

УДК: 616.311+616.341:612.017.1

**СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО
ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ С НАЛИЧИЕМ
ГЛЮТЕНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА**

И.Г. Романенко, А.И. Гордиенко, Д.В. Дударь

ГУ «Крымский государственный медицинский университет»

им. С. И. Георгиевского

Центральная научно-исследовательская лаборатория ГУ «Крымский
государственный медицинский университет» им. С.И. Георгиевского

Резюме

Представлены результаты исследования sIgA в ротовой жидкости и IgG A, M, G в сыворотке крови у больных целиакией взрослых с наличием поражений СОР, без таковых, а также у здоровых лиц. Выявлено, что уровень sIgA у больных целиакией с наличием глютеночувствительных поражений СОР статистически достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц ($p \leq 0,001$), что свидетельствует о снижении защитных свойств СОР у больных целиакией и может иметь важное значение в механизме развития поражений СОР у этого контингента больных. Содержание IgA в сыворотке крови было статистически достоверно ниже уровня аналогичного показателя у здоровых лиц ($p \leq 0,001$), IgM отличалось статистически недостоверно, IgG статистически достоверно превышало показатели здоровых лиц как в группе больных целиакией с наличием поражений СОР ($p \leq 0,01$), так и в группе больных целиакией, не имеющих таковых ($p \leq 0,01$), однако не выходило за пределы общепринятой нормы.

Ключевые слова: секреторный IgA, IgA, M, G, целиакия, слизистая оболочка рта.

Summary

The results of the study of sIgA in saliva and Igg A, M, G in the sera of patients with celiac disease with the presence of adult lesions of oral mucosa and without them, as well as in healthy individuals have been represented. The level of sIgA in patients with celiac disease with the presence of gluten-sensitive lesions of oral mucosa is significantly lower than in healthy individuals ($p \leq 0,001$), which indicates the decrease in the protective properties of oral mucosa celiac disease and may be important in the mechanism of the development of lesions in these patients. IgA content in blood serum was significantly lower than in healthy persons ($p \leq 0,001$) at the same period, IgM level was statistically insignificant, IgG level was significantly higher than in healthy individuals in the group of patients with celiac disease with the presence of lesions of oral mucosa ($p \leq 0,01$), as well as in patients with celiac disease ($p \leq 0,01$), but did not excel generally accepted norm.

Key words: secretory IgA, Igg A, M, G, celiac disease, oral mucosa.

Литература

1. Передерій В.Г. Сучасні підходи до діагностики, лікування та харчування хворих на целиацію / В.Г.Передерій, О.Ю.Губська, О.А.Перекрестова : метод. рекоменд. – К., 2005. - 29 с.
2. Гордиенко А. И. Микротурбидиметрический метод определения IgG, IgM, IgA человека / А .И. Гордиенко, В. А. Белоглазов // Імунологія та алергологія. – 2000. – №1. – С. 12–15.
3. Гордиенко А.И. Использование твердофазного иммуноферментного анализа для определения общего и антиэндотоксинового секреторного IgA человека / А.И. Гордиенко // Таврический медико-биологический вестник.- 2009.- 12, №3 (47).- С. 82-89.
4. Губська О.Ю. Целиація: поширеність, особливості клінічного перебігу, діагностики, лікування та одужання хворих: дис. ... доктора мед. наук:14.01.36 / Губська Олена Юріївна. – К., 2009. – 378 с.

5. Ревнова М. О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук : спец. 14.01.36 «Гастроэнтерология» / М. О. Ревнова. – СПб., 2005. – 39 с.
6. Bokor-Bratic M. Clinical significance of analysis of immunoglobulin A levels in saliva / M. Bokor-Bratic // *Med. Pregl.* – 2000. – Vol. 53, N 3–4. – P. 164–168.
7. David Wray. Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. *Digestive Diseases and Sciences, Volume 1 / 1956 - Volume 56 / 2011. Formerly American Journal of Digestive Diseases (1934-1955).*
8. Green P. H. Celiac disease / P. H. Green, C. Cellier // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 17. – P. 1731–1743.
9. Oral mucosal changes in celiac patients on a gluten-free diet / [Lahteenoja H., Toivanen A., Viander M., Maki M.] // *Eur. J. Oral. Sci.*-1998.- Vol.106.- P.899-906.
10. Marsch M.N. Gluten gisticompatibility complex and the small intestine: a molecular approach to the spectrum of gluten sensitivity (‘celiac sprue’) / M.N. Marsch// *Gastroenterology.*- 1992.-Vol.102.- P.230-254.
11. Prevalence of Celiac disease a Maki M. The humoral immune system in celiac disease / M. Maki, K. Mustalahti, J. Kokkonen [et al.] // *Baillieres Clin. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 9. – P. 231–249.
12. Tabak L. A. A revolution in biomedical assessment: the development of salivary diagnostics / L. A. Tabak // *J. Dent. Educ.* – 2001. – Vol. 65, N 12. – P. 1335–1339.

Известно, что частота выявления целиакии в популяции населения разных стран составляет от 1:100 до 1:300 (около 1% населения) и неуклонно растет как у детей, так и у взрослых [1,4,8]. Большая часть больных целиакией имеет атипичную, латентную или малосимптомную

форму болезни. При этом, по мнению ряда исследователей, частым, иногда единственным клиническим признаком болезни могут быть глютеночувствительные поражения слизистой оболочки рта (СОР): афтозный стоматит, хейлит, глоссит, их сочетания [7,9]. Причины и механизмы развития глютеночувствительных поражений СОР до конца не изучены.

Среди возможных причин и механизмов развития глютеночувствительных поражений СОР некоторые авторы рассматривают нарушения со стороны иммунной системы. Известно, что одним из основных факторов местной иммунной защиты слизистой оболочки (СО) рта является секреторный иммуноглобулин А (sIgA) в ротовой жидкости, который, связавшись с бактериями и вирусами, предотвращает их адгезию к поверхности СО, является принципиальным медиатором нейтрализации вирусов, блокатором адгезии патогенных агентов на поверхности эпителия слизистых оболочек, а также стимулирует фагоцитоз, обеспечивая тем самым местную резистентность к инфекции [6,11,12]. Концентрация иммуноглобулинов трех основных классов - G, A, M позволяет оценить потенциал системного гуморального иммунного ответа без учета антигенной специфичности [5,11].

В работах ряда клиницистов описаны нарушения в состоянии иммунной системы у детей, больных целиакией [5,7,8], однако исследований по дифференцированному изучению показателей местного и системного гуморального иммунитета у взрослых людей, больных целиакией с наличием глютеночувствительных поражений СОР и без таковых, в доступной нам литературе не обнаружено, и играют ли роль эти изменения в развитии поражений СОР, до конца не известно.

Целью работы было изучить показатели местного и системного гуморального иммунитета у больных целиакией с наличием хронических

рецидивирующих поражений СОР, без таковых и у практически здоровых лиц, провести сравнительный анализ полученных данных.

Материал и методы. Нами изучено содержание sIgA в ротовой жидкости и IgA, IgM и IgG в сыворотке крови у 62 больных целиакией с наличием хронических рецидивирующих поражений СОР (1 группа), 30 больных целиакией без таковых (2 группа) и у 30 практически здоровых лиц (3 группа) в возрасте от 18 до 60 лет. Группы больных были сопоставимы по возрасту и полу, во всех группах преобладали женщины (рис. 1 и 2). В 1 группе впервые выявленных больных было 17(27,42%) и 45(72,58%) находились на безглютеновой диете более года; продолжительность болезни составила от 1 до 55 лет (средняя - 27 ± 3 года). Во 2 группе впервые выявленных больных было 7(23,33%), 23(76,67%) находились на безглютеновой диете более года, продолжительность болезни – от 1 до 50 лет (средняя - $28\pm 3,5$).

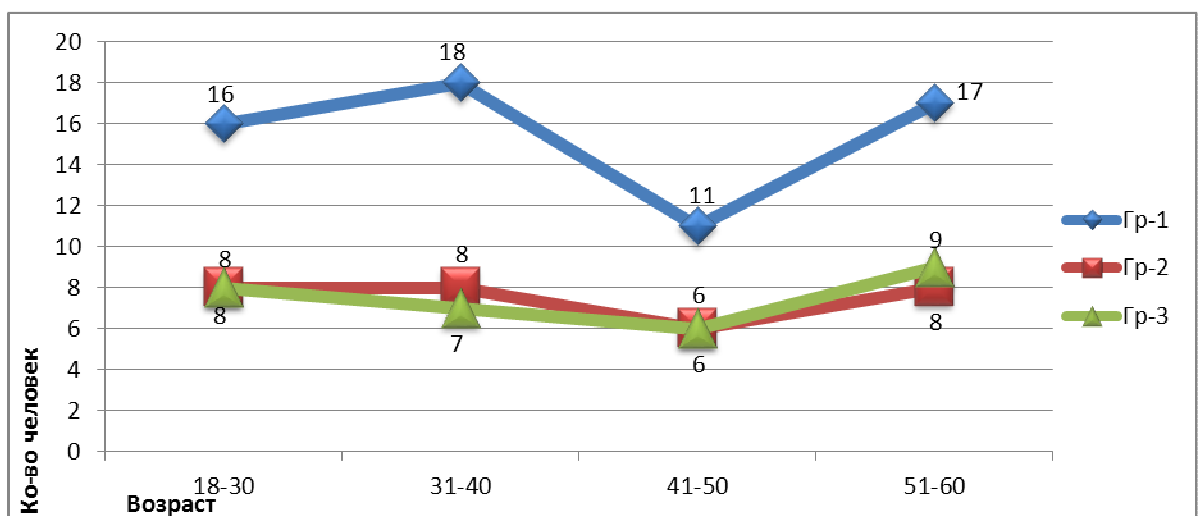


Рис. 1. Характеристика обследованных больных по возрасту

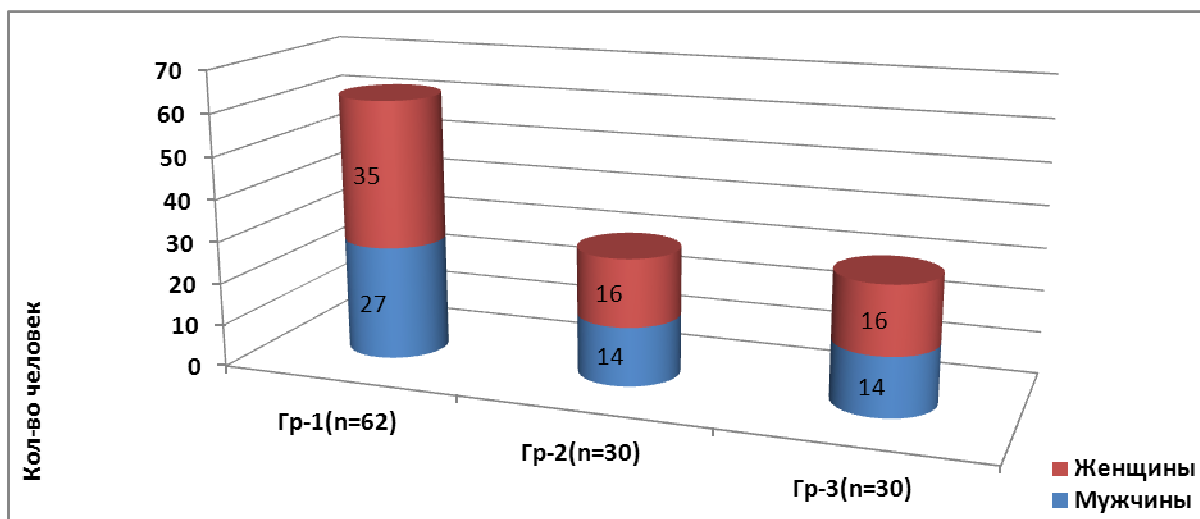


Рис. 2. Характеристика обследованных больных по полу

Диагноз целиакии был подтвержден гастроэнтерологом серологическим методом в соответствии с рекомендациями WGO Practice Guidelines Celiac Disease (2007) у 100% больных. Определение специфических антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA на ИФА анализаторе STAT FAX с использованием наборов «TTG IgA Orkit» фирмы «LABODIA SA» (результат считался позитивным, если показатели превышали 12 Ед/мл, слабо позитивным – 8-12 Ед/мл, отрицательным – менее 8 Ед/мл) и комплексное определение специфических антител класса IgA и IgG к синтетическим дезаминированным пептидам глиадина и тканевой трансглутаминазе человека одновременно с использованием набора «QUANTA Lite™ DGP / hTTG Screen IgA and IgG» фирмы «INOVA DIAGNOSTICS, Inc.» (результат считался позитивным, если показатели превышали 30 Ед/мл, слабо позитивным – 20-30 Ед/мл, отрицательным – менее 20 Ед/мл). Кроме того, у 54 % этих больных диагноз целиакии был подтвержден также морфологическим методом при исследовании биоптатов тонкой кишки и определением степени активности болезни по классификации Marsh M.N. [10]. Ротовую жидкость собирали натощак, в утреннее время (с 8.00 до 10.00) после

тщательной гигиены рта в стерильные пробирки. Забор крови также проводили в утреннее время натощак. Содержание секреторного IgA в ротовой жидкости определяли методом иммуноферментного анализа [2], концентрацию IgA, IgM и IgG в сыворотке крови - микротурбидиметрическим методом [3].

Структура глютеночувствительных поражений СОП, выявленных нами при обследовании больных, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Структура поражений СОПР у обследованных больных целиакией

Заболевания	Количество больных	%
ХРАС	1	1,61
Ангулярный хейлит	22	35,48
ХРАС+ глоссит	11	17,74
ХРАС + ангулярный хейлит	2	3,23
Ангулярный хейлит + глоссит	22	35,48
ХРАС + ангулярный хейлит+ глоссит	4	6,45

Как видно из данных, представленных в табл. 1, у обследованных нами взрослых больных целиакией среди глютеночувствительных поражений СОП преобладали ангулярный хейлит и сочетанные поражения.

Результаты исследования представлены на рис. 3 и в табл. 2. Выявлено, что уровень sIgA в ротовой жидкости у взрослых больных целиакией без разделения их на группы (Гр-1+Гр-2 (n=92) был статистически достоверно ниже ($p \leq 0,001$) аналогичного показателя у практически здоровых лиц и составил $73,4 \pm 1,982$ мг/мл. Содержание sIgA в 1 группе было статистически достоверно ниже ($p \leq 0,001$), чем у практически здоровых лиц, тогда как во 2 группе, несмотря на то, что показатель ниже аналогичного у здоровых лиц, различие между ними было статистически недостоверно ($p = 0,81$). При этом обращает на себя внимание тот факт, что наиболее низкий показатель sIgA, выявленный в 1 группе, по сравнению с группой практически здоровых лиц был в 4 раза ниже. Сравнение показателей содержания sIgA в 1 и 2 группе выявило

статистически достоверное различие ($p \leq 0,05$), что свидетельствует о более выраженном снижении защитных свойств СОР именно в этой группе больных.

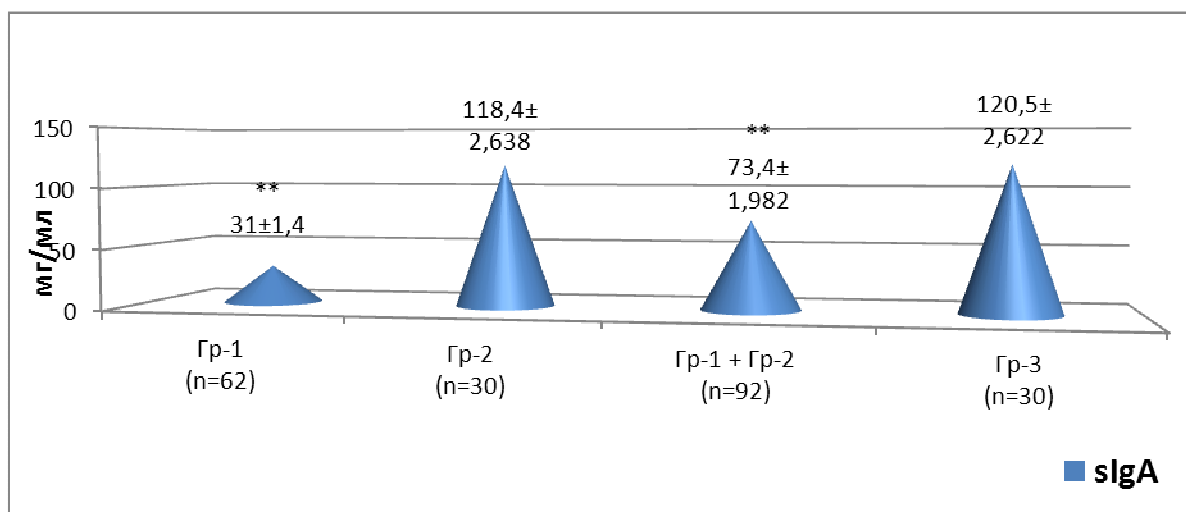


Рис. 3. Сравнительная характеристика содержания sIgA в ротовой жидкости в разных группах больных

Примечания: Показатели статистической достоверности: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ показатель достоверности различия данных Гр-3 в сравнении с показателями Гр-1, Гр-2 и Гр-1+Гр-2

Содержание Ig A, M, G в сыворотке крови больных с глютеночувствительными поражениями СОР представлено в табл. 2.

Таблица 2

Содержание IgA, M, G в сыворотке крови больных целиакией (мг/мл)

Иммуно-глобулины	Гр-1 M±m	Гр-2 M±m	Гр-3 M±m	P Гр-1 и Гр-2	P Гр-1 и Гр-3	P Гр-2 и Гр-3
Ig A	1,42±0,017	2,24±0,027	2,37±0,027	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$
Ig M	1,82±0,039	1,68±0,035	1,64±0,056	$p < 0,04$	$p < 0,01$	$p < 0,85$
Ig G	15,72±0,109	15,73±0,263	11,54±0,289	$p < 1,00$	$p < 0,01$	$p < 0,01$

Как видно из данных, представленных в табл. 2, содержание IgA в 1 группе было статистически достоверно ниже уровня аналогичного

показателя как во 2 группе ($p \leq 0,001$), так и у практически здоровых лиц ($p \leq 0,001$). Концентрация IgM отличалась статистически недостоверно по сравнению со здоровыми лицами во 2 группе и между 1 и 2 . Содержание IgG было статистически достоверно выше как в 1 группе ($p \leq 0,01$), так и во 2 группе ($p \leq 0,01$), по сравнению с группой практически здоровых лиц, при том как различия между группой 1 и группой 2 выявлены статистически недостоверны ($p \leq 1,00$), однако показатели не выходили за рамки общепринятых норм.

Выводы

1. У больных целиакией с наличием глютеночувствительных поражений СОР выявлено достоверное снижение содержания sIgA в ротовой жидкости по сравнению с практически здоровыми лицами и больными целиакией без поражений СОР, что указывает на то, что нарушение местного иммунитета действительно может играть важную роль в патогенезе их развития и должно учитываться при планировании комплексов лечения и профилактики.
2. Определение уровня sIgA в ротовой жидкости больных целиакией может использоваться практическими врачами как прогностический маркер глютеночувствительных поражений СОР.