

Эндотоксин кишечной микрофлоры в патогенезе увеитов неясного генеза и новое направление

В их лечении

 Ю.Е. Батманов*, Я.Х. Вышегуров**

* РГМУ

** *Институт общей клинической патологии КДО РАЕН, Москва*

В структуре офтальмологической заболеваемости особое место принадлежит острым передним увеитам неясного генеза. Традиционная терапия этих заболеваний, как правило, не приводит к полному излечению пациентов, часто сопровождается рецидивирующим течением. Отсутствие известного этиологического фактора ограничивает поиск более эффективных схем лечения.

Вместе с тем появились публикации о том, что в эксперименте на животных острое воспаление переднего отдела глаза может быть вызвано парентеральным (внутривенным, внутрибрюшинным, подкожным, переднекамерным) введением раствора **эндотоксина** (ЭТ), которое вызывает в глазу каскад иммунных реакций с активацией системы комплемента и высвобождением ряда цитокинов.

Эндотоксин-индуцированный увеит характеризуется нарушением гематоофтальмического барьера, что проявляется двухфазной экссудацией протеина и клеточной инфильтрацией макрофагами и гранулоцитами. Клеточная инфильтрация и экстравазация протеина в переднем отрезке глаза достигает максимума через 20–24 ч после введения ЭТ, а восстановление целостности барьера происходит полностью на 28-й день. Первое звено взаимодействия гранулоцитов с эндотелиальными клетками опосредуется Р- и Е-селектинами (их искусственное блокирование уменьшает выраженность ЭТ-индуцированного внутриглазного воспаления). Наряду с лейкоцитами,

инфильтрирующими передний отрезок глаза, в ЭТ-индуцированном повреждении принимают участие и местные иммуннокомпетентные клетки (радужки и цилиарного тела), которые являются основными источниками оксида азота. В патогенезе экспериментального увеита принимают участие и иные факторы: интерферон- γ , интерлейкины 1, 6, 12, фактор α некроза опухоли, эйкозаноиды, различные факторы роста и др.

Таким образом, для воспроизведения в эксперименте на животных увеита вполне достаточно всего лишь одного иницирующего фактора — ЭТ. Однако изучение этого фактора патогенеза иридоциклитов (в том числе неясного генеза) в клинических условиях до недавнего времени было невозможным из-за отсутствия необходимой медицинской базы.

Эндотоксин представляет собой липополисахарид (ЛПС), который является облигатным компонентом клеточной мембраны всех грамотрицательных бактерий и обладает широким спектром полезных и патогенных свойств благодаря наличию в его структуре гликолипида Re-хемотипа (ГЛ). Именно ГЛ определяет общность биологических свойств различных ЭТ, и поэтому поликлональные антитела (АТ) к ГЛ способны выявлять ЛПС любого происхождения и снижать токсичность избытка ЭТ в опытах на животных.

Полезные или патогенные свойства кишечный ЛПС проявляет в зависимости от его концентрации в крови и активности ан-

тиэндотоксинового иммунитета. Избыток ЭТ в системном кровотоке при абсолютной или относительной недостаточности антиэндотоксинового иммунитета обуславливает развитие **эндотоксической агрессии (ЭТА)**, которая в зависимости от генетической предрасположенности к тому или иному заболеванию может иметь самую разнообразную клиническую манифестацию. ЭТА характеризуется как “универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных”.

Наиболее важными патогенетическими факторами увеитов являются инфекции и хронический стресс, которые, как принято считать, могут быть причиной иммунопатологических реакций и повреждения гематоофтальмического барьера. Эти же факторы могут становиться и причиной развития ЭТА, которая сама по себе может индуцировать как локальную, так и генерализованную воспалительную реакцию. Более того, изучение HLA-ассоциированных заболеваний обнаружило связь между грамотрицательными бактериями и патогенезом увеитов, острая фаза которых развивается на фоне гиперкатехоламинемии. Эти факты очень важны, поскольку грамотрицательные бактерии реализуют свой патогенный эффект главным образом через ЛПС, а напряжение симпатoadреналовой системы обеспечивает поступление в общий кровоток (по шунтам минуя печень) дополнительной порции кишечного ЭТ.

В связи с вышеизложенным нам представлялось интересным определить возможную роль ЭТА в патогенезе иридоциклитов неясного генеза, а также использовать в схеме лечения заболевания дополнительно ряд лекарственных препаратов, пищевых добавок и процедур, которые могли бы повлиять на концентрацию ЛПС в системном кровотоке.

Материал и методы

Объектом для исследования послужили 102 больных в возрасте 16–79 лет с остры-

ми и рецидивирующими увеитами неясной этиологии, которые находились на стационарном лечении в Московской офтальмологической клинической больнице.

Первую группу составили 56 больных острым иридоциклитом неясного генеза (в том числе с кератитом — 24, с гипопионом — 31, с поверхностными или глубокими инфильтратами — 16, с язвой роговицы — 4). Им была назначена традиционная схема лечения, включавшая глюкокортикостероиды (местно и/или внутривенно), нестероидные противовоспалительные препараты (бутадиион или индометацин), ангиопротекторы (аскорутин, дицинон, трентал, этамзилат), антибиотики (гентамицин, линкомицин, цефалоспорины и др.), кератопротекторы (актовегин, солкосерил), витамины, мидриатики и физиотерапевтические процедуры.

Вторую группу составили 46 больных с острыми — 22 (в том числе с кератитом — 6, с гипопионом — 9, с язвой роговицы — 7) и рецидивирующими — 24 (в том числе с кератитом — 7, с гипопионом — 6) иридоциклитами. Они наряду с традиционной терапией получали бифидумбактерии (жидкий концентрат), гентамицин, галавит и внутривенное лазерное облучение крови, которые потенциально способны влиять на ЭТА.

Ранее нами было определено, что бифидумбактерии способны снижать в 1,5 раза концентрацию кишечного ЛПС в крови у практически здоровых дюдей. Способность гентамицина связывать ЭТ хорошо известна. Внутривенное лазерное облучение крови предположительно может благоприятно влиять на ЭТ-связывающую активность плазмы крови.

Галавит — иммуномодулирующий и противовоспалительный препарат, являющийся производным фталгидрозида. Он обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами за счет воздействия на активность макрофагов периферической крови: обратимого ингибирования избыточного синтеза провоспа-

лительных цитокинов, восстановления антиген-представляющей и регулирующей функции. Это сопровождается снижением уровня аутоагрессии, восстановлением функции Т-лимфоцитов, стимуляцией микробицидной системы нейтрофилов, усилением фагоцитоза, повышением общей неспецифической резистентности организма. Галавит усиливает синтетическую функцию макрофагов, способствует высвобождению активатора плазминогена эндотелиоцитами, предотвращает тромбообразование, способствует физиологической дилатации сосудов, улучшает микроциркуляцию, предотвращает развитие гипоксии. Содержащиеся в этом препарате аминокислоты способны, на наш взгляд, благоприятно влиять на паренхиматозную и выделительную функции печени, которой принадлежит ведущая роль в очищении portalной крови от кишечного ЛПС.

Кроме общепринятых в офтальмологии клинко-инструментальных и лабораторных методов обследования использовался ряд **специальных методов исследования** (до и после курса лечения).

ЛАЛ-тест (адаптированный к клиническим условиям) — метод верификации ЭТ в плазме, который основан на способности ЛПС вызывать коагуляцию гемолимфы рачка *Limulus polyphemus*. Тест позволяет выявлять концентрации ЭТ от 0,1 EU ЛПС в 1 мл крови.

ЛПС-тест-ИФА — метод идентификации связывания ЭТ полиморфно-ядерными лейкоцитами (ПЯЛ), который позволяет дать оценку гранулоцитарного звена антиэндоотоксинового иммунитета. Ведущими ЭТ-связывающими клетками крови человека являются ПЯЛ, которые под воздействием ЛПС повышают свои функциональные свойства — адгезивность и бактерицидный потенциал. Связывание ЭТ гранулоцитами происходит преимущественно за счет Fc-зависимого механизма. В основе теста лежит идентификация ЭТ-позитивных ПЯЛ в мазках периферической крови

при помощи АТ к ГЛ, присутствующему в структуре ЭТ всех грамотрицательных бактерий. Использование этой разновидности антиэндоотоксиновых АТ правомочно благодаря тому, что именно с этой структурной частью молекулы ЭТ связан практически весь спектр наиболее важных биологических свойств (пирогенность, способность индуцировать диссеминированное внутрисосудистое свертывание, активировать миелопоэз и функции макро- и микрофагов, Т- и В-лимфоцитов и др.).

СОИС-ИФА (способ оценки иммунного статуса в иммуноферментном анализе — ИФА) — метод определения активности гуморального антиэндоотоксинового иммунитета. Скрининговая диагностическая технология основана на определении в сыворотке антиэндоотоксиновых АТ к наиболее общим антигенным детерминантам ЛПС — ГЛ и ЛПС *E. coli* 014, который содержит антиген Кунина (общий антиген энтеробактерий).

Определение концентрации в сыворотке АТ методом ИФА на стандартных полистироловых планшетах к ГЛ, бактероидам, бифидумбактериям, кандиде, клебсиелле, протее и синегнойной палочке. Метод может дать полезную информацию о наличии иммунодефицитного состояния, дисбактериоза кишечника и этиологии ЭТА.

Нормальные показатели содержания ЭТ в плазме крови были получены при исследовании у 17 практически здоровых добровольцев в возрасте 20–40 лет, у которых отсутствовали какие-либо хронические заболевания. Кровь забиралась утром натощак, четырехкратно, с интервалом в 5–7 дней.

Результаты и обсуждение

У здоровых добровольцев ЭТ в плазме крови определяется лишь в каждом третьем случае, концентрация его колеблется в пределах от 0 до 1,0 EU/мл (в среднем $0,19 \pm 0,03$ EU/мл). Концентрация АТ к изучаемым бактериям находилась в пределах физиологической нормы (в мкг/мл):

к бактероидам — $5,3-5,7$ ($5,40 \pm 0,07$);
 к бифидумбактериям — $3,6-4,6$ ($4,06 \pm 0,11$);
 к кандиде — $24,2-26,2$ ($25,08 \pm 0,21$);
 к клебсиелле — $23,2-26,6$ ($24,77 \pm 0,33$);
 к протее — $10,4-12,6$ ($11,38 \pm 0,19$);
 к синегнойной палочке — $12,9-15,4$ ($14,22 \pm 0,25$).

У больных первой группы (острые иридоциклиты) при поступлении ЭТ определялся в 53 наблюдениях (94,6%) со средними показателями $2,49 \pm 0,22$ EU/мл. Во второй группе (острые и рецидивирующие иридоциклиты) ЭТ обнаружен у всех 46 пациентов (100%) со средними показателями $3,15 \pm 0,22$ EU/мл, хотя у 2 больных его концентрация была в пределах нормы ($0,6$ EU/мл). Таким образом, из 102 больных острым и рецидивирующим иридоциклитом у 97 (95,1%) средние показатели содержания ЭТ в крови превышали контрольные в 10–15 раз.

Столь значительное увеличение содержания ЭТ в общем кровотоке больных с иридоциклитами не сопровождалось приростом концентрации антиэндоотоксиновых АТ к ГЛ, ответственных за купирование патогенных свойств ЭТ. Напротив, имело место значимое снижение их уровня в первой и второй группах до $138,1 \pm 6,4$ и $146,6 \pm 9,1$ мкг/мл при норме $198,8 \pm 2,0$ мкг/мл. Эта закономерность прослеживается как при острых, так и при рецидивирующих иридоциклитах.

Таким образом, *при увеитах неясного генеза имеют место все обязательные лабораторные признаки ЭТА.*

Далее мы попытались установить этиологию ЭТА при помощи серологических методов. Результаты исследования показали значимое увеличение по сравнению с нормой концентрации АТ к протее, бактероидам, кандиде (в 2 раза), бифидумбактериям (в 3 раза) и тенденцию роста АТ к синегнойной палочке. Это свидетельствует, с одной стороны, о дисбиотических процессах в кишечнике и иммунодефицитном со-

стоянии, а с другой, о недостаточности кишечного барьера и этиологических факторах ЭТА.

Полученные результаты стали мотивацией для оценки эффективности традиционной терапии (первая группа) или дополненной (вторая группа) лекарственными препаратами, пищевыми добавками и процедурами, которые могли бы, на наш взгляд, устранить ЭТА или смягчить ее патогенный эффект.

Общепринятая схема терапии острых иридоциклитов неясного генеза (первая группа) не привела к снижению концентрации ЭТ в общем кровотоке больных, тогда как у пациентов второй группы отмечалось значимое ($p < 0,001$) снижение концентрации ЭТ в крови. Двукратное снижение содержания ЛПС происходило как при острых, так и при рецидивирующих увеитах. Наибольшая концентрация ЭТ в плазме крови обнаружена при рецидивирующем иридоциклите, который осложнился гипопионом, причем клиническое улучшение у этих пациентов наступает при таких средних показателях содержания ЭТ ($2,77 \pm 0,29$ EU/мл), которые характерны для начала обострения хронического заболевания при неосложненном его течении. Этот факт свидетельствует о том, что чувствительность пациентов к патогенному действию ЭТА различна.

В этой связи особый интерес для нас представляла динамика концентрации антиэндоотоксиновых и антибактериальных АТ под влиянием проводимой во второй группе терапии. Лечение у этих больных не обуславливает значимых изменений концентрации АТ к ГЛ, ответственных за купирование патогенных свойств избытка ЭТ в крови, но все же уменьшает выраженность иммунодефицита (концентрация АТ к кандиде значимо снижается) и дисбиотических явлений в кишечнике (значимое снижение концентрации АТ к синегнойной палочке и тенденция к уменьшению содержания АТ к бактероидам). Проведенное

больным второй группы лечение не устраняет этиологические факторы развития ЭТА полностью, а лишь смягчает ее выраженность, что находит свое отражение и в динамике концентрации ЭТ в крови. Последнее свидетельствует о необходимости введения в схему лечения дополнительных лекарственных препаратов, эубиотиков и процедур.

Вместе с тем необходимо отметить, что в лечении иридоциклитов неясного генеза намечился определенный прогресс, выражающийся не только в данных лабораторных анализов, но и в частоте рецидивирования заболевания. Так, если из первой группы в разные сроки после выписки (от 3 нед до 1 года) повторно обратились в стационар 7 пациентов (13%), то из второй группы (срок наблюдения до 6 мес) ни одного обращения не было зарегистрировано.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило ранее полученные в эксперименте на животных данные о способности липополисахарида грамотрицательных бактерий быть причиной воспалительного процесса сосудистой оболочки глаза, получившего название “эндотоксин-индуцированный увеит”. Возможность развития ЭТ-индуцированного увеита ранее рассматривалась исключительно в контексте наличия местной или генерализованной инфекции. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что роль ЭТ в патогенезе иридоциклитов неясного генеза имеет более универсальный характер. В происхождении ЭТА принимает участие ЛПС кишечной микрофлоры, избыточное поступление которого в портальный и системный кровотоки может быть следствием дисбиотических процессов в кишечнике и, возможно, психоэмоционального стресса. Именно дисбактериоз и хронический стресс эндотоксиновой теорией физиологии и патологии человека квалифицируются как главные причины развития эндоток-

синовой агрессии. ЭТА является универсальным фактором патогенеза заболеваний человека и животных. Клиническая манифестация ЭТА в виде той или иной нозологической формы определяется главным образом генетической предрасположенностью к определенным заболеваниям.

Общепринятая схема лечения иридоциклитов неясного генеза не влияет на концентрацию кишечного ЭТ в системном кровотоке и на одну из главных причин развития ЭТА — дисбактериоз кишечника, что, по-видимому, и становится основной причиной рецидивирования заболевания. Этиологическими факторами иридоциклитов неясного генеза являются грамотрицательные кишечные бактерии (бактероиды, протей и синегнойная палочка), что на фоне иммунодефицита (2–4-кратное повышение концентрации АТ к кандиде) и недостаточности кишечного барьера (2–3-кратное увеличение содержания АТ к бифидумбактериям) приводит к увеличению в 10–15 раз концентрации ЛПС в общем кровотоке. Это на фоне относительной недостаточности антиэндотоксинового иммунитета и обуславливает развитие ЭТА.

Включение в общепринятую схему лечения иридоциклитов гентамицина, бифидумбактерий, галавита и внутривенного лазерного облучения крови приводит к уменьшению выраженности серологических признаков дисбактериоза и двукратному снижению концентрации ЭТ в общем кровотоке, снижает частоту рецидивов заболевания. Эти меры не устраняют полностью причины ЭТА, что является мотивацией для дальнейшей разработки антиэндотоксинового направления в лечении иридоциклитов неясной этиологии.

Рекомендуемая литература

- Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. М., 1984. 318 с.
- Катаргина Л.А., Слепова О.С., Кричевская Г.И. и др. Клинико-иммунологические особенности периферических увеитов у детей и

- подростков. Дифференцированная тактика лечения // Вестник офтальмологии. 1997. № 3. С. 23–25.
- Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты (клиника, лечение). М., 1998. 203 с.
- Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // Казанский мед. журн. 1988. № 5. С. 353–358.
- Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // Физиология человека. 2003. Т. 29. № 4. С. 154–165.
- Яковлев М.Ю. “Эндотоксиновая агрессия” как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // Успехи соврем. биологии. 2003. Т. 123. № 1. С. 31–40.
- Mandai M., Mittag T.W., Kogishi J. et al. Role of nitric oxide synthase isozymes in endotoxin-induced uveitis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996. V. 37. № 5. P. 826–832.
- Marie O., Thillaye-Goldberg B., Naud M.C. et al. Inhibition of endotoxin-induced uveitis and nitric oxide synthase isozymes in endotoxin-induced uveitis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999. V. 40. № 10. P. 2275–2282.
- Metrikina D.C., Wilson C.A., Berkovitz B.A. Measurement of blood retinal barrier breakdown in endotoxin-induced endophthalmitis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1995. V. 36. № 7. P. 1361–1370.
- Ohta K., Yamagami S., Taylor A.M. et al. IL-6 antagonizes TGF-beta and abolishes immune privilege in eyes with endotoxin-induced uveitis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000. V. 41. № 9. P. 2591–2599.
- Suzuma I., Mandai M., Suzuma K. et al. Contribution of E-selectin to cellular infiltration during endotoxin-induced uveitis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998. V. 39. № 9. P. 1620–1630.
- Whitcup S.M., Kozhich A.T., Lobanoff M. Blocking both E-selectin and P-selectin inhibits endotoxin-induced leukocyte infiltration into the eye // Clin. Immunol. Immunopathol. 1997. V. 83. № 1. P. 45–52.

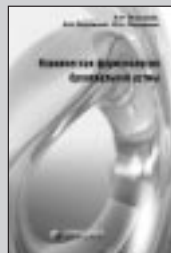
Книги издательства “Атмосфера”



Хроническая обструктивная болезнь легких в таблицах и схемах (автор С.Н. Авдеев). 24 с.

В сжатой форме излагаются основные сведения о ХОБЛ и принципах ее диагностики, профилактики и лечения.

Для врачей-пульмонологов и терапевтов.



Клиническая фармакология бронхиальной астмы (авторы Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский, Ю.А. Петровская). 160 с.

Монография посвящена фармакотерапии бронхиальной астмы. Рассмотрены и проанализированы с позиций доказательной медицины последние достижения в терапии бронхиальной астмы. В книге излагаются фармакологические механизмы и содержится полная справочная информация о лекарственных препаратах — ингаляционных глюкокортикостероидах, β_2 -адреномиметиках, теофиллинах, кромолах, антилейкотриенах, антихолинэргических препаратах. Детально освещены вопросы комбинированной терапии и ингаляционных средств доставки препаратов.

Для пульмонологов, терапевтов, клиницистов, врачей общей практики, студентов и аспирантов.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (095) 973-14-16.