IV-63		I:32	
70.	Л-а	23/VII-6I		-	

1	2	3	4	5	6
71.	Л-а	23/УП-61		-	
72.	М.	9/У-63		-	
73.	М-Н	9/У-63	-	-	
74.	М-а	9/У-63	1:32		
75.	М-а	20/УП-63	-		
76.	М-р	20/УП-63	-		
77.	М-а	9/У-63	-		
78.	М-а	26/IX-63	-		
79.	М-В	2/Х-62	-		
80.	М-а	1/XI-62		-	
81.	М.	1/XI-62	-	-	
82.	М-В	1/XI-62	-	-	
83.	М-а	20/П-63г.	-	1:64	
84.	М-а	26/П-63	-	1:32	
85.	М-а	26/П-63	-	1:32	
86.	М-Н	28/П-63	-		
87.	М-а	5/П-63	-	1:64	
88.	М-а	6/П-63		1:64	
89.	Н-а	1/У-63	-		
90.	О-а	26/П-63		1:32	
91.	О-ч	6/П-63		1:64	
92.	П-а	12/1-63	-		
93.	П-В	9/У-63	-		
94.	Н.	20/УП-63	-		

I	2	3	4	5	6
95.	П-а	20/VIII-63	I:16		
96.	П-а	20/VIII-63	-		
97.	П-а	26/VIII-63	I:64		
98.	П-а	2/X-63	-		
99.	П-а	26/Y-63		I:32	
100.	П-в	28/II-63		I:64	
101.	П	26/Y-6I		-	
102.	П-а	26/Y-6I		-	
103.	П-а	18/VIII-6I			
104.	П-на	18/VIII-6I			
105.	Р-на	26/VIII-63	I:32		
106.	Р-а	9/Y-63	-		
107.	Р	20/VIII-63	-		
108.	Р-к	25/VIII-63	I:8		
109.	Р-а	26/IX-63	-		
110.	Р-в	20/II-63		I:64	
111.	Р-а	26/II-63		I:64	
112.	Р-а	26/II-63		I:64	
113.	Р-а	25/III-63		I:64	
114.	Р-а	3/IV-63		I:32	
115.	Р-а	3/IV-63		I:32	
116.	С	26/VIII-63	-		
117.	С-а	26/VIII-63	-		
118.	С-а	12/I-63	-		
119.	С-о	20/VIII-63	-		

I	2	3	4	5	6
I20.	C-a	26/VIII-63	I:16		
I21.	C	26/VIII-63	-		
I22.	C-a	23/IX-63	-		
I23.	C-a	2/X-63	-		
I24.	C-a	20/II-63		I:64	
I25.	C-a	26/II-63	-	I:32	
I26.	C-a	26/II-63	-	I:64	
I27.	C-a	28/II-63	-	I:32	
I28.	C-a	3/IV-63	-	I:64	
I29.	C-a	3/IV-63	-		
I30.	C-a	23/VII-6I	-		
I31.	C-B	23/VII-6I	-		
I32.	T-X	20/II-63	-		
I33.	Y.	26/VIII-63	I:16		
I34.	Y-a	26/VIII-63	I:16		
I35.	Y-a	19/VIII-63	-		
I36.	Y-a	23/VII-6I			
I37.	X-a	26/VIII-63	-		
I38.	X-a	20/II-63		-	
I39.	Ч-a	9/Y-63	-		
I40.	Ч-н	3/IV-63		-	
I41.	Ч-B	26/Y-6I	I:128		
I42.	Ч-a	9/Y-63	-		
I43.	Ч-B	29/Y-6I		-	-
I44.	III-a	20/VII-63	-		-

I	2	3	4	5	6
I45.	III-a	26/VIII-63	-	-	-
I46.	III-a	2/X-63	-		-
I47.	III-a	2/X-63			
I48.	III-a	26/II-63			
I49.	III-a	28/II-63	I:I28		
I50.	III-R	28/II-63	-		-
I51.	III-a	5/III-63	-		
I52.	III-B	5/III-63	-		-
I53.	III-a	6/III-63	-	-	-

ВЫРАЖАЮ БЕЗГРАНИЧНУЮ БЛАГОДАРНОСТЬ ПРОФЕССОРУ Л. Г. УЖАНСКОМУ
ЗА ПОСТОЯННОЕ РУКОВОДСТВО И ПОМОЩЬ В РАБОТЕ.