

На правах рукописи

И. Ш. ГОЛОД

**Иммунологическое изучение системы
ревматоидный фактор—ингибитор—
антиингибитор при ревматизме**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Свердловск
1964 г.

На правах рукописи

И. Ш. ГОЛОД

Иммунологическое изучение системы
ревматоидный фактор—ингибитор—
антиингибитор при ревматизме

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Свердловск
1964 г.

Работа выполнена в иммуномикробиологической лаборатории 23-й городской клинической больницы г. Свердловска (главный врач—А. С. Коковихин) и на кафедре патологической физиологии (заведующий кафедрой—доктор медицинских наук, профессор Я. Г. Ужанский) Свердловского государственного медицинского института (ректор—доцент В. Н. Климов).

Научный руководитель работы—доктор медицинских наук, профессор Я. Г. Ужанский.

Официальные оппоненты:

заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор Б. П. Кушелевский.

Кандидат медицинских наук В. М. Чтецова.

Защита диссертации состоится 30/IV 65 в Свердловском государственном медицинском институте. 6132

Дата рассылки автореферата. 26/IV 65

Диссертация состоит из введения и следующих глав:

Глава I. Краткая характеристика иммунологических изменений при ревматизме.

Глава II. Роль аутоиммунизации в патогенезе ревматизма.

Глава III. Методы исследования.

Глава IV. Ингибитор ревматоидного фактора.

Глава V. Антиингибитор.

Глава VI. Результаты иммунологического исследования по данным пробы Кумбса.

Глава VII. Изучение иммунологической связи ревматоидного фактора с антиингибитором и ингибитором.

Работа изложена на 200 страницах машинописи и имеет приложение протоколов опытов на 39 страницах. Литературный указатель включает 159 работ отечественных и 220 работ иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами, 4 схемами и 20 рисунками.

Ревматизм представляет собой тяжелое и распространенное хронически протекающее заболевание, которое сопровождается изменением иммунологической реактивности организма, формированием порока сердца и неуклонным развитием тяжелых расстройств кровообращения. «Ревматизм не просто хроническая болезнь, но болезнь калечащая, приводящая вследствие поражения сердца к инвалидизации огромные массы людей» (Вовси М. С., 1954). Все это позволяет отнести ревматизм к заболеваниям, борьба с которыми является актуальной проблемой современной медицины.

Исследования последних лет показали, что в патогенезе ревматизма важное место занимают аутоиммунные процессы. Развитие их в организме сопровождается глубокими деструктивными изменениями сывороточных белков крови, выражающимися в появлении веществ со свойствами аутоантигенов (Троян Г. А., 1958; Лозовой В. П., 1961; Сачков В. И. 1962).

Одним из таких веществ является вещество, известное под названием ингибитора ревматоидного фактора, изучение которого было начато сравнительно недавно (Ziff, 1954). Наличие ингибитора ревматоидного фактора, помимо ревматизма, было обнаружено при заболеваниях, связанных с деструктивным поражением системы соединительной ткани, таких, как инфекционный неспецифический полиартрит, склеродермия и системная красная волчанка (Кузнецова Н. И., Сачков В. И., Трофимова Т. М., 1961; Сачков В. И., 1962; Whillans, Fischman, 1958).

Антителом к ингибитору является ревматоидный фактор. Как известно, ревматоидный фактор представляет собой высокомолекулярный белок, обладающий свойствами аутоантитела и обнаруживаемый в сыворотке крови больных инфекционным неспецифическим полиартритом.

Исходя из факта обнаружения ингибитора ревматоидного фактора и при ревматизме, и при инфекционном неспецифическом полиартрите, а ревматоидного фактора — только при инфекционном неспецифическом полиартрите мы предположили, что и при ревматизме в сыворотке крови 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 неколлагеновыми болезнями и здоровых людей. При этом мы использовали реакцию пассивной гемагглютинации в модификации Бойдена, в которой в качестве антигена брали сыворотку, содержащую ингибитор ревматоидного фактора.

В результате проведенных исследований нам действительно удалось обнаружить вещество, способное связываться с ингибитором ревматоидного фактора по типу связи антиген-антитело. Это вещество мы назвали «антиингибитором». Мы предположили, что образование этого вещества связано с аутоиммунными процессами, развивающимися при ревматизме, и что антиингибитор, ингибитор и ревматоидный фактор иммунологически связаны между собой. Изучению всех этих вопросов и была посвящена настоящая работа.

Мы считали, 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 для контроля за эффективностью его лечения.

Обследование больных производилось в клинике госпитальной терапии педиатрического факультета Свердловского государственного медицинского института (заведующая кафедрой — доктор медицинских наук, профессор О. И. Ясакова) и в Свердловском городском антиревматологическом центре № 2 при 23-й городской клинической больнице (заведующая — В. Б. Славная). Определение активности ревматического процесса производилось на основании клинического исследования больных с применением различных лабораторных методов исследования (определение РОЭ, количества лейкоцитов, антистрептолизина О, антистрептогалактуридазы, ревматоидного фактора, электрофоретического исследования сывороточных белков, электрокардиографического и рентгенологического исследования).

Антиингибитор

Для определения антиингибитора мы использовали реакцию пассивной гемагглютинации. Эта реакция основана на способности эритроцитов, обработанных растворимым антигеном, адсорбировать из исследуемой сыворотки специфичные к этому антигену антитела (Landsteiner, 1945). При выборе этого метода мы руководствовались указаниями ряда авторов о высокой специфичности этой реакции при использовании растворимых антигенов. По своей чувствительности она превосходит одну из самых чувствительных реакций в иммунологии — реакцию связывания комплекта (Кравченко А. Т., 1946; Синицын В. А., 1960; Фель В. Я., 1959; Boyden, 1951; Hirst, 1941; Middlebrook, 1948; Stavitsky, 1954).

В реакции пассивной гемагглютинации мы применяли таннизированные по методу Бойдена эритроциты, обработанные сенсibili-

зирующей неагглютинирующей дозой сыворотки больных ревматизмом, содержавшей ингибитор ревматоидного фактора. В отличие от оригинальной методики Бойдена, при которой используются эритроциты барана или эритроциты человека О группы, мы в наших исследованиях применяли эритроциты кролика. Использование эритроцитов кролика в реакции пассивной гемагглютинации позволило добиться более четких результатов реакции и значительно повысить ее чувствительность.

Кроме ингибитора ревматоидного фактора, мы брали в качестве антигена и нормальный человеческий гамма-глобулин. Многие сыворотки, содержащие антиингибитор, давали положительную реакцию и с этим антигеном. Однако, положительная реакция при использовании в качестве антигена нормального человеческого гамма-глобулина наблюдалась в более низких титрах, чем при применении ингибитора ревматоидного фактора. Статистическая обработка результатов исследования показала, что антиингибитор обладает выраженной специфичностью к ингибитору ревматоидного фактора.

Наличие перекрестных реакций при использовании различных антигенов (в наших исследованиях ингибитора и нормального человеческого гамма-глобулина) может объясняться наличием общих элементов в структуре этих антигенов (Бойд, 1958).

Проведенные исследования показали, что антиингибитор представляет собой термолабильное вещество, разрушающееся при $+57^{\circ}\text{C}$ через 2 часа, а при $+70^{\circ}\text{C}$ — через 30 минут. Удаление гетерофильных антител не оказывало значительного влияния на концентрацию этого вещества.

Исходя из концентраций антиингибитора, в пределах которых нам удалось его обнаруживать, мы приняли за низкую концентрацию в пределах 1:2—1:64, за среднюю — концентрацию 1:128, и за высокую — концентрацию антиингибитора в пределах 1:256, 1:16384.

При активной фазе ревматизма наблюдалось достоверное повышение концентрации антиингибитора ($P \leq 0,0005$). Максимальная концентрация антиингибитора (1:16384) была обнаружена при непрерывно рецидивирующем ревмокардите. Высокие концентрации этого вещества наиболее часто обнаруживались при активной фазе ревматизма у больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения. У некоторых больных с пороками сердца и недостаточностью кровообращения концентрация антиингибитора не понижалась и при переходе ревматического процесса из активной фазы в фазу ремиссии. Средние и низкие концентрации антиингибитора обнаруживались наиболее часто при первичном ревматизме. При наблюдении за концентрацией антиингибитора в динамике у больных с первичным ревматизмом можно было отметить постепенное повышение его концентрации. При переходе ревматического процесса из активной фазы в фазу ремиссии у многих больных

Результаты определения антиингибитора при ревматизме.

Группа Титр		Конт- рольная	Активная фаза ревма- тизма	Фаза ремиссии	Сумма	Критерий досто- верности	P
Отрицательная реакция		22	30	31	83	3,48	>0,05
Низкие титры	1 : 2	1		1	2	23,43	<0,0005
	1 : 4			1	1		
	1 : 8		1		1		
	1 : 16		1	1	2		
	1 : 32	16	6*	7	29		
	1 : 64	27	14	5	46		
Сред- ние титры	1 : 128		15**	5	20	47,69	< 0,0005
Высокие титры	1 : 256		16***	8	24	51,74	< 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		
Сумма		66	99	65	230		
Теоретическое отношение		0,286	0,43	0,282			

*/1 : 40

**/1 : 100

***/1 : 320

наблюдалось либо снижение концентрации антиингибитора, либо полное его исчезновение из сыворотки крови.

Образование антиингибитора происходило и при инфекционном неспецифическом полиартрите. При этом он обнаруживался и в низких, и в высоких концентрациях. При наблюдении в динамике у больных с инфекционным неспецифическим полиартритом можно было отметить или медленное и незначительное снижение концентрации антиингибитора, или длительное пребывание его концентрации на одном уровне.

Высокие концентрации этого вещества были обнаружены также при системной красной волчанке.

Антиингибитор находился и в сыворотках здоровых людей, но в низких концентрациях, не превышающих 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 длительно 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.

Ингибитор ревматоидного фактора

Как известно, ингибитор ревматоидного фактора способен связываться с ревматоидным фактором и тем самым препятствовать его выявлению. На основании того, что обнаруженный нами новый сывороточный фактор — антиингибитор — также способен связываться с ингибитором, можно заключить, что в организме образуется две разновидности антител к ингибитору, что связано, очевидно, с наличием у него двух детерминантных групп.

При иммунологическом изучении системы ревматоидный фактор—ингибитор—антиингибитор мы изучали также, как часто и в какой концентрации ингибитор ревматоидного фактора обнаруживается при ревматизме. В контрольных исследованиях мы определяли его содержание при различных заболеваниях и у здоровых людей.

Для обнаружения ингибитора ревматоидного фактора мы использовали реакцию торможения в модификации Whillans, несколько видоизмененную Кузнецовой с соавторами (1961) и основанной

на способность ингибитора связываться с ревматоидным фактором. Если исследуемая сыворотка содержала ингибитор, то при добавлении к ней другой сыворотки, заведомо содержащей ревматоидный фактор, происходило соединение ингибитора с ревматоидным фактором. В результате этого соединения при последующем добавлении к этим сывороткам сенсibilизированных гемолитической сывороткой эритроцитов барана не наступало их агглютинации, т. к. ревматоидный фактор был связан с ингибитором. Другими словами, после соединения ингибитора с ревматоидным фактором реакции Ваалер-Роузе была отрицательной.

В наших исследованиях ингибитор ревматоидного фактора наиболее часто обнаруживался при активной фазе ревматизма.

Статистическая обработка результатов исследования показала, что повышение концентрации ингибитора ревматоидного фактора при активной фазе ревматизма является статистически достоверной. Максимальная его концентрация (1:4096) в период обострения обнаруживалась у больных с пороками сердца без недостаточности кровообращения. При переходе ревматического процесса из активной фазы в фазу ремиссии можно было наблюдать понижение концентрации ингибитора. Повторное его появление у некоторых больных этой группы совпадало с обострением ревматического процесса. При тяжелом течении ревматического процесса, сопровождающегося снижением общей иммунологической реактивности, можно было наблюдать и отсутствие ингибитора ревматоидного фактора, наряду с другими отрицательными иммунологическими реакциями. При первичном ревматизме и при пороках сердца с недостаточностью кровообращения преобладали низкие и средние концентрации ингибитора ревматоидного фактора. Ингибитор ревматоидного фактора отсутствовал при благоприятном течении ревматического процесса, не сопровождающегося частыми обострениями.

Значительно реже ингибитор ревматоидного фактора можно было обнаружить в фазе ремиссии. Максимальные его концентрации так же, как и при активной фазе ревматизма, выявлялись у больных с пороками сердца без недостаточности кровообращения.

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

В сыворотках здоровых людей и больных неколлагеновыми болезнями ингибитор ревматоидного фактора можно было обнаружить в более низких концентрациях, чем при ревматизме и инфекционном неспецифическом полиартрите.

Таким образом, нам удавалось обнаруживать повышенные концентрации ингибитора ревматоидного фактора и при ревматизме, и при инфекционном неспецифическом полиартрите. Эти данные согласуются с данными Кузнецовой Н. И., Сачкова В. И., Трофи-

Результаты определения ингибитора ревматоидного фактора при ревматизме

Группа Титр	Конт- рольная	Активная фаза ревма- тизма	Фаза ремиссии	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			

мовой Т. М. (1961), обнаружившими это вещество у половины обследованных ими больных ревматизмом и инфекционным неспецифическим полиартритом. Наши данные по обнаружению ингибитора ревматоидного фактора у здоровых людей согласуются с данными Грея (Gray, 1959).

Следовательно, ингибитор ревматоидного фактора может находиться как при ревматизме и инфекционном неспецифическом полиартрите, так и у здоровых людей. Ингибитор ревматоидного фактора, выявляемый при указанных заболеваниях, отличается в количественном и качественном отношении от ингибитора, обнаруживаемого у здоровых людей. Присутствие ингибитора ревмато-

идного фактора в сыворотках здоровых людей объясняется тем, что это вещество связано с генетическими факторами сывороточных белков, объединяемыми в группу Gm-факторов (Grubb, Laureli, Linet, —Jensen, Mc Kusick).

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.

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, получающейся при иммунизации кроликов гамма-глобулинами человека. Для выявления этих антител широкое распространение получила проба, предложенная Кумбсом, Морантом и Рейсом. Проба Кумбса нашла применение и для оценки иммунологических изменений при ревматизме (Городецкая В. Д., Чеботарева В. Д., 1959; Лаврова Т. Р., 1961).

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 О 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 наблюдалась 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.

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

Наиболее часто неполные антитела можно было обнаружить при активной фазе ревматизма. При вялотекущем ревмокардите эти антитела могли длительное время циркулировать в сыворотке крови. Чаще всего и в наиболее высоких концентрациях неполные антитела выявлялись при первичном ревматизме. Несколько реже их можно было найти при пороках сердца без недостаточности кровообращения. Эти антитела можно было обнаружить и при пороках сердца с недостаточностью кровообращения.

В фазе ремиссии мы выявили неполные антитела лишь у 6% больных. При этом концентрация неполных антител была значительно ниже, чем при активной фазе ревматизма.

При более массивном и глубоком поражении системы соединительной ткани, которое происходило при инфекционном неспецифическом полиартрите, неполные антитела довольно часто находились в сыворотке крови (44% больных). У здоровых людей реакция Кумбса была отрицательной.

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.

Ревматоидный фактор при ревматизме и его связи с антиингибитором и ингибитором.

Обнаружение нами антиингибитора и его специфичность по отношению к ингибитору ревматоидного фактора заставила предположить, что ревматоидный фактор, ингибитор и антиингибитор иммунологически связаны между собой. Кроме того, обнаружение антиингибитора поставило перед нами вопрос о том, не идентично ли обнаруженное нами вещество ревматоидному фактору? Правда, против тождественности этих двух веществ свидетельствовали данные о действии повышенных температур на ревматоидный фактор и антиингибитор. Так, антиингибитор представляет собой термолабильное вещество и разрушается при $+57^{\circ}\text{C}$ через 2 часа, а при $+70^{\circ}\text{C}$ — через 30 минут. В отличие от него, ревматоидный фактор является термостабильным веществом, разрушающимся при $+57^{\circ}\text{C}$ только через 4 часа. Тем не менее, факт существования в сыворотке крови двух веществ, специфичных к ингибитору, побудил нас к дальнейшему изучению иммунологической связи между ревматоидным фактором, ингибитором и антиингибитором.

При изучении связи антиингибитора с ревматоидным фактором мы отбирали сыворотки больных ревматизмом в активной фазе, содержавшие антиингибитор. Концентрация антиингибитора в сыворотках определялась, как уже было сказано, по несколько модифицированной методике Бойдена. Кроме того, в этих сыворотках определяли содержание ревматоидного фактора с помощью реакции Ваалер-Роузе. Реакция Ваалер-Роузе во всех исследуемых нами сыворотках больных ревматизмом была отрицательной.

К этим сывороткам мы прибавляли таннизированные эритроциты кролика, обработанные неагглютинирующей (сенсibiliзирующей) дозой ингибитора ревматоидного фактора. При этом антиингибитор связывался с ингибитором и таким образом удалялся из исследуемых сывороток. Сыворотки центрифугировали, отделяли от эритроцитов и проверяли на полноту адсорбции. С сыворотками, полностью освобожденными от антиингибитора, вновь ставили реакцию Ваалер-Роузе. После удаления антиингибитора реакция Ваалер-Роузе в этих сыворотках становилась положительной, что свидетельствовало о наличии в них ревматоидного фактора. При этом не было выявлено соответствия между титрами антиингибитора и титром ревматоидного фактора, выявляемого после удаления антиингибитора. В исследуемых нами сыворотках больных с активной фазой ревматизма ревматоидный фактор обнаруживался с одинаковой частотой как в высоких, так и низких концентрациях.

Во второй серии опытов отбирались сыворотки больных инфекционным неспецифическим полиартритом в период обострения, содержавшие ревматоидный фактор, выявляемый реакцией Ваалер-Роузе в титрах 1:512 и выше. В этих же сыворотках определяли содержание антиингибитора с помощью реакции Бойдена.

Ревматоидный фактор удаляли из исследуемых сывороток путем его осаждения на эритроцитах барана, обработанных неагглютинирующей (сенсibiliзирующей) дозой гемолитической сыворотки. В сыворотке, освобожденной таким образом от ревматоидного фактора, вновь определяли содержание антиингибитора с помощью реакции Бойдена. После удаления ревматоидного фактора в этих сыворотках продолжал обнаруживаться антиингибитор.

При изучении иммунологической связи между ингибитором и ревматоидным фактором мы предположили, что при наличии в исследуемой сыворотке свободного ингибитора в ней может находиться и ревматоидный фактор, связанный с ингибитором. Для того, чтобы обнаружить этот связанный ревматоидный фактор, нужно было его отделить от ингибитора. Мы отбирали сыворотки больных ревматизмом в активной фазе, содержавшие ингибитор. Концентрацию ингибитора ревматоидного фактора в этих сыворотках определяли с помощью реакции торможения в модификации Виллианса и Фишмана, несколько видоизмененной Кузнецовой Н. И., Сачковым Т. М. и Трофимовой Т. М., (1961). Наряду с этим, отбирались сыворотки больных ревматизмом, не содержавшие ингибитора ревматоидного фактора, но содержавшие антиин-

гибитор, выявляемый с помощью реакции Бойдена. К сывороткам, содержащим ингибитор, прибавляли сыворотки с антиингибитором. При этом ингибитор связывался с антиингибитором. После связывания ингибитора в исследуемых сыворотках обнаруживали ревматоидный фактор, выявляемый с помощью реакции Ваалер-Роузе. При этом сенсибилизированные гемолитической сывороткой бараньи эритроциты реагировали с ревматоидным фактором, а не с комплексом ингибитор-антиингибитор, так как при одновременном наличии в некоторых исследуемых сыворотках и ингибитора, и антиингибитора агглютинации сенсибилизированных гемолитической сывороткой бараньих эритроцитов не наступало. Титр ревматоидного фактора, выявляемого после связывания ингибитора, не соответствовал титру ингибитора. При соединении сывороток больных ревматизмом без ингибитора с сыворотками других больных, содержащих антиингибитор, реакция Ваалер-Роузе оставалась отрицательной.

В контрольных исследованиях мы соединяли сыворотки здоровых людей и больных неколлагеновыми болезнями, содержащими ингибитор ревматоидного фактора, с сыворотками больных ревматизмом, больных неколлагеновыми болезнями и здоровых людей, содержащими антиингибитор. Реакция Ваалер-Роузе оставалась при этом отрицательной.

Ревматоидный фактор можно было обнаружить и в сыворотках здоровых людей после удаления из них антиингибитора с помощью танизированных эритроцитов, обработанных ингибитором ревматоидного фактора. В отличие от активной фазы ревматизма, при которой связанный с антиингибитором ревматоидный фактор обнаруживался с титре 1:512 и выше, в нормальных сыворотках титр связанного с антиингибитором ревматоидного фактора не превышал диагностического титра 1:128. При добавлении к сывороткам здоровых людей с ингибитором сывороток больных ревматизмом, больных неколлагеновыми болезнями и здоровых людей, содержащими антиингибитор, реакция Ваалер-Роузе была отрицательной.

В результате проведенных исследований были получены новые данные относительно ревматоидного фактора. Оказалось, что ревматоидный фактор, обладающий свойствами аутоантитела, находится и при ревматизме, а не только при инфекционном неспецифическом полиартрите, как это считалось ранее. Обнаружение этого вещества при ревматизме становилось возможным после его отделения от ингибитора или от антиингибитора, с которыми ревматоидный фактор может быть связан. После удаления или связывания этих веществ при ревматизме можно было обнаружить повышенные концентрации ревматоидного фактора.

Обнаружение при ревматизме ревматоидного фактора согласуется с наблюдениями Пилософа Т. и Цончева В. Т. о наличии положительной реакции Ваалер-Роузе у некоторых больных ревматизмом при тяжелом течении заболевания. Можно предполагать, что при тяжелом течении ревматического процесса происходит высво-

бождение ранее связанного ревматоидного фактора, который и обнаруживается в свободном состоянии с помощью реакции Ваалер-Роузе.

Факт обнаружения при ревматизме ревматоидного фактора, связанного с ингибитором, подтверждает предположение Кузнецовой Н. И., Сачкова В. И. и Трофимовой Т. М. (1961) о существовании между ингибитором и ревматоидным фактором связи по типу связи антиген-антитело.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ревматоидный фактор, обнаруживаемый с помощью реакции Ваалер-Роузе, и антиингибитор, обнаруживаемый с помощью реакции Бойдена, не являются идентичными веществами. В пользу этого свидетельствует также факт обнаружения антиингибитора в сыворотках больных инфекционным неспецифическим полиартритом после удаления из них ревматоидного фактора.

Ревматоидный фактор мы обнаруживали и в сыворотках здоровых людей. При этом он был связан с антиингибитором и выявлялся после удаления последнего. Концентрация связанного с антиингибитором ревматоидного фактора у здоровых людей не превышала диагностического титра 1 : 128.

Таким образом, ревматоидный фактор может быть обнаружен при ревматизме, инфекционном неспецифическом полиартрите и у здоровых людей. Ревматоидный фактор, выявляемый при этих заболеваниях и у здоровых людей с помощью реакции Ваалер-Роузе, отличается по своей связывающей способности. Наибольшей связывающей способностью ревматоидный фактор обладал при ревматизме, где он мог быть связан или с ингибитором или с антиингибитором. У здоровых людей нам удавалось обнаруживать ревматоидный фактор, связанный только с антиингибитором. И, наконец, при инфекционном неспецифическом полиартрите ревматоидный фактор можно было обнаружить уже в свободном состоянии. Все эти данные можно объяснить тем, что ревматоидный фактор, образующийся при ревматизме, инфекционном неспецифическом полиартрите и у здоровых людей, имеет различное число свободных рецепторных групп, что связано, по-видимому, с тем, что развитие каждого из этих заболеваний сопровождается формированием специфических изменений иммуногенеза, приводящих к выработке ревматоидного фактора, обладающего различной связывающей способностью.

Данные, полученные при иммунологическом изучении антиингибитора, ингибитора и ревматоидного фактора, позволяют объединить все эти вещества в 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 Gm — факторов.

Так при ревматизме наблюдаются и количественные и качественные изменения ингибитора ревматоидного фактора, который непосредственно связан с группой Gm — 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, отличающиеся, 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-иммунологическая 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, может 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 дать правильное толкование результатам иммунологического исследования.

Антиингибитор
+
ревматоидный
фактор

АНТИИНГИБИТОР
(антитело)

РЕВМАТИЗМ

Инфекционный
неспецифический
полиартрит

Ингибитор
ревматоидного фактора
(аутоантиген)

ИНГИБИТОР
+
ревматоидный
фактор

Ревматоидный
фактор
(аутоантитело)

Результаты, полученные при иммунологическом изучении антиингибитора, ингибитора и ревматоидного фактора.

1. В сыворотке здоровых и больных людей может находиться термолабильное 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 антиингибитором или с ингибитором. 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 неспецифическим полиартритом, неколлагеновыми болезнями и здоровых людей.

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

8. При инфекционном неспецифическом полиартрите так же, 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.

Материалы, опубликованные по теме диссертации.

1. Реакция Кумбса как показатель аутоаллергии при ревматизме. «Вопросы патофизиологии систем организма» Труды VI конференции патофизиологов Урала. Пермь, 1962 г.

2. Об антителах к ингибитору ревматоидного фактора. «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», 1963 г., № 1.

3. О системе ревматоидный фактор—ингибитор—антиингибитор при ревматизме и инфекционном неспецифическом полиартрите. Материалы конференции по проблеме «Аллергия и аутоаллергия», Баку, 1963 г.

4. Значение иммунологических методов исследования при ревматизме. Тезисы I-ой научно-практической конференции лабораторных работников Свердловской области 28—31 мая 1963 г.

5. Система ревматоидный фактор—ингибитор—антиингибитор и ее иммунологическое изучение.

Тезисы VII конференции патофизиологов Урала. Свердловск, 1964 год.

6. Иммунологическое изучение различных компонентов ревматоидного фактора у здоровых людей, больных ревматизмом и инфекционным неспецифическим полиартритом.

Тезисы I-ой городской медицинской конференции молодых научных работников, Свердловск, 1964 г.

Работа была доложена на заседании Свердловского городского общества патофизиологов, на Свердловской областной кардиологической конференции, на VI и VII конференциях патофизиологов Урала, на I-ой научно-практической конференции лабораторных работников Свердловской области и на Всесоюзном симпозиуме по проблеме «Аллергия и аутоаллергия».

7. О системе ревматоидный фактор-ингибитор-антиингибитор при ревматизме и инфекционном неспецифическом полиартрите

„Вопросы ревматизма“, 1964, №4, стр. 8