

ISSN 0040-3660

• ТОМ LIX •

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

• № 5 1987 •



МОСКВА  
• МЕДИЦИНА •

только предшествует заболеванию ревматизмом и наступлению его рецидивов. При неблагоприятных формах ревматического процесса, склонных к затяжному течению и частому рецидивированию, в организме больных, по-видимому, постоянно персистируют популяции дефектных по клеточной стенке стрептококков, способных при соответствующих условиях реверсировать в патогенные бактериальные формы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков В. Д., Ходырев А. П., Тоголян А. А. Стрептококковая инфекция. — М., 1978.
2. Бочоришвили В. Г. Патология внутренних органов у больных ангиной и хроническим тонзиллитом. — Л., 1971.
3. Иоффе В. И. Иммунология ревматизма. — Л., 1962.
4. Лабинская А. С., Орлова А. Н., Пономарева Е. П. // НИИ ревматологии: Москва: Отчетная сессия за 1969 и 1970 гг.: Материалы. — М., 1971. — С. 4—5.
5. Лабинская А. С., Михайлова И. Н., Чумаченко Н. В. и др. // Тер. арх. — 1981. — № 1. — С. 77—80.
6. Лямперт И. М. Этиология, иммунология и иммунопатология ревматизма. — М., 1972.
7. Насонова В. А., Бронзов И. А. Ревматизм. — М., 1978.

8. Нестеров А. И., Сигидин Я. А. Клиника коллагеновых болезней. — М., 1966.
9. Нестеров А. И. Ревматизм. — М., 1973.
10. Stollerman G. H. Rheumatic Fever and Streptococcal Infection. — New York, 1975.

Поступила 10.12.86

#### CHRONICITY OF A RHEUMATIC PROCESS

L. M. Ermolina, A. S. Eshchina, A. S. Labinskaya

#### Summary

The authors considered the problem of chronicity of a rheumatic process as a result of streptococcus persistence in the patient's body. Using a bacteriological method and luminiscence microscopy streptococcal bacteremia was found in patients with rheumatic fever in the active phase in 12.5 and 31.2 %, respectively. Four examinations of patients with 2-3-day intervals resulted in a 3-fold increase in the detection of streptococcal bacteremia reaching 88.9 % in blood testing by the immunofluorescence method and 44.1 % by the bacteriological method. In patients with rheumatic fever in the inactive phase streptococci were found in the mediastinal lymph nodes, left auricula atrii tissues, and in the myocardium. In the imprints of biopsies prepared from appropriate tissues, streptococcal L-forms and cells were detected in the immunofluorescence reaction.

УДК 616.525.2-031.81-092:612.017.1]-085-039.57

Г. П. Матвейков, И. П. Титова, Е. С. Коля, Ю. М. Досин

#### ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ В ПРОЦЕССЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

2-я кафедра внутренних болезней (зав. — проф. Г. П. Матвейков) Минского медицинского института

В последние годы активно проводится комплексное изучение различных сторон функционирования иммунной системы при системной красной волчанке (СКВ). Это способствует расшифровке сложных механизмов патогенеза заболевания и позволяет решать важные задачи диагностики и терапии [9, 11, 18]. Актуальными являются исследования динамики иммунологических показателей в процессе комплексной терапии СКВ. Лечение заболевания не может ограничиваться стационарным этапом. Больные нуждаются в квалифицированном диспансерном наблюдении, что существенно позволяет улучшить прогноз заболевания [8, 10, 20, 27].

Целью настоящего исследования явились изучение показателей, характеризующих состояние основных звеньев иммунной системы больных СКВ в динамике проведения комплексной терапии и длительного (до 5 лет) диспансерного наблюдения, а также разработка наиболее рациональных схем лечения заболевания.

В Белорусском центре ревматологии проведено длительное диспансерное наблюдение за 117 больными с достоверным (по критериям Американской ревматологической ассоциации) диагно-

зом СКВ. Абсолютное большинство больных (93,2 %) составили женщины. Средний возраст больных в момент включения в исследование составлял 39,3 года, давность заболевания — 3,2 года. Преобладали больные с умеренной и высокой степенью активности процесса (88,9 %), острым и подострым течением заболевания (73,5 %). Поражение почек, как наиболее тяжелое висцеральное проявление СКВ, наблюдалось у 59,3 % больных. Подавляющее большинство больных (97,4 %) получали гормональную терапию, 20,5 % больных принимали иммунодепрессанты (азатиоприн, хлорбутин), 74,4 % — аминохинолиновые препараты. Традиционная терапия при остром течении СКВ включала преднизолон в дозе 40—60 мг/сут и более в сочетании с иммунодепрессантами. При подостром течении СКВ больные получали преднизолон в дозе 30—40 мг/сут, аминохинолиновые препараты или иммунодепрессанты. При хроническом течении СКВ доза преднизолона составляла до 20 мг/сут в сочетании с аминохинолиновыми препаратами. Для оценки предлагаемых схем терапии были выделены 3 группы больных, сопоставимые по возрасту, длительности заболевания, характеру

Динамика основных иммунологических показателей больных СКВ при длительном диспансерном наблюдении ( $M \pm m$ )

| Показатель             | Доноры (30)  | Больные СКВ             |                   |                    |                  |
|------------------------|--------------|-------------------------|-------------------|--------------------|------------------|
|                        |              | начало наблюдения (117) | через 1 год (117) | через 3 года (117) | через 5 лет (70) |
| T-лимфоциты } %        | 61,42 ± 2,06 | 41,70 ± 0,86*           | 40,68 ± 0,92*     | 46,82 ± 0,86*      | 44,36 ± 0,76*    |
| T-супрессоры } %       | 12,28 ± 0,89 | 6,15 ± 0,21*            | 6,84 ± 0,31*      | 7,71 ± 0,23*       | 8,01 ± 0,18*     |
| T-хелперы } %          | 27,81 ± 2,11 | 23,69 ± 0,53            | 24,68 ± 0,59      | 20,91 ± 0,45       | 21,36 ± 0,61     |
| T-супрессоры/T-хелперы | 0,46 ± 0,05  | 0,28 ± 0,01*            | 0,32 ± 0,02*      | 0,38 ± 0,01        | 0,40 ± 0,03      |
| пул-Клетки } %         | 29,96 ± 2,10 | 41,55 ± 0,91*           | 42,61 ± 0,58*     | 38,18 ± 0,86*      | 34,21 ± 0,91     |
| B-лимфоциты } %        | 9,58 ± 0,46  | 16,77 ± 0,47*           | 16,14 ± 0,51*     | 15,06 ± 0,44*      | 13,61 ± 0,38     |
| IgA } г/л              | 1,58 ± 0,38  | 4,10 ± 0,19*            | 3,51 ± 0,21*      | 2,99 ± 0,13*       | 2,48 ± 0,16      |
| IgG } г/л              | 10,96 ± 0,74 | 22,15 ± 0,88*           | 17,10 ± 0,76*     | 15,72 ± 0,59       | 16,01 ± 0,48     |
| IgM } г/л              | 1,12 ± 0,09  | 1,90 ± 0,10*            | 1,94 ± 0,09*      | 1,56 ± 0,08        | 1,57 ± 0,11      |
| ЦИК, ед. экстинкции    | 0,12 ± 0,01  | 0,31 ± 0,02*            | 0,22 ± 0,04*      | 0,24 ± 0,03*       | 0,19 ± 0,02*     |
| СН <sub>50</sub> , ед. | 66,97 ± 1,64 | 34,39 ± 1,28*           | 40,89 ± 1,26*     | 43,69 ± 1,21*      | 48,61 ± 1,32*    |
| С4                     | 10,12 ± 0,21 | —                       | —                 | 1,56 ± 0,11*       | 1,31 ± 0,11*     |
| С2                     | 9,87 ± 0,65  | —                       | —                 | 1,43 ± 0,10*       | 1,26 ± 0,09*     |
| С3                     | 19,72 ± 0,84 | —                       | —                 | 1,41 ± 0,12*       | 1,20 ± 0,13*     |
| С5                     | 10,10 ± 0,76 | —                       | —                 | 1,32 ± 0,12*       | 1,36 ± 0,13*     |
| АП <sub>50</sub> , ед. | 34,72 ± 0,84 | 20,24 ± 0,63*           | 19,97 ± 0,58*     | 24,82 ± 0,84*      | 26,83 ± 1,01*    |
| Фактор В               | 7,81 ± 0,40  | —                       | —                 | 1,17 ± 0,07*       | 1,76 ± 0,11*     |
| » D                    | 5,30 ± 0,34  | —                       | —                 | 1,11 ± 0,09*       | 1,32 ± 0,08*     |

Примечание. Звездочкой отмечены достоверные различия с показателями у доноров. В скобках указано число обследованных.

течения и степени активности патологического процесса. 1-ю группу составили 30 больных, в комплексную терапию которых включали 20-дневный курс лечения спленином по 2 мл внутримышечно 2 раза в день, 2-ю группу — 23 больных, дополнительно в течение 3 нед получавшие теофиллин по 150 мг 3 раза в день. Больные 3-й группы (30) получали традиционную терапию.

В динамике исследовали клинико-биохимические показатели и ряд иммунологических параметров. Иммунный статус больных оценивали по состоянию Т-системы иммунитета (содержание Т-лимфоцитов [14], Т-супрессоров и Т-хелперов и их соотношение [16]), состоянию В-системы лимфоцитов (содержание В-лимфоцитов [29]), уровню иммуноглобулинов классов G, A и M по Mancini, титру антител к ДНК по Фару, уровню циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации в полиэтиленгликоле. Исследовали общую гемолитическую активность классического и альтернативного путей активации комплемента по 50% гемолизу, компоненты классического пути — C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> [1], активность факторов В и D [22].

Для определения нормальных значений исследуемых показателей обследовано 30 практически здоровых лиц.

С учетом роли иммуногенетических факторов в патогенезе СКВ, проведено изучение антигенов гистосовместимости системы HLA по локусам A, B и Dg [4].

Больных обследовали 1 раз в 3 мес, а при впервые выявленной СКВ — в течение первого полугодия ежемесячно.

Анализируя результаты проведенных исследо-

ваний (см. таблицу), следует отметить, что исходное состояние иммунной системы в активной фазе СКВ характеризуется значительным уменьшением общего количества Т-лимфоцитов, преимущественно за счет Т-супрессоров, резко выраженной дискоординацией регуляторных субпопуляций лимфоцитов, которая выразилась в значительном снижении коэффициента Т-супрессоры/Т-хелперы. Изменения соотношения регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов выявлялись на фоне общего дисбаланса Т- и В-иммунокомпетентных клеток за счет выраженного количественного дефицита Т-лимфоцитов периферического пула и нарастания содержания В-лимфоцитов. Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют в пользу гипотезы о неполноценности Т-клеточного звена иммунитета при СКВ [6, 15, 19, 23, 28]. Указанные изменения находились в четкой зависимости от степени активности и характера течения волчаночного процесса. Максимальная выраженность отклонений в Т-системе иммунитета имела место при высокой степени активности болезни с некоторой компенсацией по мере стихания процесса. Нарастанию глубины иммунопатологических сдвигов регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитарной системы соответствовала также степень поражения внутренних органов. Наиболее выраженные нарушения наблюдались при вовлечении в процесс почек.

Нами обнаружены высокие уровни сывороточных иммуноглобулинов всех трех классов при активном волчаночном процессе, что свидетельствует об активации гуморальных факторов иммунитета. Выявлена четкая зависимость между показателями, характеризующими иммунопато-

логию клеточными рядами.

Общая гекомплементарного снижения за характера тения почек. тической активности пут С<sub>4</sub>, С<sub>2</sub>, С<sub>3</sub>, свидетельствуют о воспалении комплементарного восполнения.

LE-клетки повышения. Результат местимости новых СКВ с экспрессии 2—3 раза меча так частоты ан

проведенно высокую частоту данные клинические к заключению определенными выраженными. Это встречаемо частоты В-жественными активностью проводимым значительным рального и антигеновый характерением СКВми иммунными.

Под влиянием в течение значительных клинических проявлений больше мические уменьшения активности вания. В денция к ческих пашем, по м 5 лет), патническим нко-биох изменялись параметрилось достигнутоглобули

логию клеточного звена иммунитета, и изменениями ряда серологических тестов.

Общая гемолитическая активность системы комплемента была достоверно снижена. Степень снижения зависела от активности заболевания, характера течения процесса и наличия поражения почек. Отмечено понижение общей гемолитической активности классического и альтернативного путей активации комплемента, уровней C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> компонентов, факторов В и D, что свидетельствует о глубоком вовлечении системы комплемента в развитие иммунокомплексного воспаления при СКВ.

LE-клетки были выявлены у 73,7% больных, повышение титров антител к ДНК — у 46,1%.

Результаты исследования антигенов гистосовместимости системы HLA в общей группе больных СКВ свидетельствовали о высокой частоте экспрессии антигена В8, который встречался в 2—3 раза чаще, чем в контрольной группе. Отмечена также заметная тенденция к повышению частоты антигена AL. Исследование локуса Dq, проведенное у части больных СКВ, выявило высокую частоту антигена HLA—Dq3. Анализируя данные о частоте антигенов HLA в связи с клинической симптоматикой СКВ, можно прийти к заключению о наличии ассоциации частоты определенных антигенов с тяжелым неблагоприятным течением заболевания в целом и выраженными иммунопатологическими нарушениями. Это относится к повышению частоты встречаемости антигенов В16, В22 и снижению частоты В5, что характерно для больных с множественными висцеритами, нефритом, высокой активностью процесса, острой формой течения, что сопровождалось дефицитом Т-супрессоров и значительными изменениями показателей гуморального иммунитета. В то же время наличие антигенов В7 и В5 имеет, очевидно, протекторный характер, ассоциируясь с более легким течением СКВ и менее выраженными изменениями иммунного статуса [4].

Под влиянием проводимой комплексной терапии в течение первого года наблюдения отмечено значительное ограничение полисистемности клинической картины заболевания. У большинства больных нормализовались клинико-биохимические показатели, что соответствовало уменьшению числа больных с высокой степенью активности и острыми формами течения заболевания. В то же время наблюдалась лишь тенденция к нормализации некоторых иммунологических параметров (см. таблицу). В дальнейшем, по мере увеличения срока наблюдения (до 5 лет), параллельно росту числа больных с хроническим течением заболевания наряду с клинико-биохимическими показателями достоверно изменялись в сторону нормализации основные параметры гуморального иммунитета. Наблюдалось достоверное снижение концентрации иммуноглобулинов, в основном классов G и M. По-

вышенный уровень IgA сохранялся в группе больных с активным волчаночным нефритом. Более устойчивыми к проводимой традиционной терапии оказались нарушения в системе клеточного иммунитета, содержание сывороточного комплемента и его компонентов. Это, вероятно, объясняется генетической и приобретенной дефектностью Т-лимфоцитарного пула и системы комплемента при СКВ [9, 24].

При оценке результатов комплексной терапии больных СКВ с включением курсового применения теofilлина и спленина нами выявлена определенная клиническая эффективность указанных препаратов. Теофиллин был более эффективным при хроническом течении заболевания. Его применение приводило к уменьшению гнойно-воспалительных осложнений длительной иммуносупрессивной терапии. Клинический эффект препарата связан, по всей вероятности, с его модулирующим воздействием на иммунорегуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов [3, 5, 12, 13, 25], что приводит к ограничению гуморального иммунного ответа на аутоантигены, выражающемуся в снижении содержания В-лимфоцитов, основных классов иммуноглобулинов, ЦИК, уменьшении активации системы комплемента (см. рисунок). Регистрировалось повышение содержания Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, что, очевидно, можно объяснить воздействием препарата на малодифференцированные предшественники Т-лимфоцитов и интенсификацией процессов дифференцировки клеток при повышении уровня внутриклеточного цАМФ, наблюдаемого при применении теofilлина [2, 7, 17, 26].

Включение спленина в комплексную терапию СКВ также приводило к клиническому улучшению состояния больных. Определенное влияние препарат оказывал на проявления волчаночного нефрита, что позволило использовать его как при хроническом, так и при подостром течении заболевания. Применение спленина стимулировало образование Т-супрессоров и приводило к нормализации соотношения регуляторных субпопуляций лимфоцитов. Однако в отличие от теofilлина спленин мало влиял на общее содержание Т-лимфоцитов, оказывая более выраженное воздействие на общий уровень В-клеток. Нормализацию имеющегося при СКВ дисбаланса иммунной системы при отсутствии повышения общего уровня Т-лимфоцитов, очевидно, можно объяснить возможным устранением под влиянием спленина патогенетически неблагоприятного влияния Т-хелперов при СКВ, поскольку имеются данные об обнаружении при этом заболевании гиперактивности Т-хелперов [21]. Указанные особенности влияния изучаемых препаратов на измененные показатели иммунологического гомеостаза при СКВ могут быть использованы в клинической практике при решении вопроса о выборе иммуномодулирующего препара-



9. Насонова В. А., Сигидин Я. А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. — М., 1985.
10. Насонова В. А., Болотина А. Ю., Яковлева Г. И. // Тер. арх. — 1986. — № 1. — С. 7—9.
11. Петров Р. В. // Иммунология. — 1984. — № 4. — С. 88—92.
12. Ремез И. М., Векслер Х. М., Губерман С. Л., Куплайс В. П. // Профилактика, диагностика и лечение аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов. — Новосибирск, 1985. — Т. 1. — С. 67—68.
13. Скрипкин Ю. К., Бирюков А. В., Стенина М. А. и др. // Там же. — С. 71—72.
14. Чередыев А. Н. // Т- и В-системы иммунитета. — М., 1976. — С. 124—160.
15. Чередыев А. Н. // Иммунология. — М., 1984. — Т. 13. — С. 108—134.
16. Черемушкина Л. А., Павлюк А. С., Цайтлер Б. В. // Труды 2-го Моск. мед. ин-та. — 1980. — С. 132. — С. 25—28.
17. Ярилин А. А. // Клеточные факторы регуляции иммуногенеза. — Новосибирск, 1985. — С. 24—39.
18. Berden J. H., Theofilopoulos A. N. // Neth. J. Med. — 1982. — Vol. 25, N 4. — P. 110—117.
19. Drager A. M., Aarden L. A. // Immunobiology. — 1982. — Vol. 162, N 4—5. — P. 345—346.
20. Dubois E., Nierzehowicki M., Cox B., Weiner J. // J. A. M. A. — 1977. — Vol. 227. — P. 1399.
21. Lanzer G. // Med. Welt. — 1984. — Bd 35, N 17. — S. 552—557.
22. Ogle J. D., Ogle C. K. // The Molecular Basis of Immunochimistry. — New York, 1981. — P. 123—146.
23. Pandolfi F., Quiuti J., Sirianni A. C. et al. // Int. Arch. Allergy. — 1981. — Vol. 65, N 4. — P. 398—409.
24. Scheer P. H. // Arthr. a. Rheum. — 1982. — Vol. 25, N 7. — P. 793—798.
25. Shapira L., Shohat B., Boner G. // Transplant. Proc. — 1982. — Vol. 14, N 1. — P. 113—115.
26. Shohat B., Joshua H. // Thymus. — 1982. — Vol. 4, N 6. — P. 323—334.
27. Wallace D., Podell T., Weiner J. et al. // J. A. M. A. — 1980. — Vol. 245. — P. 934—938.
28. Warrington R. G., Olivier S. L., Sauder P. J., Rutherford W. G. // Clin. Immunol. Immunopath. — 1983. — Vol. 26, N 3. — P. 415—422.
29. Zola H. // J. Immunol. Meth. — 1977. — Vol. 18, N 3—4. — P. 387—389.

Поступила 03.12.86

#### IMMUNOPATHOLOGICAL SYMPTOMS OF LUPUS ERYTHEMATOSUS AND THEIR CORRECTION IN THE COURSE OF A FOLLOW-UP

G. P. Matveikov, I. P. Titova, E. S. Kaliya, Yu. M. Dostin  
Summary

The time course of immunopathological symptoms of lupus erythematosus was studied in 117 patients over a period of 5 years. It was established that routine multimodality therapy while resulting in a positive time course of clinical and clinicobiochemical indices, did not ensure the normalization of immunological parameters, particularly of the T-system of immunity. Courses of theophylline and splenin therapy were added to multimodality therapy to raise therapeutic efficacy and to return to normal the status of the immune system. A regular follow-up made it possible to stabilize the disease in 82.1% of the LE patients and to preserve working capacity in 50.4% of them.

УДК 616.127-005.8-036.11-036

А. И. Грицюк, В. З. Нетяженко

### КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ЗАТЯЖНЫХ ФОРМ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Кафедра внутренних болезней № 2 (зав. — член-корр. АМН СССР проф. А. И. Грицюк)  
Киевского медицинского института

Разнообразие клинических форм острого инфаркта миокарда (ОИМ) обычно отождествляется с наиболее выраженными осложнениями заболевания (отек легких, пароксизмальные нарушения сердечного ритма, кардиогенный шок — КШ), которые нередко приводят к затяжному течению. Известно, что большинство осложнений ОИМ нельзя прямо связать с обширностью поражения миокарда, так как нередко даже при ограниченном ОИМ возможен фатальный исход. Прежде всего это касается начального периода ОИМ, когда вопрос о динамике зоны некроза у каждого конкретного больного остается открытым. Безусловно, при наличии признаков явной и выраженной острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) или опасных аритмий даже на основании обычных клинических данных можно предположить значительное поражение коронарного русла и вовлечение в процесс проводящей системы сердца. Отсутствие таких изменений, как правило, трактуется иначе. В этих

случаях можно предполагать гладкое течение заболевания с быстрой стабилизацией очага поражения или на основании особенностей клинического течения (в основном по наличию рецидивирующего болевого синдрома) и результатов специальных методов исследования прийти к заключению о расширении зоны ОИМ или появлении новых очагов некроза.

Необходимость ранней диагностики и профилактики таких затяжных форм ОИМ является актуальной задачей неотложной кардиологии [7—9], решение которой у многих больных может повлиять на исход заболевания.

Целью настоящего исследования было определение клинико-патогенетических вариантов затяжных форм ОИМ на основании изучения особенностей клинического течения, динамики процессов некротизации, показателей кардиогемодинамики, гемокоагуляционного гомеостаза в венозной и артериальной крови, иммунологических сопоставлений.