

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ МИАСТЕНИИ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Украина

Цель исследования состояла в определении изменений состояния гуморального и клеточного иммунитета у больных миастенией в зависимости от характера изменений вилочковой железы и клинической формы заболевания. Было проведено комплексное обследование 93 пациентов с миастенией с помощью общих клинических, иммунологических и неврологических методов обследования. Иммунологическое исследование включало изучение показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Было установлено, что миастения сопровождается угнетением Т-системы иммунитета, значительным ростом уровня антител, В-лимфоцитов, Т-киллеров, иммуноглобулинов класса G и M, малых циркулирующих иммунных комплексов. Более тяжелые иммунологические изменения выявлены у больных с генерализованной формой миастении в сочетании с тимомой.

Ключевые слова: миастения, иммунная система, тимома.

M. P. Smyrnova, L. N. Kuzmina

FEATURES OF THE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF MYASTHENIA GRAVIS AND HISTOLOGICAL CHANGES IN THE THYMUS

The aim of the study was to determine the changes in the state of humoral and cellular immunity in patients with myasthenia gravis, depending on the nature of the changes of the thymus gland and the clinical form of the disease. There were formed the complex investigation at 93 patients with myasthenia gravis with the help of clinical neurological and immunological methods. The immunological methods are including the investigation of the indexes the cellular and humeral immunological sides. There were marked that myasthenia gravis characterize the distribution of T-system and high increase of antibody lever (B-lymphocytes, T-killers, immunoglobulin's G and M, little circulate immune complexes. There were established the dependence between the degree movement disorders at myasthenia and immune disorders. More difficult immune's disorders are present at patients with thymoma myasthenia and general form of the myasthenia.

Key words: immune system, thymoma, myasthenia.

Миастения – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся патологической мышечной слабостью и утомляемостью [1, 2, 5–10]. Данная нозология является предметом изучения широкого круга исследователей. Описано участие вилочковой железы (ВЖ) и тимусзависимых гормонов в развитии миастенических состояний [2, 4, 7–9]. Выявлены аутоиммунные маркеры миастении, такие как антитела к ацетилхолиновым рецепторам [2, 3, 6, 8–]. Доказано участие клеточного и гуморального звеньев иммунитета при миастении [3, 4, 6, 8]. Несмотря на давность проблемы, взаимосвязь особенностей клинической картины различных форм миастении, характера гистологических изменений в ВЖ и вида иммунных сдвигов в организме изучена недостаточно, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований [1, 3, 4, 7, 8].

Цель исследования: определение характера изменений показателей гуморального и клеточного иммунитета у больных миастенией в зависимости от гистологических изменений вилочковой железы и клинической формы заболевания.

Материалы и методы

Было обследовано 93 пациента с диагнозом миастения. Первую группу составили 70 пациентов с генерализованной формой миастении в сочетании с тимомой, во вторую группу были включены 15 больных с генерализованной формой миастении без тимомы. В составе третьей группы было 8 человек с локальной формой миастении. Средний возраст обследуемых в первой группе составил $38,5 \pm 0,5$ года, во второй группе – $36,5 \pm 0,5$ года, в третьей группе – $31,4 \pm 0,2$ года. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых лиц срезным возрастом $35,4 \pm 0,4$ года.

Для изучения клеточного иммунитета у больных с разными формами миастении проводили определение соотношения Т-хелперов к Т-супрессорам (Тх/Тс), иммунорегуляторного индекса (ИРИ), Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), Ек-естественных киллеров (NK-CD16). Т-лимфоциты (Тл) и В-лимфоциты (Вл) определяли с использованием специфических антисывороток. В качестве маркеров использовали эритроциты барана. Для оценки качественного состава и количества отдельных типов клеток использовали метод розеткообразования. Для изучения состояния гуморального иммунитета у больных с разными формами миастении определяли показатели больших, средних и малых циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также иммуноглобулинов: JgA, JgM, JgG. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (А, М, G) определяли методом иммуноферментного анализа (SeramunDiagnostica GmbH, GERMANY). Определение больших, средних и малых циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (BÜHLMANN Laboratories AG, Switzerland). Для обработки данных использовали программу STATISTIKA 6.1. Достоверной считали вероятную погрешность менее 5% ($p < 0,05$). Полученные данные обрабатывали статистически с использованием критерия t Фишера-Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При исследовании клеточного иммунитета у всех больных выявили достоверное уменьшение уровня Т-лимфоцитов всех популяций ($p < 0,05$) (таблица 1). Угнетение клеточного иммунитета оказалось более выраженным у пациентов с генерализованной формой миастении в сочетании с тимомой.

Так же определяли уменьшение ИРИ за счет снижения Тс во всех группах в сравнении с контрольной ($1,66 \pm 0,20$; $p < 0,05$). Отмечали повышение уровня Ек у больных I и II групп на 22,2% ($p < 0,05$) и 17,0% ($p < 0,05$), соответственно. В то же время, у пациентов III группы эти показатели существенно не отличались от контрольной группы. Таким образом, генерализованные формы миастении характеризовались более выраженными нарушениями клеточного иммунитета, чем локальные формы.

Таблица 1. Состояние клеточного иммунитета у больных с разными клиническими формами миастении (%) ($M \pm m$)

%	Контроль (n = 20)	I группа (n = 70)	II группа (n = 15)	III группа (n = 8)
Тл	$68,0 \pm 1,59$	$56,2 \pm 1,11^*$	$58,0 \pm 1,70^*$	$61,8 \pm 1,01^*$
Тх	$47,75 \pm 1,68$	$27,92 \pm 0,69^*$	$28,1 \pm 0,76^*$	$36,0 \pm 1,58^*$
Тс	$28,75 \pm 1,06$	$19,11 \pm 1,01^*$	$20,13 \pm 1,53^*$	$24,5 \pm 1,2^*$
Ек	$18,16 \pm 0,79$	$22,2 \pm 0,84^*$	$21,25 \pm 0,81^*$	$19,5 \pm 0,82^*$
ИРИ	$1,66 \pm 0,20$	$1,46 \pm 0,14$	$1,39 \pm 0,16$	$1,47 \pm 0,15$

Примечание: * – достоверность различий в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

Для изучения гуморального иммунитета у больных с разными формами миастении проводили исследование концентрации иммуноглобулинов (таблица 2). У больных I и II групп наблюдали увеличение содержания IgM ($1,9 \pm 0,25$ мкмоль/л; $1,6 \pm 1,14$ мкмоль/л, соответственно) и IgG ($11,5 \pm 0,81$ мкмоль/л; $13,5 \pm 0,98$ мкмоль/л, соответственно), при снижении IgA ($1,71 \pm 0,14$ мкмоль/л; $1,55 \pm 1,12$ мкмоль/л, соответственно). Относительно показателей контрольной группы наиболее выраженное снижение IgA наблюдали у больных III группы ($1,43 \pm 0,11$ мкмоль/л) ($p < 0,05$). В тоже время отмечали увеличение показателей IgM на 88,11% ($p < 0,05$) в I группе по сравнению с контролем и во II группе на 58,41% ($p < 0,05$), также в III группе на 19,8% ($p < 0,05$), и IgG в I и II группах (на 17,9% и 38,5% ($p < 0,05$), соответственно в сравнении с контролем). При исследовании уровня ЦИК, отмечали увеличение всех показателей у пациентов с миастенией в сравнении с контролем. Исключение составили пациенты III группы, у которых происходило снижение больших ЦИК на 15,6% ($p < 0,05$).

Таблица 2. Состояние гуморального иммунитета у больных с разными клиническими формами миастении ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n = 20)	I группа (n = 70)	II группа (n = 15)	III группа (n = 8)
IgA (мкмоль/л)	$2,10 \pm 0,2$	$1,71 \pm 0,14^*$	$1,55 \pm 1,12^*$	$1,43 \pm 0,11^*$
IgM (мкмоль/л)	$1,01 \pm 0,15$	$1,90 \pm 0,25$	$1,60 \pm 0,14$	$1,21 \pm 0,07$
IgG (мкмоль/л)	$9,75 \pm 0,61$	$11,50 \pm 0,81$	$13,50 \pm 0,98^*$	$8,23 \pm 0,40$
ЦИК (мг/мл) Большие	$1,36 \pm 0,19$	$1,41 \pm 0,05^*$	$2,27 \pm 0,04^*$	$0,80 \pm 0,01^*$
ЦИК (мг/мл) Средние	$0,89 \pm 0,03$	$1,96 \pm 0,08$	$1,53 \pm 0,10^*$	$1,20 \pm 0,02^*$
ЦИК (мг/мл) Малые	$1,29 \pm 0,10$	$2,24 \pm 0,04^*$	$3,49 \pm 0,08^*$	$2,21 \pm 0,05^*$
Вл (%)	$17,25 \pm 1,24$	$26,0 \pm 1,18^*$	$28,67 \pm 1,22^*$	$18,10 \pm 0,14$

Примечание: * – достоверность различий в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

Всем пациентам I группы была произведена тимэктомия. В зависимости от гистологических изменений и степени дифференцировки клеток ВЖ эти больные были разделены на следующие подгруппы: I подгруппа – 56 пациентов с тимопиломой ВЖ, II подгруппа – 8 больных с липотимомой, III подгруппа – 6 пациентов со злокачественными низкокодифференцированными клетками. За две недели до операции пациентам проводили иммунологические исследования (таблица 3).

У пациентов в III подгруппе наблюдали выраженный Т-иммунодефицит в сравнении с контролем и остальными подгруппами больных. В III подгруппе определяли повышение Ек на 80,9% относительно контроля ($p < 0,05$). У больных I подгруппы были обнаружены аналогичные изменения показателей со-

Оригинальные научные публикации

Таблица 3. Показатели клеточного иммунитета у больных миастенией в зависимости от гистологических изменений в вилочковой железе (%) (M ± m)

Исследуемые показатели	Контроль n = 20	Прооперированные больные		
		I подгруппа (n = 56)	II подгруппа (n = 8)	III подгруппа (n = 6)
Тл (%)	68,0 ± 1,6	60,1 ± 1,7*	62,3 ± 1,8	59,1 ± 1,0*
Тх (%)	37,8 ± 1,7	30,1 ± 1,2*	35,3 ± 1,3	28,9 ± 0,8*
Тс (%)	31,8 ± 1,1	24,1 ± 1,5*	29,1 ± 1,6	24,2 ± 1,5*
Ек (%)	15,2 ± 0,8	20,3 ± 0,8*	19,0 ± 0,8*	27,5 ± 1,4*
Тх/Тс	1,1 ± 0,2	1,48 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,4

Примечание: * – достоверность различий в сравнении с контролем (p < 0,05).

стояния клеточного иммунитета, но степень их выраженности была меньшей.

Показатели гуморального иммунитета у больных II и III подгрупп были нормальными, или несколько сниженными. У пациентов I подгруппы Вл на 30,6% (p < 0,05), выше, чем в контрольной группе (таблица 4). Уровни JgA в сыворотке крови во всех подгруппах больных, независимо от гистологических изменений ВЖ, были пониженными. Наблюдали увеличение уровня JgM на 70,0% в I подгруппе, на 80,0% – во II подгруппе, на 100,0% – в III подгруппе. JgG, также был повышен в I подгруппе на 21,4% (p < 0,05), во II подгруппе на 3,06% (p < 0,05), в III подгруппе на 7,1% (p < 0,05).

Таблица 4. Показатели гуморального иммунитета у больных миастенией в зависимости от гистологических изменений вилочковой железы (M ± m)

Исследуемые показатели	контроль (n = 20)	Прооперированные больные		
		I подгруппа (n = 53)	II подгруппа (n = 8)	III подгруппа (n = 6)
JgA (мкмоль/л)	2,31 ± 0,5	1,62 ± 0,21	1,89 ± 0,4	1,59 ± 0,13
JgM (мкмоль/л)	1,0 ± 0,3	1,7 ± 0,49	1,8 ± 0,25	2,0 ± 0,7
JgG (мкмоль/л)	9,8 ± 0,01	11,9 ± 0,24*	10,1 ± 0,11*	10,5 ± 0,20*
ЦИК (мг/мл) Большие	1,46 ± 0,19	0,34 ± 0,05*	0,54 ± 0,07*	0,39 ± 0,05*
ЦИК (мг/мл) Средние	0,89 ± 0,09	0,51 ± 0,07*	0,64 ± 0,07	1,58 ± 0,08*
ЦИК (мг/мл) Малые	1,39 ± 0,10	2,24 ± 0,04*	1,92 ± 0,08*	2,71 ± 0,06*
Вл (%)	17,0 ± 1,24	22,2 ± 1,4*	16,5 ± 1,21	15,9 ± 1,1*

Примечание: * – достоверность различий в сравнении с контролем (p < 0,05).

Выводы

1. Иммунные расстройства являются отражением общего механизма заболевания при различных формах миастении.
2. Локальную форму миастении с учётом иммунологических показателей можно считать переходной формой заболевания.
3. Иммунологические расстройства при миастении отражают гистологические изменения в вилочковой железе. Незначительные гистологические изменения при локальной форме миастении соответствуют менее выраженным иммунологическим изменениям.
4. Характер изменений иммунологического статуса пациентов зависит от клинической картины заболевания. Наиболее выраженные изменения показателей развиваются при генерализованных формах миастении.

Литература

1. Баранов, В. В. Сравнительная оценка результатов тимэктомии у больных миастенией / В. В. Баранов, В. Д. Косачев, Н. М. Жулев // Тез. докл. 6-ой Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 300-летию СПб и 205-летию Воен.-мед. акад. «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». – СПб., 2003. – С. 11–12.
2. Бойко, В. В. Лечение миастении с учётом иммунофизиологических фенотипов / В. В. Бойко, Е. М. Климова, А. Н. Кудревич. – Харьков, 2008. – 424 с.
3. Гехт, Б. М. Роль антител к ацетилхолиновому рецептору в патогенезе миастении / Б. М. Гехт, В. Б. Ланцова, Е. К. Сепп // Неврологический журнал. – 2003. – Т. 8: Приложение 1. – С. 35–37.
4. Косачев, В. Д. Динамика иммунологических показателей у больных миастенией в послеоперационном периоде / В. Д. Косачев // Нейроиммунология. – 2003. – Т. 1, № 2. – С. 76–78.
5. Куприянова, Е. Д. Особенности анестезиологического пособия при миастении / Е. Д. Куприянова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 599–601.
6. Ланцова, В. Б. Иммунобиохимические особенности IgG антител при миастении / В. Б. Ланцова, Е. К. Сепп // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2002. – Т. 133, № 6. – С. 678–680.
7. Оценка, эффективности тимэктомии у пациентов с миастенией / Т. В. Романова, М. Ю. Белякова, С. Ю. Пушкин [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 234–237.
8. Пономарёва, Е. Н. Миастения: Клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения / Е. Н. Пономарёва. – Минск: МЕТ, 2002. – 175 с.
9. Современная диагностика и лечение неврологических заболеваний / Т. С. Мищенко, В. Н. Мищенко // Справочник врача: «Невролог». – К.: ООО «Доктор Медиа», 2010. – 470 с.
10. JgG1 deficiency exacerbates experimental autoimmune myasthenia gravis in BALB/c mice/ R. Huda, R. T. Strait, E. Tüzün [et. al.] // J. Neuroimmunol. – 2015. – № 281. – P. 68–72.

Поступила 12.05.2015 г.