

М.А. Луцкий, А.М. Земсков, Ю.П. Лушникова, М.А. Смелянец
ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ СОСТАВЛЯЮЩИХ
ЛАБОРАТОРНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ
СКЛЕРОЗОМ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ И РЕМИССИИ

ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. неврологии

Резюме. Дан анализ ряда параметров, указывающих на то, что в организме не может быть изолированных расстройств. Нарушения в иммунной системе тесно связаны с нервной и эндокринной регуляцией функций. Иммунопатология, в свою очередь ассоциирована с метаболическими расстройствами, которые являются утяжеляющей составляющей первой. В организме пациента существует реальная возможность влияния на иммунный статус через биохимические параметры и наоборот. Все эти аспекты анализируются в данной статье.

Ключевые слова: рассеянный склероз; иммунная система; эндокринная регуляция.

Актуальность. В настоящее время установлено активное участие аутоиммунных реакций в патогенезе рассеянного склероза (РС). Причина их индукции обсуждается достаточно долго. Пока нет объективных данных об индукторе иммунопатологии. Многие исследователи предполагают в качестве этого индуктора вирус или, возможно, другой инфекционный агент. Существует генетическая предрасположенность к РС. Неблагоприятным фоном являются агрессивные факторы внешней среды. Учитывая современный уровень развития клинической иммунологии в настоящее время считается, что индукция HLA-DR молекул и активация соответствующих CD4+ Т-клеток в центральной нервной системе является центральным звеном патогенеза рассеянного склероза.

Вместе с тем, понятно, что нет и не может быть никаких изолированных расстройств в организме, что нарушения иммунной системы тесно связаны с нервной, эндокринной регуляцией функций, что иммунопатология ассоциирована с метаболическими расстройствами, которые являются утяжеляющей составляющей первой. Существует возможность влияния на иммунный статус через биохимические параметры и наоборот. Никто не исключил и тот факт, что пока недостаточно изученное метаболическое действие иммунотропов и иммунологические эффекты традиционных лекарственных средств и как они влияют на течение и, вероятно, на исход рассеянного склероза. Во всяком случае, нам представляется логичной попытка верифицировать участие этих механизмов в патогенезе обострения при ремиттирующей клинической форме течения рассеянного склероза. Характеристики динамики составляющих лабораторного статуса у пациентов с рассеянным склерозом, их ассоциации в стадии обострения составили содержание настоящей работы.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 60 пациентов с рассеянным склерозом в стадии обострения и 30 доноров (здоровых лиц). Все испытуемые подвергались традиционному иммунологическому обследованию с оценкой рутинных гематологических показателей, составляющих иммунного статуса и слагаемых биохимического обследования в основном с характеристикой функции

печени, липидного обмена и свободно-радикального окисления липидов. Все полученные данные подвергались математической обработке корректными методами: корреляционный и регрессионный анализ, с помощью коэффициента диагностической ценности отбирались ключевые параметры расстройств лабораторного статуса, использовался способ построения рейтингового алгоритма показателей. Репрезентативность выборок была обоснована математически.

Полученные результаты и их обсуждение. Динамика параметров лабораторного статуса больных рассеянным склерозом в стадии обострения процесс представлена на рисунках 1-6.

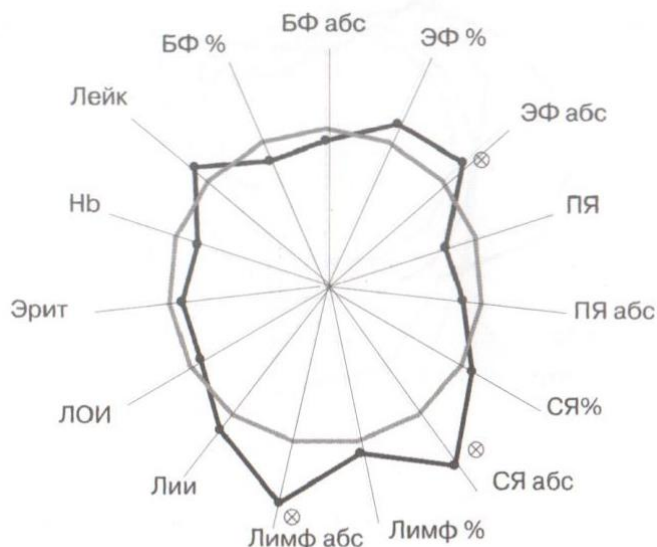


Рис.1. Гемограмма у больных рассеянным склерозом в стадии обострения.
Обозначения: окружность – значения соответствующих параметров доноров (здоровых лиц), принятые за 100 %; достоверность различий при $p < 0,05$

Как следует из данных рисунка, у пациентов наблюдались в общем монотонные изменения составляющих гемограммы с достоверным увеличением абсолютного количества эозинофилов, сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов, что косвенно свидетельствует об определенной сенсбилизации больных и возможной индукции аутоиммунных реакций, что закономерно вписывается в патогенез рассеянного склероза.

Подтверждением вышеуказанного является динамика параметров Т-зависимого иммунного статуса больных от уровня доноров (здоровых лиц), см. рисунок 2.

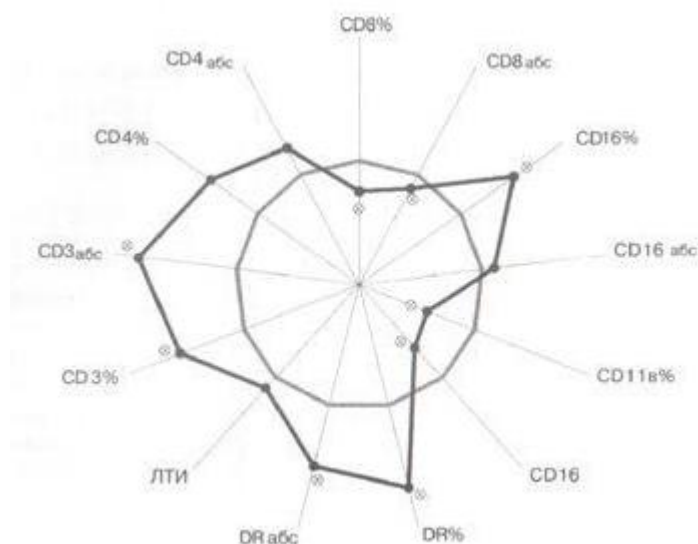


Рис.2 Показатели Т-звена иммунитета у больных рассеянным склерозом в стадии обострения. Обозначения: окружность – значения соответствующих параметров доноров (здоровых лиц), принятые за 100 %; достоверность различий при $p < 0,05$

Установлено достоверное увеличение абсолютного и относительного содержания общих Т-клеток (носители маркеров CD3+), снижение концентрации лимфоидных клеток с функцией Т-супрессоров (маркеры CD8+), а также рост числа натуральных киллеров (CD 16+) и обладателей маркера HLA-DR. Всего, таким образом, значимо изменилось 9 показателей из 13 изученных. Особенности иммунных расстройств Т-зависимых иммунных реакций следует охарактеризовать как дисбаланс.

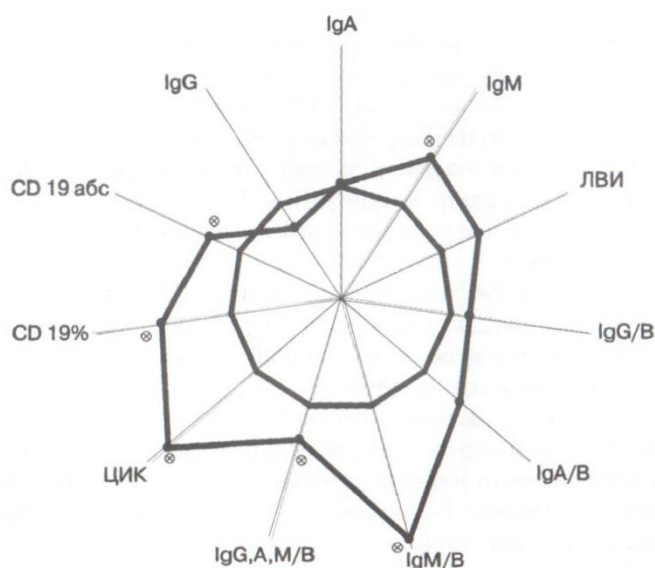


Рис. 3. Показатели В-звена иммунитета у больных рассеянным склерозом в стадии обострения. Обозначения: окружность – значения соответствующих параметров доноров (здоровых лиц), принятые за 100 %; достоверность различий при $p < 0,05$

Из рис. 3 следует, что у страдающих рассеянным склерозом при поступлении в стационар документировано увеличение процента и абсолютного количества Влимфоцитов, концентрации иммунных глобулинов класса М, рост величины индексных показателей IgM/B, суммы IgG,A,M/B-клетки и содержания

циркулирующих иммунных комплексов, что в целом можно классифицировать, как стимуляцию гуморальной защиты.

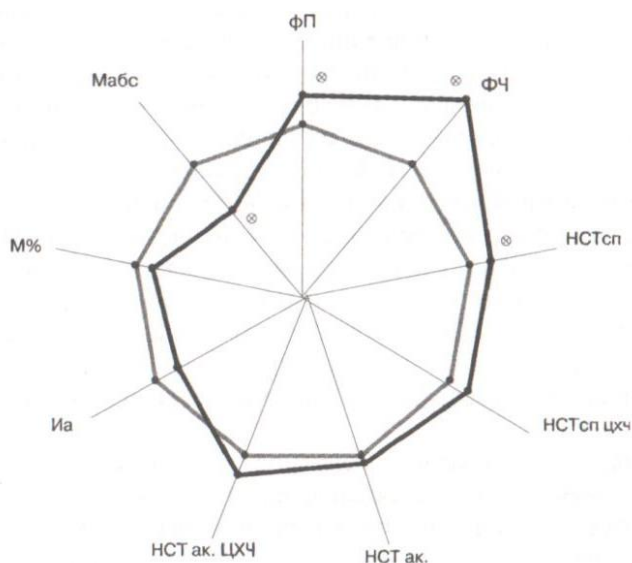


Рис. 4. Показатели фагоцитарного звена иммунитета у больных рассеянным склерозом в стадии обострения. Обозначения: окружность – значения соответствующих параметров доноров (здоровых лиц), принятые за 100 %; достоверность различий при $p < 0,05$

Наконец, фагоцитарное звено иммунитета (рисунок 4) характеризуется снижением уровня моноцитов – предшественников макрофагов и достоверной стимуляцией поглотительной способности этих клеток, о чем судили по фагоцитарному показателю и фагоцитарному числу. Одновременно отмечено увеличение метаболической активности нейтрофилов (спонтанный НСТ), отражающее спонтанный кислородный метаболизм клеток.

В общем изменения составляющих иммунной реактивности можно охарактеризовать как дисбаланс Т-звена иммунной системы, с преимущественным подавлением супрессорных механизмов, стимуляции В-зависимых реакций, поглотительной и метаболической способности фагоцитов на фоне лимфо- и эозинофилии.

Определение ключевых параметров гемато-иммунологических расстройств выявило в качестве диагностически значимых: IgA1+ БФ1-Т3+, что расшифровывается как гиперпродукция иммунных глобулинов класса А I-ой степени, недостаточность уровня базофильных лейкоцитов, также минимальной выраженности, и избыточное содержание общих Т-клеток предельной 3-ей степени. Эти данные свидетельствуют, что из изученных гемато-иммунологических показателей в число диагностически значимых попали два параметра, относящиеся к В-и Т-зависимым реакциям и один – к гемограмме. Твердо установленный факт ингибции супрессорного звена иммунитета при рассеянном склерозе при данном виде анализа подтвердился.

Данное заключение сделано на основе анализа средних значений параметров, более полную информацию дает обсуждение частоты встречаемости в обследуемой популяции изменения параметров заданной, в данном случае значимой 2-3-ей степени.

Соответствующие итоги сведены в рисунок 5.

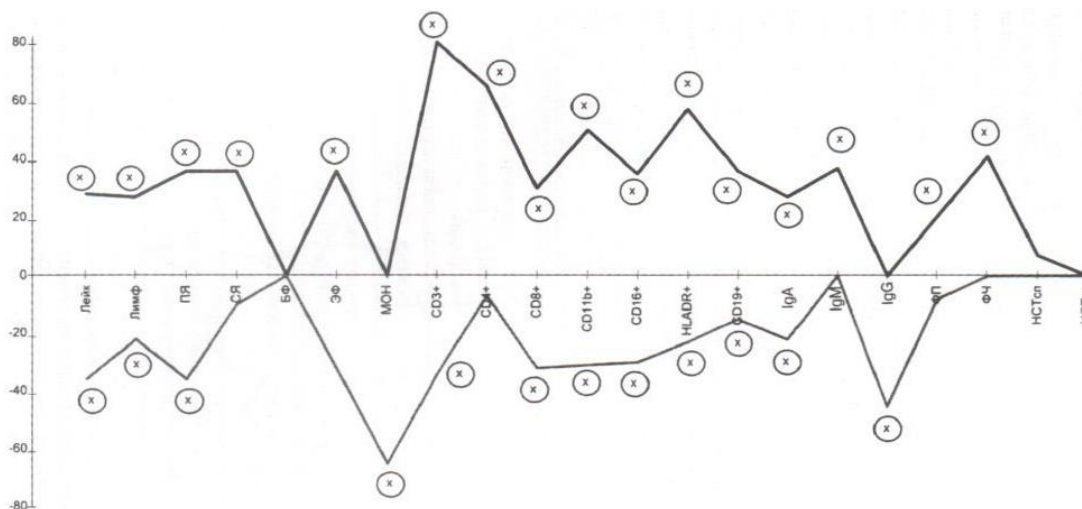


Рис.5. Показатели гемо – иммунограмм у больных рассеянным склерозом в стадии обострения по итогам частотного анализа. По оси ординат % больных с 2-3 степенью изменений.

Установлено, что у пациентов в стадии обострения зарегистрировано увеличение частоты встречаемости избытка содержания палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов, уровня Т-лимфоцитов, Т-хелперов, концентрации IgA, IgM, активизация поглотительной и метаболической активности фагоцитирующих элементов. Эту динамику при данном виде анализа следует признать преобладающей.

В то же время, как следует из рисунка 5, при оценке количества общих лейкоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, носителей маркеров CD8+, CD11b+, CD16+, CD19+, HLA-DR риск формирования у больных гиперфункций или недостаточности оказался если не равным, то во всяком случае достоверным. Например, процент пациентов с данной патологией с дефицитом палочко-сегментоядерных лейкоцитов составил: 41%, с избытком этих клеток – 33%, соответствующие данные по Т-супрессорам составили 34 и 31%, по естественным киллерам – 38 и 32%, обладателей HLA-DR – 25 и 58%. Это свидетельствует о большом полиморфизме и разбросе данных в отношении различных показателей иммунитета у больных с рассеянным склерозом и еще раз подтверждает очень сложный патогенетический механизм развития заболевания, а также указывает на то, что при подборе соответствующего курса лечения иммунодепрессантами или иммуностимуляторами необходим углубленный анализ показателей иммунного статуса пациента.

Результаты оценки составляющих биохимического статуса обобщены в рисунке 6.

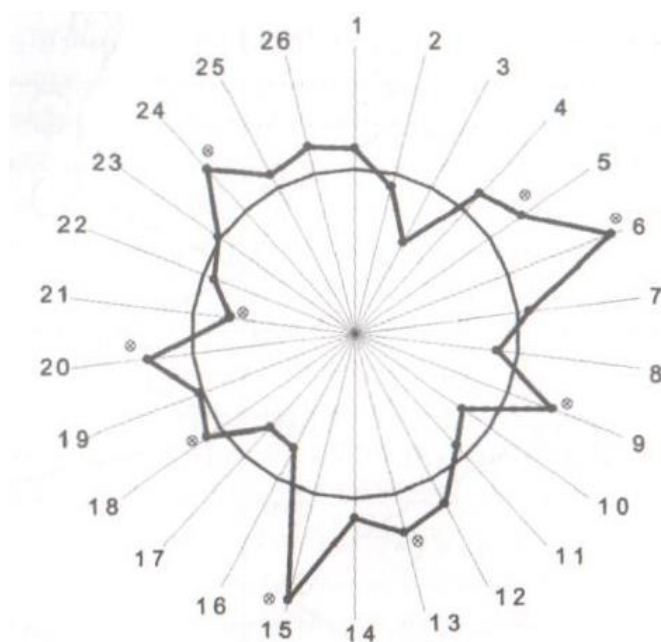


Рис.6. Биохимические показатели у больных рассеянным склерозом в стадии обострения. Обозначения: 1 – глюкоза крови, 2 – АСАТ, 3 – АЛАТ, 4 – общий билирубин, 5 – свободный билирубин, 6 – тимоловая проба, 7 – мочевины, 8 – холестерин, 9 – липопротеиды, 10 – амилаза крови, 11 – общий белок, 12 – малоновый диальдегид, 13 – диеновые конъюгаты, 14 – кетодины, 15 – основания Шиффа, 16 – общие тиолы, 17 – небелковые каталазы, 18 – церулоплазмин, 19 – активность супероксиддисмутазы, 20 – активность каталазы, 21 – активность глутатионпероксидазы, 22 – активность глутатионредуктазы, 23,24 – антиокислительная активность плазмы, 25 – перекисная резистентность эритроцитов, 26 – антирадикальная активность липидов крови; окружность – значения соответствующих параметров доноров (здоровых лиц), принятые за 100 %; достоверность различий при $p < 0,05$

Напомним, что анализировались в основном тесты, характеризующие функцию печени, липидный обмен и свободно-радикальное окисление липидов.

Анализ рисунка 6 показал, что в стадии обострения рассеянного склероза зарегистрировано значимое увеличение уровня свободного билирубина, тимоловой пробы, концентрации липопротеидов. Одновременно отмечена стимуляция следующих показателей – диеновых конъюгатов, оснований Шиффа, церулоплазмينا, активности каталазы, антиокислительной активности плазмы со снижением активности глутатионпероксидазы. Всего достоверно изменено 9 показателей из 26 изученных. Бросается в глаза нарушения функции печени, о чем судили по свободному билирубину и тимоловой пробе, рост липопротеидов и общая стимуляция свободно-радикального окисления липидов.

Выводы. Среди составляющих биохимического статуса ключевыми оказались: липопротеиды⁺², АЛАТ⁻¹, общий билирубин⁺², среди тестов, характеризующих свободно-радикальное окисление липидов, – активность каталазы⁺², антиокислительная активность плазмы⁺², основания Шиффа⁺³. При анализе всех изученных биохимических параметров формула расстройств приобрела следующий вид: липиды⁺² активность каталазы⁺² антиокислительная активность плазмы⁺². Как нам представляется, гиперлипидемия и активация окислительных процессов являются перспективными механизмами в плане изучения патогенеза рассеянного склероза.

Еще больший интерес представляло определить общую формулу расстройств лабораторного статуса у пациентов, который состоял из показателей гемо-, иммунограмм, биохимических параметров, параметров свободно-радикального окисления липидов и показателей активности эндогенной системы антиоксидантной защиты. Соответствующие данные оказались следующими: липопротеиды⁺₂ активность каталазы⁺₂ IgA⁺₁. Эти данные свидетельствуют о паритетном представлении в ключевых лабораторных параметрах расстройств липидного обмена, каталазы и иммунного глобулина класса А, т.е. показателей иммунного, биохимического статусов и системы антиоксидантной защиты.

Литература.

1. Рассеянный склероз. Избранные вопросы практики и теории/ под ред. И.А. Завалишина, В.И. Головкина.– М., 2000.– 639 с.
2. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения/ под ред. Е.И. Гусев, А.Н. Бойко. – М., 2001. – 128 с.
3. Луцкий М.А. Системный анализ и моделирование составляющих лабораторного статуса при рассеянном склерозе/ М.А. Луцкий.– Воронеж: Новый Взгляд, 2002.– 231 с.
4. Луцкий М.А., Фролов В.М., Ониангет Е.П. Ассоциации параметров им-мунного статуса и гемограмм больных с рассеянным склерозом с вторично-прогрессирующей формой клинического течения/ Системный анализ и управление в биомедицинских системах. Журнал практической и теоретической биологии и медицины. Т.10, №4. – Москва. – 2011. – С.957-960
5. Луцкий М.А., Быкова В.А., Кушнарера И.Д. Иммуно-метаболические корреляции и окислительный стресс в патогенезе рассеянного склероза./ Практическая медицина. Научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Т.1, №1 - Казань. – 2013. – С.62-63
6. Луцкий М.А., Земсков А.М., Земсков В.М., Козлов А.В., Сухих Г.Т., Диашев А.Н. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии (монография)/ Москва: «ТРИАДА-Х», 2007. 455 с.
7. Рассеянный склероз. Клиническое руководство под редакцией Гусева Е.И., Завалишина И.А., Бойко А.Н., М.: Реал тайм, 2011. – 528 с.

Abstract.

M.A. Lutsky, A.M. Zemskov, Y.P. Lushnikova, M.A. Smelyanets

CHARACTERISTICS OF THE DYNAMICS OF LABORATORY FINDINGS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AND THEIR ASSOCIATIONS IN THE RELAPSE AND REMISSION PHASES

Voronezh State Medical Academy, dep. Neurology, dep. Microbiology

The article gives an analysis of a number of parameters indicating that there cannot be any isolated disorders in a human organism. Immune system abnormalities are closely related to nervous and endocrine regulations of functions. Immunopathology, in its turn, is associated with metabolic disorders, which finally lead to additional complications. There exists a real capacity in a patient's organism to influence the immune status by means of biochemical parameters and vice versa. All these aspects are analyzed in the given article.

Key words: Multiple Sclerosis.

References:

1. Multiple Sclerosis: Selected Issues of Theory and Practice / Edited by I.A. Zavalishin, V.I. Golovkin. Moscow, 2000. – page 639.
2. Multiple Sclerosis: from the Study of Immunopathogenesis to Innovative Treatment Approaches / Edited by E.I. Gusev, A.N. Boiko. – Moscow, 2001. – page 128.
3. Lutsky M.A. System Analysis and Modelling of Laboratory Findings in Multiple Sclerosis / M.A. Lutsky. – Voronezh: Novy Vzglyad, 2002. – page 231.
4. Lutsky M.A., Frolov V.M., Onianget E.P. Associations between MS Pa-tients' Immune Status Parameters and Hemograms and Secondary Progressive Multiple Sclerosis / System Analysis and Management in Biomedical Systems. The Journal of Practical and Theoretical Biology and Medicine. V.10, #4. – Moscow. – 2011. – pages 957-960.

5. Lutsky M.A., Bykova V.A., Kushnareva I.D. Immunometabolic Correlations and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis / Practical Medicine. The Peer-Reviewed Medical Journal. V.1, #1. – Kazan. – 2013. – pages 62-63.

6. Lutsky M.A., Zemskov A.M., Zemskov V.M., Kozlov A.V., Sukhih G.T., Diashev A.N. Nonlymphoid Mechanisms of Immunopathology (Monograph) / Moscow: «TRIADA-X», 2007. – page 455.

7. Multiple Sclerosis. Clinical Guidance under the editorship of Gusev E.I., Zavalishin I.A., Voiko A.N. Moscow: Real Time, 2011. – page 528.

Сведения об авторах: Луцкий Михаил Александрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Lustky@vmail.ru; Земсков Андрей Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; Смелянец Максим Анатольевич – клинический ординатор каф. неврологии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; Лушников Юлиа Павловна – аспирант каф. неврологии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.