

УДК 612.821

КИШЕЧНЫЙ ЭНДОТОКСИН В ИНДУКЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПЕРВОГО ТИПА

© 2011 г. П. Л. Огороков¹, И. А. Аниховская¹, И. Э. Волков², М. Ю. Яковлев^{1,3}

¹ Институт общей и клинической патологии КДО РАЕН, Москва

² ГУ Российская детская клиническая больница, Москва

³ Российский государственный медицинский университет, Москва

Поступила в редакцию 21.09.2010 г.

Проведено исследование уровня эндотоксина кишечной микрофлоры в сыворотке крови 45 детей и подростков с сахарным диабетом первого типа в возрасте от 3 до 17 лет. У всех больных концентрация эндотоксина (2.89 ± 0.33 EU/мл) на порядок превышала показатели в контрольной группе (0.4 ± 0.03 EU/мл). Более высокий уровень эндотоксина в “дебюте” заболевания (3.93 ± 0.79 EU/мл), по сравнению с таковым у детей со стажем диабета более двух лет (2.37 ± 0.27 EU/мл), свидетельствует об участии эндотоксина в инициации заболевания.

Ключевые слова: эндотоксин, врожденный иммунитет, сахарный диабет 1 типа.

В основе развития сахарного диабета первого типа (СД 1) лежит селективное аутоиммунное повреждение β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Важную роль в патогенезе СД 1 отводят генетическим факторам. Однако генетическая предрасположенность может реализоваться развитием СД 1 лишь в случае воздействия на организм триггерного фактора. Им, как было предсказано более 20 лет назад, может быть кишечный эндотоксин (ЭТ) [1], который представляет из себя липополисахарид (ЛПС), являющийся облигатным компонентом клеточной мембраны всех грамотрицательных бактерий.

Совсем недавно в зарубежной печати стали появляться первые сообщения об участии микрофлоры кишечника в инициации СД 1 [2]. Сама возможность участия кишечного фактора в инициации СД предполагалась как “эндотоксиновой теорией” [3, 4], так и хорошо известной способностью ЛПС в десять раз снижать диабетогенную дозу стрептозоцина в экспериментах на животных [5].

ЛПС является наиболее изученной патоген-ассоциированной молекулярной структурой, которая распознается *Toll*-рецепторами врожденного иммунитета и активирует синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов, хемокинов, адгезинов [6]. Роль врожденного иммунитета в патогенезе СД 1 и его специфических осложнений хорошо изучена [7–9]. В связи с этим, крайне интересен факт способности ЭТ через систему врожденного иммунитета определять активность

адаптивного [10], а следовательно инициировать развитие СД 1 и его сосудистых осложнений.

Таким образом, целью настоящей работы явилось определение возможной роли избытка кишечного ЛПС (“эндотоксиновой агрессии”) в инициации СД 1.

Для решения поставленных задач проводилось определение интегральных показателей концентрации ЭТ кишечного происхождения в сыворотке детей и подростков, больных СД 1, в начале развития заболевания (первая группа) и со стажем диабета более двух лет (вторая группа). Концентрация ЛПС определялась при помощи “Микро-ЛАЛ-теста”, авторской модификации ЛАЛ-теста, основанной на способности ЭТ вызывать образование белковых фракталов. Этот метод адаптирован сотрудниками Института общей и клинической патологии КДО РАЕН к клиническим условиям, позволяет определять интегральные показатели концентрации всех ЛПС в сыворотке крови, поскольку взаимодействует исключительно с общим фрагментом молекулы ЭТ – *Re*-гликолипидом. Оценка степени компенсации углеводного обмена осуществлялась при помощи рутинных методов определения уровня гликированного гемоглобина и потребности в инсулине в пересчете на килограмм массы тела.

Было обследовано 45 детей (24 мальчика и 21 девочка) в возрасте от 3 до 17 лет (10.46 ± 0.72 лет), больных СД 1 типа, с неотягощенной по СД наследственностью и стажем заболевания от 0 до 13 лет (4.94 ± 0.59 лет), проходивших об-

Характеристика исследуемых групп

Показатель	Группы пациентов		Контрольная группа
	1 группа	2 группа	
Количество обследованных	15	30	50
Средний возраст, лет	6.6 ± 1.12	12.3 ± 0.71	11.14 ± 0.57
Половая структура обследованных	М – 9 (60%) Ж – 6 (40%)	М – 15(50%) Ж – 15 (50%)	М – 29 (58%) Ж – 15(42%)
Уровень гликированного гемоглобина, %	8.1 ± 0.59	8.73 ± 0.33	4.56 ± 0.04
Уровень кишечного эндотоксина, EU/мл	3.93 ± 0.79	2.37 ± 0.27	0.4 ± 0.03
Стаж заболевания, лет	0.83 ± 0.19	6.99 ± 0.6	–
Наличие осложнений, %	0	86.6	–
Структура осложнений		Диабетическая полинейропатия – 100%. Диабетическая нефропатия – 19%. Диабетическая ретинопатия – 3.8%	–
Потребность в инсулине, Ед/кг	0.45 ± 0.07	0.94 ± 0.04	–

следование в отделении диабетологии и эндокринологии Российской детской клинической больницы. Также была обследована контрольная группа из 50 здоровых детей, без каких-либо нарушений углеводного обмена. Подробная характеристика групп приведена в таблице.

У всех обследованных пациентов уровень кишечного ЭТ в плазме крови (2.89 ± 0.33 EU/мл) был значимо ($p < 0.0001$) повышен по сравнению с показателями контрольной группы (0.4 ± 0.03 EU/мл). Достоверно отличались ($p < 0.0001$) и уровни кишечного ЛПС в каждой из исследуемых групп по сравнению с группой контроля. Важно отметить, что у детей и подростков в “дебюте” диабета концентрация ЛПС значительно выше ($p < 0.05$), нежели у пациентов со стажем заболевания более двух лет (рис. 1).

У больных первой группы отмечалась более низкая потребность в инсулине (0.45 ± 0.07 Ед/кг) в сравнении с детьми, длительность заболевания которых превышала 2 года (0.94 ± 0.04 Ед/кг). Уровень гликированного гемоглобина также был меньше в группе детей со стажем заболевания менее двух лет ($8.1 \pm 0.591\%$ в “дебюте” заболевания против $8.73 \pm 0.33\%$ – у пациентов со стажем). Различия в группах по уровню гликированного гемоглобина и потребности в инсулине оказались ожидаемы и объяснимы. После манифестации заболевания и назначения адекватных доз инсулинотерапии, у многих детей и подростков отмечается период “медового месяца”, характеризующийся низкой потребностью в инсулине и снижением средних показателей гликемии, а

следовательно, и уровня гликированного гемоглобина. Высокая инсулинопотребность и уровень гликированного гемоглобина в группе пациентов со стажем сахарного диабета более двух лет закономерны, так как для подростков характерна “пубертатная инсулинорезистентность” и ухудшение качества самоконтроля, что приводит к неудовлетворительной компенсации углеводного обмена.

Более высокие концентрации ЭТ в “дебюте” заболевания могут свидетельствовать об участии эндотоксиновой агрессии кишечного происхождения в инициации СД 1, а сам патогенез заболе-

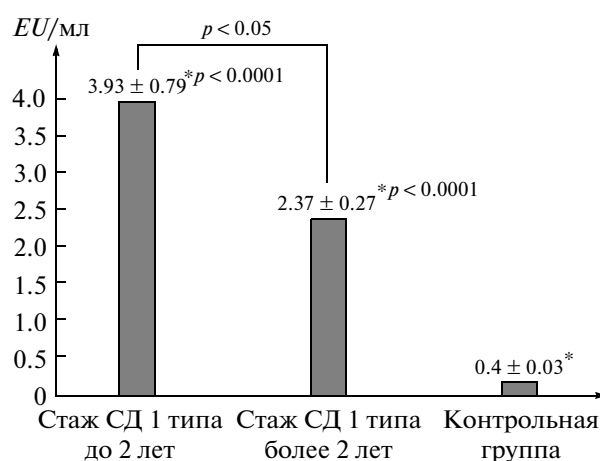


Рис. 1. Зависимость интегральных показателей кишечного эндотоксина от стажа сахарного диабета 1 типа (СД 1) у детей и подростков.



Рис. 2. Стадии развития сахарного диабета (цит. по [11], модификация).

вания с позиций эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека может быть представлен в следующем виде, представленном на рис. 2.

Таким образом, полученные нами научные факты позволяют рассматривать эндотоксиновую агрессию кишечного происхождения как наиболее вероятную причину развития СД 1 (при наличии у детей генетической предрасположенности), что открывает новые возможности в лечении и профилактике заболевания.

ВЫВОДЫ

1. У детей с генетической предрасположенностью к развитию сахарного диабета первого типа, эндотоксиновая агрессия кишечного происхождения может быть единственным индуктором развития заболевания.

2. Дальнейшее изучение роли кишечного эндотоксина и врожденного иммунитета в патогенезе сахарного диабета первого типа позволит создать принципиально новые подходы в лечении и профилактике заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю. Патология органов пищеварения и системная эндотоксинемия // Архив патологии. 1989. № 12. С. 74.
2. Vaarala O., Atkinson M.A., Neu J. The “Perfect Storm” for type 1 diabetes the complex interplay between intes-

tinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity// Diabetes. 2008. V. 57. P. 2555.

3. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // Казанский мед. журнал. 1988. № 5. С. 353.
4. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека: Автореф. дис.... докт. мед. наук. М., 1993.
5. Flechner I., Muntefering H., Smadja Y., Lawn Z. Immunomodulation of streptozotocin-induced diabetes in mice by a lipopolysaccharide // Diabetes Res. 1984. V. 1. № 4. P. 231.
6. Меджидов Р., Джанневей Ч. Врожденный иммунитет // Казанский мед. журнал. 2004. № 3. С. 161.
7. Zipris D. Innate immunity and its role in type 1 diabetes // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2008. V. 15. № 4. P. 326.
8. Зак К.П., Попова В.В. Цитокины и сахарный диабет 1-го типа у человека // Укр. мед. Часопис. 2006. № 1. С. 78.
9. Devaraj S., Dasu M.R., Park S.H., Jialal I. Increased levels of ligands of Toll-like receptors 2 and 4 in type 1 diabetes // Diabetologia. 2009. V. 52. № 8. P. 1665.
10. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образ-распознающих рецепторов. М.: Книжный дом “Либроком”, 2009.
11. Eisenbarth G.S., Naley R.S., Rabinowe S.L. Type I diabetes as a chronic autoimmune disease // J. Diabet Complications. 1988. V. 2. № 2. P. 54. .

Intestinal Endotoxin Like a Trigger of Type 1 Diabetes

P. L. Okorokov, I. A. Anikhovskaya, I. Ed. Volkov, M. Yu. Yakovlev

We studied serum level of intestinal flora endotoxin (LPS) in 45 children and adolescents aged 3–17 years old with diabetes mellitus type 1. Levels of endotoxin, were significantly elevated in type 1 diabetic patients (2.89 ± 0.33 *Eu/ml*) compared with control (0.4 ± 0.03 *Eu/ml*). There was significant difference in serum LPS levels in patients with type 1 diabetes onset (3.93 ± 0.79 *Eu/ml*) compared with children and adolescent with old time diabetes (2.37 ± 0.27 *Eu/ml*). These results have a major implication on our understanding of the role of gut flora endotoxin in pathogenesis of type 1 diabetes.

Keywords: endotoxin, innate immunity, type 1 diabetes.