

## КИШЕЧНЫЙ ЭНДОТОКСИН КАК ВАЖНЫЙ ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА ИРИДОЦИКЛИТОВ И ЭНДОФТАЛЬМИТОВ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

*Я.Х. Вышегуров, Д.З. Закирова, А.Ю. Расческов, М.Ю. Яковлев*

*Институт общей и клинической патологии КДО РАЕН, Российский  
государственный медицинский университет*

Двадцать лет назад было высказано предположение об участии кишечного эндотоксина (ЭТ) в инициации воспалительной реакции, которая может быть причиной развития атеросклероза, бронхиальной астмы, гестозов, гломерулонефрита, синдрома ДВС, коллагенозов и эклампсии [7]. Спустя год были обсуждены первые факты, подтвердившие правомочность этого предположения [8], что позволило рассматривать эндотоксиновую агрессию (ЭА) кишечного происхождения как причину развития локального и системного воспалительного процесса [9–11] и допустить возможность ее участия в патогенезе воспалительной патологии глаза [3]. К этому времени уже была создана необходимая методическая база для изучения этого аспекта общей патологии в клинических условиях [4, 6] и обнаружена способность экспериментальной ЭА инициировать развитие увеита и эндофтальмита [12–16]. Выбор клинической модели изучения патогенеза офтальмологических заболеваний (эндогенные иридоциклиты и эндофтальмиты неясной этиологии) не был случаен, поскольку эта разновидность воспалительной патологии не имеет привязанности к этиологическому фактору, что *argiōi* упрощает возможности трактовки результатов.

В связи с тем, что традиционная терапия увеитов не устраняет ни ЭА, ни частого рецидивирования заболевания [1], традиционная схема терапии воспалительных заболеваний была дополнена новыми компонентами, которые потенциально способны снижать концентрацию ЭТ в общем кровотоке: бифидумсодержащим зубиотиком (уменьшающим объем поступления ЭТ из кишечника в кровоток [2]), гентамицином (обладающим ЭТ-связывающей активностью), гепатопротектором, обладающим и желчегонным эффектом (печень является основным ЭТ-потребляющим

органом, а избыток ЭТ выделяется с желчью [11]), внутривенным лазерным облучением крови (потенциально способным повышать ЭТ-связывающую активность плазмы), галавитом, блокирующим синтез фактора некроза опухоли и интерлейкина-1, которые являются основными медиаторами действия ЭТ, вобэнзимом, обладающим потенциальной способностью разрушать ЭТ в кишечнике. Предположенная нами способность "антиэндотоксиновой составляющей" (АЭС) повышать эффективность лечения увеитов и эндофтальмитов может дать ответ на интересующий офтальмологов вопрос – участвует ли кишечный ЭТ в патогенезе воспалительной патологии глаза?

Объектом исследования были 75 пациентов, поступивших на стационарное лечение в Московскую офтальмологическую больницу с диагнозом эндогенного иридоциклита неясного генеза (59 мужчин и женщин в возрасте от 24 до 79 лет) и эндофтальмита неясной этиологии (16 мужчин в возрасте от 26 до 78 лет). Острая форма увеита была у 25 человек, рецидивирующая – у 34. Развитию эндогенного эндофтальмита не предшествовало наличие каких-либо дефектов наружных отделов глаза, это и явилось основанием для постановки соответствующего диагноза 8 пациентам. У 2 пациентов развитию экзогенного эндофтальмита предшествовали проникающее ранение глаза и тяжелая контузия глазного яблока с субконъюнктивальным разрывом склеры. Другим 6 больным был поставлен диагноз экзогенного эндофтальмита в силу того обстоятельства, что у 5 из них имелась язва и у одного – инфильтрат роговицы с изъязвлением. Мы допускаем возможность гипердиагностики экзогенного эндофтальмита, но для нас являлось более важным не допустить гипердиагностику эндогенного, поскольку основной задачей являлось изу-

чение патогенеза именно этой разновидности заболевания. У всех больных дважды (при поступлении и выписке из стационара) брали образцы венозной крови, которые исследовали при помощи "Микро-ЛАЛ-теста" [4], позволяющего оценивать суммарное содержание ЭТ в сыворотке крови (в ЕУ/мл) и "СОИС-ИФА" [6], с помощью которого можно выявить концентрацию (в у.е.о.п.) антител (АТ) к Ре-гликолипиду (ГЛП), входящему в состав молекулы всех бактериальных липополисахаридов (ЛПС) и определяющему весь спектр общих биологических свойств ЭТ. Кроме того, посредством иммуноферментного анализа (с использованием полистироловых планшетов) устанавливали концентрацию АТ к ЛПС бактерий, протей, клебсиеллы, синегнойной и кишечной палочек (анализу результатов серологических исследований подвергались лишь те показатели АТ, которые в 3 и более раза превышали верхнюю границу нормы). Статистическую обработку данных производили с использованием программы MS Excel (Ver.5.0.). Определяли средние значения и их ошибки ( $M \pm m$ ). Достоверность различий между средними показателями находили при помощи t-критерия Стьюдента.

При поступлении на стационарное лечение пациенты жаловались на частичную или полную утрату зрения, болевой синдром, светобоязнь, слезотечение и другие симптомы заболевания, которые в той или иной степени свойственны изучаемой воспалительной патологии глаза. Объективные офтальмологические методы исследования больных увеитами и эндофтальмитами обнаружили характерные для этих заболеваний изменения, с тем лишь исключением, что показатели внутриглазного давления (ВГД) были, как правило, значительно выше нормативных. Назначенное лечение привело к полной нормализации остроты зрения у всех больных, тенденции к улучшению средних показателей критической частоты слияния миганий (КЧСМ) и снижению ВГД у пациентов с иридоциклитами, достоверному снижению средних показателей ВГД и повышению КЧСМ у больных эндофтальмитами. Потребность в проведении витректомии возникла лишь у одного пациента с экзоген-

ной формой эндофтальмита. Однако наиболее интересными оказались отдаленные результаты лечения больных рецидивирующим иридоциклитом. Рецидивы увеита у этих больных происходили 1–2 раза в год ( $1,38 \pm 0,08$ ), тогда как использование АЭС терапии на порядок снижало частоту рецидивирования заболевания ( $0,03 \pm 0,08$ ) за тот же период наблюдения.

Таким образом, представляется возможным констатировать высокую эффективность АЭС терапии больных иридоциклитами и эндофтальмитами неясной этиологии. Столь значительное повышение результативности лечения могло быть прямым следствием способности АЭС уменьшать суммарную концентрацию ЛПС в общем кровотоке и повышать активность антиэндоксинного иммунитета (АЭИ). Результаты изучения динамики средних показателей ЭТ в общем кровотоке и активности антиэндоксинного иммунитета (АЭИ) представлены в табл. 1 и 2. Они свидетельствуют о способности АЭС лечения больных увеитами и эндофтальмитами значительно (более чем в 2 раза) снижать средние показатели суммарной концентрации ЛПС в общем кровотоке и, более того, обуславливать повышение концентрации АТ к ГЛП на 30–40%. Таким образом, ЭА кишечного происхождения является важным (если не инициирующим) фактором патогенеза воспалительной патологии неясной этиологии. Кроме того, нельзя не отметить объективный факт наличия ЭА у всех больных экзогенным эндофтальмитом. Не этим ли обстоятельством определяется готовность организма больного отвечать на проникающее ранение глаза развитием эндофтальмита? Хорошо известно, что механическая травма далеко не всегда обуславливает развитие гнойного внутриглазного воспаления. Более того, общепринята точка зрения о ключевой роли общей резистентности организма в патогенезе экзогенного эндофтальмита, которая во многом может определяться концентрацией кишечного ЛПС в общем кровотоке и состоянием АЭИ [8, 9]. При изучении тонких механизмов биологического действия ЭТ обнаружилась его способность регулировать активность адаптивного иммунитета, гиперактивация которого может быть единственной при-

Таблица 1

**Динамика интегральных показателей ЛПС в общем кровотоке больных иридоциклитами и эндофтальмитами неясной этиологии**

Заболевания	Концентрация эндотоксина, EU/мл		
	до лечения	после лечения	t-критерий
Увеит острый (n=25)	3,34±0,26	1,31±0,10	7,3019
Увеит рецидивирующий (n=34)	3,08±0,21	1,53±0,11	6,6678
Увеиты все (n = 59)	3,22±0,17	1,43±0,08	9,7073
Эндофтальмит эндогенный (n=8)	2,50±0,41	1,06±0,18	3,3244
Эндофтальмит экзогенный (n=8)	2,59±0,25	1,16±0,25	5,0404
Эндофтальмиты все (n=16)	2,55±0,23	1,11±0,11	5,6337
<i>Нормативные показатели в EU/мл</i>		0,18±0,05	

Таблица 2

**Динамика концентрации антигликолипидных антител у больных иридоциклитами и эндофтальмитами неясной этиологии**

Заболевания	Концентрация антигликолипидных антител, в у.е.о.п.		
	до лечения	после лечения	t-критерий
Увеит острый (n=25)	135,1 ± 7,9	179,9 ± 5,6	4,7035
Увеит рецидивирующий (n=34)	135,4 ± 10,9	179,6 ± 4,4	3,7889
Увеиты все (n = 59)	134,3 ± 7,1	179,4 ± 3,5	5,7280
Эндофтальмит эндогенный (n=8)	119,0 ± 14,1	184,4 ± 4,1	4,6047
Эндофтальмит экзогенный (n=8)	133,5 ± 13,0	186,3 ± 3,1	4,0755
Эндофтальмиты все (n=16)	126,3 ± 9,5	185,3 ± 2,5	6,1330
<i>Средние нормативные показатели</i>		200,4±0,8	

Таблица 3

**Этиология эндотоксинаевой агрессии у больных увеитами и эндофтальмитами и динамика концентрации АТ в результате лечения**

Разновидность заболевания, число больных и достоверность различий	Процент участия в развитии ЭА и динамика изменения АТ в результате лечения, в мкг/мл				
	бактероиды (N - 1,63±0,05)	кишечная палочка (N - 7,24±0,27)	клебсиелла (N - 23,81±0,60)	протей (N - 8,72±0,44)	синегнойная палочка (N - 6,31±0,16)
Иридоциклит (n=58)					
до лечения	в 74,1%	в 67,2%	в 10,4%	в 46,6%	в 55,2%
после лечения	25,4±3,7	96,3±9,1	160,7 ± 23,5	57,9 ± 9,0	57,6 ± 6,2
<i>Величина t-критерия</i>	12,9±2,0	44,4±5,1	68,7 ± 29,4	26,2 ± 4,3	25,6 ± 3,2
	2,9969	5,0179	2,5682	3,2255	4,6296
Эндофтальмит (n=16)					
до лечения	в 81,3%	в 62,5%	—	в 50%	в 68,8%
после лечения	17,3±2,1	102,8±13,7	—	60,3 ± 5,5	73,4 ± 16,1
<i>Величина t-критерия</i>	9,3±1,5	31,9±10,8	—	27,4 ± 5,1	33,1 ± 9,3
	3,1845	4,1718	—	4,5219	2,2199

чиной развития аутоиммунных и гиперергических воспалительных реакций [5].

Исходя из продемонстрированной выше закономерной (возможно инициирующей) роли ЭА в патогенезе изучаемой патологии, мы предприняли попытку определить этиологию ЭА и проследить динамику концентрации АТ к ЭТ тех грам-отрицательных бактерий, которые являлись непосредственным источником ее развития. На основании серологических признаков (при помощи использованного нами набора бактериальных антигенов,

представленных О.Д. Зинкевичем) этиологию ЭА удалось установить у 88% пациентов: у больных эндогенным (в 100%) и экзогенным (в 94%) эндофтальмитами, острым (в 96%) и рецидивирующим (в 79%) увеитами. Наиболее частыми источниками развития ЭА были бактероиды (75,7%), кишечная (66,2%) и синегнойная (58,1%) палочки, протей (в 47,3%) и значительно реже клебсиелла (8,1%). В результате проведенного лечения у всех больных отмечалось значительное (в 2 и более раза) снижение концентрации АТ к

этим грамотрицательным бактериям. Средние величины АТ в сыворотке крови либо значимо снижались, либо имели четкую тенденцию к этому (табл. 3). В группе больных увеитами не было достоверного изменения средних показателей АТ к ЛПС клебсиеллы. Однако анализ динамики этих показателей в зависимости от формы заболевания показал, что в результате лечения больных острым иридоциклитом они значительно и значимо снизились почти до нормативных величин (с  $178,3 \pm 32,6$  до  $20,3 \pm 7,9$  мкг/мл,  $t = 5,2623$ ), тогда как у пациентов с рецидивирующим увеитом они существенно не изменились (со  $143,0 \pm 37,0$  до  $117,0 \pm 43,7$  мкг/мл  $t = 0,5073$ ).

Похожую картину мы наблюдали и в отношении ЭТ синегнойной палочки у больных эндофтальмитами, несмотря на тенденцию к уменьшению концентрации АТ, различия между ее средними показателями были незначительны. Таким образом, АЭС терапии больных увеитами и эндофтальмитами неясной этиологии обуславливает уменьшение в общем кровотоке концентрации бактериальных ЛПС – непосредственной причины развития ЭА. Значительное уменьшение АТ к ЭТ различных грамотрицательных бактерий, происходящее в относительно короткий промежуток времени (10–14 дней), развивалось на фоне снижения суммарной концентрации ЭТ в общей гемодинамике и существенного прироста (на 30–40%) содержания АТ к ГЛП, что свидетельствует об участии кишечного ЛПС в патогенезе изучаемой патологии и перспективности антиэндоксинотического направления ее лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Эндотоксинная агрессия кишечного происхождения является облигатным фактором патогенеза воспалительной патологии глаза неясной этиологии.
2. Этиологическими факторами развития эндотоксинной агрессии у больных с изучаемой воспалительной офтальмопатологией чаще всего являются бактерии, кишечная и синегнойная палочки, протей.
3. Антиэндотоксинная составляющая терапии иридоциклитов и эндофтальми-

тов неясной этиологии значительно повышает эффективность их лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аликова Т.Т., Батманов Ю.Е., Вышегуров Я.Х., Яковлев М.Ю. // Вестн. РГМУ. – 2003. – № 3. – С. 43–46.
2. Аниховская И.А., Вышегуров Я.Х., Усов И.А., Яковлев М.Ю. // Физиол. чел. – 2004. – № 6. – С. 125–127.
3. Вышегуров Я.Х., Яковлев М.Ю. // Успехи соврем. биол. – 2004. – № 6. – С. 581–588.
4. Зинкевич О.Д., Аниховская И.А., Яковлев М.Ю. и др. Патент РФ № 2169367. ("Микро-ЛАЛ-тест"). Способ определения активности эндотоксина (варианты).
5. Меджитов Р., Джапанов Ч. // Казанский мед. ж. – 2004. – № 3. – С. 161–167.
6. Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А. и др. Способ оценки резистентности организма (SOIS-IFA). – Патент РФ № 2011913, 1994.
7. Яковлев М.Ю. // Казанский мед.ж. – 1987. – № 3. – С. 207–211.
8. Яковлев М.Ю. // Казанский мед.ж. – 1988. – № 5. – С. 127–128.
9. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксемия в физиологии и патологии человека: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1993.
10. Яковлев М.Ю. // Физиол. чел. – 2003. – № 4. – С. 98–109.
11. Яковлев М.Ю. // Бюлл. ВНИЦ РАМН. – 2005. – № 1. – С. 15–18.
12. Baatz H., Pleyer U., Thiel H.J., Hammer C. // Invest.Ophthalmol.Vis.Sci. – 1995. – Vol. 36. – P. 1960–1967.
13. Kozhich A.T., Chan C.C., Gery I., Whitcup M. // Invest.Ophthalmol.Vis.Sci. – 2000. – Vol. 41. – P. 1823–1826.
14. Metrikin D.C., Wilson C.A., Berkowitz B.A. et al. // Invest.Ophthalmol.Vis.Sci. – 1995. – Vol. 36. – P. 1361–1370.
15. Yamada R., Aida Y., Kakimoto S., Ueno S. // Acta Ophthalmol.Scand. – 1999. – Vol. 77. – P. 110–113.
16. Yang P., de Vos A.F.; Kijlstra A. // Chin.Med.J.Engl. – 1998. – Vol. 111. – P. 252–256.

Поступила 19.01.07.

## AN INTESTINAL ENDOTOXIN AS AN IMPORTANT PATHOGENESIS FACTOR OF IRIDOCYCLITIS AND ENDOPHTHALMITIS OF UNKNOWN ETIOLOGY

Ya.H. Vishegurov, D.Z. Zakirova, A.U. Rascheskov, M.U. Yakovlev

### S u m m a r y

The role of intestinal endotoxin aggression in the pathogenesis of inflammatory pathology of the eye was studied. The test subject was not chosen randomly, as iridocyclitis (in 59 patients) and endophthalmitis (in 16 patients) of unknown etiology a priori did not have any interrelation with different etiological factors, which made the result interpretation much easier. A double decrease in bacterial liposaccharide concentration in the general blood flow and a normalization of studied serological indices were found, which testify the involvement of endotoxin aggression of intestinal origin in the pathogenesis of uveitis and endophthalmitis of unknown etiology.