

СЛУЖБА
ИЗВЕСТИЯ

1
2003

РІВЕНЬ АВТОСЕНСІБІЛІЗАЦІЇ ПРИ ДИФТЕРІЇ

К.І. ЧЕПІАКО

Національний медичний університет, Київ,
кафедра інфекційних хвороб, зав. кафедрою акад. АМН України Ж.І. Возіанова

ключові слова:

дифтерія; імунні механізми автоантитіла

Епідемія дифтерії з початку 90-х років, яка продовжує нагадувати про себе і дотепер, перебігає на тлі підвищення сенсibilізації населення до алергенів інфекційного та техногенного походження [1, 2, 3]. Важливими чинниками підвищення захворюваності на дифтерію є неправильне (якість та ефективність — це введення вакцин з низьким вмістом антигену, використання АДС-м анатоксину із різних країн, відсутність науково обґрунтованої схеми імунізації, розширення протипоказань) проведення профілактичних щеплень, відсутність настороженості і обізнаності лікарів та критичне зниження імунологічної реактивності населення України як наслідок дисбалансу у роботі імунної системи під впливом негативних чинників забрудненого довкілля [4]. Також це проходить в умовах надмірної психоемоційної напруги, викликаній негативними змінами в соціально - економічному житті, що також знижує адаптаційно-компенсаторні можливості організму [5, 6].

У літературі ведеться дискусія у двох напрямках. З одного боку, розглядається пряма токсична дія дифтерійного токсину на міокард, нервову систему, нирки, а з іншого — обговорюється імовірність ураження цих органів через активацію збудником чи токсином автоімунних процесів. Клінічним ознакам захворювання передують певні зміни імунних показників, що дають можливість оцінювати ступінь ураженості того чи іншого органу. У патогенезі дифтерії сьогодні ще не до кінця визначена роль імунопатологічних реакцій — автоімунних та автоалергічних, що не пов'язані власне з токсином і спрямовані проти автологічних органів і тканин.

Патогенність збудника дифтерії, крім токсину, визначають численні додаткові фактори, як нейрамінідаза, гіалуронідаза, гемолізін, плазміді тощо, які стимулюють імунопатологічні реакції [7]. Внаслідок цього в імунних реакціях відбуваються порушення і замість основної функції імунної системи — підтримки гомеостазу, виникають патологічні, наприклад автоімунні [8]. Вони є результатом, можливо, зміни антигенного стану тканин та органів, чи наслідком виникнення забороненого клону Т-лімфоцитів (Т-лф); порушення продукції цитокінів, функції Т-лімфоцитів-хелперів тощо [9].

Однією з найбільш значимих проблем є розвиток автосенсibilізації. Наявність автоантитіла сама по собі ще не вказує на розвиток захворювання. У невисоких концентраціях автоантитіла з'являються в сироватці крові здорових людей і приймають участь у підтримці гомеостазу, забезпеченні виведення продуктів метаболізму та нормальних автоімунних реакцій, покликаних здійснювати елімінації відмерлих клітин [10, 11]. І досі до кінця незрозумілими є ті умови, що визначають трансформацію їх в автоагресивні, які призводять до руйнації нормальних тканин організму

[12]. Останні й ускладнюють перебіг захворювання та провокують розвиток вторинного імунодефіциту.

При дифтерії, після ураження серця, найбільш частіш є ускладнення з боку нервової системи та нирок [13]. Однак у літературі до цього часу немає єдиної думки про механізм їх ураження. Тому вивчення патогенетичних механізмів, і особливо ауто-сенсibilізації, привертає до себе увагу, що і стало метою нашого дослідження.

Під нашим наглядом знаходилося 128 хворих на дифтерію віком від 15 до 63 років. Легкий перебіг спостерігався у 22 (17,2%) хворих, середньотяжкий — у 65 (50,8%) та тяжкий — у 41 (32,0%). Локалізований процес дифтерії мав місце у 35 (27,3%) хворих, розповсюджений — у 55 (42,9%) та комбінований у 38 (29,8%) хворих. Ускладнення виникли у більшості випадків — 78 (61,5%), тобто майже у половини (66) хворих. У 12 (15,4%) з них було поєднання декількох ускладнень. Найбільший відсоток (35,9) становили ускладнення з боку серця — міокардити, що виникли у 46 хворих (див. рис.1). Симптоми ураження нервової системи мали місце у 21 (16,4%) хворого. Ураження нирок спостерігалось у семи хворих (5,5%) та з боку легенів у 4 (3,1%) хворих на дифтерію.

Контрольну групу становили 32 клінічно здорових особи.

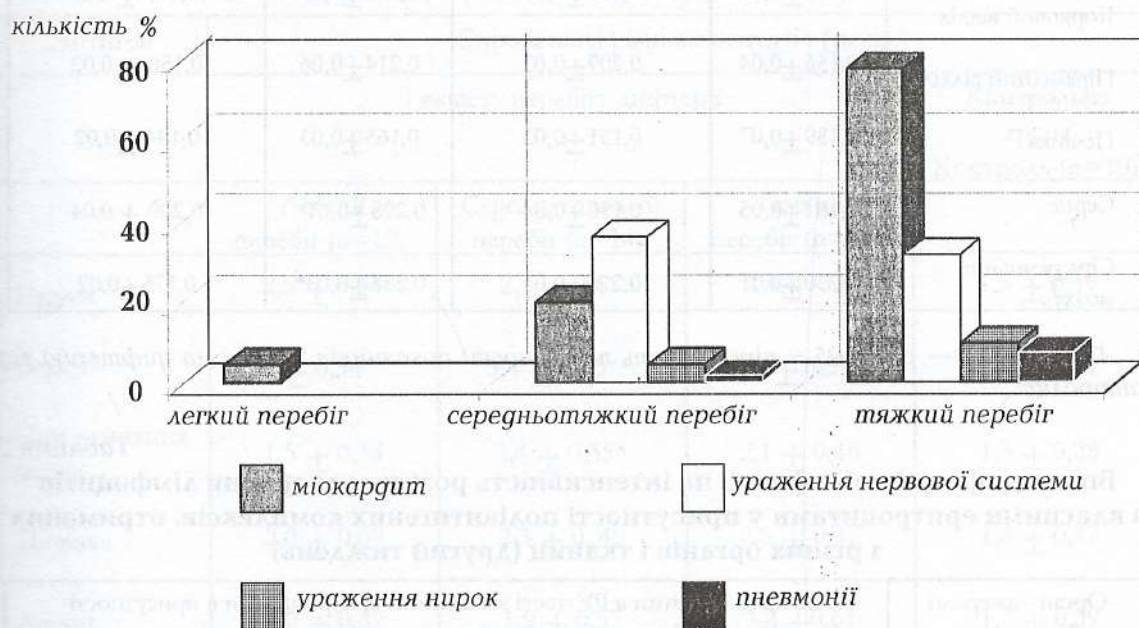


Рис. 1

Ускладнення при дифтерії в обстежених хворих залежно від тяжкості перебігу

Рівень органоспецифічних аутоантитіл у сироватках обстежених осіб визначали за допомогою РПГА (за Бойденом). Отримані результати виражали в умовних одиницях (ум.од.). Для виявлення наявності сенсibilізації до чужорідних чи аутологічних антигенів у хворих на дифтерію використовували метод розеткоутворення (РУ) [14].

Для визначення стану ауто-сенсibilізації проти різних органів оцінювали частку Т-акт. лімфоцитів з одночасним визначенням рівнів відповідних аутоантитіл у динаміці, враховуючи тяжкість перебігу (див. табл. 1, 2).

Наведені у табл. 1 та 2 результати свідчать, що органоспецифічні антигенні комплекси (АГ) *in vitro* тест-системах виявляли здатність стимулювати адгезію Т-лімфоцитів з власними еритроцитами хворих на дифтерію (АГ комплекси, отримані з серця, печінки та сірої речовини мозку-СРМ) та в більшості випадків були в прямій залежності від тяжкості захворювання. При цьому виявлено вірогідну різницю ($p < 0,05$) між показниками при тяжкому (перший тиждень захворювання) перебігу в присутності антигенних субстанцій серця та СРМ і показниками контролю. На другому тижні вірогідна різниця ($p < 0,05$) виявлена при легкому перебігу в присут-

ності антигенних субстанцій нирки, серця та СРМ, при середньотяжкому — в присутності антигенних субстанцій серця та СРМ та тяжкому перебігу дифтерії — в присутності антигенних субстанцій нирки, печінки, серця та СРМ і відповідними показниками контролю.

Таблиця 1

Вплив дифтерійної інфекції на інтенсивність розеткоутворення лімфоцитів з власними еритроцитами у присутності поліантигенних комплексів, отриманих з різних органів і тканин (перший тиждень)

Орган - джерело антигенних субстанцій	Кількість Т-клітин в РУ-тесті з власними еритроцитами в присутності поліантигенів, виділених з тканин різних органів (x 10 ⁹ /л)			Контрольна група Контроль (n=32)
	Хворі на дифтерію			
	Легкий перебіг (n=22)	Середньотяжкий перебіг (n=65)	Тяжкий перебіг (n=41)	
Нирки : Корковий відділ	0,172±0,06	0,208±0,04	0,174±0,05	0,163 ±0,03
Пірамідний відділ	0,156±0,04	0,209±0,03	0,214±0,06	0,150 ± 0,02
Печінка	0,189±0,07	0,151±0,03	0,165±0,03	0,194 ±0,02
Серце	0,181±0,05	0,190±0,04	0,298±0,01*	0,209 ± 0,04
Сіра речовина мозку	0,230±0,01	0,220±0,01	0,258±0,03*	0,175±0,02

Примітка: * — $p < 0,05$ — вірогідність відмінності показників хворих на дифтерію від контролю.

Таблиця 2

Вплив дифтерійної інфекції на інтенсивність розеткоутворення лімфоцитів з власними еритроцитами у присутності поліантигенних комплексів, отриманих з різних органів і тканин (другий тиждень)

Орган - джерело антигенних субстанцій	Кількість Т-клітин в РУ-тесті з власними еритроцитами в присутності поліантигенів, виділених з тканин різних органів (x 10 ⁹ /л)			Контрольна група Контроль (n=32)
	Хворі на дифтерію			
	Легкий перебіг (n=22)	Середньотяжкий перебіг (n=65)	Тяжкий перебіг (n=41)	
Нирки: Корковий відділ	0,155±0,03	0,199±0,04	0,281±0,04*	0,163 ±0,03
Пірамідний відділ	0,238±0,02**	0,184±0,04	0,284±0,04**	0,150 ± 0,02
Печінка	0,171±0,05	0,187±0,03	0,353±0,06*	0,194 ±0,02
Серце	0,308±0,01*	0,327±0,03*	0,359±0,06*	0,209 ± 0,04
Сіра речовина мозку	0,196±0,04	0,265±0,03*	0,404±0,08**	0,175±0,02

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідність відмінності показників хворих на дифтерію від контролю; ** — $p < 0,001$ — вірогідність відмінності показників хворих на дифтерію від контролю.

Це вказує на наявність Т-лімфоцитів, сенсibilізованих до органо-тканинних АГ, що стають доступними для імунного розпізнавання дифтерійної інфекції внаслідок деструктивної дії на клітини як дифтерійного токсину, так і токсинів іншого генезу. При дифтерії зміни в традиційних для неї загальнозапальних реакціях (лейкоцитоз із зсувом ліворуч, еозинофілія, збільшення ШОЕ) поєднуються з підвищенням показників, що свідчать про деструкцію тканини (АлТ — $50,5 \pm 7,6$; АсТ — $39,7 \pm 3,7$; ЛДГ — $149,8 \pm 5,5$), що також може бути обумовлено не лише дією токсину, але й активацією автоімунних реакцій.

Поряд з цим у хворих на дифтерію в сироватці крові визначали рівні автоантитіл до тканин різних органів, що проводилися в динаміці (у день вступу до стаціонару — перший тиждень захворювання — до введення протидифтерійної сироватки та через тиждень перебування в стаціонарі — другий тиждень захворювання). Отримані результати наведено в таблицях 3 і 4.

Таблиця 3

Рівні автоантитіл до тканин різних органів у хворих на дифтерію (перший тиждень)

Антиген	Сироваткові рівні автоантитіл (ум.од.)			
	Тяжкість перебігу дифтерії			Контрольна група Контроль (n=10)
	Легкий перебіг (n=12)	Середньотяжкий перебіг (n=14)	Тяжкий перебіг (n=11)	
Нирки	$2,5 \pm 0,34$	$2,4 \pm 0,61$	$2,8 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,49$
Серце	$3,5 \pm 0,34^{***}$	$3,4 \pm 0,65^{**}$	$2,8 \pm 0,39^*$	$1,4 \pm 0,41$
Сіра речовина мозку	$1,5 \pm 0,34$	$2,4 \pm 0,35^*$	$2,1 \pm 0,48$	$1,3 \pm 0,28$
Печінка	$2,0 \pm 0,69$	$2,3 \pm 0,49$	$2,5 \pm 0,37$	$1,8 \pm 0,37$
Легені	$2,0 \pm 0,69$	$1,9 \pm 0,57$	$3,2 \pm 0,61$	$1,7 \pm 0,39$

Примітки:

* — $p < 0,05$ — вірогідність відмінності показників хворих на дифтерію від контролю;

** — $p < 0,01$ — вірогідність відмінності показників хворих на дифтерію від контролю;

*** — $p < 0,001$ — вірогідність відмінності показників хворих на дифтерію від контролю.

Рівень автоантитіл збільшувався відповідно до терміну захворювання. Так, на початку (перший тиждень) захворювання в сироватці крові підвищувалися концентрації всіх автоантитіл, що вивчалися і вірогідно відрізнялися ($p < 0,05$) від контролю в присутності антигенних субстанцій тканин серця при всіх ступенях перебігу та СРМ при середньотяжкому перебігу. На другому тижні вже виявлялася вірогідна різниця ($p < 0,05$) до тканини нирки ($4,3 \pm 0,51$) при легкому перебігу, більш виразна різниця до тканини серця — при середньотяжкому ($2,8 \pm 0,49$) та тяжкому ($2,3 \pm 0,14$) перебігу і в усіх випадках до СРМ.

Таким чином, у хворих на дифтерію відбувається збільшення рівня автоантитіл до тканини органів (серце, нирки, СРМ, печінка, легені), які потім стають вірогідно ($p < 0,05$) вищими до тканини серця та СРМ, що підтверджує тропність дифтерійного токсину до них, а можливо, існування перехресно реагуючих антигенів цих органів-мішенів та збудника дифтерії. Цей факт можна пов'язати із збільшенням зруйнованих клітин, що є причиною продукції автоантитіл до цих тканин. Різний рівень автоантитіл (при різних ступенях перебігу) до антигенів вивчених органів, можливо, обумовлений підвищеною продукцією специфічних антитіл до комплек-

су антигенів дифтерійного збудника, що може призводити до розвитку як ранніх, так і пізніх ускладнень (особливо з боку серця та нервової системи). Підтвердженням цьому є також наші дослідження функції макрофагально - моноцитарної ланки, що вказує на дисбаланс в її роботі.

Таблиця 4

**Рівні автоантитіл до тканин різних органів у хворих на дифтерію
(другий тиждень)**

Антиген	Сироваткові рівні автоантитіл (ум.од.)			
	Тяжкість перебігу дифтерії			Контрольна група Контроль (n=10)
	Легкий перебіг (n=12)	Середньотяжкий перебіг (n=14)	Тяжкий перебіг (n=11)	
Нирки	4,3 ± 0,51***	2,8 ± 0,61	2,9 ± 0,92	1,5 ± 0,49
Серце	1,7 ± 0,65	2,8 ± 0,49 *	2,3 ± 0,14 *	1,4 ± 0,41
Сіра речовина мозку	2,2 ± 0,25*	2,6 ± 0,08***	2,3 ± 0,34 *	1,3 ± 0,28
Печінка	1,7 ± 0,32	2,3 ± 0,22	2,7 ± 0,92	1,8 ± 0,37
Легені	1,5 ± 0,34	1,8 ± 0,21	1,3 ± 0,34	1,7 ± 0,39

Примітки:

*— $p < 0,05$ — вірогідність відмінності показників хворих на дифтерію від контролю;

***— $p < 0,001$ — вірогідність відмінності показників хворих на дифтерію від контролю.

Отже, можна зробити висновок, що у хворих на дифтерію відбувається активація Т-ланки імунної системи до антигенів власних тканин та органів, що вказує на алергізацію організму і, можливо, є одним із важливих чинників, що призводять до розвитку різних ускладнень, особливо в пізні періоди.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Возианова Ж. И. Дифтерия : современные аспекты // Лікування та діагностика. — 1996. — №3. — С. 18-15.
2. Гоц Ю.Д., Колесніков М.М., Мохорт Г.А. Вивчення та оцінка імунності населення і хворих на дифтерію в м.Києві в період епідемії (1996-1998 рр.) //Сучасні інфекції. — 2000. — №1. — С.17-20.
3. Лусс Л.В. Аллергические и псевдоаллергические реакции на медикаменты// Журн. иммунология.— 1996.— №1.— С. 59-63.
4. Михайлова А.М., Савчук А.И., Засыпка Л.И., Шевченко Г.А. Состояние коллективного иммунитета и эффективность вакцинопрофилактики дифтерии в период эпидемии 1992-2000 гг. в Одесской области // Сучасні інфекції. — 2002. — №1. — С.11-17.
5. Каральник Б.В., Маркова С.Г. Экологические аспекты АКДС-вакцинации // ЖМЭИ. — 1991. — №12. — С. 34-38.
6. Малинин Р.М. Влияние витаминной недостаточности при иммунизации против дифтерии // Педиатрия. — 1969. — №9. — С. 69-72.
7. Bjorkholm B., Bottiger M., Christensón M., Hagberg L. Soand. J. Infecct. Dis.— 1996.— Vol. 18. — P. 236-239.
8. Малий В.П., Полукчи О.К., Волобуева О.В., Риспаева Д.Е. Автоімунні процеси у хворих на дифтерію // Сучасні інфекції.— 2001.— №2.— С. 22- 27.
9. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.— Одесса, 1999.— 603 с.

10. Петров Р.В. Иммунология и иммуногенетика.— М., 1976.
11. Панченко О.Н., Абраменко Т.В., Мягкова М.А. Естественные антитела. Их биологическое значение и свойства // Гематология і трансфузіологія.— 2000.— №2.— Т. 45.— С.16-18.
12. Кудинов Ю.Г. Современные взгляды на патогенез аутоиммунных заболеваний // Медицинские вести. — 1997.— №2.— С. 29-31.
13. Голубовська О.А. Некардіальні ускладнення дифтерії дорослих // Автореф. ... канд. мед. наук : 14.01.13.— К., 2002.— 20 с.
14. Иммунологические методы.— М., 1987.

УДК: 616. 931-08

UDC: 616.631- 056

Е.И. Чепилко

Уровень аутоенсибилизации при дифтерии

Эпидемия дифтерии с начала 90-х годов, которая продолжает напоминать о себе и сейчас, проходит на фоне повышения сенсибилизации населения к аллергенам инфекционного и неинфекционного происхождения. В патогенезе дифтерии еще не полностью изучена роль иммунопатологических реакций — аутоиммунных и аутоаллергических, которые не связаны с действием токсина и направлены против аутологических тканей и органов. Поэтому целью работы было изучение патогенетических механизмов и особенно аутоенсибилизации при дифтерии.

Состояние аутоенсибилизации против различных органов оценивали по количеству Т-лимфоцитов (Т-лф) с одновременным определением уровня соответствующих аутоантител в динамике, учитывая тяжесть течения дифтерии. Установлено, что органоспецифические антигенные комплексы-АК (АК получены из сердца, почек, серого вещества мозга -СВМ, печени) *in vitro* тест-системах выявили способность стимулировать агрегацию Т- лф с собственными эритроцитами больных на дифтерию и в большинстве случаев были в прямой зависимости от тяжести заболевания.

На первой неделе уровни всех (к тканям почки, сердца, СВМ, печени, легких) аутоантител увеличивались и достоверно ($p < 0,05$) в присутствии АК тканей сердца при всех степенях тяжести дифтерии и к СВМ —среднетяжелом течении. На второй неделе — отмечено достоверность различий ($p < 0,05$) в присутствии АК почек при легком течении, сердца — при среднетяжелом и тяжелом течении и СВМ — при всех степенях тяжести заболевания.

Полученные результаты свидетельствуют об активации Т- звена иммунной системы к собственным тканям, что говорит о аллергизации и может быть фактором, приводящим к осложнениям, особенно в позднем периоде дифтерии.

К.І. Chepilko

Authosensibilisation level during diphtheria

Diphtheria epidemic that started in early 90s and still keeps reminding about itself is running whilst rising the level of sensibility to allergens of infectious and non-infectious origin. The role of immunopathological reactions both authoimmunical and authoallergical which are not connected with toxic influence and are directed on authological tissues and organs in pathogenesis haven't been completely studied. That's why the purpose of this work was studying of pathogenetical mechanisms and authosensibilisation during diphtheria.

Results of this research are the evidence of activation of T-link of immune system to its own tissues. That's the evidence of allergization and can lead to complications particularly in the late period of diphtheria.