

УДК 616.379-008.64:576.8-097.25:612.017.1:616-097:575

ДИСФУНКЦИЯ АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА И УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА КАК МАРКЕРА СИСТЕМОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Ю.В.Сульская, В.А.Белоглазов

*ГУ "Крымский государственный медицинский
университет им.С.И.Георгиевского" (Симферополь)*

Актуальность

Рост заболеваемости метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД) 2 типа, наблюдающийся практически во всех странах мира, обуславливает интерес к патогенезу и лечению этих состояний. В последние годы лавинообразно увеличилось число работ, демонстрирующих роль хронического воспалительного процесса в развитии МС и СД 2 типа. Появились обзоры, утверждающие, что воспаление при этих состояниях играет ведущую патогенетическую роль [1-3].

Одним из важных факторов, участвующих в самоподдержании хронического воспаления при СД, может быть эндотоксин (ЭТ) грамотрицательной микрофлоры. Известно, что ЭТ или липополисахарид высвобождается из грамотрицательной микрофлоры в процессе ее самообновления и в норме является облигатным фактором формирования иммунной системы. При этом патологические эффекты ЭТ связаны с его чрезмерным воздействием на организм и/или дисбалансом эндотоксин-нейтрализующих систем, среди которых важнейшее место занимают естественные антительные гуморальные системы [4, 6, 7]. В условиях патологии ЭТ относится к числу наиболее сильных индукторов воспалительных реакций местного и системного характера [5].

Целью настоящей работы являлось изучение состояния гуморального антиэндотоксинового иммунитета и содержания в крови С-реактивного белка (СРБ) у больных СД 2 типа, а также методы коррекции при изменениях данных показателей.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Материалы и методы исследования

Обследована группа из 90 больных СД 2 типа (из них женщин - 56, мужчин - 34) в возрастном цензе от 40 до 80 лет, находящихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении КРУ "Клиническая больница им. Н.А. Семашко" и на амбулаторном лечении в поликлинике ГУ "Отделенческая клиническая больница ст. Симферополь ГП "Приднепровская железная дорога". Диагноз поставлен на основе классификаций ВОЗ (1999) и "Протоколів надання медичної допомоги хворим із патологією ендокринної системи" [8]. Были изучены вышеуказанные показатели среди всех пациентов СД 2 типа в зависимости от степени тяжести и длительности заболевания. Была выделена группа из 45 больных, которые были разделены в свою очередь на группы: получающие пробиотик Лактив-ратиофарм (12 больных имели сниженный ответ на ЭТ - гипореспондеры, 12 больных имели нормальный или повышенный ответ на ЭТ - гипер- и нормореспондеры) и пациенты без дополнительной терапии пробиотиком (10 больных имели сниженный ответ на ЭТ - гипореспондеры, 11 больных имели нормальный или повышенный ответ на ЭТ - гипер- и нормореспондеры). 24 пациента, вошедших в группу получающих пробиотик в дополнение к своей обычной сахароснижающей терапии получали Лактив-ратиофарм по 1 пакетику 2 раза в день во время еды в течение 1,5 месяцев.

Уровни сывороточных антиэндотоксиновых антител классов А, М и G (соответственно анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG) и концентрацию СРБ в крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (тИФА) с использованием протоколов, разработанных в отделе клинической иммунологии ЦНИЛ ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского" [9, 10]. Уровни анти-ЭТ-IgM, анти-ЭТ-IgG и анти-ЭТ-IgA выражали в условных единицах оптической плотности конечного продукта ферментативной реакции после проведения тИФА (усл. ед. опт. плотн.), которую определяли с помощью иммуноферментного анализатора StatFax 2100 (Awareness Tech. Inc., USA) при длине волны 492 нм для разведения тестируемой сыворотки крови 1:50. Концентрацию СРБ выражали в мг/л.

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

Для оценки нормативных показателей использовали вензную кровь 30 условно здоровых доноров, которые соответствовали больным СД 2 типа по возрастному диапазону и половому распределению. Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы "MedStat" (серийный №MS0011) ДНПП ТОВ "Альфа", г.Донецк.

Полученные результаты и обсуждение

Данные изучения гуморального антиэндотоксинового иммунитета у больных СД 2 типа представлены в таблице 1.

Таблица 1

Уровень антиэндотоксиновых антител класса А, М, G у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от степени тяжести, длительности заболевания и ответа на эндотоксин

| Группа | Кол-во ис-ний | Анти-ЛПС-IgA, усл.ед.опт.пл. | Анти-ЛПС-IgM, усл.ед.опт.пл. | Анти-ЛПС-IgG, усл.ед.опт.пл. |
|--------------|------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1 группа | 42 | 0,69 ± 0,06* [#] | 0,19 ± 0,02 | 1,19 ± 0,11 |
| 2 группа | 48 | 0,42 ± 0,04* [#] | 0,23 ± 0,02 | 1,23 ± 0,08 |
| 3 группа | 16 | 0,70 ± 0,10* | 0,23 ± 0,03 | 1,04 ± 0,14 |
| 4 группа | 21 | 0,53 ± 0,08* | 0,24 ± 0,04 | 1,35 ± 0,13 |
| 5 группа | 26 | 0,46 ± 0,06* | 0,18 ± 0,02 | 1,17 ± 0,13 |
| 6 группа | 27 | 0,36 ± 0,07* | 0,24 ± 0,04 | 1,14 ± 0,13 |
| Контр группа | 30 | 0,22 ± 0,04 | 0,23 ± 0,02 | 0,96 ± 0,10 |

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$); # - достоверность различий по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$); а - достоверность различий между группами сравнения.

При изучении показателей антиэндотоксинового иммунитета у больных СД 2 типа в зависимости от степени тяжести заболевания были обнаружены достоверное повышение уровня анти-ЛПС-IgA в 1 группе ($0,69 \pm 0,06$) усл.ед.опт.плот. и во 2 группе ($0,42 \pm 0,04$) усл.ед.опт.плот. в 3,1 и 1,9 раза соответственно по сравнению с группой контроля ($0,22 \pm 0,04$) усл.ед.опт.плот. Обнаружено однако, что у пациентов со средней степенью СД по сравнению с пациентами с тяжелой степенью уровень анти-ЛПС-IgA несколько ниже.

При анализе показателей антиэндотоксинового иммунитета в зависимости от длительности заболевания было обнаруже-

но достоверное повышение уровня анти-ЛПС-IgA у больных сахарным диабетом 2 типа во всех группах по сравнению с группой контроля в 3,2, 2,4, 2,1 и 1,6 раз соответственно.

Отличие показателей антиэндотоксиновых антител М и G в контрольной группе и в группах сравнения является статистически незначимым ($p > 0,05$).

На основании уровня анти-ЛПС-IgG были выделены 2 группы пациентов. В группе гипореспондеров уровень анти-ЛПС-IgG составлял ($0,72 \pm 0,03$) усл.ед.опт.плот., то есть отмечался низкий ответ на ЭТ. В другой группе уровень анти-ЛПС-IgG был достоверно выше, чем в других группах, ($1,58 \pm 0,04$) усл.ед.опт.плот., в связи с чем пациенты этой группы были отнесены к гипер- и нормореспондерам.

Уровень анти-ЛПС-IgA достоверно повышен как в группе гипореспондеров, так и в группе нормо- и гиперреспондеров в 1,8 и 2,5 раз соответственно по сравнению с группой контроля. Нами обнаружено повышение уровня анти-ЛПС-IgA у больных СД 2 типа по сравнению с группой контроля. Более низкие уровни анти-ЛПС-IgA у пациентов контрольной группы обусловлены меньшей транслокацией бактериальных продуктов в системный кровоток, тогда как у пациентов с СД 2 типа имеет место избыточное вступление ЭТ в системный кровоток, который вызывает повышение содержания анти-ЛПС-IgA. Однако у пациентов с тяжелой степенью СД по сравнению с пациентами со средней степенью заболевания уровень анти-ЛПС-IgA несколько ниже, что обуславливается не уменьшением вступления ЭТ в системный кровоток, а с началом истощения системы антиэндотоксинового иммунитета.

Для оценки степени выраженности воспалительного ответа при поступлении ЭТ кишечной палочки в организм нами был изучен уровень СРБ, как маркера системного воспалительного ответа. Кроме того, известно, что СРБ является одним из факторов, связывающих ЭТ. Во всех группах больных, независимо от степени тяжести и длительности заболевания, а также ответа на ЭТ уровень СРБ был достоверно выше данного показателя в контрольной группе ($p < 0,01$).

Таблица 2

Уровень СРБ у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от тяжести и длительности заболевания, степени ответа на ЭТ

| | Кол-во исследований | Статистический показатель | СРБ, мкг/мл |
|--------------------|---------------------|---------------------------|--------------|
| 1 группа | 42 | M ± m | 4,33 ± 0,19* |
| 2 группа | 48 | M ± m | 4,08 ± 0,16* |
| 3 группа | 16 | M ± m | 2,40 ± 0,25* |
| 4 группа | 21 | M ± m | 4,29 ± 0,25* |
| 5 группа | 26 | M ± m | 3,98 ± 0,32* |
| 6 группа | 27 | M ± m | 4,49 ± 0,46* |
| 7 группа | 39 | M ± m | 4,20 ± 0,17* |
| 8 группа | 51 | M ± m | 4,18 ± 0,18* |
| Контрольная группа | 30 | M ± m | 1,78 ± 0,11 |

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с группой контроля (p<0,01).

Данные, полученные в нашем исследовании, совпадают с описанными другими авторами. Так Рожина Е.Ю. в своих работах указывает на то, что "уровень СРБ (суперчувствительным методом) был значимо выше у больных СД типа 2 вне зависимости от компенсации" [11]. Д.М.Коваль и Б.Н.Маньковский также отмечают, что "у больных СД 2 типа отмечается повышение содержания в плазме крови маркеров воспалительного процесса (СРБ и фбриногена), что может указывать на повышение активности генерализованного воспаления при СД" [12]. Уровень СРБ в группе больных СД 2 типа без осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в виде инфарктов миокарда и ОНМК в работах Морковских Н.В. колеблется от 4,73±0,45 до 5,18±0,39 мг/л, что сопоставимо с полученными нами результатами [13].

Как видно из таблицы 3, в группе нормо- и гиперреспондеров после проведенной терапии пробиотиками достоверно снизился уровень анти-ЛПС-IgA с (0,59 ± 0,11) усл.ед.опт.пл. до (0,35 ± 0,05) усл.ед.опт.пл. (p<0,05), в то время как в группе гипореспондеров, а также у больных, которым не проводилась дополнительная терапия пробиотиками, достоверного изменения уровня анти-ЛПС-IgA не выявлено (p>0,05).

Уровни антиэндотоксиновых иммуноглобулинов класса М и G достоверно не изменяются после лечения ни в группе

гипореспондеров, ни в группе нормо- и гиперреспондеров вне зависимости от проведенного лечения (p>0,05).

Таблица 3

Уровень антиэндотоксиновых иммуноглобулинов класса А, М и G в зависимости от проведенного лечения

| | Анти-ЛПС-IgA, усл.ед.опт.пл. | | Анти-ЛПС-IgM, усл.ед.опт.пл. | | Анти-ЛПС-IgG, усл.ед.опт.пл. | |
|--------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Гипер- и нормореспондеры | 0,59 ± 0,11* | 0,35 ± 0,05* | 0,19 ± 0,04 | 0,19 ± 0,03 | 1,54 ± 0,09 | 1,54 ± 0,09* |
| Гипореспондеры | 0,36 ± 0,11 | 0,65 ± 0,09 ^a | 0,20 ± 0,05 | 0,21 ± 0,05 | 0,80 ± 0,05 | 0,81 ± 0,05* |
| | без лечения исходно | без лечения через 1,5 мес | без лечения исходно | без лечения через 1,5 мес | без лечения исходно | без лечения через 1,5 мес |
| Гипер- и нормореспондеры | 0,61 ± 0,11 | 0,71 ± 0,08* | 0,23 ± 0,06 | 0,22 ± 0,06 | 1,67 ± 0,1 | 1,60 ± 0,11* |
| Гипореспондеры | 0,49 ± 0,12 | 0,68 ± 0,07 ^a | 0,20 ± 0,06 | 0,22 ± 0,05 | 0,59 ± 0,05 | 0,60 ± 0,05* |

Примечание: * - достоверность различий между соответствующими показателями до и после проведенной терапии (p<0,05); ^a - достоверность различий между соответствующими показателями по сравнению с группой гипер- и нормореспондеров после лечения пробиотиками (p<0,05); а - достоверность различий между нормо- и гиперреспондерами и гипореспондерами (p<0,01).

Как показано в таблице 4, после применения пробиотиков в группе больных с нормальным или повышенным ответом на ЭТ наблюдается достоверное снижение уровня СРБ с (4,10±0,38) мкг/мл до (2,98±0,34) мкг/мл, тогда как в группе больных со сниженным ответом на ЭТ сохраняется высокий уровень СРБ - (4,28±0,25) мкг/мл до лечения и (4,14±0,20) мкг/мл после лечения. Уровень СРБ достоверно не изменяется у больных, не получавших дополнительную терапию пробиотиками, вне зависимости от степени ответа на эндотоксин (p>0,05).

Данные других авторов подтверждают наше предположение о наличии у больных СД 2 типа хронического воспаления. Так, Федорова М.М. отмечает, что "у больных ожирением и сахарным диабетом 2 типа имеется хроническое системное воспаление

ние. Лечение данных больных сопровождается уменьшением уровня С-реактивного белка, что свидетельствует о снижении хронического системного воспаления" [13].

Таблица 4

Уровень СРБ у больных СД 2 типа в зависимости от проведенного лечения

| | СРБ, мкг/мл | |
|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| | до лечения | после лечения |
| Гипер- и нормореспондеры | 4,10 ± 0,38* | 2,98 ± 0,34* |
| Гипореспондеры | 4,28 ± 0,25 | 4,14 ± 0,20# |
| | без лечения – исходно | без лечения – через 1,5 месяца |
| Гипер- и нормореспондеры | 4,86 ± 0,29 | 4,84 ± 0,28# |
| Гипореспондеры | 5,11 ± 0,24 | 4,97 ± 0,23# |

Примечание: * - достоверность различий между соответствующими показателями до и после проведенной терапии ($p < 0,01$); # - достоверность различий между соответствующими показателями по сравнению с группой гипер- и нормореспондеров после лечения пробиотиками ($p < 0,01$).

Выводы

1. При СД 2 типа выявлено достоверное повышение уровня анти-ЭТ-IgA ($p < 0,01$). 56,7 % больных СД 2 типа имеют нормальный или повышенный уровень анти-ЭТ-IgG (нормо- и гиперреспондеры на ЭТ), 43,3 % больных - пониженный уровень анти-ЭТ-IgG (гипореспондеры). Уровень анти-ЭТ-IgM достоверно не отличается от группы контроля и в исследуемых группах.

2. Уровень СРБ как маркера воспалительной реакции организма достоверно повышен у всех больных СД 2 типа по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$), что свидетельствует о значительном уровне хронического воспалительного процесса, роль потенциального индуктора которого может выполнять хроническая ЭТ агрессия.

3. В группе нормо- и гиперреспондеров наблюдается снижение уровня анти-ЭТ-IgA и уровня СРБ после 1,5-месячного курса пробиотиков, в то время как у гипореспондеров и в группах больных, не получавших терапию пробиотиком, улучшения не выявлено.

Литература

1. Shoelson S.E. Inflammation and insulin resistance / S.E. Shoelson, J. Lee, A.B. Goldfine // *J. Clin. Invest.* - 2006. - Vol. 116. - P. 1793-1801.
2. Tilg H. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance / H. Tilg, A.R. Moschen // *Mol. Med.* - 2008. - Vol. 14 (3-4). - P. 222-231.
3. Obesity, inflammation, and the potential application of pharmaconutrition / M.C. Cave, R.T. Hurt, T.H. Frazier [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* - 2008. - Vol. 23(1). - P. 16-34.
4. Эндотоксин-связывающие системы крови / А.В. Аполонин, М.Ю. Яковлев, А.А. Рудик, В.Г. Лиходед // *Журн. микробиол.* - 1990. - № 11. - С. 100-106.
5. Heine H. The biology of endotoxin / H. Heine, E.T. Rietschel, A.J. Ulmer // *Mol. Biotechnol.* - 2001. - Vol. 19, № 3. - P. 279-296.
6. Macintire D.K. Bacterial translocation: clinical implications and prevention / D.K. Macintire, T.L. Bellhorn // *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* - 2002. - Vol. 32, № 5. - P. 1165-1178.
7. Bacterial endotoxin: chemical constitution, biological recognition, host response and immunological detoxification / E.T. Rietschel, H. Brade, O. Holst, Brade L. [et al.] // *Current topics in microbiology and immunology. Vol. 216. Pathology of septic shock / ed. by E.T. Rietschel, H. Wagner.* - Berlin: Springer-Verlag, 1996. - P. 39-81.
8. Протоколи надання медичної допомоги хворим із патологією ендокринної системи // Затверджено Вченою радою Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканини МОЗ України від 05.09.2011, протокол №124. - Київ., 2011. - 110 с.
9. Гордієнко А.І. Високочутливий імуоферментний метод кількісного визначення змісту С-реактивного білка в крові / А.І. Гордієнко, В.О. Білоглазов, А.А. Бакова // *Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №139.* - Київ: Укрмедпатентінформ, 2010. - 4 с.
10. Патент 70193 А. Спосіб визначення антитіл до ліпоолісахаридів грамнегативних бактерій / Гордієнко А.І., Білоглазов В.О. - Заявл. 29.12. 2003; Опубл. 15.09. 2004. - Бюл. № 9.
11. Рожина Е. Ю. С-реактивный белок и клинико-метаболические показатели у больных сахарным диабетом типа 2 перенесших инфаркт миокарда : автореф. дис... к-та наук : спец. 14.00.06 / Е.Ю. Рожина. - Симферополь, 2009. - 32 с.

12. Коваль Д.М. Изменение содержания маркеров воспалительного процесса в плазме крови больных сахарным диабетом 2 типа под влиянием терапии глипизидом / Д.М.Коваль, Б.Н.Маньковский // Украинский медицинский часопис. - 2002. - №4 (30). - С.107-110.

13. Морковских Н. В. Маркеры эндокринной системы и воспаления как прогностические факторы риска сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа: автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.02 / Н.В.Морковских. - Симферополь, 2010. - 22 с.

14. Федорова М. М. Лабораторный контроль лечения больных ожирением и сахарным диабетом 2 типа : автореф. дис... канд. мед. наук : спец. 14.00.46. - / М.М.Федорова. - Симферополь, 2009. - 24 с.

Резюме

Сульская Ю.В., Белоглазов В.А. Дисфункция антиэндотоксिनного иммунитета и уровень С-реактивного белка как маркера системного воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа.

Статья посвящена изучению взаимосвязи дисфункции антиэндотоксिनного иммунитета и С-реактивного белка как маркера хронического воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа, а также методам коррекции данных нарушений.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, антиэндотоксिनный белок, С-реактивный белок.

Резюме

Сульська Ю.В., Білоглазов В.О. Дисфункція антиендотоксिनного імунітету і рівень С-реактивного білка як маркера системного запалення у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Стаття присвячена вивченню дисфункції антиендотоксिनного імунітету та рівня С-реактивного білка як маркера хронічного запалення у хворих на цукровий діабет 2 типу, а також методам корекції даних порушень.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, антиендотоксिनний імунітет, С-реактивний білок.

Summary

Sulska I.V., Biloglazov V.A. Dysfunction of antiendotoxin immunity and levels of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes.

The article is devoted to the study of dysfunction antiendotoxin immunity and the level of C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in patients with type 2 diabetes, as well as methods for correcting the violations.

Key words: type 2 Diabetes mellitus, antiendotoxin immunity, C-reactive protein.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.В.Кузнецова

ВПЛИВ СУЧАСНОГО КРЕМНЕЗЬОМНОГО ЕНТЕРОСОРБЕНТУ АЕРОСІЛУ ("БІЛЕ ВУГІЛЛЯ") НА РІВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКУ ТА КОНЦЕНТРАЦІЮ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У КРОВІ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА

В.О. Теръошин, О.В. Круглова

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

Синдром подразненого кишечника (СПК) є вельми актуальною проблемою сучасної гастроентерології внаслідок прогресуючого збільшення кількості хворих з даною патологією, резистентністю лікування, що проводиться [12, 23, 26]. Згідно даних статистичних та епідеміологічних досліджень останніх років, частота СПК в світі перевищує 20% від загальної кількості хворих гастроентерологічного профілю, з коливаннями в широкіх межах - від 1 % (Сенегал) до 15-28 % (країни Європейського Союзу) [23, 26]. У патогенезі СПК певне значення мають такі фактори ризику, як порушення звичного режиму і характеру харчування; недолік клітковини в їжі; малорухливий спосіб життя; наявність хронічних гінекологічних захворювань, які можуть викликати рефлекторні порушення роботи кишечника; гормональні зсуви, обумовлені клімаксом, передменструальним синдромом, ожирінням, гіпотиреозом, ЦД; перенесені раніше гострі кишкові інфекції з подальшим розвитком дисбіозу кишечника (ДБК) [7, 14-16, 24, 27].

При створенні програми раціональних підходів до лікування хворих на СПК на тлі ДБК, нашу увагу привернула можливість використання сучасних ентеросорбентів [4, 5] з метою покращення загального статусу хворих та досягнення ремісії цієї коморбідної патології. Зокрема, ми вважали перспективним проаналізувати можливий клініко-патогенетичний ефект у хворих на СПК на тлі ДБК сучасного кремнезёмного енте-