

УДК 576.75 : 612.82.014 : 616.89.008

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИММУНОЛОГИИ ХРОНИЧЕСКОЙ  
АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИЭДМОНДС Х. Л. *мл.*, ГУРЕВИЧ Э. П., НИКИТИНА Э. С.,  
СЫТИНСКИЙ И. А.

Тяжесть протекания инфекционных заболеваний у больных алкоголизмом обусловлена повреждением иммунных механизмов. На разных стадиях развития этой болезни возникают нарушения иммунологической реактивности с проявлением аллергических реакций. Развитие алкогольного поражения печени связано с аутоиммунным механизмом. Ведущее значение при трансформации алкогольного гепатита в цирроз с сопутствующей гипергаммаглобулинемией имеет алкогольный гиалин, как тканевый антиген, и Т-клетки. Участие аутоиммунных и аутоаллергических реакций в патогенезе хронического алкоголизма необходимо принимать во внимание при лечебных мероприятиях и включать в комплекс терапевтического применения препараты иммуномодулирующего действия.

## ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АЛКОГОЛИЗМЕ

Иммунологический подход [3, 6, 7, 49] к изучению такого сложного и многофакторного заболевания, как хронический алкоголизм, который характеризуется формированием комплекса компенсаторных реакций для поддержания определенного гомеостаза [2, 60, 64, 94], пока еще не получил необходимого развития [20, 31, 36, 44, 45, 55]. Выяснение тонких биохимических и физико-химических изменений в иммунной системе организма в динамике хронического алкоголизма, установление аутоиммунного звена и аллергических реакций — перспективные пути для изучения патогенеза, разработки диагностики и прогностики этого заболевания и его целенаправленной фармакотерапевтической коррекции.

При хронической алкогольной интоксикации риск возникновения инфекционных заболеваний — признанных осложнений этого патофизиологического процесса — отчетливо увеличивается [11, 42, 46, 58, 110, 171]. В наибольшей степени при хроническом алкоголизме возрастает риск возникновения пневмонии [66, 81, 86, 166]. Алкоголизм представляет собой также фактор, который способствует возникновению и рецидивам туберкулеза [79, 122, 150]. У 40% больных с алкогольным циррозом печени и асцитом обнаруживаются инфекционные осложнения, среди которых трудно диагностируются бактериальный перитонит и бактериемия из-за частого отсутствия клинических признаков перитонита. У 8% таких пациентов наблюдают летальный исход [91, 157].

У злоупотребляющих алкоголем отмечено повышение иммунологических реакций на эмбриокарциноматозный антиген [69]. У них же гораздо чаще определяют антитела к поверхностному и ядерному антигену вируса гепатита В, а у больных хроническим алкоголизмом обнаруживают высокое преобладание этой инфекции. Больные хроническим алкоголизмом с патологией печени чаще подвержены граммотрицательной септицемии, перитониту и вирусной пневмонии, чем пациенты, страдающие алкоголизмом, но с отсутствием у них заболевания печени. По-ви-

димому, вирус гепатита В связан с развитием патологического процесса в печени, который возникает от повреждающего действия алкоголя и прогрессирует до проявления признаков цирроза [121, 123, 147].

С другой стороны, у больных хроническим алкоголизмом наблюдается стимуляция отдельных механизмов естественного иммунитета и выявлены высокие титры антител к вирусу гриппа [9, 30]. Алкоголь также влияет на течение антирабических прививок и на выработку антирабического иммунитета [11].

Исследование продукции иммунных тел у экспериментальных животных в ответ на введение инфекционных антигенов в условиях алкогольной интоксикации свидетельствует о понижении антителообразования [80]. Титр агглютининов после введения брюшнотифозной вакцины снижался у животных, подвергнутых 3,5-месячному отравлению алкоголем [42]. Хроническое введение алкоголя крысам тормозило у них выработку антител к тифозным антигенам [183].

Склонность к инфекционным заболеваниям у пациентов, страдающих алкоголизмом, объясняется нарушениями защитных механизмов организма [135, 139, 171]. При этом выявляется патология со стороны ретикулоэндотелиальной системы, а также тесно связанной с ней иммунологической реактивности как одной из важнейших систем гомеостаза [36, 61, 62, 65]. Подавление адсорбционно-ферментативной функции ретикулоэндотелиальной системы больше всего проявляется в стадии декомпенсации алкоголизма [61]. Хроническая алкоголизация повреждает лимфоидную систему [131], а наличие у пациентов болезни печени, вызванной злоупотреблением алкоголя, уменьшает у них фагоцитоз [134].

Сложность оценки влияния алкоголя на иммунную систему организма усугубляется тем, что сходные нарушения могут быть вызваны сопутствующими заболеваниями или дефицитом белка и витаминов, который обычно возникает при продолжительном приеме алкоголя [67, 74, 130, 192]. Однако частота возникновения инфекционных заболеваний и тяжесть их протекания у больных хроническим алкоголизмом главным образом обусловлены влиянием алкоголя как причинного агента, повреждающего иммунные механизмы [65, 76, 77, 114, 137, 144, 159, 160, 192].

#### ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛИЗМОМ

Хроническая алкогольная интоксикация после кратковременной стимуляции защитных механизмов [16, 31] приводит к стойкому угнетению показателей естественного иммунитета. У большинства больных хроническим алкоголизмом антитела к стрептококку (антистрептолизин 0, антигалауронидаза) в сыворотке крови либо вообще не обнаруживались, либо определялись в низких титрах, которые совпадали с высоким содержанием в крови больных антигенов стрептококка [1]. Существенное понижение иммунологической реактивности организма больных алкоголизмом, а также угнетение у них механизмов неспецифического иммунитета коррелировали с длительностью заболевания. Выраженная тенденция титра компонента к снижению и резкое уменьшение содержания гемоглизинов и гетерофильных агглютининов зависят от стадии болезни [61] и может служить показателем степени алкогольной интоксикации [63]. Наиболее низкий уровень гетерогемоглизинов отмечен в состоянии абстиненции на начальных этапах болезни. Отчетливое уменьшение содержания комплемента сыворотки крови, уровня антистрептолизинов 0 и фагоцитарной активности лейкоцитов было характерным для отдаленного периода заболевания.

Наблюдается неоднозначный характер изменений: в состоянии абстиненции, например, снижение уровня гетерогемоглизинов сочетается с

увеличением содержания комплемента и числа палочкоядерных лейкоцитов [26, 31, 32]. При острой алкогольной интоксикации снижается бактерицидная активность сыворотки против грамотрицательных бактерий [142]. Внутривенное введение алкоголя людям также снижало бактерицидную активность их сыворотки [115], что, возможно, связано с уменьшением комплемента. Однако имеются противоположные данные о высокой общей гемолитической активности комплемента при острой интоксикации алкоголем и при алкогольной абстиненции, которая снижается лишь у больных с алкогольным циррозом печени [139, 155, 177].

Максимальное подавление показателей общей иммунологической реактивности отмечено у пациентов в состоянии абстиненции и при острых алкогольных психозах, а при затяжных бредовых формах заболевания эти показатели реактивности приближались к нормальным.

Иммунологическая реактивность может нарушаться из-за токсического воздействия алкоголя на процессы кроветворения и лимфоидную систему. Наиболее обычное гематологическое осложнение — анемия вследствие дефицита в организме фолиевой кислоты [57, 100]. У 80—90% людей, принимающих свыше 90 г этанола ежедневно, в крови выявляется макроцитоз без анемии, а в их костном мозге обнаруживаются мегалобластические изменения с появлением гигантских метамиелоцитов [82].

В экспериментах на животных, подвергнутых алкогольной интоксикации, не обнаружено изменений объема крови и гематокритной величины [65]. Вследствие непрямого токсического эффекта алкоголя возникают гранулоцитопения и тромбоцитопения и снижаются функции тромбоцитов [82, 100]. Перекрестные опыты с различными химическими соединениями показали стереохимическое соответствие между тромбоцитологическим фактором сывороток больных алкоголизмом и животных, подвергнутых алкоголизации, с веществами, имеющими общий групповой радикал  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{O}$  (уксусный альдегид, диэтиловый эфир) [10].

Лейкопения у больных хроническим алкоголизмом наблюдается даже при отсутствии у них какой-либо инфекции, но более обычна при сопутствующих инфекционных заболеваниях [133, 144]. Некоторые авторы связывают предрасположенность к алкоголизму с группой крови А у этих людей [108, 149, 151, 182]. Однако, по данным других авторов [43, 145, 186], частота распространения групп крови АВО и резус-фактора среди больных хроническим алкоголизмом соответствует распределению этих антигенов в общей популяции.

В патогенезе хронического алкоголизма уже на начальном этапе формирования защитных реакций наблюдаются дисфункция нейтрофилов и подавление активности фагоцитоза [27, 35, 36].

Как правило, отмечают снижение фагоцитарной активности лейкоцитов крови при хронической алкогольной интоксикации [50, 124], ее зависимость от стадии заболевания [61] и наибольшую выраженность снижения в отдаленном периоде [26].

В то же время известны единичные случаи снижения фагоцитоза у больных алкоголизмом при нормальном среднем уровне у них фагоцитарной активности [138] или даже заметное повышение показателя фагоцитоза [9]. Вероятно, это расхождение связано с отсутствием клинической дифференциации алкогольной болезни. В зависимости от длительности алкогольной интоксикации у животных обнаруживали как угнетение фагоцитоза нейтрофилов, так и его стимуляцию [34, 41]. Кратковременное воздействие алкоголя вызвало начальное повышение активности фагоцитоза у экспериментальных животных, но через 7 мес этот показатель стойко снижался [46]. Острая интоксикация алкоголем приводила к уменьшению мобилизации лейкоцитов крови у доброволь-

цев, но полиморфноядерные лейкоциты этих лиц или лейкоциты, выдержанные *in vitro* с алкоголем, не показывали снижения способности к фагоцитозу [77].

При остром и хроническом введении алкоголя нарушаются мобилизация и транспорт нейтрофилов к инфицированным местам [120, 156]. Гемотаксис лейкоцитов пациентов при алкогольной абстиненции значительно снижается, но средний показатель прилипания лейкоцитов к поверхности не изменяется [139]. 28-дневный прием больших доз алкоголя подавлял гемотаксис лейкоцитов крови у трех из шести добровольцев, но после лишения алкоголя торможение гемотаксиса исчезало [98].

Алкоголь, по-видимому, особенно токсичен для тимусзависимой системы (Т-клетки), которая реализует иммунный ответ клеточного типа [172]. Так, тимус мышей, подвергнутых алкогольной интоксикации, уменьшался в размере и был атрофичным [171, 183]. У больных хроническим алкоголизмом снижались показатели розеткообразования с уменьшением не только общего количества розеток, но лимфоцитов, образующих основные формы розеток. Снижение этой активности лимфоцитов зависит от тяжести алкоголизма и характера его лечения [35, 36, 39, 40]. Падение количества Т-лимфоцитов наблюдается как при небольшом алкогольном стаже пациентов с быстрым развитием клинического течения алкоголизма, так и при продолжительном приеме алкоголя с медленным развитием болезни. Нормализация иммунологической реактивности клеточного типа происходила в процессе условно-рефлекторной терапии алкоголизма [22].

По-видимому, алкоголь не только непосредственно влияет на Т-лимфоцитарную систему, но и опосредованно снижает уровень Т-лимфоцитов вследствие алкогольного повреждения и элиминации лимфоцитов из крови и инфильтрации ими печени [70, 72, 80, 111, 130, 173, 192].

У людей, злоупотребляющих алкоголем, но без нарушения питания и признаков патологии печени повышается содержание иммуноглобулинов (Ig) сыворотки крови [139]. Избирательное повышение уровня Ig наблюдается не только у больных алкоголизмом, но и у лиц, подвергающихся алкогольной интоксикации чаще чем раз в неделю. При воздержании уровень IgA возвращается к норме. Прием алкоголя не оказывал влияния на концентрацию IgG и IgM [75, 125, 191].

В экспериментах на добровольцах выяснено, что специфичный для острой алкогольной патологии антиген обладает способностью нейтрализоваться введенным внутривенно алкоголем, связывать его, и при этом наблюдается нормализация показателей иммунологической реактивности. В несвязанном состоянии этот фактор вызывает раздражающий токсический эффект, вследствие чего его называли защитно-токсическим фактором. Полагают, что этот фактор представляет извращение иммунологических свойств одного из нормальных белков сыворотки и играет определенную роль в патогенезе алкогольных нарушений [12].

#### АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Снижение естественной иммунной резистентности при хроническом алкоголизме снижает способность организма к освобождению от продуктов тканевой деструкции и токсических продуктов аномального метаболизма, что способствует возникновению аллергических реакций к тем или иным антигенным веществам [36, 45]. С другой стороны, подавление общей иммунологической реактивности при алкогольной интоксикации и в особенности при остром алкогольном психозе имеет и охранительное значение, которое состоит в предупреждении аутоаллергизации [20]. Иммунитет к возникновению синдрома физической зависимости от алкоголя или, наоборот, повышенная чувствительность с выявлением предрасположенности [52], по всей вероятности, имеют в сво-

ей основе и специфические иммунологические механизмы толерантности и сенсibilизации. Предполагается [189], что больные хроническим алкоголизмом физиологически избирательно сенсibilизированы именно к алкоголю или к составляющим алкогольных напитков в отличие от лиц, которые употребляют их мало. Алкогольному пристрастию зачастую способствуют пищевые вещества, которые служат сырьем для производства алкогольных напитков. Тем самым замаскированная пищевая аллергия может быть фактором, способствующим возникновению алкоголизма, что в свою очередь подтверждается установлением сходства между проявлениями пищевой и алкогольной аллергии [161—163].

Корреляция между дыхательной недостаточностью, аллергией и выраженностью хронического алкоголизма обнаружена среди больных туберкулезом [107]. Прием алкоголя может усиливаться у некоторых лиц реакции на ряд пищевых аллергенов, что объясняется его стимулирующим действием на увеличение абсорбции организмом пищевого белка [92, 162—164]. Специфический аллерген, выделенный из определенного вида алкогольного напитка, вызывал у людей отчетливую аллергическую реакцию [78].

Таким образом, хронический алкоголизм можно рассматривать как биологическую аллергию, сочетающуюся с психической навязчивостью [170], или как пищевую аллергию, при которой гиперчувствительность к алкоголю, запускаемая физиологической потребностью, способствует развитию патологического влечения к его приему [87, 139].

Концепция, рассматривающая алкоголизм с его многообразными вегетативно-обменными нарушениями лишь как аллергическую реакцию вследствие измененной чувствительности организма к аллергену — алкоголю, имеет немало противников (см. [102]). Так, вывод о том, что прием алкоголя вызывает клинический уровень субклинических аллергических реакций [92], основан лишь на использовании прямой кожной реакции на введение алкоголя [119, 194]. Стойкая кожная аллергическая реакция замедленного типа на введение 50%-ного этанола была выявлена у шести из 93 добровольцев. У больных алкоголизмом, поступивших для проведения дезинтоксикационного лечения, установлено большее количество положительных реакций на исследованные продукты по сравнению с реакциями у членов общества анонимных алкоголиков, воздерживающихся от приема алкоголя, а также у лиц, вообще не употребляющих спиртное [189]. Среди больных с алкогольным делирием было обнаружено больше аллергических кожных реакций немедленного типа на введение этанола, чем у больных люцидным алкоголизмом. При этом положительных реакций замедленной гиперсенсibilизации определить не удалось [17].

Хроническая алкогольная интоксикация угнетает образование антител при иммунизации животных антигеном мозга человека [25, 26] и подавляет замедленную реакцию кожной гиперчувствительности [183]. Нарушение формирования полноценного иммунного ответа при хронической алкогольной интоксикации у крыс возникало еще при сохранности функциональной активности их печени. Количество лимфоцитов с рецепторами для гистамина в периферической крови и селезенке этих крыс было в 2—2,5 раза выше, чем у интактных животных. Увеличение таких лимфоцитов в популяции лимфоидных клеток не только связано со снижением интенсивности процесса антителообразования, но и указывает на значение реакций аллергического типа в ответе организма на антигенные вещества [53].

Изменение иммунной реактивности у больных хроническим алкоголизмом выражается в наличии аутоантител и в снижении уровня антител к таким нейромедиаторам, как серотонин и гистамин [8]. Длительная алкогольная интоксикация вызывает реакцию защитного характера, направленную на ликвидацию избытка алкоголя в организме, которая

проявляется в гиперсинтезе фермента алкогольдегидрогеназы [23, 24]. Введение иммунных сывороток кроме неспецифического алергизирующего действия вызвало также увеличение синтеза алкогольдегидрогеназы в печени крыс [35, 36]. Поскольку гиперсинтез этого фермента неблагоприятно сказывается на организме, то он стремится бороться с избыточным количеством алкогольдегидрогеназы посредством продукции антиферментных антител сыворотки [37, 38]. Однако частота выявления ингибиторов алкогольдегидрогеназы в сыворотке крови больных алкоголизмом была меньше, чем у лиц с различными заболеваниями печени вне связи с хроническим алкоголизмом. Таким образом, организм больных алкоголизмом относительно незащищен от неблагоприятного действия нефизиологических количеств алкогольдегидрогеназы, что, вероятно, обусловлено нарушениями иммунной системы [37].

У 15% обследованных по поводу алкоголизма и алкогольных психозов пациентов избирательные реакции к мозговому антигену ВЕ и водно-солевому экстракту из мозга имели все особенности гиперсенсibilизации замедленного типа и возникали, как правило, на фоне сохранной общей иммунологической реактивности. Сходные данные получены и при других психических заболеваниях с непрогредиентным течением [18, 20]. С другой стороны, у больных шизофренией довольно часто выявлялись кожные реакции на аллерген в условиях, требующих выраженного антигенного стимула [15]. Среди больных хроническим алкоголизмом и с острыми алкогольными психозами не наблюдалось реакции аутоаллергизации к мозгу. В группе же больных с затяжными алкогольными психозами (при длительности болезни 5—10 лет) была выявлена максимальная частота кожных аллергических реакций, показатели которых не отличались от таковых у больных шизофренией [13—16]. Длительная хроническая алкоголизация крыс влияет на качественные особенности антигенов водно-солевых экстрактов из их мозга. Получены также серологические доказательства качественных антигенных изменений мозга больных хроническим алкоголизмом. Эти изменения затрагивают не только ткани мозга вообще, но и антигенов, определяющих его органо-специфичность [51]. Однако обнаружение гуморальных противомозговых антител у больных хроническим алкоголизмом и с алкогольными психозами было крайне редким [13—15]. При алкогольных психозах катамнестически установлено неблагоприятное прогностическое значение положительной реакции кожной алергизации к антигену из гомологичной ткани мозга [20]. Нарушение иммунологической реактивности и выявление аутоаллергизации к мозговому антигену, возможно, связаны с наблюдающимся патоморфизмом алкогольных психозов [19].

#### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Многие больные хроническим алкоголизмом не имеют болезней печени, что не связано с продолжительностью и массивностью алергизации, типом алкогольного напитка и характером питания [112, 118]. Алкогольное поражение печени, по-видимому, развивается вследствие включения иммунологического механизма, в частности аутоиммунного [118, 132]. Это положение поддерживается фактором о сокращении интервала, необходимого для рецидива алкогольного гепатита, при последующем возобновлении алергизации [129]. Об этом же свидетельствуют данные об отсутствии различий в выживаемости и заболеваемости между лицами, прекратившими и продолжающими алергизацию, а также при алергическом повреждении печени [152, 175]. Роль иммунологических нарушений несомненна также в процессе трансформации алкогольного гепатита в его хроническую активную форму [56, 99, 140]. Пациенты с алкогольными заболеваниями печени более чувстви-

тельные к различным болезням по сравнению с больными хроническим алкоголизмом без поражения печени. У 40% больных с алкогольным циррозом печени наблюдаются такие инфекционные заболевания, как граммотрицательная септицемия, перитонит, вирусная пневмония и др. [157, 176].

Оценка иммунного ответа организма и функции его лимфоцитов при алкогольной болезни печени сложна из-за наличия ряда факторов: абсолютного числа циркулирующих Т-лимфоцитов, характера сенсибилизированного антигена, несоответствия оценки лимфоцитов крови по сравнению с лимфоцитами (происходящими из тканей) при накоплении их в активных участках повреждения клеток печени, эффекта сывороточных факторов на клеточный иммунитет, действия этанола на лимфоциты и макрофаги, нарушения функции макрофагов и Т- и В-клеток [195]. Способствующим проявлению инфекционных болезней при циррозе печени фактором служит нарушение реакции гиперчувствительности замедленного типа, которая была снижена у пациентов с алкогольной болезнью печени [171]. Применение 2,4-динитро-1-хлорбензола — одного из наиболее мощных стимуляторов этой реакции — подтвердило преимущественное снижение ответа кожной пробы у пациентов с алкогольной болезнью печени, а не у больных хроническим алкоголизмом без патологии печени [70—72, 177, 179].

У пациентов с алкогольным гепатитом уменьшается абсолютное число Т-лимфоцитов, циркулирующих в периферической крови [70, 72, 134, 172], и выявляется дисбаланс между В- и Т-лимфоцитами, поскольку число В-клеток не изменяется [72, 111]. Низкий уровень периферических Т-клеток в крови пациентов с алкогольными болезнями печени может указывать на уменьшение количества цАМФ в мембране лимфоцитов, а также на снижение продукции Т-клеток в печени или, что более вероятно, на уменьшение их выхода из поврежденных клеток печени [195]. Тесная взаимосвязь между подавлением Т-клеток и активным гепатоцеллюлярным некрозом была обнаружена при ремиссии гепатита, когда число Т-клеток вновь достигало нормальной величины [180]. При биопсии печени этих больных было показано, что Т-клетки преобладают (на 90%) в воспалительных инфильтратах, что соответствует уменьшению их количества в крови. В участках воспаления печени обнаруживали также  $\alpha$ -фетопроtein, что могло отражать ограничение интенсивности иммунной реакции [111, 181].

Отмечено снижение общего количества циркулирующих лимфоцитов в крови больных с алкогольными заболеваниями печени [172]. Однако ряд исследователей [167, 168, 196] у таких пациентов не нашли периферической лимфопении. Сыворотка крови пациентов с алкогольными заболеваниями печени сильнее, чем у больных хроническим алкоголизмом, подавляет *in vitro* трансформацию лимфоцитов [109, 148]. Развитие алкогольного гепатита и его трансформация в цирроз [83, 127] связаны с усилением действия ингибирующего фактора пролиферации, увеличением миграции лимфоцитов и проявлением цитотоксического и фиброгенного факторов [84, 128].

Аутологичный экстракт печени больных алкогольным гепатитом (но не циррозом) вызывает трансформацию лимфоцитов [131, 174] и появление мигрирующего подавляющего фактора [129, 146]. Лимфоциты от больных алкогольным гепатитом высоко цитотоксичны к изолированным аутологичным [117, 153, 154], гомологичным [146] и гетерологичным [89] клеткам печени, растущим в культуре ткани, а лимфоциты, стимулированные экстрактом алкогольного гиалина, вызывают *in vitro* фиброгенез [129]. Активация лимфоцитов, вызываемая гиалином, имеет важное значение при алкогольном повреждении клеток печени. Алкогольный гиалин как антиген ткани вызывает клеточный иммунный ответ с преимущественным участием Т-клеток, которые способствуют

фиброгенезу. Указанные факторы имеют ведущее значение в развитии алкогольного гепатита в цирроз [88, 96, 181].

Главная генетическая система гистосовместимости HLA (от англ. Human Leucocyte Antigens) довольно чувствительна к повреждению печени, вызванному алкоголем. При этом значительно чаще можно наблюдать антигены HLA-B<sub>13</sub> у пациентов с алкогольными заболеваниями печени, чем у больных хроническим алкоголизмом без патологии печени [145]. У больных с алкогольным циррозом преобладают антигены HLA-B<sub>8</sub> и отсутствуют HLA-A<sub>28</sub> [68]. Значительное повреждение гемотаксиса нейтрофильных лейкоцитов наблюдалось при алкогольном циррозе печени [93]. У этих пациентов разнообразные токсические факторы отчетливо повреждали иммунные защитные механизмы.

Этанол оказывал прямое ингибирующее действие на функцию моноцитов крови и повреждал их способность к фагоцитозу [103]. В наибольшей степени функция системы моноцитов-макрофагов была нарушена у пациентов с алкогольным постнекротическим циррозом печени [85].

При алкогольных гепатитах и циррозах в сыворотке крови больных выявляется гипергаммаглобулинемия, которая характеризуется увеличением уровня IgA, IgG и IgM [47, 54, 90, 101, 105, 106, 126, 141, 193]. У больных с алкогольным гепатитом обнаружен смешанный криоглобулин IgG—IgM [116]. Преимущественное повышение уровня IgA обычно связывают с образованием алкогольного гиалина при алкогольных заболеваниях печени. Наличие антител к алкогольному гиалину во фракции IgA у пациентов с алкогольными поражениями печени свидетельствует о возможной патогенной роли комплекса антиген — антитело в развитии некоторых проявлений алкогольного гепатита [104, 118]. О значении аутоиммунных реакций при алкогольных болезнях печени свидетельствует также идентификация антител IgA к поврежденному альбумину сыворотки крови человека у 40% пациентов с алкогольным циррозом (цирроз Лаэннека) [104]. Правда, высказывается мнение, что прирост уровня IgA и IgM лишь характеризует индивидуальную реактивность и тяжесть стадии алкоголизма [129]. Кроме того, наблюдается обратная зависимость между временем последнего приема алкоголя и уровнем IgA, что объясняется воздействием этанола на иммуноциты желудочно-кишечного тракта [47, 54]. Содержание IgA возвращается к норме в случае отказа от приема алкоголя [13]. Возможной причиной гипергаммаглобулинемии при алкогольных гепатитах и циррозах служит действие гуморального компонента иммунной системы при стимуляции В-лимфоцитов, которая возникает при нарушении функции купферовских клеток [187, 188]. В свою очередь эти нарушения можно объяснить прямым токсическим действием этанола, а также насыщением продуктами деструкции тканей или циркулирующими иммунными комплексами и, наконец, следствием обхода ретикулоэндотелиальной системы за счет коллатеральной циркуляции, образующейся при циррозе. Пациенты с прогрессирующей алкогольной болезнью печени обладают сниженным уровнем комплемента в сыворотке крови, в особенности тех компонентов, которые синтезируются в печени, как например, С3 [93, 97, 184]. Таким образом, при хроническом алкоголизме и алкогольном циррозе возрастает восприимчивость организма к широкой разновидности весьма серьезных и зачастую смертельных бактериальных инфекций [136, 143, 185].

В сыворотке крови больных с алкогольным гастритом с помощью метода иммунофлуоресценции обнаружены антитела к париетальным клеткам желудка. Однако зависимость их появления от приема алкоголя или стадии развития хронического алкоголизма не установлена [158, 165]. Поддержку концепции аутоиммунного механизма поражения гонад при хроническом алкоголизме обеспечивают данные о наличии у больных



алкоголизмом аутоантител к антигенам сперматозоидов и тестикул [190]. Свидетельством чувствительности системы HLA при повреждении поджелудочной железы, вызванной действием алкоголя, может быть выявление возрастной частоты реакций с серией HLA-B антигена при алкогольном панкреатите, которая более выражена у больных с кальцификацией железы [95].

## ПРЕПАРАТЫ ИММУНОМОДЕЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛИЗМА

У лиц, леченных тетурамом, наиболее выражены сдвиги в сторону снижения уровней антител и комплемента [28, 35, 67]. Для лечения алкогольного делирия были применены препараты антиаллергического, иммунодепрессивного действия, которые способствовали резкому сокращению (почти в 4 раза) летальности. Комплекс этих препаратов давали больным с развернутой симптоматикой алкогольного делирия при всех его формах и при наличии соматической патологии [17, 21]. Нуклеинат натрия, наделенный выраженными иммуномодулирующими свойствами, поднимал сниженную реактивность больных хроническим алкоголизмом до уровня ее у здоровых людей и приводил к формированию полноценного вакцинального иммунитета на брюшнотифозные вакцины [29]. Метод гемосорбции (гемосорбенты СКН-М и СКН-2М) стимулировал Т-лимфоцитарное звено иммунологического статуса больных хроническим алкоголизмом со II и III стадиями заболевания, у которых отмечался вторичный иммунодефицит, преимущественно по Т-зависимому типу [48]. Положительные результаты терапевтического применения препаратов иммуномодулирующего действия в комплексе лечебных мероприятий при хроническом алкоголизме и алкогольных психозах свидетельствуют об их клинической эффективности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важное значение в метаболических сдвигах при развитии хронического алкоголизма имеют факторы иммунологического порядка. Клеточный иммунитет прямо или косвенно играет существенную роль в патогенезе алкогольных болезней печени. Гипергаммаглобулинемия, вероятно, отражает интенсивную антигенную стимуляцию В-клеток. Циркулирующие в организме иммунные комплексы, которые выявляются при алкогольных гепатитах, и криоглобулины, как часть этих комплексов, по-видимому, участвуют в повреждении клеток и тканей. Функция комплемента нарушается как в качественном, так и в количественном отношении у пациентов с алкогольной болезнью печени. Больные хроническим алкоголизмом весьма уязвимы в отношении различных инфекций из-за снижения иммунологической реактивности и механизмов неспецифического иммунитета. Вследствие этого определение уровня иммунологической реактивности при обследовании этих больных становится необходимым этапом ранней диагностики сопутствующих хроническому алкоголизму инфекционных заболеваний для последующего своевременного их лечения [1].

Снижение иммунологической реактивности у больных алкоголизмом обуславливает возникновение у них реакций аллергического типа. Однако установление связи между степенью подавления общей иммунологической реактивности и клиническим состоянием больных позволяет предполагать, что подавление этой реакции как одной из систем гомеостаза имеет при алкогольной интоксикации и остром алкогольном психозе и охранительную роль, которая состоит в предупреждении аутоаллергизации.

Причина повышенной чувствительности организма больных хроническим алкоголизмом с проявлением реакций немедленного или замедленного типа пока не установлена. Вопрос о генетической склонности к сенсибилизации или об ее повышении в результате повторных аллергизаций пока не может быть решен, поскольку обычно исследовали больных с уже значительным сроком заболевания алкоголизмом. Ранее выявление аллергического фона у больных хроническим алкоголизмом и его сопоставление с результатами последующего катамнестического обследования — засушная и перспективная задача.

Аутоиммунные проявления при хроническом алкоголизме и алкогольных психозах (за исключением алкогольных болезней печени) также практически не исследованы. Возникновение аутоиммунитета связано с образованием в организме больных алкоголизмом аутоантигенов как продуктов тканевой деструкции вследствие длительной алкогольной интоксикации. Цитотоксическое или цитолитическое действие этанола и продуктов его метаболизма вызывает не только изменение реактивности белковых структур мембран нервных клеток, но и преобразование их пространственных характеристик с повышением мембранной текучести синапсом, что создает биохимический и физико-химический фон для функционирования гомеостатических механизмов [60].

Биосинтез в нервных клетках тетрагидроизохинолиновых алкалоидов, которые могут функционировать как специфические аллергены, также становится патологическим фактором развития аутоиммунного процесса. Образовавшиеся аутоантигены служат причиной продукции аутоантител и формирования аллергической реакции, выраженность которой зависит от соотношения способности организма поддерживать внутренний гомеостаз и скорости проявления аберрации в ферментах, ответственных за репарацию процессов гомеостаза.

Появление в крови антитканевых антител связано с нарушением обмена веществ в клетках печени и с повышением аллергической реакции организма. Направленность и интенсивность иммунного ответа при токсическом действии алкоголя на нервные клетки зависят от иммунологической обособленности головного мозга от остального организма и антигенной мозаичности коры больших полушарий и гипоталамических структур [44]. Поддержание иммунного гомеостаза в значительной степени определяется активностью гипоталамуса. Пластические свойства головного мозга при реализации многокомпонентных реакций, направленных на поддержание гомеостаза, проявляются в неоднородности реакции в разные фазы формирования иммунного ответа [33].

Функцией регуляции пределов гомеостаза обладают глиальные клетки, которые подобно лимфоцитам обеспечивают синтез и обновление антител к антигенным компонентам на поверхности мембран синапсов [3, 4]. Выраженность многообразных вегетативно-обменных нарушений, характерных для хронического алкоголизма, и поражение гипоталамо-лимбико-гиппокампового комплекса при алкогольных энцефалопатиях связаны с эффектом внутриклеточного отека, нарушением соотношения интра- и экстрацеллюлярного калия и пролиферацией глии, которые возникают при аллергических реакциях.

Исследование антигенного состава головного мозга при хронической алкогольной интоксикации экспериментальных животных, получение антисывороток к этим антигенам мозга, а также установление видовой и органной специфичности антигенов открывают подход к созданию так называемой алкогольной идиосинкразии с продукцией антиалкогольных антител [5, 59]. Предложение об участии противомозговых аутоиммунных и аутоаллергических реакций в патогенезе алкоголизма служит основанием для изучения особенностей иммунообразования по отношению к антигенам, общим для мозга и печени.

1. *Аверьянова Л. Л., Пятов М. Д., Фомина В. Г.* Терапевт. арх., 1979, т. 60, с. 59.
2. *Анохина И. П., Коган Б. М.* Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1975, т. 75, с. 1874.
3. *Ашмарин И. П.* Журн. эволюц. биохимии и физиологии, 1973, т. 9, с. 217.
4. *Ашмарин И. П.* Загадки и откровения биохимии памяти. Л.: Изд-во ЛГУ, 1975. 159 с.
5. *Барабичская О. В., Никитина З. С.* Тр. 2-й конф. мол. учен. ин-та эксперим. биологии АН АрмССР. Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1980, с. 71.
6. *Бароян О. В., Каулен Д. Р.* Вестн. АМН СССР, 1979, № 8, с. 3.
7. *Бернет Ф.* Клеточная иммунология. М.: Мир, 1971. 542 с.
8. *Буренкова Л. К., Михайлова Л. В.* В кн.: Иммунопатология нервных и психических заболеваний. М., 1983, с. 166.
9. *Вольфогель Л. С.* В кн.: Актуальные вопросы неврологии и психиатрии. Донецк. 1966, с. 270.
10. *Глебов В. С., Наумова Т. А.* В кн.: Иммунопатология нервных и психических заболеваний. М., 1983, с. 173.
11. *Глузман М. П., Соловьева Ю. В., Предтеченская Л. А.* Журн. микробиологии, эпидемиологии и инфекц. заболеваний, 1934, т. 12, с. 350.
12. *Григорьев В. И., Динева Н. С., Ланьшиев А. А., Марочкин В. В., Усачев В. М.* В кн.: Иммунопатология нервных и психических заболеваний. М., 1983, с. 179.
13. *Гуревич З. П.* В кн.: Вопросы шизофрении и инфекционные психозы. Вып. 73. Л. 1968, с. 110.
14. *Гуревич З. П.* Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1969, т. 69, с. 1683.
15. *Гуревич З. П.* Опыт клинико-иммунологического исследования при шизофрении: Автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук. Л.: Гос. ин-т усовершенствования врачей им. С. М. Кирова, 1970. 31 с.
16. *Гуревич З. П.* В кн.: Нейроиммунология в клинике и эксперименте. М., 1975, с. 30.
17. *Гуревич З. П., Кожкова Е. И.* В кн.: Биологическая терапия в системе реабилитации психических больных. Л., 1980, с. 75.
18. *Гуревич З. П., Либих С. С.* Материалы Всесоюз. конф. по иммунологии нервн. и психическ. заболеваний. М., 1974, с. 53.
19. *Гуревич З. П., Савченко М. Я.* В кн.: Клинические и организационные аспекты психиатрии. Ульяновск, 1974, с. 318.
20. *Гуревич З. П., Савченко М. Я.* В кн.: Алкогольные и экзогенно-органические психозы. Л., 1978, с. 3.
21. *Гуревич З. П., Сытинский И. А.* В кн.: Иммунопатология нервных и психических заболеваний. М., 1983, с. 181.
22. *Гусев Ю. А., Кадыков В. П.* В кн.: Актуальные вопр. нейрохирургии и психиатрии. Алма-Ата, 1979, с. 189.
23. *Гуртовенко В. М.* В кн.: Алкоголизм и некоторые другие интоксикационные заболевания нервной системы и психической сферы. Ташкент, 1972, с. 82.
24. *Гуртовенко В. М.* Алкогольдегидрогеназа при хронической алкогольной интоксикации (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. М.: ЦНИИ судебной психиатрии, 1975. 23 с.
25. *Зажирай В. Д.* В кн.: Тез. докл. науч.-практич. конф. по вопросам алкоголизма. М., 1972, с. 50.
26. *Зажирай В. Д.* Влияние хронической алкогольной интоксикации на факторы естественного и искусственного иммунитета: Автореф. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. М.: ЦНИИ судебной психиатрии, 1973. 20 с.
27. *Зажирай В. Д.* В кн.: Проблемы алкоголизма (клиника, патогенез и лечение алкогольных заболеваний). Вып. 3. М., 1973, с. 162.
28. *Зажирай В. Д., Соколова Е. А.* В кн.: Вопросы иммунобиологии. М., 1973, с. 64.
29. *Зелсков А. М., Стукалова Л. А., Пенин Ю. В.* В кн.: Иммунопатология нервных и психических заболеваний. М., 1983, с. 183.
30. *Константинова Т. П.* В кн.: Иммунология нервных и психических заболеваний. М., 1974, с. 190.
31. *Константинова Т. П., Пастушенко Л. А., Зажирай В. Д.* В кн.: Проблемы алкоголизма (клиника, патогенез и лечение алкогольных заболеваний). Вып. 3. М., 1973, с. 156.
32. *Константинова Т. П., Пастушенко Л. А., Кузнецова Н. И.* Тез. докл. науч.-практич. конф. по вопросам алкоголизма. М., 1972, с. 50.
33. *Корнеева Е. А., Клименко В. М., Григорьев В. А.* В кн.: Механизмы пластичности мозга при функциональных и патологических воздействиях. Т. 1. Махачкала, 1982, с. 179.
34. *Красик Е. Д.* Данные о влиянии инсулина и физиологического сна на фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов в норме и при некоторых психических заболеваниях (шизофрения, эпилепсия, хронический алкоголизм): Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Рязань: Мед. ин-т, 1958. 31 с.
35. *Кузнецова Н. И.* В кн.: Актуальные вопросы психиатрии (клинические и социальные аспекты шизофрении и алкоголизма). М., 1978, с. 43.

36. Кузнецова Н. И. Клинич. медицина, 1978, т. 66, с. 24.
37. Кузнецова Н. И., Гуртовенко В. М. В кн.: 3-й Всероссийский съезд невропатологов и психиатров. Т. 3. М., 1974, с. 55.
38. Кузнецова Н. И., Гуртовенко В. М., Мухин А. С. В кн.: Проблемы алкоголизма (клиника, патогенез и лечение алкогольных заболеваний). Вып. 3. М., 1973, с. 144.
39. Кузнецова Н. И., Константинова Т. П., Проскурякова Т. В. В кн.: Проблемы патогенеза психических заболеваний. М., 1979, с. 76.
40. Кузнецова Н. И., Соколова Е. А. Тез. докл. VI Всесоюз. съезда невропатологов и психиатров. М., 1975, с. 71.
41. Куличенко В. П. В кн.: Проблемы труда и профессиональных заболеваний. Вып. 1. Иркутск, 1964, с. 32.
42. Курашвили В. Е. В кн.: Вопросы патогенеза и иммунологии вирусных инфекций. Л., 1955, с. 53.
43. Мецов П. Г., Швецов А. Г. В кн.: Иммунопатология нервных и психических заболеваний. М., 1983, с. 201.
44. Мишер П., Форлендер К. Иммунология в клинике и эксперименте и проблема аутоантител. М.: Медгиз, 1963. 356 с.
45. Морозов Г. В. В кн.: Иммунология нервных и психических заболеваний. М., 1983, с. 3.
46. Мухамедова Г. М. В кн.: Гигиена труда и охрана здоровья рабочих в нефтяной и нефтехимической промышленности. Т. 3. Уфа, 1967, с. 252.
47. Нилиус Р., Буссе Х. И., Рат Ф. В. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1976, т. 3, с. 120.
48. Павлов В. А., Лакоза Т. В., Гольдин В. Е., Коломеец И. Г., Дзяк Л. А. В кн.: Иммунопатология нервных и психических заболеваний. М., 1983, с. 215.
49. Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. М.: Медицина, 1976. 326 с.
50. Плессо Г. И., Толстоухова Л. И. В кн.: Вопросы психиатрии военного времени. Свердловск, 1947, с. 214.
51. Попова Н. Н., Савельева В. В. В кн.: Иммунопатология нервных и психических заболеваний. М., 1983, с. 219.
52. Пятнов А. А., Пятницкая И. Н. Клиника алкоголизма. Л.: Медицина, 1973. 368 с.
53. Проскурякова Т. В., Гуртовенко В. М. В кн.: Иммунопатология нервных и психических заболеваний. М., 1983, с. 222.
54. Саарма В. А., Асфандиярова Н. Р. Учен. зап. Тартуского ун-та, 1979, вып. 485, с. 81.
55. Саарма В. А., Асфандиярова Н. Р. Учен. зап. Тартуского ун-та, 1979, вып. 485, с. 88.
56. Серов В. В., Лебедев С. П., Мухин А. С. Терапевт. арх., 1976, т. 57, с. 42.
57. Сторожок С. Л., Печников Л. А. В кн.: 1-й Всесоюзный съезд гематологов и трансфузионистов. М., 1979, с. 214.
58. Стрельчук И. В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем. М.: Медицина, 1973. 384 с.
59. Сытинский И. А. Журн. Всесоюзн. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева, 1976, т. 21, с. 137.
60. Сытинский И. А. Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему. М.: Медицина, 1980. 191 с.
61. Цяцкис Б. М. Изменение иммунологической реактивности и нейродинамики в процессе лечения хронического алкоголизма: Автореф. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Астрахань: Мед. ин-т, 1968. 21 с.
62. Цяцкис Б. М. В кн.: Алкоголизм. Киев, 1970, с. 40.
63. Шапиро А. И., Удальцова М. С. В кн.: Вопросы психиатрии и невропатологии. Вып. 6. Л., 1959, с. 20.
64. Эдмондс Х. Л. мл., Сильвестер Д. М., Беллин С. М., Благова О. Е., Никитина З. С., Сытинский И. А. Физиол. журн. СССР, 1980, т. 66, с. 1298.
65. Ali M. V., Nolan J. P. J. Lab. and Clin. Med., 1967, v. 70, p. 295.
66. Austrian R., Gold J. Internal Med., 1964, v. 60, p. 759.
67. Axelrod A. E., Trakatellis A. C. In: Vitamins and hormones. V. 22. N. Y.: Acad. press, 1964, p. 591.
68. Bailey R. J., Krasner N., Eddleston A. L. W. F., Williams R., Tee D., Doniach D., Kennedy L. A., Batchelor J. R. Brit. Med. J., 1976, v. 2, p. 727.
69. Berardi R. S., Ruiz R., Becknell W. E. jr., Keonin J. Southern Med. J., 1977, v. 70, p. 1196.
70. Berenyi M. R., Straus B., Avila L. J. Amer. Med. Assoc., 1975, v. 232, p. 44.
71. Berenyi M. R., Straus B., Cruz D. Amer. J. Digest. Diseases, 1974, v. 19, p. 199.
72. Bernstein I. M., Webster K. H., Williams R. C. jr., Strickland R. G. Lancet, 1974, № 2, p. 488.
73. Bogdal J., Cichecka K., Kirchmayer S., Mika M., Tarnawski A. Arch. immunol. et ther. exptl., 1976, v. 24, p. 799.
74. Boyett J. D., Sullivan J. F. Metabolism, 1970, v. 19, p. 148.
75. Bradfield J. W. B. Lancet, 1974, v. 2, p. 883.
76. Bryton R. G., Stokes P. E., Louria D. B. J. Clin. Invest., 1955, v. 44, p. 1030.
77. Brayton R. G., Stokes P. E., Schwartz M. S. New Engl. J. Med., 1970, v. 282, p. 123,

78. *Brown E. A.* Ann. Allergy, 1953, v. 11, p. 590.
79. *Brown K. E., Campbell A. H.* Brit. J. Dis. Chest., 1961, v. 55, p. 150.
80. *Caiazza S. S., Ovary Z.* J. Stud. Alcohol., 1976, v. 37, p. 959.
81. *Capps J. A., Coleman G. H.* J. Amer. Med. Assoc., 1923, v. 80, p. 750.
82. *Chanarin J.* Brit. J. Haematol., 1979, v. 42, p. 333.
83. *Chen T., Leevy C. M.* Clin and Exptl Immunol., 1976, v. 26, p. 42.
84. *Chen T., Zetterman R., Leevy C. M.* Gastroenterology, 1973, v. 64, p. 532.
85. *Chirigos M. A., Schultz R. M.* Cancer Res., 1979, v. 39, p. 2894.
86. *Chomet B., Cach B. M.* Amer. J. Med. Sci., 1967, v. 253, p. 300.
87. *Coca A. F.* The pulse test. N. Y.: Arc Books, 1956. 148 p.
88. *Cochrane A. M. G., Moussouros A., Portmann B., McFarlane I. G., Thomson A. D., Eddleston A. L. W. F., Williams R.* Gastroenterology, 1977, v. 72, p. 918.
89. *Cochrane A. M. G., Thomson A. D., Moussouros A., Portmann B., Eddleston A. L. W. F., Williams R.* Gut, 1975, v. 16, p. 400.
90. *Cohen S.* Brit. Med. Bull., 1963, v. 19, p. 256.
91. *Conn H. O., Fessel J. M.* Medicine, 1971, v. 50, p. 161.
92. *Dees S. C.* Ann. Allergy, 1949, v. 7, p. 185.
93. *DeMeo A. N., Andersen B. R.* New Engl. J. Med., 1972, v. 286, p. 735.
94. *Edmonds D. L., jr., Sytinsky I. A., Sylvester D. M., Bellin S. I.* Neurobehav., Toxicol., Teratology, 1982, v. 4, p. 33.
95. *Faucher R., Genetet B., Gosselin M., Gastard J.* Tissue Antigens, 1979, v. 13, p. 163.
96. *French S. W., Irig T. J., Norman B. A.* Lab. Invest., 1972, v. 26, p. 240.
97. *Finlayson N. D. C., Krohn K., Fauconnet M. H., Anderson K. E.* Gastroenterology, 1972, v. 63, p. 653.
98. *Gluckman S. J., Dvorak V. C., MacGregor R. R.* Arch. Internal. Med., 1977, v. 137, p. 1539.
99. *Goldberg S., Mendenhall C. L., Connell A.* Gastroenterology, 1975, v. 68, p. 1080.
100. *Green J. B., Trawbridge A. A.* Postgraduate Med., 1977, v. 61, p. 149.
101. *Hadiqiyamus S., Feiri T., Scheuer P. H., Sherlock S.* Clin. and Exptl Immunol., 1969, v. 5, p. 499.
102. *Haggard H. W.* Quart. J. Stud. Alcohol., 1944, v. 5, p. 233.
103. *Hassner A., Kletter Y., Jedwab M., Aronson M., Shibolet S.* Lancet, 1979, № 1, p. 329.
104. *Hauptman S., Tomasi T. B. jr.* J. Clin. Invest., 1974, v. 54, p. 122.
105. *Havens W. P., Dickensheets J., Bierly J. N., Eberhard T. P.* J. Clin. Invest., 1953, v. 32, p. 573.
106. *Havens W. P., Dickensheets J., Bierly J. N., Eberjard T. P.* J. Immunol., 1954, v. 73, p. 256.
107. *Hawkins N. G.* Amer. J. Psychiat., 1958, v. 114, p. 707.
108. *Hill S. Y., Goodwin D. W., Cadoret R., Osterland C. K., Doner S. M.* J. Stud. Alcohol., 1975, v. 36, p. 981.
109. *Hsu C. C. S., Leevy C. M.* Clin. and Exptl Immunol., 1971, v. 8, p. 749.
110. *Hurley D. L.* Postgraduate Med., 1977, v. 61, p. 160.
111. *Husby G., Strickland R. G., Caldwell J. L., Williams R. C. jr.* J. Clin. Invest., 1975, v. 56, p. 1198.
112. *Insunza I., Itorriaga H., Ugarte G., Altschiller H.* Rev. med. Chile, 1969, v. 97, p. 765.
113. *Jane S., Jeanne E. W.* J. Invest. Dermatol., 1977, v. 69, p. 219.
114. *Johnson W. D.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1975, v. 252, p. 343.
115. *Johnson W. D., Stokes P., Kaye D.* Yale J. Biol. Med., 1969, v. 42, p. 71.
116. *Jori G. P., Buonanno G., D'Onofrio F., Tirelli A., Gonnella F., Gentile S.* Gut, 1977, v. 18, p. 245.
117. *Kakumu S., Leevy C. M.* Gastroenterology, 1977, v. 72, p. 594.
118. *Kanagasundaram N., Chen T., Leevy C. M.* Gastroenterology, 1977, v. 73, p. 1227.
119. *Kelley D. M., Barrera J. E.* Psychiat. Quart., 1941, v. 15, p. 224.
120. *Klepser R. G., Nengster W. J. J.* Infect. Diseases, 1939, v. 65, p. 196.
121. *Kline M. M., McCallum R. W., Guth P. H.* Gastroenterology, 1976, v. 70, p. 408.
122. *Kok-Jensen A.* Scand. J. Respir. Diseases, 1972, v. 53, p. 202.
123. *Kosaka K., Ohta Y., Kobayashi T., Yokoi O., Hata K., Takehara K., Danjo H.* In: Modern gastroenterology. Stuttgart — New York: F. K. Schattauer Verlag, 1969, p. 1512.
124. *Kotlinska E., Brzeski L., Strycharz L.* Polski tygod. lekar., 1966, t. 21, b. 246.
125. *Lamy J., Aron E., Lamy J., Martin J. C., Weill J.* Clin. et chim. acta, 1973, v. 49, p. 189.
126. *Lee F. I.* Lancet, 1973, v. 1, p. 1494.
127. *Leevy C. M.* Skandia international symposia alcoholic cirrhosis and other toxic hepatopathias. Stockholm: Nordiska Bokhandeln's Forlag, 1970, p. 283.
128. *Leevy C. M., Chen T., Luisada-Opper A., Kanagasundaram N., Zetterman R.* Progress Liver Dis., 1976, v. 5, p. 516.
129. *Leevy C. M., Chen T., Zetterman R.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1975, v. 252, p. 106.

130. *Leevy C. M., Zetterman R.* In: Alcohol and abnormal protein synthesis. N. Y.: Pergamon press, 1974, p. 236.
131. *Lieber C. S.* Scient. Amer., 1976, c. 234, p. 25.
132. *Lieber C. S.* New Engl. J. Med., 1978, v. 298, p. 888.
133. *Liu Y. K.* Amer. J. Med., 1973, v. 54, p. 605.
134. *Louria D. B.* Trans. Assoc. Amer. Physicians, 1963, v. 76, p. 102.
135. *Louria D. B.* Triangle, 1971, v. 10, p. 57.
136. *Lufkin E. G., Silberman M., Callaway J. J.* Amer. J. Digest. Dis., 1966, v. 11, p. 930.
137. *Lundy J., Raaf J. H., Deakins S., Wanebo H. J., Jacobs D. A., Lee T. D., Jacobowitz D., Spear C., Oettgen H. F.* Gynecol. and Obstet., 1975, v. 141, p. 212.
138. *MacGregor R. R., Gluckman S. J., Senior J. R. J.* Infect. Dis., 1978, v. 138, p. 747.
139. *Mackarness R.* Internat. J. Social Psychiat., 1972, v. 18, p. 194.
140. *MacKay I. R., Taft L. I., Cowling D. C.* Lancet, 1956, v. 2, p. 1323.
141. *Maddrey W. C., Boitnoff J. K.* Gastroenterology, 1977, v. 73, p. 1232.
142. *Marr J. J., Spilberg I. J.* Lab. and Clin. Med., 1975, v. 86, p. 253.
143. *Martin W. J., McHenry M. C., Wellman W. E.* Arch. Internal Med., 1962, v. 109, p. 555.
144. *McFarland W., Libre E. P.* Ann. Internal Med., 1963, v. 59, p. 865.
145. *Melender M., Vargas-Tank L., Fuentes C., Armas-Merino R., Castillo D., Wolff C., Wegmann M. E., Soto A.* Gut, 1979, v. 20, p. 288.
146. *Mihás A. A., Bull D. M., Davidson C. S.* Lancet, 1975, v. 1, p. 951.
147. *Naito K., Tsuji T., Nozaki H., Nagashima H.* Microbiol. and Immunol., 1977, v. 21, p. 735.
148. *Newberry W. M., Shorey J. W., Sanford J. P., Combes B.* Cell. Immunol., 1973, v. 6, p. 87.
149. *Nordmo S. D.* Amer. J. Psychiat., 1959, v. 116, p. 460.
150. *Olin J. S., Grzybowski S.* Canad. Med. Assoc. J., 1966, v. 94, p. 999.
151. *Omenn G.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1972, v. 197, p. 126.
152. *Pande N. Y., Resnick R. H., Lee W., Eckardt V. F., Shurberg I. L.* Gastroenterology, 1976, v. 71, p. 923.
153. *Paronetto F., Lieber C. S.* Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 1976, v. 153, p. 495.
154. *Paronetto F., Vernace S.* Clin. and Exptl Immunol., 1975, v. 19, p. 99.
155. *Petz L. D.* Lancet, 1971, v. 2, p. 1033.
156. *Pickrell K. L.* Bull. Johns Hopkins Hospital, 1938, v. 63, p. 238.
157. *Pieroni R. E.* Digest. Dis. and Sci., 1972, v. 17, p. 77.
158. *Pitchumoni C. S., Lopes J. D., Glass G. B. J.* Amer. J. Gastroenterol., 1975, v. 64, p. 187.
159. *Pitkin D. H.* Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 1966, v. 120, p. 350.
160. *Polk D. C., Fry D., Flint L. M.* Surg. Clin. North Amer., 1976, v. 56, p. 817.
161. *Randolph T. G.* J. Lab. and Clin. Med. 1950, v. 36, p. 976.
162. *Randolph T. G.* Quart. J. Stud. Alcohol., 1956, v. 17, p. 198.
163. *Randolph T. G.* J. Lab. and Clin. 1957, v. 50, p. 940.
164. *Rinkel H. J., Randolph T. G., Zeller M.* Food allergy. Springfield: Thomas, 1954, p. 197.
165. *Roberts D. M., Taylor G.* Digestion, 1973, v. 9, p. 30.
166. *Schmidt W., de Lint J.* Quart. J. Stud. Alcohol., 1972, v. 33, p. 171.
167. *Sherlock S.* Amer. J. Med., 1970, v. 49, p. 693.
168. *Sherlock S.* Clin. Gastroenterol., 1975, v. 4, p. 281.
169. *Silkworth W. D.* Med. Record N. Y., 1937, v. 145, p. 249.
170. *Slone F. L., Smith W. I. jr., Van Thiel D. H.* Gastroenterology, 1977, v. 72, p. 1133.
171. *Smith F. E., Palmer D. L.* J. Chron. Dis., 1976, v. 29, p. 35.
172. *Smith W. I. jr., Van Thiel D. H., Whiteside T., Janoson B., Magovern J., Puet T., Rabin B. S.* Alcoholism: Clin. and Exptl Res., 1980, v. 4, p. 199.
173. *Sorrell M. F., Leevy C. M.* Gastroenterology, 1972, v. 63, p. 1020.
174. *Soterakis J., Resnick R., Ober F. L.* Lancet, 1973, v. 2, p. 65.
175. *Spagnuolo P. J., MacGregor R. R.* J. Lab. and Clin. Med., 1975, v. 86, p. 24.
176. *Straus B., Berenyi M. R.* Mount Sinai J. Med. N. Y., 1973, v. 40, p. 631.
177. *Straus B., Berenyi M. R.* Digest Dis. and Sci., 1972, v. 17, p. 77.
178. *Straus B., Berenyi M. R., Huang J. M., Straus E.* Amer. J. Digest. Dis., 1971, v. 16, p. 509.
179. *Straus E., Berenyi M. R., Huang J. M., Straus B.* Amer. J. Digest. Dis., 1972, v. 17, p. 236.
180. *Strickland R. G., Diaz-Jouanen E., Williams R. C. jr.* In: Lymphocytes and their interactions. N. Y.: Raven press, 1975, p. 133.
181. *Strickland R. G., Miller J. V.* Austral. and N. Z. J. Med., 1976, v. 6, p. 78.
182. *Swinson R. P.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1972, v. 197, p. 129.
183. *Tennenbaum J. I., Ruppert R. D., St. Pierre R. L., Greenberger N. Y.* J. Allergy, 1969, v. 44, p. 272.
184. *Thompson R. A., Carter R., Stokes R. P., Geddes A. M., Goodall J. A. D.* Clin. and Exptl Immunol., 1973, v. 14, p. 335.
185. *Tisdale W. A.* Gastroenterology, 1961, v. 40, p. 141.

186. *Torok de D.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1972, v. 197, p. 9.
187. *Triger D. R., Boyer T. D., Redeker A. G., Reynolds T. B., Waxman A. D.* Digest. Dis. and Sci., 1979, v. 24, p. 509.
188. *Triger D. R., Wright R.* Lancet, 1973, v. 1, p. 1496.
189. *Ulett G. A., Itil E., Perry S. G.* Quart. J. Stud. Alcohol., 1974, v. 35, p. 930.
190. *Van Thiel D. H., Gavalier J. S., Smith W. I., Rabin B. S.* Immunol. and Immunopathol., 1977, v. 8, p. 314.
191. *Varsamis J., Paraskevas F., Averbach P., Adamson J. D.* Lancet, 1974, v. 1, p. 1291.
192. *Vitale J. J., Gottlieb L. S.* Cancer Res., 1975, v. 35, p. 3336.
193. *Vittal S. B. V., Dourdourekas D., Shobassy N., Ainis H., Claudus B. F., Steigmann F.* Amer. J. Med., 1974, v. 57, p. 546.
194. *Walzer A., Walzer M.* Arch. Dermatol. and Syphilis, 1928, v. 17, p. 659.
195. *Wands J. R.* In: Biochemistry and pharmacology of ethanol. V. 1. N. Y.: Plenum press, 1979, p. 641.
196. *Wintrobe M. M., Lee G. R., Boggs D. R., Bithell T. C., Athens J. W., Foerster J.* In: Clinical haematology. Philadelphia: Lea and Febiger, 1975, p. 1290.

Луизвилльский университет (Кентукки, США)

Институт физической культуры им. П. Ф. Лесгафта, Ленинград