

УДК 616.441 - 006.5: 612.017.1

© Коллектив авторов, 2009.

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ю. Ю. Кулагина, В. А. Белоглазов, А. И. Гордиенко, А. А. Бакова

Кафедра внутренней медицины №2 (зав. - проф. В. А. Белоглазов) Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского, г. Симферополь.

ANTIENDOTOXIN IMMUNITY IN THE PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE

J. J. Kulagina, V. A. Beloglasov, A. I. Gordienko, A. A. Bakova

SUMMARY

The basis of Graves' disease pathogenesis is autoimmune mechanisms. One of the most important factors, leading to the impairments in Graves' disease, may be pathological effect of endotoxin of the gram-negative flora of intestines. Due to this data the aim of this work was analysis features of humoral antiendotoxin immunity in the patients with Graves' disease. It was prove the dysfunction of antiendotoxin immunity in patients with Graves' disease wich may result in pathological endotoxin action and exponentiate autoimmune mechanisms.

АНТИЭНДОТОКСИНОВИЙ ІМУНІТЕТ У ХВОРИХ ІЗ ДИФУЗНИМ ТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

Ю. Ю. Кулагіна, В. О. Білоглазов, А. І. Гордієнко, А. А. Бакова

РЕЗЮМЕ

В основі патогенезу дифузного токсичного зобу (ДТЗ) лежать аутоімунні механізми. Одним з важливих чинників, здатних призводити до формування таких порушень при ДТЗ, може бути патологічна дія ендотоксину (ЕТ) грамнегативної флори кишечника. В зв'язку з цим метою даної роботи був аналіз особливостей гуморального антиендотоксिनного імунітету у хворих з ДТЗ. Доведена дисфункція антиендотоксिनного імунітету у хворих на ДТЗ, яка може призводити до проявів патофізіологічної дії ЕТ та потенціювати аутоімунні механізми патогенезу.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, эндотоксин, антитела.

Диффузный токсический зоб – ДТЗ (болезнь Грейвса, Базедова, Пэрри или Флайяни) - органоспецифическое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется стойким патологическим повышением продукции тиреоидных гормонов, как правило, диффузно увеличенной щитовидной железой и последующим нарушением функционального состояния разных органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой и центральной нервной систем [3]. ДТЗ – наиболее распространённое заболевание среди болезней не только щитовидной железы (ЩЖ), но и всей эндокринной системы, которым страдает до 1% популяции. ДТЗ является одной из основных причин обращаемости населения за эндокринологической помощью.

Заболевание составляет до 80% всех случаев гиперфункции ЩЖ и наиболее часто встречается в возрасте до 40 лет, причём у женщин в 10 раз чаще, чем у мужчин [2, 7]. Частота ДТЗ за последние 10 лет в среднем по Украине остается относительно стабильной — 80-83 на 100 тысяч населения. Наиболее высокая заболеваемость в Донецкой, Днепропетровской, Сумской областях, АР Крым [2, 4]. По прогнозам специалистов в ближайшие годы будет наблюдаться тенденция к увеличению количества заболеваний щитовидной железы, в том числе диффузного токсического зоба. Этиология ДТЗ не может считаться окончательно выясненной, но в патогенезе этого

заболевания ведущая роль, несомненно, принадлежит нарушениям иммунной системы (Фадеев В.В., 2006). За последние 20-25 лет были получены экспериментальные и клинические данные, показывающие, что диффузный токсический зоб имеет аутоиммунные механизмы развития и относится к болезням, при которых выявляется иммунологическая недостаточность (Poppe K., Glinoeer D., 2002). Механизм нарушения иммунной системы при ДТЗ является актуальным предметом исследований в эндокринологии, иммунологии и других медико-биологических дисциплинах (Балаболкин М. И., 1986).

В многочисленных исследованиях при ДТЗ выявляют дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и увеличение количества активированных поликлональных В-лимфоцитов и плазматических клеток, синтезирующих широкий спектр аутоантител (Балаболкин М.И., 2005).

С позиций поиска одного из интегральных механизмов дисбаланса иммунитета при ДТЗ наше внимание привлёк эндотоксин (ЭТ) грамнегативной флоры кишечника. Известно, что ЭТ является классическим поликлональным активатором В-лимфоцитов и представляет собой основной структурный компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий [5, 8]. Постоянно действующим эндогенным резервуаром ЭТ являются дистальные отделы кишеч-

ника (H.Schultz et al, 2001; Min Yang et al., 2005). По современным представлениям, системная реакция организма на ЭТ зависит как от его количества поступившего в организм, так и от функционального состояния эндотоксинсвязывающих систем макроорганизма (H.Schultz et al, 2001; Yakovlev M.Y, 2000; Корякина Е.В с соавт., 2001).

Целью настоящей работы было изучение состояния гуморального антиэндотоксинового иммунитета у больных диффузным токсическим зобом в зависимости от длительности течения заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 30 пациентов ДТЗ (23 женщины и 7 мужчин) в возрасте от 22 до 68 лет и длительностью заболевания от 1 месяца до 10 лет. Все пациенты находились на стационарном лечении в эндокринологическом отделении КРУ клинической больницы им. Н. А. Семашко. Диагноз ДТЗ устанавливали согласно классификации, принятой в Украине [6].

Все пациенты в зависимости от длительности течения заболевания были разделены на 3 группы: 1-ую группу составили больные с впервые выявленным ДТЗ, длительность заболевания которых была до 1 года (n=13), 2-ую группу – пациенты с длительностью заболевания до 5 лет (n=11), 3-я группа представлена больными, страдающими ДТЗ более 5 лет

(n=6). Обследование больных проводили на 2-ой день пребывания в стационаре.

Материалом исследования служила плазма периферической крови, которую получали при поступлении больного на стационарный этап лечения. Содержание антиэндотоксиновых антител классов А, М и G (соответственно анти-Эт-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа [1]. В качестве антигена использовали коммерческий препарат эндотоксина грамотрицательной энтеробактерии *Escherichia coli* K235. Уровни анти-ЭТ-антител выражали в условных единицах оптической плотности конечного продукта ферментативной реакции для разведения тестируемой плазмы крови 1:50.

Для сравнительного анализа полученных результатов изучено состояние антиэндотоксинового иммунитета в группе здоровых доноров (контрольная группа - 13 здоровых донора), соотносимых с больными ДТЗ по полу и возрасту.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о состоянии гуморального антиэндотоксинового иммунитета у больных ДТЗ в зависимости от длительности течения заболевания представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание антиэндотоксиновых антител в сыворотке крови больных ДТЗ в зависимости от длительности течения заболевания и условно здоровых доноров

Группы пациентов	Анти-ЭТ-Ig ед.опт.пл.		
	Анти-ЭТ-IgA	Анти-ЭТ-IgM	Анти-ЭТ-IgG
1-я группа больных (n=13)	0,131±0,033	0,101±0,113	0,487±0,053*
2-я группа больных (n=11)	0,141±0,028	0,120±0,037	0,319±0,069
3-я группа больных (n=6)	0,071±0,13**	0,093±0,012	0,233±0,041**
Доноры (n=13)	0,123±0,011	0,147±0,026	0,496±0,053

Примечание: р*- достоверность различий с уровнем больных 3-ей группы (p<0,05); р** - достоверность различий с уровнем здоровых доноров (p<0,05).

Из результатов исследования видно, что у больных, страдающих ДТЗ более 5 лет, наблюдается достоверное снижение показателей анти-ЭТ-IgG по сравнению с контрольной группой (p<0,05) в 2,1 раза, а также у пациентов с длительным сроком заболевания отмечается достоверное снижение в 2,0 раза уровня анти-ЭТ-IgG в сравнении с аналогичными показателями у больных на ранних этапах заболевания (p<0,05), что, на наш взгляд, свидетельствует о истощении резервов связывания липополисахарида кишечной палочки и усилению эндотоксиновой нагрузки на организм. У больных 3-й группы, болеющих более 5 лет также наблюдается достоверное (p<0,05)

снижение в 1,7 раза анти-ЭТ-IgA по сравнению с группой здоровых доноров. Известно, специфический IgA является строительным материалом для формирования секреторной формы IgA. Следовательно, снижение концентрации анти-ЭТ-IgA может косвенно указывать на снижении барьерных функций слизистых оболочек пищеварительного тракта по отношению к эндотоксину.

По результатам исследований достоверных различий между показателями анти-ЭТ-IgM у больных ДТЗ и здоровых людей нет.

Достоверное снижение анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-IgG у больных с продолжительностью ДТЗ более 5

лет может свидетельствовать об истощении антиэндотоксинового гуморального иммунитета организма, что является причиной снижения резервов связывания бактериального липополисахарида и способствовать усилению влияния эндотоксина на самоподдержания хронического воспаления и прогрессирование ДТЗ.

Таким образом, полученные нами данные являются предпосылкой для проведения дальнейших исследований, направленных на конкретизацию патогенетических механизмов участия ЭТ в возникновении и течении диффузного токсического зоба.

ВЫВОДЫ

1. У больных, страдающих ДТЗ более 5 лет, наблюдается достоверное снижение показателей анти-ЭТ-IgG по сравнению с контрольной группой в 1,3 раза ($p < 0,05$), а также группой с впервые выявленным ДТЗ, и достоверное ($p < 0,05$) снижение анти-ЭТ-IgA по сравнению с группой здоровых доноров, что говорит об истощении данного специфического иммунитета при длительном течении заболевания.

2. Снижение системного иммунитета и мукозального антиэндотоксинового иммунитета при длительном течении ДТЗ может способствовать усилению влияния эндотоксина на аутоиммунное воспаление и должно приниматься во внимание для разработки новых подходов к вторичной профилактике этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордиенко А. И. Новый подход к повышению специфичности определения антител к липополисахаридам грамотрицательных бактерий методом твердофазного иммуоферментного анализа // Укр. біохім. журн.-2004.-76, №6.-С.130-135.
2. Гринченко Т. С. // Здоровье Украины. – 2003. - №74. – С. 9-12.
3. Мостовой Ю.М. Современные классификации и стандарты лечения распространённых заболеваний внутренних органов.- Винница. 2008.
4. Олійник В. А. Патологія щитовидної залози в Україні (епідеміологія та регіональні особливості) Журнал практичного лікаря. 2001, №2, 5-7.
5. Рябиченко Е.В., Веткова Л.Г. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных эндотоксинов // Журнал микробиологии.- 2004.- №3.- С.98-101.
6. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / под ред. Ю. М. Мостового.- Вінниця ДП«ДКФ» 2008.- 451.
7. Фадеев В.В., Мельниченко Г. А. К обсуждению классификации заболеваний щитовидной железы // Клин. тиреологическая. – 2003. – Т. 1, №4. – С.52-58.
8. Smith D.G.E. Activities of antilipopolysaccharide immunoglobulins.//Ph.D.Thesis Edinburgh:University of Edinburgh 1988. P115-121.