

# Нормативные показатели системной эндотоксинемии как базисный элемент определения роли липополисахаридов кишечной микрофлоры в общей патологии

Салахов И.М.<sup>1,2</sup>, Аниховская И.А.<sup>1,2</sup>, Майский И.А.<sup>2</sup>,  
Маркелова М.М.<sup>2</sup>, Окорочков П.Л.<sup>2</sup>, Хасанова Г.Р.<sup>2,3</sup>, Юркив В.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> — НИИ общей патологии и патофизиологии РАН, Москва

<sup>2</sup> — Институт общей и клинической патологии ЗАО КДО РАЕН, Москва (www.immunitet.ru)

<sup>3</sup> — Казанский государственный медицинский университет и Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ РТ, Казань

<sup>4</sup> — Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

*Полученные в последние годы новые данные о важной роли липополисахаридов (эндотоксина) грамотрицательных бактерий в физиологии и патогенезе важнейших заболеваний человека как инфекционного, так и неинфекционного генеза определяют необходимость более широкого изучения нормативных показателей системной эндотоксинемии (СЭЭ). Результаты проведенных исследований позволяют констатировать наличие нескольких вариантов нормативных показателей СЭЭ, включая возрастные и конституциональные особенности. С целью комплексного изучения возрастных особенностей показателей СЭЭ также проведены исследования больных с самыми различными воспалительными и онкологическими заболеваниями.*

**Ключевые слова:** системная эндотоксинемия, нормативные показатели, липополисахарид, антиэндотоксиновый иммунитет

Системная эндотоксинемия (СЭЭ) как биологическое явление была постулирована М.Ю.Яковлевым в 1993 г. [5], спустя 4 года она нашла своё подтверждение открытием рецептора врождённого иммунитета — TLR4 [13], а ещё через 6 лет этому биологическому явлению было дано первое определение [5], которое в современной редакции звучит следующим образом [6]: СЭЭ — физиологический механизм регуляции активности адаптивных систем (в том числе иммунитета) кишечным эндотоксином (ЭТ) в общем кровотоке при участии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. А поскольку избыток кишечных липополисахаридов (ЛПС) в системной гемоциркуляции, получивший название *эндотоксиновая агрессия* (ЭА), является общим фактором патогенеза заболеваний и синдромов [5–7], представилось крайне важным определить нормативные показатели СЭЭ. Классики эндотоксиновой проблематики E. Rietschel, O. Westphal [17] утверждают: «человеческий организм контактирует с граммовым количеством ЛПС, ... в общем кровотоке человека постоянно присутствует 3–10 нкг/мл ЭТ» [16]. Однако для аналитических целей такого диапазона показателей СЭЭ представленного в единицах массы молекул ЛПС, которые значительно варьируют в зависимости от величины полисахаридной части, явно недостаточно, что и побудило нас к проведению настоящего исследования.

Ключевым в процедуре определения нормы для лабораторной аналитики и в том числе нормативных показателей концентрации кишечного ЭТ в сыворотке крови, представляющего собой ЛПС, является выбор «натуры», т.е. объекта исследования. Очевидным является посыл, что объектом для установления диапазона «физиологических концентраций ЛПС» должны быть здоровые, трудоспособные люди, которые не имеют вредных привычек и каких-либо хронических заболеваний. Но много ли таких

людей, если даже каждый третий молодой человек призывного возраста в России по состоянию здоровья непригоден для исполнения своего гражданского долга — военной службы?

Первую попытку установить физиологические показатели концентрации кишечного ЭТ мы осуществили еще в начале 90-х годов прошлого века (при помощи адаптированной к клиническим условиям авторской модификации ЛАЛ-теста). Именно в этот период тщательно отбиралась группа волонтеров в возрасте от 30 до 45 лет мужского и женского пола, к которым предъявлялись весьма строгие требования. Ими могли быть только волонтеры без избыточного веса и вредных привычек, профессионально успешные и материально обеспеченные люди, регулярного и качественного питания с нормированным рабочим днем и режимом отдыха, без верифицированных хронических заболеваний, ближайшие предки которых прожили более 80 лет ( $85,3 \pm 0,3$  года). Кроме того, для волонтеров было характерным отсутствие «простудных» (сезонных вирусных) заболеваний в предыдущие 1–2 года. В результате этого строгого отбора в период с 1993 по 1995 гг. была сформирована первая группа из 13 чел., проживающих в Москве, Казани и Московской области, у которых 2–4 раза с интервалом в 3–6 мес. забирались образцы сыворотки крови. В результате было отобрано всего 37 образцов крови, в сыворотке которых определялась концентрация ЛПС при помощи Микро-ЛАЛ-теста с чувствительностью 0,05 EU/ml, поскольку иная для клинических исследований не потребовалась.

Исследование образцов сыворотки проводилось в 5 этапов, по мере их накопления, со сроком хранения в морозильной камере не более двух месяцев при температуре минус 18–20°C. В результате исследования был установлен диапазон колебания концентрации ЛПС: от 0,1 до 0,6

EU/ml, со средними показателями в 0,22 [0,1—0,3] EU/ml, которые использовались в наших исследованиях как нормативные на протяжении последних 13 лет<sup>1</sup>. Однако еще около 10 лет назад мы впервые обратили внимание на одну весьма интересную закономерность. За последнее десятилетие значительно подросли показатели концентрации ЛПС в сыворотке крови пациентов при первичном обращении в нашу Клинику. Даже поверхностное ознакомление с лабораторными журналами, где зафиксированы эти показатели, свидетельствовали о наличии тенденции к увеличению содержания ЭТ в крови пациентов, в частности, при проведении профилактических осмотров. В связи с этим, в период с 2007 по 2009 гг. были отобраны 7 волонтеров, отвечающих всем строгим требованиям, предъявляемым к добровольцам первой группы, у которых 3—6 раз забиралась сыворотка крови (на протяжении 6—12 мес.), что позволило установить очень важный факт расширения диапазона цифровых показателей концентрации ЛПС (от 0,15 до 1,0 EU/ml) с достоверным увеличением их средних величин более чем в два раза (до 0,47 [0,3—0,6] EU/ml,  $p = 0,02^2$ ). Столь значительное увеличение физиологических концентраций кишечного ЭТ в сыворотке крови, вероятнее всего, является прямым следствием изменения социальных и экологических условий обитания на планете.

Потребность в оценке активности антиэндоксинового иммунитета (АЭИ) мы ощутили уже в начале 1990 г. [5], когда для нас стало очевидной основополагающая роль кишечного ЛПС в биологии человека. В связи с этим возник ряд вопросов, среди которых был основной — в каком направлении двигаться? Если следовать традиционному в иммунологии пути, то предстояло определять концентрацию антител (АТ) к десяткам, сотням, а быть может и тысячам ЛПС, так как представители сапрофитной и условнопатогенной грамотрицательной микрофлоры кишечника очень многочисленны. В связи с этим был избран иной путь — попытаться оценить активность АЭИ на основании определения величин концентрации АТ к наиболее общим антигенным детерминантам молекулы ЭТ, а именно к ГЛП (рис. 1) и общему антигену энтеробактерий (ОАЭ), названных нами «интегральными показателями активности гуморального звена АЭИ» [5], которые определялись в обеих первых группах исследования.

В первой группе диапазон концентрации АТ к ЛП составил от 180 до 200 у.е.о.п., тогда как во второй он был иным: от 160 до 191 у.е.о.п. со значимой разницей ( $p = 0,04$ ) в средних показателях (188,4 [183—193] и 176,1 [168—187] у.е.о.п.). Похожая ситуация имела место и при определении АТ к ОАЭ. В девяностые годы диапазон колебаний показателей концентрации составлял от 380 до 400 у.е.о.п., а 10 лет спустя он расширился от 360 до 400 у.е.о.п., но их средние показатели существенно не различались: 390,7 [386—396,5] и 385,3 [382—393] у.е.о.п., однако имели тенденцию к снижению. В связи с этим мы

<sup>1</sup> Этот диапазон показателей концентрации ЛПС, как показали последующие исследования, было бы правильно трактовать как «физиологические показатели концентрации эндотоксина в сыворотке периферической крови», близкие к идеальным.

<sup>2</sup> Для оценки достоверности различий между зависимыми выборками использовался непараметрический W-критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости различий принимали  $\leq 0,05$ . Данные представлены в виде медианы и интерквартильных размахов — Me [25% — 75%].

сочли важным установить возможную взаимосвязь изменения показателей СЭЕ с численностью популяции циркулирующих полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и скоростью осаждения эритроцитов (СОЭ) (табл. 1, рис. 2).

Таким образом, проведенное исследование позволило расширить ранее использованный диапазон показателей физиологической нормы (ФН) СЭЕ у здоровых волонтеров 30—45 лет, а также установить факт прямой за

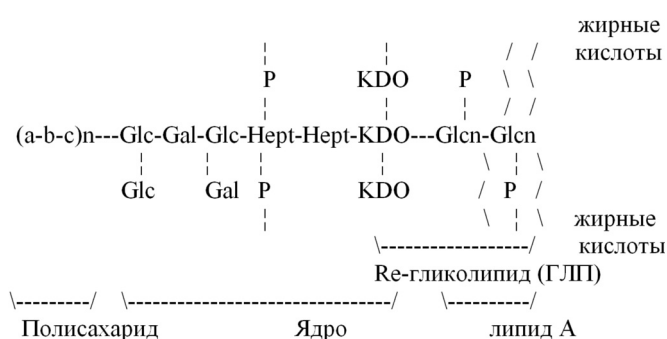


Рис. 1. Структура липополисахарида грамотрицательных бактерий [17].

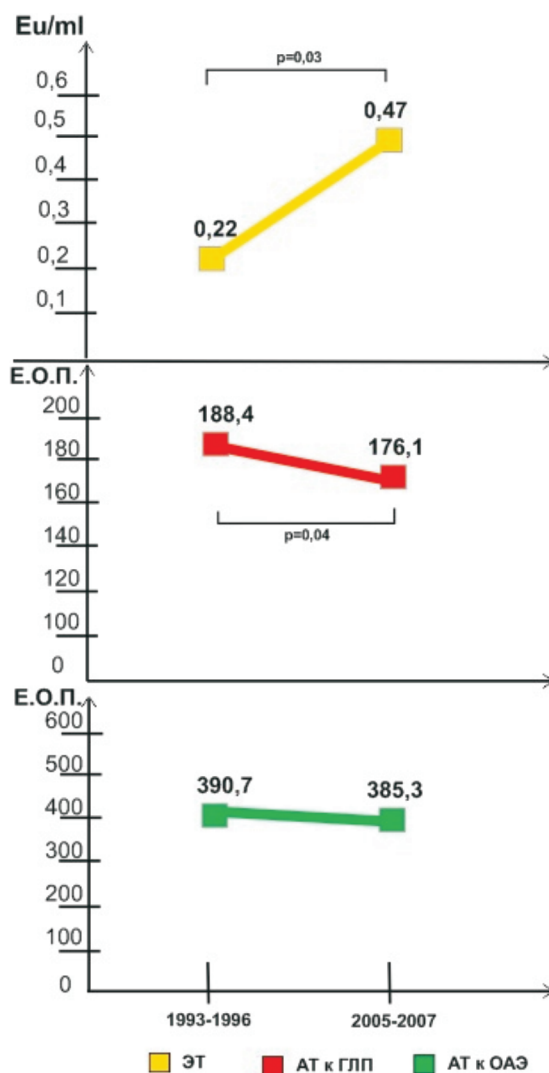


Рис. 2. Увеличение показателей ФН концентрации ЛПС в сыворотке крови сопровождается значимым уменьшением АТ к ГЛП и тенденцией к снижению содержания АТ к ОАЭ.

висимости между концентрацией ЛПС в сыворотке периферической крови и цифровыми значениями численности пула циркулирующих ПЯЛ. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что диапазон числа циркулирующих ПЯЛ и СОЭ у волонтеров с СЭЕ в пределах были ФН уже, а цифровые показатели верхней границы нормы были значительно ниже по сравнению с общепринятыми. Это могло быть следствием того, что при определении общепринятого диапазона нормативных показателей ПЯЛ и СОЭ использовались менее строгие ограничения по отбору волонтеров. Для проверки нашего предположения было предпринято отдельное исследование (третья группа) показателей СЭЕ в широком (общепринятом) диапазоне нормативных цифровых величин числа циркулирующих ПЯЛ и СОЭ.

Изначально третья группа исследования включала в себя 136 студентов обоих полов в возрасте от 18 до

22 лет, проживающих преимущественно в общежитии. Однако в процессе этот контингент волонтеров был сокращён до 116, поскольку у 20 молодых людей были обнаружены лабораторные признаки наличия острого воспалительного процесса: высокие показатели СОЭ (более 10 у мужчин и 15 у женщин) и числа лейкоцитов (более 9000). Среди 116 студентов преобладали лица мужского пола (71, или 61%). Подавляющее число студентов (92 или 79%) имели различные хронические заболевания (в стадии ремиссии): аднексит, бронхит, гастрит, дуоденит, панкреатит, пиелонефрит, тонзиллит, холецистит, цистит и др. Результаты лабораторного исследования этого контингента волонтеров представлены в табл. 3.

Первое, что привлекло наше внимание, это большой диапазон колебаний в показателях СЭЕ. Наиболее значительные отличия от физиологической нормы зафиксированы в отношении концентрации ЛПС в сыворотке

Таблица 1

**Динамика изменений интегральных показателей СЭЕ (и их средних величин) в сопоставлении с изменением числа ПЯЛ и СОЭ в периоды с 1993—1996 гг. по 2005—2007 гг.**

n/n	Временные периоды	1993—1996	2005—2007	1993—2007	Общепринятые нормативы
	Количество исследований	37	18	55	33
1.1	Средние показатели ЛПС	0,22 [0,1—0,3]	0,47* [0,3—0,6]	0,31 [0,1—0,5]	—
1.2	Диапазон концентрации	0,1—0,6	0,15—1,0	0,1—1,0	
2.1	Ср. показатели АТ к ГЛП	188,4 [183—193]	176,1* [168—187]	188,4 [183—193]	—
2.2	Диапазон концентрации	180—200	160—191	160—200	
3.1	Ср. показатели АТ к ОАЭ	390,7 [386—396,5]	385,3 [382—393]	388,7 [385—394]	—
3.2	Диапазон концентрации	380—400	360—400	360—400	
4.1.	Средние показатели СОЭ	2,9 [2—4]	3,5 [2—5]	3,15 [2—4]	5,4 [4—7]
4.2.	Диапазон показателей	2—5	2—7	2—7	2—12
5.1.	Средние показатели ПЯЛ	5,09 [4,5—5,7]	5,34 [4,7—6,1]	5,1 [4,5—5,8]	5,9** [5—7]
5.2.	Диапазон показателей	4200—6100	4400—6600	4200—6600	4—9

Примечание. \*  $p < 0,05$  (при сравнении групп здоровых волонтеров 1993—1996 и 2005—2007); \*\*  $p < 0,05$  (при сравнении группы здоровых волонтеров 1993—2007 и группы условно здоровых). Значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха

Таблица 2

**Сравнение диапазона колебаний показателей СЭЕ (их средних величин), числа ПЯЛ и СОЭ у «практически здоровых студентов» с ФН**

n/n		ФН	ПН*	p
1.1	Средние показатели ЛПС	0,33 [0,24—0,54]	1,09 [0,35—1,25]	<0,01
1.2	Диапазон концентрации	0,1—1,0	0,6 — 2,0	—
2.1	Ср. показатели АТ к ГЛП	184,0 [165—195]	154,2 [134—175]	<0,05
2.2	Диапазон концентрации	160 — 200	110 — 198	—
3.1	Ср. показатели АТ к ОАЭ	388,6 [375—390]	311,5 [268—354]	<0,05
3.2	Диапазон концентрации	360 — 400	233 — 388	—
4.1	Средние показатели СОЭ	3,15 [3—5]	4,9 [3—7]	>0,05
4.2.	Диапазон показателей	2 — 7	2,0 — 12,0	—
5.1	Средние показатели ПЯЛ	5,2 [4,3—5,4]	6,7 [4,2—7,3]	<0,05
5.2	Диапазон показателей	4200—6600	4000 — 9000	—

Примечание. \* ПН — "Практические нормативы" — под этим термином следует понимать показатели СЭЕ, полученные у волонтеров с "нормальным диапазоном" показателей СОЭ и ПЯЛ

Диапазон концентрации ЛПС в группах с «физиологической нормой» и «практической нормой»

Концентрация ЛПС, EU/ml	Физиологическая норма		Практическая норма	
	Кол-во анализов	Процент	Кол-во анализов	Процент
0,1 – 0,2	26	47%	—	—
0,25 – 0,5	17	31%	—	—
0,6	10	18%	30	26%
1,0	2	4%	—	—
1,25	—	—	79	68%
2,0	—	—	7	6%
Итого	55	100%	116	100%

крови (табл. 3), их средние показатели возросли с 0,33 [0,24–0,54] до 1,09 [0,35–1,25] EU/ml ( $p < 0,01$ ). — Всего лишь у 26% студентов концентрация ЛПС (0,6 EU/ml) соответствовала ранее установленной норме, а у остальных она была значительно выше: 1,25 EU/ml у 68% и 2,0 EU/ml у 6% волонтеров. Трёхкратное увеличение концентрации ЛПС в сыворотке крови в изучаемой группе волонтеров, которую мы назвали «практической нормой» (ПН), по-видимому, и обеспечивает повышение провоспалительного фона, который проявляется в виде увеличения числа циркулирующих ПЯЛ (с 5,2 [4,3–5,4] до 6,7 [4,2–7,3];  $p < 0,05$ ), тенденции к увеличению СОЭ, существенного снижения интегральных показателей АЭИ (рис. 3).

Таким образом, представляется возможным констатировать, что общепринятый диапазон нормативных показателей СОЭ и числа ПЯЛ является явно завышенным, поскольку он включает в себя и хроническую воспалительную патологию в стадии ремиссии. Если следовать этой логике, то и более высокие средние показатели концентрации ЭТ (1,09 [0,35–1,25] EU/ml, в диапазоне от 0,6 до 2,0 EU/ml) при сниженной активности АЭИ, можно считать условно нормативными, т.е. «практической нормой», точнее — нормой для пациентов с хронической воспалительной патологией. Но поскольку такая имела место только у 92 из 116 волонтеров, а среди них находились и спортсмены, которые, как известно, менее подвержены хроническим заболеваниям, мы решили сделать выборку и проанализировать показатели СЭЕ у спортсменов в контексте с наличием у них хронических заболеваний. Среди 116 волонтеров находилось 11 физкультурников и лишь у двух из них имелось хроническое воспалительное заболевание (бронхит), т.е. лишь у 18% спортсменов, что было в 4 раза ниже общегрупповых. В связи с этим мы ожидали и более низких концентраций ЛПС в этой подгруппе, но это оказалось совсем не так. Они находились в том же диапазоне (от 0,6 до 2,0 EU/ml), а их средние показатели не отличались от общегрупповых и не имели даже тенденции к снижению. В связи с этим мы решили провести отдельное исследование, которое было осуществлено нами совместно с О.Н.Опаринной [10]. Исследовалась кровь 31 спортсмена высоких спортивных достижений в начале тренировочного процесса (легкоатлеты и триатлонисты), у которых определялись интегральные показатели СЭЕ (табл. 4).

Таким образом, для спортсменов характерны более высокие концентрации ЭТ в периферическом кровотоке, что необходимо учитывать в лабораторной аналитике.

Результаты исследования позволяют констатировать наличие нескольких вариантов нормативных показателей СЭЕ: «физиологические нормы», для которых характерны невысокие концентрации ЛПС при высокой ак-

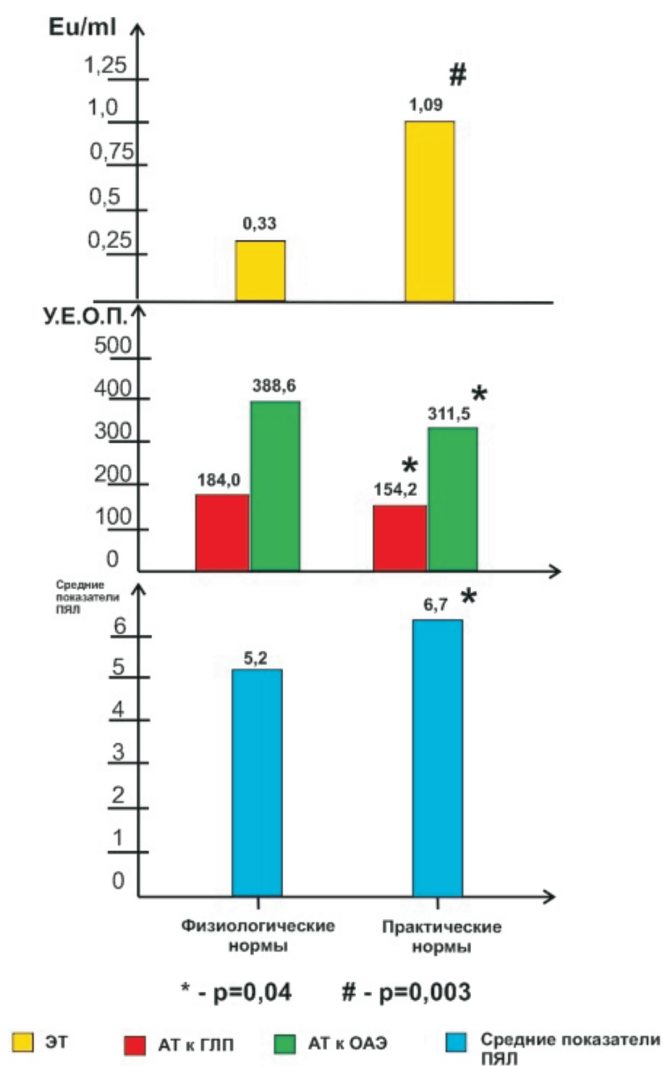


Рис. 3. Различия в показателях СЭЕ и численности пула циркулирующих ПЯЛ при физиологических и практических нормативных показателях.



тивности АЭИ и устойчивым функционированием иммунной системы; «практические нормы», со свойственными для них более высокой концентрацией ЭТ, сниженной активностью АЭИ и наличием хронического воспалительного процесса в стадии ремиссии. Между этими нормативами существуют и значимые различия в численности пула циркулирующих ПЯЛ, и тенденция к увеличению СЭЕ. Учитывая то обстоятельство, что среди ныне живущей популяции 18–45-летних людей мало кто отличается отсутствием хотя бы одного хронического заболевания (в стадии ремиссии) в качестве нормативных показателей СЭЕ для лабораторной аналитики следует принять «практические нормы», которые более соответствуют общепринятым нормативам клинического анализа крови и являются далеко не идеальными. Кроме того, при изучении роли СЭЕ в биологии человека следует учитывать и факт более высоких концентраций ЭТ у спортсменов, равно как возрастные и конституциональные аспекты, последним из которых посвящены следующие разделы исследования.

Для выявления возрастных особенностей в показателях СЭЕ была использована ограниченная выборка пациентов, которые на момент забора крови не имели острой воспалительной патологии и выявленных хронических заболеваний. Выборка осуществлялась из регистрацион-

ных лабораторных журналов (1999–2010) среди лиц, прошедших диспансеризацию или завершивших курс лечения по поводу того или иного заболевания. Из 3500 пациентов отвечали этим требованием только 146 чел. (4,2%), среди которых женского пола — 67 (46%), мужского — 79 (54%). Представленные в табл. 5 цифровые значения концентрации ЛПС и активности АЭИ свидетельствуют о том, что с возрастом увеличивается содержание ЭТ в общем кровотоке, тогда как с интегральными показателями активности АЭИ происходит обратное, они неуклонно уменьшаются.

Хорошо известно, что с возрастом уменьшается и способность иммунной системы реагировать повышением температуры тела на избыточно поступающий в кровоток ЛПС. Этот феномен получил название «эндотоксиновая толерантность», выраженность которой с возрастом нарастает, но сама способность к гипертермическому ответу на ЭА не утрачивается полностью даже в старческом возрасте. Сам факт того, что возрастное увеличение концентрации ЭТ в общей гемоциркуляции не сопровождается повышением активности интегральных показателей активности АЭИ и, более того, характеризуется их снижением, свидетельствует о частичной утрате способности иммунной системы реагировать на ЛПС. А с другой стороны, этот факт свидетельствует и о том, что для изучения

Таблица 4

**Сравнительная характеристика нормативных показателей СЭЕ**

Нормативные показатели	Спортивные нормы	Физиологические нормы	Практические нормы
Концентрация эндотоксина, EU/ml	1,44 [1,25–3,0]	0,33 ** [0,24–0,54]	1,09 # [0,35–1,25]
Концентрация АТ к ГЛП, у.е.о.п.	133,5 [115–165]	184,0 ** [165–195]	154,2 # [134–175]
Концентрация АТ к ОАЭ, у.е.о.п.	368,4 [325–395]	388,6 [375–390]	311,5 # [267–345]
Резервы связывания ЛПС*** гранулоцитами, %	2,5 [1,5–3,0]	4,58 * [4,1–6,1]	3,92 # [2,3–4,7]

Примечание. \*  $p < 0,05$  при сравнении спортивных и физиологических норм; \*\*  $p < 0,01$  при сравнении спортивных и физиологических норм; #  $p < 0,05$  при сравнении спортивных и практических норм; \*\*\* — резервы связывания оценивались по способности ПЯЛ связывать ЭТ в условиях *in vitro* в мазках периферической крови [5]

Таблица 5

**Диапазон концентрации ЭТ (их средние показатели) и уровень активности АЭИ в различных возрастных группах**

Возрастные группы, число обследованных	Концентрация в сыворотке		
	ЛПС, EU/ml	АТ к ГЛП, у.е.о.п.	АТ к ОАЭ, у.е.о.п.
1. От 2 до 11 лет, n = 25	0,1–0,6	200–250	400–450
Средние показатели	0,28 [0,2–0,4]	217,5 [208–232]	418,9 [401–433]
2. От 13 до 41, n = 53	0,3–1,0	160–200	340–410
Средние показатели	0,58 [0,3–0,75]	183,2 [172–190]	361,3 [245–389]
p (между группами 1 и 2)	<0,05	<0,05	<0,01
3. От 43 до 50, n = 32	0,3–1,25	150–170	320–350
Средние показатели	0,78 [0,6–1,0]	161,6 [155–165]	333,8 [325–338]
p (между группами 1 и 3)	<0,05	<0,01	<0,001
4. От 52 до 60, n = 36	0,6–1,25	130–160	260–330
Средние показатели	0,94 [0,6–1,0]	147,0 [134–150]	292,2 [280–310]
p (между группами 1 и 4)	<0,05	<0,01	<0,001

роли кишечного ЭТ в биологии человека необходимо и определение активности АЭИ.

Другим важным для лабораторной аналитики аспектом проблемы изучения роли СЭЕ в биологии человека является и конституциональный фактор, который ранее изучался нами на примере ожирения 1–2 степени [8, 15]. В этих исследованиях было обнаружено, что при ожирении диапазон показателей концентрации ЛПС значительно изменяется (от 1,5 до 3,0 EU/ml) и характеризуется более чем двукратным увеличением их средних величин при отсутствии повышения активности АЭИ. О чём может свидетельствовать этот факт? О наличии эндотоксиновой толерантности? — Вряд ли, поскольку для ожирения характерно повышение провоспалительного фона, в индукции которого роль ЛПС может быть ведущей [8, 9]. Ответы на поставленные вопросы могут быть получены в отдельных исследованиях, но сам факт более высокой концентрации ЭТ в периферической крови у лиц с предрасположенностью к ожирению (в том числе реализованной) необходимо учитывать при отборе кандидатов в волонтеры.

На следующем этапе исследования мы задались целью определить насколько часто показатели СЭЕ, характерные для возрастной нормы, встречаются у больных с различными заболеваниями, насколько им можно «верить» для определения роли кишечного ЛПС в общей патологии. Для достижения поставленной цели объектом

исследования явились больные самыми различными воспалительными и онкологическими заболеваниями.

Для острой воспалительной патологии характерно значительное повышение концентрации ЭТ и интегральных показателей АЭИ (табл. 6), что свидетельствует о наличии у волонтеров острой ЭА (ОЭА).

Для больных хронической воспалительной патологией также характерно повышение концентрации ЛПС в сыворотке периферической крови, но со снижением или с тенденцией к снижению концентрации АТ к ГЛП (при аднексите). Содержание АТ к ОАЭ существенно не отличалось от показателей возрастной нормы за исключением больных гепатитом С, у которых оно достоверно их превышало. Важным представляется отметить и тот факт, что ни у одного из больных как острой, так и хронической воспалительной патологией, по меньшей мере, два показателя СЭЕ (концентрация ЛПС и АТ к ГЛП) не соответствовали нормативным. Течение ЭА у волонтеров с хронической воспалительной патологией следует квалифицировать как хроническое (за исключением некоторых больных гепатитом С).

Не менее важными представляются факты, полученные при определении показателей СЭЕ у больных самыми различными хроническими аллергическими и аутоиммунными заболеваниями. Ни у одного из пациентов они не соответствовали показателям возрастной нормы. У всех волонтеров показатели концентрации ЛПС превы-

Таблица 6

Показатели СЭЕ при острой воспалительной патологии

Острая воспалительная патология, кол-во больных	Показатели концентрации СЭЕ		
	ЭТ, EU/ml	АТ к ГЛП, у.е.о.п.	АТ к ОАЭ, у.е.о.п.
Пиелонефрит, n = 13	2,58 [2,0–3,0]	224 [198–264]	728 [468–794]
Возрастная норма	0,63 [0,3–1,0]	178 [165–195]	372 [310–396]
Достоверность различий	<0,001	<0,05	<0,001
Бронхопневмония, n = 17	2,81 [2,3–3,0]	378 [300–415]	620 [394–668]
Возрастная норма	0,71 [0,3–1,0]	173 [160–184]	356 [305–387]
Достоверность различий	<0,001	<0,01	<0,01

Таблица 7

Показатели СЭЕ при хронической воспалительной патологии

Хроническая воспалительная патология, возраст и кол-во больных	Показатели системной эндотоксинемии		
	ЭТ, EU/ml	АТ ГЛП, у.е.о.п.	АТ ОАЭ, у.е.о.п.
Аднексит, 21–45 лет, n = 39	2,44 [1,25–3,0]	131 [120–145]	351 [332–387]
Возрастная норма	0,62 [0,25–1,0]	175 [140–189]	344 [315–370]
Достоверность различий	<0,001	<0,05	>0,05
Гепатит С, 22–52, n = 31	3,03 [2,5–3,5]	184 [120–232]	409 [369–416]
Возрастная норма	0,67 [0,3–1,0]	164 [153–171]	347 [330–367]
Достоверность различий	<0,001	>0,05	<0,05
Увеит вирус этиологии, 22–57, n = 47	2,49 [2,0–3,0]	128 [112–143]	287 [245–316]
Возрастная норма	0,94 [0,6–1,0]	147 [145–153]	292 [279–321]
Достоверность различий	<0,001	>0,05	>0,05
Увеит неясной этиол, 21–60, n = 62	3,17 [2,5–3,5]	133 [110–167]	299 [227–350]
Возрастная норма	0,94 [0,6–1,0]	147 [145–153]	292 [279–321]
Достоверность различий	<0,001	>0,05	>0,05

Показатели СЭЕ при аллергиях и аутоиммунных заболеваниях

Хронические заболевания аллергического и аутоиммунного генеза (ремиссия), кол-во больных	Показатели концентрации СЭЕ		
	ЭТ, ЕУ/ml	АТ к ГЛП, у.е.о.п.	АТ к ОАЭ, у.е.о.п.
Крапивница, n = 13	2,27 [2,0–2,5]	120 [102–126]	454 [414–478]
Возрастная норма	0,63 [0,25–1,0]	178 [164–193]	372 [356–386]
Достоверность различий	<0,05	>0,05	<0,05
Атопический дерматит, n = 13	1,77 [2,0–2,5]	302 [290–377]	191 [178–210]
Возрастная норма	0,68 [0,25–1,0]	174 [154–190]	358 [345–368]
Достоверность различий	>0,05	<0,05	<0,05
Ревматоидный артрит С+, n = 17	2,44 [2,0–3,0]	275 [264–296]	464 [445–470]
Возрастная норма	0,58 [0,25–1,0]	193 [154–210]	395 [378–425]
Достоверность различий	<0,05	>0,05	>0,05
Ревматоидный артрит С-, n = 10	2,55 [2,0–3,0]	380 [340–410]	497 [476–510]
Возрастная норма	0,5 [0,25–1,0]	198 [167–204]	400 [380–434]
Достоверность различий	>0,05	>0,05	>0,05
Сахарный диабет 1 типа, n = 45	2,89 [2,0–3,5]	Не определялись	
Возрастная норма	0,4 [0–0,6]	—	—
Достоверность различий	<0,0001	—	—

шали нормативные. Её средние показатели либо достоверно отличались от возрастной нормы, либо имели тенденцию к повышению, аналогичную картину мы наблюдали и в отношении АТ к ГЛП (за исключением хронической крапивницы, где имела место тенденция к снижению концентрации). Что же касается показателей концентрации АТ к ОАЭ, то они повышаются или имеют тенденцию к повышению, за исключением больных атопическим дерматитом, у которых имеет место обратное — существенное снижение. Не имея цели (в рамках настоящего исследования) и возможности (в силу малочисленности выборки) подробно обсуждать полученные результаты, представляется возможным констатировать, что у больных данной группы имеет место ЭА, которая носит, как правило, подострое течение.

Особый интерес представила группа онкологических больных (в различных стадиях онкогенеза), поскольку ранее нами был обнаружен очень важный факт. Для «ранней онкологии» характерны очень высокие концентрации АТ к ГЛП и ОАЭ [1], что косвенно (так как концентрация ЛПС не определялась) могло свидетельствовать о повышении уровня ЭТ в крови у больных с ранними стадиями заболеваний. Результаты исследования подтвердили это предположение (табл. 9), поскольку показали наличие ЭА у всех больных раковыми заболеваниями в 1–2 стадиях их развития<sup>3</sup>, со средними показателями, в 3–4 превышающими нормативные, которые продолжали увеличиваться по мере прогрессирования опухолевого процесса, практически удваиваются во второй стадии при стабильно повышенной активности АЭИ. Этот факт заслуживает особого внимания и отдельного изучения, поскольку предшествует каким-либо изменениям показателей общего клинического анализа крови и температуры тела, может свидетельствовать об участии ЛПС в онкогенезе, по-

зволяет использовать интегральные показатели активности АЭИ для раннего выявления раковых заболеваний. Для больных находящихся в 3-й стадии развития ракового процесса также характерны очень высокие концентрации ЭТ в периферической крови и резкий «обвал» показателей активности АЭИ, цифровые величины которых приближаются или соответствуют показателям возрастной нормы. Последнее свидетельствует об очень важном факте: для изучения (в клинических условиях) роли ЛПС в биологии человека необходимо определять не только концентрацию ЭТ в общем кровотоке, но и интегральные показатели активности АЭИ, что находит своё подтверждение и в нижеприводимых результатах исследования ВИЧ-инфекции, являющейся серьёзным фактором риска развития онкологических заболеваний, выявляемых у 40% больных СПИД.

Обследование ВИЧ-инфицированных волонтеров<sup>4</sup> (различных стадий развития заболевания) позволило выявить одного (в 0,7%) пациента (женщина 21 года с третьей стадией ВИЧ), у которого все три показателя СЭЕ соответствовали нормативным, при абсолютно «спокойных» показателях клинического анализа крови. Но что ещё более удивило нас, это тот факт, что, в отличие от предыдущих групп, у 44 волонтеров (в 31,7%) концентрация ЭТ соответствовала возрастной норме, при этом два других показателя СЭЕ от нормативных значительно отличались. В связи с этим, мы решили разделить ВИЧ-инфицированных на две группы: с концентрацией ЛПС соответствующей возрастной норме (1 группа) и с превышающей её (вторая группа), для того чтобы сравнить другие групповые показатели СЭЕ и возможные различия в концентрациях интерлейкина-1 (ИЛ-1), которая может определять базисный уровень провоспалительного фона (табл. 10, рис. 4).

<sup>3</sup> У всех 37 больных 1 и 2 стадий заболевания впервые онкологический диагноз был поставлен в нашей Клинике в результате профилактических обследований.

<sup>4</sup> Среди 139 обследованных с ВИЧ-инфекцией: с первой стадией — 43 (31%), «4а» — 44 (32%), «4б» — 35 (35%), «5» — 2 (1%).

Показатели СЭЕ у больных раком различной локализации и стадии развития заболевания

	Онкологические заболевания, возраст и число больных	Показатели системной эндотоксинемии		
		ЛПС, ЕУ/мл	АТ к ГЛП, у.е.о.п.	АТ к ОАЭ, у.е.о.п.
1.	Рак различной локализации*, n = 49	3,93 [3,0–4,5]	451 [410–475]	546 [513–577]
	Возрастная норма 35–60 лет	0,72 [0,5–0,75]	167 [160–170]	338 [315–356]
Достоверность различий		<0,01	<0,01	<0,05
1.1	Первая стадия, 35–57 лет, n = 13	2,73 [2,5–3,0]	546 [530–567]	580 [570–587]
1.2	Вторая стадия, 38–59 лет, n = 24	4,48 [3,0–5,0]	540 [510–570]	607 [595–610]
Достоверность различий		<0,01	>0,05	>0,05
1.3	Третья стадия, 37–60 лет, n = 12	4,13 [3,5–4,0]	171 [162–180]	388 [370–392]
Достоверность различий		>0,05	<0,01	<0,01
Примечание. * раки: молочной железы (17), желудка (13), лёгких (7), щитовидной (7) и поджелудочной (3) желёз и языка (2)				

Таблица 10

Межгрупповые различия в показателях СЭЕ и концентрации ИЛ-1

	1 группа	2 группа	p
Количество больных, n = 139	44	95	
Концентрация ЛПС, Еу/мл	0,48 [0,38–0,76]	3,84 [2,32–4,84]	<0,001
Концентрация АТ к ГЛП, у.е.о.п.	227,5 [98,5–306,5]	137 [77–195]	<0,05
Концентрация АТ к ОАЭ, у.е.о.п.	213,5 [138–351]	215 [136–332]	>0,05
Концентрация ИЛ-1, пг/мл	28 [15,7–40]	43,0 [26–78]	<0,001

Результаты исследования подтвердили предположенную нами способность СЭЕ определять уровень провоспалительного фона прямой зависимостью между концентрациями ЭТ и ИЛ-1. Однако более важным для настоящего исследования является факт обнаруженной обратной зависимости между концентрациями ЛПС и АТ к ГЛП, что свидетельствует о том, что для изучения роли СЭЕ в общей патологии необходимо использовать и показатели активности АЭИ.

### Заключение

Системная эндотоксинемия (СЭЕ) как базисный элемент управления адаптивными системами организма была постулирована более двадцати лет тому назад [5], а сама возможность её участия в процессе регуляции активностью иммунитета и индукции воспаления (при избытке ЛПС в гемодинамике, названного эндотоксиновой агрессией (ЭА) [6]), была продемонстрирована результатами клинических исследований [2–4, 14, 15], в которых в качестве нормативных показателей СЭЕ использовались цифровые показатели, близкие к идеальным, поскольку получены они были при изучении сыворотки крови «абсолютно здоровых», социально успешных и без вредных привычек, волонтеров в возрасте от 30 до 45 лет, имевших долгоживущих предков. Однако диапазоны цифровых показателей клинического анализа крови (ПЯЛ и СОЭ) у строго отобранной нами группы волонтеров значительно отличались от общепринятых, что побудило нас ещё раз вернуться к этой проблеме, значительно расширив контингент обследуемых как в возрастном аспекте, так и за счёт включения в их число волонтеров с наличием хронических заболеваний в стадии ремиссии. На первом этапе исследования мы решили повторить (спустя 15 лет) исследование, которое показало,

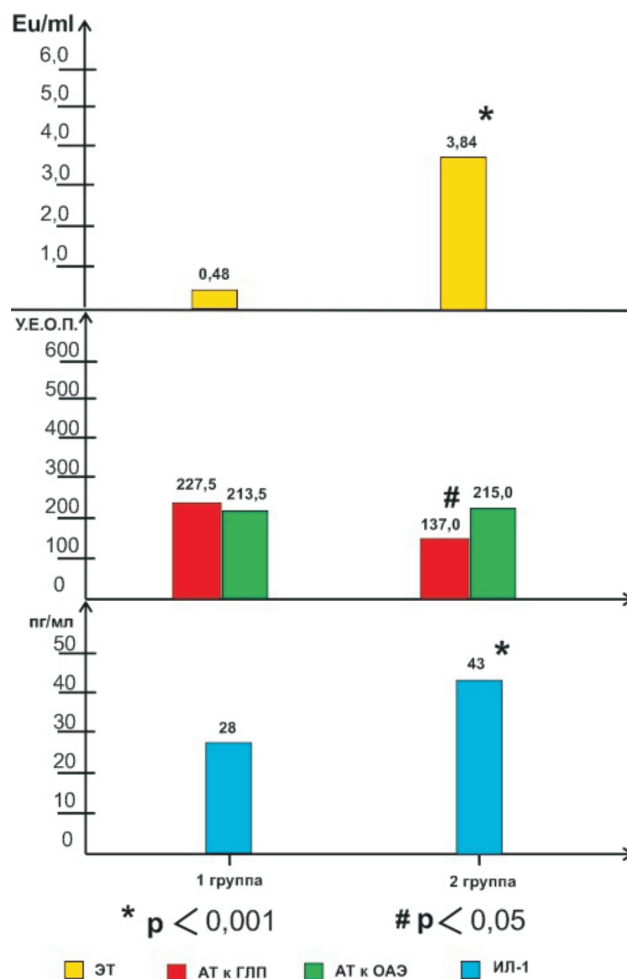


Рис. 4. Межгрупповые различия в показателях СЭЕ и концентрации ИЛ-1.



что у аналогичной группы волонтеров за этот период времени произошли существенные изменения в интегральных показателях СЭЕ в сторону увеличения концентрации ЭТ и уменьшения содержания АТ к ГЛП и ОАЭ, повлекшее за собой корректировку границ нормы, диапазон которой мы обозначили как «физиологические нормы» (ФН) СЭЕ.

Таким образом, предпринятое нами расширение контингента волонтеров за счёт лиц, имеющих различные воспалительные заболевания в стадии стойкой ремиссии, общепринятые лабораторные показатели которых находились в диапазоне нормативных, позволили установить иные нормативные показатели, которые были обозначены нами как «практические нормы» (ПН) СЭЕ. Они значительно отличались от ФН в сторону увеличения показателей концентрации ЛПС и снижения активности АЭИ. Используя именно этот контингент волонтеров в качестве объекта исследования был установлен очень важный факт — с возрастом происходит постепенное увеличение концентрации ЛПС в сыворотке периферической крови и снижение интегральных показателей АЭИ (рис.5), что по-видимому, является проявлением нарастающей по ме-

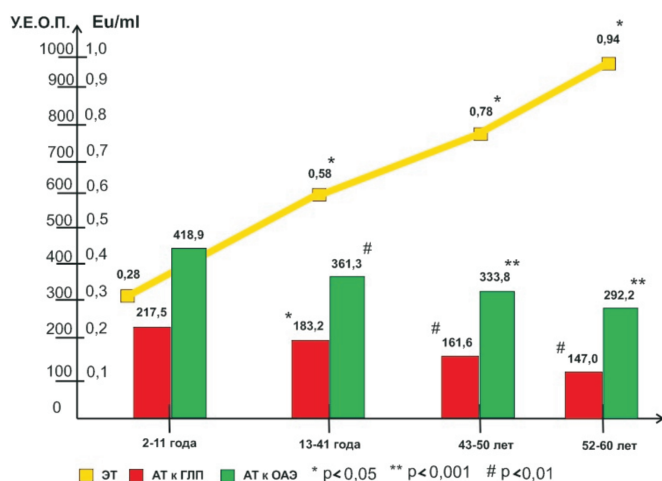


Рис. 5. Динамика изменения интегральных показателей СЭЕ с возрастом.

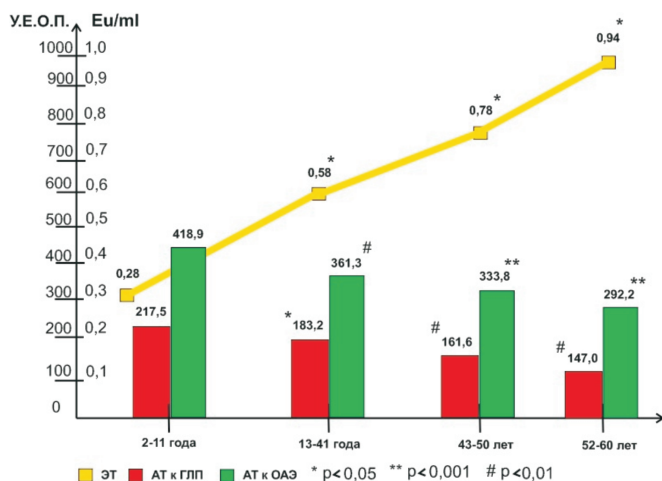


Рис. 6. Сравнительная характеристика различий в нормативных показателях СЭЕ.

ре старения эндотоксиновой толерантности, которая проявляется в виде хронической ЭА и отсутствия способности организма реагировать на избыток ЭТ повышением температуры тела.

Для изучения роли СЭЕ в биологии человека и формирования контингента волонтеров необходимо учитывать ещё ряд факторов, а именно: конституциональный, требующий отдельного исследования, и «спортивный».

Рис. 6 достаточно убедительно иллюстрирует различия в показателях СЭЕ, которые позволяют выделять три их нормативных варианта: «физиологические нормы» (к которым необходимо стремиться каждому из нас), «практические нормы» (в рамках которых реализуется процесс старения организма) и «спортивные нормы», которые являются платой за реализованное стремление к успеху. В заключение хотелось бы подчеркнуть, что настоящее исследование является первой и далеко не последней попыткой определения нормативных показателей СЭЕ, которые ждут своего исследователя.

### Список литературы

1. Аниховская И.А. Выявление групп риска, выбор тактики обследования и оценка эффективности лечения различных заболеваний по показателям антиэндотоксинового иммунитета: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — М., 2001. — 18 с.
2. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндотоксиновая составляющая ее лечения // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2007. — №1. — С. 12—14.
3. Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Иванов В.Б., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии (новые перспективы профилактики). — М., 2007. Серия: Новые лечебно-диагностические технологии. — Т. 2. — 143 с.
4. Чижиков Н.В., Лиходед В.Г., Светухин А.М., Яковлев М.Ю. Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей. — Пенза, 2002.
5. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксемия в физиологии и патологии человека: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 1993.
6. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза человека и животных // Успехи сов. биологии. — 2003. — №1. — С. 31—40.
7. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление. Дерматология. Национальное руководство. Краткое издание. 2013. Глава 8. — С. 70—76.
8. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Yu. Endotoxin Theory of Atherosclerosis // Human Physiology. — 2015. — Vol. 41, №1. — P. 89.
9. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., Yakovlev M.Yu. Endotoxin Is a Component in the Pathogenesis of Chronic Viral Diseases // Human Physiology. — 2015. — Vol. 41, №3. — P. 328.
10. Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M. and Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome // Human Physiology. — 2006. — Vol. 32, №2. — P. 200.
11. Cani D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // Diabetes. — 2007. — Vol. 56, №7. — P. 1761—1772.
12. Lassenius M.I., Pietilainen K.H., Kaartinen K. et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34, №8. — P. 1809—1815.
13. Medzhitov R., Janeway C.A Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response // Curr. Opin. Immunol. — 1997. — Vol. 9. — P. 4—9.
14. Meshkov M.V., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin in regulation of hemostasis activity and

in pathogenesis of the DIC syndrome // Human Physiology. — 2005. — Vol. 31, №6. — P. 700.

15. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport // Human Physiology. — 2012. — Vol. 38, №6. — P. 649.

16. Rietschel E., Westphal O. Endotoxin: Historical Perspectives // Endotoxin in Health and Disease / ed. by H.Bode, S.Opal, S.Vogel, D.Morrison. — New York — Basel, 1999. — P. 1–30.

17. Westphal O. Bacterial Endotoxins // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. — 1975. — Vol. 49. — P. 1–37.

*Посылана 08.12.2014*

## References

1. Anihovskaja I.A. Vyjavlenie grupp riska, izbor taktiki obsledovaniya i ocenka jeffektivnosti lecheniya razlichnyh zabollevanij po pokazateljam antijendotoksinovogno immunitet: Avtoref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni k.m.n. — M., 2001. — 18 s.

2. Vyshegurov Ja.H., Anihovskaja I.A., Batmanov Ju.E., Jakovlev M.Ju. Kischechnyj jendotoksin v patogeneze vospalitel'noj patologii glaza i antijendotoksinovaja sostavljajushhaja ee lecheniya // Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. — 2007. — №1. — S. 12–14.

3. Meshkov M.V., Gataullin Ju.K., Ivanov V.B., Jakovlev M.Ju. Jendotoksinovaja agressija kak prichina posleoperacionnyh oslozhnenij v detskoj hirurgii (novye perspektivy profilaktiki). — M., 2007. Serija: Novye lechebno-diagnosticheskie tehnologii. — T. 2. — 143 s.

4. Chizhikov N.V., Lihoded V.G., Svetuhin A.M., Jakovlev M.Ju. Jendotoksin kischechnoj mikroflory v klinike i patogeneze hronicheskoy ishemii nizhnih konechnostej. — Penza, 2002.

5. Jakovlev M.Ju. Sistemnaja jendotoksinemija v fiziologii i patologii cheloveka: Avtoref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni d.m.n. — M., 1993.

6. Jakovlev M.Ju. «Jendotoksinovaja agressija» kak predbolezni ili universal'nyj faktor patogeneza cheloveka i zhivotnyh // Uspehi sov. biologii. — 2003. — №1. — S. 31–40.

7. Jakovlev M.Ju. Kischechnyj jendotoksin i vospalenie. Dermatologija. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. 2013. Glava 8. — S. 70–76.

8. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Yu. Endotoxin Theory of Atherosclerosis // Human Physiology. — 2015. — Vol. 41, №1. — P. 89.

9. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., Yakovlev M.Yu. Endotoxin Is a Component in the Pathogenesis of Chronic Viral Diseases // Human Physiology. — 2015. — Vol. 41, №3. — P. 328.

10. Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M. and Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome // Human Physiology. — 2006. — Vol. 32, №2. — P. 200.

11. Cani D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // Diabetes. — 2007. — Vol. 56, №7. — P. 1761–1772.

12. Lassenius M.I., Pietilainen K.H., Kaartinen K. et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34, №8. — P. 1809–1815.

13. Medzhitov R., Janeway C.A Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response // Curr. Opin. Immunol. — 1997. — Vol. 9. — P. 4–9.

14. Meshkov M.V., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin in regulation of hemostasis activity and in pathogenesis of the DIC syndrome // Human Physiology. — 2005. — Vol. 31, №6. — P. 700.

15. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport // Human Physiology. — 2012. — Vol. 38, №6. — P. 649.

16. Rietschel E., Westphal O. Endotoxin: Historical Perspectives // Endotoxin in Health and Disease / ed. by H.Bode, S.Opal, S.Vogel, D.Morrison. — New York — Basel, 1999. — P. 1–30.

17. Westphal O. Bacterial Endotoxins // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. — 1975. — Vol. 49. — P. 1–37.

*Received 08.12.2014*

## ***The normative data of systemic endotoxemia as the basic element of role definition of lipopolysaccharides of gut organisms in general pathology***

**Salakhov I.M.<sup>1,2</sup>, Anihovskaya I.A.<sup>1,2</sup>, Maysky I.A.<sup>2</sup>, Markelova M.M.<sup>2</sup>,  
Okorokov P.L.<sup>2</sup>, Hasanova G.R.<sup>2,3</sup>, Jurkiv V.A.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> — Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 125315, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — Institute of General and Clinical Pathology RANS, CJSC «Clinical Diagnostic Society»

<sup>3</sup> — Kazan State Medical University and Republican Center for Prevention and Control of AIDS and Infection diseases, Kazan

<sup>4</sup> — Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology»

of the Federal Service on Customer's Rights Protection and Human Well-being Surveillance

*A new data about lipopolysaccharides of the gram-negative bacterium which play an important role in physiology and nosogenesis of the human diseases of the prime importance whether contagious or non-contagious genesis has been lately received. It shows the necessity of the more profound study of systemic endotoxemia. The results of conducted research determine the existence of several variants of normative data of systemic endotoxemia (SEA), including age and constitutional peculiarities. There were conducted some researches of patients with a great variety of several inflammatory and oncology diseases with the purpose of study of age peculiarities of SEA data.*

**Key words:** systemic endotoxemia, endotoxin, lipopolysaccharides, antiendotoxin immunity, performance standards