

А.М.ЗЕМСКОВ, В.М.ЗЕМСКОВ,  
В.А.ВОРНОВСКИЙ,  
Л.А.НОВИКОВА.  
Воронежская Государственная  
Медицинская Академия  
им. Н.Н.Бурденко,  
научно-исследовательский  
институт "Бинар" РАМТН,  
г. Москва

УДК 577.1:612.017.1

## БИОХИМИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ИММУНОПАТОЛОГИИ

Данные свидетельствуют о более широкой, чем предполагалось ранее, регулирующей роли иммунной системы, ее тесных контактах с различными биохимическими процессами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** иммунокоррекция, биохимические показатели.  
*Иммунопатология, аллергол., инфектол. 2000, 4: 37 стр.*

### BIOCHEMICAL COMPONENT OF IMMUNOPATHOLOGY

*Zemskov A.M., Zemskov V.M., Vornovsky V.A., Novicova L.A.  
N.N. Burdenko Voronej State Medical Academy, Scientific Research Institute "Binar"  
of RAMTS, Moscow*

The article describes the data, which show more wide regulative immune system role, that it was proposed earlier, and demonstrate close interrelations between immune system and biochemical processes.

**KEY WORDS:** immunopathology, biochemical parameters  
*Immunopathol., allergol., infectol. 2000, 4: 37 p.*

По-видимому, пришло время избавляться от односторонней трактовки механизмов индукции патологических процессов изолированно с позиции повреждения какой-либо одной системы. Регуляция гомеостаза характеризуется одновременным участием различных физиологических реакций. Поэтому иммунологические расстройства, как, впрочем, и многие другие, тесно связаны с биохимическими нарушениями, образуя единый симптомокомплекс патологии. Несмотря на явную очевидность, следует признать, что, по-видимому, еще не проведено корректных исследований указанной закономерности. Нет установленных мишеней лечебных мероприятий, как, впрочем, в должной мере не изучены и иммунобиохимические последствия так называемых иммуотропных воздействий.

#### 1. Иммунобиохимические ассоциации при язвенной болезни

У пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в остром периоде заболевания регистрируются сложные изменения лабораторного и иммунного статусов. Некоторые показатели

их приведены в табл. 1. Как видно из таблицы, в периоде обострения у пациентов с язвенной болезнью в числе прочих изменений наблюдается снижение содержания в плазме крови РНК, возрастание ее уровня в желудочном или кишечном содержимом, накопления концентрации ЦАМФ в слизистой органа и количества 17-оксикортикостероидов в моче. В иммунной системе в этот же срок определяется количественный и функциональный дефицит Т-звена иммунитета, увеличение числа нулевых лимфоцитов и снижение концентрации IgA. [1]

Понятно, что одновременное изменение величин каких-либо параметров еще не говорит об их взаимозависимости и может быть случайным. На ЭВМ был проведен корреляционно-регрессивный анализ, который выявил наличие прямой достоверной связи между сниженным по сравнению с нормой количеством лейкоцитов, относительным и абсолютным уровнем Т-клеток, концентрации IgA и содержанием РНК в плазме крови при высоком уровне значимости  $p: p < 0,05, p < 0,02, p < 0,001$ , соответственно коэффициент корреляции — 0,531; 0,898; 0,873. Лишь в отношении содержания

IgA у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки такой зависимости не было. В то же время установлена обратная корреляция между повышенным содержанием нулевых клеток и концентрацией РНК в плазме (Кк — 0,746; 0,792;  $p < 0,01$ ). Поскольку нулевые лимфоциты в числе прочих являются предшественниками Т- и В-

клеток, можно предположить, что плазменная РНК служит одним из факторов, регламентирующих процесс созревания лимфоцитов и формирования полноценных иммунных реакций. По-видимому, этот феномен специфичен не только для язвенных заболеваний, но и для других патологических процессов.

Таблица 1

**Иммунологические и лабораторные показатели у пациентов, страдающих язвенной болезнью**

**2. Иммунобиохимические ассоциации при бронхолегочной патологии**

Формирование иммунных расстройств при бронхолегочной патологии тесно связано с нарушениями в обмене нуклеиновых кислот, и прежде всего РНК. Так, известно, что при хронической пневмонии и инфекционно-зависимой бронхиальной астме повышается содержание ДНК в сыворотке крови, а по мере стихания воспалительных процессов и нормализации клинико-лабораторных показателей количество дезоксирибонуклеотидов снижается до уровня нормы. У пациентов с острой пневмонией обнаружено повышенное содержание в сыворотке крови нуклеотидов и РНК. В случаях хронизации основного патологического процесса концентрация РНК прогрессивно возрастала. В 1974 г. Н.М.Сосенкова подтвердила свои прежние данные о завышении уровня плазменной ДНК и РНК при бронхиальной астме и хронической пневмонии, но дополнила их сведениями об обнаруженной корреляционной связи между количеством ДНК с показателями СОЭ, ЦСРБ, количеством лейкоцитов, данными рентгенологического обследования. При этом в стадии ремиссии она наблюдала не уменьшение, а увеличение содержания РНК. Также при бронхиаль-

Биохимические показатели	Норма	Больные	Норма	Б
Количество плазменной ДНК	14,6	26,5 ± 2,6	улучш	1
РНК в плазме, мг/л	18,1 ± 3,4	29,4 ± 9,1	сниж	1
Содержимое ЦАМФ в слюзивной кишке	31,6 ± 4,8	56,3 ± 6,4	0,56 ± 0,12	0
17-ацетиртостероиды, мг/сут	4,6	6,9	0,88 ± 0,08	0
Показано, что при острой пневмонии у недоношен				
РНК в плазме	4,8 ± 3,1	31,8 ± 5,8	1,43 ± 0,15	1
РНК в плазме	18,1 ± 3,4	33,6 ± 3,2	0,74 ± 0,05	1
Содержимое ЦАМФ в слюзивной кишке	31,6 ± 4,8	56,3 ± 6,4	0,70 ± 0,11	0
17-ацетиртостероиды, мг/сут	4,6	6,9	0,55 ± 0,08	0
Показано, что при острой пневмонии у недоношен				
РНК в плазме	4,8 ± 3,1	31,8 ± 5,8	1,43 ± 0,15	1

пневмонией, осложненной бронхиальной астмой, в периоде обострения было снижено содержание кислоторастворимых и кислотонерастворимых нуклеотидов РНК и уменьшено включение <sup>3</sup>H-тимидина в лимфоциты периферической крови. Традиционная терапия не вызвала нормализации этих показателей. Нормализация содержания РНК в плазме оказалась связанной с выраженностью клинической ремиссии. У больных, у которых после лечения не восстанавливалось количество рибонуклеотидов,

явного выздоровления не было, и отмечалась хронизация процесса.

Предположение о патогенетической роли РНК при развитии бронхолегочных заболеваний имеет и математическое обоснование. Так, между содержанием плазменной РНК и нулевыми лимфоцитами у больных инфекционно зависимой бронхиальной астмой и затяжным воспалением легких была обнаружена достоверная обратная корреляционная связь, это совпало с выявлением аналогичной закономерности у страдающих язвенной болезнью гастродуоденальной зоны. Интересно, что у здоровых людей с нормальным нуклеиновым обменом и с не нарушенным иммунным статусом достоверных корреляционных связей между плазменными рибонуклеотидами, нулевыми клетками и другими иммунологическими показателями обнаружено не было.

У больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких отмечаются и другие существенные изменения показателей биохимического статуса. Так, при хроническом бронхите наблюдается активация процессов перекисного окисления липидов, что приводит к увеличению содержания бета-липопротеидов и гиперхолестеринемии, причем обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем продуктов перекисного окисления липидов и длительностью заболевания и обратная — между состоянием антиоксидантной системы и продолжительностью патологии. Установлено также, что содержание Т-клеток и количество их основных субпопуляций находятся в обратной корреляционной зависимости от уровня продуктов перекисного окисления липидов. Это можно объяснить иммуносупрессивным действием данных продуктов.

Аналогичная закономерность — обратная взаимозависимость показателей антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов — обнаружена у больных инфекционно зависимой бронхиальной астмой. Одновременно повышенная концентрация биогенных аминов у больных астмой находится в обратной достоверной корреляционной зависимости от показателей антиоксидантной защиты и в прямой — от количества продуктов перекисного окисления липидов.

Существует определенная взаимозависимость изменений гормонального статуса и тестов иммунитета при различных заболеваниях. Так, у больных острой пневмонией уменьшение секреции ТЗ трийодтиронин положительно коррелирует с угнетением

активности альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, а также с падением концентрации секреторного IgA, лизоцима, сывороточного IgG. При затяжной пневмонии снижение продукции кортизола совпадает с торможением функции альвеолярных макрофагов, подавлением синтеза иммунных глобулинов основных классов, некоторых факторов неспецифической защиты. Установлена достоверная коррелятивная связь между снижением стероидной функции коры надпочечников с индукцией вторичной иммунной недостаточности и выраженностью бронхиальной обструкции. Определенная закономерность выявляется при сопоставлении показателей белкового обмена с иммунологическими параметрами. Например, снижение на 15—20 % содержания общего белка, альбумина, преальбумина, церулоплазмينا в крови у больных с воспалением легких обуславливает более выраженное, чем у лиц с нормальными значениями указанных показателей, угнетение Т-звена иммунитета и более длительное сохранение в периоде разрешения гипериммуноглобулинемии классов А и G. Применение в лечении пациентов альбумина и альвезина способствовало нормализации содержания белков и коррекции расстройств Т-, В-систем иммунитета.

Таким образом, развитие неспецифической бронхолегочной патологии сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов, что приводит к увеличению уровня холестерина, бета-липопротеидов, сопровождаясь снижением активности антиоксидантной защиты, накоплением биогенных аминов. Указанные изменения реализуются на фоне формирования у больных диснуклеогидоза, нарушения белково-синтетических процессов, реализуемых по схеме ДНК—РНК—белок. Это приводит, с одной стороны, к угнетению выраженности иммунных, особенно клеточных, реакций, дисбалансу регуляторных субпопуляций, с другой — к провокации развития аллергии, с третьей — к функциональным и деструктивным изменениям клеток бронхолегочной и прочих систем организма.

### **3. Иммунобиохимические ассоциации при ангиитах кожи**

Под нашим [6] наблюдением находились больные поверхностными и глубокими васкулитами. Все пациенты до и после традиционного лечения подвергались иммунологическому (тесты 1—2-го уровней) и биохимическому обследованию. Всего изучалось 135 параметров. С помощью ЭВМ по

соответствующий программе проводился корреляционно-регрессивный анализ; его итоги представлены в табл. 2 и 3.

Как следует из данных табл. 2, у больных поверхностными васкулитами обнаружены достоверные связи между уровнем общего белка и тестами, характеризующими функциональную активность фагоцитов (спонтанный и активированный НСТ-тесты), концентрацией IgA и IgM при величине коэффициента корреляции 0,7—0,8. После терапии характер этой

зависимости изменялся. Так, концентрация ЦРБ до лечения имела достоверную положительную корреляцию с количеством лейкоцитов, общих лимфоцитов, Т-клеток и отрицательную — с фагоцитарным числом, иммунными глобулинами классов А и М. После терапии эта закономерность практически исчезла. В то же время уровень амилазы до лечения существенной связи с иммунологическими параметрами не имел, а после лечения он оказался зависимым от 9 иммунологических показателей.

Таблица 2

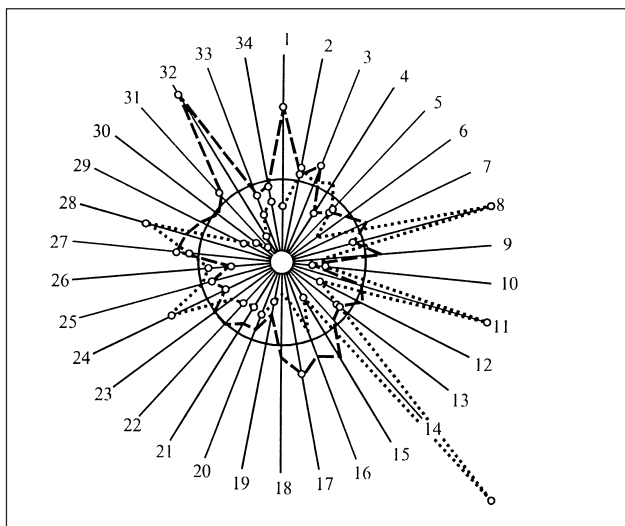
**Итоги проведения корреляционно-регрессивного анализа биохимических и иммунологических показателей у больных поверхностными васкулитами**

Биохимический показатель	Корреляционно связанные иммунологические и биохимические показатели					
	До лечения			После традиционного лечения		
	Кк (0,6-0,7)	Кк (0,7-0,8)	Кк(0,8)	Кк (0,6-0,7)	Кк (0,7-0,8)	Кк(0,8)
Магний	-IgA	-ФЧ	Нет	+НСТак	Нет	Нет
Общий белок	+лейк	-НСТсп	Нет	+лейк	Нет	-НСТак
		-НСТак		-IgM		
		-Фаг				
		-IgA				
АЛАТ		-IgM				
	-НСТсп	-ФЧ	-НСТак	Нет	Нет	Нет
		-ФЧ				
Кальций		-IgA				
		-IgM				
	-лимф	-лейк	-Ткл	Нет	Нет	Нет
	+НСТсп	-Вкл				
ЦРБ	+НСТак					
	+IgM					
	+IgE					
	+лейк	Нет	+лимф	Нет	+ФЧ	Нет
	-ФЧ		+Ткл			
Амилаза			+Вкл			
			-IgA			
			-IgM			
	Нет	Нет	Нет	-НСТак	-ЦИК	-лимф
					-IgM	-Ткл
						-Вкл
					-0лимф	
					-НСТсп	
					+ФЧ	

**ОБОЗНАЧЕНИЯ:** Кк – коэффициент корреляции; НСТсп – тест с нитросиним тетразолием спонтанный; НСТак – то же, активированный; Фаг – фагоцитарный показатель. Нет – отсутствие достоверных корреляционных связей биохимических и иммунологических показателей; ФЧ – фагоцитарное число; (+) – связь положительная, (-) – связь отрицательная; лейк. – лейкоциты; Вкл – В-клетки.

На рис. 1 представлены данные определения аминокислот в крови и моче. Как следует из данных рисунка 1, у пациентов с поверхностным ангиитом кожи в крови обнаружено достоверное увеличение 7 показателей (содержание цистинового кислоты, таурина, аспарагиновой кислоты, цистина,

тринтофана, 1-метилгистидина, 2-метилгистидина) и снижение уровня гидроксипролина, треонина, глутаминовой кислоты, 2-амино-адипиновой кислоты, аланина, б-аланина, б-аминомасляной кислоты, этаноламина, аргинина, суммарных аминокислот (10 параметров).



**РИС. 1.**

Содержание аминокислот в крови и моче у больных поверхностным васкулитом кожи до лечения.

**ОБОЗНАЧЕНИЯ:**

- 1 – цистिनсовая кислота, 2 – таурин,
- 3 – аспаргиновая к-та, 4 – гидрооксипролин,
- 5 – треонин, 6 –серин, 7 – аспарагин,
- 8 – глутаминовая к-та, 9 – глутамин,
- 10 – 2-аминоадипиновая к-та, 11 – пролин,
- 12 – глицин, 13 – аланин, 14 – цитруллин,
- 15 – альфа-аминомасляная к-та,
- 16 – валин, 17– цистин, 18 – цистотионин,
- 19 – метионин, 20 – изолейцин, 21 – лейцин,
- 22 –тирозин, 23 – фенилаланин,
- 24 – бета-аланин, 25 – бета-аминомасляная к-та,
- 26 – этаноламин, 27 – триптофан,
- 28 – орнитин, 29 – лизин, 30 – гистидин,
- 31 – 1-метилгистидин, 32 – 2-метилгистидин,
- 33 – аргинин, 34 – аминокислоты сумма

нормализованные показатели здоровых людей,

содержание аминокислот в крови,

содержание аминокислот в моче,

○ – достоверность отличия от нормы.

В моче динамика уровня аминокислот была более существенной, поскольку зарегистрировано изменение 26 тестов с увеличением 7 и снижением 19 показателей, соответственно таурина, глутаминовой кислоты, пролина, цитруллина, β-аланина, трип-

тофана, орнитина, и цистिनсовой кислоты, α-аминомасляной кислоты, серина, 2-аминоадипиновой кислоты, глицина, аланина, цистина, цистотионина, метионина, изолейцина, лейцина, тирозина, этаноламина, лизина, гистидина, 1-метилгистидина, 2-метилгистидина, аргинина, суммарных аминокислот. Обращают на себя внимание альтернативные изменения концентрации свободных аминокислот в крови и моче. Так, отмечалось соответственное достоверное увеличение в крови и снижение в моче уровня цистинсовой кислоты, цистина, 1-метилгистидина и обратная закономерность относительно глутаминовой кислоты, β-аланина. Одновременное снижение аминокислот в обоих субстратах обнаружено при определении 2-аминоадипиновой кислоты, аланина, этаноламина, аргинина, суммарных аминокислот. При этом одновременная стимуляция коснулась концентрации таурина, триптофана.

На основании коэффициента диагностической ценности отобраны в качестве ведущих в крови следующие аминокислоты: 1-метилгистидин<sub>3</sub><sup>+</sup> Метионин<sub>2</sub><sup>-</sup> Цистинсовая кислота<sub>3</sub><sup>+</sup>; в моче – Серин<sub>3</sub><sup>-</sup> Глутаминовая кислота<sub>3</sub><sup>+</sup> Пролин<sub>3</sub><sup>+</sup> Глицин<sub>2</sub><sup>-</sup> 1-Метилгистидин<sub>3</sub><sup>-</sup>. Обращается внимание на то, что в основном отмечалось изменение величин параметров высокой (II-III) степени. Математическая достоверность обнаруженных изменений, по-видимому, документирует их патогенетическую значимость.

У пациентов с глубокими васкулитами (см. табл. 3) регистрировалась статистически значимая связь содержания магния, креатинина, общего белка, альбумина, ЦРБ с основными иммунологическими показателями. Ее характер и выраженность также соответственно менялись в процессе лечения, причем в одних случаях количество коррелятивных связей резко уменьшалось (креатинин, холестерол, общий билирубин, ЦРБ) или увеличивалось (магний). Обращает на себя внимание своеобразный характер взаимоотношений иммунобиохимических параметров при поверхностных (более сниженный) и глубоких (выраженный) васкулитах. Возможно, это зависит от тяжести патологического процесса. Примечательно, что в обоих случаях наблюдалась в основном положительная корреляция биохимических тестов с показателями фагоцитоза и отрицательная — с уровнем иммунных глобулинов и общих лимфоцитов. Связь с дифференцированными Т-, В-клетками регистрировалась значительно реже.



**Итоги корреляционно-регрессивного анализа биохимических и иммунологических показателей больных глубокими васкулитами**

Биохимический показатель	Корреляционно связанные иммунологические и биохимические показатели					
	До лечения			После традиционного лечения		
	Кк (0,6-0,7)	Кк (0,7-0,8)	Кк (0,8)	Кк (0,6-0,7)	Кк (0,7-0,8)	Кк (0,8)
Магний	+IgM	-лимф	-НСТсп	-лимф	+Т-КЛ	-лейк
		+ФЧ	+НСТак	IgM	+ФЧ	-лимф
			-IgG		-IgA	-Вкл
						-Олимф
						+Цик
					-IgG	
Креатинин	-Ткл	-лимф	-Олимф	Нет	Нет	Нет
		+ЦИК	+НСТсп			
			+НСТак			
			+ФЧ			
			-IgG			
Общий белок	-лимф	+ФЧ	-Олимф	-лимф	+ЦИК	-лейк
	г	-IgA	+НСТсп	+ФЧ	-IgA	-Ткл
			+НСТак	-IgM		-Вкл
			-IgG			-IgG
Холестерол	-лимф	-Ткл	Нет	Нет	Нет	Нет
	+НСТак	-Олимф				
	+ФЧ	+НСТсп				
	-IgA	+НСТак				
		-IgG				
Общий билирубин	-лимф	+НСТсп	+ФЧ	Нет	Нет	Нет
	-Олимф	+НСТак				
		-ЦИК				
Альбумин	-ЦИК	-лимф	-НСТсп	+Фаг	-Ткл	-лейк
	+IgM	-НСТак	-ФЧ	-IgA	+ФЧ	-Вкл
		+IgA	+IgG	-IgM	+ЦИК	-IgG
НРБ	-лимф	+лейк	+Фаг	Нет	Нет	Нет
	+Ткл	+Олимф				
	+ФЧ					
	-IgG					
	-IgA					

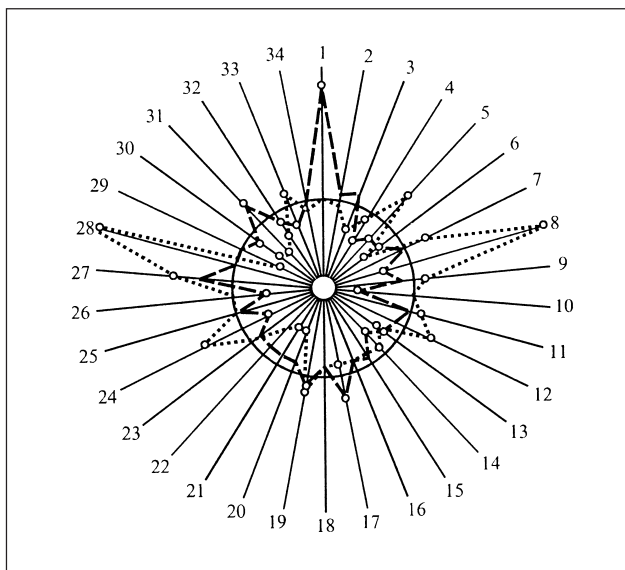
**ПРИМЕЧАНИЕ:** Обозначения те же, что и в табл.2.

Характер динамики уровня свободных аминокислот в крови и моче относительно нормы у больных глубоким ангиитом кожи был несколько иным (см. рис. 2).

Обнаружено увеличение в крови уровня цистиновой кислоты, цистина, метионина, триптофана, 1-метилгистидина (5 показателей), и снижение – гидроксипролина, треонина, серина, глутаминовой кислоты, 2-аминоадипиновой кислоты, аланина, цитруллина, б-аланина, этаноламина, гистидина, 2-метилгистидина, аргинина – 12 параметров.

Динамика аминокислот в моче, как и в предыдущем случае, была более существенной и коснулась 23 тестов. Из них 11 оказались повышенными – треонин, аспарагин, глутаминовая кислота, глутамин, пролин, глицин, метионин, б-аланин, триптофан, орнитин, аргинин. Значения 12 пара-

метров были уменьшенными – аспарагиновая кислота, гидроксинролин, серин, аланин, цитруллин, цистин, изолейцин, лейцин, лизин, гистидин, 1-метилгистидин, 2-метилгистидин. Разнонаправленные изменения в моче и крови были зарегистрированы при определении треонина, глутаминовой кислоты, аланина, цистина, б-аланина, 1-метилгистидина, аргинина, однонаправленные – гидроксипролина, серина, цитруллина, метионина, триптофана, гистидина, 2-метилгистидина. Имелись достоверные случаи изолированных изменений величин показателей. Так, например, концентрация аспарагиновой кислоты в крови не отличалась от нормальной, а в моче – была сниженной. С другой стороны, уровень 2-аминоадипиновой кислоты в крови был уменьшен, а в моче – нормален и т.д.



**РИС.2.**

Содержание аминокислот в крови и моче у больных глубоким васкулитом кожи до лечения.

нормализованные показатели здоровых людей,  
содержание аминокислот в крови,  
содержание аминокислот в моче,  
o – достоверность отличия от нормы.  
Остальные обозначения см. рис.1.

Диагностически значимыми показателями в крови оказались: 2-аминоадипиновая кислота<sup>-</sup>, β-аминоизомасляная кислота<sup>-</sup>, гистидин<sup>-</sup>, в моче: - глутаминовая кислота<sup>+</sup>, серин<sup>-</sup>, аргинин<sup>+</sup>.

Сравнительный анализ формул биохимических расстройств по аминокислотам показывает у больных с поверхностными и глубокими васкулитами кожи, что в крови не отмечалось совпадения ни по одной аминокислоте, в то время как в моче в число диагностически значимых попали серин и глутаминовая кислота.

#### 4. Иммунобиохимические ассоциации при аутоиммунных заболеваниях

Под наблюдением [5] находилось 195 больных, страдающих аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД), смешанной формой бронхиальной астмы (БА), комбинациями заболеваний с аутоиммунным механизмом АИТ+ИЗСД и АИТ+БА. В остром периоде заболевания пациентов обследовали общепринятыми им-

мунологическими и лабораторными методами с оценкой иммунологического, эндокринологического статусов, липидного, белкового обменов общепринятой математической обработкой, а также с выделением ключевых параметров нарушений и построением рейтингового алгоритма для интегральной характеристики иммунобиохимического статуса [4].

Динамика изученных параметров в остром периоде заболеваний сведена в таблицу 4.

Как следует из таблицы 4, у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом при поступлении в стационар отмечалось достоверное снижение уровня Т-клеток, Тс, Т4, увеличение – IgG, ТАТ, АМТ, ТТГ. Динамика показателей липидного и белкового обменов оказалась несущественной. Иными словами, отмечался дефицит Т-звена иммунитета, гипериммуноглобулинемия по классу G, наличие аутоиммунной агрессии против щитовидной железы и дисбаланс ее функции со снижением продукции тироксина и стимуляции – тиротропного глобулина. Всего достоверно изменено было 7 показателей из 30 изученных.

У страдающих ИЗСД вариации слагаемых иммунолабораторного статуса оказались более выраженными: снижение содержания Т-клеток, Тс, увеличение – В-лимфоцитов, супрессия поглотительной функции и метаболизма фагоцитов по ФЧ и НСтак, полное отсутствие динамики эндокринологического статуса и определенные изменения липидного обмена – рост количества Х, АТ, МДА (перекисное окисление липидов) и падение концентрации ЛПВП. Напомним, что в предыдущем случае реакции со стороны биохимических показателей не было. Всего значимо измененным оказалось 9 показателей.

При бронхиальной астме зарегистрировано падение числа Т-клеток, Тс, снижение ФП, ФЧ, активация НСтсп, монотонность эндокринологических тестов и стимуляция уровня Х, IgG, ФП, и падение – ЛПВП, α1-белковой фракции. Налицо более широкий спектр изменений – Т-В-фагоцитарного звеньев, липидного и белкового обменов. Всего достоверно изменено 10 показателей из 30.

Определенный интерес представляло проанализировать особенность вариаций иммунолабораторного статуса при сочетании патологических процессов.

При комбинации АИТ с ИЗСД обнаружено достоверное изменение (см. таблицу) 6 показателей иммунологического, 4 – эндокринологического статусов, 4 – липидного и 3 – белкового обменов, в сумме

**Иммунологические параметры у больных с моно и сочетанными аутоиммунными заболеваниями при поступлении в стационар**

Изоформа	Иммунологический статус												Эндокринологический статус				
	T	Tx	Tc	B	IgG	IgM	IgA	ЦИК	ФП	ФЧ	НСТсп	НСТак	TAT	AMT	T3	T4	TTG
АИТ	↓	-	↓	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	↑	↑	-	↓	↑
ИЗСД	↓	-	↓	↑	-	-	-	-	-	↓	-	↓	-	-	-	-	-
БА	↓	-	↓	-	-	-	-	-	↓	↓	↑	-	-	-	-	-	-
АИТ+ИЗСД	↓	-	↓	-	↑	-	-	↑	↓	↓	-	-	↑	↑	-	↓	↑
АИТ+БА	↓	↓	↓	-	-	-	-	-	-	↓	↑	-	↑	↑	-	-	↑
	Липидный обмен						Белковый обмен										
	X	ТрГ	ЛПНП	ЛПВП	АГ	МДА	ОБ	Альб	СГ	α1	α2	β1	β2				
АИТ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИЗСД	↑	-	-	↓	↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
БА	↑	-	-	↓	↑	-	-	-	↑	↓	-	-	-	-	-	-	-
АИТ+ИЗСД	↑	-	-	↓	↑	↑	-	-	↑	↓	↓	-	-	-	-	-	-
АИТ+БА	↑	-	-	↓	↑	↑	-	↓	↑	↓	-	-	-	-	-	-	↑

**ОБОЗНАЧЕНИЯ:** T – T-клетки, Tx – T-хелперы, Tc – T-супрессоры, B – B-клетки, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, ФП – фагоцитарный показатель, ФЧ – фагоцитарное число, НСТсп – спонтанный тест с нитросиним тетразолием, НСТак – тоже активированный, TAT – тиротропные антитела, AMT – антитела к микросомальной фракции, T3 – триодтиронин, T4 – тироксин, TTG – тиротропный глобулин, X – холестерин, ТрГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, АГ – индекс атерогенности, МДА – малоновый диальдегид, ОБ – общий белок, Альб – альбумины, СГ – сумма гаммаглобулинов, ↑ и ↓ - направление достоверной динамики от уровня нормы при P < 0,05, “-” – отсутствие такой динамики.



17. Супрессированными оказались слагаемые Т- и фагоцитарного, активированным В-звенья иммунитета. Вариации биохимического статуса были разнонаправленными. Таким образом, динамика данных лабораторного обследования при сочетанной патологии (АИТ+ИЗСП) в количественном и качественном плане оказалась отличной, чем при отдельных заболеваниях – АИТ и ИЗСД. Так, отмечалось устойчивое снижение во всех трех случаях уровня Т-лимфоцитов, Тс; избыток IgG был “навязан” комбинации АИТ, излишняя концентрация ЦИК с супрессией ФП, обнаруженная у больных с АИТ+ИЗСД, не регистрировалась при монозаболеваниях. Эндокринопатия комбинации АИТ+ИЗСД была индуцирована АИТ, а характерная динамика липидного обмена – ИЗСД. Вариации белковых фракций были обусловлены только сочетанием обоих заболеваний, поскольку при монопатологии её не было.

Примерно такая же картина наблюдалась у пациентов, страдающих АИТ+ БА. В остром периоде заболевания наблюдалась супрессия Т-звена иммунитета по общим Т-клеткам и основным регуляторным субпопуляциям, дисбаланс фагоцитоза с угнетением поглотительной функции и стимуляцией метаболизма нейтрофилов. Гуморальные реакции оказались интактными. Произошло также увеличение уровня ТАТ и АМТ (маркеры аутоиммунных реакций) и рост ТТГ. Из биохимических параметров

значимо стимулированными оказались: Х, индекс атерогенности, МДА,  $\alpha_2$ ; супрессированными – ЛПВП, альбумин,  $\alpha_1$ -фракция. Всего достоверная динамика зарегистрирована по 16 показателям. Напомним, что при монозаболеваниях, входящих в комбинацию, их было 7 и 8. По ряду параметров появилось новое качество. Так, появился дефицит Тх, устранилось снижение концентрации Т4, нормальное количество альбуминов при АИТ и БА при сочетанной патологии упало, а уровень  $\alpha_2$  – возрос. Ряд параметров – Т-клетки, Тс, ФЧ, холестерин и т.д. изменились одинаково при всех вариантах заболеваний. Некоторые показатели были привнесены составляющими сочетанного поражения, см. табл. 4. Таким образом, в конечном итоге произошло изменение выраженности и особенностей данных иммунологического обследования больных.

Понятно, что подобный фронтальный анализ достоверной динамики показателей малоинформативен. Поэтому с помощью коэффициента диагностической значимости [3] по степени отличий средних значений и их дисперсии выстраивался рейтинговый алгоритм, определялась формула расстройств – три основных диагностических значимых показателя и проводилась ранговая оценка иммунологического, эндокринологического статусов, слагаемых липидного и белкового обменов по отдельности и в сумме. Были получены следующие результаты:

$$\begin{aligned} & \text{АИТ} - \text{Тс}_1^- \text{Т}_1^- \text{IgG}_1^+ \text{В}_2^+ \text{Х}_1^+ \text{ЛПВП}_1^- \text{АГ}_1^+ \text{Трп}_1^+ \beta_2^+ \text{В}_1^+ \text{МДА}_1^+ \text{ЛПНП}_1^+ \text{IgA}_1^- \\ & \text{Альб}_1^- \alpha_1^- \alpha_2^- \text{Тх}_1^- \text{СГ}_1^+ \text{ЦИК}_1^+ \text{IgM}_1^- \text{НСТак}_1^- \text{ФЧ}_1^- \text{ФН}_1^+ \text{НСТсч}_1^+ \text{Об}_1^- ; \text{ИЗСД} - \\ & \text{МДА}_2^+ \text{Т}_2^- \text{Тс}_2^- \text{АГ}_2^- \text{Х}_1^+ \text{ЛПВП}_1^- \text{НСТак}_1^- \text{В}_2^+ \text{ФЧ}_1^- \alpha_2^- \text{ЦИК}_2^+ \text{IgG}_1^- \beta_2^- \text{Трп}_1^+ \\ & \text{ТХ}_1^+ \text{IgM}_1^+ \beta_1 \text{Альб}_1^- \text{IgA}_1^- \text{Об}_1^- \text{НСТсч}_1^- \text{СГ}_1^+ \text{ФП}_1^- \alpha_2^- ; \text{БА} - \text{НСТсч}_3^+ \text{Т}_2^- \text{Х}_1^+ \text{Тс}_2^- \\ & \alpha_1^- \text{СГ}_1^+ \text{ФЧ}_1^- \beta_1^+ \text{ФП}_1^- \beta_2^+ \text{В}_1^- \text{МДА}_1^+ \text{IgG}_1^- \text{АГ}_1^+ \text{ЦИК}_2^+ \text{ЛПВП}_1^- \text{ЛПНП}_1^+ \text{Трп}_1^+ \\ & \text{IgA}_1^- \text{Тх}_1^- \text{IgM}_1^+ \text{Об}_1^- \alpha_2^+ \text{НСТак}_1^- ; \text{АИТ+ИЗСД} - \text{ЛПВП}_2^- \alpha_2^+ \text{Тс}_2^- \text{АГ}_3^- \text{ФЧ}_2^- \text{Мдз}_3^+ \\ & \text{ФП}_1^- \text{Т}_1^- \text{Тх}_1^+ \text{IgG}_2^- \text{ЛПНП}_1^+ \alpha_1^- \text{НСТак}_1^- \text{ЦИК}_2^+ \text{СГ}_1^+ \text{Об}_1^- \text{IgM}_1^+ \text{В}_1^+ \beta_2^+ \text{НСТсч}_1^- \\ & \beta_1^- \text{IgA}_1^+ \text{Трп}_1^+ \text{Альб}_1^- \text{Х}_2^+ ; \text{АИТ+БА} - \text{МДА}_2^+ \text{НСТсч}_3^+ \text{ЛПВП}_2^- \text{Т}_2^- \text{Тс}_2^- \text{Х}_2^- \beta_2^+ \\ & \text{АГ}_2^+ \text{СГ}_1^+ \text{ФЧ}_2^- \text{Тх}_1^- \text{Альб}_1^- \alpha_2^+ \text{Трп}_1^+ \text{ЦИК}_2^+ \text{ЛПНП}_1^+ \text{В}_1^- \text{ФП}_1^- \text{Об}_1^- \text{IgA}_1^- \text{НСТак}_1^+ \\ & \text{IgG}_1^- \text{IgM}_1^- \alpha_2^+ \beta_1^+ , \end{aligned}$$

где знак “+” или “-” означает направление динамики от уровня нормы, а цифра – степень этих изменений (1 – минимальная, 2 – средняя, 3 – максимальная) [4].

**Формула расстройств иммунологического статуса имела следующий вид:**

$$\begin{aligned} & \text{АИТ} - \text{Тс}_1^- \text{Т}_1^- \text{IgG}_1^+ , \text{ИЗСД} - \text{МДА}_1^+ \text{Т}_2^- \text{Тс}_2^- , \text{БА} - \text{НСТсч}_3^+ \text{Т}_2^- \text{Х}_1^+ , \text{АИТ+ИЗСД} - \\ & \text{МДА}_3^+ \text{ЛПВП}_1^- \text{Х}_2^+ , \text{АИТ+БА} - \text{МДА}_2^+ \text{НСТсч}_3^+ \text{ЛПВП}_2^- . \end{aligned}$$

Анализ формул свидетельствует, что при одном АИТ ключевым является супрессия Т-звена (2 параметра) и стимуляция В- (один показатель) звеньев иммунитета, ИЗСД обуславливает значимое увеличение МДА (активация перекисного окисления липидов) 1-ой степени и недостаточность 2-ой степени уровня общих Т-клеток и Тс. При БА отмечалась преимущественная стимуляция “настоящей” метаболической активности нейтрофилов предельной степени, недостаточность Т-клеток 2-ой и избыток Х 1-ой степени. Сочетание АИТ с ИЗСД обуславливает увеличение уровня МДА, недостаточность ЛПВП и увеличение Х разных степеней. Наконец комбинация АИТ+БА индуцирует изменение следующих диагностически значимых параметров – стимуляция 2-ой степени МДА, НСТсп – 3-ей и дефицит ЛПВП – 2-й степени.

Сопоставление слагаемых вышеуказанных формул показывает, что при одном АИТ у пациентов наиболее значимо изменяются преимущественно параметры дифференцированных Т- и В-звеньев иммунитета, при ИЗСД – фермент перекисного окисления липидов, Т-зависимые реакции, при БА – фагоцитарное, Т-звено, холестерин (изменение иммуно-ли-

пидного статусов в обоих случаях). При комбинации АИТ+ИЗСД маркерами патологии были только показатели липидного обмена, т.е. изменения иммунного статуса в данном случае оказались несущественными. Наконец, у больных, страдающих АИТ и БА слагаемыми, формулы были 2 показателя липидного обмена и один тест, характеризующий метаболическую активность нейтрофилов. Последнее свидетельствует о том, что односторонняя трактовка изменений лабораторного статуса, лишь по иммунологическим данным является в ряде случаев если не полностью неадекватной, то неполной.

Представляло определенный интерес интегрально оценить иммунологический статус и липидно-белковый обмен. Суть метода заключается в том, что по соответствующей формуле рассчитывается коэффициент диагностической ценности, согласно его модулю все параметры выстраиваются по рангу, предполагая, что минимальная величина  $K_j$  соответствует наибольшим отличиям и т.д. Складывая полученные ранги и группируя их по звеньям, получаем возможность оценить изменение совокупности параметров. Соответствующие итоги сведены в таблицу 5.

Таблица 5

**Интегральная оценка динамики параметров иммунолабораторного статуса**

Нозоформа	Иммунологический статус		Липидный обмен		Белковый обмен		Итоговая оценка
	Сумма рангов	Интегральная оценка	Сумма рангов	Интегральная оценка	Сумма рангов	Интегральная оценка	
АИТ	166	4	47	3	85	1	8
ИЗСД	156	1	38	1	131	4	6
БА	160	2	44	2	98	2	6
АИТ+ИЗСД	180	5	44	2	98	2	9
АИТ+БА	163	3	47	3	104	3	9

**ОБОЗНАЧЕНИЯ:** цифры от 1 до 5 соответствуют снижающейся выраженности изменений соответствующих параметров.

Как следует из таблицы 5, наибольшие изменения иммунологического статуса зарегистрированы у больных с ИЗСД, далее БА, АИТ+БА, АИТ и АИТ+ИЗСД. Предельные изменения слагаемых липидного обмена произошли при ИЗСД, затем одинаково при БА и АИТ+ИЗСД и также равноценно при АИТ+БА и АИТ. Максимальная вариация показателей белкового обмена была при АИТ, далее по снижающейся значимости при БА и АИТ+ИЗСД, АИТ+БА, ИЗСД. Итоговая оценка изменений иммунолабораторного статуса показала, что она была наибольшей при сочетанной патологии (АИТ+ИЗСД и АИТ+Б). Среди монопатологических процессов

наиболее активным в этом плане оказался АИТ, далее – ИЗСД и БА.

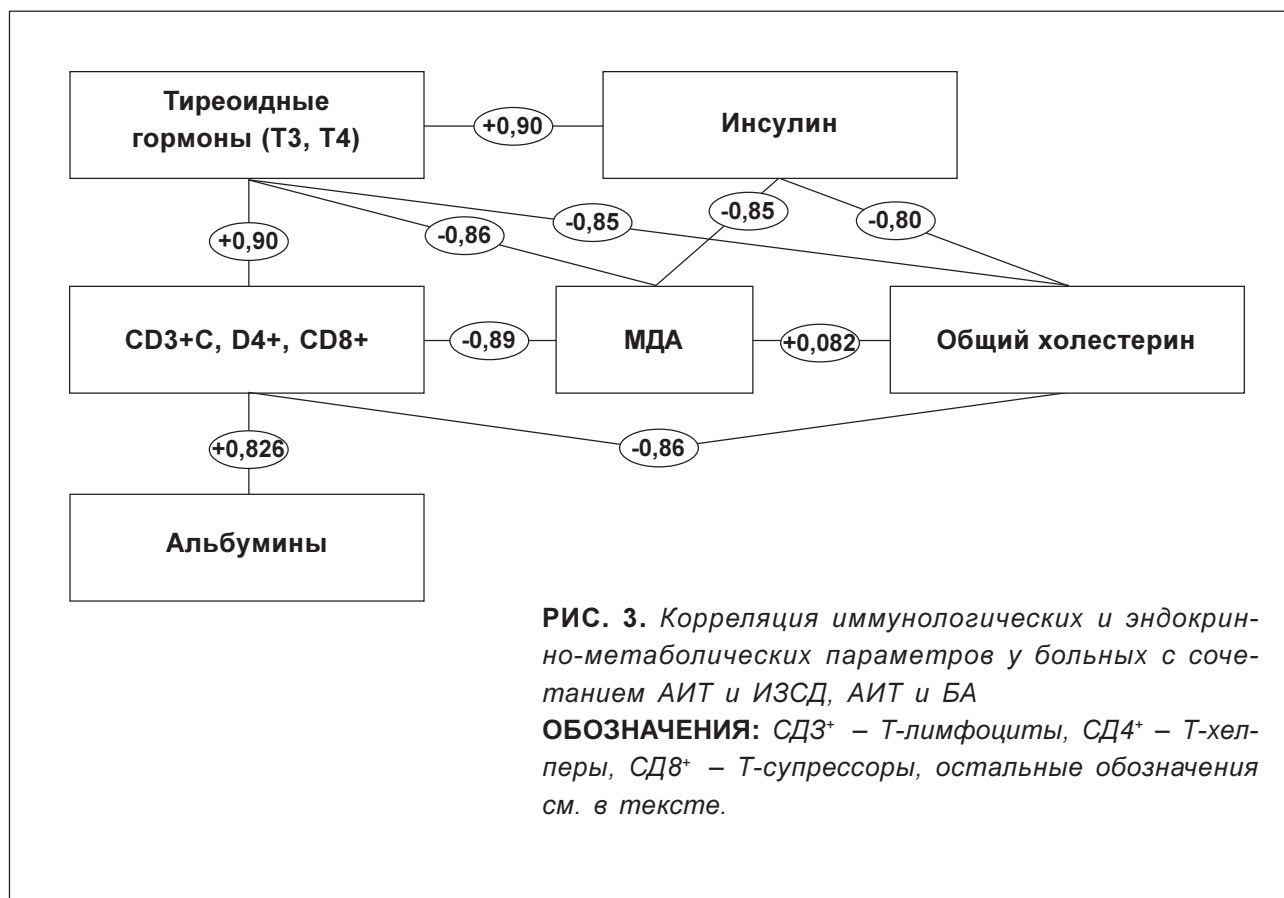
С целью выявления взаимосвязи между изученными иммунологическими и эндокринно-метаболическими параметрами у больных с сочетанием аутоиммунных заболеваний проведен корреляционно-регрессивный анализ, в результате которого установлена зависимость между большинством показателей. Так, параметры Т-клеточного звена иммунитета находятся в прямой корреляционной связи с уровнем гормонов щитовидной железы и инсулином ( $r = +0,9$  и  $r = +0,95$  соответственно), уровнем белка ( $r = +0,82$ ) и обратной с содержанием

общего холестерина ( $r = -0,86$ ) и МДА ( $r = -0,89$ ).

Установлены также корреляционные взаимодействия между уровнем холестерина и содержанием

продуктов ПОЛ ( $r = +0,82$ ) и обратная зависимость от уровня исследуемых гормонов ( $r = -0,8$ ).

Графическое изображение установленных взаимосвязей представлено на рис. 3.



Все приведенные данные, по-видимому, свидетельствуют о более широкой, чем предполагалось ранее, регулирующей роли иммунной системы, ее тесных контактах с различными биохимическими процессами. В свете этого представляется обоснованным в ситуации активного вмешательства в её деятельность принимать во внимание динамику не только иммунологического, но и биохимического статуса. В то же время выяснилось, что при формировании у пациен-

тов определенных моно- и комбинированных патологических процессов в число ведущих параметров извращенного лабораторного статуса попадают не иммунологические, а метаболические показатели, что в принципе меняет тактику проведения иммунокорригирующей терапии. Это диктует необходимость, с одной стороны, подбора препаратов с превалирующим биохимическим эффектом, а с другой – выявление последнего у иммуотропных средств.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Земсков А.М., Земсков В.М., Новикова Л.А. Избранные проблемы иммунологии. Изд. ВГУ, Воронеж, 1977, 207 с.
2. Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И., Минин Л.А. Некоторые принципы диагностики и лечения неспецифических воспалительных заболеваний легких. Изд. ДСС, 1977, 268 с.
3. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В., Новикова Л.А. Клиническая иммунология и аллергология. Справочник оперативной информации. Изд. ВГУ, Воронеж, 1997, 155 с.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. Изд. МИА, М., 1999, 608 с.
5. Мещерякова Г.М. Особенности иммунометаболических нарушений и методы их коррекции при сочетании некоторых аутоиммунных заболеваний. Дис. ... канд. мед. наук, Воронеж, 1999, 154 с.
6. Новикова Л.А., Земсков А.М. Новые элементы патогенеза и лечения аллергических васкулитов кожи. Изд. ВГККВД, Воронеж, 1998, 255 с.